

ОСТРА ДЕМИЕЛИНИЗИРАЩА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ, АСОЦИИРАНА СЪС SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИЯ

Мирена Вълкова^{1,2}, Елена Цолова¹, Тодор Кунчев^{1,2}, Делян Овчаров^{1,2}, Юлиан Цветанов^{1,2}, Велина Гергелчева^{1,2}

¹ Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“, София, България

² Катедра по Неврология, психиатрия, физиотерапия и рехабилитация, превантивна медицина и обществено здраве, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“

ACUTE DEMYELINATING POLYNEUROPATHY, ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

Mirena Valkova^{1,2}, Elena Colova¹, Todor Kunchev^{1,2}, Delyan Ovcharov^{1,2},
Julian Tsvetanov^{1,2}, Velina Guergeltcheva^{1,2}

¹ Neurology Clinic, University Hospital „Sofamed“, Sofia, Bulgaria

² Department of Neurology, Psychiatry, Physiotherapy and Rehabilitation,
Preventive Medicine, and Public Health, Faculty of medicine,
Sofia University „St. Kliment Ohridski“

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 is more often associated with different neurological diseases, including acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP).

Clinical case: We presented a case report of 48 years old patient with SARS-CoV-2 associated AIDP. He had almost simultaneously development of syndromes of flaccid paralysis of legs, bilateral facial myokymias and mild swallowing disturbances and acute coronavirus 19 infection. There was albumin-cytological dissociation in cerebrospinal fluid and electroneurographic data for AIDP. The treatment with intravenous immunoglobuline (IvIg), Ceftriaxone and low-molecular heparine led to reduction of paresis, swallowing disturbances and myokymias. The patient was dehospitalized only with sensory problems.

Conclusions: SARS-CoV-2 is associated with different neurological diseases, including AIDP. The clinical picture of SARS-CoV-2 associated AIDP is similar to classical AIDP, excluding shorter interval between infection syndromes and development of flaccid palsy, lack of anti-ganglioside antibodies and more frequent development of respiratory problems and thrombosis. In such cases, early IvIg treatment and prophylaxis with low-molecular heparine are suggested.

KEY WORDS: acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, SARS-CoV-2

РЕЗЮМЕ

Въведение: SARS-CoV-2 инфекцията все по-често се асоциира с разнообразни неврологични нарушения, включително остра демиелинизираща полиневропатия (ОДПН).

Клиничен случай: Представяме клиничен случай на пациент на 48 год. с вероятна SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, с почти едновременно развитие на симптоми на вяла пареза за долни крайници, лицеви миокимии и леки гълтателни нарушения и остра коронавирус 19 инфекция. При пациента се отчете албуминоклетъчна дисоциация в ликвор и електроневрографски данни за ОДПН. Проведеното лечение с интравенозен имуноглобулин, цефтриаксон, нискомолекулни хепарини доведе до редукция на паретичните прояви, гълтателните нарушения и миокимии, като при дехоспитализацията при па-

циентът се наблюдава само остатъчни сетивни прояви.

Заклучение: SARS-CoV-2 инфекцията се асоциира с разнообразни неврологични заболявания, включително ОДПН. Клиничната картина на SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН не се отличава значимо от класическата картина на ОДПН, с изключение на малко по-късия интервал между симптомите на инфекцията и проявите на вяла парализа, липсата на класически антиганглиозидни антитела, по-честото развитие на дихателни нарушения и тромботични инциденти. В тези случаи се препоръчва ранна терапия с IvIg, при профилактика с нискомолекулни хепарини, с оглед високия тромботичен риск.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остра възпалителна демиелинизираща полиневропатия, SARS-CoV-2

ВЪВЕДЕНИЕ

Острата демиелинизираща полирадикулоневропатия (ОДПН) е придобита имунно-медирана еднофазна полирадикулоневропатия с остро или подостро начало (развитие до 4 седмици), характеризираща се с прогресираща двустранна слабост за крайниците и хипо или арефлексия (2). Заболеваемостта е средно около 1-2/100000 души (10, 13). Мъжете се засягат 1.5 до 1.78 пъти по-често, отколкото жените (10). Заболяването в болшинството от случаите се развива 2 до 4 седмици след респираторни или гастроинтестинални инфекции (5) и особено *Campylobacter jejuni* (6, 11), оперативни интервенции (7, 11), приложение на ваксини (12) и моноклонални антитела (1), както и в хода на някои неоплазми (7, 8).

Напоследък, обаче, във връзка с пандемията от SARS-CoV-2, се натрупват данни за асоциация между ОДПН и SARS-CoV-2 инфекция (4).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на 48 год. мъж с данни за ОДПН и SARS-CoV-2 инфекция.

Болният развива симптоми на мускулна болка, последвана от прогресираща мускулна слабост за долни крайници, изтръпване на четирите крайника, леки гълтателни нарушения и двустранни лицеви потрепвания, на фона на субфебрилитет, без втрисания и загуба на обоняние, около седмица преди хоспитализацията в нашата Клиника по неврология.

При постъпването в клиниката е афебрилен, в добро общо състояние, с лека артериална хипертензия (артериално налягане 150/90 mmHg) и тахикардия (сърдечна честота 105 /мин). Неврологичният преглед показва аносмия, изявени билатерални лицеви миокимии, леко затруднено преглъщане на твърди и течни храни, както и двустранна умерена по тежест проксимална и дистална мускулна слабост за долни крайници с промяна в походката (включително при ходене по равен терен), съчетани с арефлексия, потисната дълбока сетивност и дистални парестезии за 4-те крайника. В хода на пролежа-

ването – няколкократно със субфебрилитет, особено във вечерните и ранни сутрешни часове (температура до 37.5°C), както и хипертензивни реакции с артериално налягане до 160/100 mmHg, при липса на установена артериална хипертензия в миналото.

От изследванията – данни за лека лимфопения и завишаване на С-реактивен протеин, при нормални биохимични показатели, включително креатин-фосфокиназа, лактат-деhidрогеназа, нормални стойности на имуноглобулини и липса на серологични данни за остра инфекция с Varicella-Zoster Virus и Herpes Simplex Virus 1/2, отрицателен тест за Human immunodeficiency virus. Наличието на субфебрилитет и аносмия, на фона на пандемия от SARS-CoV-2, наложи изследване с Polymerase Chain Reaction (PCR) за търсене на рибонуклеинова киселина на SARS-CoV-2 – пробата при пациента бе положителна.

Приложената лумбална пункция показва белтъчно-клетъчна дисоциация – ликворен белтък 2,549 g/l, при нормален брой на клетки, нормални стойности на ликворна захар и електролити.

Рентгеновата находка на белия дроб е негативна.

Електроневрографията (виж табл. 1) е с данни за остра демиелинизираща полиневропатия.

Таблица 1. Електроневрографски данни.

	Латенция (msec)	Амплитуда (mV)	Площ (mVxms)	Скорост (m/sec)
Abductor digiti minimi (ulnaris)				
китка	3.0	7.2	33.7	
лакът	6.7	7.3	33.9	54.3
аксила	9.2	6.9	32.0	47.6
Abductor pollicis brevis (medianus)				
китка	6.1	4.3	20.9	
лакът	11.0	3.9	19.8	43.0
аксила	12.7	4.2	21.6	45.5
Abductor hallucis (tibialis)				
медиален малеол	7.4	7.3	18.0	
задколянна ямка	18.8	6.4	27.4	37.6
Extensor digitorum brevis (peroneus)				
стъпало	3.8	1.9	11.2	
глава фибула	12.8	1.6	10.2	35.7
задколянна ямка	14.8	2.1	9.5	37.7

На база на клиничната картина (остра вяла билатерална пареза с арефлексия, възбудна симптоматика за двата лицеви нерва и леки гълтателни нарушения), наличието на подкрепящи данни от електроневрографията и ликворното изследване се прие диагноза ОДПН и се започна терапия с интравенозен имуноглобулин (IvIg) по протокол. Предвид активната инфекция със SARS-CoV-2, се приложи двуседмичен курс с нискомолекулни хепарини, Ceftriaxone, Магнезиеви препарати, ниски дози кортикостероиди (Dexamethasone 4 mg/дневно), хипотензива и активно проследяване на жизнени показатели. По време на лечението с IvIg не се отчетоха значителни странични реакции, с изключение на леко зачервяване около мястото на приложение на медикамента, което наложи по-чести смени на венозния път.

На 3-тия ден от приложението на IvIg се отчете подобрене в гълтателната функция и редукция на миокимите. Постепенно се подобри походката, като при дехоспитализацията се отчете почти пълна редукция на мускулната слабост в долните крайници (нормална походка), при персистиране на арефлексия и сетивни нарушения. Болният се изписа трайно афебрилен, с добри хемодинамични показатели.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящата пандемия от SARS-CoV-2 все повече се асоциира с разнообразни увреждания на нервната система, в т.ч. и с ОДПН. Самият механизъм на развитие на ОДПН при SARS-CoV-2 е неясен, но се предполага кръстосана реакция между вирусни и перифернонервни ганглиозиди по типа на молекулярната мимикрия (4). Изглежда, обаче, че автоимунният процес не се тригерира от по-специфичните за ОДПН антиганглиозидни антитела (9).

По съвременни данни, SARS-CoV-2-асоциираната ОДПН се проявява в 90% от случаите при пациенти над 50 години със средна възраст на проява 58.7 год. (4), като изглежда средният интервал между заболяването и изявата на симптомите е около 11 дни (4, 9). Нашият пациент е малко по-млад (48 год.) и на практика симптомите на SARS-CoV-2 инфекцията и началните прояви на ОДПН се развиват едновременно.

Клиничната картина на заболяването не се отличава съществено от проявите на не-SARS-CoV-2-асоциираната ОДПН, въпреки че при пациентите със SARS-CoV-2 се съобщават по-често тромботични усложнения и нарушена дихателна функция (4, 9). SARS-CoV-2 се асоциира с протромботична коагулопатия, следствие на вирус индуцирани и автоимунни механизми на дисрегулация между системите на коагулация и фибринолиза и развитие на ендотелна увреда (3). Тези данни следва да се вземат предвид при пациентите със SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, предвид недостатъчната двигателна активност (породена от парезата и рискова за развитие на венозни тромбози) и приложението на IvIg. За щастие, на фона на нискомолекулни хепарини, нашият болен не прояви сериозни тромботични усложнения в хода на заболяването и терапията. Нашият пациент имаше класически прояви на ОДПН, с изключение на двустранните миокимии, вероятно като израз на двустранна възбуда на лицевите нерви, при него не се отчетоха данни за дихателни нарушения.

По отношение на електроневрографията, по-честата форма на SARS-CoV-2-асоциираната остра имуномедирана придобита полиневропатия е ОДПН (както в нашия случай), като под 10% от случаите са с аксонални форми на заболяването (4, 9).

Албумино-клетъчна дисоциация се наблюдава в около 3/4 от описаните случаи със SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН, при негативен ликворен PCR (4, 9). Ликворното изследване в нашия случай също показва явна белтъчно-клетъчна дисоциация (висок ликворен протеин и нормален брой клетки в ликвора), PCR за SARS-CoV-2 в ликвор, както и ликворна електрофореза не сме прилагали. Не бяха изследвани и антиганглиозидни антитела.

Болният отговори добре на терапията с IvIg, с пълна редукция на миокимите, гълтателните нарушения и парезата за долните крайници, като потвърждение на препоръките за ранно приложение на IvIg при SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН (4, 9). Останалата терапия следваше протокола за лечение на пациенти с коронавирус 19 инфекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SARS-CoV-2 инфекцията се асоциира с разнообразни неврологични заболявания, включително ОДПН. Клиничната картина на SARS-CoV-2-асоциирана ОДПН не се отличава значимо от класическата картина на ОДПН, с изключение на малко по-късия интервал между симптомите на инфекцията и проявите на вяла парализа, липсата на класически антиганглиозидни антитела, по-честото развитие на дихателни нарушения и тромботични инциденти. В тези случаи се препоръчва ранна терапия с IVIg, при профилактика с нискомолекулни хепарини, с оглед високия тромботичен риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alberola-Amores, F.J., Navarro-Canto, L., Gonzalez-Ferrandez, J.A. Miller Fisher syndrome following treatment with certolizumab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Neurol*. 2017, 65, 6, 286-288.
2. Asbury, A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1990, 27, Suppl, S21-24.
3. Colling, M.E., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020, 25, 5, 471-478.
4. Caress, J.B., Castoro, R.J., Simmons, Z., Scelsa, S.N., Lewis, R.A., Ahlawat, A., Narayanaswami, P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020, 62, 4, 485-491.
5. Esposito, S., Longo, M.R. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017, 16, 1, 96-101.
6. Fiedoruk, K., Daniluk, T., Rozkiewicz, D., Oldak, E., Prasad, S., Swiecicka, I. Whole-genome comparative analysis of *Campylobacter jejuni* strains isolated from patients with diarrhea in northeastern Poland. *Gut Pathog*. 2019, 11, 32.
7. Hocker, S., Nagarajan, E., Rubin, M., Wijedicks, E.F.M. Clinical factors associated with Guillain-Barré syndrome following surgery. *Neurol Clin Pract*. 2018, 8, 3, 201-206.
8. Kanaji, N., Kume, K., Mizoguchi, H., Inoue, T., Watanabe, N., Nishiyama, N., Kadowaki, N., Ishii, T. Subacute Sensorimotor Neuropathy Accompanied by Anti-ganglioside GM1 Antibody in a Patient with Lung Cancer. *Intern Med*. 2018, 57, 22, 3289-3292.
9. Uncini, A., Vallat, J.M., Jacobs, B.C. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020, 91, 10, 1105-1110.
10. Yoshikawa, H. Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome. *Brain Nerve*. 2015, 67, 11, 1305-1311.
11. Wachira, V.K., Peixoto, H.M., de Oliveira, M.R.F. Systematic review of factors associated with the development of Guillain-Barré syndrome 2007-2017: what has changed? *Trop Med Int Health*. 2019, 24, 2, 132-142.
12. Wajih Ullah, M., Qaseem, A., Amray, A. Post Vaccination Guillain Barre Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2018, 10, 4, e2511.
13. Willison, H.J., Jacobs, B.C., van Doorn, P.A. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016, 388, 10045, 717-727.

Адреси за кореспонденция:

д-р Мирена Пламенова Вълкова

Клиника по неврология, Университетска болница „Софиямед“

бул. Г.М. Димитров 16, София

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM: +359 898782372

Correspondence address:

Mirena Plamenova Valkova, MD

Clinic of Neurology, Sofamed University Hospital,

16, G.M. Dimitrov blvd., Sofia

e-mail: dr.plamenova@gmail.com

GSM +359 898782372