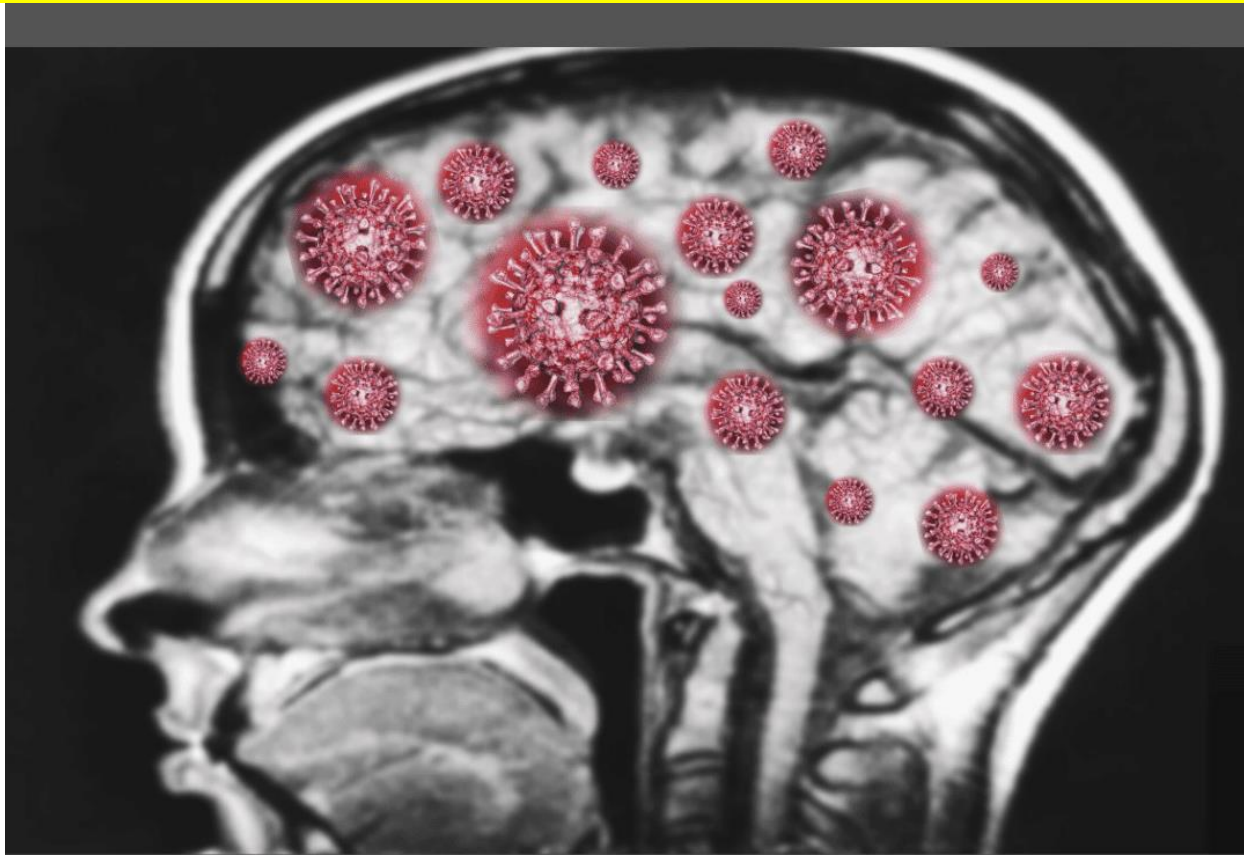


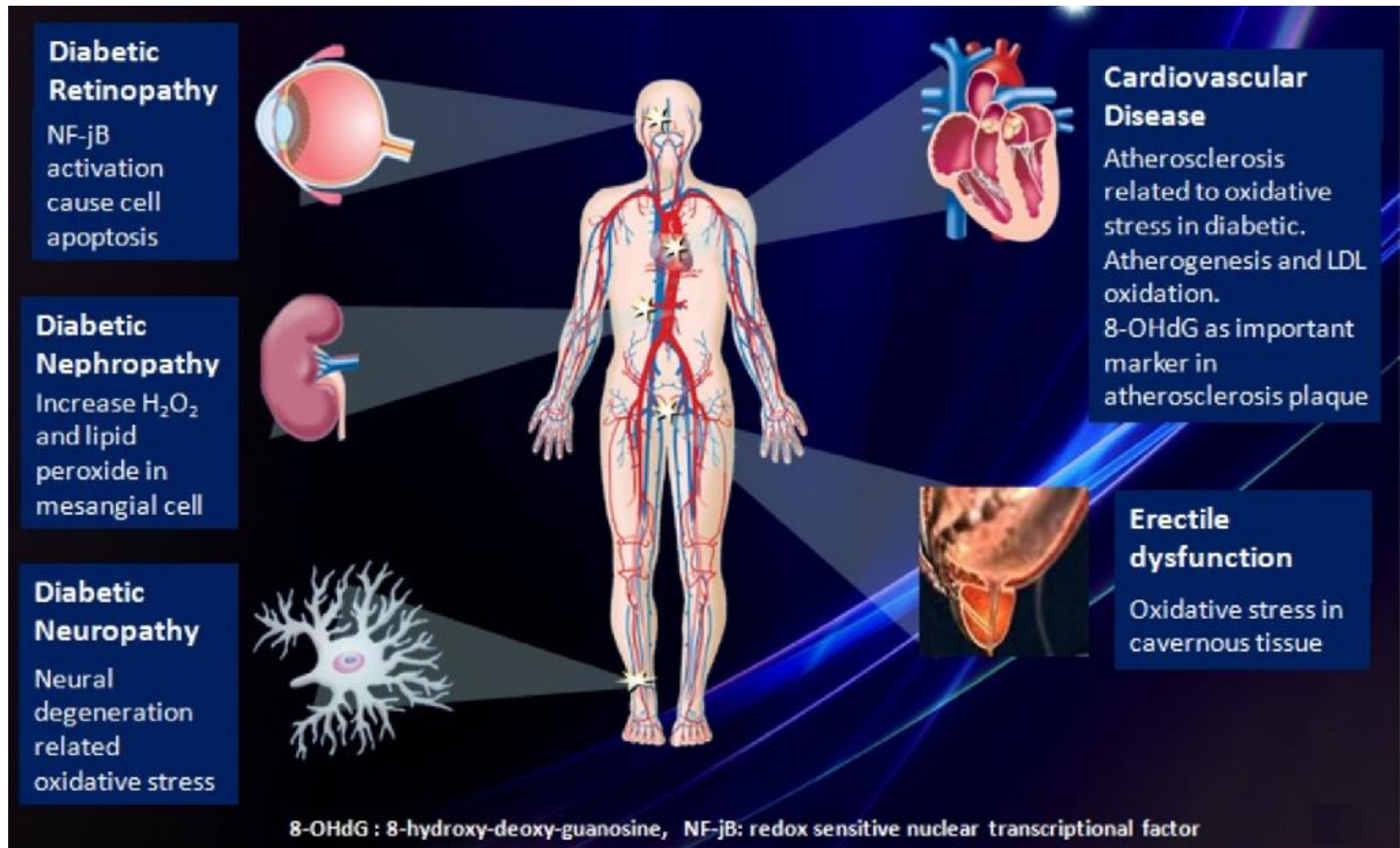
CẬP NHẬT BỆNH THẦN KINH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ ĐẠI DỊCH COVID-19



GS.TS.Nguyễn Hải Thủy

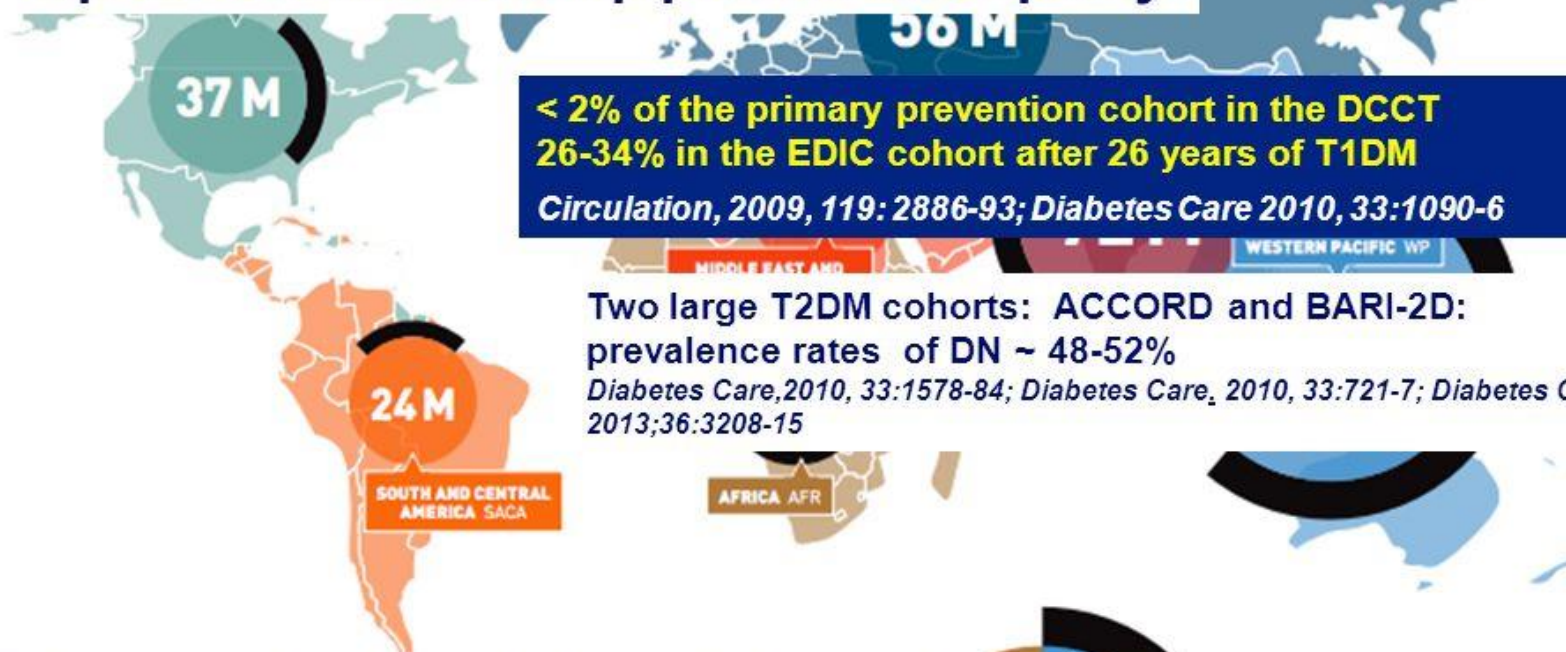
1. Bệnh Thần Kinh Đái Tháo Đường trước Đại Dịch COVID-19

Bệnh thần kinh đái tháo đường là một trong những biến chứng vi mạch thường gặp trên bệnh nhân đái tháo đường

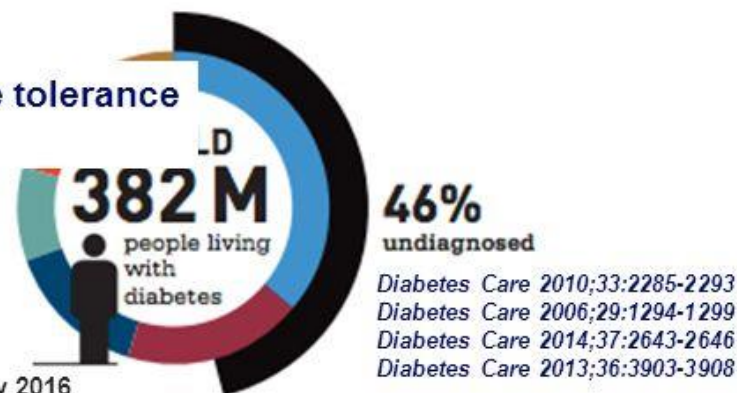


Diabetic Neuropathies up to 50%

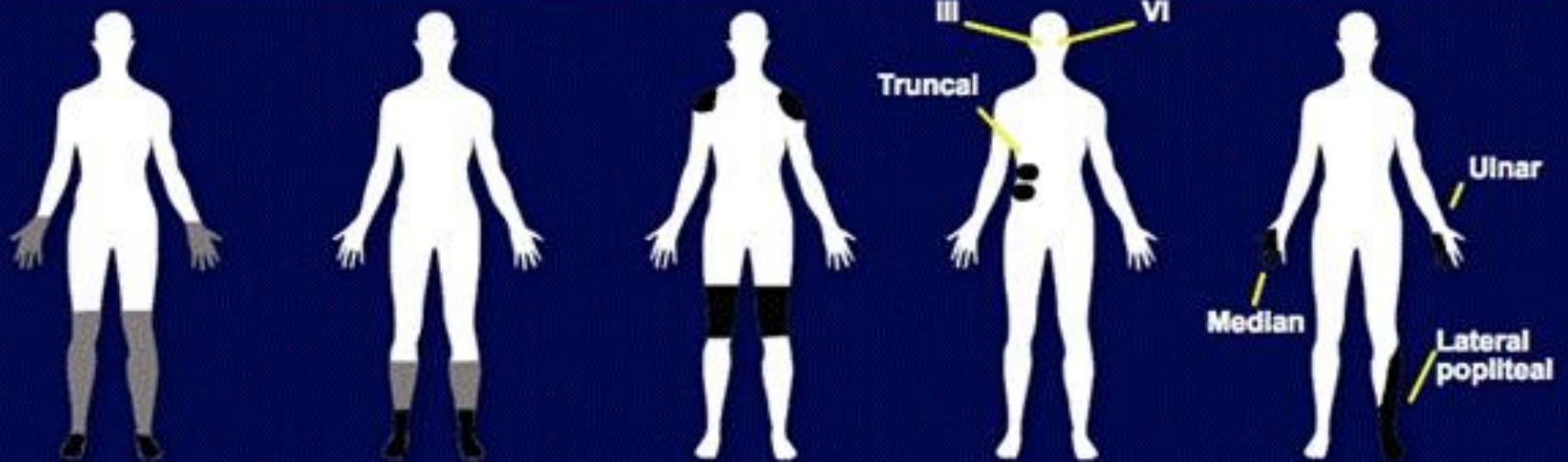
Up to 20% will develop painful neuropathy



May be present in subjects with impaired glucose tolerance or metabolic syndrome



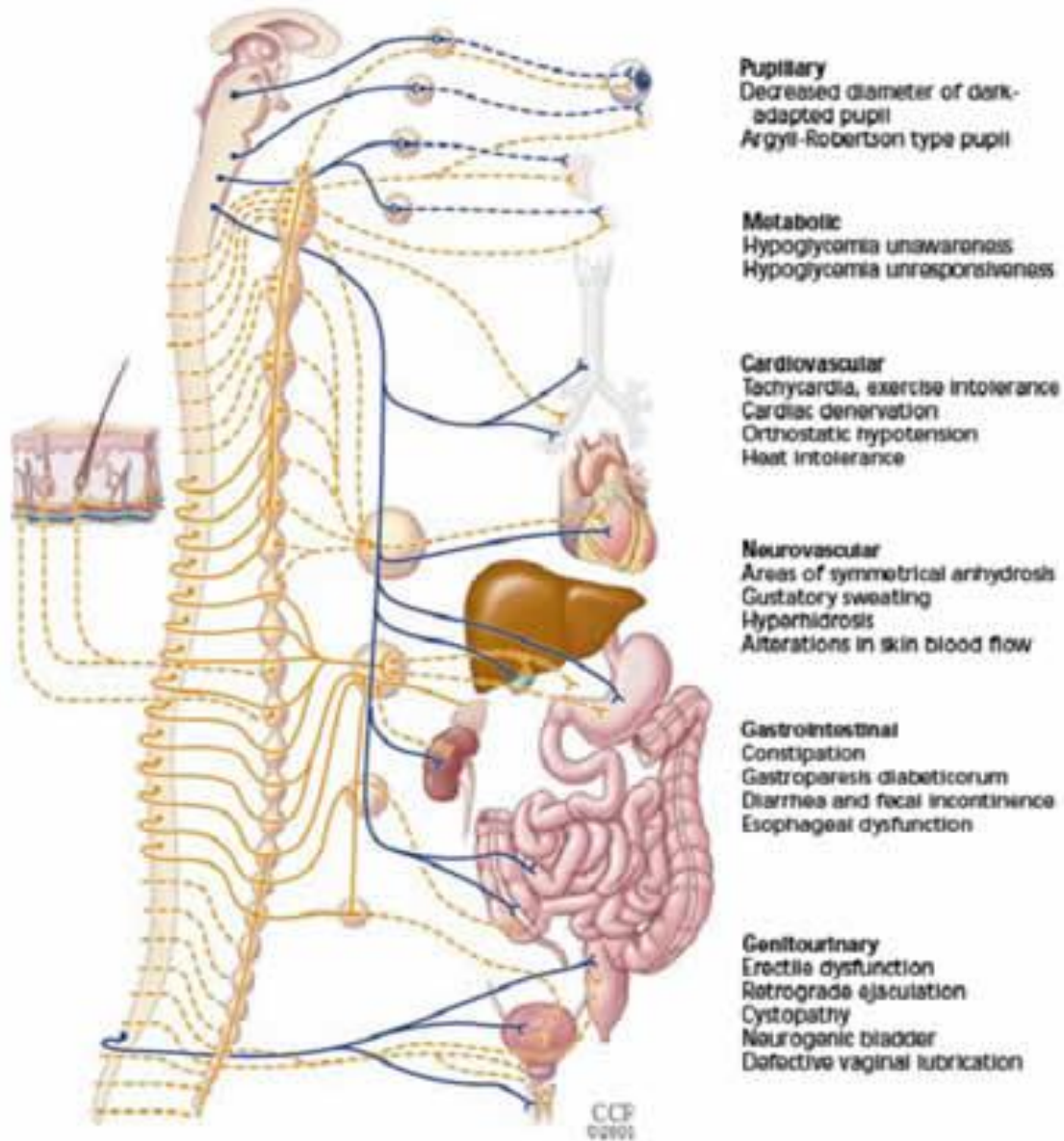
Diabetic Neuropathies

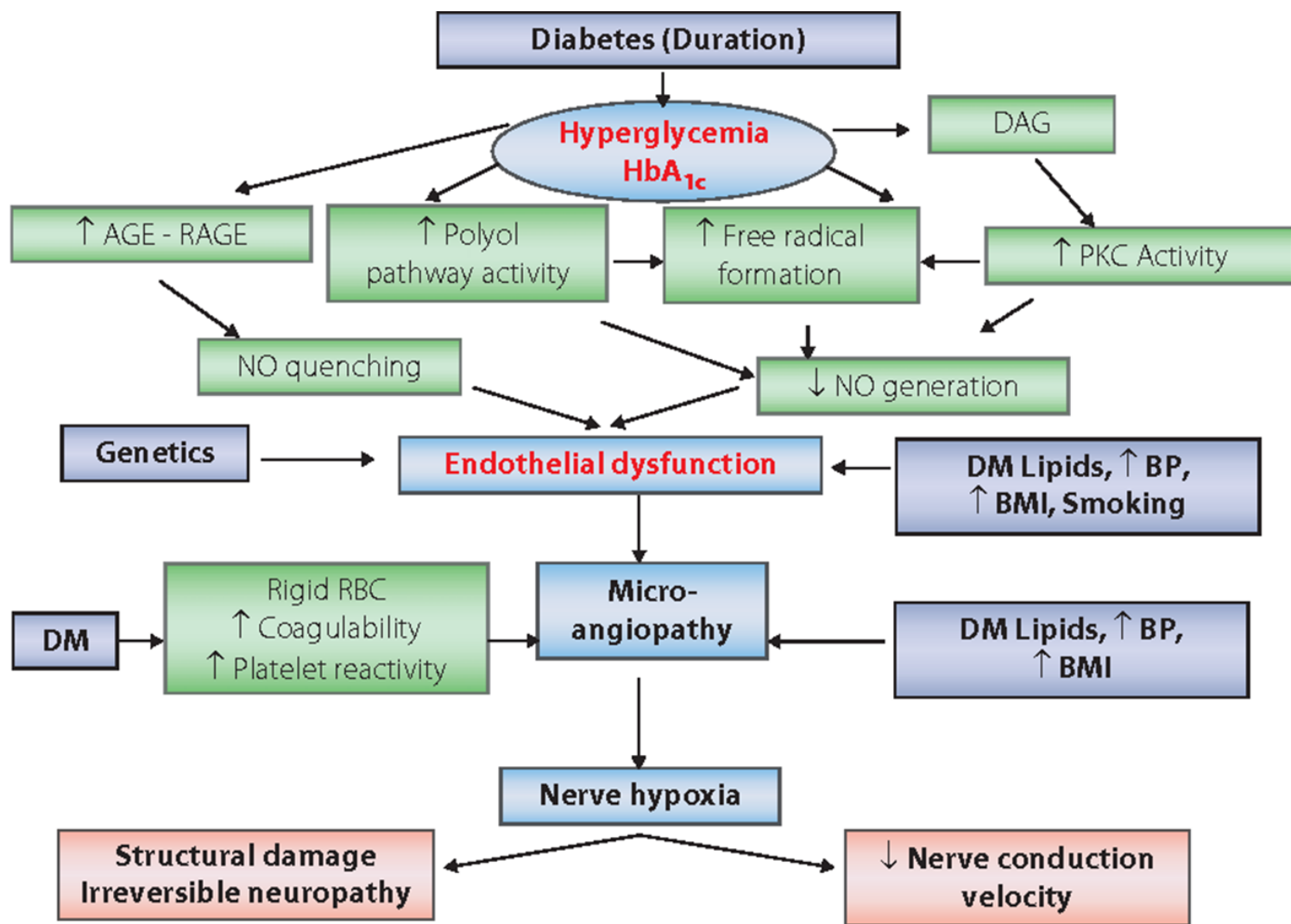


Large-fiber neuropathy	Small-fiber neuropathy	Proximal motor neuropathy	Acute mono neuropathies	Entrapment
Sensory loss: 0 – +++ (touch vibration)	Sensory loss: 0 – + (thermal allodynia)	Sensory loss: 0 – +	Sensory loss: 0 – +	Sensory loss in nerve distribution: + – +++
Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – +++	Pain: + – ++
Tendon reflex: N – ↓↓↓	Tendon reflex: N – ↓	Tendon reflex: ↓↓	Tendon reflex: N	Tendon reflex: N
Motor deficit: 0 – +++	Motor deficit: 0	Proximal motor deficit: + – +++	Motor deficit: + – +++	Motor deficit: + – +++

N, normal

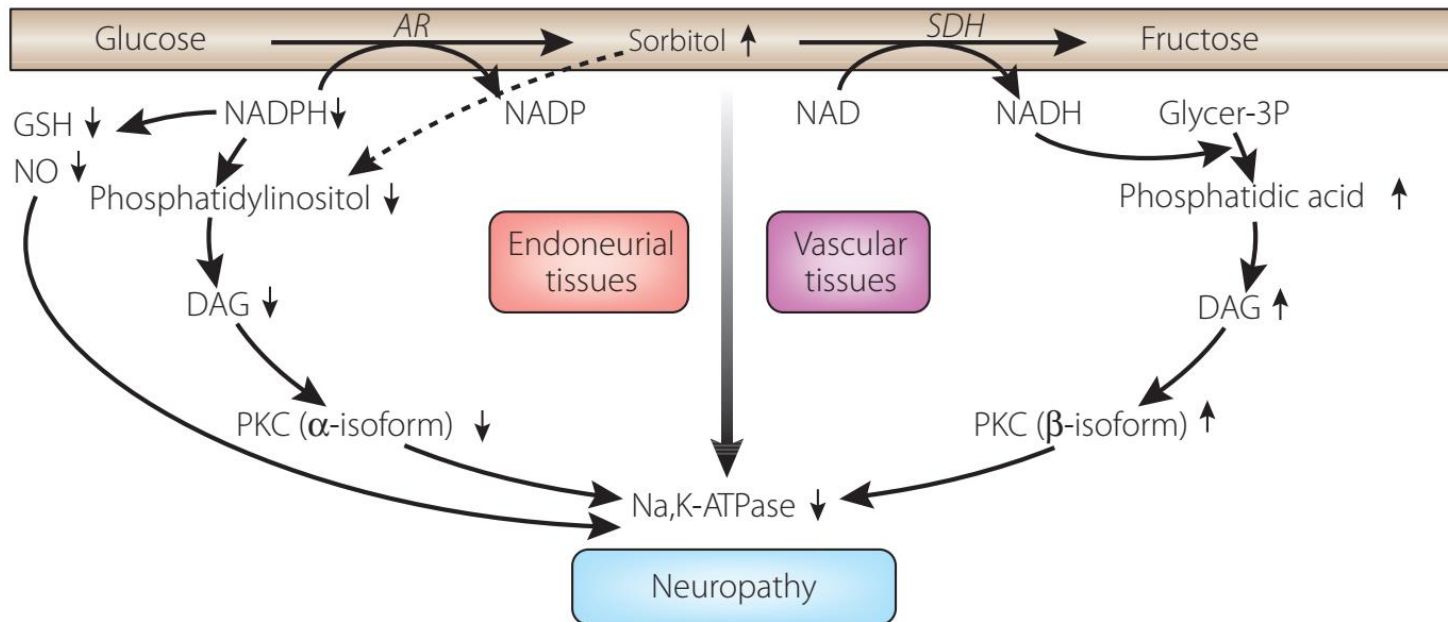
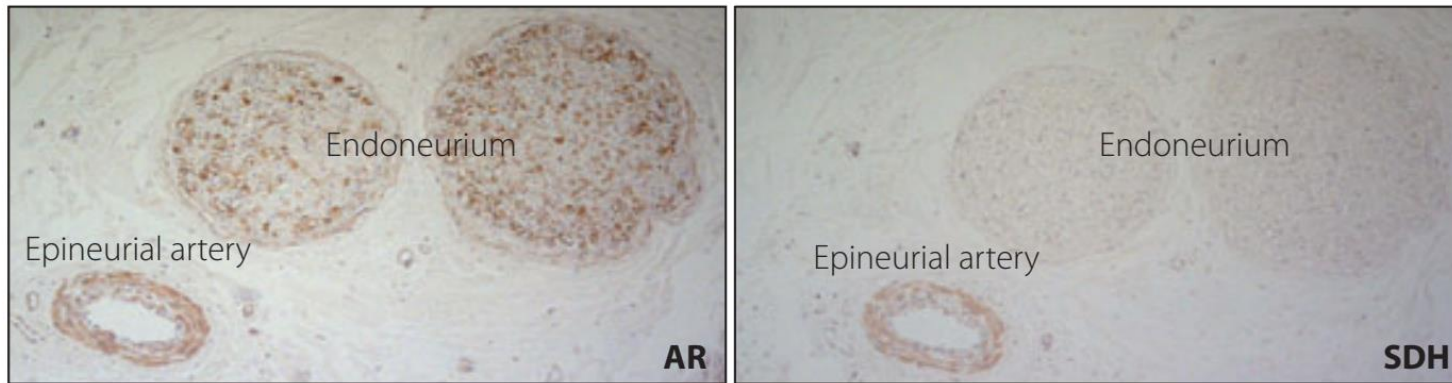
Bệnh thần kinh tự động đái tháo đường (Tim Mạch và Các Cơ Quan)



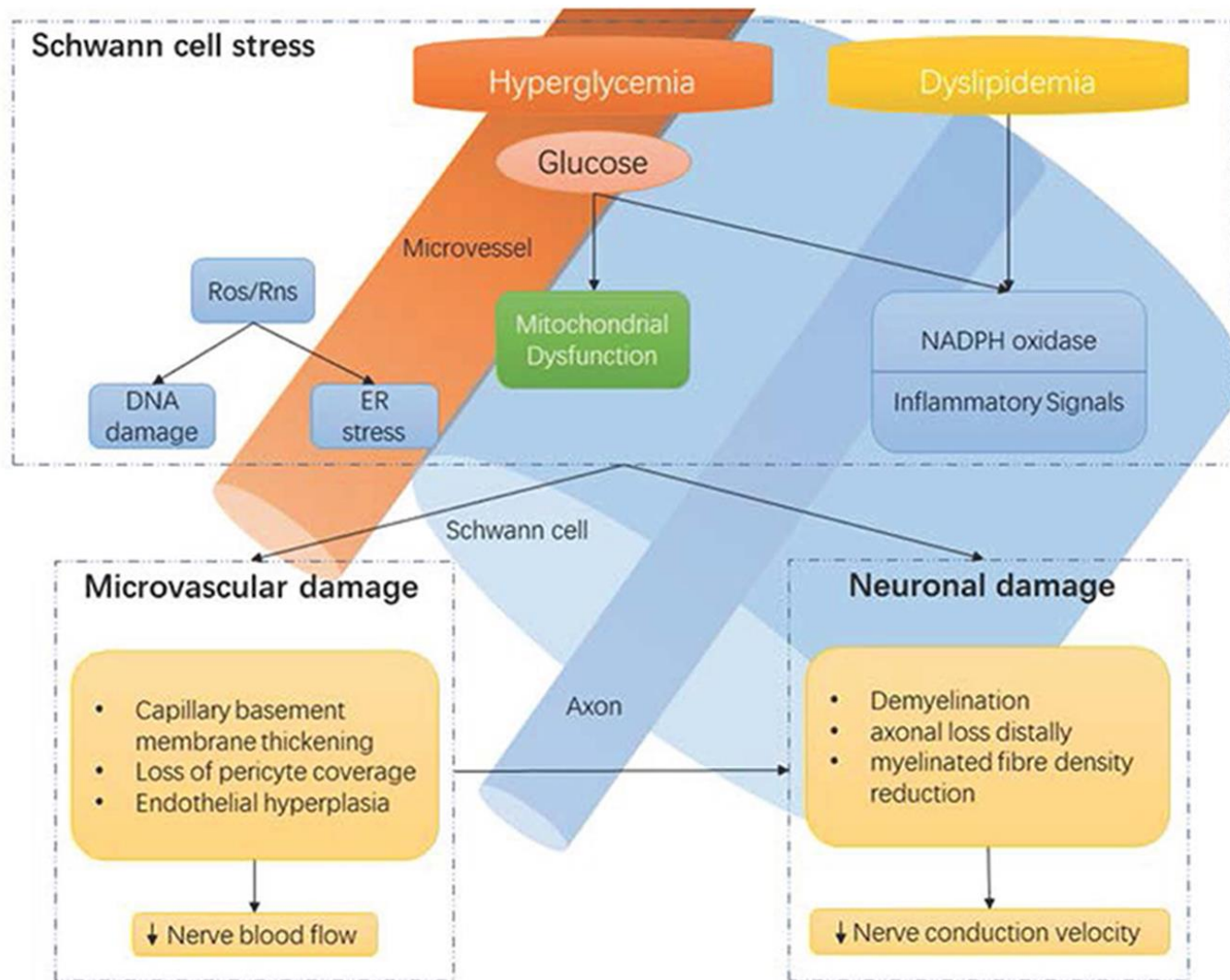


linking with regard to the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathies. Deficits in neurotrophic factors

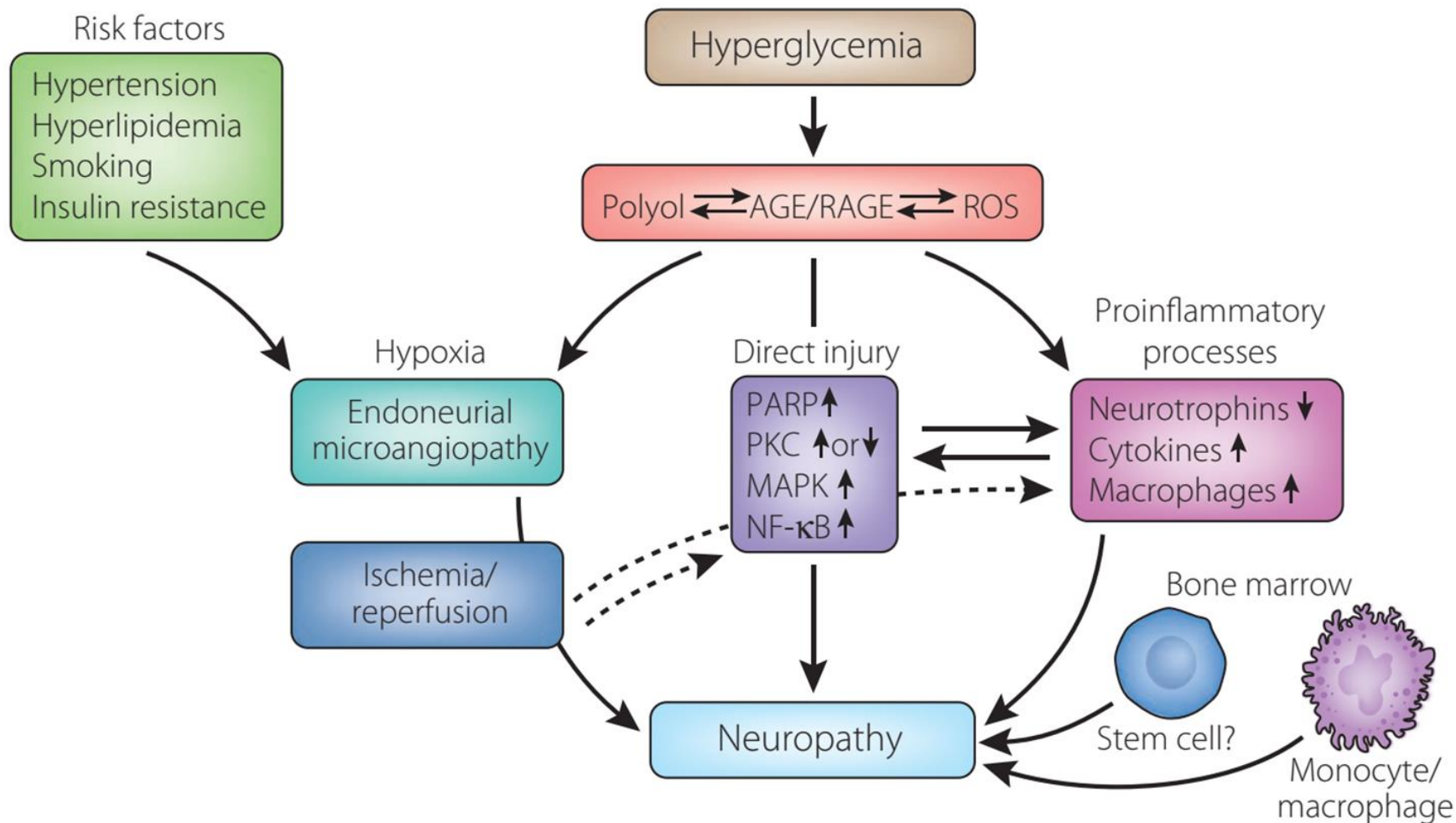
Tăng Glucose kéo dài kích hoạt các con đường poly (ADP-ribose) polymerase, polyol, hexosamine và protein kinase C (PKC) và tích tụ các sản phẩm cuối cùng của quá trình đường hóa bậc cao dẫn đến **tổn thương cấu trúc Thần kinh không hồi phục & giảm vận tốc dẫn truyền thần kinh**



Tăng Glucose làm gia tăng con đường polyol dẫn đến tích tụ Sorbitol và Fructose, suy giảm Myo-inositol và giảm hoạt động Na⁺K⁺-ATPase.



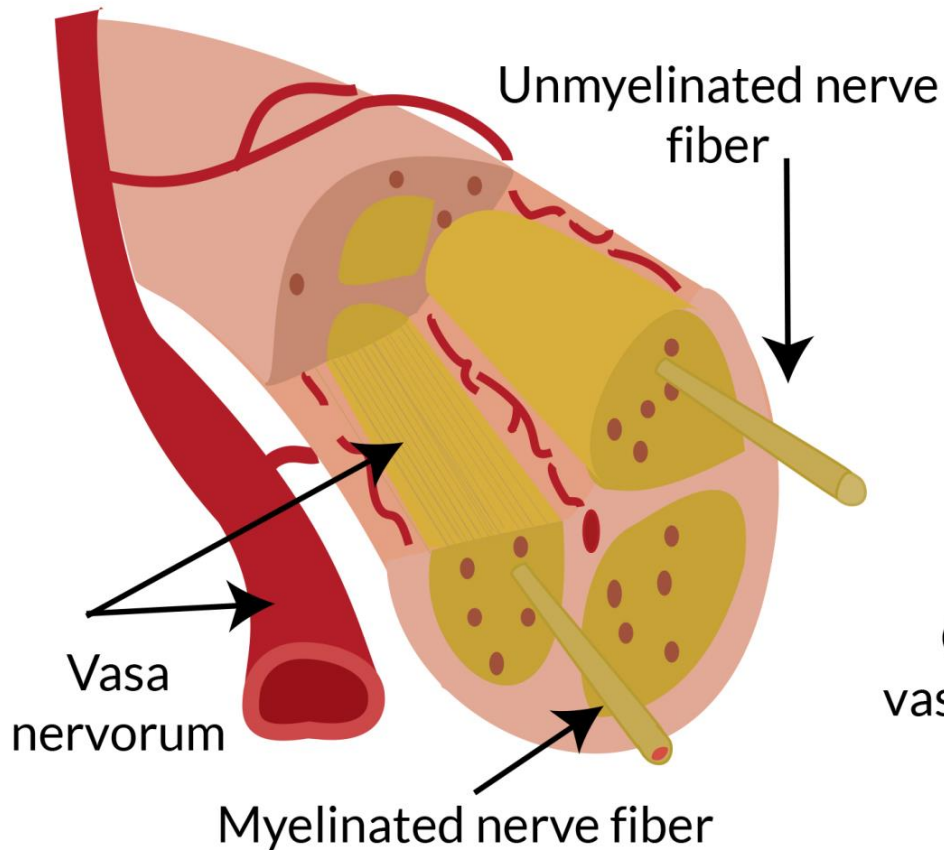
Stress tế bào Schwann do rối loạn lipid máu và tăng glucose gây tổn thương vi mạch (giảm lưu lượng máu nuôi thần kinh) và tổn thương thần kinh (giảm vận tốc dẫn truyền thần kinh)



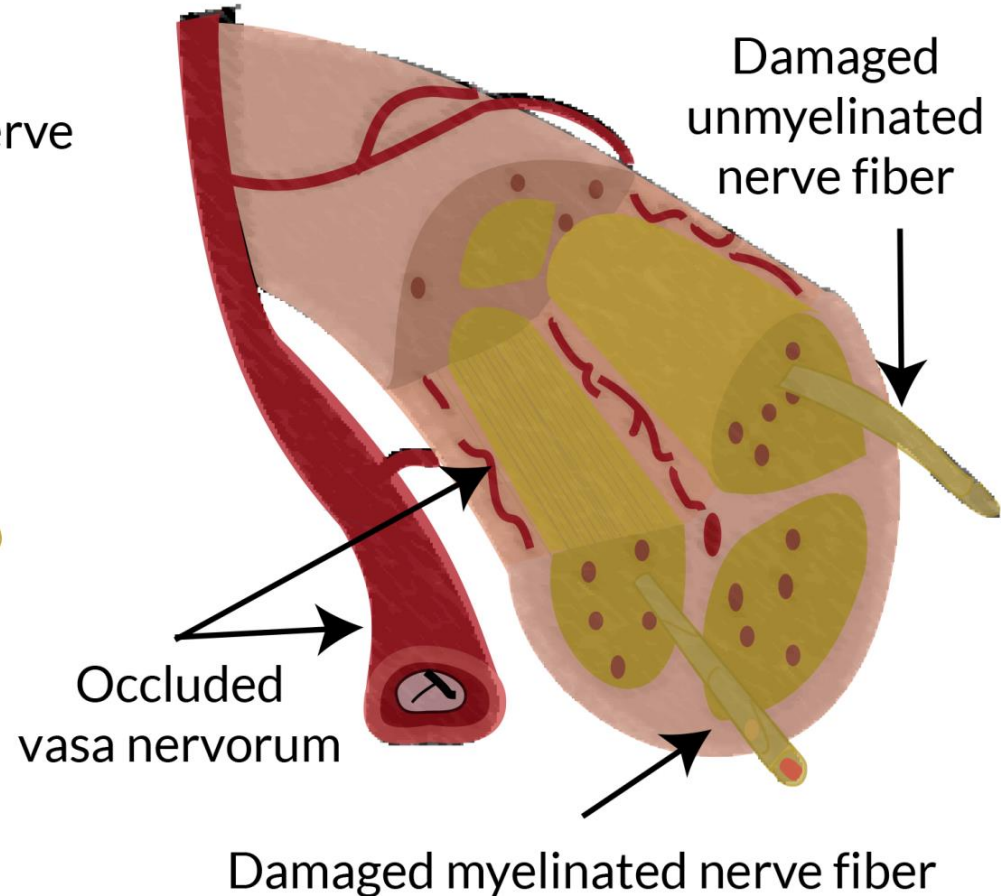
Các YTNC (THA, RLLP, Thuốc lá, Kháng insulin) phối hợp tăng glucose gây thiếu oxy, thiếu máu cục bộ, tổn thương trực tiếp (NF-kB, MAPK ,PARP..) . Tiến trình tiền viêm (cytokine, TB đơn nhân/đại thực bào) gây tổn thương thần kinh.

Tổn thương vì mạch nuôi dây thần kinh (vasa nervorum) do tắc nghẽn gây tổn thương sợi dây thần kinh có và không có myelin

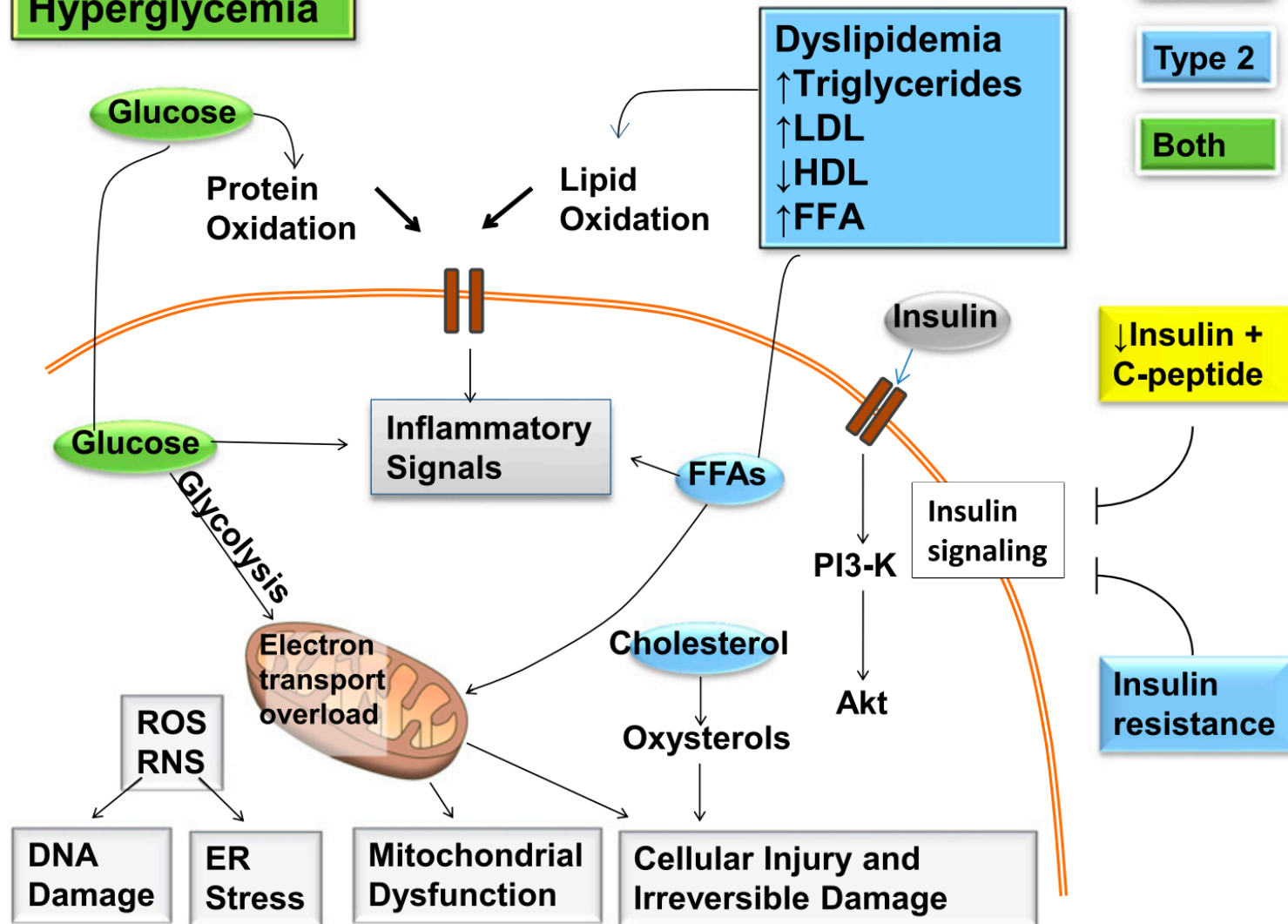
Healthy Nerves and Blood Vessels



Nerves and Blood Vessels Damaged by DPN

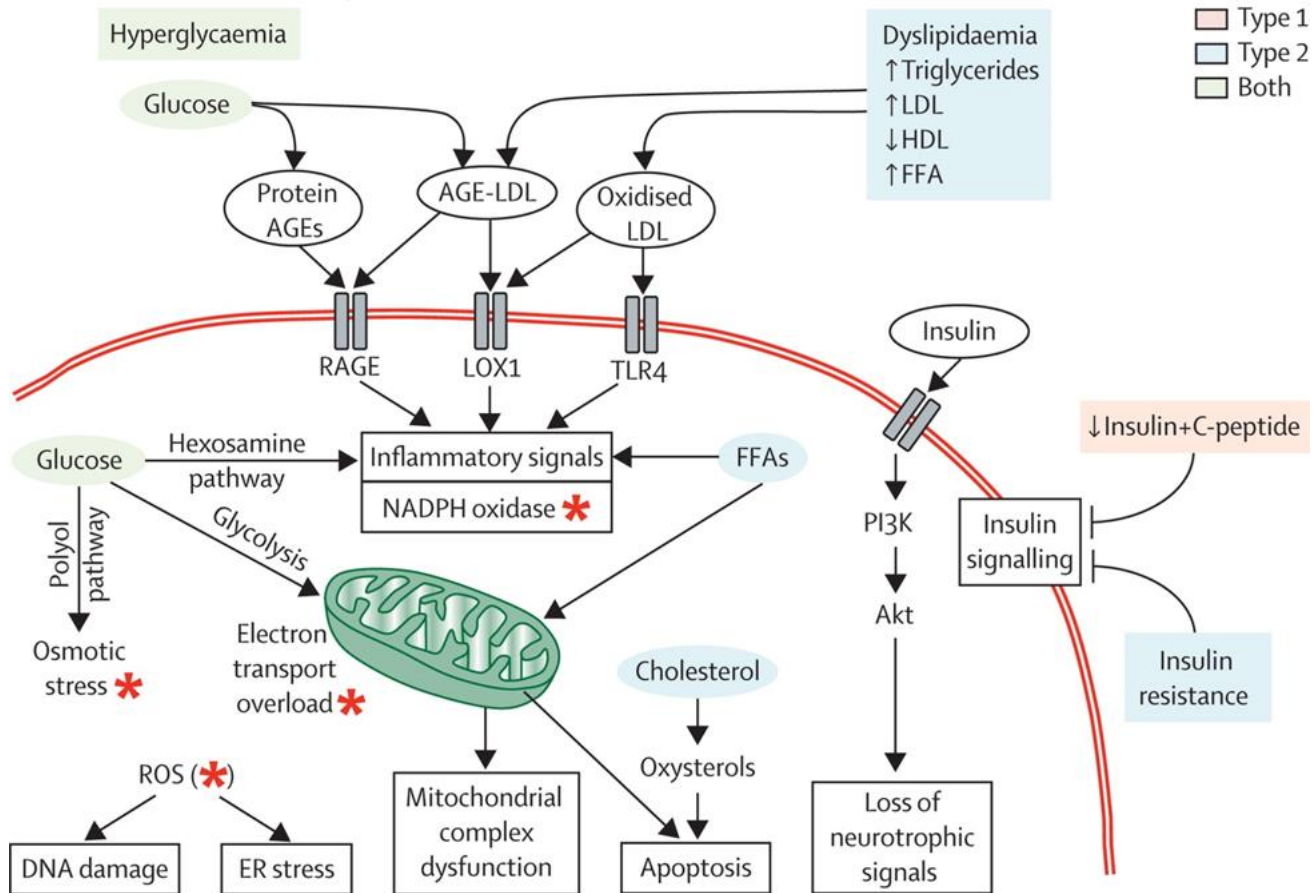


Hyperglycemia

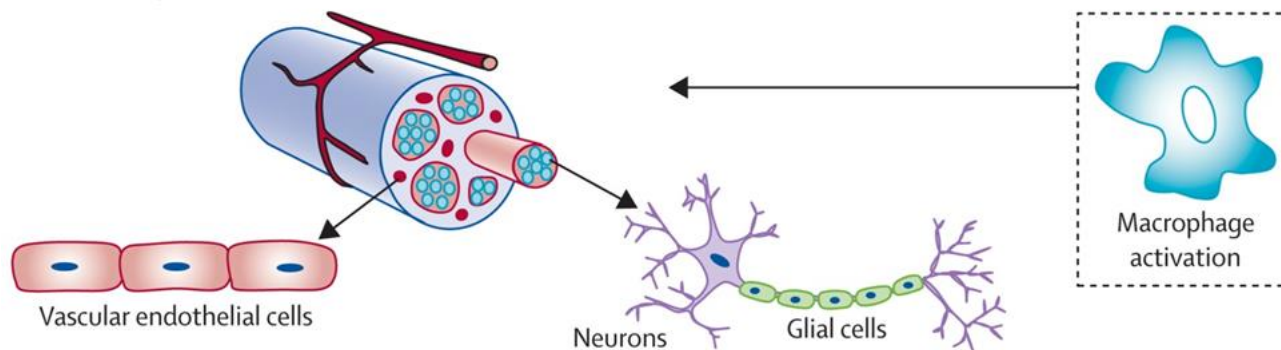


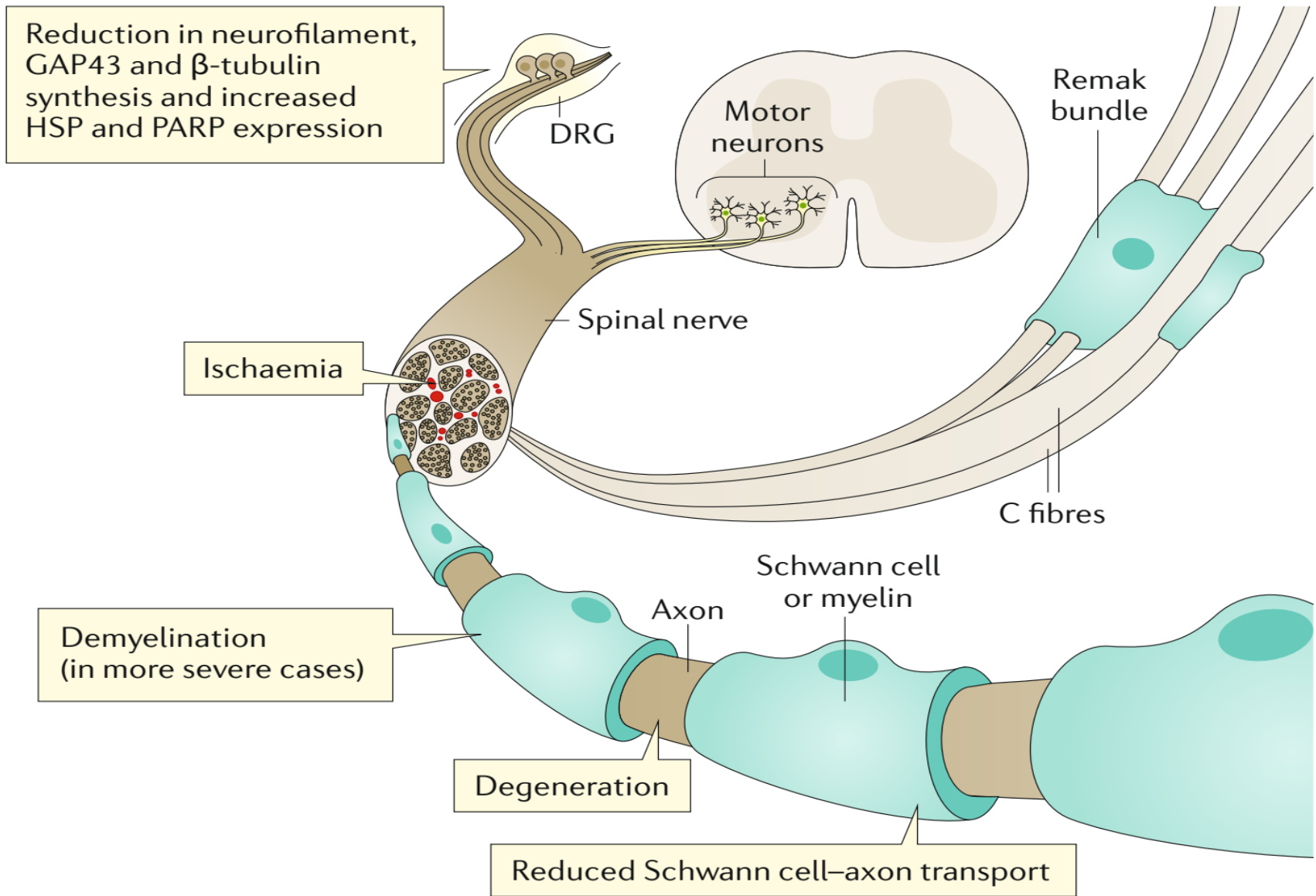
Các yếu tố liên quan ĐTĐ típ 1 (vàng), típ 2 (xanh lam) và cả hai (xanh lá cây) gây **tổn thương DNA, stress hệ lưới nội mô, rối loạn chức năng ty thể, tổn thương TB và tổn thương không phục hồi..**

A Mechanisms of cell damage



B Cell damage→nerve dysfunction



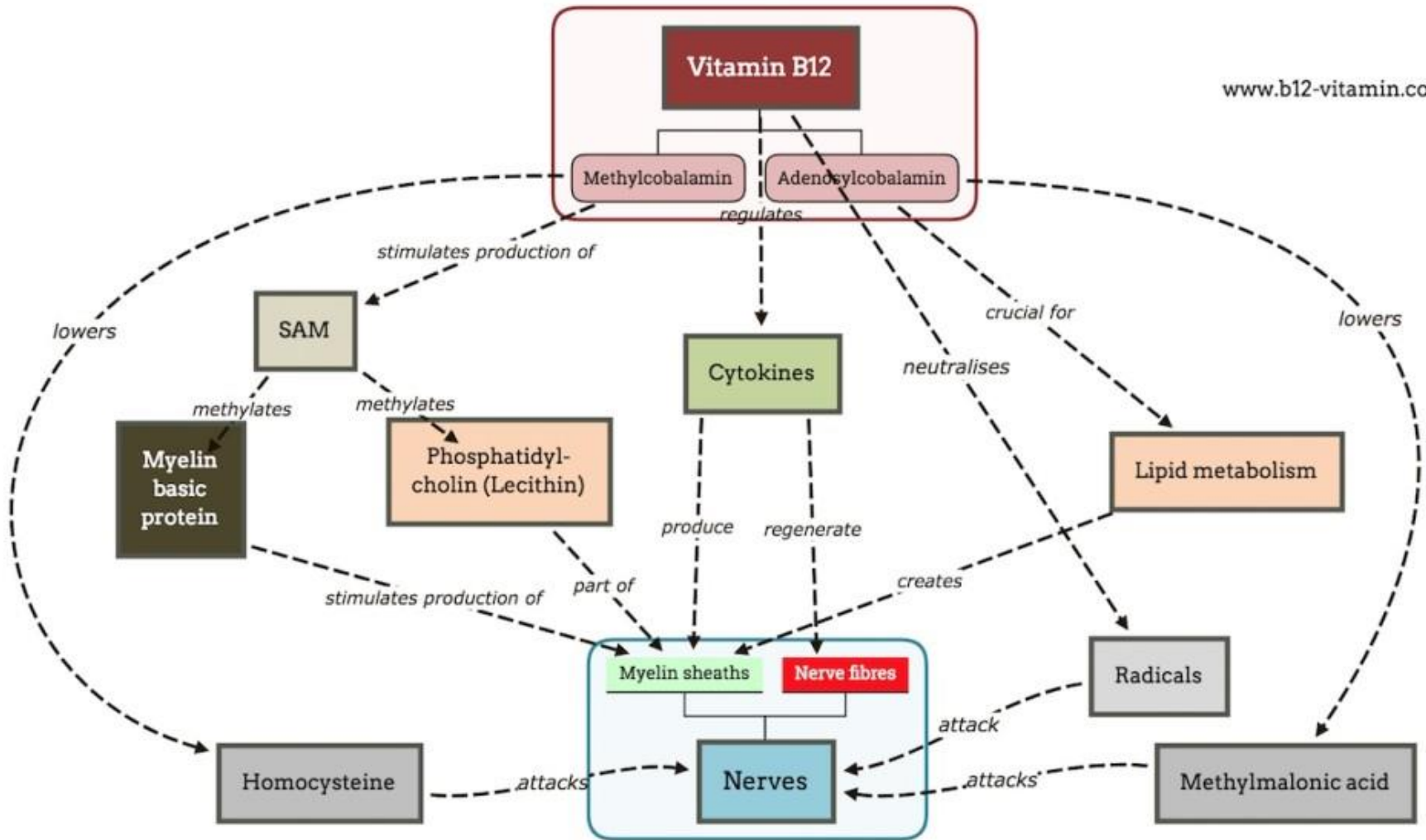


The peripheral nervous system and alterations in diabetic neuropathy.

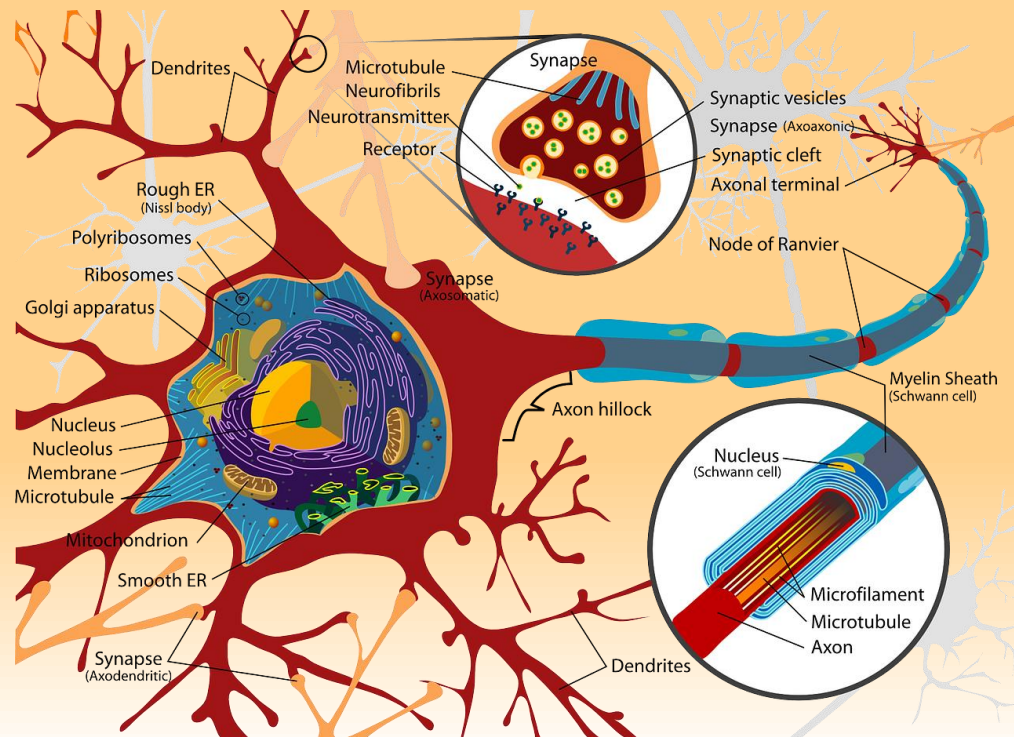
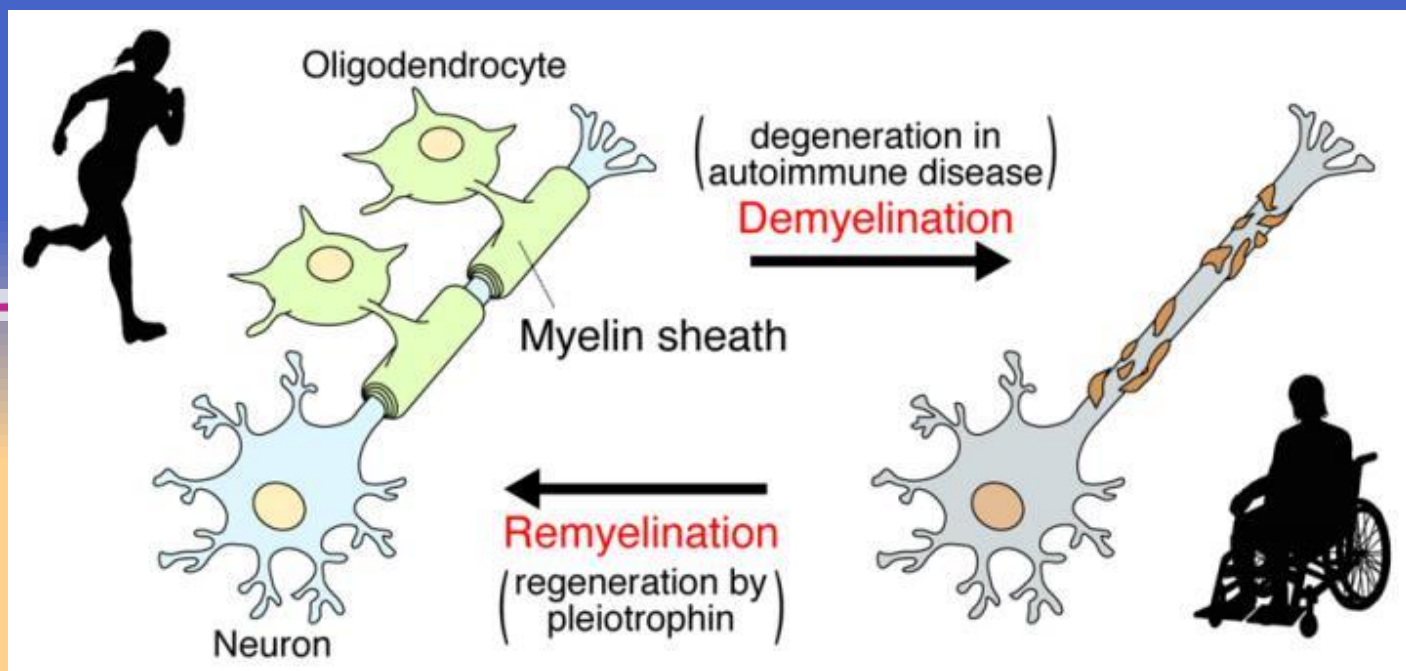
Yếu Tố Nguy Cơ bệnh Thần Kinh ĐTĐ

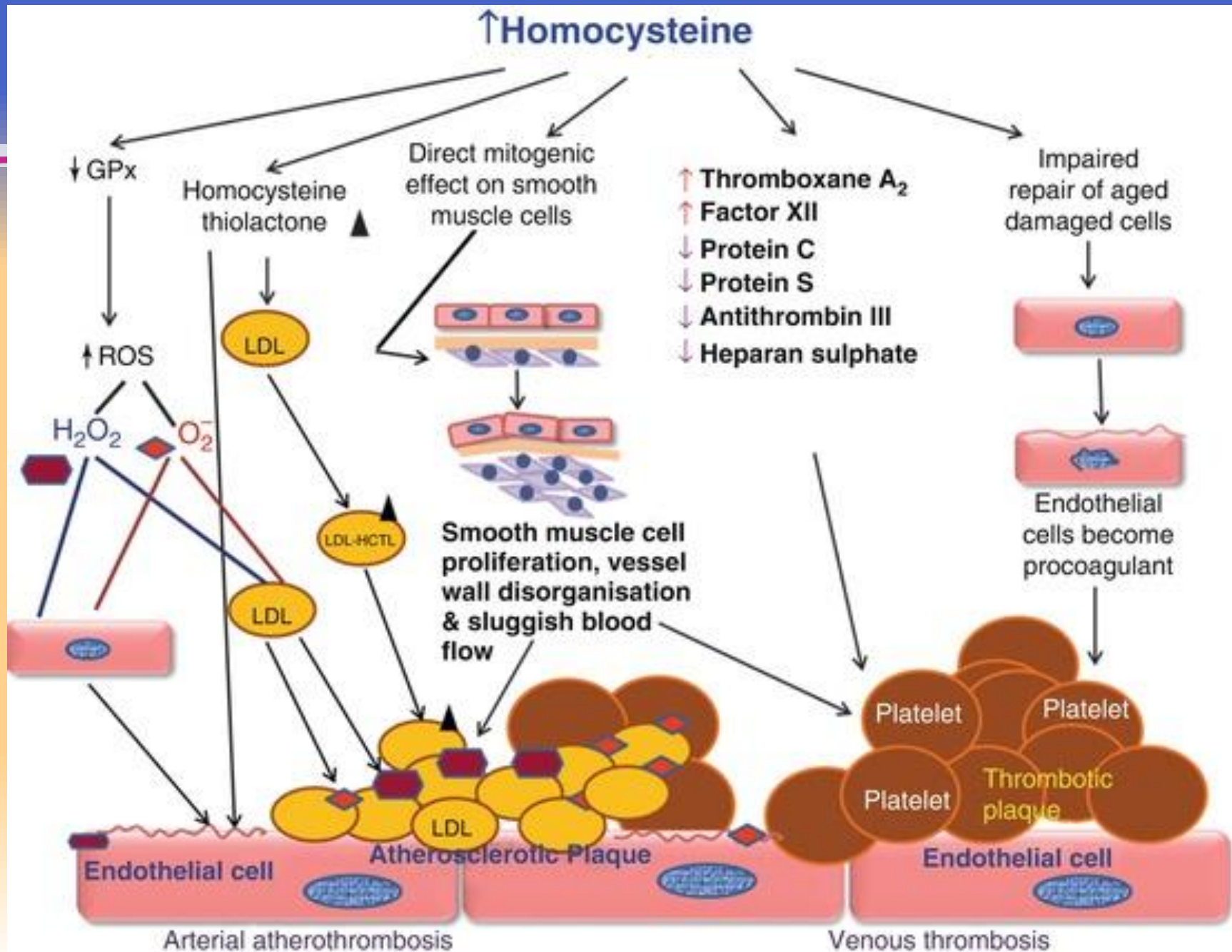
- Alcohol use disorder
- Nutritional deficiencies (e.g., B12)
- Guillain-Barre syndrome
- Toxicities and overdose
- Hereditary or genetic conditions (e.g., Charcot Marie Tooth disease, amyloidosis, porphyria)
- Infection
- Inflammatory conditions
- Malignancy
- Advanced age
- Hypertension
- Smoking
- Dyslipidemia
- Poor glucose control
- A long duration of diabetes
- Heavy intake of alcohol
- Positive HLA-DR3/4 genotype

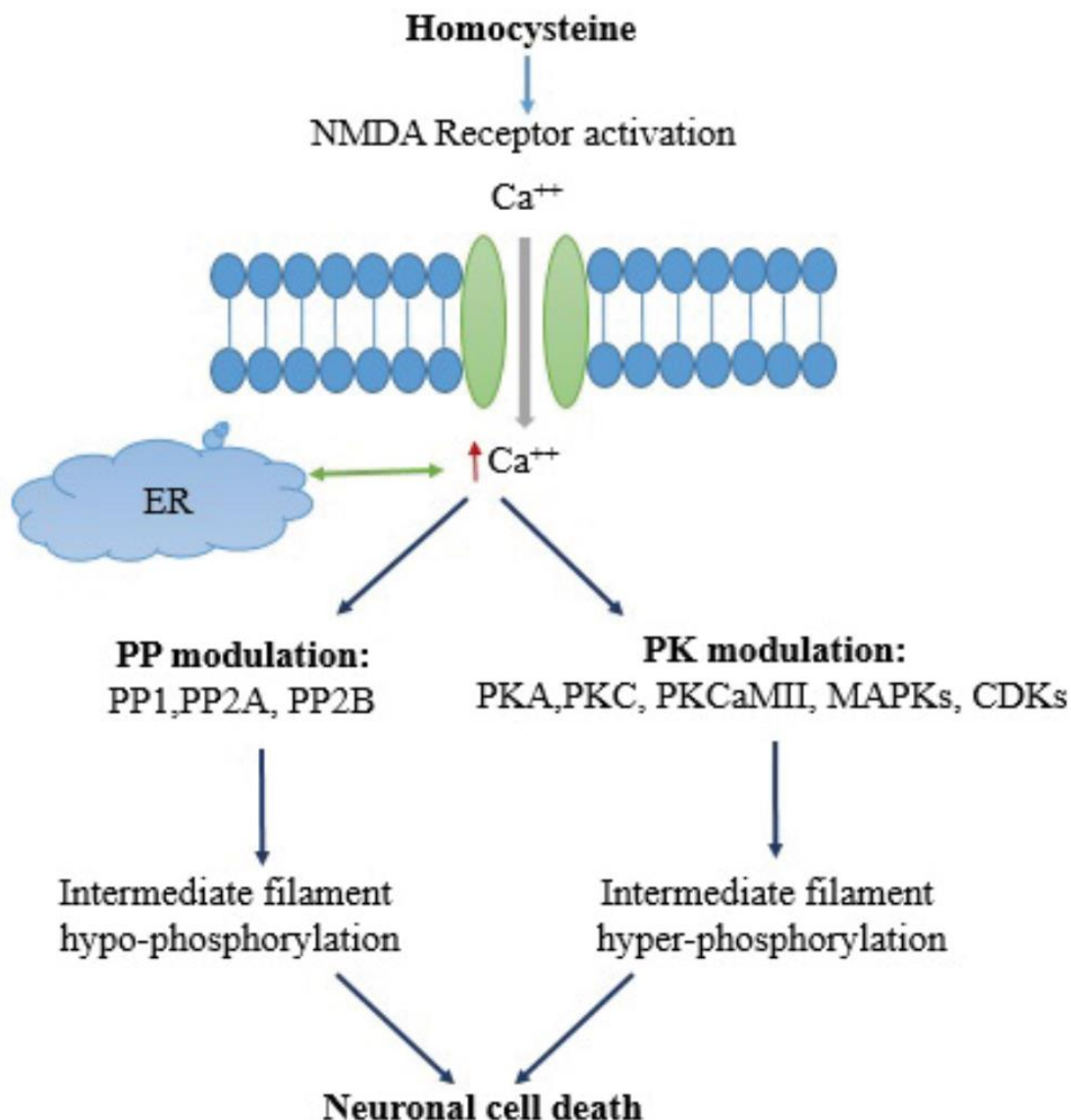
Last Update: July 26, 2021.



Vitamin B12 and the Creation of the Myelin Sheaths







Homocysteine Induced Neurological Dysfunctions: A Link to Neurodegenerative Disorders

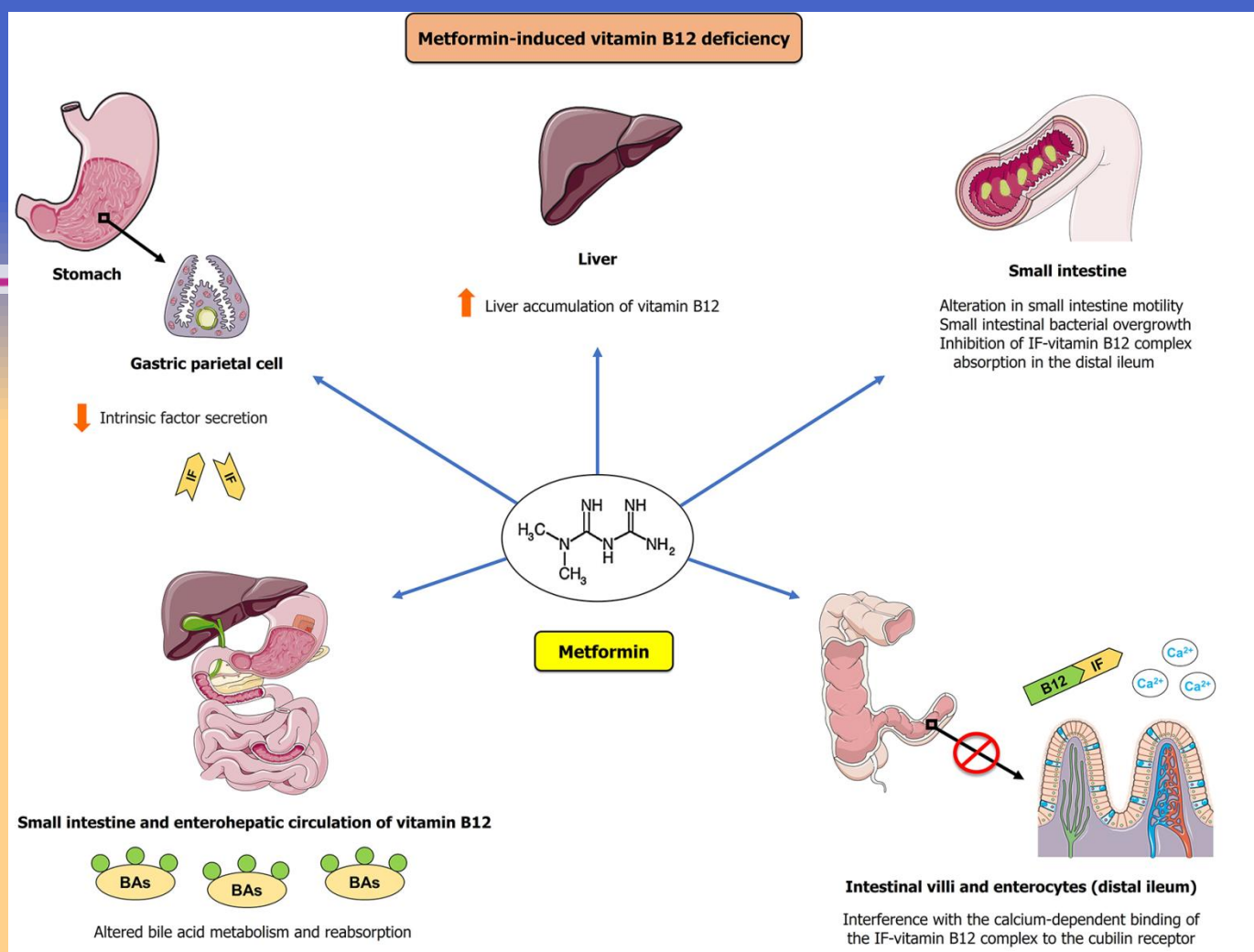
Krishna Kumar Varshney*, Jeetendra Kumar Gupta and Somdutt Mujwar

International Journal of Medical Research & Health Sciences, 2019, 8(4): 135-146

Metformin và bệnh lý TK ngoại biên ĐTĐ

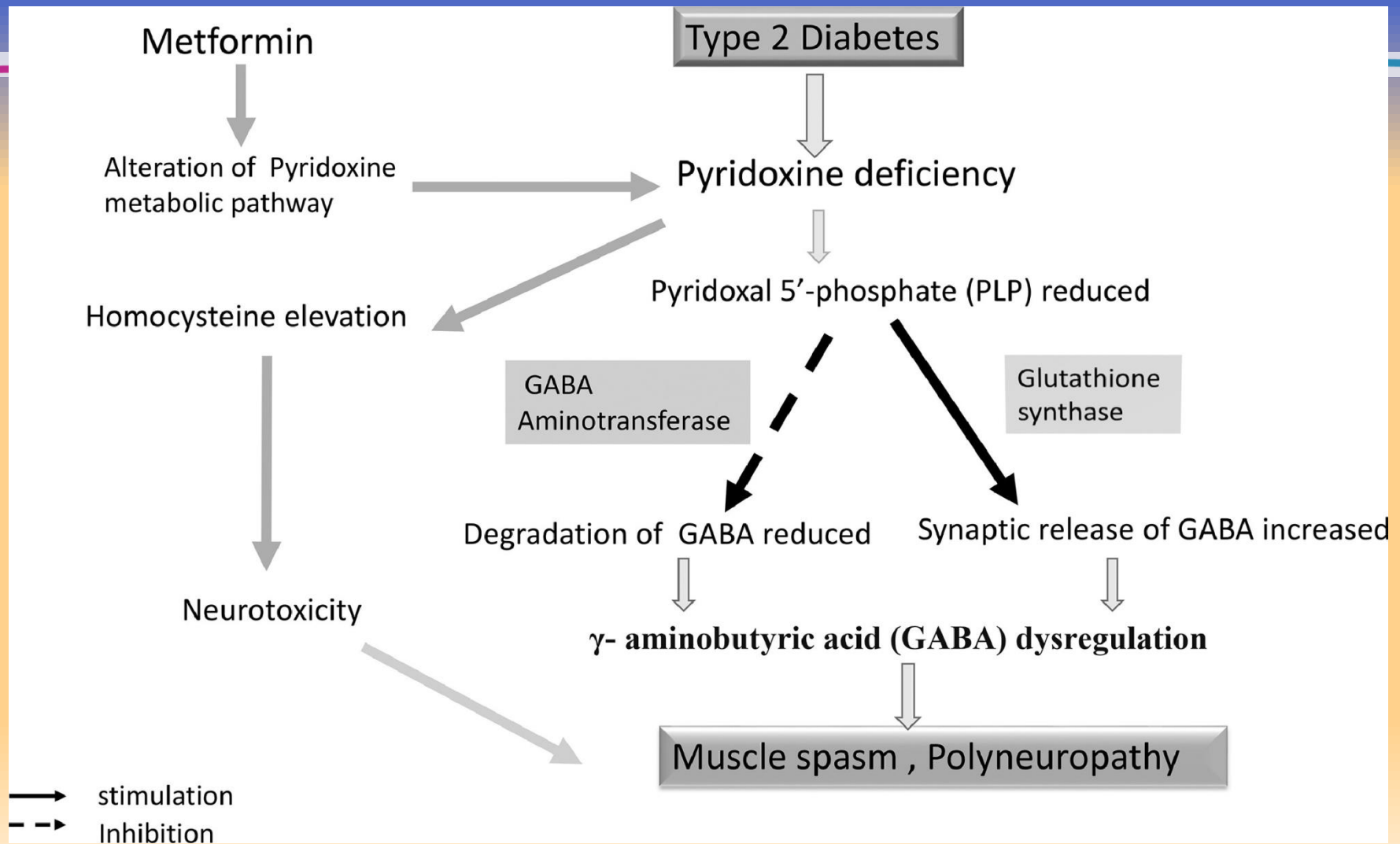
Phân tích hồi quy logistic trên Bn ĐTĐ Típ 2 **sử dụng Metformin ≥ 2000 mg/ngày** ghi nhận :
Thời gian sử dụng Metformin càng dài
Nồng độ **Cobalamin** huyết tương càng thấp hơn
Nồng độ **Homocysteine** huyết thanh càng cao .

The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. Manal Mohammed Hashem¹, Ahmed Esmael², Abdelfattah Kasem Nassar³, Mohammed El-Sherif⁴ Scientific Reports. 2021 Jan 21;11(1):1-9.

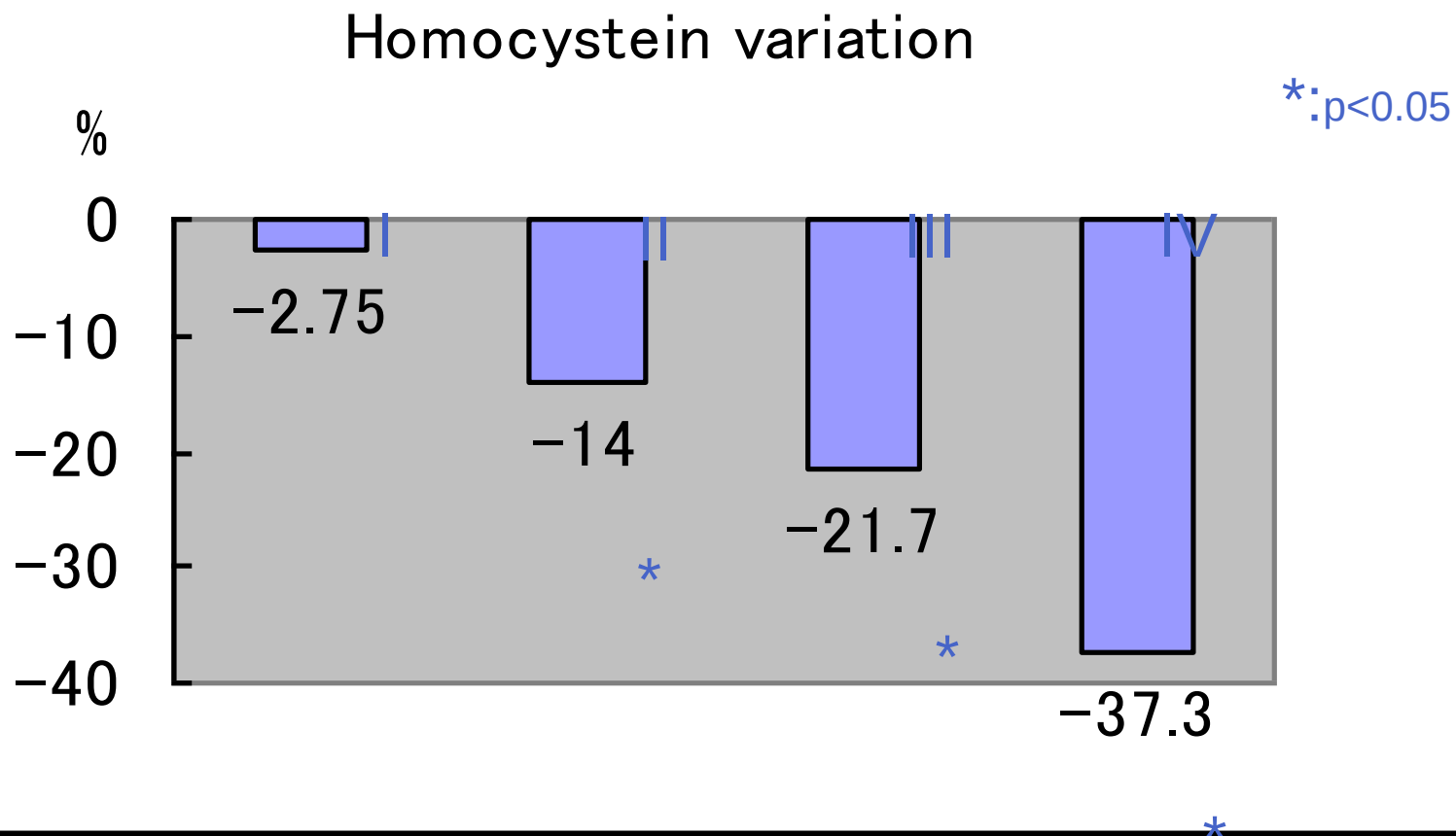


1. Can thiệp vào sự gắn kết phụ thuộc canxi của phức hợp yếu tố nội tại (IF) -vitamin B12 vào thụ thể cubilin trên tế bào ruột ở hồi tràng và / hoặc tương tác với thụ thể cubilin nội bào;
2. Thay đổi quá trình chuyển hóa và tái hấp thu axit mật, dẫn đến suy giảm chu trình ruột- gan của vitamin B12;
3. Giảm bài tiết yếu tố nội tại (IF) bởi các tế bào thành dạ dày;
4. Gan tăng tích tụ vitamin B12, dẫn đến thay đổi sự phân bố mô và chuyển hóa vitamin B12; và
5. Thay đổi nhu động ruột non, dẫn đến sự phát triển quá mức của vi khuẩn ruột non và sau đó ức chế sự hấp thu phức hợp IF-vitamin B12 ở đoạn xa hồi tràng. **Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021; 12(7): 916-931**

Cơ chế tăng Homocystein liên quan Metformin



Methycobal làm giảm Homocysteine máu trên BN ĐTĐ



I: control, II: folic acid 5mg/d, III: Methycobal 500µg, IV: folic acid + Methycobal

Methycobal in Japanese Guidelines



今日の治療指針

私はこう治療している

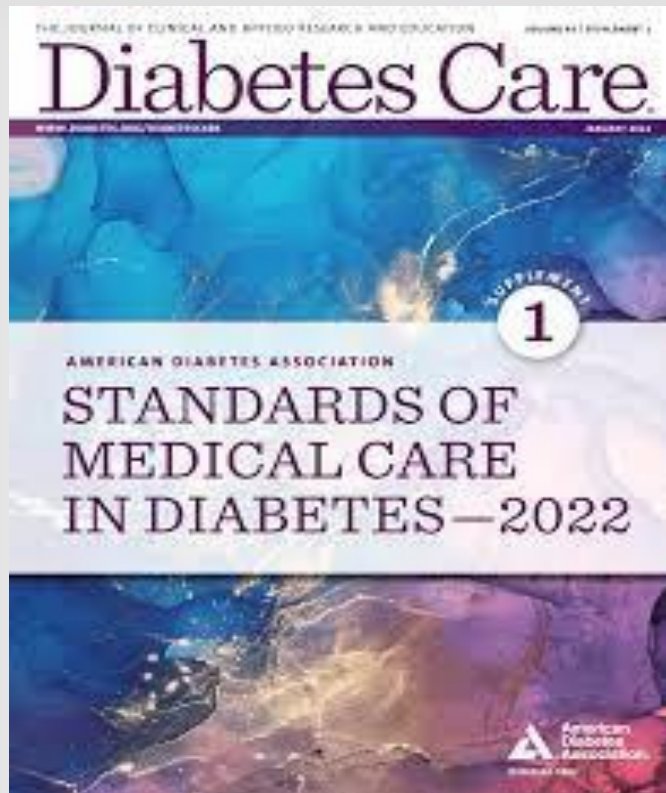
総編集 榎井次矢 高木 誠 小室一成

Volume
59

This BIBLE is the golden standard for Japanese physician and every doctors refer to this BIBLE since he/she was a resident.

In this BIBLE, Methycobal is recommended as 1st choice for Peripheral neuropathies.





PHARMACOLOGIC THERAPY FOR ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES

Recommendations

9.4a First-line therapy depends on comorbidities, patient-centered treatment factors, and management needs and generally includes metformin and comprehensive lifestyle modification. **A**

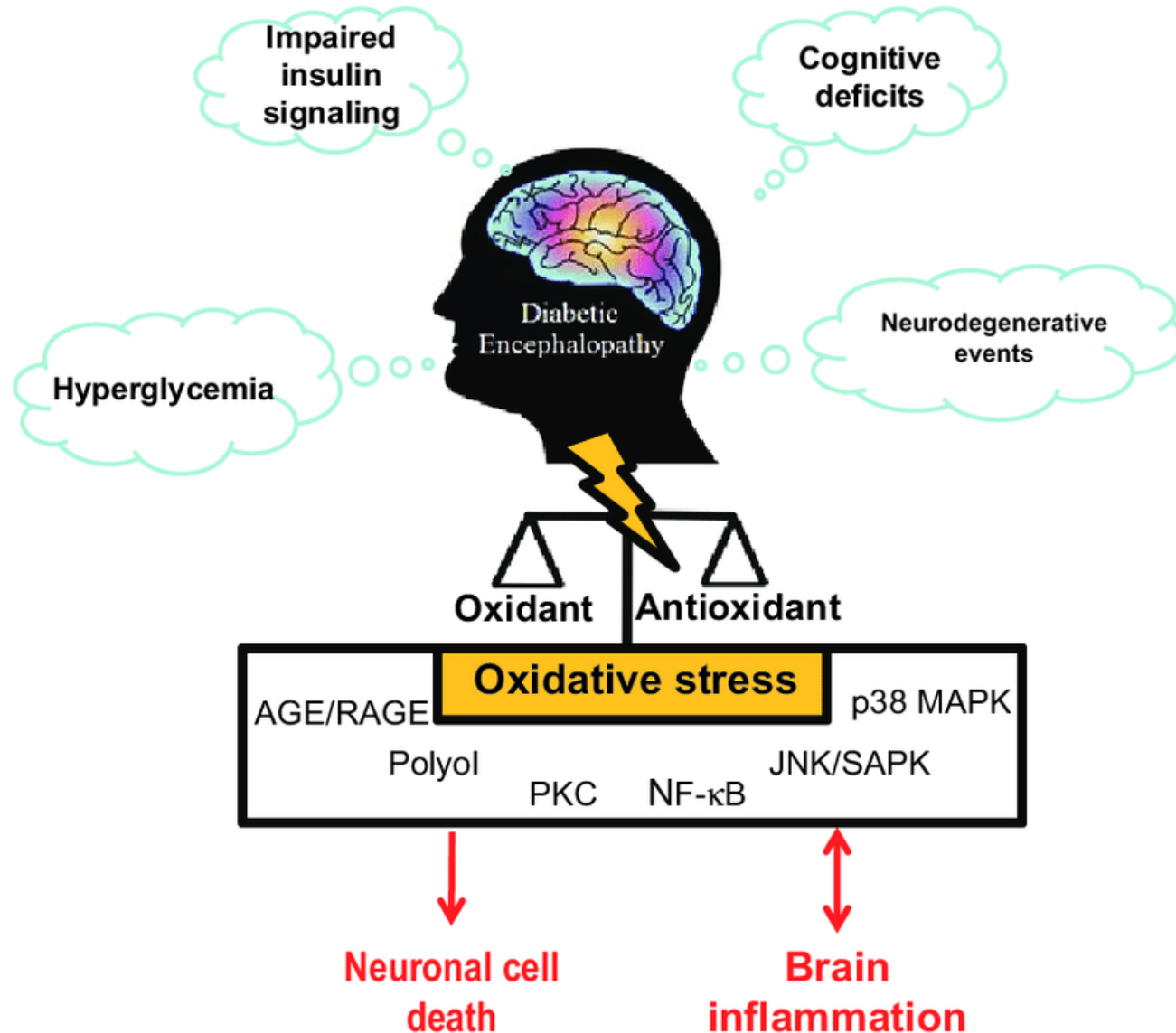
PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS

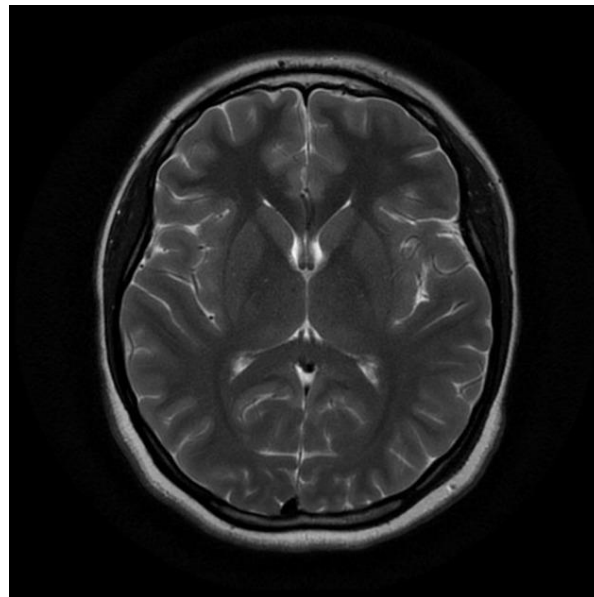
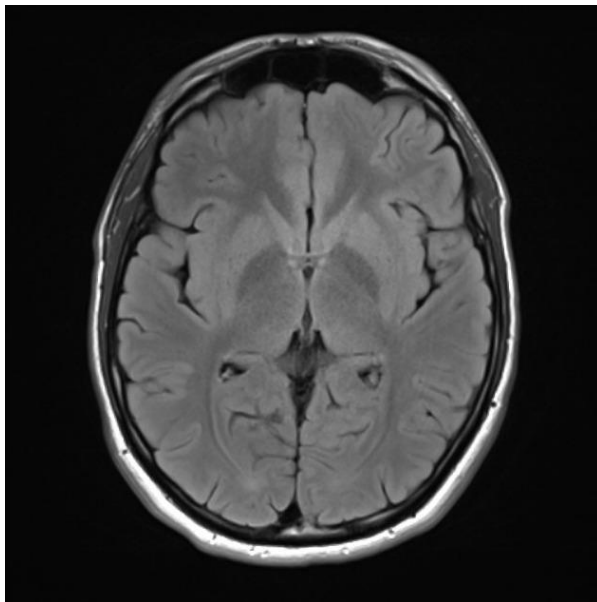
Recommendations

- 3.6** Metformin therapy for prevention of type 2 diabetes should be considered in adults with prediabetes, as typified by the Diabetes Prevention Program, especially those aged 25–59 years with BMI ≥ 35 kg/m², higher fasting plasma glucose (e.g., ≥ 110 mg/dL), and higher A1C (e.g., $\geq 6.0\%$), and in women with prior gestational diabetes mellitus. **A**
- 3.7** Long-term use of metformin may be associated with biochemical vitamin B12 deficiency; consider periodic measurement of vitamin B12 levels in metformin-treated patients, especially in those with anemia or peripheral neuropathy. **B**

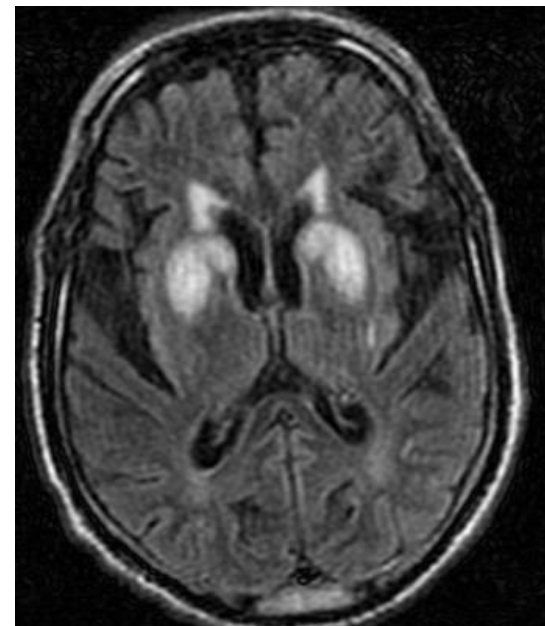
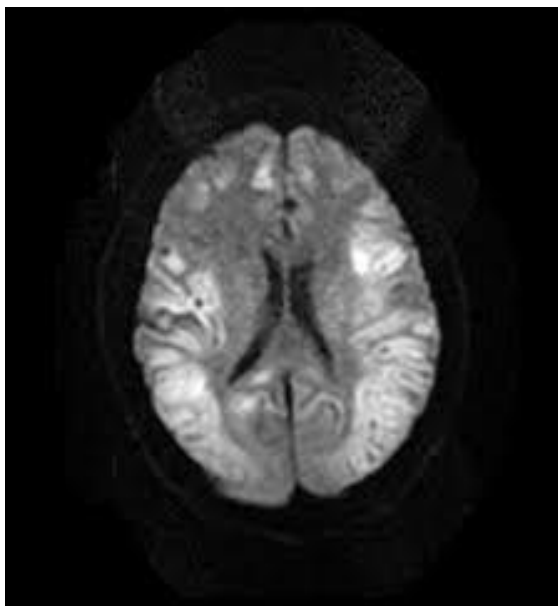
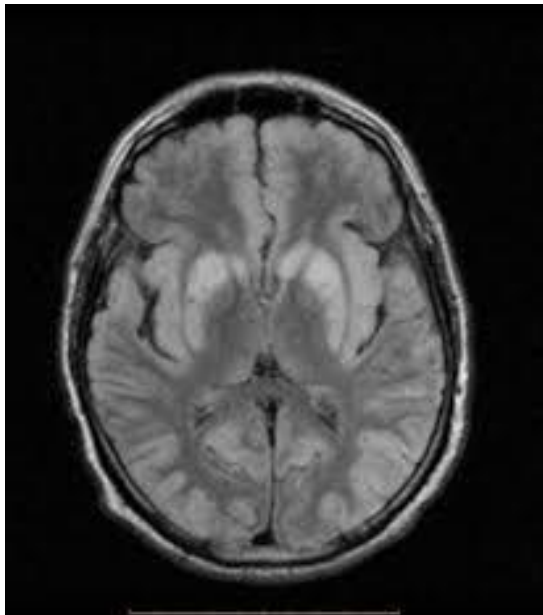
Một thể bệnh thần kinh ĐTĐ chưa quan tâm

Bệnh Não Đái Tháo Đường (Diabetic Encephalopathy)

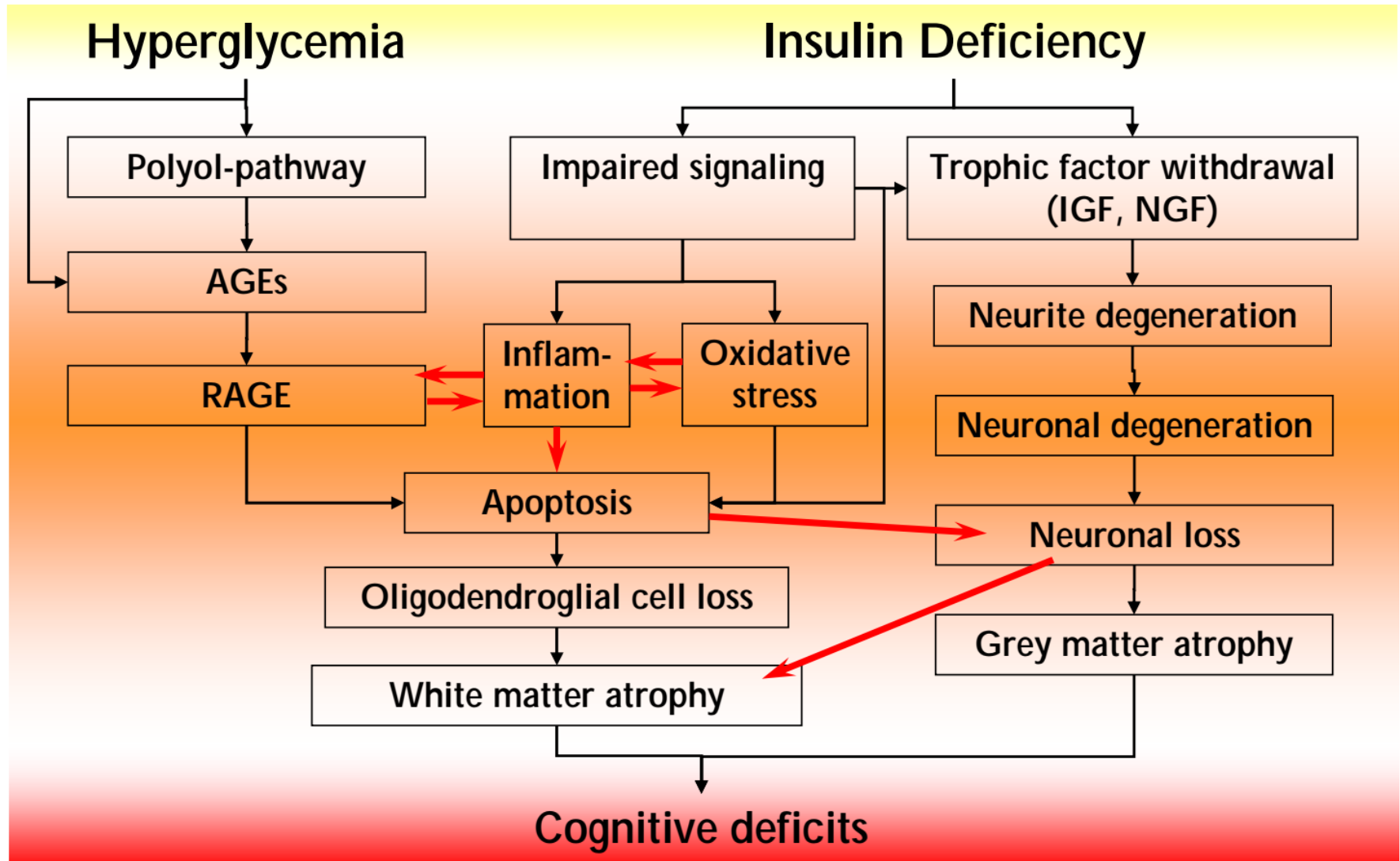




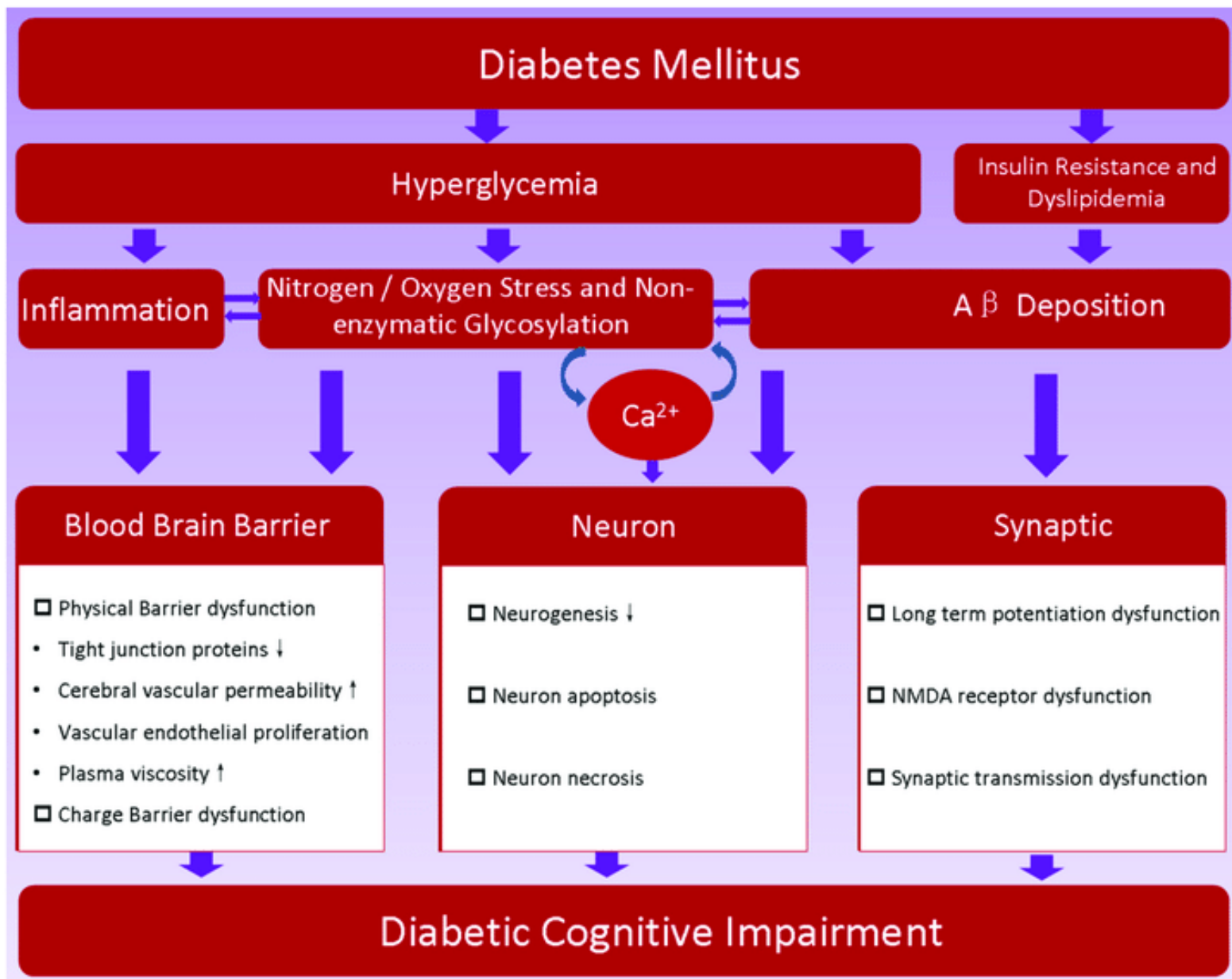
MRI não bệnh nhân bình thường



MRI Não bệnh nhân Đái Tháo Đường có bệnh não ĐTĐ

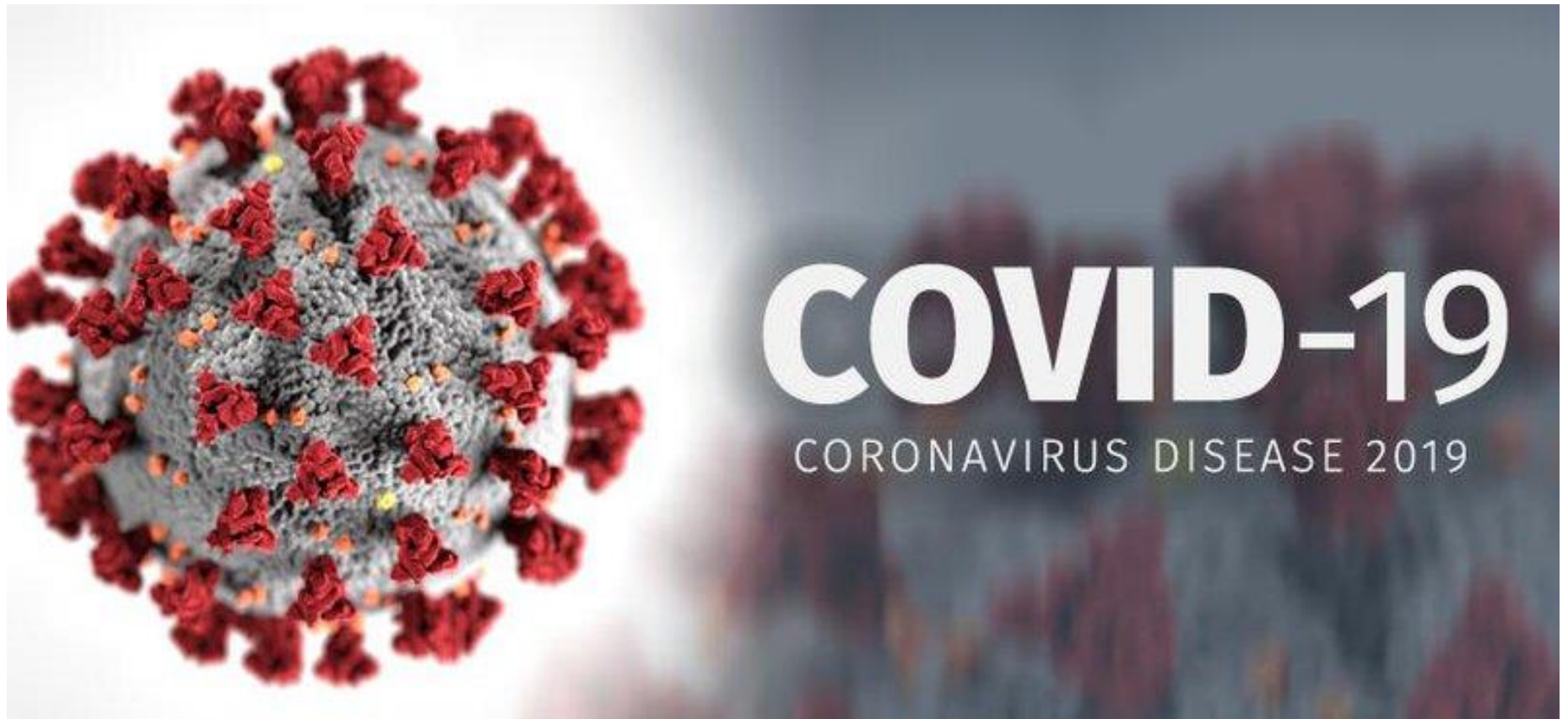


Type 1 Diabetic Encephalopathy



Type 2 Diabetic Encephalopathy

2. Đái Tháo Đường & Đại Dịch COVID-19



COVID-19 viết tắt **Bệnh Coronavirus 2019** (**CO**rona**VI**rus **D**isease 2019) do chủng mới virus Corona (**nCoV**) gây hội chứng **Suy hô hấp cấp nặng do Coronavirus loại 2** (**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome **Co**rona**V**irus-**2**) nên được gọi **SARS-CoV-2** để phân biệt với SARS-CoV năm 2003. Virus mới này xuất hiện lần đầu tiên cuối 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc nhanh chóng trở thành đại dịch trên toàn thế giới.

Tình hình COVID-19 trên toàn Thế giới đến 13/2/2022

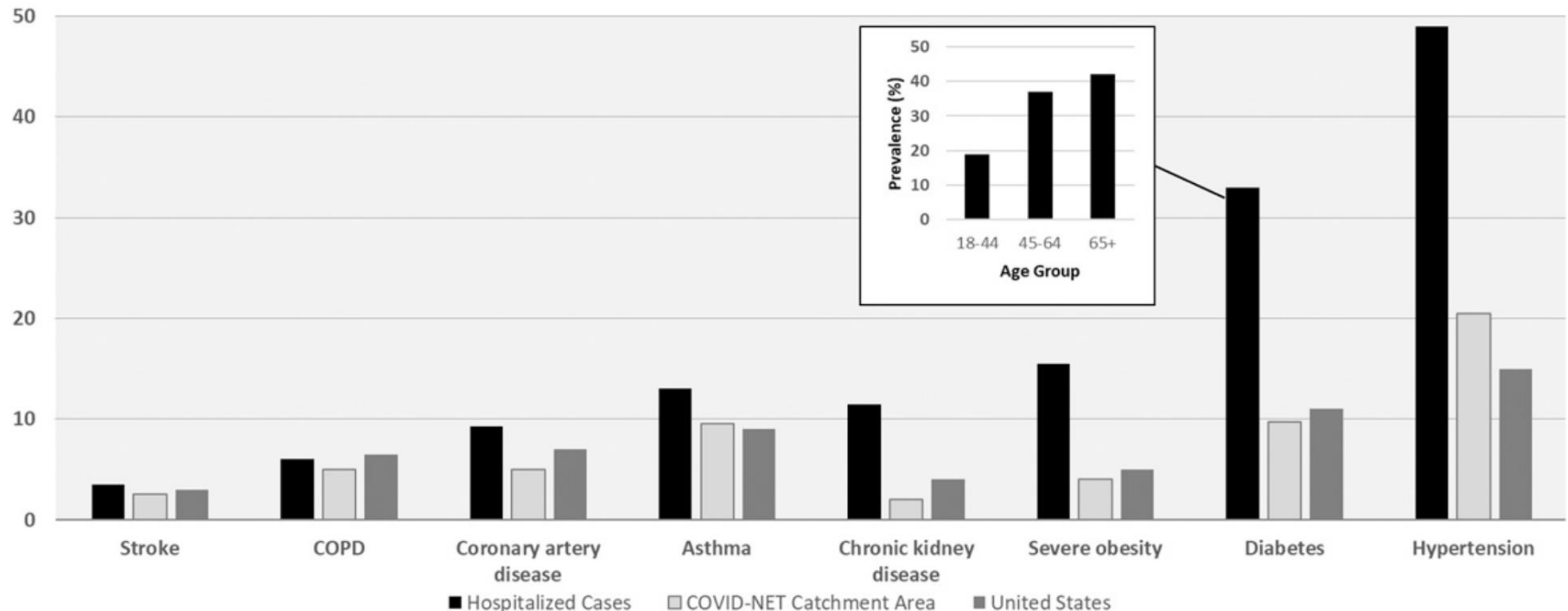
Table 1. Newly reported and cumulative COVID-19 confirmed cases and deaths, by WHO Region, as of 13 February 2022**

WHO Region	New cases in last 7 days (%)	Change in new cases in last 7 days *	Cumulative cases (%)	New deaths in last 7 days (%)	Change in new deaths in last 7 days *	Cumulative deaths (%)
Europe	9 595 045 (60%)	-16%	164 431 350 (40%)	24 817 (33%)	1%	1 815 834 (31%)
Americas	3 236 405 (20%)	-32%	142 966 356 (35%)	33 722 (45%)	5%	2 570 792 (44%)
Western Pacific	1 569 099 (10%)	19%	18 859 407 (5%)	3 087 (4%)	27%	172 864 (3%)
South-East Asia	915 448 (6%)	-37%	54 278 257 (13%)	7 983 (11%)	-9%	752 524 (13%)
Eastern Mediterranean	712 632 (4%)	-12%	20 349 089 (5%)	3 286 (4%)	38%	326 795 (6%)
Africa	69 013 (0%)	-30%	8 226 172 (2%)	1 599 (2%)	14%	167 003 (3%)
Global	16 097 642 (100%)	-19%	409 111 395 (100%)	74 494 (100%)	4%	5 805 825 (100%)

Số ca nhiễm COVID-19 : 409.111.395

Số ca COVID-19 tử vong : 5.805.825

Đái Tháo Đường là một trong những bệnh lý đi kèm chiếm tỷ lệ cao trong nhóm bệnh nhân COVID-19

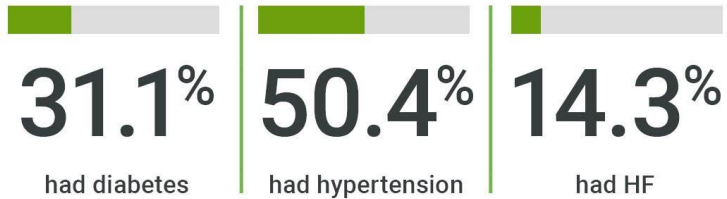


Diabetes and COVID-19:
Population Impact 18 Months
Into the Pandemic

Edward W. Gregg,¹
Marisa K. Sophiea,¹ and
Misghina Weldegiorgis^{1,2}

ĐTD là yếu tố nguy cơ nặng ở nhóm bệnh nhân nhiễm COVID-19

Among patients hospitalized for COVID-19:



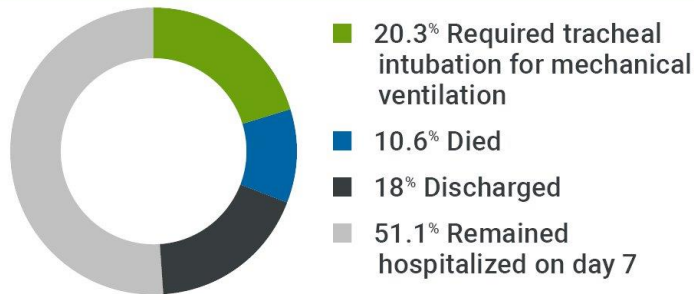
Healio

Age-equivalent risks for COVID-19 mortality for adults with type 2 diabetes

With type 2 diabetes		Without diabetes
Aged 40 years	= risk	60.4 years
Aged 50 years	= risk	66.4 years
Aged 60 years	= risk	72.1 years

Healio

7-day outcomes among 1,317 adults with diabetes hospitalized with COVID-19:

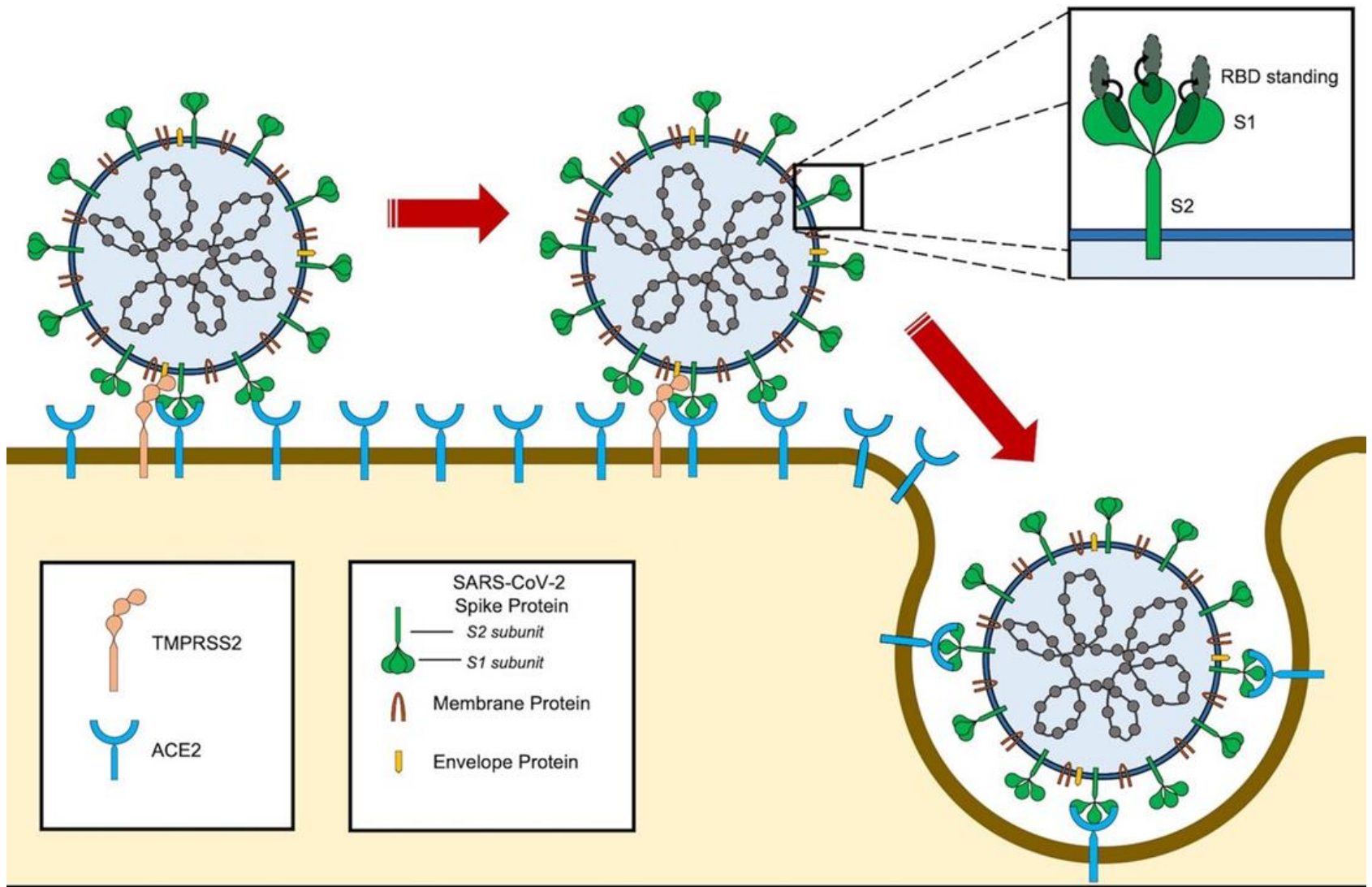


Healio

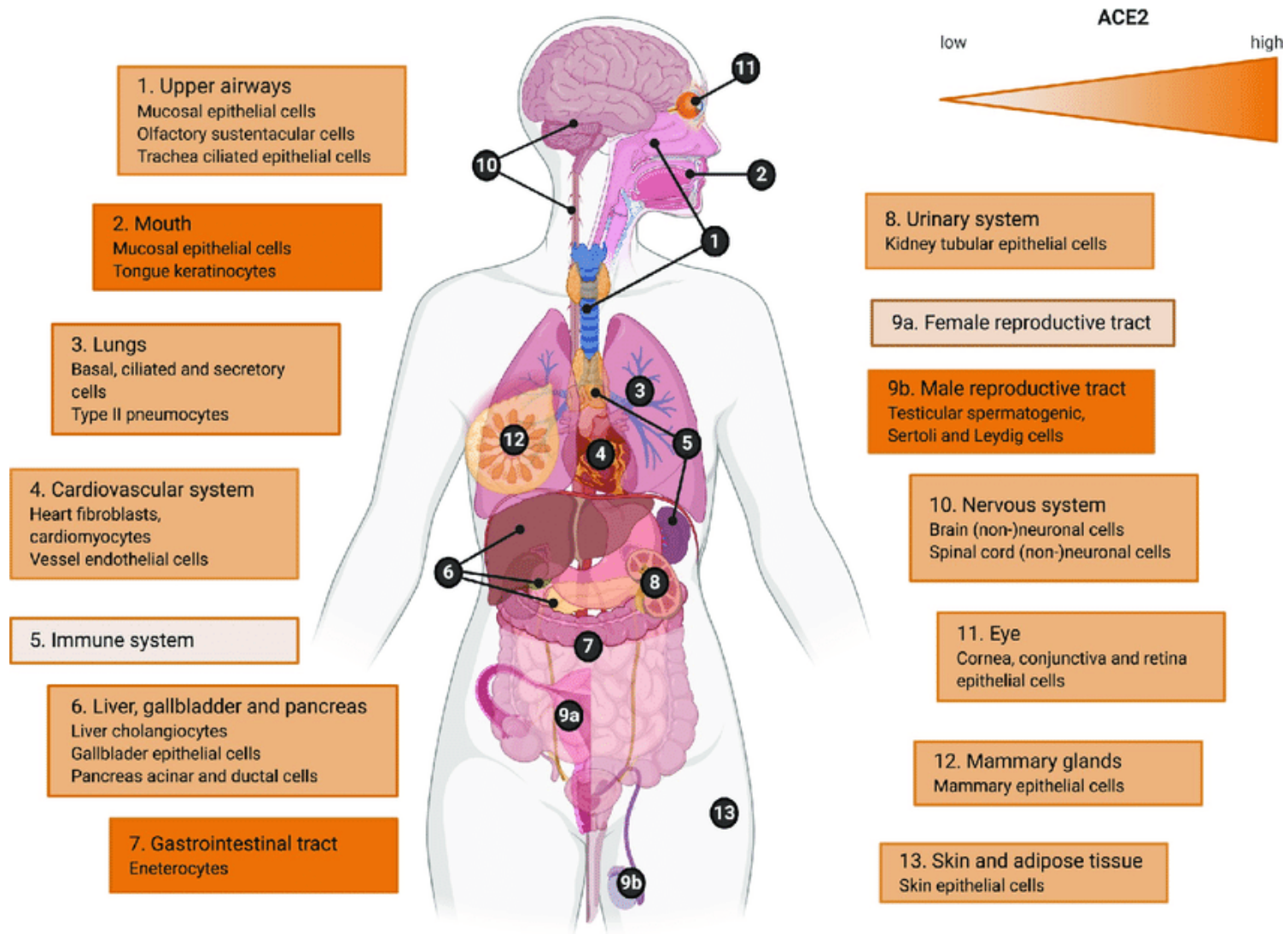
ORs for death from COVID-19 among people with vs. without diabetes

Type 1 diabetes	3.51
Type 2 diabetes	2.03
Type 1 diabetes, age < 70 years	6.39
Type 2 diabetes, age < 70 years	3.74

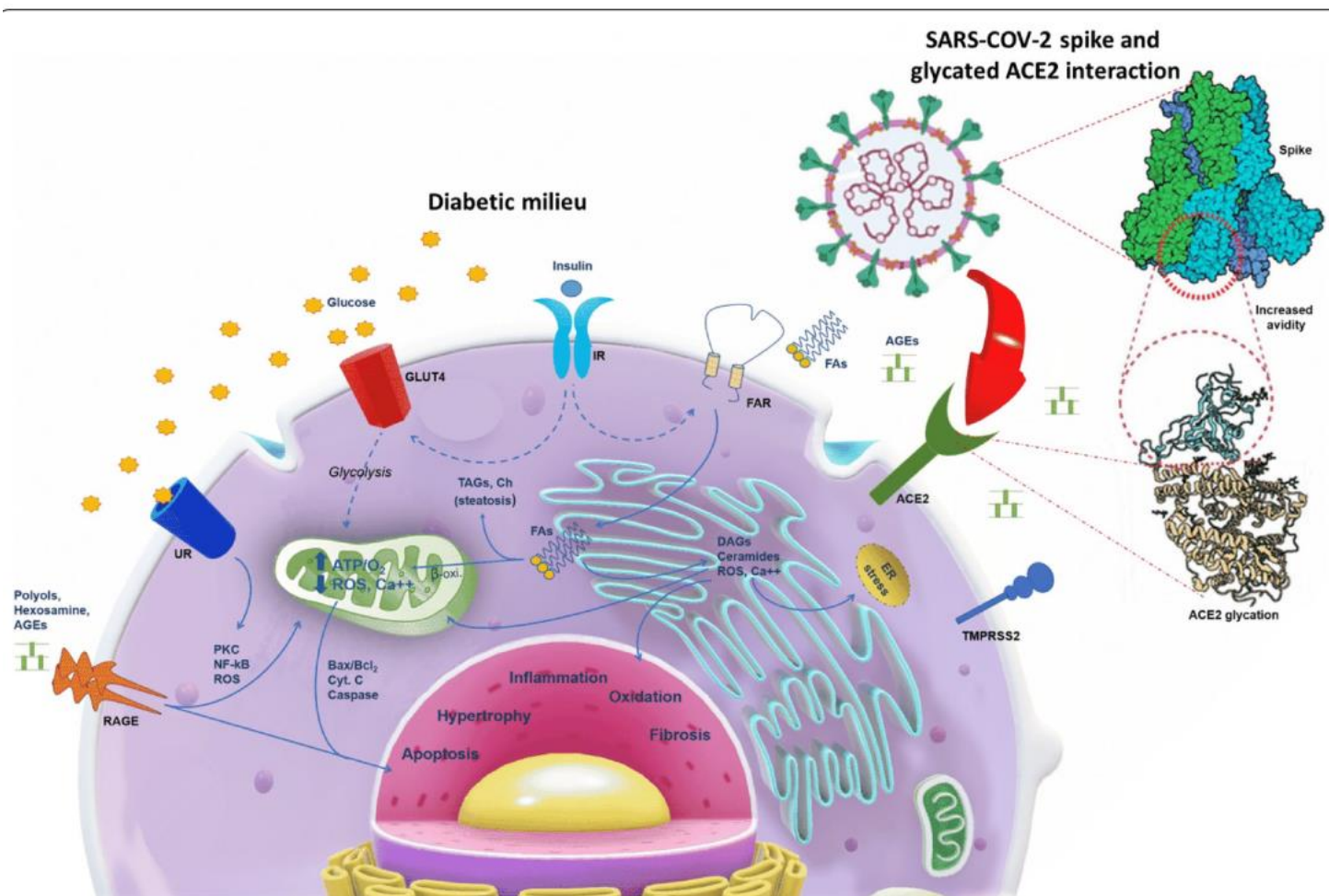
Healio



SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua Protein S liên kết với ACE2 (Angiotensin-Converting enzyme 2) trên bề mặt tế bào và hiện diện TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) là protease thiết yếu cho quá trình phân cắt protein S của virus.



ACE2 hiện diện nhiều tổ chức và dịch cơ thể (vùng màu cam xác định từ thấp đến cao). ACE2 hiện diện cao nhất xoang miệng, đường tiêu hóa và hệ thống sinh dục nam (Trích dẫn của BioRender.)



Glycated ACE2 receptor in diabetes: open door for SARS-COV-2 entry in cardiomyocyte

Nunzia D'Onofrio^{1†}, Lucia Scisciola^{2†}, Celestino Sardu^{2*} , Maria Consiglia Trotta³, Marisa De Feo⁴, Ciro M

Tại sao người già và ĐTĐ có nguy cơ cao nhiễm COVID 19

Why elderly, diabetic are at higher risk of COVID infection (Aug 17, 2021)

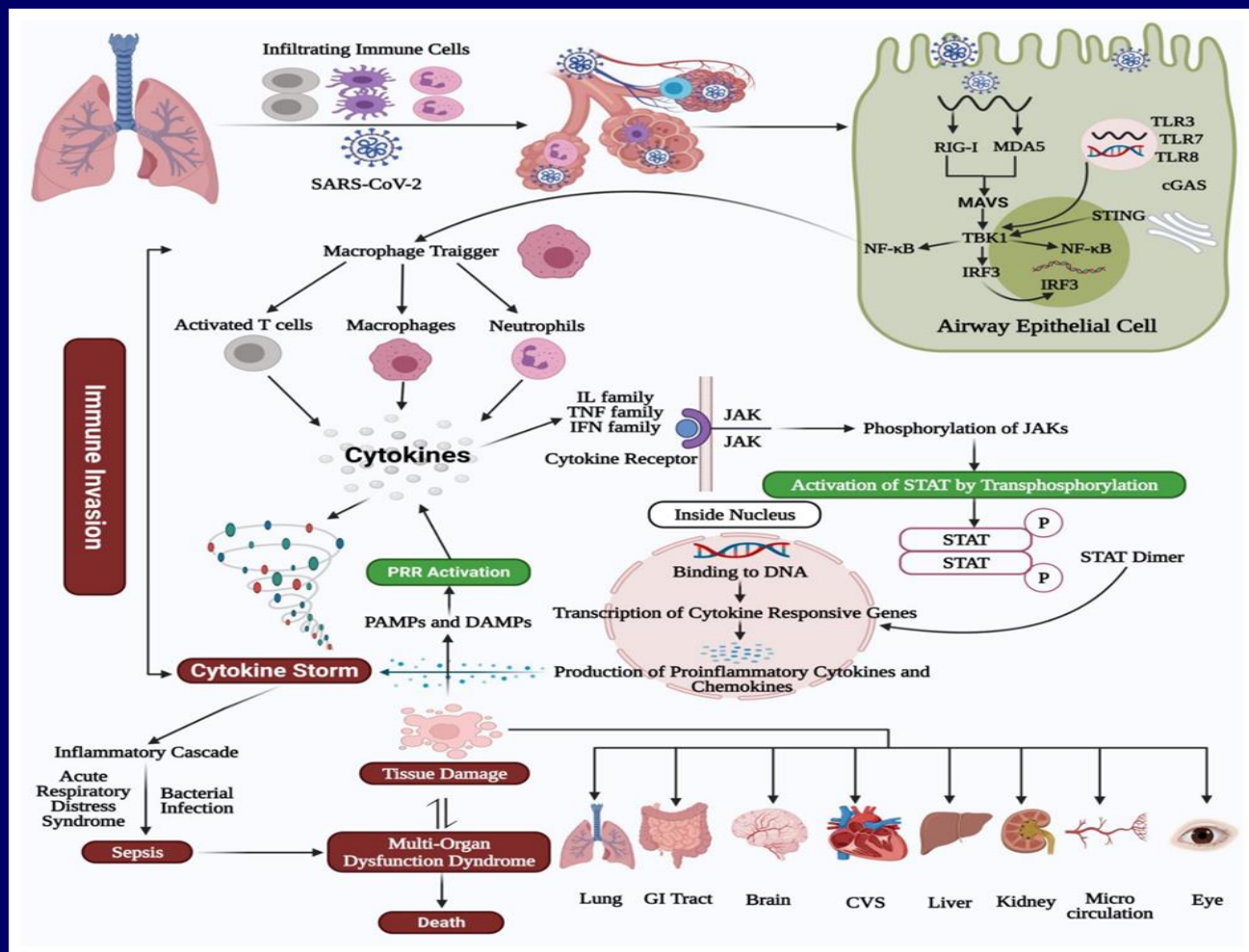


Highlights. **miRNAs có khả năng ức chế sự sao chép SARS-CoV-2 bằng cách tác động trên protein gai (S protein).** **Continuous physical exercise** could boost miRNA immunity against SARS-CoV-2

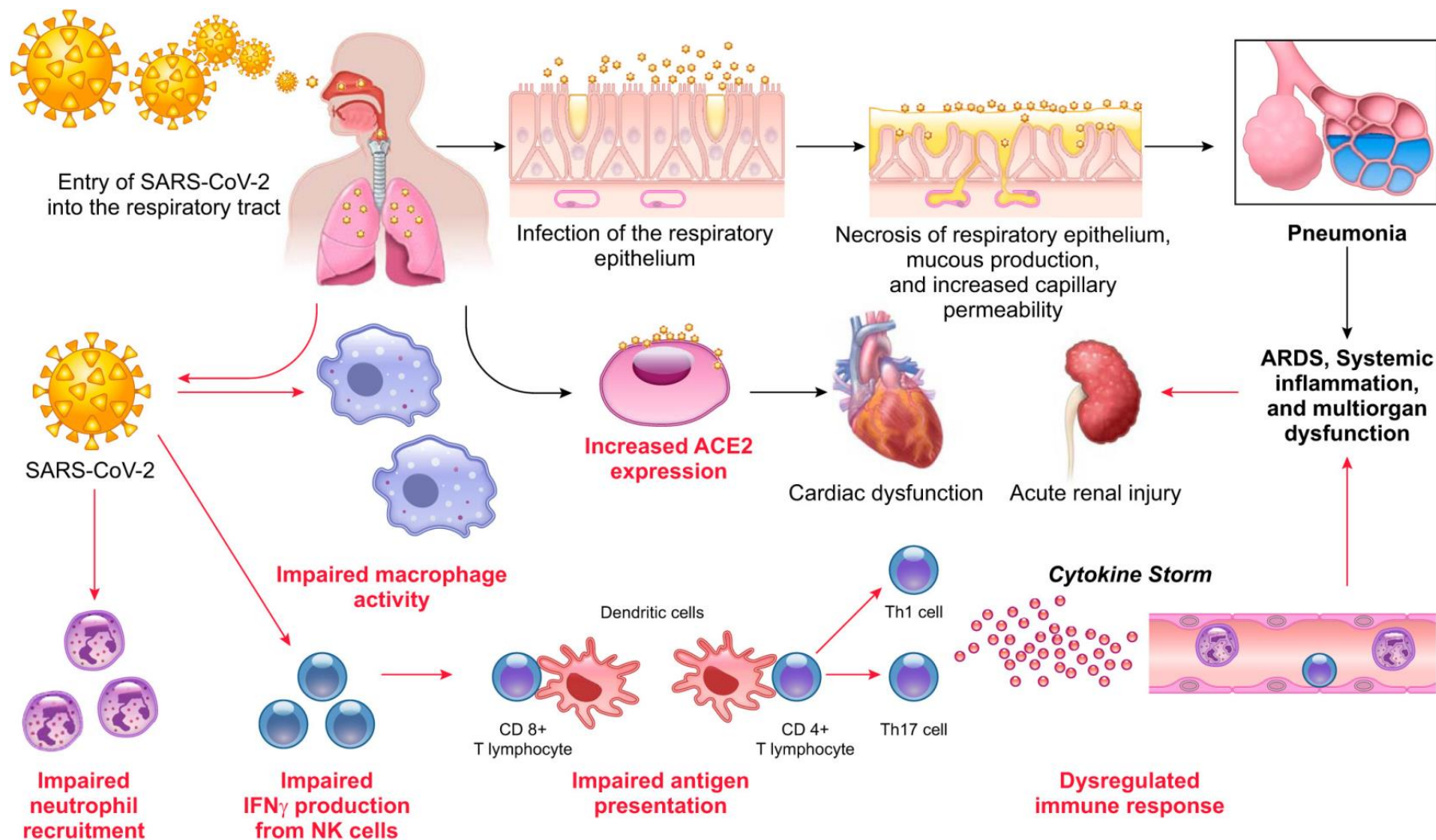
Beijing: Researchers have identified that **low microRNA (miRNA) immunity** increases the risk of COVID-19 infection in **older adults and people with diabetes**.

MicroRNAs are a key class of gene expression regulators which play an important role in inflammation and immune response. The study led by researchers from Nanjing University in China identified **four circulating miRNAs -- miR-7-5p, miR-24-3p, miR-145-5p and miR-223-3p --** which are high in healthy people and **much lower in older people and diabetic patients**.

Nồng độ microRNA (miRNA) miễn dịch thấp làm gia tăng nguy cơ nhiễm COVID-19 ở người cao tuổi và đái tháo đường .

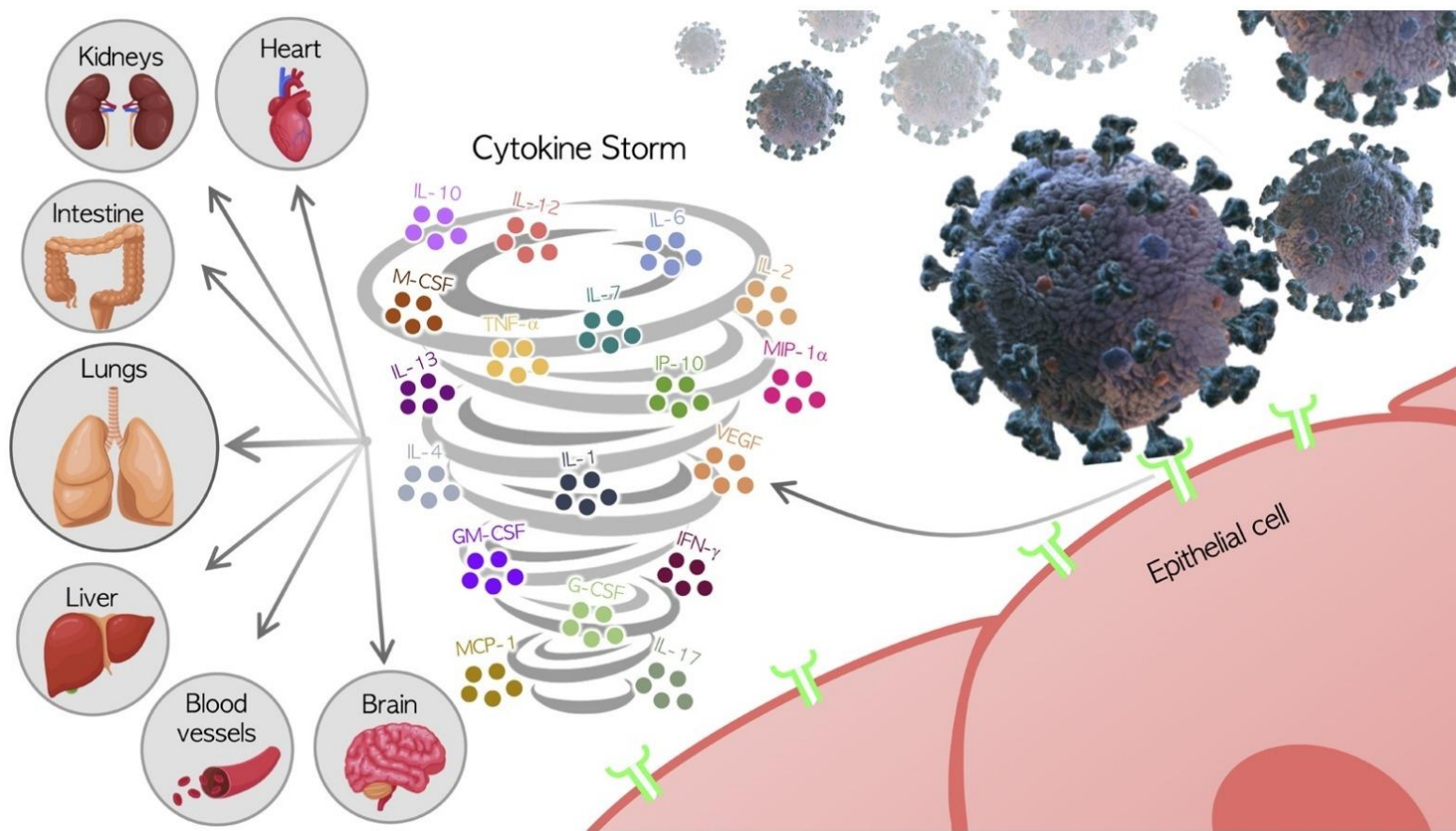


Cytokine là chất tiết của các TB bạch cầu và nội mô trong quá trình viêm, là một phần của đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Cytokine không phải là kháng thể nhưng có hoạt tính sinh học rất mạnh, tác dụng tại chỗ. Khi virus xâm nhập cơ thể, các TB lympho T nhận diện virus, tiết ra các cytokine với vai trò kích hoạt hệ miễn dịch hoạt động, lympho B sản xuất ra kháng thể, lympho T khác gia tăng để trực tiếp bắt giữ virus, các bạch cầu được thu hút đến nơi có virus, các mạch máu được mở rộng để vận chuyển các chất sinh học đến nơi nhiễm khuẩn để tiêu diệt virus.. nhằm bảo vệ cơ thể.



Trên Bn Đái Tháo Đường : Chức năng bạch cầu trung tính và đại thực bào bị suy giảm gây chậm trễ trong khởi đầu miễn dịch thích ứng và RL điều hòa phản ứng cytokine dẫn đến cơn bão cytokine.

Bão Cytokine do SARS CoV2



Bão cytokine là hiện tượng do hệ miễn dịch bị kích thích quá mức gây phóng thích một lượng cytokine rất lớn nhằm đáp ứng phản ứng viêm của cơ thể chống lại tác nhân nhiễm trùng, đồng thời gây cũng tổn thương tổ chức lành của cơ thể qua các phản ứng viêm, rối loạn đông máu, giảm bạch cầu lympho, thâm nhiễm tế bào đơn nhân các cơ quan.

Lungs

- Pneumonitis
- Pulmonary edema
- Dyspnea, hypoxemia
- ARDS

Liver

- Hepatomegaly
- Elevated liver enzymes
- Increased hepcidin
- Hypoalbuminemia
- Liver injury
- Cholestasis
- Liver failure

Kidneys

- Acute renal dysfunction or injury
- Renal failure

Vascular and lymphatic systems

- Cytopenia, anemia, leukocytosis
- Coagulopathy
- Hyperferritinemia, increase in other acute-phase reactants (e.g., CRP, D-dimer)
- Elevated cytokines (e.g., interleukin-1, interleukin-6, interferon- γ) and growth factors (e.g., VEGF)
- Endothelial damage and vascular permeability
- Capillary leak syndrome
- Vasodilatory shock
- Spontaneous hemorrhage
- Lymphadenopathy

Nervous system

- Confusion
- Delirium
- Aphasia
- Seizures

Constitutional symptoms

- Fever
- Anorexia
- Fatigue

Heart

- Hypotension
- Tachycardia
- Cardiomyopathy

Rheumatologic system

- Vasculitis
- Arthritis, arthralgia

Gastrointestinal system

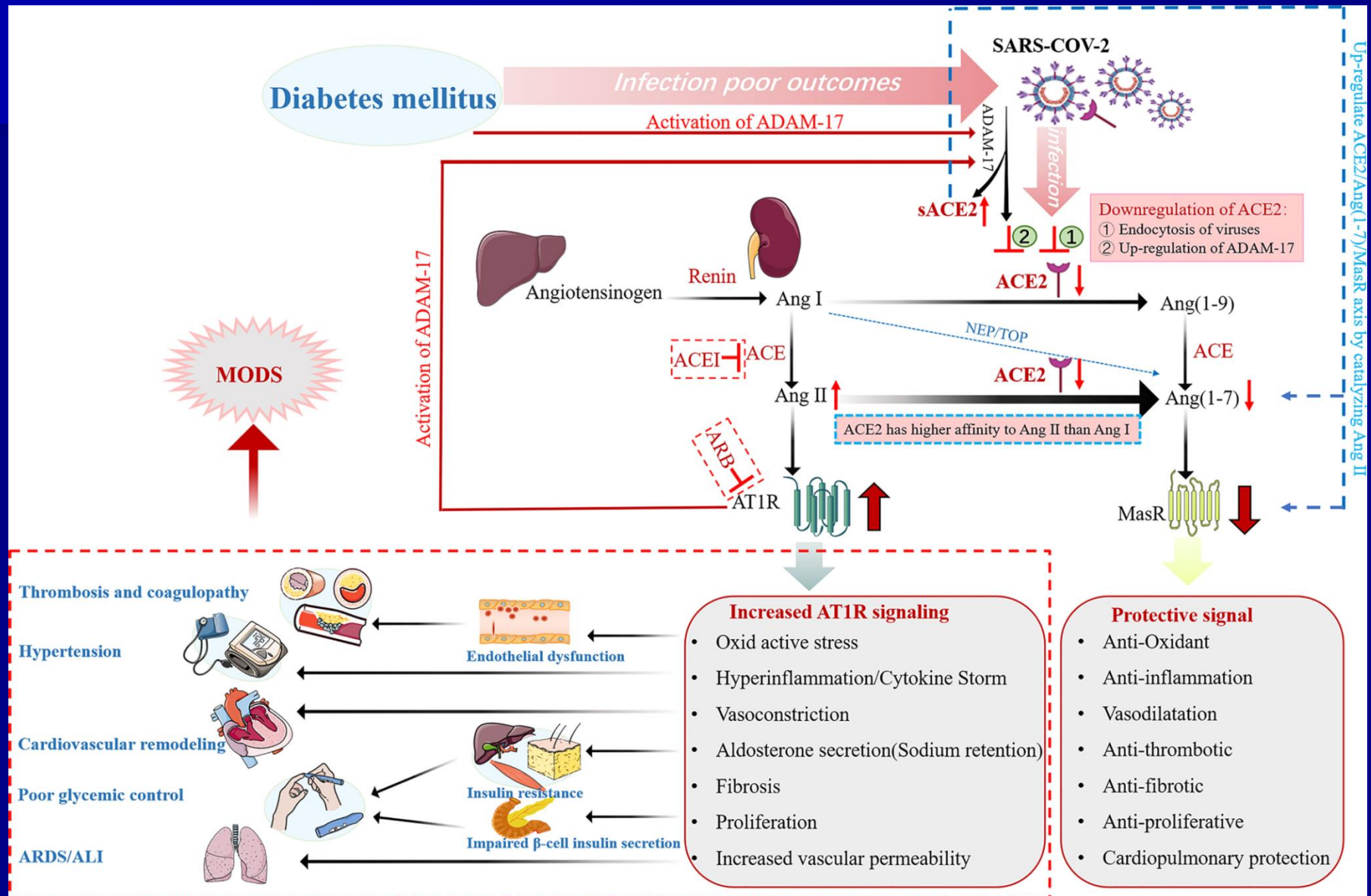
- Nausea
- Vomiting
- Diarrhea
- Ascites

Skin

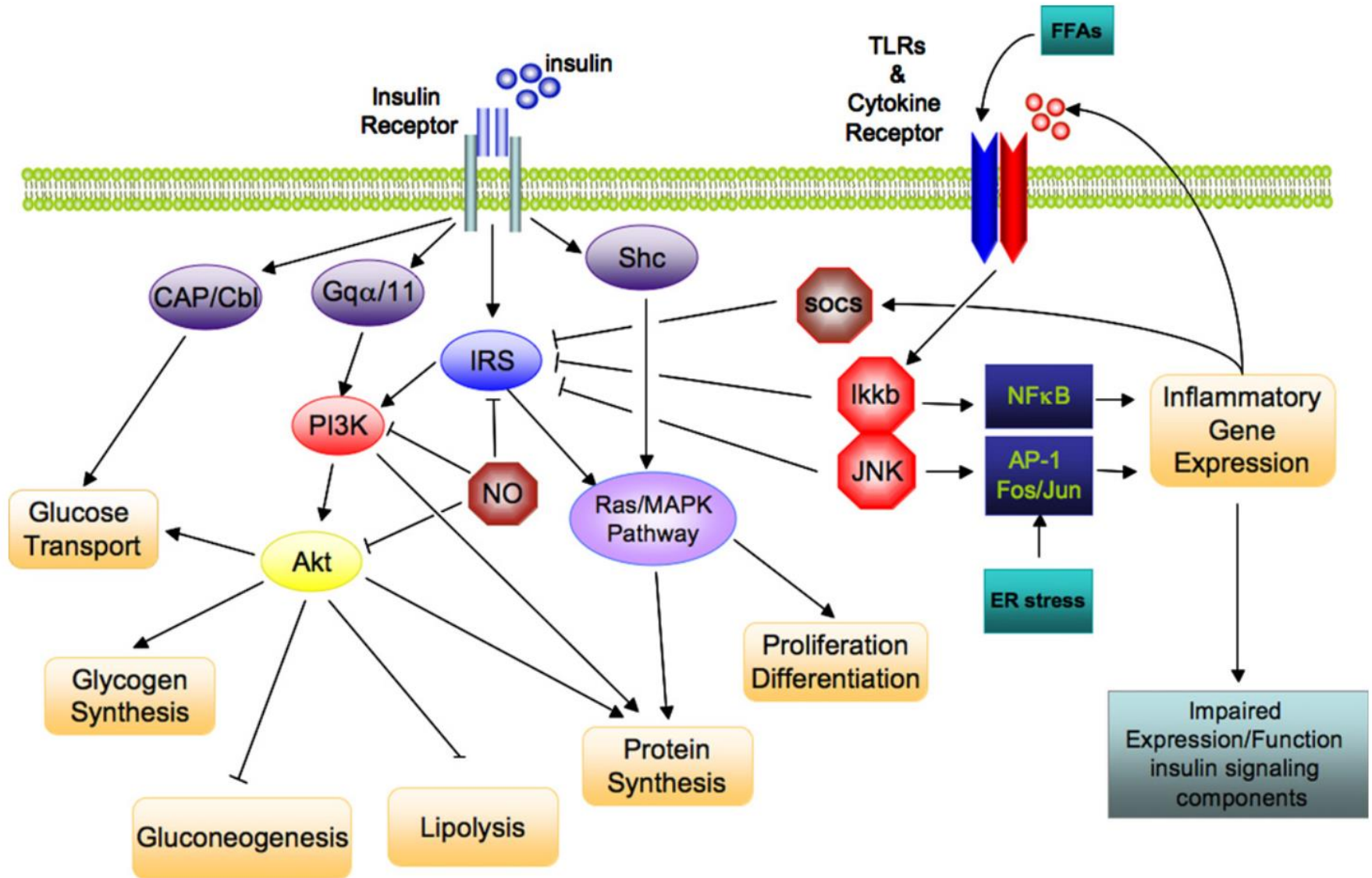
- Rash
- Edema

**Tổn thương đa cơ quan
do bão Cytokine**

Cơ chế Hội chứng tổn thương đa phủ tạng (MODS) do SARS-COV-2 trên người bệnh ĐTĐ

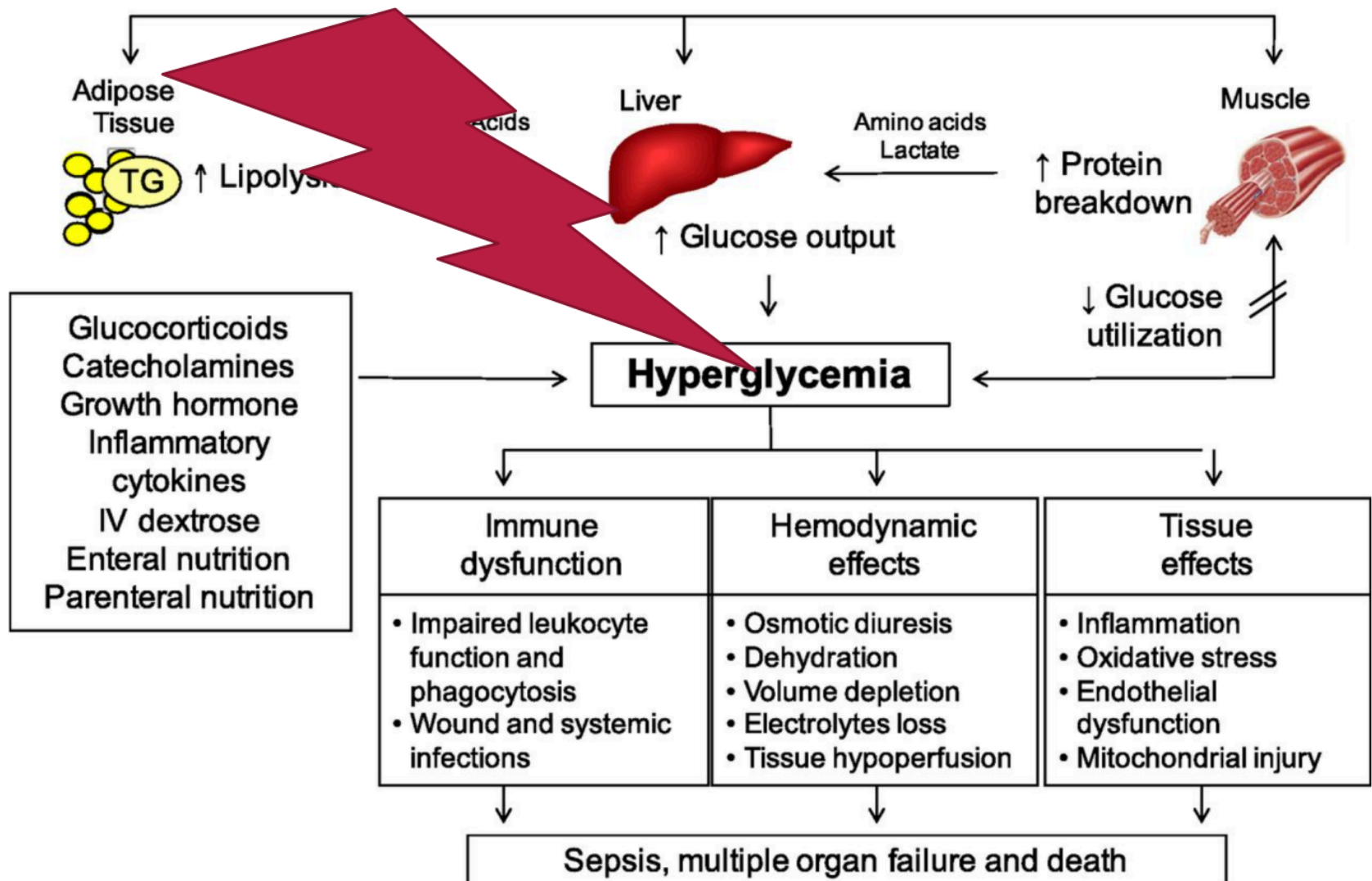


Cytokines gây kháng insulin trên bệnh nhân COVID-19 làm gia tăng đường huyết



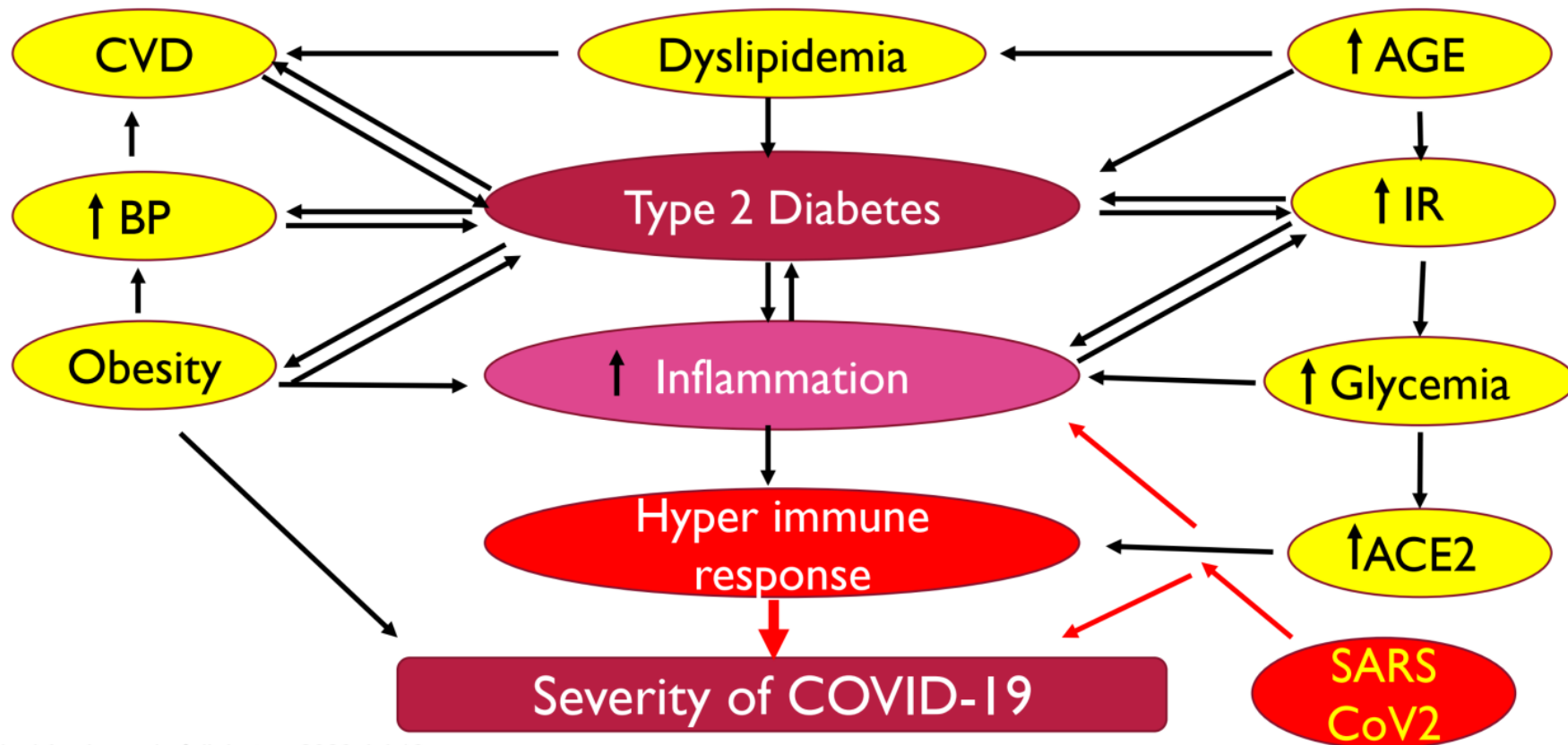
Stress và liệu pháp corticoid nằm viện làm tăng glucose máu

Metabolic and Hormonal Changes Leading to Stress Hyperglycemia

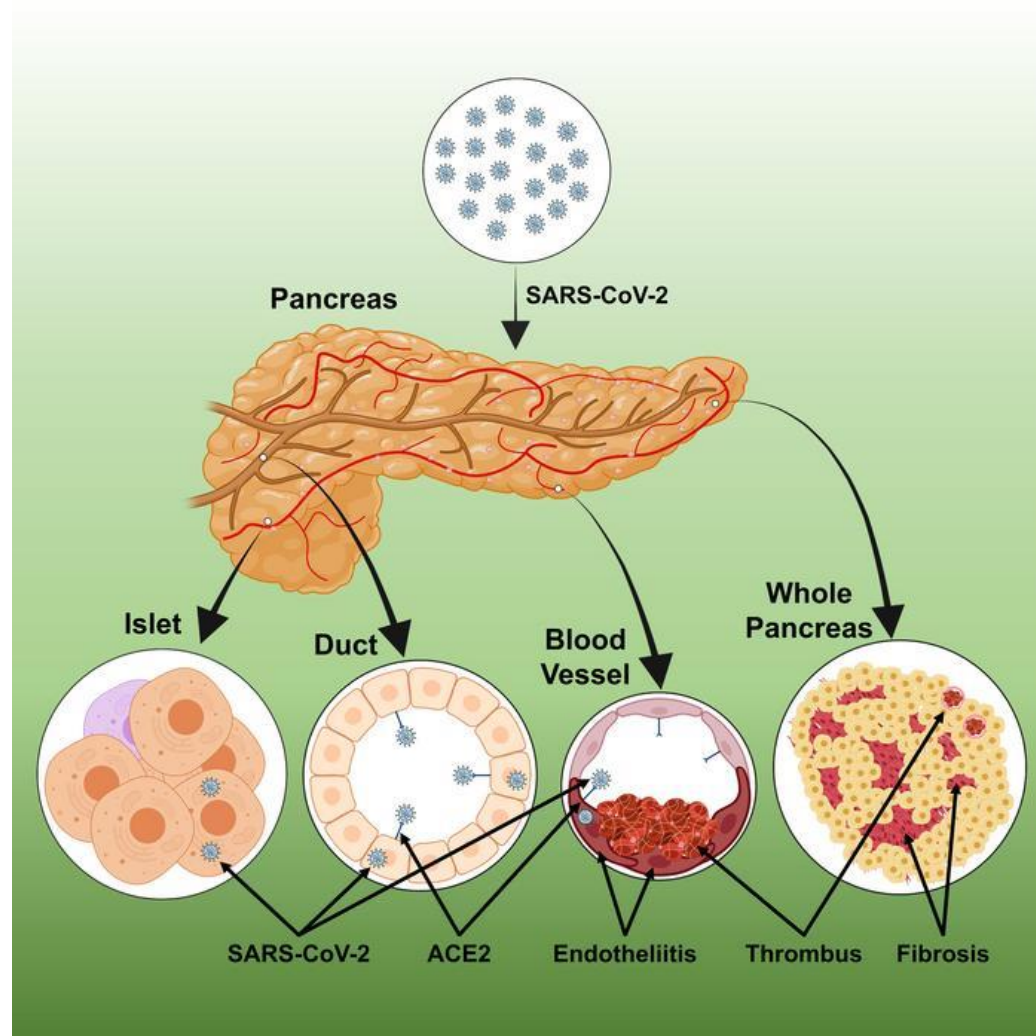


Vòng xoắn bệnh lý làm cho Bệnh nhân ĐTĐ khi bị nhiễm COVID-19 lại càng nặng thêm

Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes

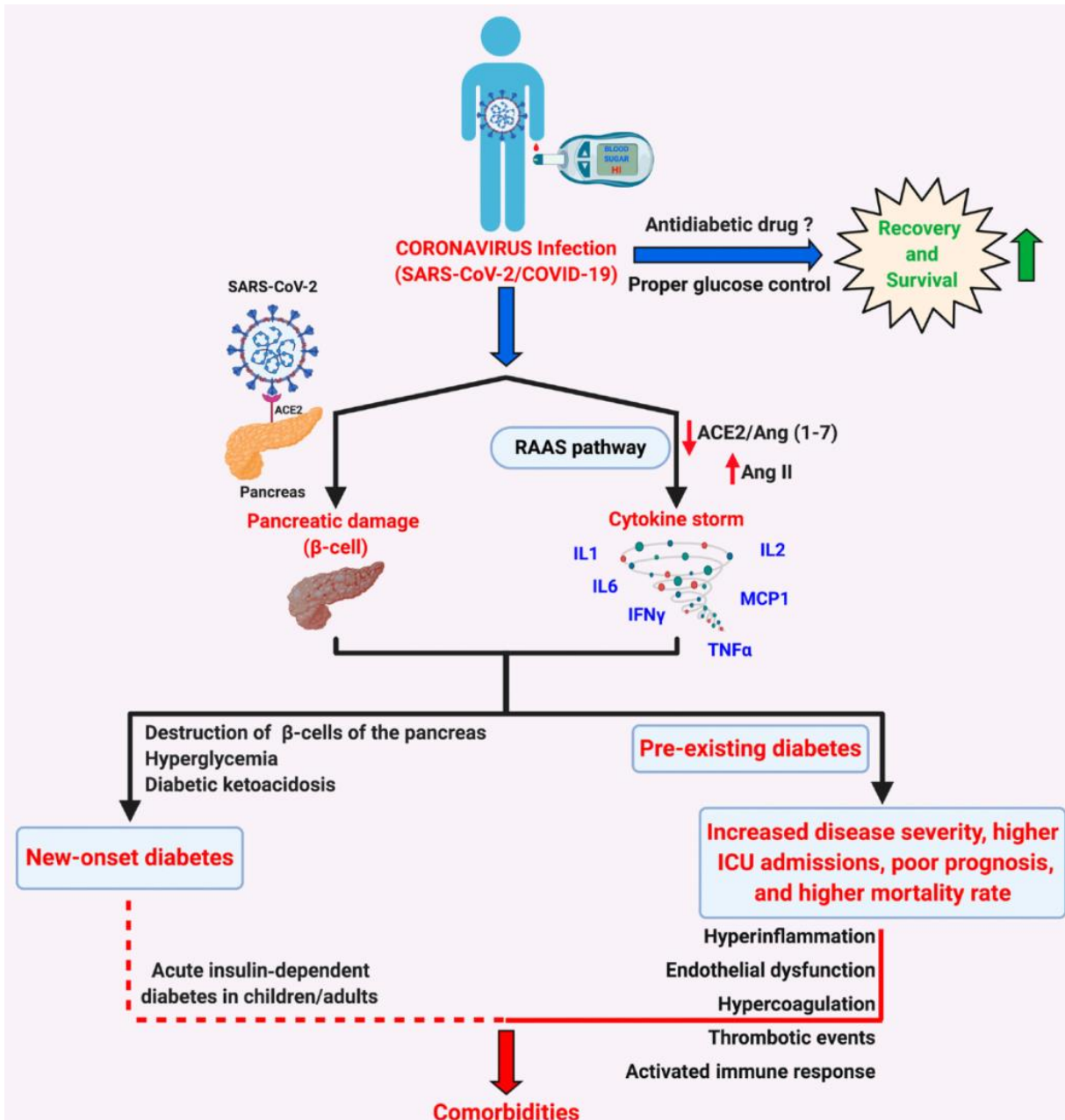


SARS CoV2 còn gây tổn thương trực tiếp tế bào Beta tụy làm khởi phát bệnh đái tháo đường



Mirza Muhammad Fahd Qadir et al (2021) SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes, JCI Insight 2021;6(16):e151551

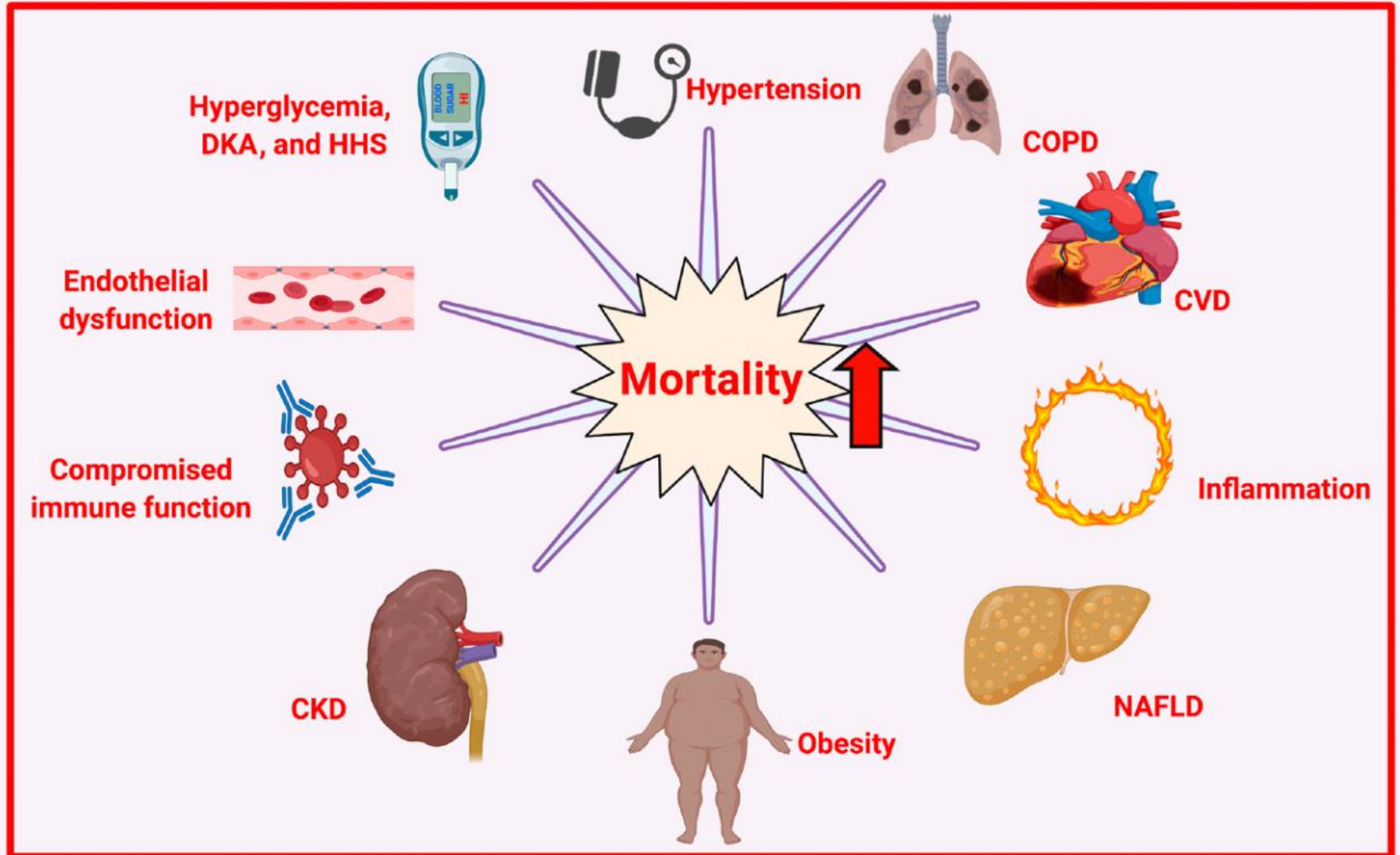
Sơ đồ diễn tiến nặng trên bệnh nhân ĐTĐ

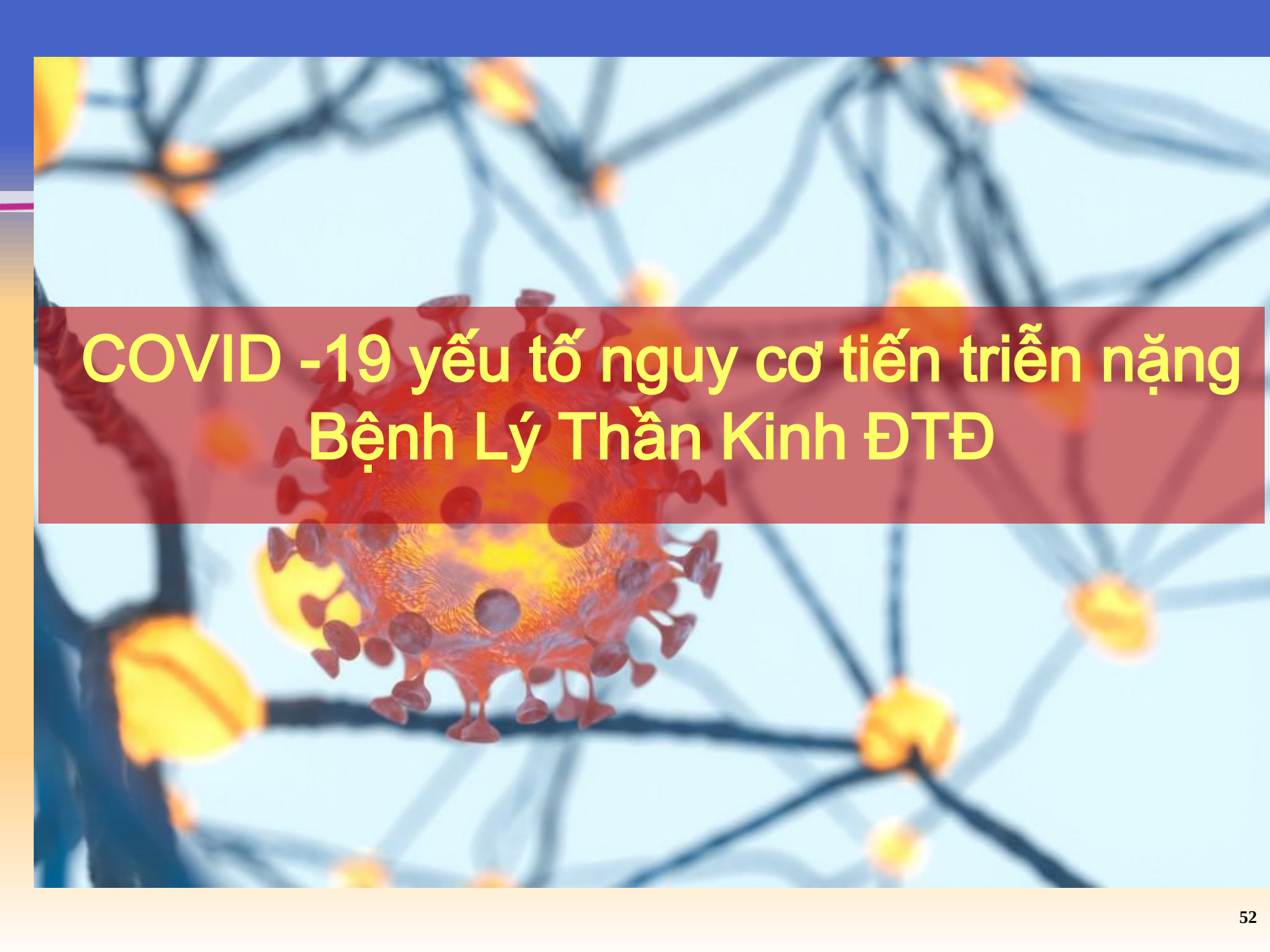


Sơ đồ bệnh nhân ĐTĐ diễn tiến nặng

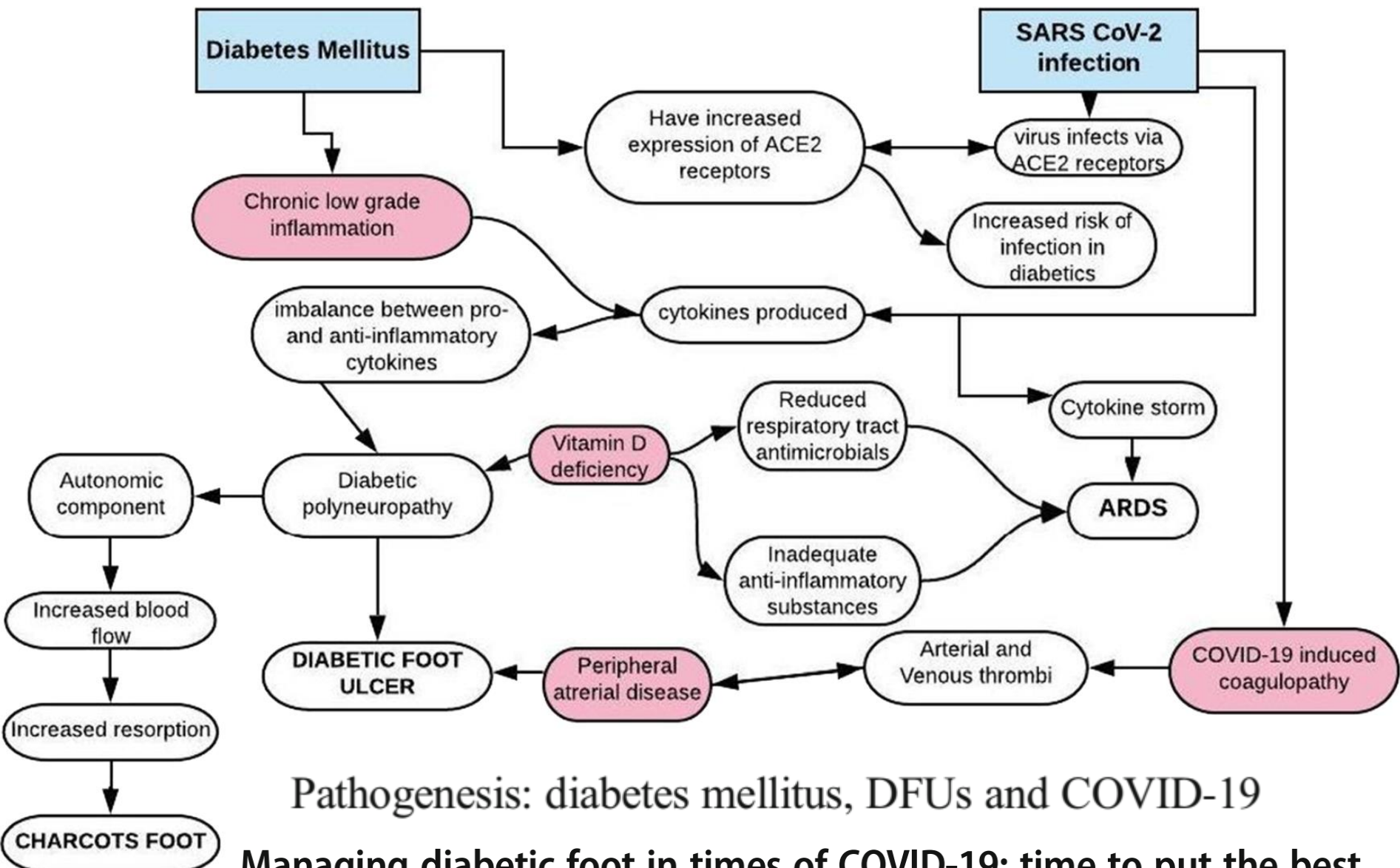
glucose
Thrombotic events
Activated immune response

Comorbidities





COVID -19 yếu tố nguy cơ tiến triển nặng Bệnh Lý Thần Kinh ĐTĐ



Pathogenesis: diabetes mellitus, DFUs and COVID-19

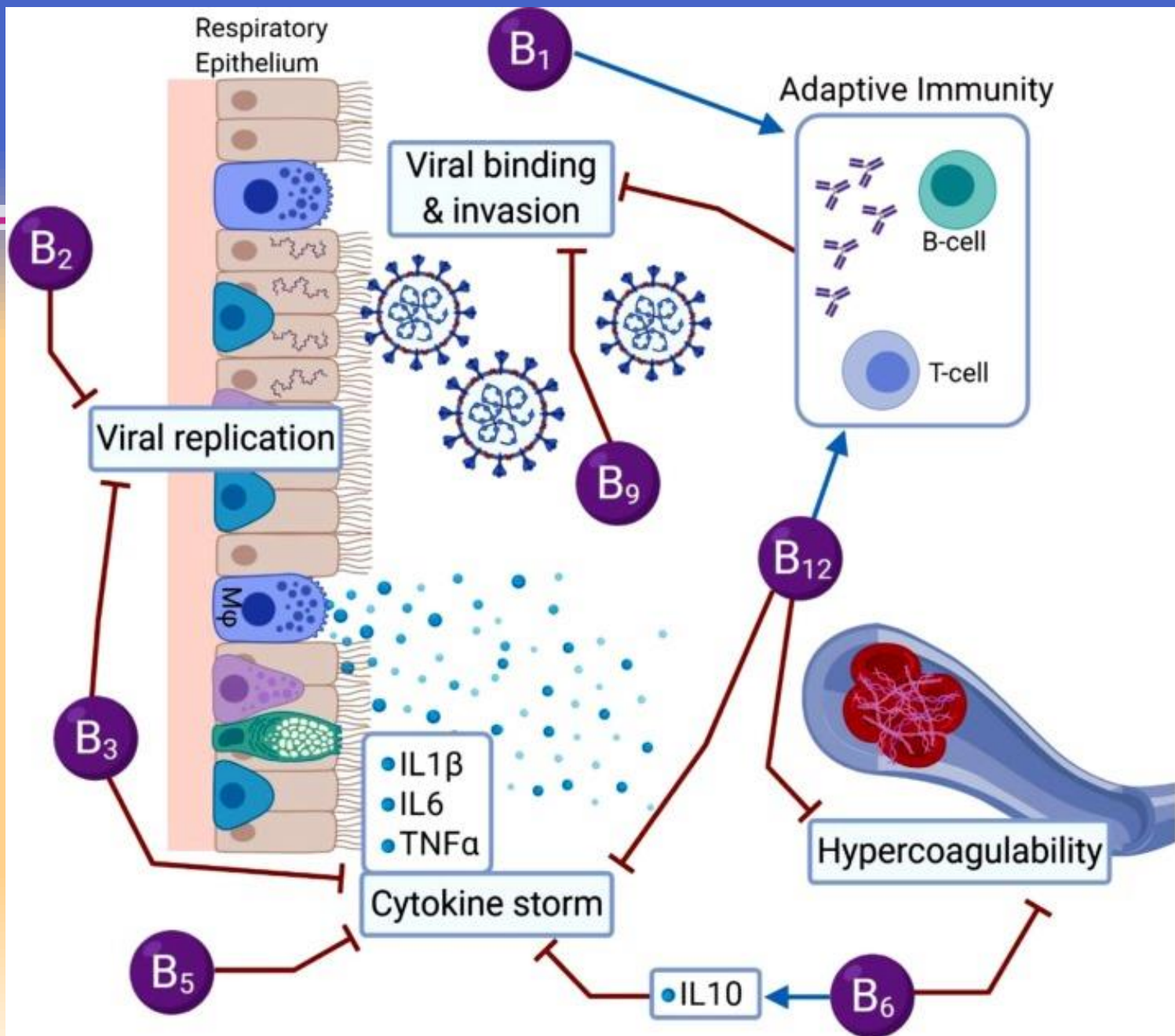
Managing diabetic foot in times of COVID-19: time to put the best ‘foot’ forward Avica Atri¹ · Chaithanya Murthy Kocherlakota² · Riddhi Dasgupta³

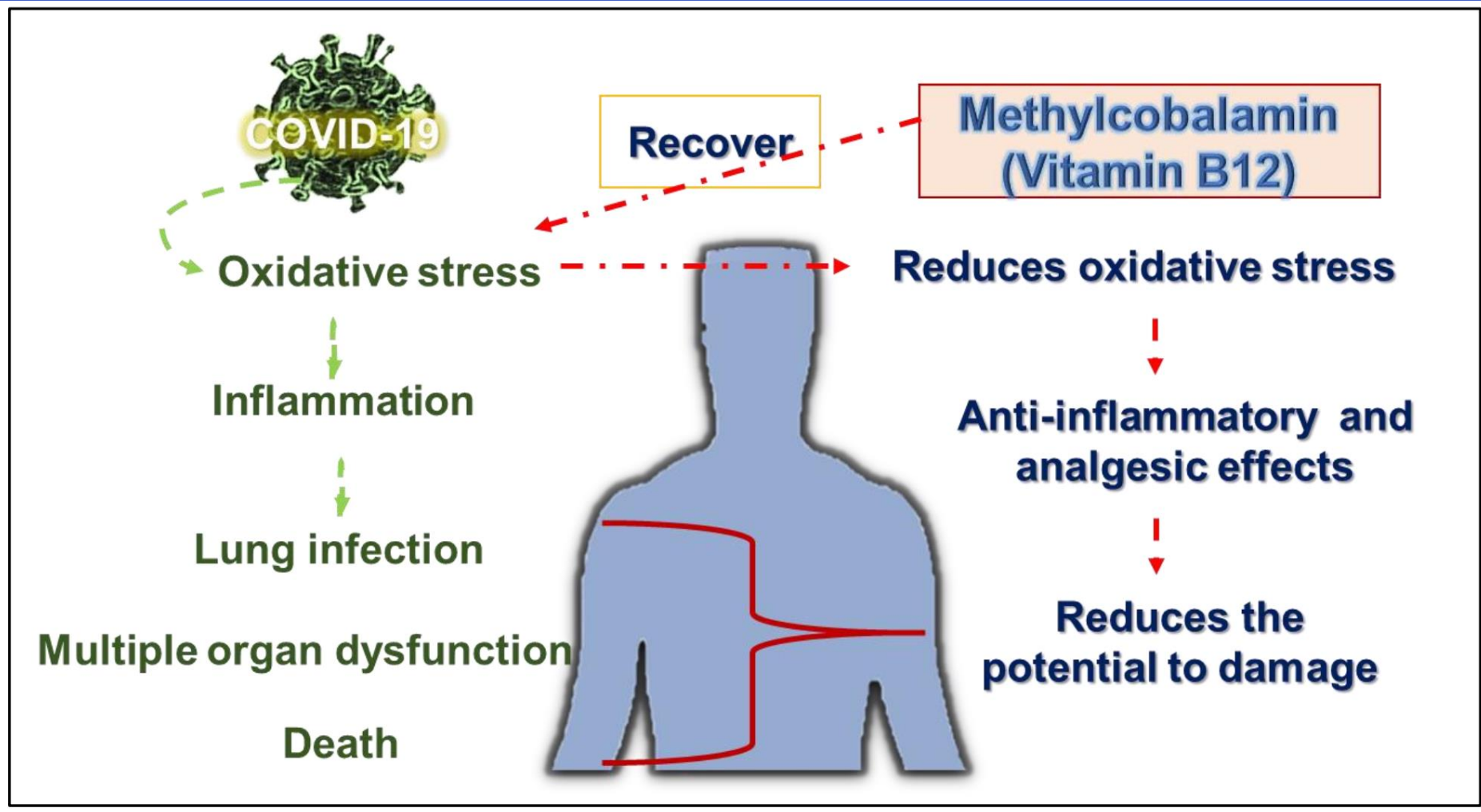
International Journal of Diabetes in Developing Countries (July–September 2020) 40(3):321–328
<https://doi.org/10.1007/s13410-020-00866-9>

Thuốc hạ đường huyết sử dụng trên bệnh nhân ĐTĐ trong Đại dịch COVID-19 ảnh hưởng lên bệnh TKĐTĐ

19

	Uninfected but living in environment with prevalent COVID-19	Ambulatory mild disease	Hospitalized: moderate disease	Hospitalized: severe disease (admitted to ICU)
Recommended to use	Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues TZD α-Glucosidase inhibitors	Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues	Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues	Insulin DPP4 inhibitors
Can be used with caution	Sulfonylurea SGLT2 inhibitors	Sulfonylurea SGLT2 inhibitors TZD α-Glucosidase inhibitors	Sulfonylurea α-Glucosidase inhibitors	Metformin GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors
Not recommended			TZD SGLT2 inhibitors	Sulfonylurea TZD SGLT2 inhibitors





Summary of vitamin B12 (methylcobalamin) role in reducing Covid's damage.

Type 2 diabetes
Acute diabetes
Hyperglycemia
Secondary adrenal insufficiency
Thyrotoxicosis

Anorexia
Diarrhea
Nausea
Abdominal pain
Microvesicular steatosis
Elevated aminotransferases
Elevated bilirubin
Pancreatic injury

Maculopapular
Exanthema
Petechiae
Urticaria
Papulovesicular rash
Livedo reticular lesions
Erythematous rash

AKI
ATN
RCN
Hematuria
Proteinuria

Conjunctival congestion

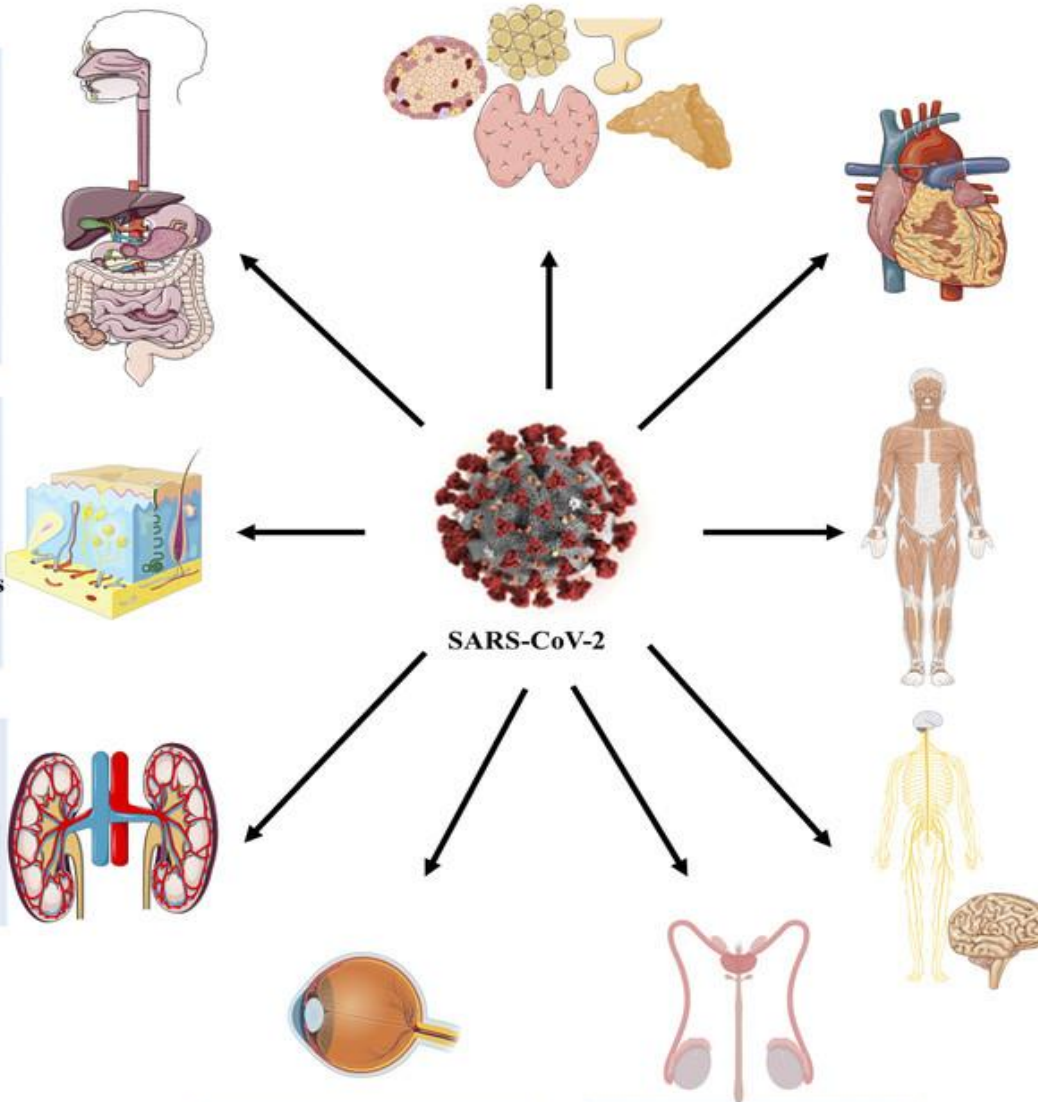
Leydig cells damage

MI
Malignant VAs
Acute coagulopathy
Diffuse ST-segment
Myocardial inflammation
Pericardial effusion
Poor left ventricular function
DVT,VTE,PE,KD,DIC
Thrombocytopenia
Neutrophilia
Lymphocytopenia

Myalgia
Myopathy

Neuralgia
Epilepsy
Headache
Dizziness
Stroke
Encephalitis
Encephalopathy
Dysgeusia
Anosmia
GBS
MFS

SARS-CoV-2



3. Bệnh Thần Kinh COVID-19

SARS-CoV-2 vào hệ Thần Kinh Trung Ương bằng cách nào?

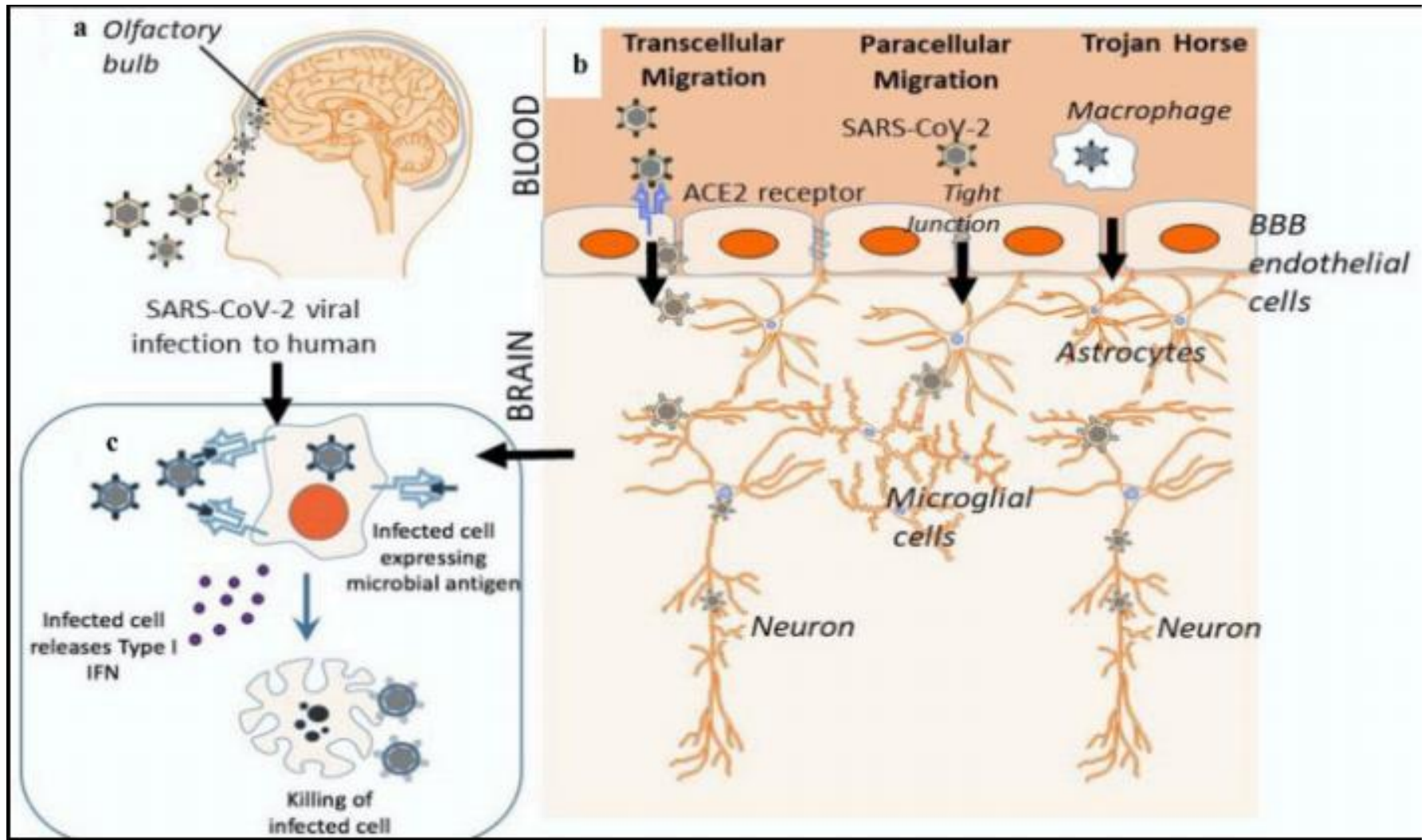
- ACE2 biểu hiện trong biểu mô khứu giác người (80%) và SARS-CoV-2 khai thác thụ thể ACE2 để xâm nhập vào nội bào
- SARS-CoV-2 hiện diện trong nội mô mũi có thể bám vào protein dọc theo dây thần kinh cảm giác và khứu giác đến não.
- **Gây Triệu chứng mất khứu giác +++.**
- Các thụ thể ACE2 còn biểu hiện trong các tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh, khiến chúng trở thành mục tiêu tiềm năng của SARS-CoV-2.

SARS-COV-2 vào não theo đường máu

SARS-CoV-2 hiện diện trong hệ thống tuần hoàn đi vào tuần hoàn não, di chuyển trong hệ vi tuần hoàn có thể là một trong những yếu tố có thể tạo điều kiện cho sự tương tác của protein tăng đột biến của virus COVID-19 với ACE2 hiện diện trong tế bào nội mô mao mạch. •

Sự phát triển sau đó của các phần tử virus từ nội mô mao mạch và tổn thương lớp nội mô có thể tạo điều kiện cho virus xâm nhập vào não.

Sơ đồ SARS-COV-2 xâm nhập vào Não



Cơn Bão Cytokine (Nhiễm Virus huyết) theo hàng rào Máu-Não và Rối loạn chức năng hệ thống Miễn Dịch

- Các tế bào nhiễm SARS-CoV-2 có thể tạo Interferon loại I, cytokine cảnh báo hệ thống miễn dịch về sự hiện diện của mầm bệnh và gây ra trạng thái kháng khuẩn ở các tế bào lân cận • Nhiễm trùng SARS nặng kích hoạt sản xuất quá mức các cytokine tiền viêm, gây ra “Cơn bão cytokine” •

Nồng độ các cytokine tiền viêm (TNF- α , IFN- γ , IL-6..) tương quan với mức độ nhiễm SARS-CoV-2

IL-6 có vai trò chính trong việc rối loạn điều hòa miễn dịch ở BN nhiễm COVID-19.

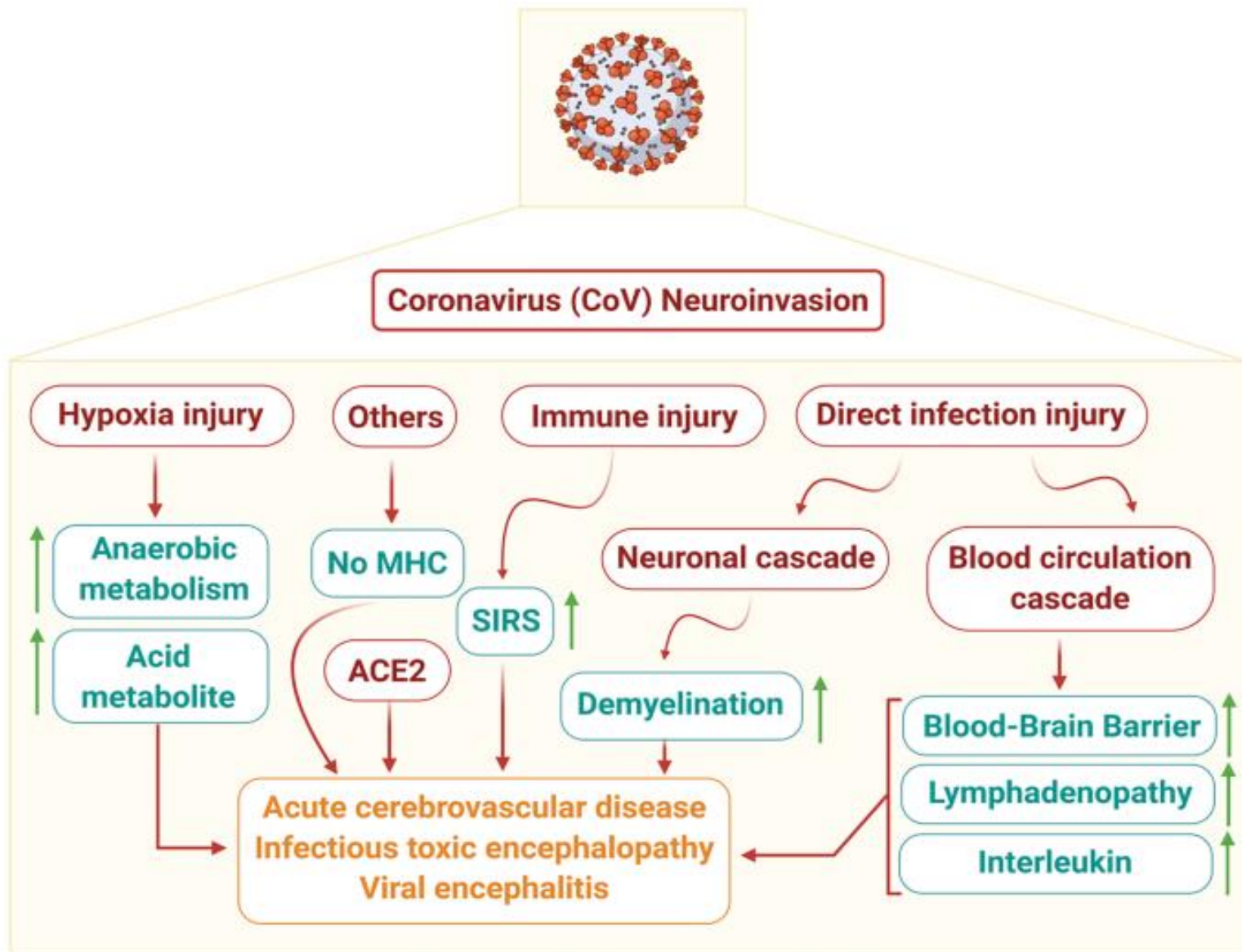
IL-6 trong thần kinh trung ương biểu hiện chủ yếu bởi tế bào hình sao và tế bào vi mô và được điều hòa trong quá trình nhiễm trùng thần kinh trung ương và viêm thần kinh •

IL-6 còn liên quan đến sự toàn vẹn của hàng rào máu não (BBB)

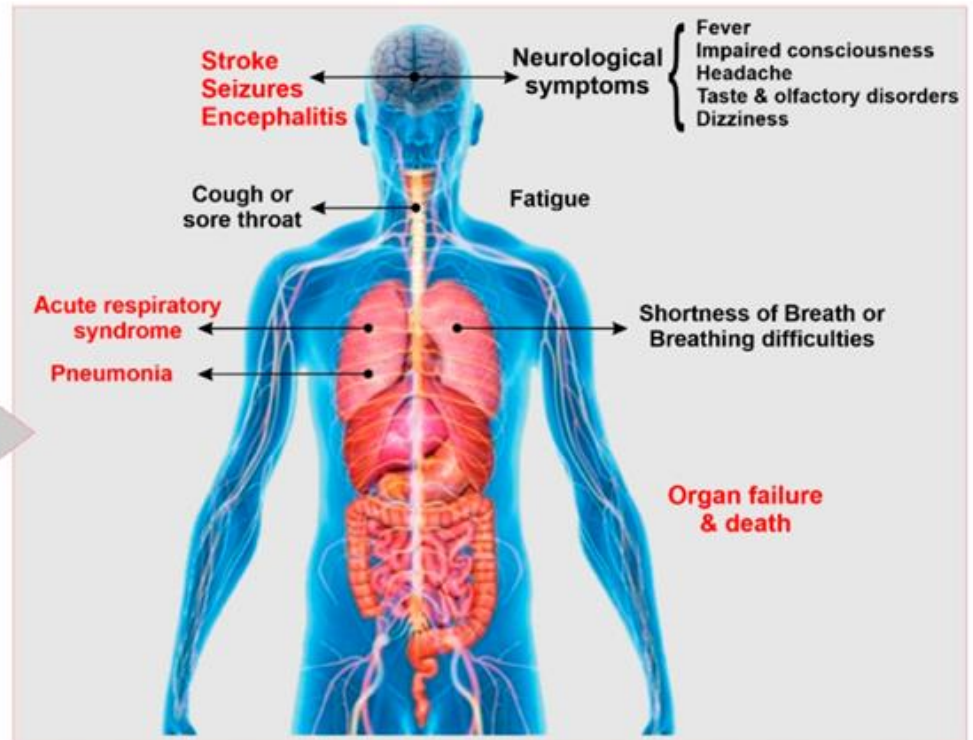
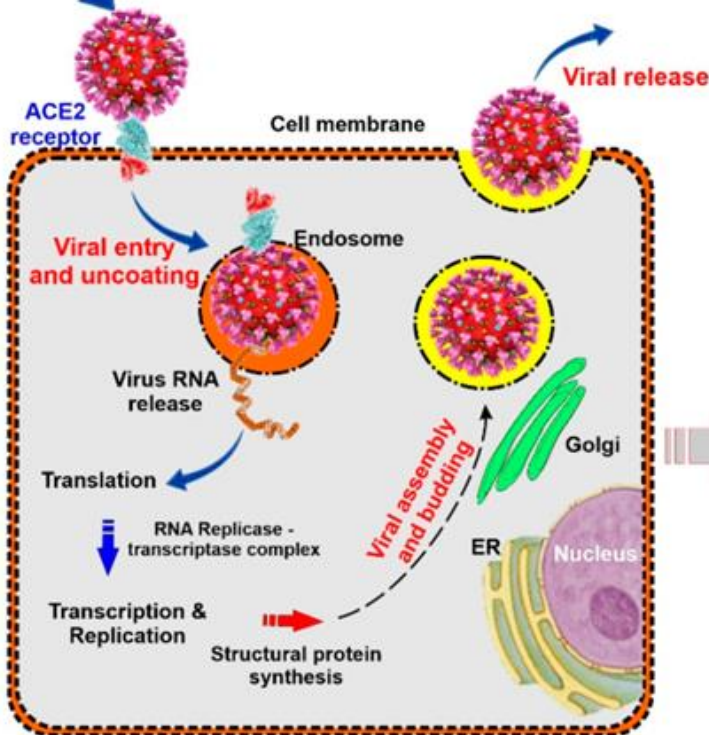
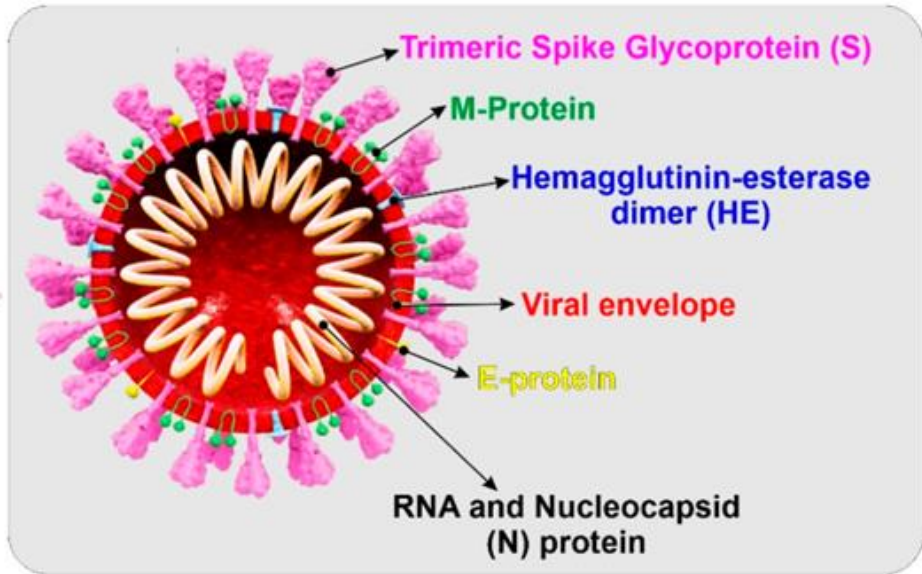
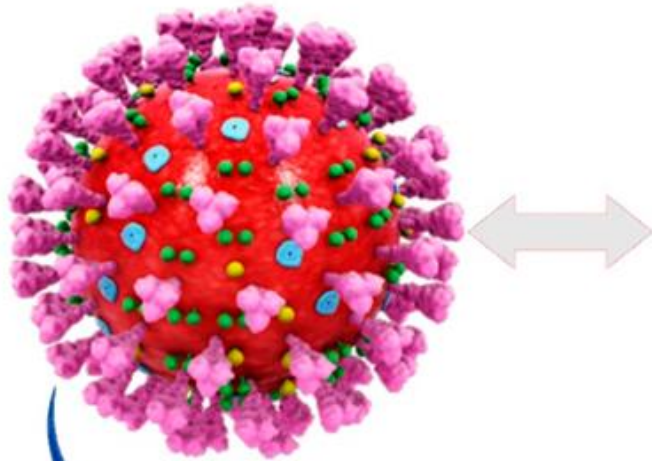
Chức năng các cytokine tiền viêm

Cytokine	General Functions
Pro-inflammatory	
Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)	Activation of neutrophils and platelets; enhances macrophage and natural killer cell effector function; anti-malignant cell cytotoxicity; necrosis and apoptosis [60].
Interferon gamma (IFN- γ)	Th1 cell differentiation; activation of macrophages; upregulation of class I and II major histocompatibility complex and antigen presentation; specific cytotoxic immunity; induction of antiviral enzymes; cell growth inhibition [61].
Interleukin-2 (IL-2)	T cell proliferation; long-term survival of T cells; development of T regulatory cells; NK cell growth factor; enhances NK cell cytotoxicity; antibody secretion; upregulation of B cell heavy and light chain gene expression [62].
Interleukin-6 (IL-6)	T cell growth; CD8+ T cell proliferation; differentiation of macrophages, megakaryocytes, and osteoclasts; stimulation of B cells to produce immunoglobulins [63].
Interleukin-8 (IL-8)	Recruitment and activation of neutrophils, increased expression of adhesion molecules; wound healing (stimulates migration and differentiation of fibroblasts); enhances metabolism of reactive oxygen species [64].
Anti-inflammatory	
Interleukin-4 (IL-4)	Th2 cell differentiation; immunoglobulin class switch to IgG1 and IgE; activation of alternative macrophages [65].
Interleukin-10 (IL-10)	Inhibition of pro-inflammatory cytokine production; downregulation of MHC molecules; B cell, mast cell, and thymocyte growth factor [66].

Tóm tắt sơ đồ SARS-COV-2 gây tổn thương thần kinh



SARS-CoV-2 virus



SARS-COV-2 gây tổn thương trực tiếp Hệ Thần Kinh Trung Ương như thế nào ?

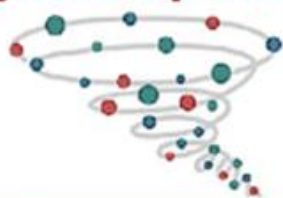
- Bé trai 11 tháng tuổi được cấy máu dây rốn SVID s/p, có các triệu chứng của viêm não; **tổ chức não xác nhận sự hiện diện của chuỗi RNA của virus corona.**
- Bn Nam 24 tuổi có triệu chứng đau đầu và viêm màng não và test nhanh COVID-19 âm tính, nhưng **PCR dịch não tủy có sự hiện diện của SARS-COV-2**
- Có 22 báo cáo khám nghiệm tử thi được công bố sự hiện diện của **SARS-COV-2 ở tế bào não trong đó 50% phát hiện virus trong thần kinh trung ương •**
- Nhiều cuộc khám nghiệm tử thi ghi nhận **tổ chức não** của viêm màng não không điển hình, kích hoạt microglia (liên quan miễn dịch), huyết khối vi mạch, thiếu oxy, phù và hoại tử

Immunological effects

Microglial activation



Maladaptive cytokine profile

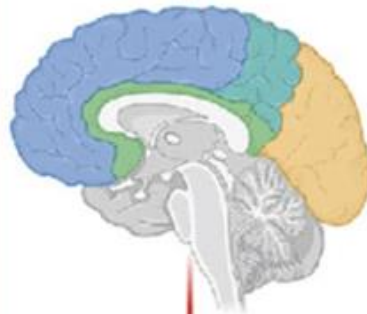
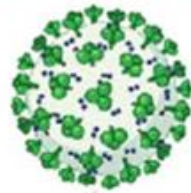


Adaptive autoimmunity



Septic encephalopathy
Delirium

SARS-CoV-2



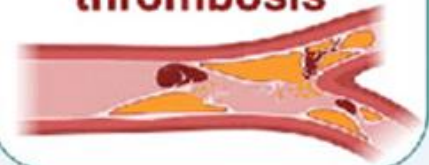
Neurological implications of
COVID-19
infections

Non-Immunological effects

Hypoxia (Oxygen deprivation)



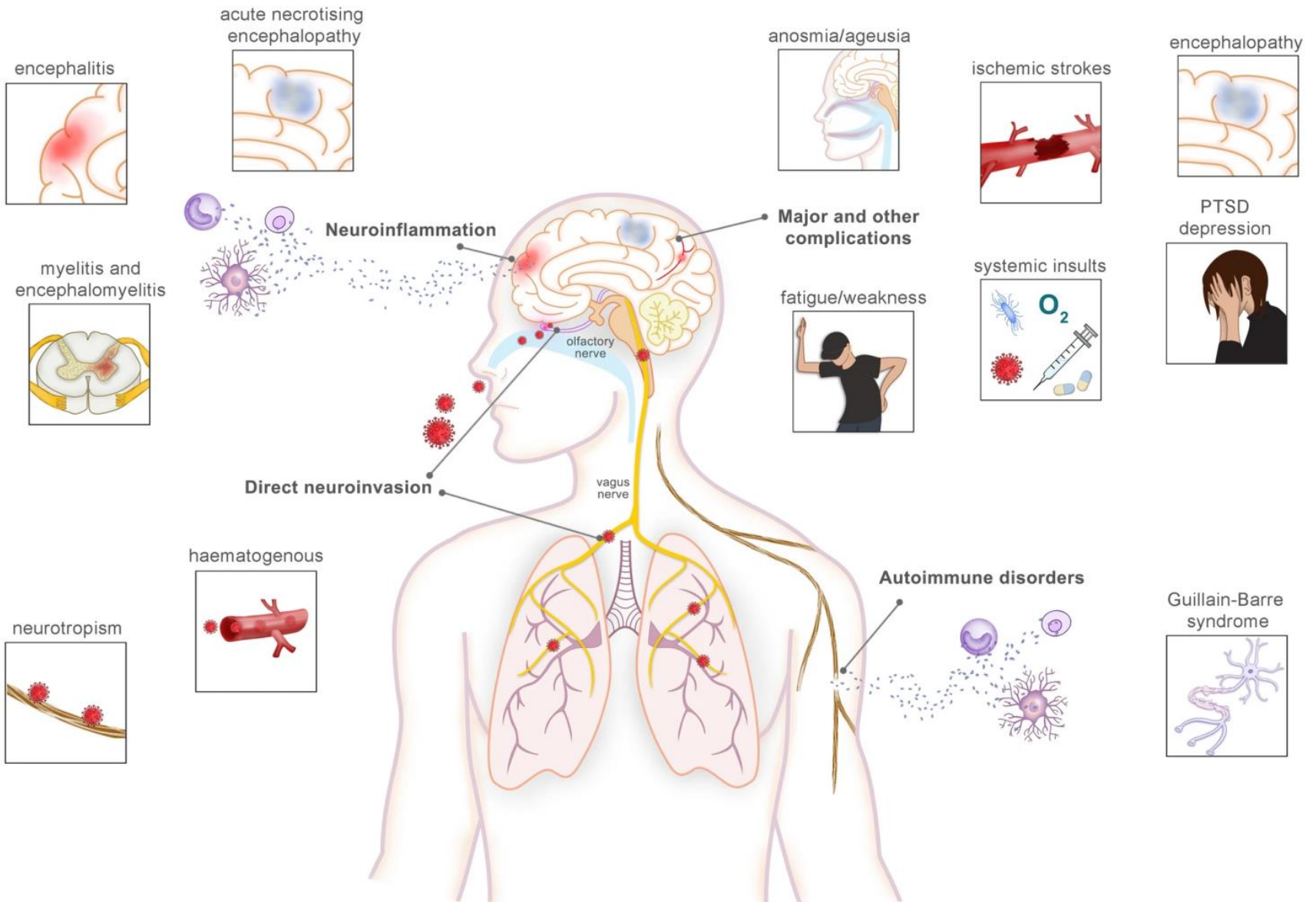
Micro & macrovascular thrombosis



Hypotension (Impaired CBF & CPP)

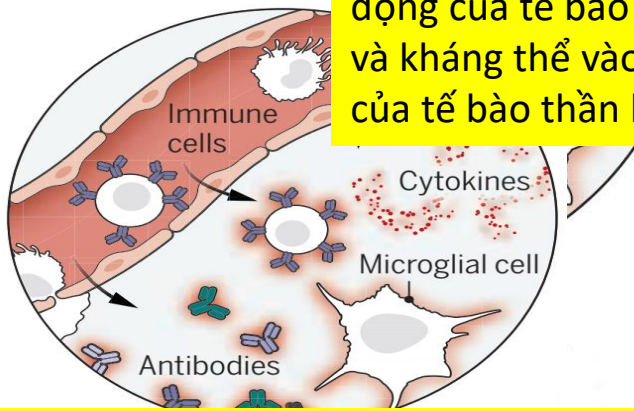


Tóm tắt cơ chế và biến chứng Bệnh Thần Kinh COVID

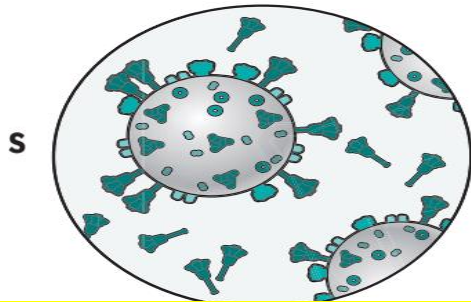


Tổn thương thần kinh với sự tác động của tế bào miễn dịch, cytokines, và kháng thể vào não và hoạt hoá của tế bào thần kinh đệm

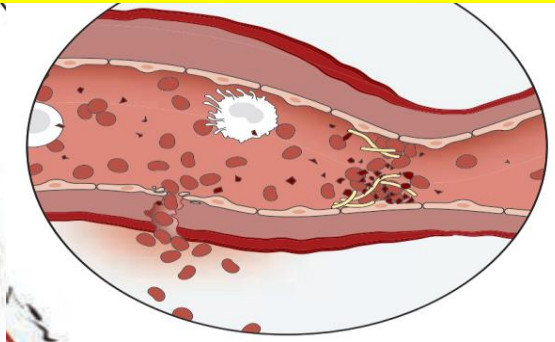
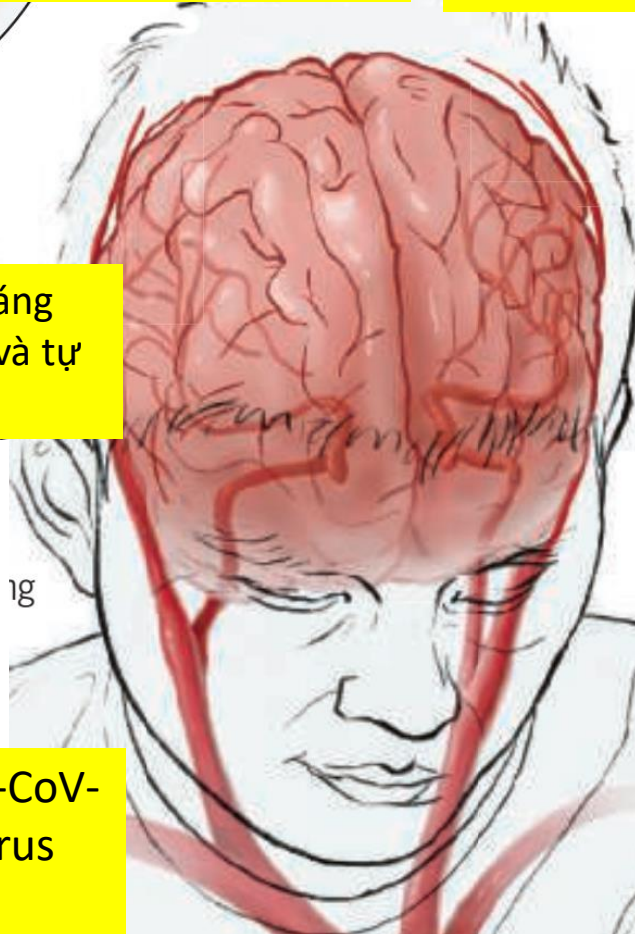
Mạch máu tổn thương do hoạt hoá tế bào nội mạch và đông máu dẫn đến rối loạn chức năng mạch máu, bao gồm xuất huyết vi mạch hoặc đột quỵ



Viêm thần kinh do sản xuất nhiều kháng thể bao gồm kháng thể SARS-CoV2 và tự kháng thể



Ig



Cơ chế gây tổn thương não chưa rõ

Sự hiện diện có giới hạn of SARS-CoV-2 protein gai hoặc thành phần virus trong neuron và tế bào não khác

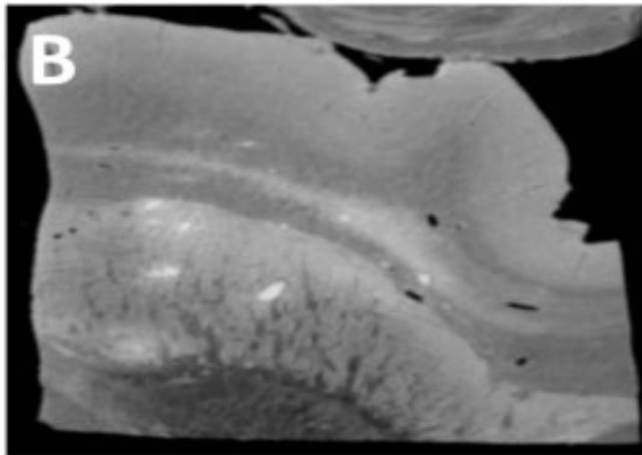
Không xác định yếu tố vật chủ về sự nhạy cảm (di truyền, bệnh đồng mắc từ trước, tình trạng miễn dịch)

Đề xuất các tác dụng gây bệnh lý thần kinh của SARS-CoV-2

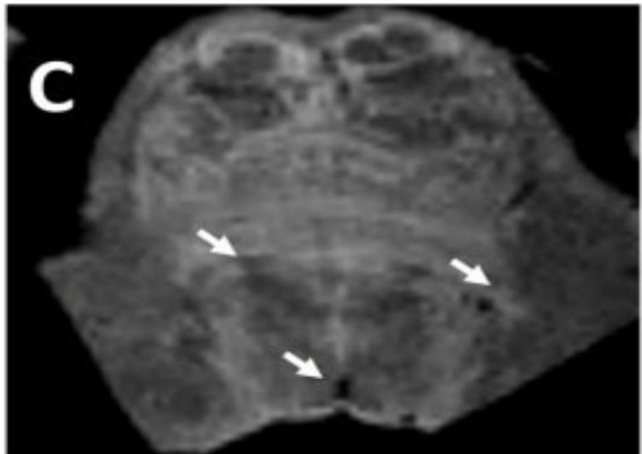


Các bệnh vi mạch với COVID-19.

A. Nhiều mạch máu xung huyết và vi xuất huyết ở hạch nền sau khi khám nghiệm tử thi.



(B) MRI của cùng một khối mô cho thấy các tín hiệu cường độ cao tương ứng với các mạch máu ở A. Các tín hiệu cường độ cao biểu thị các cục fibrin trong khi giảm các tín hiệu là các vi xuất huyết.



(C) MRI của cầu não cho thấy các tín hiệu giảm cường độ tương tự (mũi tên).

Biểu hiện Lâm sàng

Triệu chứng thần kinh, vùng tổn thương và tỷ lệ trên bệnh nhân nhiễm COVID-19

Neurological symptom	Affected region (reference)	Percentage (reference)
Acute cerebrovascular disease	Cerebral vessels ^{59,60}	2.8% ³⁴
Meningitis/encephalitis	CSF ^{39,84}	Case report ²⁸⁷
Acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy	Temporal lobe ²⁸⁸	Case report ^{288,289}
Posterior reversible encephalopathy syndrome	Cortex ^{91,290,291}	Case report ^{91,290,291}
Demyelinating lesion	Spinal cord ²⁹²	Case report ²⁹²
Seizure	Left temporoparietal lobe ²⁹³⁻²⁹⁵	0.5% ³⁴
Ischemic stroke	Cortex ³⁴	2.8% ³⁴
Dizziness	Whole brain ²⁹⁶	9.4% ²⁹⁷ 16.8% ³⁴
Headache	Whole brain ^{34,298,299}	3.4% ³⁰⁰ 6.5% ²⁹⁷ 13.1% ³⁴
Ataxia	Whole brain ³⁴	0.5% ³⁴
Impaired consciousness	Whole brain ³⁴	7.5% ³⁴
Brain edema	Brainstem ³⁰¹	Case report ³⁰¹
Anosmia	Olfactory neurons ¹²⁶	5.1% ³⁴
Ageusia	Tongue nerves ^{106,107,302,303}	5.6% ³⁴
Dysopia	Optic nerves ³⁴	1.4% ³⁴
Guillain-Barré syndrome	Peripheral nerve demyelination ³⁰⁴⁻³¹⁰	Case report ^{310,311}
Miller Fisher syndrome	Whole brain ^{312,313}	Case report ^{312,313}
Myalgia-muscle pain	Neuromuscular junction ^{314,315}	Case report ^{314,315}
Rhabdomyolysis	Muscle ³¹⁶	Case report ³¹⁶

Triệu chứng thần kinh trong nhiễm COVID-19

Triệu chứng thần kinh 40% Bn COVID-19 cấp •

Mất khứu giác (Anosmia) (80% biểu mô khứu giác có nhiều thụ thể ACE-2)

Mệt mỏi 65% •

Đau cơ 45% •

Nhức đầu 40% •

Lú lẫn •

Rối loạn vị giác •

Chóng mặt.

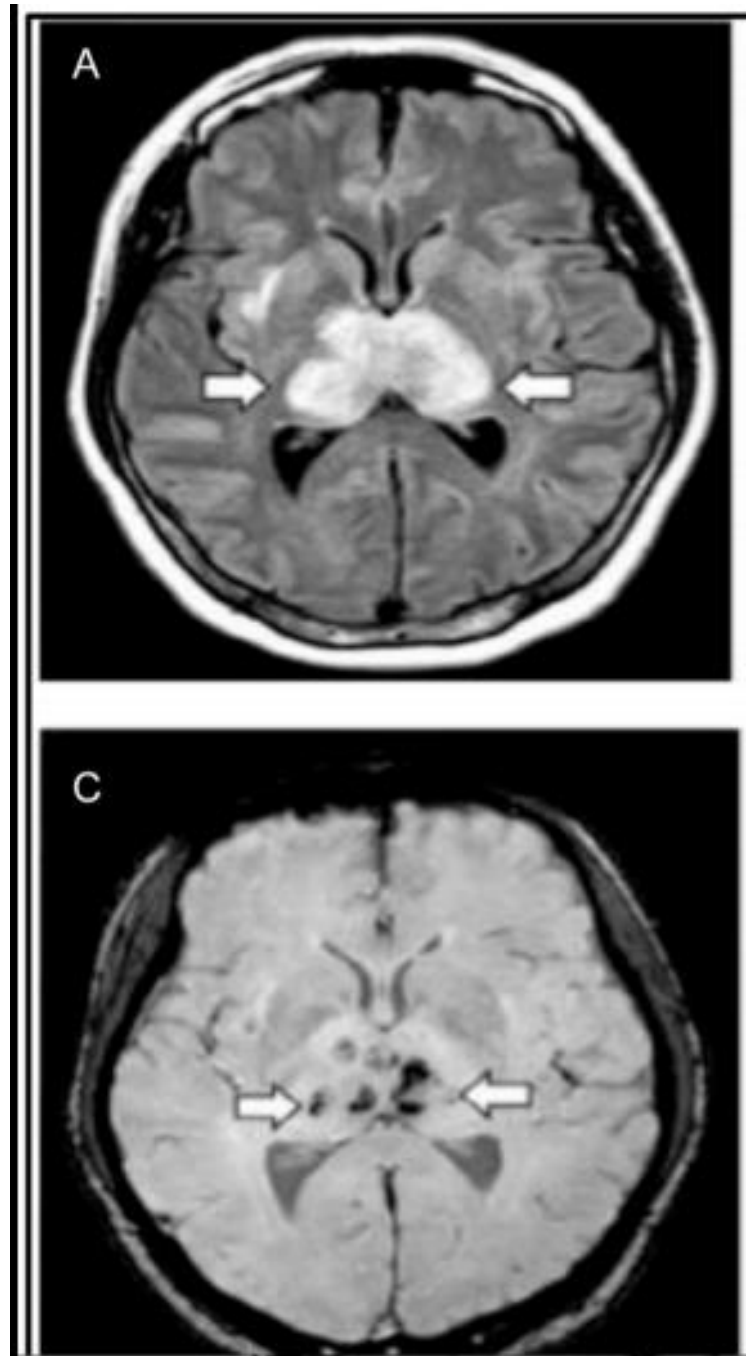
Hội chứng thần kinh cấp trong nhiễm khuẩn COVID-19: đa dạng

- Viêm não / viêm màng não
- Bệnh não COVID
- Bệnh huỷ myelin: Viêm não tuỷ rải rác cấp (ADEM= acute disseminated encephalo Myelitis), viêm tuỷ cắt ngang, hội chứng huỷ tuỷ cấp tính
- Đột quỵ, thiếu máu cục bộ và xuất huyết
- Hội chứng rối loạn tuần hoàn não sau có hồi phục (PRES= posterior reversible encephalopathy syndrome) •
- Bệnh đa dây thần kinh
- Bệnh đa rễ thần kinh huỷ myelin cấp tính (AIDP= acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) •
- Bệnh thần kinh ở trẻ em

Xuất huyết hoại tử não cấp
(Acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy)

Bn nữ 58 tuổi : ho, sốt và lú lẫn
CT sọ não không cản quang ghi nhận
giảm đậm độ đối xứng đồi thị trung
gian hai bên

MRI sọ não ghi nhận tổn thương xuất
huyết ở thùy thái dương hai bên và
thùy thái dương trung gian.



Viêm Não / Viêm màng não •

Ca đầu tiên Bn nam 24 tuổi ở Nhật Bản (2/2020) •

Biểu hiện nhức đầu, cứng cổ và tiến triển mất ý thức sau một tuần •

Xuất hiện các cơn co giật

Đặt nội khí quản do động kinh •

Dịch não tủy

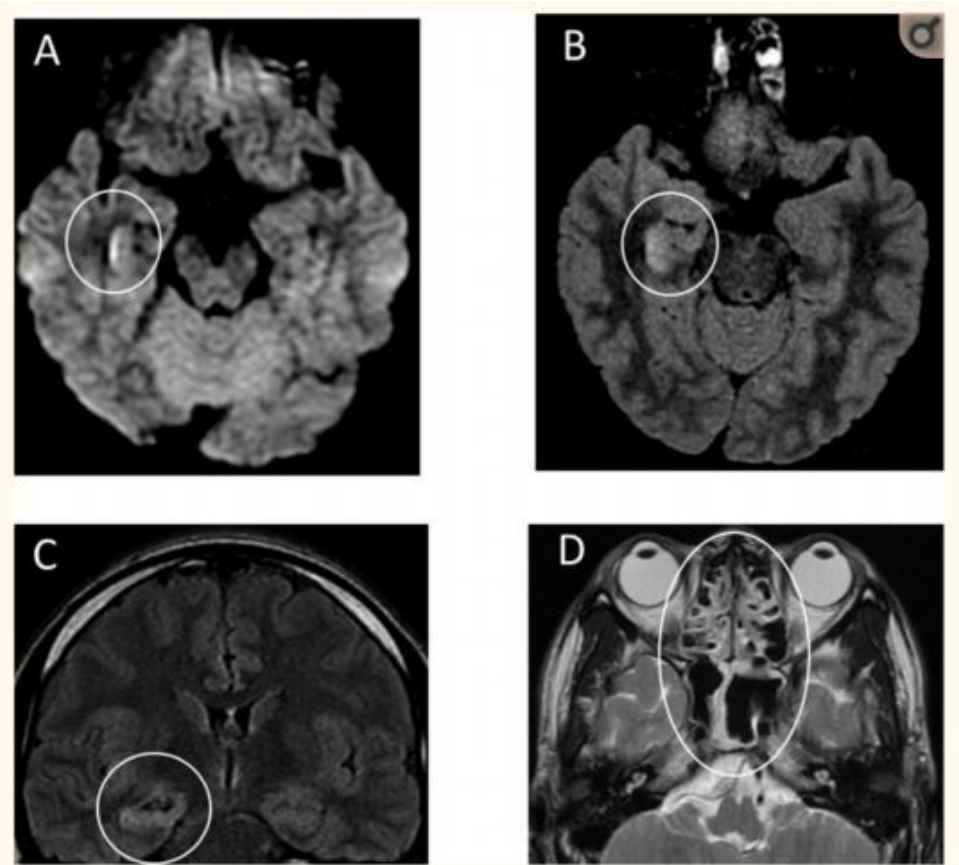
Áp lực : 320 mmH₂O

12 BC đơn nhân

2 BC trung tính

Không có hồng cầu

SARS-COV-2 (+) •



Hình ảnh cộng hưởng từ khuếch tán (DWI): tăng tín hiệu dọc thành của sừng dưới của não thất bên phải.

Hình ảnh phục hồi đảo ngược chất lỏng (FLAIR): thay đổi tín hiệu cường độ cao ở thùy thái dương bên phải và hồi hải mã kèm teo nhẹ hồi hải mã.

Hình ảnh tăng cường độ tương phản không thấy sự tăng cường màng cứng rõ. Kết luận :Viêm não thất bên phải và viêm não chủ yếu ở thùy thái dương bên phải và hồi hải mã.

.Bệnh não do COVID (Covid Encephalopathy) •

Hiện chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán

Bn nặng gợi ý chẩn đoán sau khi được chẩn đoán loại trừ •

Theo Helms và CS.

Bệnh não ở 40% Bn COVID-19 của họ

Tất cả đều nằm ở ICU do suy hô hấp cấp.

50% Bn này có biểu hiện lú lẫn ở các mức độ khác nhau và

67% trường hợp có dấu hiệu viêm ống tủy lan tỏa. •

8/13 ca chụp MRI não ghi nhận tổn thương màng não mềm (leptomeningeal enhancement). •

Dịch não tủy của tất cả Bn SARS-CoV-2 âm tính

Điện não đồ ở 8 Bn chỉ ghi nhận biểu hiện không đặc hiệu

Bệnh não COVID có thể kết hợp với tình trạng **suy giảm nhận thức kéo dài sau thời gian nằm viện**

Trong số những Bn đã được xuất viện (vào thời điểm khi thông báo) ghi nhận 15/45 (33%) đã có các Triệu chứng rối loạn thần kinh bao gồm

Mất tập trung ,

Mất định hướng

Phản ứng kém khi phối hợp vận động phản ứng với mệnh lệnh

Bệnh viện Mt Sinai ghi nhận qua 740 Bn có Suy giảm nhận thức (suy giảm chức năng điều hành và xử lý tốc độ) kéo dài trong vài tháng sau khi xuất viện.

Cơ chế bệnh sinh

Phản ứng viêm qua trung gian Cytokine

3 Bn COVID-19 người lớn có biểu hiện chứng đột biến động năng (akinetic mutism)

PCR dịch não tủy SARS-COV-2 : âm tính.

Các nguyên nhân khác được loại trừ •

Điện não đồ cho thấy sóng chậm lan tỏa •

Đáp ứng với steroid (nhưng bệnh não COVID cũng có thể tự khỏi khi chăm sóc hỗ trợ)•

Đặc điểm chung lâm sàng với hội chứng nhiễm độc thần kinh liên quan đến TB miễn dịch như được thấy sau liệu pháp miễn dịch CAR-T (chimeric antigen receptor T cell) có thể gây ra hội chứng giải phóng cytokine (CRS) và được điều trị bằng Tocilizumab (kháng IL-6)

Công bố University of California San Francisco (UCSF)

Triệu chứng tâm thần kinh phối hợp với sự tổng hợp **Kháng thể Nội Tuỷ Mạc** (Intrathecal antibody synthesis) trên bệnh nhi
3 ca bệnh nhi có biểu hiện trạng thái bất thường cấp tính, trầm cảm, lo lắng và rối loạn do ám ảnh thúc đẩy (OCD) sau khi nhiễm Covid-19.

Không có hội chứng viêm nhiều hệ thống ở trẻ em (MIS-c = multi-system inflammatory syndrome in children)

3 ca đều có các dải globulin miễn dịch nội tuỷ (oligoclonal band) •

2 ca có CSF IgG kháng protein đột biến SARS-CoV-2, vùng liên kết thụ thể và protein nucleocapsid. •

Điều trị kết hợp liệu pháp miễn dịch và thuốc tâm thần

ĐỘT QUY NÃO

Đột quy chiếm tỷ lệ 1,5% Bn nhiễm COVID-19 cấp
Qua khảo sát 108.000 Bn Covid-19 trên thế giới (12/2019-9/2020)

Thiếu máu cục bộ ưu thế so với xuất huyết (88% vs 11%).
Tiền sử có các yếu tố nguy cơ tim mạch : THA, ĐTĐ, BMV

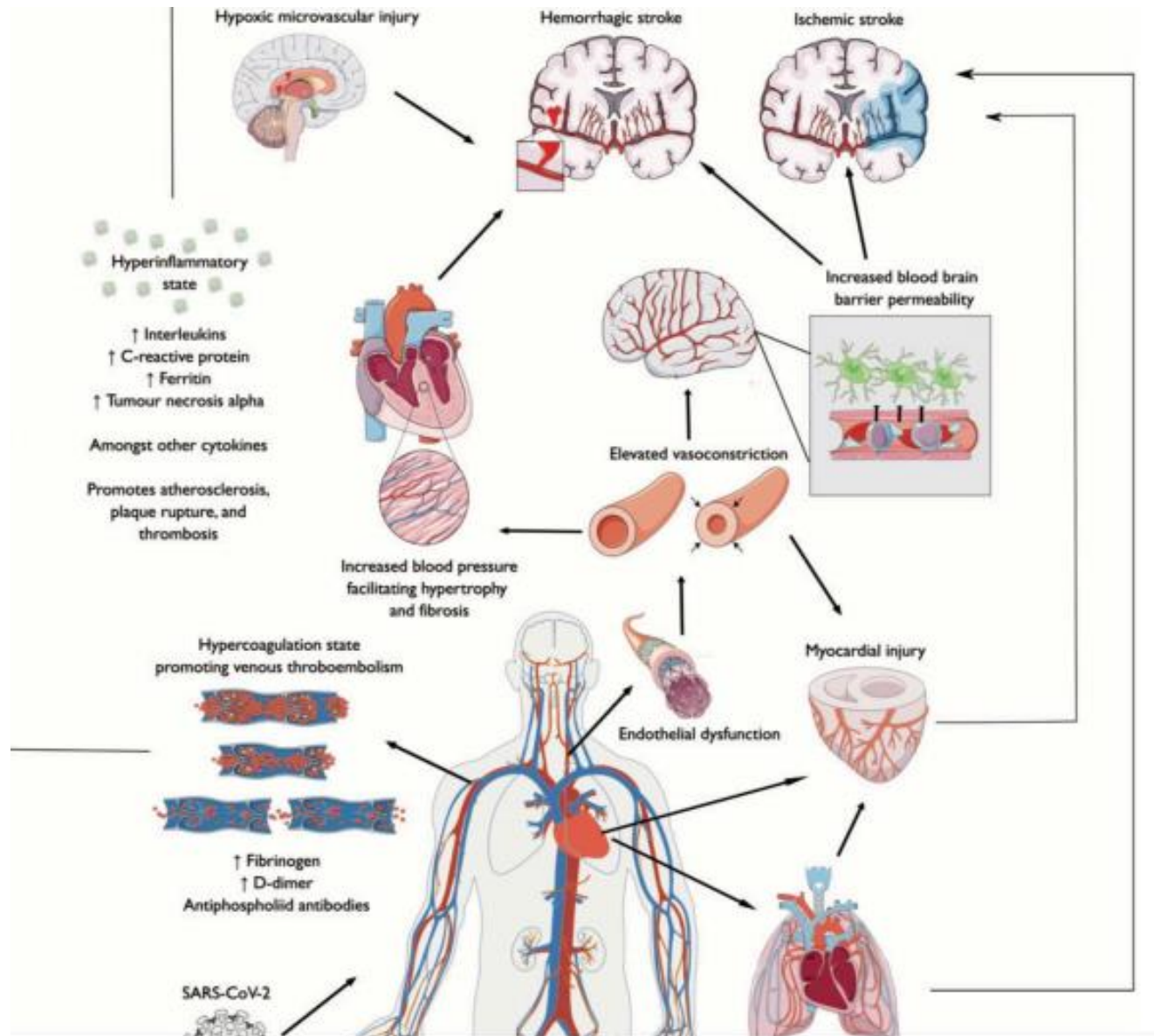
Bn đột quy liên quan đến COVID **thường trẻ hơn, thang điểm đột quy NIHSS cao hơn (av = 15), tắc mạch máu lớn nhiều hơn và tử vong cao hơn khi nhập viện •**

Đột quy do thiếu máu cục bộ phần lớn không rõ nguồn gốc (cryptogenic stroke) và **thường tổn thương nhiều vị trí •**
Nhiễm trùng nặng 60% trong đó 90% bị viêm phổi

Cơ chế nhồi máu trong nhiễm COVID-19 : Phức tạp

- Sự kích hoạt con đường đông máu với sự gia tăng nồng độ D-dimer và fibrinogen huyết tương là đặc điểm chung của Bn COVID-19 nặng, “rối loạn đông máu do nhiễm trùng huyết” •
- Hiện diện các kháng thể kháng phospholipid (aPL), bao gồm các kháng thể IgA kháng Cardiolipin và Kháng thể IgA và IgG beta 2 glycoprotein I, những bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng với nhồi máu não nhiều vùng. •
- Các thụ thể ACE được biểu hiện trong nội mô mạch máu; sự xâm nhập trực tiếp của virus vào các tế bào nội mô gây ra tình trạng viêm hoặc “ viêm nội mạc ” được xem là một trong những cơ sở cho các biến chứng huyết khối của COVID-19.

Cơ chế Nhồi máu não liên quan COVID



Hội chứng bệnh lý não sau có hồi phục COVID

(POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME =PRES)

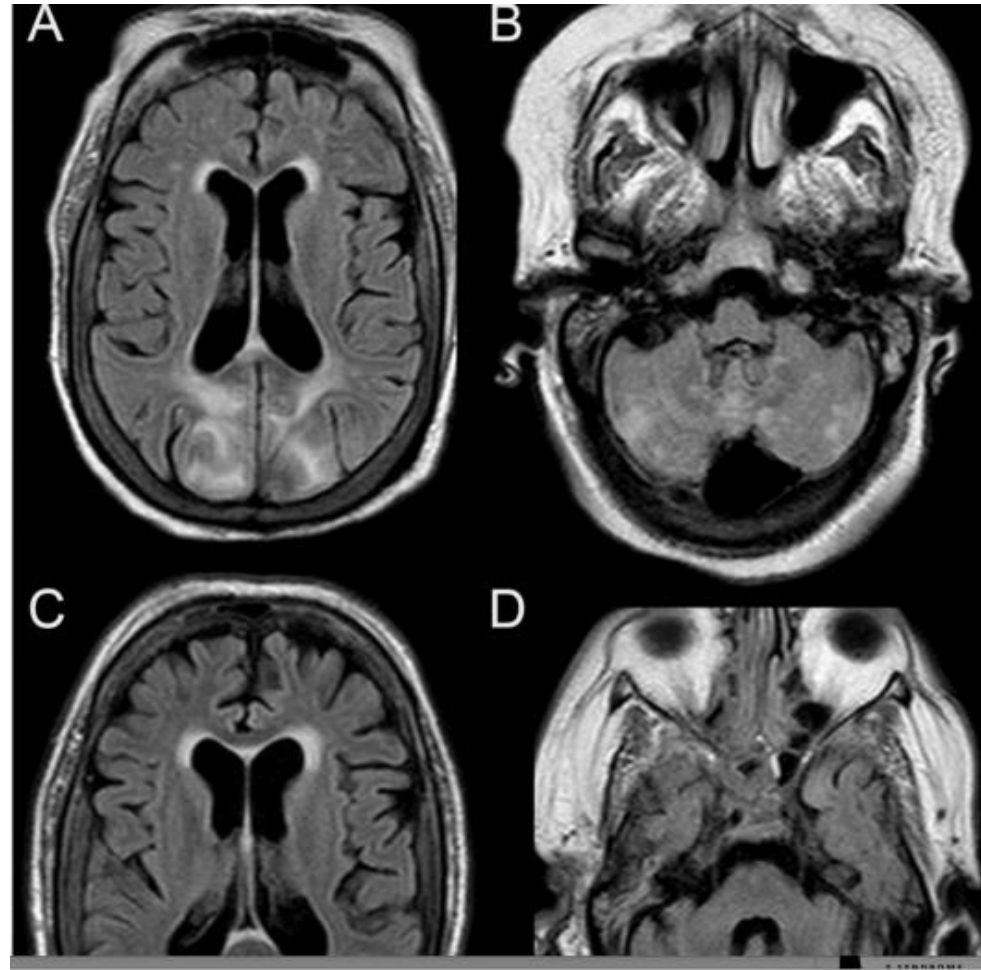
Sự khác biệt chính giữa PRES liên quan COVID-19 và PRES ở bối cảnh khác là tỷ lệ xuất huyết nhẹ cao hơn, trong khi tỷ lệ khuếch tán hạn chế là gần như nhau.

Tuổi trung bình là 57 •

Dịch não tủy phần lớn bình thường •

Các biểu hiện lâm sàng tương tự như không nhiễm COVID bao gồm THA, thay đổi thị giác, rối loạn tâm thần và động kinh •

Phần lớn Bn phải thở máy



Hội chứng tổn thương bao Myelin : thường phối hợp

Viêm tủy cắt ngang cấp tính (Acute Transverse myelitis =ATM)

Viêm não tủy lan tỏa cấp tính (Acute disseminated encephalomyelitis=ADEM)

Viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder =NMOSD)

Kháng thể kháng MOG IgG (Anti MOG IgG antibodies)

CÁC BỆNH LÝ CỦA VIÊM TỦY CẮT NGANG CẤP

(Acute Transverse Myelitis =ATM) •

43 ca (21 quốc gia từ 3/2020 - 1 /2021)

Có đặc điểm điển hình của ATM

Khởi phát liệt cấp tính , mức độ rối loạn cảm giác và rối loạn cơ vòng do tổn thương tủy sống

Tuổi 21-79

53% nam và 47% nữ •

70% tổn thương theo chiều dọc liên quan đến ≥ 4 đoạn tủy sống

• Viêm não tủy lan tỏa cấp tính

(Acute disseminated encephalomyelitis =ADEM) đồng thời 20%,

Gặp ở phụ nữ •

3 ca liên quan đến viêm dây thần kinh thị giác và viêm dây thần kinh Optica (NMO= Neuromyelitis Optica) •

2 ca liên quan đến bệnh lý thần kinh trục vận động cấp tính (AMAN = acute motor axonal neuropathy)

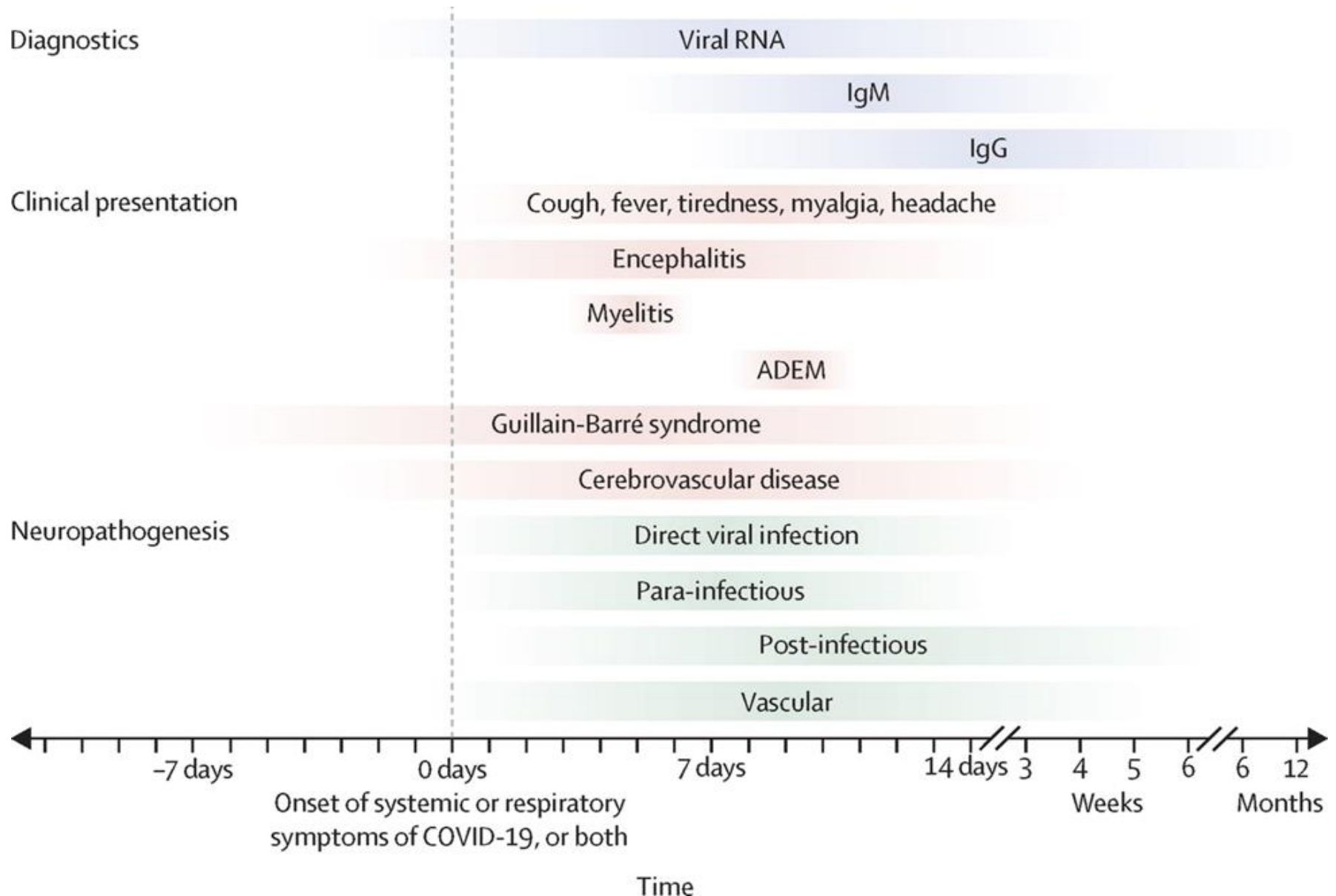
Hội chứng Guillain Barre (GBS) • (73 ca)

• GBS liên quan đến COVID-19 điển hình là bệnh viêm đa rễ đa dây thần kinh huỷ myelin cấp tính (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy = AIDP) và ở mức độ thấp hơn với bệnh lý thần kinh sợi trục vận động cấp tính (acute motor axonal neuropathy = AMAN) và bệnh vận động cấp tính bệnh thần kinh trục cảm giác (acute motor sensory axonal neuropathy = AMSAN) •

Các biến thể hiếm gặp như hội chứng Miller Fisher được báo cáo

- 1/5 bệnh nhân GBS liên quan COVID-19 thở máy khi nhập viện
- Hơn 70% Bn tiên lượng tốt, sau khi điều trị globulin miễn dịch
- Tiên lượng xấu liên quan đến tuổi già .
- Có hầu hết các đặc điểm của GBS cổ điển sau lây nhiễm và có thể có cùng cơ chế di truyền qua trung gian miễn dịch

Diễn tiến biểu hiện thần kinh COVID theo thời gian



4. COVID-19 VÀ BỆNH THẦN KINH NỀN

Tác động COVID trên bệnh Parkinson

- 141 Bn Parkinson tại Lombardy, Ý;
- Tuổi trung bình 65,
- Thời gian 6 năm •
- 12/141 nhiễm Covid-19 (8,5%)
- Các triệu chứng vận động và không vận động trở nên tồi tệ hơn đáng kể ở nhóm Covid-19, cần điều chỉnh liều pháp trị liệu trong 1/3
- Diễn tiến xấu liên quan nhiễm trùng và suy giảm được động học của liệu pháp Dopamine
- Các vấn đề về tiết niệu và mệt mỏi nổi bật nhất
- Không có trường hợp nào ảnh hưởng thần kinh tự chủ

Tác động COVID trên bệnh Alzheimer (AD):

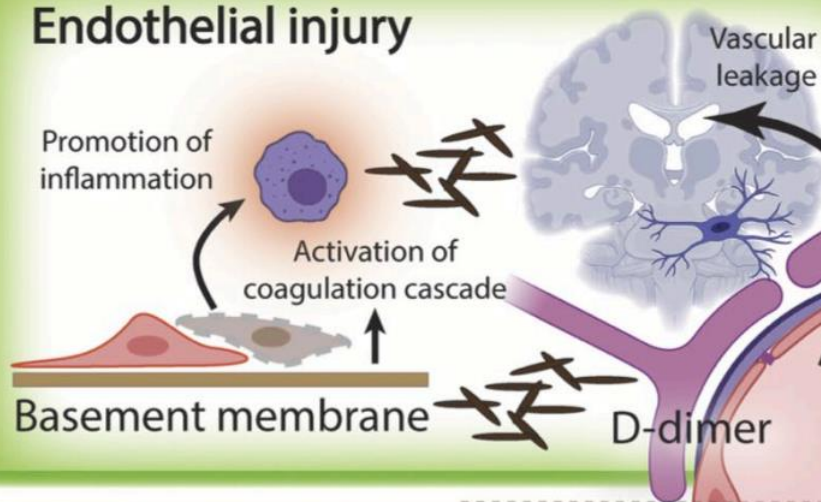
- Tình trạng viêm do hệ thống, qua trung gian NLRP3 (đại thực bào) ảnh hưởng xấu đến các chức năng miễn dịch có lợi trong não và có thể kích hoạt sự tích tụ các peptid liên quan đến thoái hóa thần kinh như amyloid- β dạng sợi
- Cảm ứng của NLRP3 có thể trực tiếp gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các quá trình thoái hóa thần kinh dẫn đến suy giảm chức năng ở AD hoặc góp phần lớn vào việc lây lan và tiến triển bệnh.
- Có sự liên quan giữa ACE-2 (RAS) và A β ở Bn bị SARS-CoV-2 đặt ra vấn đề nguy cơ di truyền khi phát hiện bệnh Alzheimer với nhiễm SARS-COV-2 hay không?.

Tác động COVID-19 Và Xơ cứng rải rác (MS)

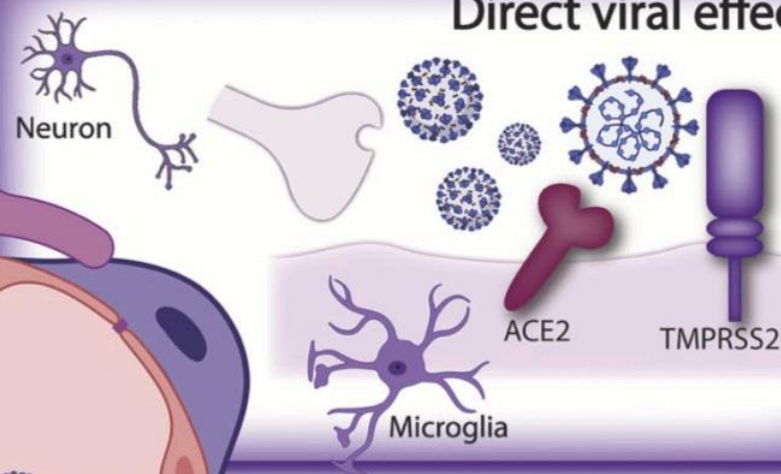
COVIMS(COVID-19 Infections in MS & Related Diseases là những dữ kiện dựa bệnh lý **xơ cứng rải rác (Multiple Sclerosis)** , Viêm tủy thị thần kinh (Neuromyelitis optica) **and MOG** (myelin oligodendrocyte glycoprotein) tại Hoa Kỳ 1626 Bn được đưa vào lần công bố dữ liệu của COViMS

- **Hạn chế vận động và cao tuổi** liên quan có tính độc lập với sự gia tăng mức độ nghiêm trọng lâm sàng so với những người không nhập viện sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác
- Tử vong chung là 3,3%
- Tuổi cao, béo phì và một số bệnh tim mạch đi kèm có liên quan đến nhiễm COVID-19 nghiêm trọng hơn

Endothelial injury



Direct viral effects



Postinfectious Inflammation

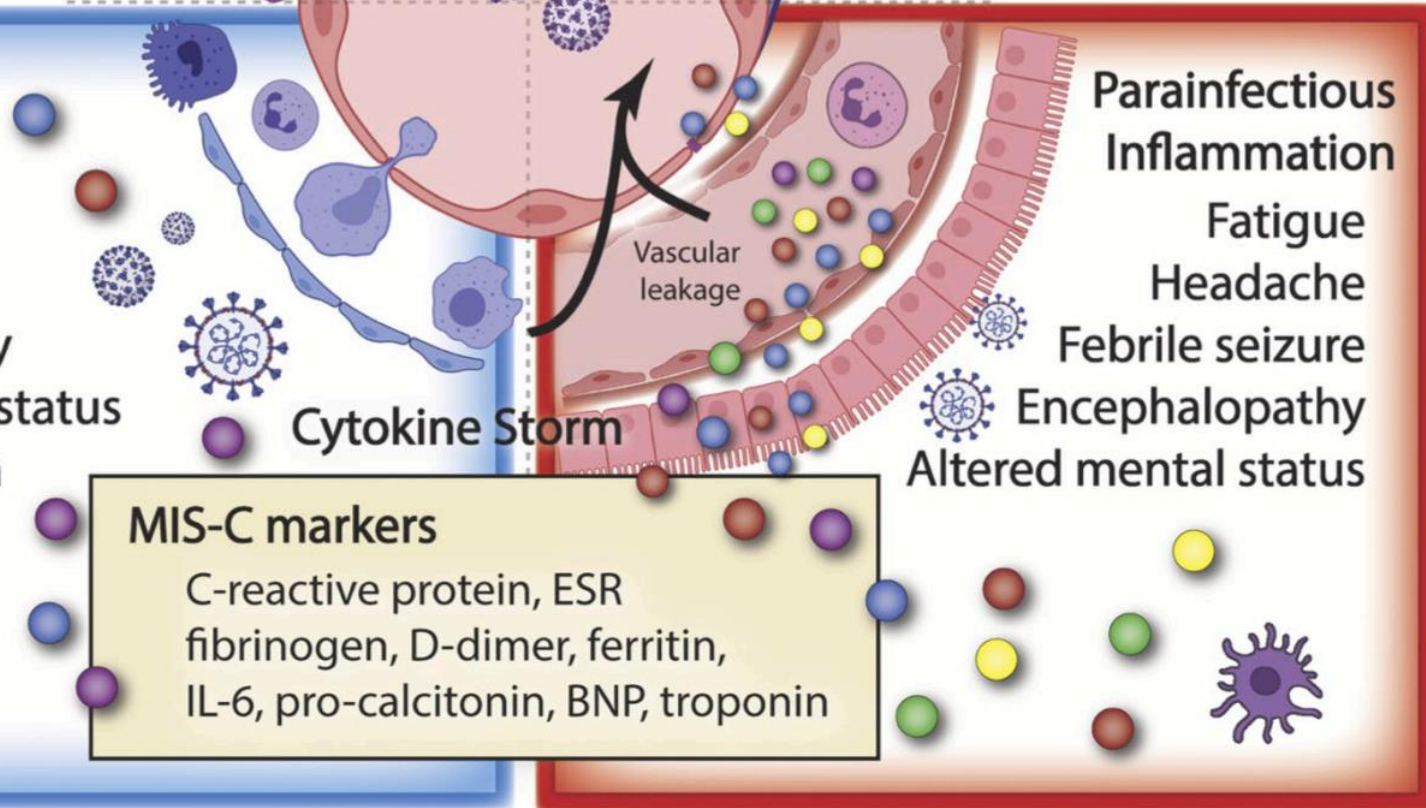
Headache
Seizure
Encephalopathy
Altered mental status
Cerebral edema
CN palsy
Demyelination
ADEM
GBS

Parainfectious Inflammation

Fatigue
Headache
Febrile seizure
Encephalopathy
Altered mental status

MIS-C markers

C-reactive protein, ESR
fibrinogen, D-dimer, ferritin,
IL-6, pro-calcitonin, BNP, troponin



ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)

Phương pháp oxy hóa qua màng ngoài cơ thể

- Tỷ lệ sử dụng 3% Bn COVID-19 suy hô hấp
- Trong 44 nghiên cứu, tần suất của các biến chứng thần kinh cấp tính là 13% (5 % xuất huyết nội sọ, 5% đột quỵ do thiếu máu cục bộ, 2% động kinh).
- Các biến chứng thần kinh phương pháp ECMO động-tĩnh mạch cao hơn so với ECMO tĩnh-tĩnh mạch
- Tỷ lệ tử vong nhóm biến chứng thần kinh
- Tiên lượng phụ thuộc : tuổi, ngừng tim trước khi làm ECMO, hạ đường huyết và sử dụng thuốc co mạch
- **Khuyến cáo** : tầm quan trọng của việc cai hàng ngày khỏi thuốc an thần và thuốc ức chế thần kinh cơ để đánh giá thần kinh và theo dõi đông máu

Hội chứng COVID kéo dài (Long COVID Syndrome) là gì ?

- Các triệu chứng bệnh kéo dài 4-12 tuần sau khi nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính

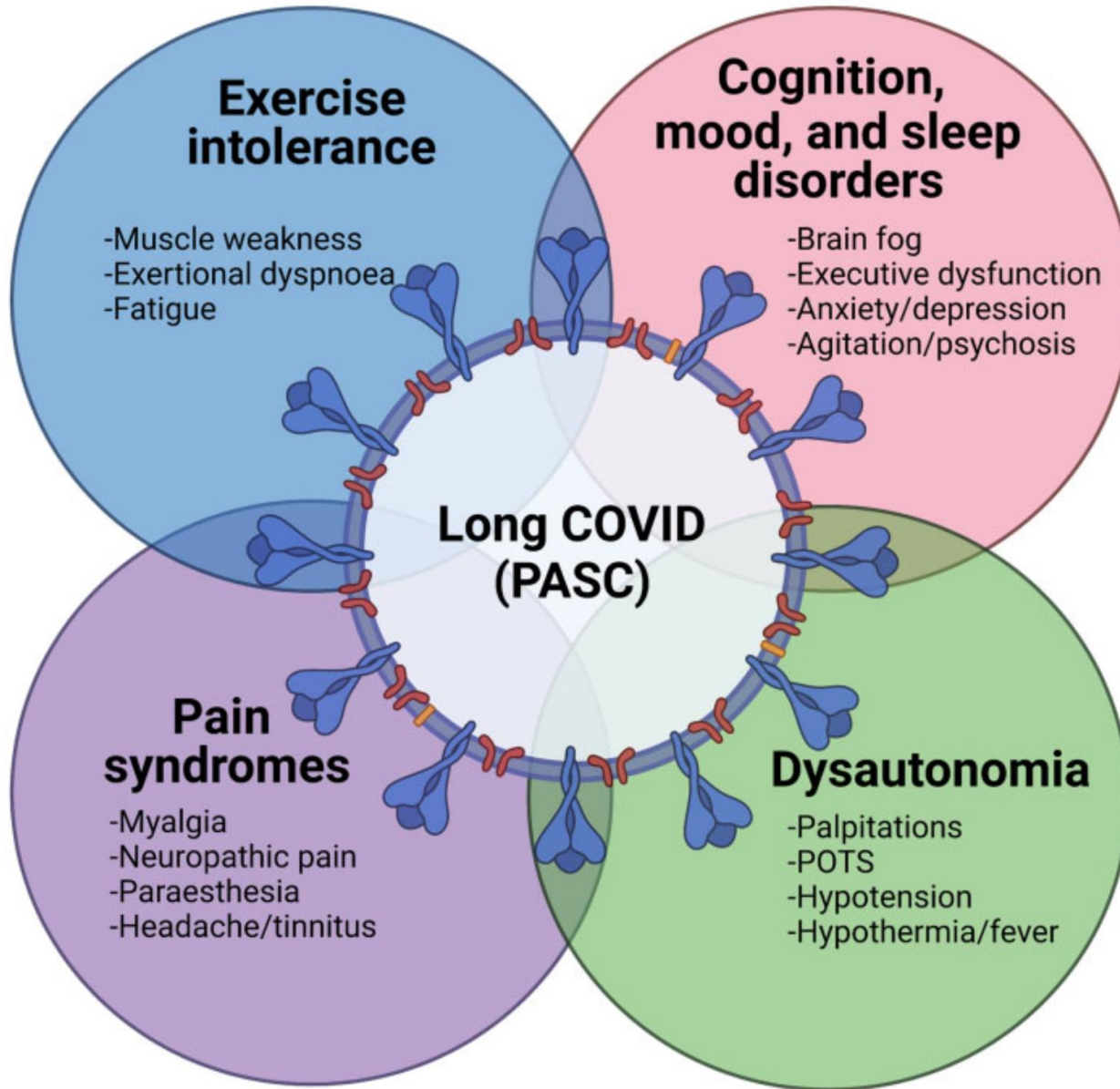
WHO công bố (10/2021) về yếu tố cấu thành Bệnh Covid kéo dài (LC) hoặc Tình trạng cấp sau COVID-19 (Post-acute Sequelae of COVID-19=PASC)

- PASC xảy ra ở Bn có tiền sử mắc hoặc đã xác nhận nhiễm SARS-COV-2, thường 3 tháng kể từ khi bắt đầu nhiễm COVID-19 với các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng và không thể giải thích bằng chẩn đoán bệnh khác thay thế
- Triệu chứng gồm “ mệt mỏi, khó thở, suy giảm chức năng nhận thức hoặc triệu chứng khác ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày “
- Triệu chứng có thể mới khởi phát ban đầu sau khi hồi phục hoặc vẫn tồn tại ngay từ khi mắc bệnh
- Triệu chứng cũng có thể thay đổi hoặc tái phát theo thời gian

Triệu chứng của Hội Chứng COVID kéo dài

- Mệt mỏi
- Khó chịu sau gắng sức
- Sưng mù nảo
- Hồi hộp / nhịp tim nhanh
- Rối loạn giấc ngủ
- Mất vị giác / khứu giác
- Trầm cảm / Lo lắng /
- Rối loạn stress sau sang chấn (post-traumatic stress disorder=.PTSD) •
- Đau đầu •
- Thở đau (Breathing pain)
- Đau thần kinh
- Đau khớp & cơ
- Rụng tóc
- Tiêu chảy, táo bón
- Nhiều triệu chứng khác

Các nhóm hội chứng bệnh lý trong COVID kéo dài



Các yếu tố phối hợp với gia tăng nguy cơ COVID kéo dài sau nhiễm COVID-19

- COVID kéo dài có thể xảy ra bất kể mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19
- Nhiễm COVID-19 nặng,
 - . Có trên 5 triệu chứng trong lần nhiễm ban đầu
- ưu thế nữ,
 - . có bệnh mãn tính
- độ tuổi 35-69
 - Tác dụng phụ của điều trị
 - Ảnh hưởng tâm lý của việc cách ly
 - Mất người thân thích
- liên quan chủng tộc /dân tộc / tình trạng kinh tế xã hội

Nguyên nhân COVID kéo dài?

- Cơ chế liên quan virus
- Cơ chế không liên quan virus
- Độc tố vi khuẩn
 - Bất thường chức năng hệ thống miễn dịch ?
 - Viêm tồn tại (tăng phản ứng viêm)?
 - Virus còn tồn tại ?
- Bộc lộ các yếu tố nguy cơ chưa được phát hiện?
- Các yếu tố nguy cơ từ trước có thể làm xấu hơn .

Rối loạn thần kinh thực vật (Dysautonomia) trên bệnh nhân nhiễm COVID kéo dài :



Rối loạn thần kinh thực vật trong COVID kéo dài

Không chịu được tư thế

Bệnh nhân CoVID kéo dài

Tuổi trẻ 26-50 tuổi,

Nữ ưu thế.

Hạ huyết áp thể đứng (OH)

Ngất do thần kinh phế vị (VVS= vasovagal syncope)

Hội chứng nhịp tim nhanh tư thế đứng (Postural orthostatic tachycardia syndrome=POTS): TST tăng thêm > 30 nhịp/phút trong vòng 10 phút đứng + sx •

Nguyên nhân không rõ, có thể qua trung gian bởi các tự kháng thể được kích hoạt bởi nhiễm COVID đến thụ thể alpha và beta hoặc thụ thể muscarin

Điều lưu ý hội chứng này không phổ biến ở bn Parkinson sau nhiễm COVID

Theo dõi Hội chứng không chịu đựng tư thế (Orthostatic intolerance) sau nhiễm COVID 19

- Giáo dục
- Chương trình tập thể dục (xem OHSU PT)
- Bổ sung dịch và muối
- Tránh các tác nhân gây đứng lâu
- Bài tập thể dục đẳng áp (Isometric exercises) – sử dụng phương pháp đối kháng
- Vớ bó áp lực
- Thuốc điều trị

Ngừng thuốc ức chế tái hấp thu norepi (duloxetine, nortrip);

Fludrocortisone giúp giảm thể tích tuần hoàn

Midodrine cũng có hiệu quả;

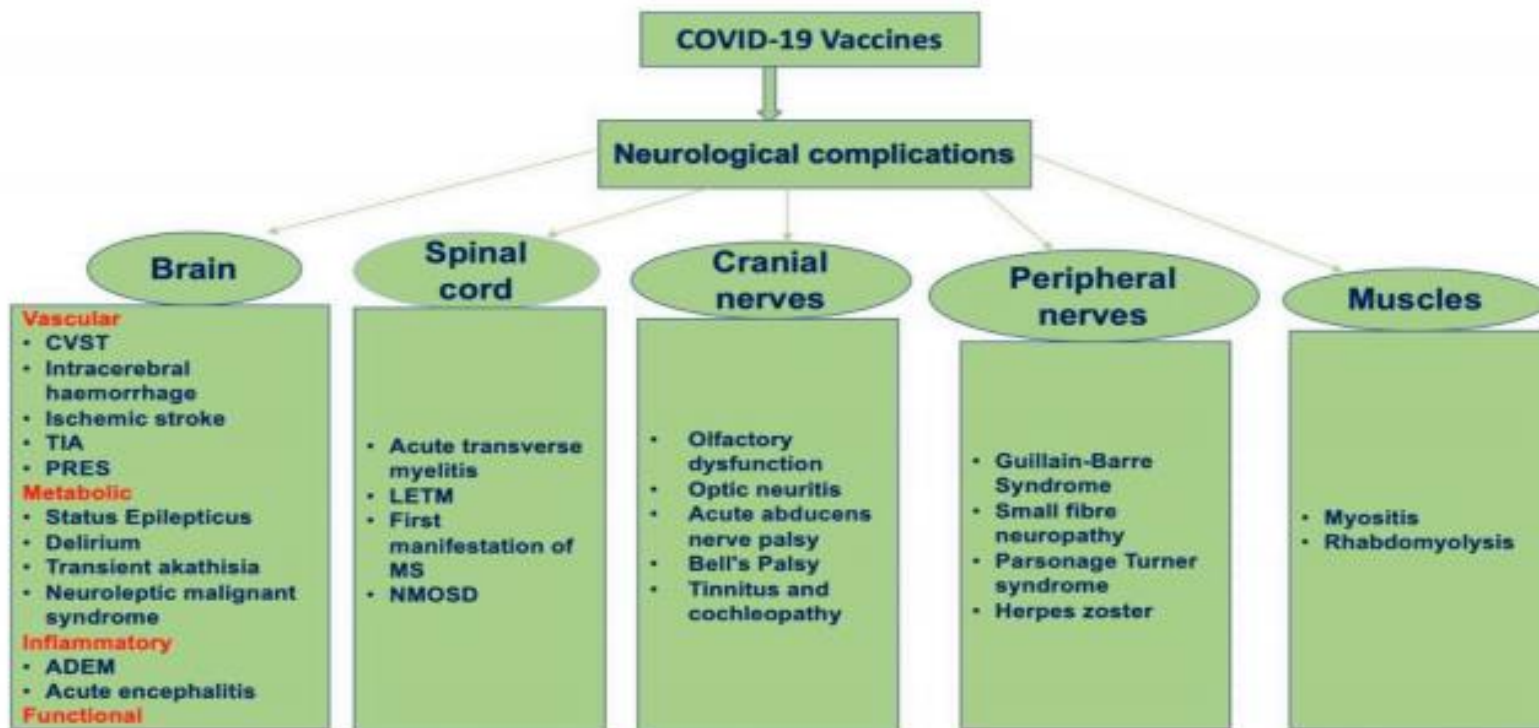
Propranolol có thể làm giảm chứng hồi hộp.

6.VACCIN PHÒNG COVID VÀ BỆNH THẦN KINH

Dự phòng biến chứng thần kinh của COVID 19

- Ngày 11/12/2020, FDA ban hành EUA cho vaccin Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA
 - Ngày 18/12/ 2020 FDA ban hành EUA cho vaccin mRNA Moderna COVID-19
- Ngày 27/2/2021, FDA đã ban hành EUA cho Janssen COVID -19 adenovirus (vaccin adenovirus)

Biến chứng thần kinh sau tiêm Vaccin COVID trên toàn thế giới



Do COVID-19 infection or vaccination increase the risk of developing certain nervous system conditions?

We studied data from

32.5 million adults who had:



OR



OR



We looked at the number of hospital admissions or deaths due to common conditions such as stroke and also rarer conditions such as Guillain-Barré syndrome

1-28 days
after covid infection
or first vaccination

We found:

Oxford-AstraZeneca

Guillain-Barré syndrome

38 extra cases
Per 10 million vaccinated



Pfizer-BioNTech

Haemorrhagic stroke

60 extra cases
Per 10 million vaccinated



COVID-19

Encephalitis meningitis and myelitis

123 extra cases

Guillain-Barré syndrome

145 extra cases

Myasthenic disorder

163 extra cases

Per 10 million infected



QRESEARCH

HDRUK
Health Data Research UK

BREATHE
Health Data Research UK

Ảnh hưởng Vaccin nRNA lên hệ thần kinh trung ương

• Một tin rất tốt:

Nghiên cứu gần đây từ Israel trên 702 bn có tiền sử Guillain Barre từ 2000-2020 đã được xác định;

539 đã dùng 2 liều

- 5 ca có triệu chứng thần kinh (co giật, run từ trước, dị cảm)
- 1 ca có các triệu chứng thần kinh vận động-cảm giác và minh chứng điện học là tái phát, đã được điều trị bằng trích huyết tương và đáp ứng với tình trạng yếu gốc chi nhẹ tại thời điểm xuất viện

Biến chứng sau tiêm Vaccin

Đối tượng tiêm Vaccin COVID được đánh giá gần đây ghi nhận

Tỷ lệ Biến cố thần kinh nghiêm trọng không đáng kể

Biến chứng thần kinh sau tiêm chủng là huyết khối xoang tĩnh mạch não (cerebral venous thrombosis = CVT) thường được báo cáo ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, phổ biến sau khi tiêm vaccin adenovirus

- Kết quả 23 Bn ghi nhận sự liên quan của giảm tiểu cầu và huyết khối từ 6-24 ngày sau khi tiêm vaccin adenovirus
- Nhiều Bn có nồng độ D-Dimer tăng cao và kháng thể yếu tố 4 tiểu cầu (antibodies to platelet factor 4)

Hội chứng huỷ Myelin sau tiêm vaccin

- **Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)** và acute transverse myelitis (ATM) phổ biến hơn với vaccin adenovirus
- Trong một số trường hợp, những biến cố này liên quan đến việc tìm thấy kháng thể với AQ-4 và chẩn đoán mới về **Neuromyelitis Optica (NMO)**
- Báo cáo về đáp ứng tốt với methylprednisolone và liệu pháp immunoglobulin miễn dịch tĩnh mạch (Intravenous Immunoglobulin = IVIG)
- Guillain-Barre cấp tính phổ biến hơn với vaccin adenovirus; khởi phát trung bình 2 tuần sau khi tiêm chủng và nhiều người lớn chỉ bị liệt mặt

CẢNH BÁO CHUNG (RED FLAG)

Nhức đầu sau tiêm Vaccin COVID

- Ghi nhận 40% người tiêm vaccin adenovirus (Johnson và Johnson)
- Thường gặp với vaccin mRNA, đặc biệt sau liều # 2
- Nhức đầu khởi phát chậm sau tiêm vaccin adenovirus có liên quan đến Huyết khối tĩnh mạch não (CVT)
- Nhức đầu mới khởi phát, 1 tuần sau khi chủng ngừa vaccin adenovirus, cần được đánh giá lâm sàng thật kỹ và loại trừ bệnh Huyết khối tĩnh mạch não (CVT).

Chân thành cảm ơn sự theo dõi của Quý Đồng Nghiệp

