Biến chứng thần kinh ở người bệnh COVID-19

Võ Hồng Khôi[1,2,3], Nguyễn Hải Anh[1,3]

Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai[1]

Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Hà Nội[2]

Bộ môn Thần kinh, Đại học Y Dược Đại học Quốc gia Hà Nội[3]

ĐẶT VẤN ĐỀ:

Tháng 12 năm 2019, đại dịch COVID-19 gây ra bởi virus SARS-CoV-2 tại Trung Quốc ngay sau đó nhanh chóng lan rộng ra toàn bộ thế giới và được Tổ chức y tế thế giới tuyên bố là đại dịch vào tháng 3 năm 2020. Tính đến tháng 3 năm 2022, COVID-19 gây bệnh trên hơn 384 triệu người, trong đó gây tử vong cho hơn 5,7 triệu người, trở thành một trong những sự kiện gây nhiều thương vong nhất trong lịch sử nhân loại.

Bên cạnh hệ hô hấp, thần kinh cũng là một trong những cơ quan chịu nhiều tác động bởi virus SARS-CoV-2 với triệu chứng đa dạng và xuất hiện trên mọi giai đoạn bệnh. Hiểu rõ về cơ chế cũng như phổ bệnh thần kinh trên nhóm bệnh nhân COVID-19 sẽ giúp các nhà lâm sàng thần kinh tiếp cận và điều trị bệnh một cách toàn diện hơn.

Cơ chế gây bệnh trên hệ thần kinh của virus SARS-CoV-2

Đa số các triệu chứng thần kinh trên người bệnh COVID-19 thường phức tạp và do nhiều cơ chế gây bệnh phối hợp với nhau. Tuy nhiên, có thể kể đến một số cơ chế gây bệnh chính bao gồm:

1. Xâm nhập trực tiếp
2. Xâm nhập qua hệ tuần hoàn
3. Xâm nhập qua dây thần kinh hướng tâm
4. Gây tổn thương qua trung gian miễn dịch
5. Gây tổn thương do thiếu oxy

Xâm nhập trực tiếp

Cơ chế xâm nhập trực tiếp của SARS-CoV-2 vào hệ thần kinh được thực hiện thông qua xoang sàng, một cấu trúc rất gần củ khứu. Đây chính là lý do gây ra các triệu chứng mất khứu, giảm khứu ở người bệnh COVID-19.

Xâm nhập qua hệ tuần hoàn

Thụ thể chức năng của virus SARS-CoV-2 là ACE2. Sự xuất hiện và phân bố của ACE2 trên các cơ quan khác nhau quyết định mức độ rầm rộ của các triệu chứng. Ở hệ thần kinh trung ương, ACE2 xuất hiện trên cả các neuron, tế bào thần kinh đệm cũng như ở hệ thống mạch máu não. Do đó, hầu như mọi yếu tố cấu thành lên hệ thần kinh trung ương đều là mục tiêu tấn công của virus SARS-CoV-2.

Protein gai S (S spike protein) có khả năng gắn SARS-CoV-2 với thụ thể ACE2 theo đúng cách mà chúng đã làm với virus SARS-CoV. Sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong hệ tuần hoàn đồng nghĩa với việc chúng sẽ có mặt tại hệ thống mạch máu não. Tại đây, protein gai S của SARS-CoV-2 gắn với các thụ thể ACE2 tại lớp mao mạch nội mô dẫn đến hình thành các nhú virus, trực tiếp gây tổn thương hàng rào máu não mà hậu quả là sự tấn công của SARS-CoV-2 tới các tế bào thần kinh.

Xâm nhập qua dây thần kinh hướng tâm

Một trong những cơ chế xâm nhập chính của SARS-CoV-2 vào hệ thần kinh trung ương là nhờ sự vận chuyển ly tâm và hướng tâm với sự giúp đỡ của protein kinesin và dynein thông qua các đầu tận cùng của sợi thần kinh cảm giác và vận động, đặc biệt là qua hệ thần kinh giao cảm tại phổi. Đồng thời thông qua sự xuất hiện tại ống tiêu hóa, SARS-CoV-2 có thể xâm nhập vào hệ thần kinh qua dây

thần kinh ruột và thần kinh giao cảm tại ruột.

Gây tổn thương qua trung gian miễn dịch

Cũng như nhiều virus khác, sau khi xâm nhập vào cơ thể, SARS-CoV-2 gây đáp ứng viêm bằng cách sản xuất ra IL-6, IL-2, IL-5 và TNFα từ các tế bào thần kinh đệm. Sự sản xuất quá mức các sản phẩm viêm trên dẫn đến hình thành cơn bão cytokine, nguyên nhân chính gây suy đa tạng và hậu quả dẫn đến tử vong ở người bệnh COVID-19. Thông qua cơ chế trên, Tocilizumab - một chất đối kháng IL-6, được ứng dụng trong điều trị bệnh nhân COVID-19 nặng.

Các nhóm bệnh thần kinh chính ở người bệnh COVID-19
Mất khứu / giảm khứu
Viêm não
Viêm màng não
Viêm não sau nhiễm trùng (ADEM, …)
Bệnh lý thần kinh cơ
Các bệnh mạch máu não cấp tính

Mất khứu

Mất khứu là khi bệnh nhân bị mất cảm giác ngửi hoàn toàn. Mất khứu/giảm khứu là triệu chứng thần kinh thường gặp nhất và đôi khi là duy nhất trên bệnh nhân COVID-19.

Một nghiên cứu hồi cứu được tiến hành bởi Klopfenstein và cộng sự kết luận rằng khoảng 47% bệnh nhân COVID-19 ghi nhận triệu chứng mất khứu. Mất khứu thường xuất hiện ở người trẻ trong khoảng 20 tuổi, bắt đầu vào ngày thứ 4 và kéo dài khoảng 9 ngày sau khi khởi phát bệnh. Khoảng 11,8% các bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng về khứu giác xuất hiện đầu tiên, trước khi có các dấu hiệu khác.

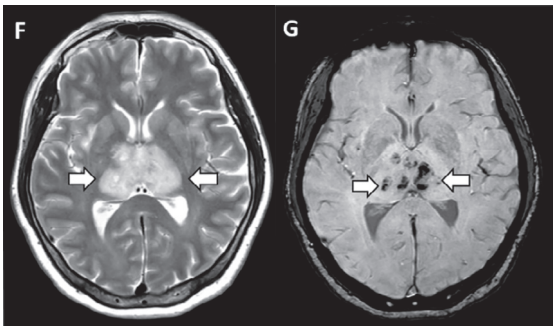
Bệnh não

Bệnh não nói chung khá phổ biến trên bệnh nhân COVID-19. Trong một nghiên cứu tổng hợp trên 2088 bệnh nhân COVID-19 được điều trị tại đơn vị hồi sức, sảng là triệu chứng thường gặp, xuất hiện trên 55% trường hợp. Trong một nghiên cứu khác trên 509 bệnh nhân COVID-19 đang điều trị tại viện, 31,8% có bệnh não. Các bệnh nhân này có tuổi trung bình cao hơn so với nhóm còn lại (66 so với 55 tuổi), có khoảng thời gian từ lúc khởi bệnh tới lúc nhập viện ngắn hơn (6 so với 7 ngày), có xu hướng xuất hiện nhiều ở nam giới hơn. Một số yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử rối loạn tâm thần kinh, ung thư, bệnh mạch máu não, bệnh thận mạn tính, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, suy tim, tăng huyết áp và hút thuốc lá. Trong một số trường hợp, các biểu hiện của bệnh não là lý do khiến bệnh nhân nhập viện.

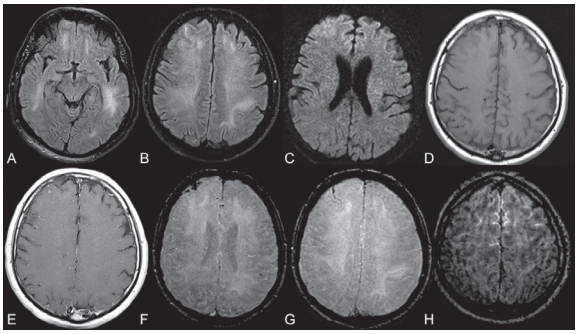
Các bệnh nhân COVID-19 có thể cần sử dụng thuốc an thần do xuất hiện các triệu chứng mê sảng và kích thích. Ngủ gà và suy giảm ý thức cũng là dấu hiệu thường gặp cùng với triệu chứng của tổn thương neuron vận động trên (tăng phản xạ gân xương, phản xạ bệnh lý bó tháp, …). Động kinh có thể gặp trên một bệnh cảnh bệnh não do nhiễm độc-chuyển hóa. Tuy nhiên, đa số các bệnh nhân có các biểu hiện của tổn thương não đều không có bất thường dịch não tủy, một số trường hợp cũng không có thay đổi tín hiệu trên phim CHT sọ não.

Trên CHT sọ não, xấp xỉ một nửa bất thường liên quan đến bệnh não trên nhóm bệnh nhân COVID-19 là các tổn thương cấp tính, hay gặp nhất là nhồi máu não cấp, bất thường tín hiệu vỏ não trên FLAIR, tăng tín hiệu màng não và các biểu hiện khác của viêm não.

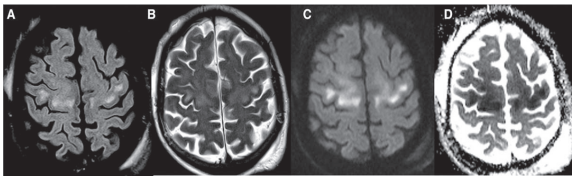
Trong một nghiên cứu báo cáo phim CHT trên 190 bệnh nhân COVID-19 nặng, sau khi loại trừ các tổn thương do nhồi máu não hoặc tổn thương mạn tính không liên quan, bất thường được quan sát trên 37 bệnh nhân bao gồm thay đổi tín hiệu thuỳ thái dương trung gian, tổn thương chất trắng đa ổ quan sát được trên FLAIR với hình ảnh chảy máu và vi chảy máu chất trắng đơn độc. Chảy máu não cũng được mô tả trên các bệnh nhân ARDS.



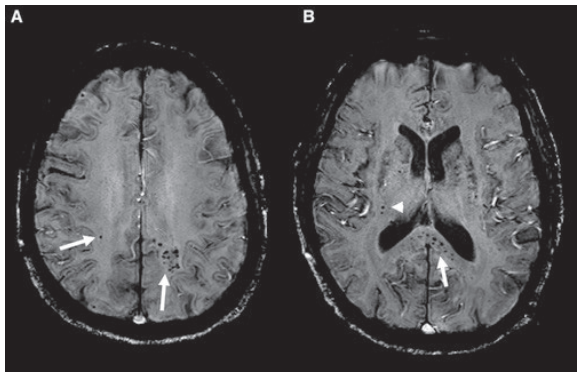
Hình 1. Tổn thương viêm não trên bệnh nhân COVID-19. F. trên T2 tăng tín hiệu đối xứng đồi thị hai bên và G. trên T2 có hình ảnh chảy máu. (Nguồn: RSNA Journal)*



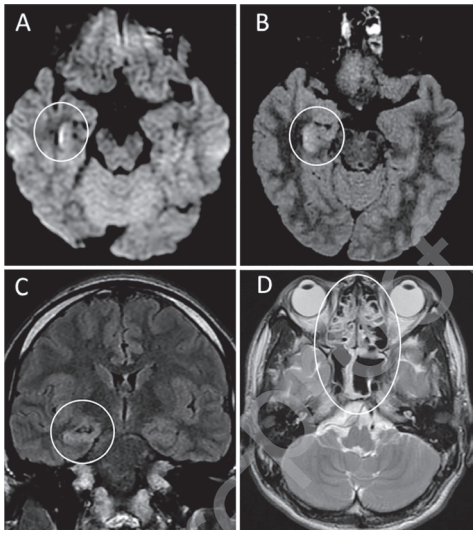
Hình 2. MRI sọ não 1.5 T có tiêm thuốc trên bệnh nhân COVID-19 59 tuổi và được thông khí cơ học. A,B. tăng tín hiệu chất trắng trung não, trung tâm bán bầu dục và vỏ não thuỳ trán (P) trên FLAIR. Tăng tín hiệu rãnh cuộn não cũng được quan sát. C. DWI có hình ảnh hạn chế khuếch tán tại thuỳ trán (P). D. T1 cho thấy phù rãnh cuộn não (P). E. Tăng tín hiệu nhẹ màng nhện sau tiêm thuốc. F, G. SWI thuỳ trán cho thấy xạ ảnh khuếch (blooming artifact) tại thuỳ trán (P). H. Tăng tín hiệu màng não hai bên sau tiêm thuốc trên FLAIR. (Nguồn: AHA Journals)



Hình 3. Viêm não chất trắng ở vị trí quanh rãnh Rolando. Bệnh nhân nam 64 tuổi nhiễm COVID-19, thông khí cơ học trong 47 ngày, chết sau 49 ngày nhập viện. A. FLAIR, B. T2 cho thấy bất thường tín hiệu chất trắng quanh rãnh rolando. C. DWI và D. ADC cho thấy bằng chứng của hạn chế khuếch tán và phù độc chất trắng quanh rãnh rolando. (Nguồn: AHA Journals)



Hình 4. Vi chảy máu thuỳ và lồi thể chai, bệnh nhân nam 58 tuổi, thông khí cơ học trong 52 ngày, tiếp tục điều trị tại thời điểm báo cáo. A. SWI cho thấy vi chảy máu chất trắng dưới vỏ và thuỳ đỉnh hai bên (mũi tên trắng). B. SWI cho thấy đa chảy máu lồi thể chai (mũi tên trắng) trong khi phần còn lại của thể chai không bị ảnh hưởng. Vi chảy máu chất trắng cũng được quan sát thấy ở bán cầu (P) (đầu mũi tên trắng).(Nguồn: AHA Journals)



Hình 5. Bệnh nhân nam, 24 tuổi, vào viện vì co giật và rối loạn ý thức, phân lập được SARS-CoV-2 bằng

phương pháp RT-PCR trong dịch não tủy. A. Tăng tín hiệu quanh sừng thái dương của não thất bên bên (P) trên DWI. B, C. Tăng tín hiệu trên FLAIR thuỳ thái dương trung gian bên (P) và hồi hải mãi, teo nhẹ hồi hải mã. D. Viêm hệ thống xoang cạnh mũi. (Nguồn: International Journal of Infectious Diseases)

Điện não đồ và dịch não tủy trên nhóm bệnh nhân này không có bất thường đặc hiệu. Báo cáo chùm ca bệnh phân tích dịch não tủy từ 12 bệnh nhân cho thấy không có bạch cầu cũng như RT-PCR SARS-CoV-2 âm tính. Trong một báo cáo khác, oligoclonal bands quan sát được ở 3 trên 132 bệnh nhân.

Sự hình thành bệnh não trên bệnh nhân COVID-19 thường do nhiều yếu tố. Các nguyên nhân gây kích thích và mê sảng rất đa dạng, bao gồm bệnh não nhiễm độc-chuyển hóa, ảnh hưởng của thuốc, bệnh lý mạch máu não, động kinh không co giật. Các yếu tố nguy cơ gây mê sảng trên bệnh nhân COVID-19 được điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực bao gồm được thông khí cơ học, sử dụng thuốc vận mạch, sử dụng thiết bị cố định tại giường, an thần benzodiazepine hoặc opioid truyền tĩnh mạch và thiếu sự chăm sóc từ gia đình. Ít phổ biến hơn, những nguyên nhân sau đây cũng gây ra tình trạng rối loạn tâm thần bao gồm nhồi máu hoặc chảy máu não, viêm não, hội chứng PRES, hội chứng viêm hệ thống và bệnh não mất myelin sau nhiễm khuẩn.

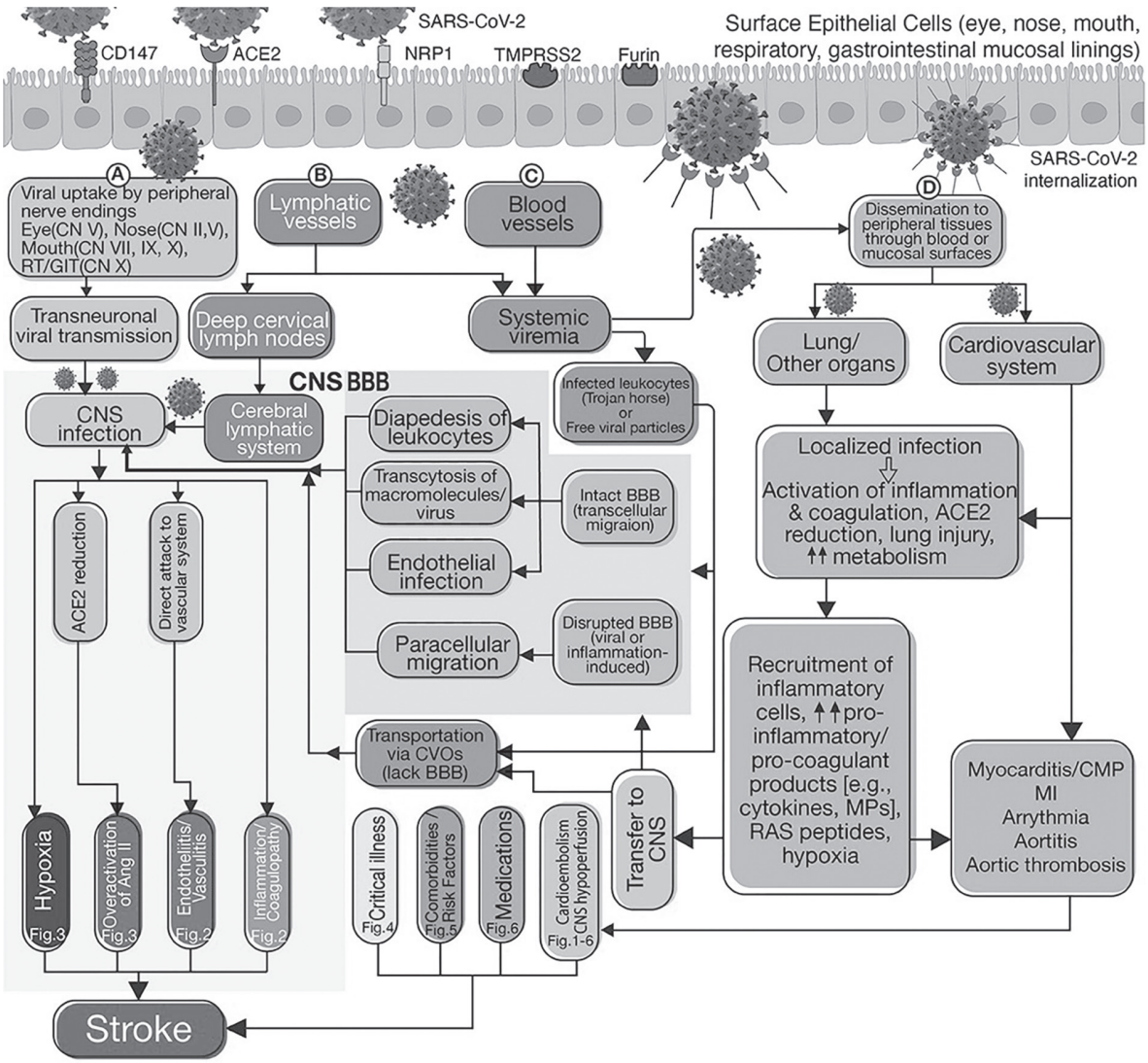
Do sự nguy hiểm của nhóm bệnh não, khi bệnh nhân có các triệu chứng của tổn thương não dai dẳng cần được đánh giá kỹ lưỡng để tìm nguyên nhân nếu không thể giải thích được các rối loạn đó do sử dụng thuốc an thần, hạ oxy máu hoặc các nguyên nhân hệ thống khác. Các bệnh nhân với triệu chứng khu trú/nửa người cần được chụp phim sọ não. Tuỳ tình trạng bệnh nhân và bệnh sử, các xét nghiệm khác bao gồm MRI có hoặc không có thuốc cản quang, điện não đồ và chọc dò dịch não tủy cần được cân nhắc thực hiện.

Bệnh lý mạch máu não

Tỷ lệ bệnh nhân nhồi máu não có liên quan đến COVID-19 cần nhập viện dao động từ 0,4-2,7%, trong khi tỷ lệ chảy máu não rơi vào khoảng 0,2 – 0,9%. Huyết khối tĩnh mạch não cũng được quan sát trên bệnh nhân COVID-19. Một nghiên cứu hồi cứu trên hơn 13000 bệnh nhân COVID-19 cho thấy 12 bệnh nhân hình thành huyết khối tĩnh mạch não trong vòng 3 tháng, tỷ lệ rơi vào khoảng 8,8/10000. Nguy cơ xuất hiện đột quỵ tương đối dao động, tuỳ thuộc vào mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19. Với những bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ, nguy cơ xuất hiện đột quỵ là < 1%, trong khi với bệnh nhân hồi sức tích cực, nguy cơ cao hơn 6%. Về mặt tiên lượng, tỷ lệ tử vong và di chứng tàn tật, đột quỵ liên quan tới COVID-19 thường nặng hơn đột quỵ trên nhóm bệnh nhân không có COVID-19. Trong một báo cáo tại Bệnh viện thành phố New York, điểm NIHSS trung bình của nhóm bệnh nhân nhiễm và không nhiễm SARS-CoV-2 lần lượt là 19 và 8.

Thông thường, đột quỵ xuất hiện từ tuần thứ 1 đến tuần thứ 3 sau khi khởi phát các triệu chứng của COVID-19, mặc dù trong một số trường hợp thiểu số, đột quỵ là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân nhập viện. Trong một báo cáo so sánh 86 bệnh nhân COVID-19 có đột quỵ não với 499 bệnh nhân đột quỵ không COVID-19, COVID 19 là yếu tố nguy cơ độc lập cho đột quỵ nhập viện (OR 20,9, 95% CI 10,4-42,0).

Tuổi trung bình của bệnh nhân đột quỵ nhiễm và và không nhiễm COVID-19 là tương đương nhau. Trong một nghiên cứu tại Hoa Kỳ, trong cùng một thời gian quan sát, tuổi trung bình của bệnh nhân đột quỵ có COVID-19 là 68 so với 71 ở nhóm bệnh nhân không có COVID-19.



Hình 5. Cơ chế gây đột quỵ ở nhóm bệnh nhân COVID-19. Khi xâm nhập vào hệ TKTW, virus có thể tấn công các mạch máu và làm tăng nguy cơ đột quỵ do 1. Viêm mạch, viêm nội mạch 2. Hoạt hóa quá trình viêm và tăng đông 3. Tăng cường con đường gửi tín hiệu của angiotensin II 4. Gây thiếu máu cục bộ. Bên cạnh đó, virus xâm nhập vào các mô ngoại biên, bao gồm hệ tuần hoàn và hô hấp, trực tiếp hoạt hóa hệ thống viêm và đông máu, từ đó gây tổn thương phổi và hệ tim mạch có thể dẫn tới tăng nguy cơ đột quỵ, do 1. Tổn thương tim mạch cũng có thể gây ra đột quỵ do các rối loạn nhịp và huyết khối từ tim hoặc bởi giảm cung lượng tim dẫn đến thiếu máu lên não 2. Tình trạng bệnh lý nặng 3. Yếu tố nguy cơ kèm theo 4. Tác dụng phụ của một số thuốc điều trị bệnh tim phổi. (Nguồn: Frontiers)

Các yếu tố nguy cơ gây đột quỵ não trên nhóm bệnh nhân COVID-19 cũng bao gồm các yếu tố truyền thống gây bệnh lý mạch máu ở người cao tuổi, bao gồm tăng huyết áp, tăng lipid máu, rung nhĩ, đái tháo đường típ 2. Một vài nghiên cứu quan sát thấy tuổi trung bình của bệnh nhân nhồi máu não căn nguyên mạch máu lớn có COVID-19 trẻ hơn so với nhóm không mắc COVID-19, bao

gồm cả các bệnh nhân trẻ tuổi không có các yếu tố nguy cơ thường gặp. Trong một phân tích cộng gộp trên 18 nghiên cứu với gần 70000 bệnh nhân, nhồi máu não không rõ căn nguyên thường gặp hơn trên nhóm bệnh nhân COVID-19 cần nhập viện (OR 3,98, 95% CI 1,62-9,77). Tỷ lệ cao nhồi máu não không rõ căn nguyên này có thể giải thích một phần do hạn chế trong việc tầm soát các yếu tố nguy cơ (cách ly do dịch). Tuy nhiên, nó cũng gợi ý rằng COVID-19 dẫn đến những cơ chế mới gây nhồi máu não, trong đó có thể kể đến tình trạng tăng đông và tiền viêm gây ra.

Tình trạng tăng đông và tiền viêm liên quan đến nhiễm khuẩn

Bên cạnh các cơ chế truyền thống gây đột quỵ, người bệnh COVID-19 có nguy cơ hình thành huyết khối cao hơn do sự hình thành các marker tăng đông và phản ứng viêm, vốn là hậu quả trực tiếp từ việc đáp ứng miễn dịch của vật chủ với SARS-CoV-2.

Tình trạng tăng đông đã được quan sát trên nhiều bệnh nhân COVID-19, đặc biệt là việc tăng mạnh D-dimer (marker huỷ cục máu đông) trong tuần đầu tiên của bệnh. Các quan sát cũng ghi nhận huyết khối hình thành trên các động mạch lớn như động mạch thân nền, động mạch cảnh, động mạch chủ dẫn đến nhồi máu não. Bên cạnh đó, so với nhóm bệnh nhân không nhiễm, các nghiên cứu báo cáo một tỷ lệ lớn tình trạng tái thuyên tắc mạch sau lấy huyết khối cơ học trên các bệnh nhân nhồi máu não có nhiễm SARS-CoV-2.

Mối liên quan với kháng thể kháng phospholipid cũng được quan sát, tuy nhiên các quan sát về kháng thể dưới nhóm cũng như đánh giá theo dõi vẫn chưa được hoàn thiện. Trong một nghiên cứu tại Philadelphia, kháng thể kháng phospholipid dương tính ở 6/8 bệnh nhân COVID-19 có nhồi máu não. Tất cả 6 bệnh nhân này đều dương tính với duy nhất kháng thể kháng cardiolipin, không ghi nhận trường hợp nào dương tính với kháng thể kháng beta 2 glycoporein 1 hoặc kháng đông lupus. Trước đó, kháng thể kháng cardiolipin cũng được phát hiện tương đối phổ biến trên một vài bệnh lý nhiễm virus khác như HIV và viêm gan, tuy nhiên mối liên hệ giữa chúng với nguy cơ tăng đông chưa rõ ràng.

Trước dịch bệnh COVID-19, nhiều bằng chứng cho thấy những nhiễm khuẩn nghiêm trọng có thể gây kích hoạt đột quỵ cấp, có thể là hậu quả trực tiếp của tăng phản ứng viêm. Ví dụ, báo cáo từ Nghiên cứu sức khoẻ tim mạch (CHR) cho thấy nguy cơ nhồi máu não tăng trên các bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn, bao gồm cả cúm, nhiễm khuẩn đường hô hấp và tiết niệu, trong vòng 30 ngày (OR 7,3, 95% CI 1,9-40,9). Các bệnh lý kết hợp xuất hiện từ trước như bệnh van tim, suy tim sung huyết, suy thận, u lympho, bệnh mạch máu ngoại biên, rối loạn tuần hoàn phổi và bệnh lý đông máu đều làm tăng nguy cơ đột quỵ sau nhiễm khuẩn. Bất thường nhịp tim, suy tim và nhồi máu cơ tim là những rối loạn tim mạch thường gặp trên bệnh nhân COVID-19, được cho là đóng vai trò trực tiếp như một nguyên nhân gây đột quỵ do huyết khối từ tim.

Bên cạnh nguy cơ gây tắc mạch, việc sử dụng chống đông liều điều trị trên các bệnh nhân hồi sức tích cực cũng là yếu tố nguy cơ gây chảy máu não và chảy máu dưới nhện. Trong một nghiên cứu trên 278 bệnh nhân COVID-19 nhập viện, 10 bệnh nhân được phát hiện chảy máu não và đa số trong đó đều dùng chống đông liều điều trị. Điều trị bằng tim phổi nhân tạo (ECMO) cũng làm tăng nguy cơ gây chảy máu não. Một nghiên cứu quốc tế công bố tháng 10 năm 2020 cho thấy khoảng 6% bệnh nhân COVID-19 được hồi sức tim phổi nhân tạo có chảy máu nội sọ.

Trong thời điểm đại dịch bùng nổ, cách tiếp cận bệnh nhân đột quỵ não cũng có những thay đổi cho

phù hợp với xu thế chung. Đặc biệt, một vài nghiên cứu khuyến cáo sàng lọc COVID-19 trên tất cả các bệnh nhân đột quỵ dựa trên quan sát cho thấy nhiều bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nhập viện với duy nhất triệu chứng của hệ thần kinh trung ương thay vì dấu hiệu chỉ điểm nhiễm virus. Các xét nghiệm thường quy nên được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân COVID-19 bao gồm công thức máu, PT, aPTT, fibrinogen và D-dimer.

Về điều trị, quản lý bệnh nhân đột quỵ não có COVID-19 nên tuân thủ những tiêu chuẩn chung của nhóm bệnh nhân không có COVID-19, tuy nhiên cần đặc biệt chú ý trong việc kiểm soát nhiễm khuẩn. Các phương pháp điều trị cấp cứu bao gồm tiêu sợi huyết và lấy huyết khối cơ học tuân thủ theo chỉ định và chống chỉ định thông thường. Đến thời điểm hiện tại, chưa có nghiên cứu đủ lớn đánh giá về độ an toàn của việc sử dụng rtPA trên nhóm bệnh nhân đột quỵ nhiễm SARS-CoV-2. Tuy vậy, một số quan sát cho thấy việc gia tăng tình trạng tái thuyên tắc sau lấy huyết khối ở bệnh nhân COVID-19. Tương tự, hiện chưa có khuyến cáo đặc biệt nào về sự thay đổi trong điều trị dự phòng và kiểm soát các yếu tố nguy cơ đột quỵ ở bệnh nhân COVID-19. Về mặt lý thuyết, sử dụng thuốc hạ huyết áp nhóm ức chế ACE hoặc chẹn thụ thể ACE (ARB) có thể làm tăng số lượng ACE2 - thụ thể trực tiếp của SARS-CoV-2 – nhưng việc tạm dừng điều trị các thuốc này trên bệnh nhân COVID-19 hiện không được khuyến cáo.

Bệnh lý thần kinh cơ

Hội chứng Guillian-Barré

Chùm ca bệnh Guillian-Barré đã được báo cáo trên nhóm bệnh nhân COVID-19. Tuy nhiên, mối liên hệ nguyên nhân – hậu quả giữa COVID-19 và hội chứng Guillain-Barré chưa được khẳng định chắc chắn. Một nghiên cứu tại Anh đã thất bại trong việc chứng minh mối quan hệ trên. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ Guillian-Barré từ tháng 3 đến tháng 5 năm 2020 (thời điểm đại dịch bùng nổ) thấp hơn hẳn so với cùng kỳ 4 năm về trước, có thể giải thích do việc giảm phơi nhiễm với những yếu tố nhiễm khuẩn kích hoạt khác, vốn là kết quả trực tiếp từ việc dãn cách xã hội.

Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân Guillain-Barré, bao gồm cả Miller-Fisher và viêm não Bickerstaff, có COVID-19 tương đồng với phổ bệnh Guillian-Barré nói chung, với các triệu chứng tiến triển, yếu dần trong vòng từ 1 đến 4 ngày. Thời gian trung bình từ lúc có triệu chứng nhiễm virus cho đến khi yếu cơ là 5 đến 16 ngày. Tuy nhiên, một báo cáo chùm ca bệnh cho thấy 3/5 bệnh nhân phải thông khí cơ học, gợi ý một bệnh cảnh lâm sàng tiến triển nhanh và nặng nề hơn so với thông thường. Tuy vậy, rất khó để phân biệt việc thông khí cơ học là hậu quả của yếu cơ hô hấp hay viêm phổi do SARS-CoV-2 gây ra. Về chẩn đoán và điều trị tuân thủ hoàn toàn theo các hướng dẫn điều trị với hội chứng Guillian-Barré nói chung.

Bên cạnh hội chứng Guillian-Barré, một số bệnh lý thần kinh cơ khác cũng được quan sát trên nhóm bệnh nhân COVID-19. Đau cơ và mỏi cơ là những triệu chứng thường gặp trên nhóm bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2, gợi ý mối liên quan với tình trạng viêm cơ. Tuy nhiên, chưa đủ bằng chứng để kết luận mối quan hệ trên. Một nghiên cứu tại Vũ Hán ghi nhận 11% bệnh nhân có ít nhất hoặc men cơ CK tăng cao (>200UI/l), hoặc triệu chứng đau cơ. Tại Italy, quan sát báo cáo 3 ca bệnh có tình trạng tiêu cơ vân với CK>12000UI/l. Đồng thời, sinh thiết cơ cũng cho thấy hình ảnh viêm khoảng quanh mạch và lắng đọng protein A kháng myxovirus.

Các bệnh lý thần kinh ngoại biên và hội chứng đám rối cũng được báo cáo trên bệnh nhân COVID-19, bao gồm liệt mặt ngoại biệt, bệnh dây thần kinh vận nhãn, các hội chứng liên quan đến dây thần kinh sọ có nhân nằm tại hành não

(hội chứng Tapia), bệnh nhiều dây thần kinh sọ và bệnh teo cơ nguồn gốc thần kinh.

Một vấn đề khác cũng thường gặp trên bệnh nhân hồi sức tích cực liên quan đến ARDS là do nằm quá lâu tại một tư thế, bệnh nhân có thể xuất hiện các bệnh lý thần kinh ngoại biên mà điển hình là liên quan đến đám rối cổ. Một báo cáo trên 83 bệnh nhân tập phục hồi chức năng sau nhiễm COVID-19 nặng cho thấy 12 bệnh nhân có tổn thương thần kinh ngoại biên, 11 trong số đó có xu hướng không thay đổi tư thế trong quá trình nhập viện. Tổn thương thường liên quan đến sợi trục và chi trên nhiều hơn chi dưới.

Sau khi nhiễm SARS-CoV-2, nhiều triệu chứng thần kinh có thể tồn tại dai dẳng từ vài tuần đến vài tháng. Các thuật ngữ để mô tả tình trạng trên bao gồm "COVID kéo dài", "hội chứng hậu COVID", "di chứng sau nhiễm khuẩn SARS-CoV-2 cấp tính". Các triệu chứng đó có thể tóm tắt theo bảng dưới đây.

Các triệu chứng kéo dài	**Tỷ lệ bệnh nhân mắc**	**Thời gian ước tính đến khi triệu chứng hồi phục**
Các triệu chứng thường gặp		
Mệt mỏi	15 đến 87%	3 tháng
Khó thở	10 đến 71%	2 đến 3 tháng
Khó chịu quanh ngực	12 đến 44%	2-3 tháng
Ho	17 đến 34%	2 đến 3 tháng
Mất khứu	10 đến 13%	1 tháng, hiếm khi dài hơn
Triệu chứng ít gặp hơn		
Đau khớp, đau đầu, hội chứng Sjogren, viêm xoang, chán ăn, chóng mặt, choáng váng, đau cơ, mất ngủ, ra mồ hôi, rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, rụng tóc.	<10%	Không rõ ràng, vài tuần đến vài tháng
Rối loạn tâm thần và thần kinh		
PTSD (trầm cảm sau sang chấn)	7 đến 24%	6 tuần đến 3 tháng
Suy giảm trí nhớ	18 đến 21%	Vài tuần đến vài tháng
Giảm mức độ tập trung	16%	Vài tuần đến vài tháng
Lo lắng, trầm cảm	22 đến 23%	Vài tuần đến vài tháng
Suy giảm chất lượng cuộc sống	>50%	Không rõ ràng, vài tuần đến vài tháng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lechien JR et al.** 2020. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.* Eur Arch Otorhinolaryngol.
2. **Muhammad Umer Ahmed et al.** 2020. *Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2)*: A Review, Front. Neurol.
3. **Ghaydaa A. Shehata et al**. 2021. *Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management,* Int J Mol Sci.
4. **Neo Poyiadji et al**. 2020. *COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features,* Radiology.

5. Shashank Agarwal, Rajan Jain et al 2020 *Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19,* Stroke, Vol 51, No 9.

6. Sedat G. Kandemirli et al. 2020 *Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection,* RadiologyVol. 297, No. 1

7. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Haradaa D, Sugawaraa H, Takamino J, et al. 2020. *A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2.* Int J Infect Dis.

8. Carfì A, Bernabei R, Landi F, et al. 2020 *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA* 2020; 324:603.

9. *Xiong Q, Xu M, Li J, et al*.2020 *Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study.* Clin Microbiol Infect 2020.

10. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. *Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study.* J Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 49:26.

11. Cho RHW, To ZWH, Yeung ZWC, et al. *COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction.* Laryngoscope 2020; 130:2680.

12. Meini S, Suardi LR, Busoni M, et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; 277:3519.

13. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation*. J Med Virol 2020.

14. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, et al. *Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients.* Ann Intern Med 2020.

15. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, et al. *Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study.* Eur Respir J 2020; 56.

16. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. *COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings.* Ann Intern Med 2020.

17. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA*. Lancet Psychiatry 2020.

18. Logue J K; Franko N M; McCulloch D J; et al. *Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection* JAMA Network Open. 2021;4(2):e210830.

19. Mandal S, Barnett J, Brill S, et al. *'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19.* Thorax 2020; PMID 33172844.

20. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. *Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge.* JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2036142.

21. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, et al. *Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19.* JAMA. 2021; PMID 33729425.

22. Del Brutto OH, Wu S, Mera A, Recalde et al*. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort.* Eur J Neurol 2021; PMID 33576150.

23. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. *Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19.* JAMA 2022; PMID 35072716.