

## TRIỆU CHỨNG THẦN KINH Ở BỆNH NHÂN COVID-19

Trần Thị Ngọc Trường<sup>1</sup>, Phan Việt Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Thuận<sup>1</sup>  
Dương Tạ Hải Ninh<sup>1</sup>, Nhữ Đình Sơn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) do nhiễm SARS-CoV-2 đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố là đại dịch trên toàn thế giới vào ngày 11 tháng 3 năm 2020 và cho đến nay, dịch bệnh này vẫn chưa được kiểm soát. Bên cạnh các triệu chứng phổ biến là triệu chứng hô hấp, các triệu chứng thần kinh cũng được nhiều nghiên cứu ghi nhận. Các biến chứng thần kinh thường gặp ở bệnh nhân (BN) COVID-19 nhập viện điều trị. Hơn 80% BN COVID-19 nhập viện có thể có triệu chứng thần kinh tại một số thời điểm trong suốt quá trình bệnh [1]. Các biểu hiện thần kinh có thể thay đổi từ các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, chóng mặt, đau cơ đến các bệnh lý thần kinh đặc hiệu như viêm não, đột quỵ, viêm tủy ngang cấp và hội chứng Guillain Barre. Bài tổng quan này mô tả các cơ chế bệnh sinh tiềm năng và các triệu chứng lâm sàng thần kinh ở BN COVID-19. Nhận thức được các triệu chứng thần kinh có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc chẩn đoán, điều trị và nâng cao hiệu quả điều trị ở BN COVID-19.

\* Từ khóa: Coronavirus disease 2019 (COVID-19); SARS-CoV-2; Triệu chứng thần kinh; Biến chứng thần kinh.

### ***Neurological Manifestations in Patients with Covid-19***

#### ***Summary***

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 was declared a worldwide pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, and to date, this epidemic has not been controlled. Besides the common symptoms of the disease, which are respiratory, many studies have also recognized neurological symptoms. Neurological complications in patients with COVID-19 are common in hospitalized patients. More than 80 percent of hospitalized patients may have neurologic symptoms at some point during their disease course [1]. Neurological manifestations may vary from non-specific symptoms such as headache, dizziness, myalgia and/or fatigue, olfactory or taste dysfunction to specific syndromes including encephalopathy, stroke, acute transverse myelitis, and Guillain-Barre syndrome. This topic describes potential pathogenetic mechanisms and neurological manifestations of COVID-19. Awareness of neurological symptoms may facilitate its diagnosis and management and improve outcomes in such patients.*

\* *Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19); SARS-CoV-2; Neurological manifestation; Neurological complication.*

---

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Trần Thị Ngọc Trường (drngoctruong103@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/6/2021

Ngày bài báo được đăng: 21/6/2021

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Corona virus là tác nhân gây bệnh quan trọng cho người và động vật. Vào cuối năm 2019, một chủng mới của loại virus này đã được xác định là nguyên nhân gây ra một loạt các trường hợp viêm phổi ở Vũ Hán, một thành phố thuộc tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc. Căn bệnh này lây lan nhanh chóng. Tháng 2 năm 2020, Tổ chức Y tế Thế giới đã đặt tên là bệnh COVID-19 (bệnh do coronavirus 2019) và tuyên bố COVID-19 là đại dịch vào ngày 11 tháng 3 năm 2020. Virus gây ra COVID-19 được xác định là virus Corona 2 gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS-CoV-2). Tính đến giữa tháng 6 năm 2021, đã có gần 178 triệu người mắc và gần 3,8 triệu người tử vong do COVID-19. Tại Việt Nam đến 12 giờ ngày 21/6/2021 đã có 13.348 BN và 67 người tử vong liên quan tới Covid-19. Các con số này vẫn càng ngày càng tăng. Đây là đại dịch lớn nhất và nặng nề nhất trên thế giới kể từ đại dịch cúm năm 1918. Mặc dù bệnh cảnh lâm sàng chính và quan trọng của bệnh là các triệu chứng hô hấp, các triệu chứng thần kinh cũng được báo cáo ngày càng nhiều. Bệnh cảnh thần kinh có thể là sự kết hợp của các biến chứng không đặc hiệu của bệnh lý hệ thống, sự tác động trực tiếp của nhiễm virus hoặc là do viêm hệ thống thần kinh và mạch máu cận hoặc sau nhiễm virus. Lâm sàng thần kinh ở BN COVID-19 được báo cáo khá phong phú từ các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, chóng mặt, đau cơ đến các bệnh lý thần kinh đặc hiệu như viêm não, đột quỵ, viêm tủy ngang cấp và hội chứng Guillain Barre. Bài tổng quan này nhằm: *Phân tích các cơ chế bệnh sinh tiềm năng và tổng hợp các triệu chứng lâm sàng thần kinh có thể gặp ở BN COVID-19.*

## CƠ CHẾ BỆNH SINH

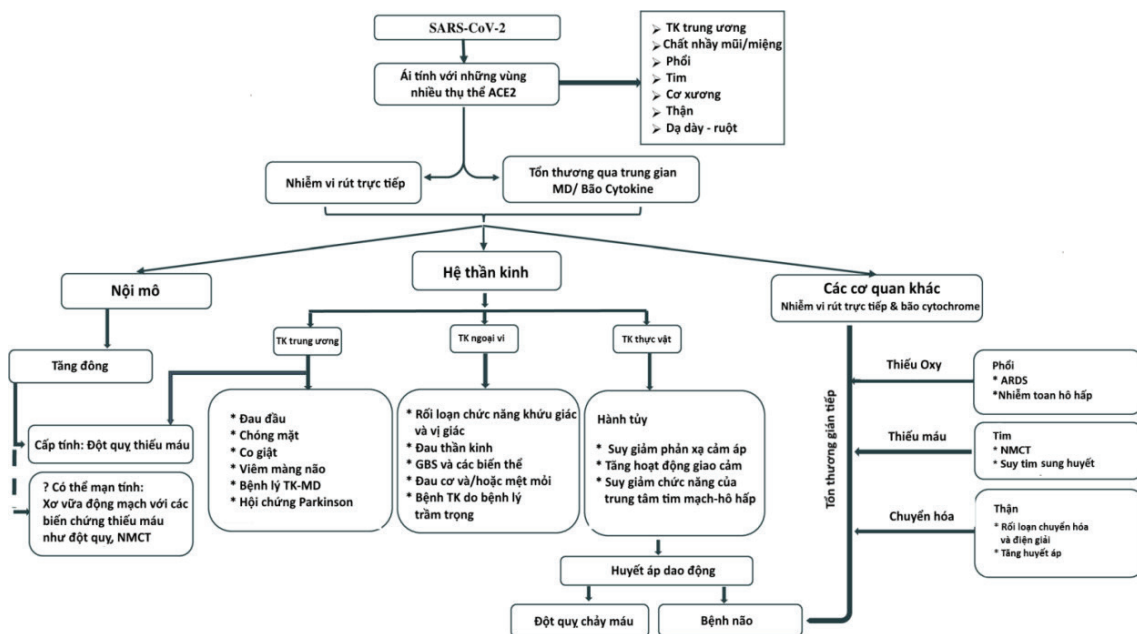
SARS-CoV-2 là một virus sợi đơn RNA có vỏ và không phân đoạn thuộc họ *Betacoronaviridae*. Tương tự như SARS-CoV, SARS-CoV-2 sử dụng thụ thể của enzyme chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) để xâm nhập vào tế bào chủ, nhưng với ái lực cao gấp hai mươi lần. Thụ thể ACE2 có ở nhiều nơi trong cơ thể và đã được phát hiện trong mô mỡ, tim, não, phổi, nội mô mạch máu, gan và niêm mạc mũi-miệng, khiến các cơ quan này dễ bị tổn thương [2]. Trong não, ACE2 có ở các tế bào thần kinh, tế bào hình sao và tế bào thần kinh đệm ít gai; trong đó, thấy nhiều ở vỏ não vận động, vỏ não hồi đai phía sau, hồi thái dương giữa, các đường giao cảm trong thân não, liềm đen, các não thất, các cơ quan quanh não thất, đồi thị và hành khứu [2]. SARS-CoV-2 sử dụng tiểu đơn vị S1 của protein gai để gắn vào các thụ thể ACE2 của vật chủ và tiểu đơn vị S2 để hòa màng và đi vào trong tế bào. Khi đã ở trong tế bào, RNA tháo vỏ bọc, dịch mã các protein khác nhau thông qua bộ gen phụ RNA, tiếp theo là tập hợp các chồi hạt virus và phóng thích khỏi các tế bào chủ.

Bên cạnh cơ chế xâm nhập trực tiếp vào tế bào, các cơ chế gián tiếp như phản ứng viêm và “bão cytokine” cũng góp phần vào cơ chế bệnh sinh của COVID-19. Mặc dù cả miễn dịch qua trung gian tế bào và miễn dịch dịch thể đều cần thiết để ngăn nhiễm virus CoV nhưng nếu các đáp ứng miễn dịch này không được kiểm soát sẽ có thể gây hại cho cơ thể [2]. SARS-CoV-2 kích hoạt cả miễn dịch tự nhiên và miễn dịch qua trung gian tế bào dẫn đến “bão cytokine” với nhiều tác động bệnh lý khác nhau bao gồm tăng các mức cytokine viêm;

hoạt hóa tế bào lympho T, đại thực bào và tế bào nội mô; kích thích bổ thể và tăng đông dòng máu dẫn đến đông máu rải rác nội mạch và sau đó là hội chứng suy đa tạng (MODS) [3].

Phát hiện các tổn thương bệnh lý thần kinh trong mô não của BN nhiễm COVID-19 giúp cho nhận định SARS-CoV-2 có tính hướng thần kinh và xâm nhập thần kinh. Một số học thuyết về sự xâm nhập của virus vào hệ thần kinh đã được đưa ra, gồm virus xâm nhập trực tiếp thông qua thụ thể ACE2, lan truyền qua đường máu và qua các tế bào thần kinh. Nó có thể đi vào nội mạc mạch máu và qua hàng rào máu não (BBB) hoặc xâm nhập vào bạch cầu và qua hàng rào máu não để đến mô não và sau này được biết là “cơ chế ngựa thành Troy” [4]. Sự lan truyền qua tế bào thần kinh của virus có thể xảy ra thông qua con đường sao chép

lại từ tế bào thần kinh nhận cảm khứu giác thông qua dây thần kinh khứu giác và hành khứu để đến hồi hải mã và các vùng não lân cận, đã được chứng minh trong các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật [4]. Giả thuyết này được hỗ trợ bởi sự giảm chuyển hóa 18-fluoro-2deoxy-d-glucose (18FDG) ở hồi trán ổ mắt trong chụp cắt lớp phát xạ positron (PET-CT) não của BN COVID-19. Khi đã vào trong não, SARS-CoV-2 có thể ảnh hưởng đến mô não bằng cách trực tiếp gây tổn thương các tế bào thần kinh sau khi xâm nhập qua thụ thể ACE2 hoặc gây đáp ứng miễn dịch sai hướng ở các BN này [4]. Ngoài ra, sự tác động của virus SARS-CoV-2 lên các cơ quan quan trọng khác có thể ảnh hưởng gián tiếp đến hệ thần kinh do hậu quả thiếu oxy, dao động huyết áp, rối loạn chuyển hóa và điện giải (Hình 1) [4].



Hình 1: Cơ chế sinh lý bệnh tiềm năng và các triệu chứng thần kinh có thể gặp ở bệnh nhân COVID-19.

## TRIỆU CHỨNG THẦN KINH

Trong khi các biểu hiện ngoài thần kinh của bệnh COVID-19 bao gồm sốt (77 - 89%), ho (61 - 81%), khó thở (3 - 26%), đau họng (10%) và các triệu chứng tiêu hóa (5 - 9%) được báo cáo thường gặp, hơn 80% BN COVID-19 nhập viện có thể có triệu chứng thần kinh tại một số thời điểm trong suốt quá trình bệnh [1]. Các triệu chứng thần kinh bao gồm đau cơ và/hoặc mệt mỏi, chóng mặt, đau đầu, giảm khứu giác, vị giác và thay đổi tâm thần kinh tương đối phổ biến ở các bệnh nhân bị bệnh nặng và các BN có bệnh lý nền. Chúng có thể xuất hiện do tổn thương hệ thần kinh trung ương và/hoặc ngoại vi, có thể biểu hiện sớm hoặc muộn trong quá trình diễn biến của COVID-19.

### 1. Bệnh lý thần kinh trung ương

Triệu chứng bệnh lý thần kinh trung ương được báo cáo ở các BN COVID-19 lên đến 25% [5]. Bên cạnh các triệu chứng không đặc hiệu phổ biến bao gồm chóng mặt, đau đầu và thay đổi tâm thần kinh, các bệnh lý thần kinh trung ương bao gồm viêm não, viêm não màng não, các bệnh lý mạch máu não, động kinh và các bệnh lý thần kinh - miễn dịch.

*\* Các triệu chứng thần kinh trung ương không đặc hiệu:*

- Chóng mặt:

Đây là triệu chứng thần kinh phổ biến nhất ở BN COVID-19, có thể gặp ở 17% BN, nhất là các BN phải điều trị hồi sức cấp cứu do bệnh nặng [5].

- Đau đầu:

Đa số các báo cáo ghi nhận đau đầu gặp ở 6 -13% BN COVID-19 [5, 6], cá biệt

có nghiên cứu tại Pháp ghi nhận đau đầu gặp ở 82% BN [7]. Đặc điểm đau đầu có thể khác nhau tùy theo giai đoạn của bệnh, trong khi đau đầu cấp tính liên quan đến bệnh lý giống cúm, đau nửa đầu và đau đầu kiểu căng thẳng hay gặp trong những ngày đầu của bệnh, đau đầu do thiếu oxy và phản ứng viêm toàn thân do “bão cytokine” có thể xuất hiện muộn hơn trong quá trình bệnh.

Đau đầu cũng có thể là một dấu hiệu báo trước của viêm màng não và huyết khối xoang tĩnh mạch trong COVID-19 [8]. Một nghiên cứu cắt ngang trên 130 BN COVID-19 nhập viện cho thấy đặc điểm đau đầu hai bên, cường độ nặng với tính chất tức nặng, ưu thế ở phần trán gặp ở 3/4 BN. Đau đầu xuất hiện trong vòng 24 giờ của bệnh ở 62% BN. Gần như tất cả (94%) trường hợp đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán đau đầu do nhiễm virus hệ thống của ICHD-3. Trong đó, đau đầu kiểu migraine được báo cáo ở 1/4 số ca bệnh và đau đầu kiểu căng thẳng được báo cáo ở 1/2 số ca bệnh [9].

- Thay đổi tâm thần kinh

Suy giảm khả năng nhận thức có thể gặp ở 9% BN COVID-19 nhập viện điều trị, nhất là ở các BN nặng. Kích động và lẫn lộn gặp ở hơn 2/3 BN điều trị hồi sức tích cực và gần 1/3 số BN này có thể biểu hiện rối loạn chức năng điều hành sau khi xuất viện. Chụp MRI sọ não trong 13 trường hợp không được chẩn đoán viêm não cho thấy dày màng mềm của não ở 8 trường hợp (62%), đột quy thiếu máu não ở 3 trường hợp (23%), trong khi giảm tưới máu vùng trán-thái dương cả hai bên ở 11 trường hợp (84%) [10]. Các yếu tố khác nhau góp phần gây sự thay đổi thần

kinh ở BN COVID-19 bao gồm bệnh não nhiễm độc-chuyển hóa do “bão cytokine” là hệ quả của phản ứng viêm hệ thống quá mức, các bệnh lý mạch máu não, động kinh, các hội chứng thần kinh trung ương qua trung gian miễn dịch cận hoặc sau nhiễm virus và cũng có thể do nhiễm virus SARS-COV-2 trực tiếp tại hệ thần kinh trung ương [5]. Ngoài ra, các triệu chứng loạn thần mới khởi phát qua trung gian miễn dịch cũng được báo cáo ở các BN COVID-19.

*\* Viêm não, viêm não màng não:*

Viêm não là bệnh cảnh thường gặp ở BN COVID-19 nặng. Trong một nghiên cứu thuần tập 2.088 BN COVID-19 điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực, triệu chứng mê sảng khá phổ biến, gặp ở 55% BN [11]. Trong một nghiên cứu khác trên 509 BN COVID-19 nhập viện, có 31,8% viêm não và các BN này cao tuổi hơn các BN không bị viêm não (66 so với 55 tuổi), có thời gian tiến triển bệnh từ lúc khởi phát đến khi nhập viện ngắn hơn, gặp ở nam nhiều hơn và có nhiều yếu tố nguy cơ hơn (tiền sử bị bệnh thần kinh, ung thư, bệnh lý mạch máu não, suy thận, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid máu, tăng huyết áp, suy tim, hút thuốc lá) [1]. Viêm não có thể là triệu chứng đầu tiên của COVID-19. Một nghiên cứu trên 817 BN cao tuổi (tuổi trung bình là 78 tuổi) mắc COVID-19 điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu có 28% BN viêm não. Trong các BN viêm não, có 37% BN thiếu các triệu chứng điển hình của COVID-19 như sốt và khó thở [11]. Triệu chứng lâm sàng của viêm não trong COVID-19 gồm mê sảng, thất ngôn/rối loạn vận ngôn, đau đầu, động kinh/trạng thái động kinh, tổn thương thần kinh khu trú, rung giật cơ và có thể

có hội chứng Parkinson. Báo cáo về 3 ca lâm sàng đã mô tả diễn biến tối cấp của viêm não liên quan đến COVID-19 là viêm não hoại tử chảy máu cấp và viêm thân não [12]. Cả 3 BN này đều có đầy đủ các dấu hiệu màng não (cứng gáy, Kerning và Brudzinski) và phản xạ bệnh lý bó tháp Babinski. Các xét nghiệm tìm các virus và vi khuẩn hay gặp gây viêm não đều âm tính. Trong khi chỉ duy nhất một trường hợp có sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong dịch não tủy, cả 3 ca bệnh đều tăng kháng thể IgM kháng S1 với sự tăng đáng kể các marker viêm trong dịch não tủy. Điều này gợi ý đến vai trò của đáp ứng tự miễn cận/sau nhiễm virus. Cả 3 ca bệnh đều đáp ứng tốt với thuốc kháng virus kèm theo hoặc không kèm theo liệu pháp ức chế miễn dịch (methylprednisolon liều cao, globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch, chuyển đổi huyết tương).

*\* Các bệnh lý mạch máu não:*

Đột quy thiếu máu não và xuất huyết não, huyết khối xoang tĩnh mạch não, cũng như bệnh lý tắc vi mạch nội sọ do viêm mạch máu đều được báo cáo ở các BN COVID-19, trong đó hay gặp nhất là đột quy thiếu máu não. Một nghiên cứu trên 214 BN COVID-19 thấy có 6 BN (2,8%) bị đột quy não bao gồm 5 BN đột quy thiếu máu và 1 BN xuất huyết não [5]. Một nghiên cứu khác trên 221 trường hợp COVID-19 nhập viện ghi nhận 13 trường hợp (5,8%) đột quy với 11 trường hợp (5%) thiếu máu và 1 trường hợp (0,5%) xuất huyết và một có huyết khối xoang tĩnh mạch não. Đột quy thường gặp ở BN cao tuổi với bệnh cảnh COVID-19 nặng, đi kèm các yếu tố nguy cơ bệnh lý mạch máu như tăng huyết áp, đái tháo đường hoặc tiền sử đã từng bị đột quy [8]. Mặc dù

đột quy thiếu máu thường xuất hiện muộn trong quá trình diễn biến COVID-19 với thời gian trung bình là 12 ngày, một số trường hợp xuất hiện sớm cũng đã được báo cáo. Đột quy thiếu máu não liên quan đến COVID-19 thường do tắc mạch não lớn và có thể tắc nhiều mạch cùng lúc [8, 13]. Một số trường hợp huyết khối xoang tĩnh mạch não liên quan COVID-19 đã được báo cáo. Bệnh lý có thể xuất hiện trong tuần thứ hai sau khi nhiễm virus, không có sự khác biệt về giới tính, với triệu chứng hay gặp nhất là đau đầu, sau đó là các tổn thương thần kinh khu trú. Chẩn đoán hình ảnh sọ não không cho thấy nhồi máu hay chảy máu não [14].

Tăng nguy cơ đột quy thiếu máu não hoặc huyết khối xoang tĩnh mạch não ở BN nhiễm SARS-CoV-2 gợi ý trạng thái tiền đông máu, đây có thể là hệ quả của ứ trệ dòng máu, nhất là ở các bệnh nhân trầm trọng và các BN nằm bất động hoặc tình trạng tăng đông và tổn thương trực tiếp nội mô mạch máu thông qua thụ thể ACE2 [13].

*\* Động kinh:*

Động kinh và/hoặc trạng thái động kinh (co giật hoặc không co giật) xuất hiện ở BN COVID-19 gợi ý SARS-CoV-2 có thể liên quan đến thần kinh trung ương trực tiếp hoặc gián tiếp qua thiếu oxy, rối loạn chuyển hóa và điện giải [4]. Một số báo cáo mô tả lâm sàng hoặc bằng chứng điện não về cơn động kinh mới khởi phát hoặc trạng thái động kinh kháng trị mới khởi phát (NORSE) ở BN COVID-19 [15]. BN động kinh mắc COVID-19 thường xuất hiện tình trạng tăng đột biến cơn động kinh [4]. Giảm ngưỡng động kinh ở BN COVID-19 có thể xuất hiện ngay cả khi không có bệnh cảnh của viêm, dẫn

đến động kinh mới khởi phát hoặc trạng thái động kinh mới khởi phát hoặc sự xuất hiện cơn động kinh trở lại ở các BN động kinh đã được kiểm soát tốt. Một báo cáo về 3 BN (tuổi từ 63 - 68) xuất hiện động kinh toàn thể co cứng co giật là biến chứng rõ ràng sau khi mắc COVID-19. Các bệnh nhân đều không quá nặng ở thời điểm xuất hiện cơn động kinh, và co giật cơn ở BN không thể lý giải được do các nguyên nhân khác như thiếu oxy, rối loạn chuyển hóa hoặc do tác dụng phụ của thuốc. BN được điều trị triệu chứng bằng levetiracetam, valproate, clonazepam và/hoặc thuốc propofol và hồi phục dần với các liệu pháp miễn dịch (methylprednisolon và/hoặc chuyển đổi huyết tương) [16].

*\* Các bệnh lý thần kinh trung ương liên quan miễn dịch:*

- Xơ não tủy rải rác (MS):

Mặc dù các virus CoV lây bệnh cho người có liên quan đến MS, sự liên quan của SARS-CoV-2 với MS còn đang thiếu bằng chứng. Chụp MRI não ở BN nam 54 tuổi viêm phổi do COVID-19 và động kinh cho thấy các tổn thương tăng tín hiệu trên T2 và Flair ở chất trắng quanh não thất hai bên, thể chai, hành tủy và mặt lưng của tủy cổ, mà không có hạn chế khuếch tán hoặc tăng cường độ tương phản. Tuy xét nghiệm dịch não tủy không phát hiện được SARS-CoV-2 hoặc bằng chứng xác định xơ não tủy rải rác. Nhưng khi khám nghiệm tử thi của BN nhiễm SARS-COV-2 cho thấy những tổn thương hủy myelin đi kèm với những hạt virus được phát hiện trong mô não gợi ý đến khả năng SARS-COV-2 có liên quan đến giải phẫu bệnh hủy myelin. Tình trạng viêm quá mức liên quan đến nhiễm SARS-CoV-2

có thể gây ra kích hoạt thần kinh đệm và hủy myelin của thần kinh trung ương. Một giả thuyết khác cho rằng quá trình hủy myelin liên quan đến phản ứng miễn dịch bị trì hoãn, sau khi nhiễm virus được giải quyết, do đó không phát hiện được SARS-CoV-2 trong dịch não tủy [17].

- Viêm tủy ngang cấp

Cho đến nay, ít nhất 4 BN viêm tủy ngang cấp tính liên quan đến COVID-19 đã được báo cáo. Các BN này có khởi phát liệt tứ chi hoặc hạ liệt cấp tính kèm theo rối loạn cơ tròn. Không ai trong số này có bệnh cảnh lâm sàng liên quan đến não, thần kinh thị giác và tiểu não hoặc thân não. Ba trong số này biểu hiện viêm tủy ở tuần thứ hai của bệnh và 1 ca xuất hiện triệu chứng thần kinh ở ngày thứ 3 của bệnh [18, 19, 20]. Chụp MRI cho thấy viêm tủy cắt ngang dài và rộng liên quan đến toàn bộ chiều dài cột tủy ở 2 ca đầu tiên, viêm tủy kéo dài đến tận thân não ở ca thứ tư [18]. Xét nghiệm dịch não tủy âm tính với SARS-COV-2, nhưng 1 trong 4 ca bệnh có tình trạng tăng lympho và protein [20]. Các xét nghiệm tự miễn trong dịch não tủy và huyết thanh với các virus hướng thần kinh hay gặp gây viêm tủy đều âm tính. Xem xét khởi phát viêm tủy ở tuần thứ hai của bệnh khi mà đáp ứng điều biến miễn dịch đã đáng kể thì có khả năng giải phẫu bệnh ở những BN này có liên quan đến cơ chế miễn dịch [20]. Tuy nhiên, cũng không thể loại trừ khả năng virus SARS-COV-2 xâm nhập trực tiếp vào tủy sống, nhất là khi mà các thụ thể ACE2 được phát hiện trên bề mặt các tế bào thần kinh của tủy sống [21].

\* *Rối loạn vận động:*

Bệnh Parkinson đã được báo cáo ở BN nam 70 tuổi vào thời điểm 2 tháng

sau nhiễm SARS-CoV-2. BN này ghi nhận giảm hấp thu 18F-FDOPA không đối xứng ở các hạch nền và điều trị đáp ứng tốt với pramipexole và biperiden. Sự kích hoạt miễn dịch liên quan đến COVID-19 trong hệ thống khứu giác dẫn đến việc gấp nếp sai alpha-synuclein, từ đó tiến triển đến bệnh cảnh Parkinson có thể là cơ chế bệnh sinh ở những BN này [22]. Các báo cáo về các rối loạn vận động khác có liên quan đến COVID-19 bao gồm rung giật nhãn cầu, run, giật cơ và thất điều cũng đã được ghi nhận [23]. Hầu hết các triệu chứng này biểu hiện trong tuần thứ hai hoặc thứ ba của bệnh, gợi ý đến cơ chế bệnh sinh của chúng có thể là hiện tượng đáp ứng tự miễn cận hoặc sau nhiễm virus.

**2. Các bệnh lý thần kinh ngoại vi và cơ**

Các triệu chứng thần kinh ngoại vi đã được báo cáo ở gần 10% BN COVID-19, trong đó rối loạn mùi và vị hay gặp nhất.

\* *Rối loạn chức năng khứu giác và vị giác:*

Mất khứu giác và vị giác được báo cáo là triệu chứng sớm thường gặp ở BN mắc COVID-19, ghi nhận ở hơn 80% BN trong nghiên cứu một loạt ca lâm sàng. Các BN này không thấy có tắc mũi hoặc chảy dịch mũi nhưng lại giảm khả năng ngửi [24]. Trong một nghiên cứu phân tích gộp 83 nghiên cứu trên 27.000 BN, rối loạn chức năng khứu giác gặp ở 48% BN (95%CI = 41,2 - 54,5) [25]. Các báo cáo ghi nhận rối loạn chức năng khứu giác xuất hiện đồng thời hoặc sau khi có triệu chứng lâm sàng của COVID-19 ở 88% trường hợp, có thể là triệu chứng sớm của bệnh ở 12% trường hợp. Khứu giác của BN hồi phục gần bình thường ở 25 - 80%

BN trong hai tuần. Tuy nhiên cũng có một số trường hợp thời gian hồi phục kéo dài hơn. Tỷ lệ gặp mất khứu và mất vị cao mà không có ngạt mũi hoặc chảy nước mũi gợi ý đến khả năng mất thần kinh cảm giác qua mũi là cơ chế bệnh sinh của rối loạn chức năng khứu giác ở các BN COVID-19 [26].

\* *Gullain-Barre (GBS) và bệnh lý dây thần kinh sọ não:*

Cho đến nay, ít nhất 73 trường hợp hội chứng GBS và các biến thể liên quan đến COVID-19 đã được báo cáo [27]. Liệt mềm và mất phản xạ gân xương (hạ liệt/liệt tứ chi) kèm theo hoặc không kèm theo triệu chứng cảm giác là bệnh cảnh lâm sàng chính (70%), với 10% trường hợp có các đặc điểm lâm sàng của hội chứng Miller-Fisher (MFS). Các biến thể khác bao gồm liệt mặt hai bên (6,8%), viêm đa dây thần kinh sọ (2,7%), biến thể hầu-cổ-cánh tay (1,3%) [27]. Triệu chứng hô hấp sớm và nặng thấy ở 1/4 số ca bệnh, có lẽ liên quan đến trung khu hô hấp ở thân não. Đa số các ca bệnh đều có biểu hiện lâm sàng thần kinh sau tuần đầu tiên của bệnh gợi ý đến cơ chế bệnh sinh qua trung gian miễn dịch sau nhiễm virus. Hơn 4/5 trường hợp (81,8%) thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán điện cho viêm đa rễ dây thần kinh hủy myelin cấp tính (AIDP), 12,7% cho bệnh dây thần kinh thể sợi trục cảm giác và vận động cấp tính (AMSAN) và 5,4% bệnh dây thần kinh thể sợi trục vận động cấp tính (AMAN). Xét nghiệm dịch não tủy âm tính với SARS-CoV-2 ở tất cả trường hợp, và có tình trạng phân ly albumin-tế bào ở 71% trường hợp. Hơn 70% BN có tiên lượng tốt, hầu hết là sau khi điều trị bằng globulin miễn dịch tĩnh mạch [27].

\* *Bệnh cơ:*

Đau cơ và/hoặc mệt mỏi là một trong những triệu chứng hay gặp ở BN COVID-19, được báo cáo ở 10 - 74% BN [5, 10]. Tổn thương cơ xương với tăng CK huyết thanh trên 200 U/L được ghi nhận ở 11% BN COVID-19 nhập viện, đặc biệt ở những BN có đồng thời bệnh lý gan và thận. Tiêu cơ vân đã được báo cáo ở 4 trường hợp COVID-19 [28] với biểu hiện lâm sàng là yếu cơ, đau cơ và nhão cơ ở chi dưới. Sự hiện diện của các thụ thể ACE2 trong cơ xương chỉ ra SARS-CoV-2 có thể xâm nhập trực tiếp vào cơ, nhưng cũng có giả thuyết đây là bệnh lý liên quan đến miễn dịch [26].

\* *Bệnh synap thần kinh cơ:*

Bệnh nhược cơ có liên quan đến SARS-CoV-2 đã được báo cáo ở BN nữ 21 tuổi sau khi mắc COVID 19 khoảng 4 tuần với lâm sàng khởi phát bán cấp, song thị và sụp mi dao động trong ngày. Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine trong huyết thanh tăng cao, và đáp ứng điều trị tốt với globulin miễn dịch đường tĩnh mạch và pyridostigmine. Có lẽ sự giống nhau về mặt phân tử giữa các protein của SARS-CoV-2 và thụ thể acetylcholine đã kích hoạt phản ứng miễn dịch [29].

\* *Bệnh cơ (CIM) và bệnh thần kinh (CIN) do bệnh lý trầm trọng:*

Nghiên cứu thuần tập ở 19 BN COVID-19 nặng, khó cai thở máy cho thấy đo dẫn truyền thần kinh (NCS), điện cơ kim (EMG) thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cơ do bệnh lý trầm trọng ở 7 BN và bệnh thần kinh do bệnh lý trầm trọng ở 4 BN. Trước đây, cả CIN và CIM cũng đã được báo cáo ở các BN nhiễm SARS-CoV [27].



Một điểm đặc biệt là một số báo cáo ghi nhận nhiều BN COVID-19 có thể khởi phát đơn thuần bằng các biểu hiện thần kinh như đau đầu, chóng mặt, đột quỵ, GBS, và viêm não màng não, còn các triệu chứng ngoài thần kinh sau đó vài ngày mới biểu hiện [5, 30]. Vì vậy, các bác sĩ cũng cần chú ý điều này để tránh bỏ sót chẩn đoán.

### **KẾT LUẬN**

SARS-COV-2 có thể gây tổn thương hệ thống thần kinh trung ương và/hoặc ngoại vi do cơ chế nhiễm virus trực tiếp hoặc thông qua trung gian miễn dịch. Các triệu chứng thần kinh ở BN COVID-19 phong phú gồm cả các triệu chứng thần kinh trung ương và ngoại vi, từ không đặc hiệu đến đặc hiệu. Các triệu chứng này có thể xuất hiện ngay thời điểm khởi phát bệnh hoặc tại các thời điểm khác nhau trong quá trình diễn biến của bệnh. Nhận thức được các triệu chứng thần kinh có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc chẩn đoán, điều trị và nâng cao hiệu quả điều trị ở BN COVID-19.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2020; 7(11):2221-2230.
2. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4):372.
3. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020.
4. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations

of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurology* 2020; 77(8):1018-1027.

5. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology* 2020; 77(6):683-690.

6. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(4):941.

7. Benameur K, Agarwal A, Auld SC, et al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and coronavirus disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26(9):2016.

8. Fatima N, Saqur M, Qamar F, et al. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: An overview of stroke presentation in pandemic. *Neurological Sciences* 2020:1-5.

9. Trigo López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia* 2020; 40(13):1432-1442.

10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(23):2268-2270.

11. Pun BT, Badenes R, La Calle GH, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): A multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021.

12. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94:55-58.

13. Naeimi R, Ghasemi-Kasman M. Update on cerebrovascular manifestations of COVID-19. *Neurological Sciences* 2020;1-13.
14. Klein DE, Libman R, Kirsch C, et al. Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020; 29(8):104989.
15. Dono F, Carrarini C, Russo M, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: A case report. *Neurological Sciences* 2021; 42(1):35-38.
16. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(6):e767-e772.
17. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica* 2020; 162(7):1491-1494.
18. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15(9):1591-1595.
19. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: A case report. *MedRxiv* 2020.
20. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology* 2020; 267:2196-2197.
21. Nemoto W, Yamagata R, Nakagawasai O, et al. Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice. *European Journal of Pharmacology* 2020; 872:172950.
22. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Neurology* 2020; 19(10):804-805.
23. Schellekens MM, Bleeker-Rovers CP, Keurlings PA, et al. Reversible myoclonus-ataxia as a postinfectious manifestation of COVID-19. *Movement Disorders Clinical Practice* 2020; 7(8):977.
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277(8):2251-2261.
25. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of olfactory dysfunction in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *The Laryngoscope* 2021; 131(4):865-878.
26. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology* 2020.
27. Cabañes-Martínez L, Villadóniga M, González-Rodríguez L, et al. Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clinical Neurophysiology* 2020; 131(12):2809-2816.
28. Chan KH, Slim J. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases* 2020; 26(10):2535-2535.
29. Huber M, Rogozinski S, Puppe W, et al. Postinfectious onset of myasthenia gravis in a COVID-19 patient. *Frontiers in neurology* 2020; 11.
30. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 87:115-119.