

BÖLÜM 29

COVID-19 VE DİĞER VİRAL AJANLARIN NÖROLOJİK TUTULUM YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Tuba GÜL¹

Viral Nöroimmunoloji ve Etki Mekanizmaları

Nörotropik viruslar, sinir sisteminde BDNF veya Nöron büyüme faktörü (NGF; Neurogrowth Factor) gibi pronteinler üzerinden etki ederek, santral ve periferik sinir sisteminde dejenerasyona neden olmaktadır. Beyin türevli nörotrofik/nörotropik faktör (BDNF; Brain Derived Neurotrophic Factor) aynı adlı genden sentezlenen nörotrofin ailesinden bir büyüme faktörü olup, beyinde ve periferik kan dolaşımında bulunmaktadır. Gelişim çağında sinir hücrelerinin sağlıklı gelişimi, sinapsların farklılaşmasını, büyümesini ve korunmasını desteklerken, erişkinlikte ise bu hücrelerin sağlıklı şekilde sağ kalımından sorumlu proteinlerden birisidir. Hipokampus (dentat girus ve CA4-2 bölgelerinde eksprese olmaktadır), korteks ve bazal ön beyin gibi öğrenme, hafıza ve üst düzey düşünme görevlerinin yerine getirildiği alanlarda aktif olarak görevli olup, BDNF özellikle uzun süreli hafıza için önemli bir yere sahiptir. Nöroinvaziv, nöroenfektif ya da nörotropik viruslar; sinir sistemi tutulumu yapma özelliğine sahip virüsleri ifade eder ve bu virüsler bulundukları coğrafyalara ve farklı konakçılara göre

farklı klinikler yapabilen, yaygın olarak görülebilen 100'den fazla farklı türe sahiptir. Virusların meydana getirdiği direkt etkiler yanında indirekt (immunopatogenez vb.) etkilerle de nörotropik hastalıkların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (1-4).

Sinir sisteminde enfeksiyonlar sırasındaki immun mekanizmalar perifer dokulardan farklıdır ve buradaki bariyer ve tampon mekanizmaları normal immun cevabın dışında ek bir koruma sağlamaktadır. Bu mekanizmaların aydınlatılması için çalışmalar devam etmektedir. Örneğin; insanlarda görülen AIDS hastalığı (Accuired Immunodeficiency Syndrome) etkeni olan HIV (human immunodeficiency virus) üzerine yapılan araştırmalarda, antijenik yakınlığı olan aynı genus üyelerinden FIV (Feline Immunodeficiency Virus) ve SIV (Simian Immunodeficiency Virus) model olarak kullanılmaktadır. Hatta AIDS'in nöropatogenez mekanizması hakkında yapılan son çalışmalarda HIV, FIV ve SIV üçlü olarak değerlendirilmekte ve karşılaştırmalı çalışmalar yapılmaktadır (5).

Organizma sürekli devam eden işleyişini, nörotransmitter maddeler ve enerji sistemi ile

¹ Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÜL, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. tglyzc@hotmail.com



cukluk döneminde, periventriküler değişiklikler, multipl parankimal hipointens odaklar ve hidro-sefali gözlenirken, erişkinlerde temporal lobların ve bilateral limbik sistemlerin tutulumu söz konusudur (42).

Rotavirüs

Reoviridae ailesinden fekal-oral yolla bulaşan, çocuklarda şiddetli gastroenterite neden olan bir RNA virüsüdür. Tanımlanmış yedi türünden insanları enfekte eden öncelikle A, B ve C türleridir. Rotavirüs gastroenteriti olanlarda, benign konvülsiyonlardan letal ensefalite veya ensefalopatiye kadar değişen nörolojik klinikler görülür. MRG serebellar tutulum bulguları ve kronik dönemde serebellar atrofi görülür. Rotavirüs A enfeksiyonunun teşhisi, hastanın dışkıında bulunan virüsün ELISA ile tanımlanmasıyla yapılır. RT-PCR, insan rotavirüsünün tüm türlerini ve serotiplerini tespit edebilir ve tanımlayabilir (43).

İnfluenza Virüsü (H1N1) Tip A

“Domuz Gribi” tablosu ile yakın zamanda ortaya çıkan influenza A (H1N1) virüsü küresel bir salgınla tanımlanmıştı. Klinik hastalık genellikle hafif olsa da, mortal seyredebilir. İlk kez H1N1 enfeksiyonlu çocuklarda hastalıktan sonraki 5 gün içinde ortaya çıkan nöbetler, ensefalopati veya ensefalit gibi nörolojik tablolar Dallas, Texas’tan bildirilmişti. Nörolojik sekel varlığı nadir ancak ağır seyrederek (44). H1N1 enfeksiyonunda görüntüleme bulguları, akut nekrotizan ensefalit şeklinde veya kanamalı ensefalit olarak ortaya çıkabilir ve tipik olarak bilateral talamus tutulumu vardır. Erken tanı ve tedavi morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olacaktır (45).

Rasmussen Ensefaliti

Etiyolojisi henüz bilinmemekle birlikte, viral enfeksiyon ve glutamat toksisitesi iki olası hipotezdir. Epilepsi, hemiparezi ve progresif seyir gösteren fokal veya lokalize ensefalit ile karakterizedir. Hastalar, genelde 14 ay ile 14 yaş arasındadır. İlk MRI görüntüleri herhangi bir bulgu göstermese de, etkilenen hemisferin kortikal ve

subkortikal beyaz cevherinde ilerleyen zamanlarda tutulum ve kronik dönemde kortikal atrofi görülür (46).

KAYNAKLAR

1. Binder DK, Scharfman HE. “Brain-derived NeurotrophicFactor”. GrowthFactors. 2004;22 (3):123/131 doi:10.1080/ 08977190410001723308.
2. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature. 1995;374 (6521):450-3. doi:10.1038/374450a0.
3. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. Annu. Rev. Neurosci. 2001;24:677-736. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.677.
4. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. J. Pharmacol. Sci. 2003;91(4): ss. 267- 70. doi:10.1254/jphs.91.267.
5. Koç BT, Oğuzoğlu TÇ. Nörotropik Virüsler ve Etki Mekanizmaları. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi 2015;1(2):107-115
6. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. Cell Host Microbe. 2013;13(4):379-393.
7. Griffin DE, Metcalf T. Clearance of virus infection from the CNS. Curr. Op. Virol. 2011;1(3):216-221.
8. Salinas S, Schiavo G, Kremer EJ. A hitchhiker’s guide to the nervous system: the complex journey of viruses and toxins. Nat. Rev. Microbiol., 2010;8(9):645-655.
9. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
10. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020;25;382(26):2574- 2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
11. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. J Clin Neurol. 2017;13: 227-33. Doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227
12. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55-8.
13. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharya S, et al. Neuropathological Features of COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(10):989-92. Doi: 10.1056/NEJMc2019373.
14. Hamming I, Times W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7. Doi: 10.1002/path.1570.
15. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (Covid- 19) and Anosmia. JAMA Neurol. 2020;77(8):1028-9.
16. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2



- in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
17. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355-62.
 18. Kantonen J, Mahzabin S, Mayranpaa MI, et al. Neuro-pathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. 2020;30:1012- 1016. Doi:10.1111/bpa.12889.
 19. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
 20. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518
 21. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8:420-2.
 22. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;30. pii: S0889-1591(20):30357-3.,
 23. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID- 19. *Brain Behav Immun*. 2020;88:945-946. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017
 24. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging features. *Radiology*. 2020;296:E119-E120
 25. Rossi A. Imaging of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18:149-61.
 26. Gupta RK, Soni N, Kumar S, et al. Imaging of central nervous system viral diseases, *Journal of Magnetic Resonance Imaging (JMRI)*, 2012;35:477-491. <https://doi.org/10.1002/jmri.22830>
 27. Egdel R, Darren E, Solomon T. Herpes simplex virus encephalitis. *BMJ*. 2012;344:e3630.
 28. McCabe K, Tyler K, Tanabe J. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2003;61:1015-6.
 29. Becker JT, Maruca V, Kingsley LA, et al. Factors affecting brain structure in men with HIV disease in the post-HAART era. *Neuroradiology*. 2012;54:113-21.
 30. Shah R, Bag AK, Chapman PR, et al. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol*. 2010;65:431- 9.
 31. Handique SK, Das RR, Barman K, et al. Temporal lobe involvement in Japanese encephalitis: problems in differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1027-1031.
 32. Siu JC, Chan CY, Wong YC, et al. Magnetic resonance imaging findings of Japanese encephalitis. *J Hong Kong Coll Radiol*. 2004;7:76.
 33. Gupta RK, Jain KK, Kumar S. Imaging of nonspecific (nonherpetic) acute viral infections. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:41-52.
 34. Varatharaj A. Encephalitis in the clinical spectrum of dengue infection. *Neurol India*. 2010;58:585-91.
 35. Pahud BA, Glaser CA, Dekker CL, et al. Varicella zoster disease of the central nervous system: Epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2011;203:316-23.
 36. Trivedi R, Anuradha H, Agarwal A, et al. Correlation of quantitative diffusion tensor tractography with clinical grades of subacute sclerosing panencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:714-720.
 37. Sedmak G, Nix WA, Jentzen J, et al. Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin. *Clin Infect Dis* 2010;50:357- 361.
 38. Perez-Velez CM, Anderson MS, Robinson CC, et al. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: a diagnostic challenge. *Clin Infect Dis* 2007;45:950-957.
 39. Gupta RK, Soni N, Kumar S, et al. Imaging of central nervous system viral diseases. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:477-91.
 40. Verboon-Macolek MA, Groenendaal F, Hahn CD, et al. (2008). Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann Neurol* 2008;64:266-273.
 41. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, et al. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India* 2009;57:177-180.
 42. Dubberke ER, Tu B, Rivet DJ, et al. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26. *J Neurovirol* 2006;12:235-240.
 43. Takanashi J, Miyamoto T, Ando N, et al. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:1591- 1595.
 44. Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010;23:305-311.
 45. Gupta RK. Are neuroimaging findings in novel influenza A (H1N1) infection really novel? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31:393.
 46. Cece H, Tokay L, Yildiz S, et al. Epidemiological findings and clinical and magnetic resonance presentations in subacute sclerosing panencephalitis. *J Int Med Res*. 2011;39:594-602.