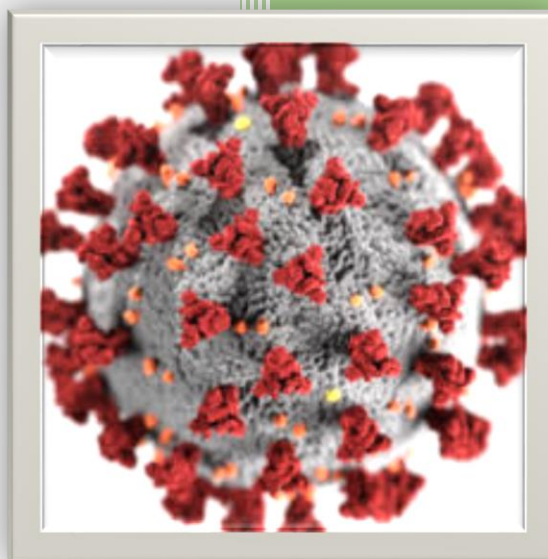


دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی
معاونت پژوهشی و فناوری



دیده‌بانی علمی بیماری کووید ۱۹



شماره یازدهم:

تظاهرات خارج ریوی بیماری کووید-۱۹

دکتر سمیه شاطی‌زاده ملک‌شاهی، دکتر آمنه امید

گروه ویروس‌شناسی و گروه علوم تشریح، دانشکده علوم

پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

s.shatizadeh@modares.ac.ir

فضای مجازی آمیخته از اطلاعات علمی و شبه علمی است که ممکن است باعث سردرگمی استفاده‌کنندگان شود. هدف از این سلسله مباحث علمی، ارائه اطلاعات معتبر، دارای شناسنامه و تهیه شده توسط اساتید درباره کووید ۱۹ می‌باشد.

تظاهرات خارج ریوی بیماری کووید-۱۹

دکتر سمیه شاطی زاده ملک‌شاهی^۱، دکتر آمنه امید^۲^۱گروه ویروس شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس^۲گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرسs.shatizadeh@modares.ac.ir

مقدمه

کروناویروس‌ها عمدتاً به عنوان عوامل ایجاد کننده عفونت‌های دستگاه تنفسی اعم از سرماخوردگی تا بیماری‌های جدی‌تر تنفسی مانند ذات‌الریه، برونشیت و سندرم دیسترس حاد تنفسی (ARDS) شناخته می‌شوند. از میان خانواده‌ی بزرگ کروناویروس‌ها، کروناویروس سارس (SARS-CoV)، کروناویروس مرس (MERS-CoV) و کروناویروس سارس-۲ (SARS-CoV-2) با عفونت‌های شدید تنفسی و مرگ‌ومیر همراه می‌باشند. کروناویروس سارس-۲ که باعث ایجاد بیماری کووید-۱۹ می‌شود، در سال ۲۰۱۹ در جهان معرفی شد، این کروناویروس که به طور کارآمد در دستگاه تنفسی فوقانی تکثیر می‌یابد به سلول‌های واقع در دستگاه تنفسی نیز تحتانی گرایش دارد و با تکثیر در این نواحی، منجر به بروز ضایعه در دستگاه تنفس تحتانی خواهد شد. به دلیل جدید بودن این ویروس در جمعیت انسانی، روزانه گزارش‌های جدیدی در رابطه با جنبه‌های مختلف بیماری‌زایی آن منتشر می‌شود. علائمی چون تب، سرفه، خستگی، درد عضلانی، درد مفاصل و تنگی نفس به عنوان علائم رایج و تایید شده بالینی ناشی از بیماری‌زایی این ویروس گزارش شده‌اند. اما علاوه بر این علائم ذکر شده، کروناویروس سارس-۲ ارگان‌های مختلف بدن از قبیل سیستم عصبی، پوست، سیستم بویایی، سیستم قلبی-عروقی، کبد، دستگاه گوارشی، کلیه و چشم را نیز درگیر می‌سازد که در ادامه به این اثرات خارج ریوی خواهیم پرداخت.

از بین رفتن حس بویایی (Anosmia)

از بین رفتن حس بویایی در بزرگسالان به دنبال عفونت با ویروس‌های آلوده‌کننده دستگاه تنفسی فوقانی "آنوسمی بعد از عفونت ویروسی" نامیده می‌شود که حدود ۴۰ درصد موارد آنوسمی را به خود اختصاص می‌دهد. تصور می‌شود که کروناویروس‌های رایج، ۱۵-۱۰ درصد از موارد را شامل می‌شوند؛ بنابراین جای تعجب نیست که کروناویروس سارس-۲ نیز باعث ایجاد آنوسمی در بیماران کووید-۱۹ شود، اما پاتوژنز دقیق آن مشخص نمی‌باشد. احتمال می‌رود که آسیب ایجاد شده توسط کروناویروس سارس-۲ در سطح نوروپپتیلوم بویایی موجود در سقف حفره بینی یا در مسیرهای بویایی مرکزی رخ دهد. چند سناریوی احتمالی در این زمینه وجود دارد: در یک سناریو، کروناویروس

سارس-۲ می‌تواند پوشش داخلی حفره بینی را آلوده کند و باعث التهاب موضعی شود، سپس التهاب ایجاد شده در بینی، از رسیدن بو به گیرنده‌های بویایی جلوگیری کند، همان‌گونه که در بیماری رینوسینوزیت مزمن، التهاب مزمن سینوس‌ها و حفره‌ی بینی یکی از علل اصلی از بین رفتن حس بویایی است. از طرف دیگر، ویروس می‌تواند مستقیماً سلول‌های گیرنده بویایی داخل بینی را مورد هدف قرار دهد. اگر این سلول‌ها آلوده شوند، قادر به تولید سیگنال نمی‌باشند و فرد بطور موقت حس بویایی خود را از دست می‌دهد؛ چراکه بدن سلول‌های گیرنده بویایی را هر ۳۰ تا ۶۰ روز جایگزین می‌کند. همچنین، از نظر تئوری، ویروس‌ها می‌توانند از صفحه غربالی استخوان اتموئید که در سقف بینی قرار دارد عبور کنند و به پیازبویایی که جزء ساختارهای تحتانی مغز و محل پردازش اطلاعات بویایی می‌باشد، اینفیلتره شوند و باعث آسیب به آن ناحیه عصبی و در نهایت اختلال بویایی شوند. زمان شروع علائم بویایی در بیماران کووید-۱۹ متفاوت است. به طوری که در برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به عنوان یکی از علائم اولیه در آنها گزارش شده است و در برخی دیگر این علائم بعداً در بیماران ایجاد می‌شود. با این حال، شواهد کافی برای تایید این فرضیه‌ها وجود ندارد و نیاز به تحقیقات جامع‌تری دارد [۲].

پیام برای سیاست‌گذاران: تاکنون گزارشات متعددی مبنی بر از بین رفتن حس بویایی در سراسر جهان به واسطه عفونت با کروناویروس در بیماران کووید-۱۹ صورت گرفته است. به طور کلی دلایل اصلی از بین رفتن حس بویایی، عفونت سینوسی یا سرماخوردگی می‌باشد در صورت عدم وجود هریک از این شرایط، از بین رفتن حس بویایی ممکن است یک مشخصه اضافی برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باشد. با دستیابی به داده‌های مربوط به از بین رفتن حس بویایی در بیماران کووید-۱۹ می‌توان به میزان شیوع واقعی آن دست یافت؛ و اگر این علامت به اندازه کافی متداول باشد، می‌تواند همانند سرفه و یا تب یا علائم دیگری که مختص بیماری کووید-۱۹ نیستند، در پروتکل غربالگری بیماران گنجانده شود.

از بین رفتن حس چشایی (Ageusia)

از بین رفتن حس بویایی می‌تواند با از بین رفتن حس چشایی نیز همراه باشد. از آنجایی که حس بویایی تاثیر زیادی در توانایی تشخیص طعم دارد، لذا از بین رفتن حس بویایی می‌تواند حس چشایی را نیز تحت تاثیر قرار دهد و افراد مبتلا به کووید-۱۹ از دست دادن حس چشایی را تجربه نمایند. با توجه به اینکه گیرنده‌های شیمیایی درک حس شوری، شیرینی، ترشی و تلخی غذا بر روی زبان قرار دارند، لذا به نظر می‌رسد عدم احساس طعم غذا توسط افراد، عمدتاً به طور ثانویه به دلیل از بین رفتن حس بویایی در آنها می‌باشد.

بثورات پوستی

یکی از علائم نادر گزارش شده در بیماران کووید-۱۹، بثورات پوستی می‌باشد. بثورات پوستی گزارش شده به شکل اریتماتوز، کهیرگسترده و تاول‌های شبه آبله مرغان بوده که بدون خارش یا با خارش اندک در ناحیه تنه افراد رخ می‌دهد [۳]. معمولاً این ضایعات در طی چند روز بهبود می‌یابند و تاکنون ارتباطی بین آنها و شدت بیماری گزارش

نشده است. مواردی هم از آکروسیانوز و گانگرن (قانقاریا) خشک نیز گزارش شده است. تظاهرات پوستی در مواردی هم به شکل "لیودو رتیکولولاریس" (livedo reticularis) بوده است. احتمال می‌رود که میکروترومبوزهایی که در سایر ارگان‌ها مانند سیستم قلبی-ریوی به وقوع می‌پیوندد، باعث این تظاهرات پوستی شود که به صورت لیودو رتیکولولاریس زودگذر در موارد خفیف بیماری تا آکروسیانوز در موارد شدید بیماری بروز می‌نماید. بررسی بافتی بثورات، شمارش پلاکت‌ها، مطالعات انعقادی و ارزیابی محصولات تخریب فیبرین در این بیماران روشن‌کننده خواهد بود [۴].

تظاهرات قلبی-عروقی

تظاهرات قلبی-عروقی ناشی از عفونت کروناویروس که تقریباً در ۸ تا ۱۲ درصد بیماران کووید-۱۹ بروز می‌کند، نگرانی قابل توجهی را ایجاد کرده است. آسیب حاد قلبی، که با بالا رفتن قابل توجه سطح تروپونین‌های قلبی در آزمایش خون تعریف می‌شود، به عنوان شایع‌ترین ناهنجاری قلبی در کووید-۱۹ گزارش شده است. به نظر می‌رسد که متداول‌ترین مکانیسم‌های مسئول آسیب عضله قلبی ناشی از درگیری مستقیم سلول‌های عضله قلبی (کاردیومیوسیت‌ها) با کروناویروس سارس-۲ و التهاب با واسطه ایمنی مانند طوفان سیتوکینی باشد. در سیستم قلبی-عروقی همانند سیستم ریوی، گیرنده کروناویروس سارس-۲ به نام "آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲" (ACE2) بیان می‌شود، بنابراین بیان این گیرنده و مسیرهای سیگنالینگ مربوط به آن به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی آسیب حاد عضله قلبی در عفونت با این ویروس مطرح می‌شود. اختلال عملکرد تنفسی و هیپوکسمی ناشی از بیماری کووید-۱۹ نیز می‌تواند باعث آسیب به عضله قلب شود. افرادی که دارای بیماری زمینه‌ای قلبی-عروقی هستند و یا آن‌هایی که به دنبال ابتلا به عفونت کروناویروس سارس-۲، دچار آسیب حاد قلبی می‌شوند اغلب شدت علائم افزایش می‌یابد و این افراد دارای پیش‌آگهی ضعیفی هستند. لازم به ذکر است که بسیاری از داروهای ضد ویروسی می‌توانند باعث نارسایی قلبی، آریتمی یا سایر اختلالات قلبی-عروقی شوند؛ بنابراین، در طول درمان کووید-۱۹، به ویژه با استفاده از آنتی‌ویروس‌ها، خطر سمیت قلبی باید مورد بررسی قرار گیرد. اطلاعات در مورد سایر تظاهرات قلبی-عروقی در کووید-۱۹ در حال حاضر بسیار محدود است [۵].

عوارض کلیوی

گزارش‌های اولیه حاکی از شیوع پائین آسیب حاد کلیوی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بودند. اما اخیراً فراوانی بالاتری از آسیب‌های کلیوی گزارش شده است. در یک مطالعه از ۵۹ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ مشخص شد که ۳۴ درصد از بیماران در اولین روز بستری دچار آلبومینوری گسترده شدند و ۶۳ درصد آن‌ها نیز در طول مدت اقامت خود در بیمارستان دچار پروتئینوری شدند. کاهش دانسیته کلیه در تصاویر سی‌تی اسکن که نشان‌دهنده التهاب و ادم در کلیه می‌باشد، نیز در برخی از افراد بیمار مشاهده گردیده است. اخیراً گزارشاتی مبنی بر وجود خون در ادرار، نیتروژن

اوره در خون و کراتینین سرمی بالا ارائه گردیده است. مکانیسم دقیق درگیری کلیه در این بیماری مشخص نیست با این حال مکانیسم‌های فرضی شامل سپسیس که منجر به طوفان سیتوکینی شده یا آسیب مستقیم سلولی به واسطه کروناویروس سارس-۲ مطرح شده است. اخیراً این ویروس در نمونه ادرار چندین بیمار آلوده شناسایی شده است که کلیه را به عنوان یکی از اهداف این ویروس جدید پیشنهاد می‌کند. [۶].

عوارض دستگاه گوارشی

در بررسی‌های انجام شده در بیماران کووید-۱۹ بروز علائم معمول دستگاه گوارش، مانند اسهال، تهوع و استفراغ گزارش شده است [۷]. یافته‌های یک مطالعه مروری نشان داد که بی‌اشتهایی شایع‌ترین علامت گوارشی در بزرگسالان بود، در حالی که اسهال شایع‌ترین علامت هم در بزرگسالان و کودکان گزارش شد و استفراغ در کودکان نسبت به بالغین از شیوع بیشتری برخوردار بود. خونریزی دستگاه گوارش در ۴-۱۳٫۷ درصد موارد گزارش شد. درد شکمی (۶-۲۰ درصد) در بیماران با وضعیت بحرانی شایع تر بود. اینطور تصور می‌شود که به علت هیپوکسمی طولانی مدت، نکرور سلولی ناشی از هیپوکسمی بافت ممکن است باعث آسیب به سلول‌های مخاطی دستگاه گوارش شود و در نتیجه باعث ایجاد زخم و خونریزی گردد [۸].

پیام برای مدیران: علائم دستگاه گوارشی در اثر ابتلا به کووید-۱۹ شایع است و ریزش ویروس در مدفوع در طول دوره بیماری رخ می‌دهد و ممکن است فراتر از آن باقی بماند. بنابراین، توجه به جلوگیری از انتقال مدفوعی-دهانی کروناویروس سارس-۲ بسیار حائز اهمیت است. همچنین ملاحظات استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی (PPE) در طی اندوسکوپی را ضروری می‌باشد.

عوارض کبدی

بر طبق شواهد موجود ۱۱-۲۰ درصد از بیماران کووید-۱۹ به بیماری‌های کبدی دچار می‌شوند و در ۵۳-۱۴ درصد موارد سطوح غیر طبیعی از آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در طول پیشرفت بیماری وجود دارد. آسیب کبد در موارد خفیف کووید-۱۹ غالباً گذرا است و می‌تواند بدون هیچگونه درمان خاصی به حالت عادی برگردد. اما به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به فرم شدید بیماری کووید-۱۹ اختلال عملکرد کبدی بالاتری دارند. آسیب کبدی در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ ممکن است مستقیماً ناشی از عفونت ویروسی سلول‌های کبدی، التهاب با واسطه ایمنی مانند طوفان سیتوکینی و هیپوکسمی ناشی از پنومونی باشد. بعلاوه ممکن است آسیب کبدی به دلیل سمیت ناشی از دارو باشد. در بیماران مبتلا به فرم بحرانی کووید-۱۹ حتی ممکن است به نارسایی کبدی منتهی شود [۹].

عوارض عصبی

گزارشات حاکی از آن است که در موارد شدید بیماری کووید-۱۹ ویروس ممکن است از طریق اعصاب بویایی در سقف بینی به مغز وارد شود و به نورون‌های کنترل‌کننده مرکز تنفس که در ساقه مغز هستند آسیب بزند و عوارض نورولوژیکی به همراه داشته باشد. این تظاهرات عصبی از علائم نسبتاً مشخص مانند از بین رفتن حس بویایی یا چشایی، میوپاتی و سکته مغزی تا علائم غیر اختصاصی مانند سردرد، سرگیجه، کاهش سطح هوشیاری یا تشنج متغیر هستند [۱۰]. در شماره ۳ از سری یادداشت‌های «دیده‌بانی علمی کووید-۱۹» به عوارض عصبی پرداخته شده است.

عوارض چشمی

اگرچه انتقال ویروس از انسان به انسان عمدتاً از طریق قطرات تنفسی صورت می‌گیرد، اما کروناویروس سارس-۲ در مایعات دیگر بدن نیز شناسایی شده است. شواهد حاکی از آن است که ترشحات ملتحمه و اشک بیماران مبتلا به بیماری کووید-۱۹ می‌تواند حاوی RNA ژنومی ویروس باشد. کمتر از ۱ درصد بیماران به التهاب ملتحمه (کونژکتیویت) مبتلا می‌شوند. پژوهشگرانی از چین احتمال انتقال ویروس از چشم به دستگاه تنفسی را از طریق مجرای اشکی مطرح کرده‌اند. از این رو به چشم‌پزشکان و کادر درمان توصیه می‌شود هنگام برخورد با افراد مبتلا یا با احتمال ابتلا به بیماری کووید-۱۹ از عینک محافظتی و دستکش استفاده نمایند و پس از هر معاینه دستان خود را بشویند [۱۱].

منابع

1. Zimmermann, P. and N. Curtis, *Coronavirus Infections in Children Including COVID-19*. *Pediatr Infect Dis J*, 2020. **20**: p. 00-00.
2. Bagheri, S.H.R., et al., *Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak*. medRxiv, 2020.
3. Recalcati, S., *Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020.
4. Manalo, I.F., et al., *A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020.
5. Zheng, Y.-Y., et al., *COVID-19 and the cardiovascular system*. *Nature Reviews Cardiology*, 2020: p. 1-2.
6. Naicker, S., et al., *The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys*. *Kidney International*, 2020.
7. Ng, S.C. and H. Tilg, *COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye*. *Gut*, 2020.
8. Tian, Y., et al., *Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020.
9. Zhang, C., L. Shi, and F.-S. Wang, *Liver injury in COVID-19: management and challenges*. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2020.

10. Pleasure, S.J., A.J. Green, and S.A. Josephson, *The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines*. JAMA neurology, 2020.
11. Robin E Ferner, P.I.M., Jeffrey K Aronson, *Spreading SARS-CoV-2 through ocular fluids*. 2020.