

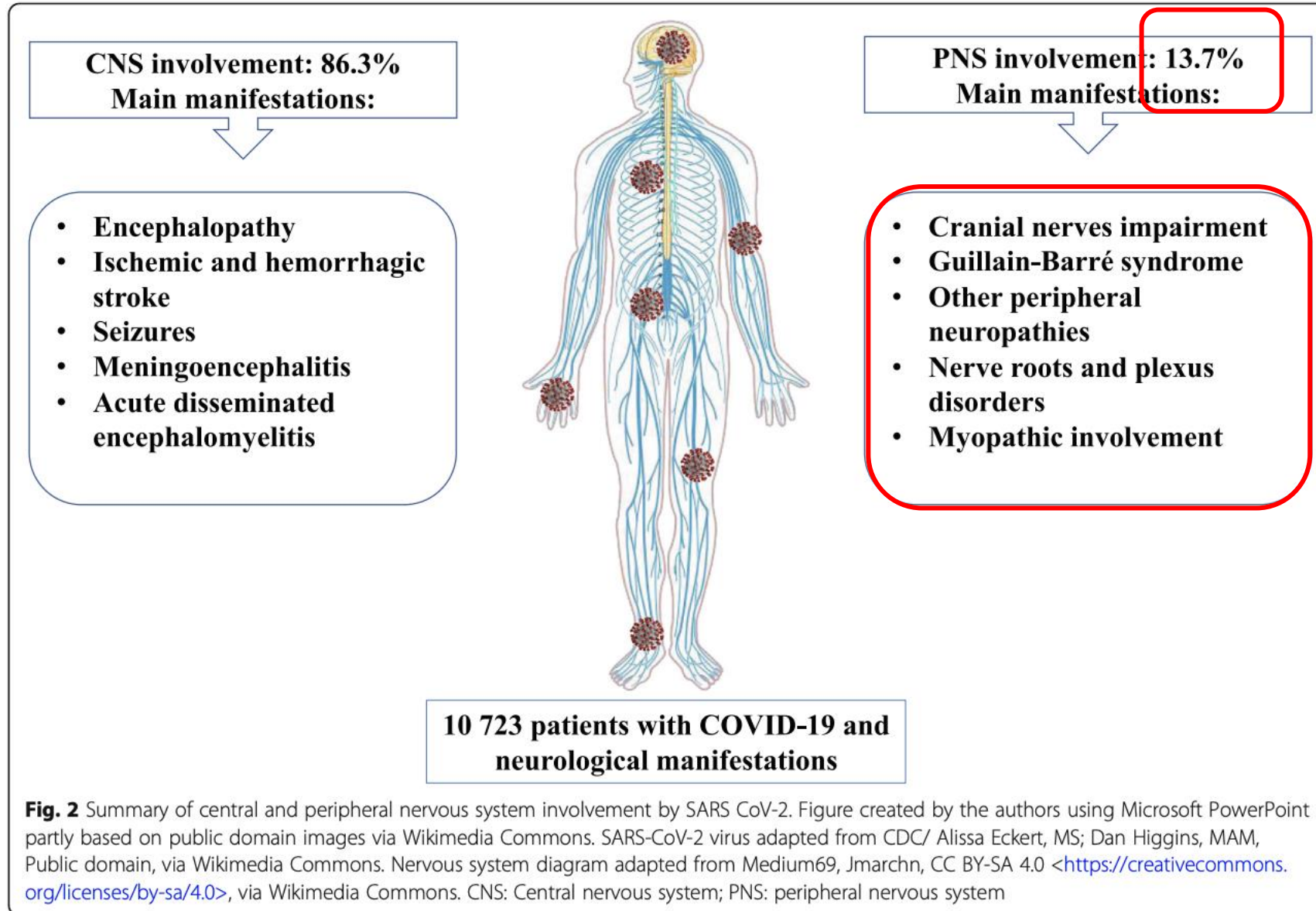


ARISTOTLE
UNIVERSITY
OF THESSALONIKI



COVID-19 και εκδηλώσεις από το Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Μαριάνθη Αρναούτογλου
Αναπληρ. Καθηγήτρια Νευρολογίας - Κλινικής Νευροφυσιολογίας
Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας ΑΠΘ- ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
Νοσοκομείο Α.Χ.Ε.Π.Α



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings

Juan I. Guerrero¹, Luis A. Barragán¹, Juan D. Martínez¹, Juan P. Montoya¹, Alejandra Peña¹, Fidel E. Sobrino^{2,3}, Zulma Tovar-Spinoza⁴ and Kemel A. Ghotme^{1,5*}

- Άνοσμία 76%
- Δυσγευσία
- Πάρεση VII ,
- Διαταραχές οφθαλμοκίνησης
- Απώλεια ακοής, εμβοές
Τριδυμαλγία, νευραλγία IX
- Μονονευριτίδες ή ως σπανιότερα
ως πολλαπλές κρανιακές
πολυνευριτίδες.

Table 3 Distribution of signs and symptoms indicating peripheral nervous system involvement in patients with COVID-19

Signs and symptoms indicating peripheral nervous system involvement	No. of patients / Proportion
Smell/taste impairment	746 (52.8%)
Anosmia and ageusia	477
Anosmia/hyposmia	128
Ageusia/dysgeusia	141
Visual impairment	9 (0.6%)
Unspecified decreased visual acuity	8
Complete visual loss	1
Oculomotor impairment	14 (1%)
Ophthalmoparesis	7
Diplopia	3
Anisocoria	1
Bilateral mydriasis	1
Bilateral abducens palsy	1
Unilateral abducens palsy	1
Facial palsy	13 (0.9%)
Bilateral weakness/diplegia	7
Unilateral	6
Other cranial nerve impairment	32 (2.3%)
Glossopharyngeal neuralgia	9
Trigeminal neuralgia	8
Tinnitus	5
Decreased hearing	5
Vasoglossopharyngeal neuralgia	2
Dysphagia	2
Reduced tongue movements/tongue deviation	1

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings

Juan I. Guerrero¹, Luis A. Barragán¹, Juan D. Martínez¹, Juan P. Montoya¹, Alejandra Peña¹, Fidel E. Sobrino^{2,3}, Zulma Tovar-Spinoza⁴ and Kemel A. Ghotme^{1,5*}

Peripheral neuropathies involving trunk and limbs 353 (24.9%)

Mixed neuropathy	247
Pure sensitive impairment	31
Paresthesia	30
Hypoesthesia	1
Pure motor impairment	40
Areflexia	14
Distal weakness	8
Tetraparesis	7
Gait difficulties/instability	6
Paraparesis	3
Tetraplegia	1
Paraplegia	1
Neuralgia	8
Limb neuralgia	7
Occipital neuralgia	1

Table 3 Distribution of signs and symptoms indicating peripheral nervous system involvement in patients with COVID-19 (Continued)

Signs and symptoms indicating peripheral nervous system involvement	No. of patients / Proportion
Dysautonomia manifestations	27
Nerve roots and plexus disorders	145 (10.3%)
Myopathic involvement	102 (7.2%)
Total patients with PNS signs and symptoms	1414 (100%)

Συνδρομου GBS που συνδεέεται με COVID-19.

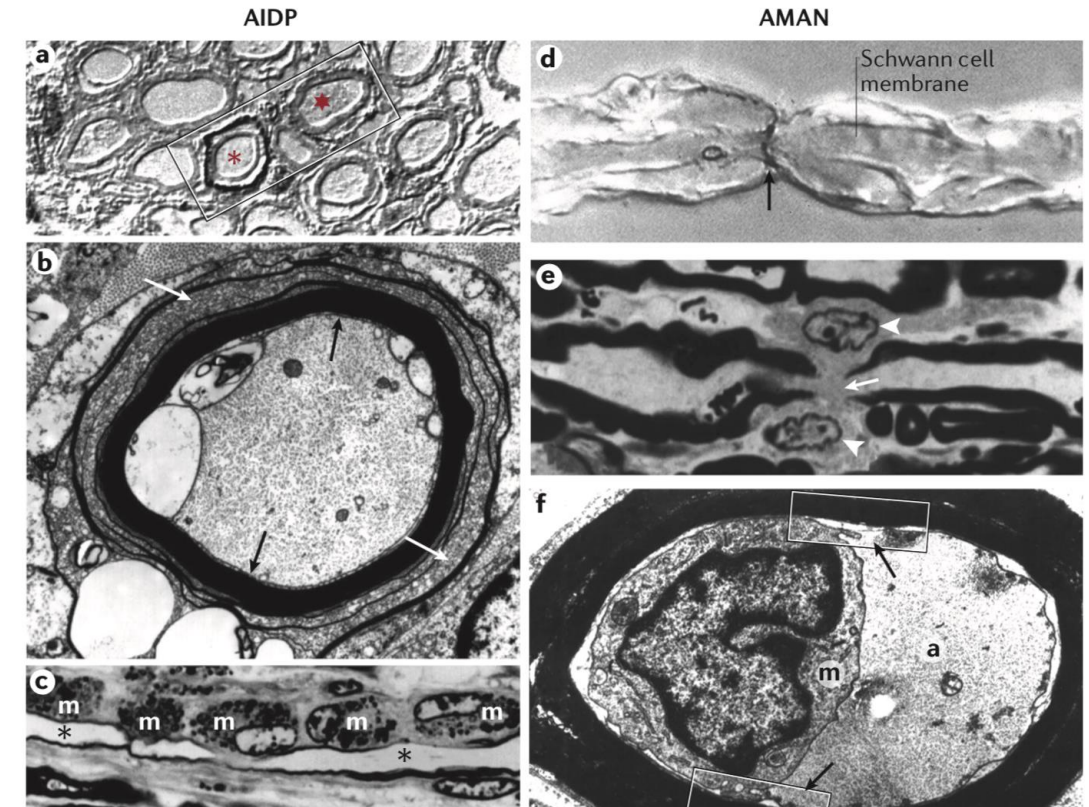
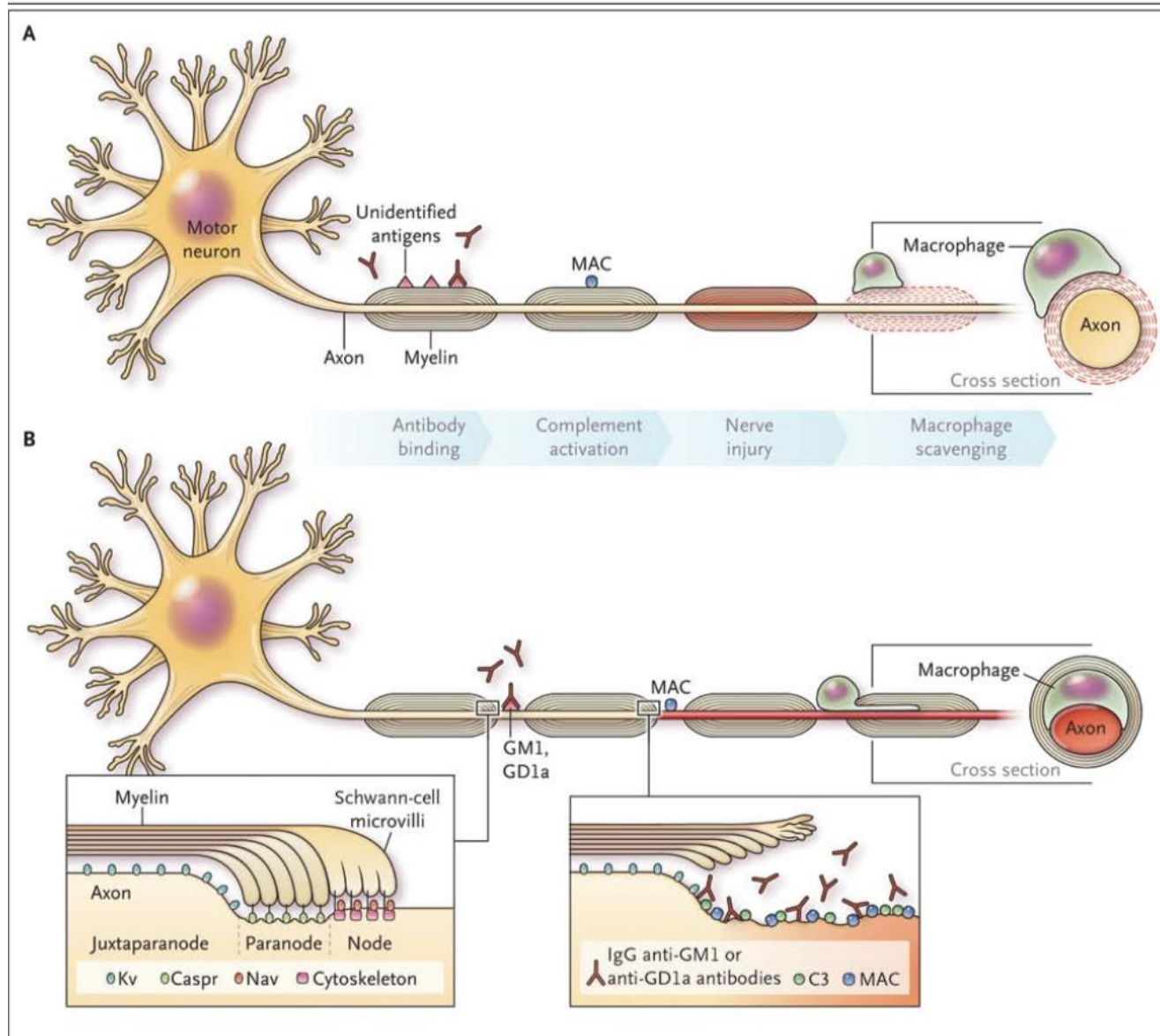


Figure 1 | Immune-mediated attack on Schwann cells and axons in Guillain-Barré syndrome.

a | Deposition of the complement product C3d (black) on the outer surface of two fibres (asterisks) from a patient with autoimmune demyelinating acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP). **b** | Extensive vesiculation of the myelin sheath in the same patient with AIDP (black arrows indicate normal compacted myelin; white arrows indicate abnormal vesiculation of myelin). **c** | Macrophages containing fatty myelin debris are associated with a demyelinated fibre from the same patient with AIDP, highlighting the central role inflammatory cells play in the pathogenesis of AIDP. (Asterisks label the axon; macrophages labelled with m). **d** | C3d deposition (arrow) at the node of Ranvier in the ventral root in a patient with acute motor axon neuropathy (AMAN). **e** | Node of Ranvier (arrow) on the ventral root, with visible nodal lengthening and two overlying macrophages (arrowheads) in a patient with AMAN. **f** | A macrophage (m) in the internodal axon (a) beginning to extend processes towards the periaxonal space (black arrows). Parts **a**, **b** and **c** modified with permission from John Wiley and Sons © Hafer-Macko, C. E. *et al. Ann. Neurol.* 39, 625–635 (1996). Part **d** modified with permission from Annual Reviews © Ho, T. W. *et al. Annu. Rev. Neurosci.* 21, 187–226 (1998). Parts **e** and **f** modified with permission from Springer © Griffin, J. W. *et al. J. Neurocytol.* 25, 33–51 (1996).

Το κλινικό φάσμα του συνδρόμου Guillain-Barr syndrome (GBS) που συνδεεται με COVID-19.

- Κλασσική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια
- Συνδρομο Miller Fisher (οφθαλμοπληγία –αταξία)
- Αμφοτεροπλευρη παραλυση προσωπικού με παραισθησία
- Αμιγώς αισθητική νευροπάθεια
- Αμιγώς κινητική νευροπάθεια
- Παραπάρεση
- Φαρυγγο – αυχενο-βραχιόνιο παραλλάγη
- Κρανιακή πολυνευριτιδα (GBS-Miller Fisher syndrome overlap),
- Εγκεφαλίτιδα του στελέχους (Bickerstaff)

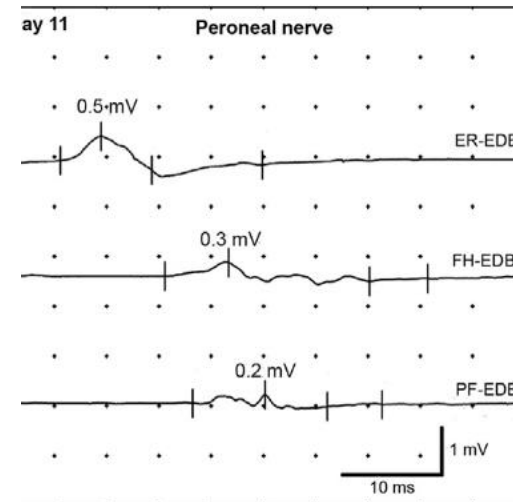
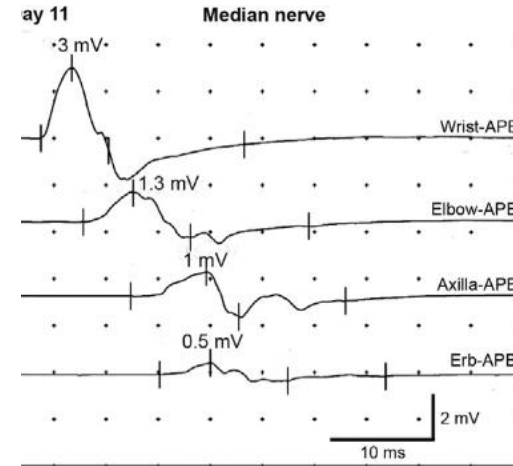
GBS ως COVID νευρολογική εκδήλωση

- Αισθητικόκινητική πολυνευροπάθεια έχει αναφερθεί και πριν την έναρξη της γριππώδους COVID συνδρόμου
- Η πιο πιθανή αιτιοπαθογένεια **βασίζεται στον μεταλοιμώδη ανοσολογικό καταρρακτη** που χαρακτηρίζει την COVID λοίμωξη.
- Οι μηχανισμοί **μοριακής μιμησης λόγω κοινών επιτοπίων μυελίνης** και ίου ενδεχεται να οδηγεί στην **λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση**.
- Η συνυπάρξη GBS με COVID λοίμωξη επιπλεκει περαιτέρω την εκβαση.

Νευροφυσιολογικά Ευρήματα,

- Κλασσική απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (καθυστερημένες ταχύτητες αγωγής, παρατεταμένοι λανθανοντες χρόνους και conduction block (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy - AIDP)
- Οξεία αξονική αισθητικο-κινητική πολυνευροπάθεια (acute motor-sensory axonal neuropathy -AMSAN).

AIDP



Σημαντικές παρατηρήσεις

- Στις 37 μελετες GBS (πλειονότητα case reports), μέση ηλικία **59 έτη και 65% άντρες**.
- Μέσος χρόνος μεσολάβησης μεταξύ γριπώδους συνδρομού και GBS **8-24 ημέρες**.
- Πλειονότητα των ασθενών **απομυελινωτικού τύπου (AIDP)**.
- **Μηχανική υποστήριξη 44%**, ενώ **κατέλειξαν 11%**.
- Η πλειονότητα των ασθενων λαμβαναν αγωγή εναντι του COVID (hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir, ritonavir) σε **συνδυασμό με IVIG**
- Δυσχερής ήταν η πραγματοποιηση πλασμαφαίρεσης.

De Sanctis P, Doneddu PE, Vigan L, Selmi C, Nobile-Orazio E Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review. Eur J Neurol. 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14462> .

Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain- Barre syndrome different? Brain Behav Immun. 2020;87:177–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.051>.

Η εμπειρία του Εργαστηρίου

Ασθενής	COVID- Εμβολιασμό	Αδυναμια κατω / Άνω άκρων	Συμμετοχή ΚΝ	Εκβαση
Αντρας , 35 ετων	COVID – 18η ημερα	++ / ++ (AIDP)	VII	Βελτίωση 3 εβδομάδες (IVIIG)
Γυναίκα , 63	COVID - 7 ^η ημερα	++/ ++++ (AIDP)	VII	Βελτίωση 2 εβδομάδες (IVIIG)
Αντρας 72	Εμβολιο - παραπρωτειναιμία	++++/ ++++ (AIDP)	VII,IX, X, XI, XII	Διασωλήνωση - (IVIIG/ πλασμαφαιρεση)
Γυναίκα 55	Εμβολιο	+++/ +++ (AIDP)	VII	Βελτιωση 2 εβδομάδες (IVIIG)



Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19

Sasan Andalib¹ · José Biller² · Mario Di Napoli³ · Narges Moghimi⁴ · Louise D McCullough⁵ · Clio A. Rubinos⁶ · Christa O'Hana Nobleza⁷ · M. Reza Azarpazhooh⁸ · Luciana Catanese⁹ · Isabel Elicer¹⁰ · Mostafa Jafari¹¹ · Fabrizio Liberati¹² · Claudia Camejo¹³ · Michel Torbey⁴ · Afshin A. Divani⁴

Accepted: 21 January 2021 / Published online: 14 February 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC part of Springer Nature 2021

Table 1 Peripheral nervous system manifestations in patients with COVID-19

Manifestation	Rate and features	Study type	Location	Author, year, ref
Nerve pain, myalgia, and skeletal muscle injury	Nerve pain in 5 (2.3%) of 124 patients; skeletal muscle injury in 23 (10.7%) patients	Retrospective	China	Mao et al., 2020 [77]
	Myopathy and myalgia in 3.1 and 17.2% of 841 patients, respectively	Retrospective	Spain	Romero-Sanchez et al., 2020 [71••]
	Myalgias in 52% of 25 adult patients	Retrospective	China	Han et al., 2020 [78]
	Myalgias in 44% of 41 patients	Prospective	China	Huang et al., 2020 [26]
	Myalgias in 52% of 62 patients	Retrospective	China	Xu et al., 2020 [88]
	Myalgias in 70% of 30 patients	Retrospective	China	Liu et al., 2020 [80]
	Myalgias in 23.75% of 80 patients	Retrospective	China	Wang et al. 2020 [79]
	Myalgias in 100% of 14 patients	Retrospective	China	Wei et al., 2020 [89]
	Myalgias in 62.5% of 1420 patients	Retrospective	18 European hospitals	Lechien wt al., 2020 [81]
	Myalgias in 45.5% of 110 patients	Retrospective	China	Lai et al., 2020 [82]
	Myalgias in 57% of 1487 patients	Retrospective	France	Lapostolle et al. 2020 [83]
	Myalgias in 15.79% of 38 patients	Retrospective	China	Chen et al., 2020 [84]
	Myalgias in 19% of 80 children	Retrospective	Turkey	Korkmaz et al., 2020[90]
	Myalgias in 67% of 14 patients	Prospective	Australia	O'Reilly et al., 2020 [85]
Myalgias in 38.46% of 26 patients	Case series	India	Gaur et al., 2020 [86]	
Myalgias in 43.75% of 32 patients	Retrospective	India	Aggarwal et al., 2020 [87]	

Νευραλγία – μυαλγίας – Σκελετικές βλάβες

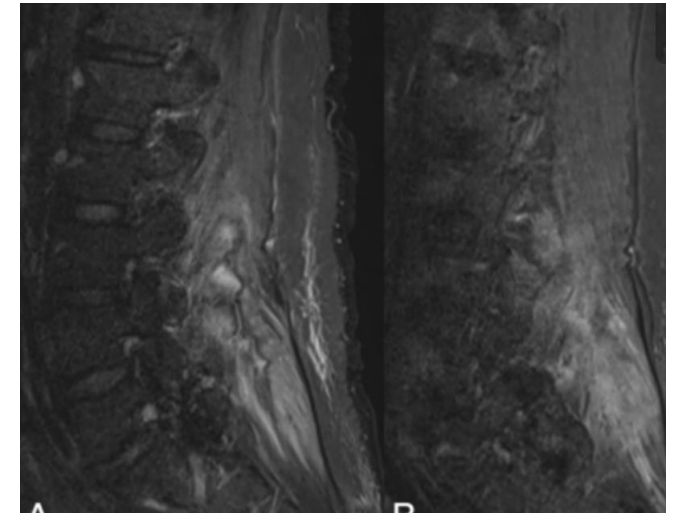
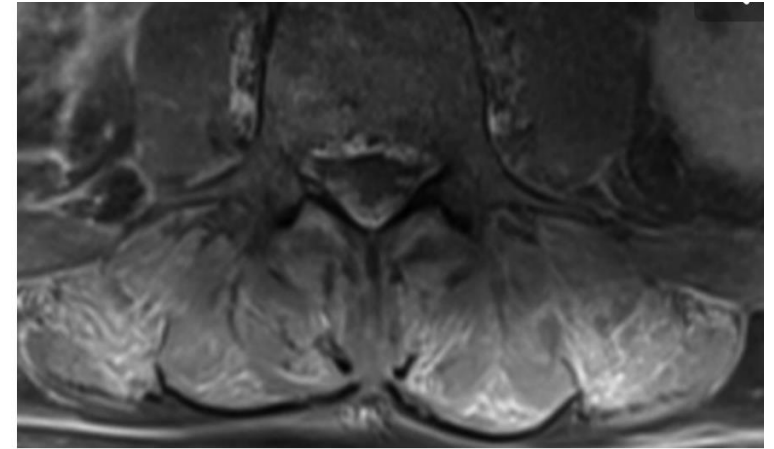
Μελετη 214 ασθενων COVID-19, με **σοβαρα ή ηπιωτερα** συμπτώματα

- **Νευραλγία** συχνότερη σε ασθενείς με **ηπιότερα** συμπτώματα (4.5% Vs 0.8%)
- **Μυαλγια** – μυοπάθεια συχνότερη σε ασθενείς με **σοβαρα** συμπτώματα (3.1% Vs 17.2%)
- **Σκελετικές μυικές βλάβες** σε ασθενείς με **σοβαρότερα** συμπτώματα (19.3% Vs 4.8%)
- Η **CK** ως δεικτής μυικής βλάβης **δεν είναι αξιόπιστη** (επηρεάζεται από παρατεταμένο κλινοστατισμό και φαρμ αγωγή)

**** Σε άλλες μελέτες μυαλγιες αναφεραν το 15.79% - 100% τω ασθενών**

Μυοσίτιδα

- Μυοσίτιδα εμφανίζεται μόνο σε αναφορες περιστατικών (case reports.)
- Γενικευμένες μυαλγίες και αδυναμία κάτω άκρων (κυρίως κεντρομελικά)
- MRI προσαγωγών και τετρακεφάλου κατέδειξαν οίδημα και επιβεβαιώσαν φλεγμονώδη μυοσιτιδα
- Βιοψία – **νεκρωτικής μυοσιτιδας** (παρόλο που δεν ανιχνευθηκαν τα αντιστοιχα αυτοαντισώματα
- Φαρμακευτικη αντιμετώπιση -corticosteroids (IV, 0.5–1 g/ημερησίως για 3–5 ημέρες) και IVIG που δεν ανταποκρίθηκαν ή δεν μπορούσαν να λάβουν κορτιζόνη (IVIG 2 g/kg σε 5 ημέρες).



Παθήσεις της νευρομυικής συναψης - μυασθένεια

- Νέο -διαγνωσθήσες MG (myasthenia gravis) μετα από COVID-19 είναι σπάνιες και έχουμε περιορισμένες αναφορές
- Θεωρητικό Υπόβαθρο - Ενίσχυσης της ανοσοαπόκρισης των T λεμφοκυττάρων)
- Σημαντική Θνητότητα (30%) και διασωλήνωσης (73%) ασθενών με γνωστό ιστορικό MG ο οποίοι προσβλήθηκαν από COVID- 19.
- Προσοχή στη χορήγηση του συνδυασμού hydroxychloroquine και azithromycin, λόγω επιδείνωσης των μυασθενικών συμπτωμάτων.

Συνοψίζοντας....

- Οι επιπλοκές του ΠΝΣ σε ασθενείς COVID είναι σαφώς πιο περιορισμένες σε σχέση με αυτές του ΚΝΣ.
- Ηπιότερες σημειολογίας ίσως λανθάνουν της προσοχής.
- Οι μηχανισμοί ενεργοποιήσεων (triggering) δεν είναι αποδεδειγμένοι
- Σημαντική είναι η αξιολόγηση της σημειολογίας του ΠΝΣ, συνδέεται άμεσα με την εκβαση .

Ευχαριστώ θερμά !