HẬU COVID VÀ TÌNH TRẠNG RỐI LOẠN MIỄN DỊCH TỰ MIỄN

BSCKII. Nguyễn Nguyên Huyền

NỘI DUNG

1. 1.Tổng quan
2. 1.Các biểu hiện lâm sàng liên quan
3. 1.Các phương pháp tiếp cận

NỘI DUNG

1. 1.Tổng quan
2. 1.Các biểu hiện lâm sàng liên quan
3. 1.Các phương pháp tiếp cận

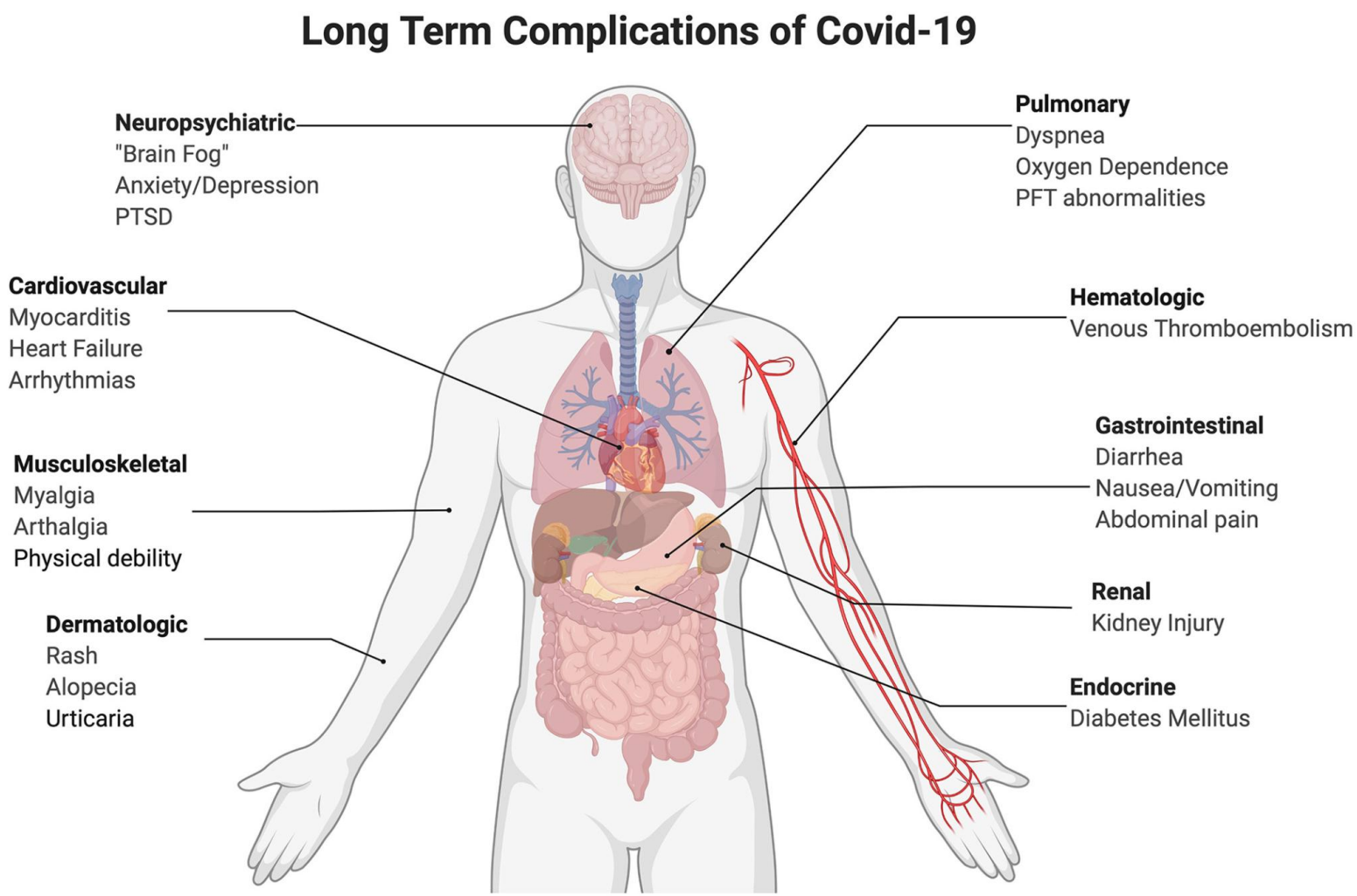
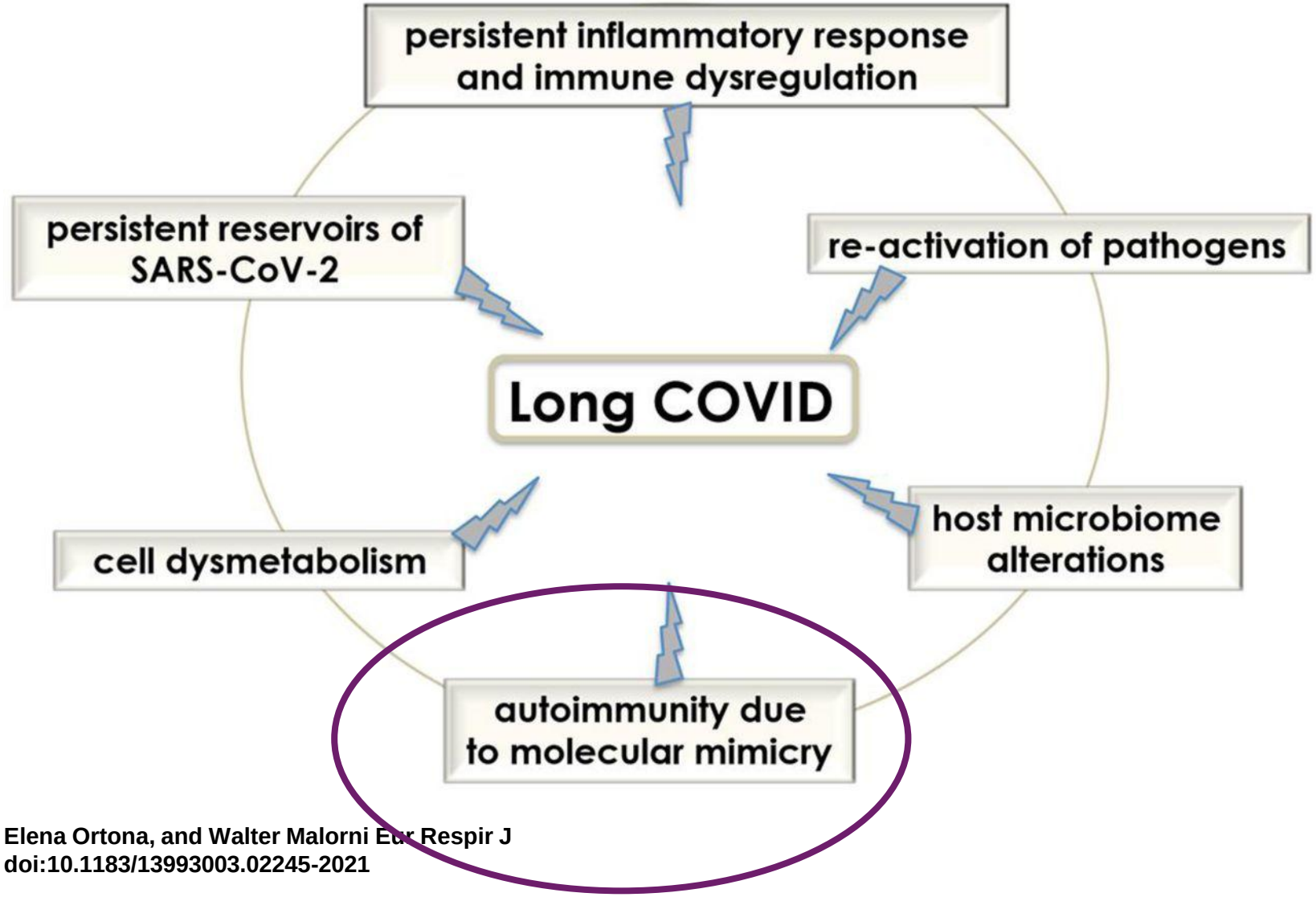


Figure 1. Schematic representation of long-term sequelae observed following COVID-19 infection. Created with BioRender.com.

Possible concurrent mechanisms leading to Long Covid.



Elena Ortona, and Walter Malorni Eur Respir J
doi:10.1183/13993003.02245-2021

©2021 by European Respiratory Society

Tổng quan

- Mối liên hệ giữa nhiễm trùng và tình trạng tự miễn đã được biết rõ ràng, với nhiều yếu tố di truyền và môi trường liên quan
- Tự kháng thể là một loại kháng thể (một loại protein) do hệ thống miễn dịch tạo ra nhằm chống lại một hoặc nhiều protein của chính cá nhân đó và có thể gây ra các bệnh tự miễn. Trong một số trường hợp, nhiễm trùng có thể dẫn đến bệnh tự miễn dịch. Dữ liệu ban đầu cho thấy nhiễm SARS-CoV-2 có thể gây ra các biến chứng tự miễn dịch lâu dài và có báo cáo về nhiễm SARS-CoV-2 có liên quan đến một số rối loạn tự miễn bao gồm Hội chứng Guillain-Barre.

Alex G Richter, Adrian M Shields, et al, Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 205, Issue 2, August 2021, Pages 99–105, https://doi.org/10.1111/cei.13623

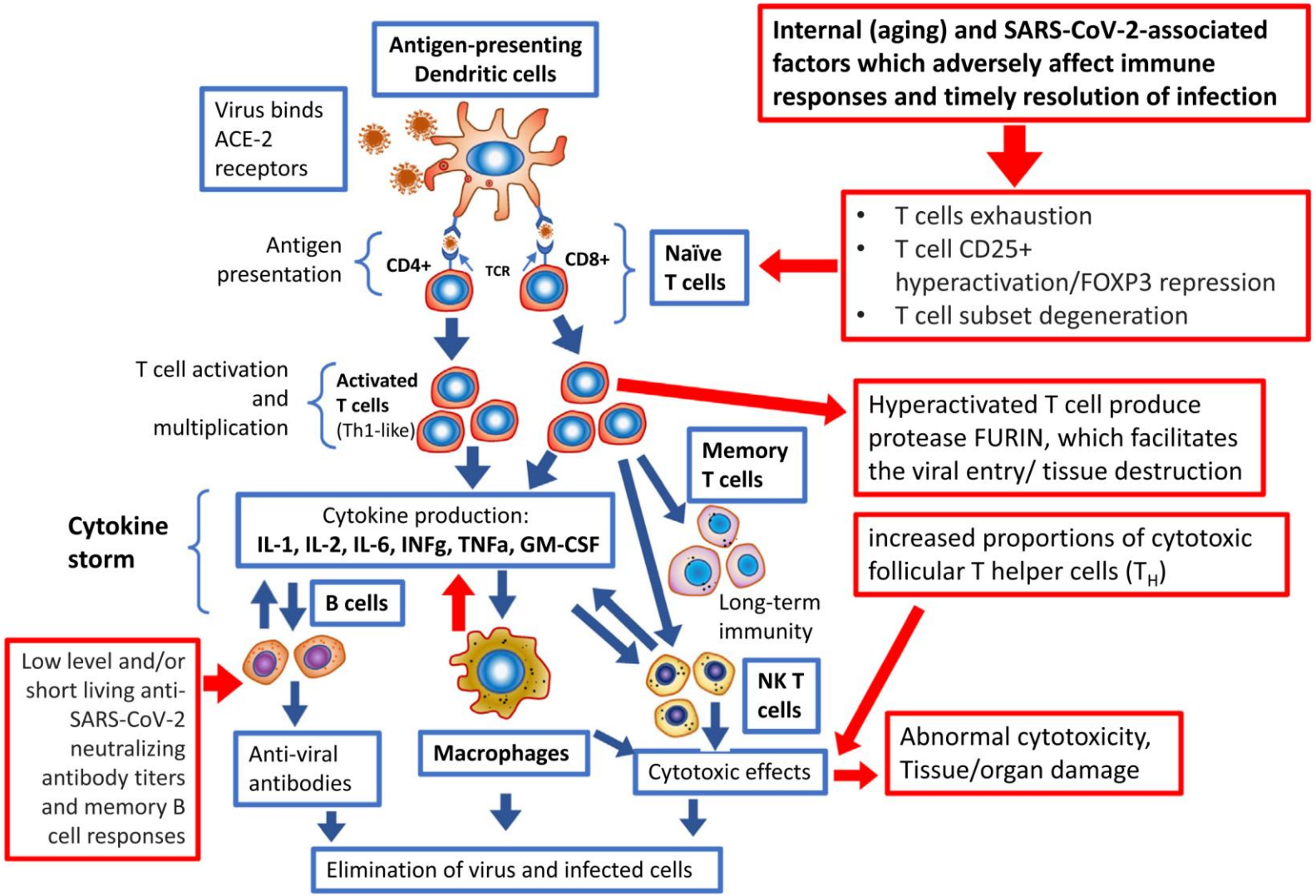


Fig. 2. Immune system responses to SARS-CoV-2 and associated complications. Red arrows indicate abnormal or dysfunctional signalling associated with severity of COVID-19. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

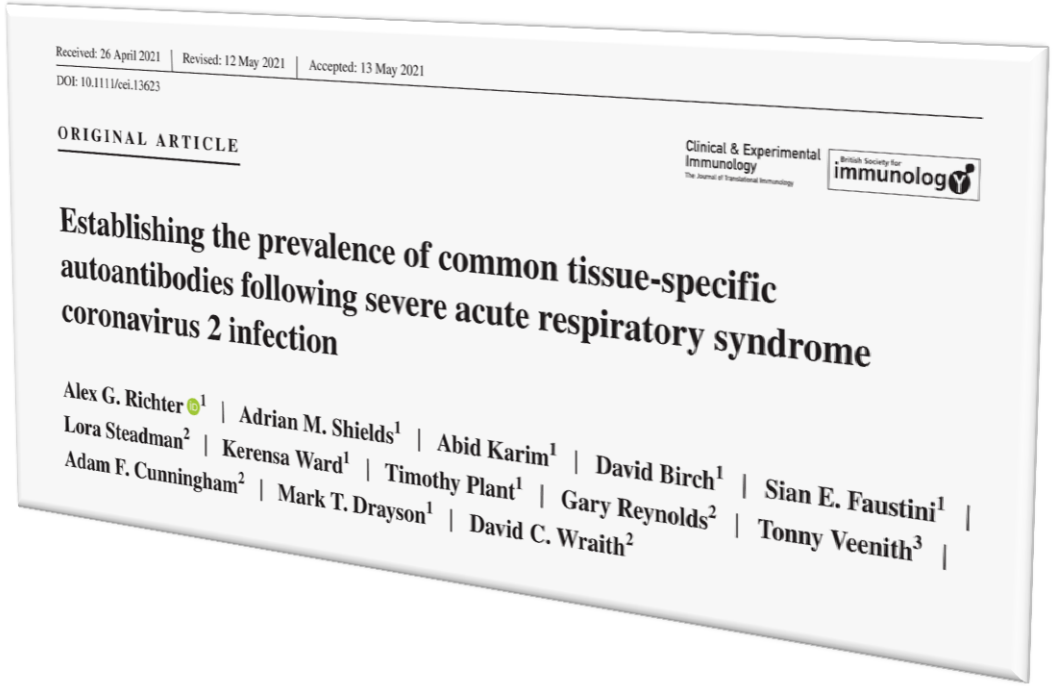
O.A. Sukocheva, R. Maksoud, N.M. Beeraka et al., Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Journal of Advanced Research, https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013

Tổng quan (1)

- Các cơ chế chính có thể góp phần vào sự phát triển tự miễn dịch trong COVID-19 là:
  - **kích hoạt quá mức hệ thống miễn dịch,**
  - **cảm ứng hình thành quá nhiều bẫy ngoại bào của bạch cầu trung tính**
  - **SARS-CoV-2 phản ứng chéo với các thành phần của vật chủ.**
- Trên thực tế, SARS-CoV-2 đã được chứng minh là có phản ứng chéo với các kháng nguyên ruột, thận, phổi, tim và não và các protein SARS-CoV-2 có thể chia sẻ sự tương đồng với một số biểu mô protein tự dẫn đến các con đường bắt chước phân tử .
- Trong điều kiện bị viêm, các sinh vật khác của cộng đồng microbiome / virome (có thể rất khác nhau giữa các bệnh nhân khác nhau) cũng có thể góp phần sản xuất tự kháng thể và gây ra nhiều loại phản ứng tự kháng thể.

Tổng quan (2)

- Các tác giả đã tìm thấy số lượng tự kháng thể ở bệnh nhân COVID-19 cao hơn so với nhóm đối chứng và những kháng thể này kéo dài đến sáu tháng.
- nhóm NB mắc COVID-19 xuất hiện nhiều tự kháng thể hạn chế bao gồm da, cơ xương và kháng thể tim. Các tác giả cũng phát hiện ra rằng những người nhiễm COVID-19 nghiêm trọng hơn xuất hiện nhiều hơn tự kháng thể trong máu của họ.


Received: 26 April 2021 | Revised: 12 May 2021 | Accepted: 13 May 2021
DOI: 10.1111/cei.13623

ORIGINAL ARTICLE

Clinical & Experimental Immunology
The Journal of Translational Immunology
British Society for immunology

Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection

Alex G. Richter[1] | Adrian M. Shields[1] | Abid Karim[1] | David Birch[1] | Sian E. Faustini[1] | Lora Steadman[2] | Kerensa Ward[1] | Timothy Plant[1] | Gary Reynolds[2] | Tonny Veenith[3] | Adam F. Cunningham[2] | Mark T. Drayson[1] | David C. Wraith[2]

Alex G Richter, Adrian M Shields, et al, Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 205, Issue 2, August 2021, Pages 99–105, https://doi.org/10.1111/cei.13623

Tổng quan (3)

- 3/5 số bệnh nhân COVID-19 nằm ở ICU có tự kháng thể với các kháng thể chủ yếu chống lại liên kết gian bào biểu bì và cơ xương. Những kháng thể này tồn tại dai dẳng theo thời gian và cũng được phát hiện trong thời kỳ sau điều trị ICU hơn 5 tháng kể từ khi các triệu chứng khởi phát. Ngoài ra, các kháng thể tim và cơ trơn đã được xác định.
- Một khả năng nữa là phát hiện desmoglein (DSG), và DSG1 và 3 được tìm thấy trong các rối loạn pemphigus phồng rộp tự miễn dịch. (Mặc dù loét miệng và phồng rộp đã được mô tả trong COVID-19)
- Không tìm thấy tự kháng thể cơ tim và cơ xương ở những người bị COVID-19 không nhập viện, mặc dù đã phát hiện được kháng thể cơ trơn và 1/4 có kháng thể chống lại liên kết gian bào biểu bì

Alex G Richter, Adrian M Shields, et al, Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, *Clinical and Experimental Immunology*, Volume 205, Issue 2, August 2021, Pages 99–105, https://doi.org/10.1111/cei.13623

Tổng quan (4)

- Một số tác giả thấy rằng các bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện gia tăng đáng kể các hoạt động phản ứng của tự kháng thể so với nhóm chứng không bị nhiễm, với tỷ lệ tự kháng thể cao chống lại các protein điều hòa miễn dịch bao gồm cytokine, chemokine, các thành phần bổ thể và protein bề mặt tế bào.
- Các tự kháng thể này làm nhiễu loạn chức năng miễn dịch và làm suy giảm khả năng kiểm soát virus học bằng cách ức chế tín hiệu thụ thể miễn dịch và thay đổi thành phần tế bào miễn dịch ngoại vi. Phân tích các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên liên kết với mô cho thấy các mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng cụ thể và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Mohkhedkar, Mugdha et al. “Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement.” *Molecular immunology* vol. 137 (2021): 105-113. doi:10.1016/j.molimm.2021.06.021

Tổng quan (5)

- *SARS-COV-2 as a trigger for autoimmunity*

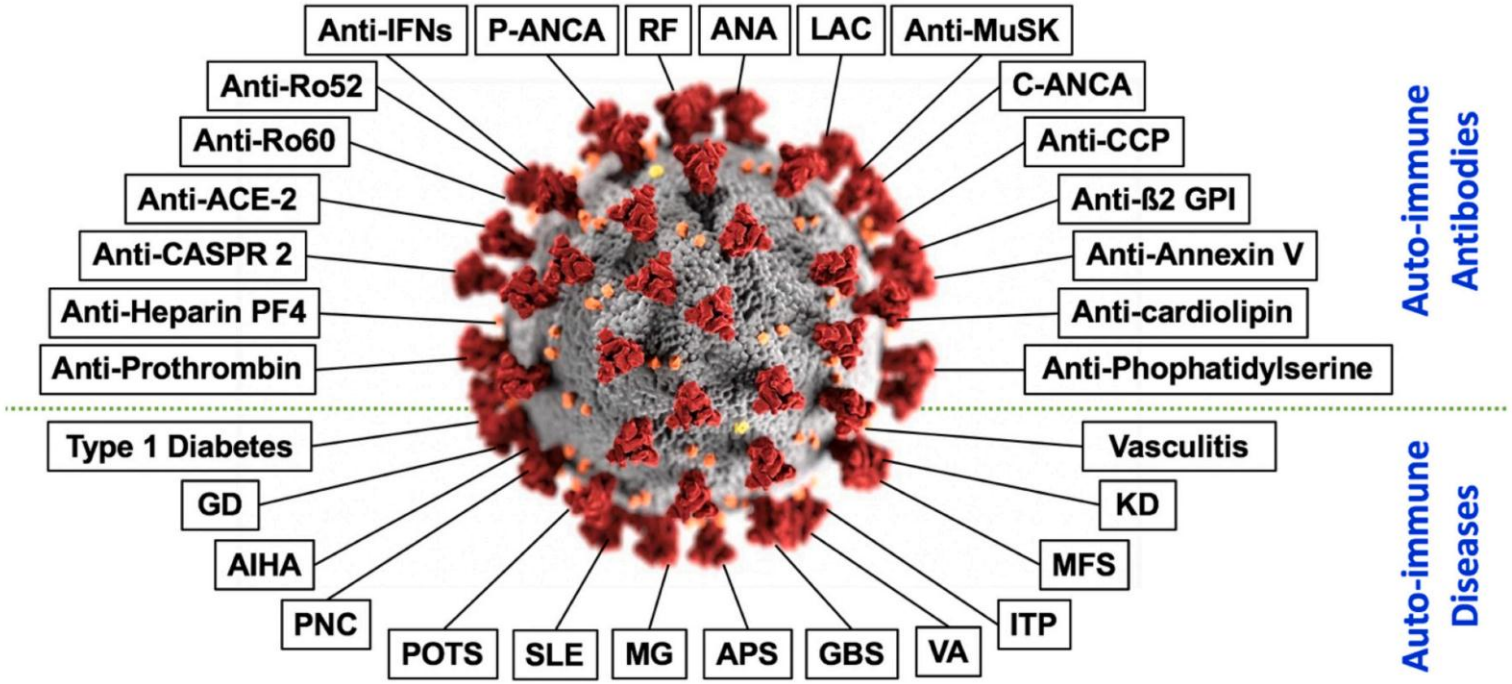


Fig. 3. In the center appears the SARS-CoV-2. Around it, at the upper part of the figure, appear autoantibodies linked to the SARS-CoV-2-infection. At the bottom part of the figure, appear autoimmune diseases linked to the SARS-CoV-2-infection [20,22–25,27–35].

Table 2A
List of the autoimmune antibodies described in the article with the relevar citation.

Number	Antibody	Citation
1	LAC	44, 48
2	Anti-ß2 GPI	44, 46, 55
3	Anti-cardiolipin	44, 46, 47, 55
4	Anti-PS/PT	51
5	Anti-Heparin PF4	52, 53
6	IFNs	54
7	ANA	55, 58
8	C-ANCA	58
9	P-ANCA	58
10	Anti-Ro60	56
11	Anti-Ro52	56
12	RF	58
13	Anti-CASPR 2	59
14	Anti-CCP	57
15	Anti-Annexin V	60
16	Anti-ACE-2	74
17	Anti-MuSK	94

Table 2B
List of the autoimmune diseases described in the article with the relevant citation.

Number	Autoimmune Disease	Citation
1	Antiphospholipid syndrome	44, 46, 47, 55
2	Guillain-Barré syndrome	63–65
3	Miller Fisher syndrome	67, 68
4	Polyneuritis cranialis	68
5	Thyroid function	69, 71
6	Graves' disease	70
7	Vasculitis	73
8	Kawasaki disease	77
9	Type 1 Diabetes	78–80
10	Autoimmune hemolytic anemia	81–84
11	Immune thrombocytopenic purpura	87, 88
12	Systemic lupus erythematosus	89, 90
13	Post orthostatic tachycardia syndrome	91
14	Viral arthritis	92, 93
15	Myasthenia gravis	94

Arad Dotan, Sylviane Muller, Darja Kanduc, Paula David, Gilad Halpert, Yehuda Shoenfeld, The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity, Autoimmunity Reviews, Volume 20, Issue 4, 2021, 102792, ISSN 1568-9972, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792

NỘI DUNG

1. 1.Tổng quan
2. 1.Các biểu hiện lâm sàng liên quan
3. 1.Các phương pháp tiếp cận

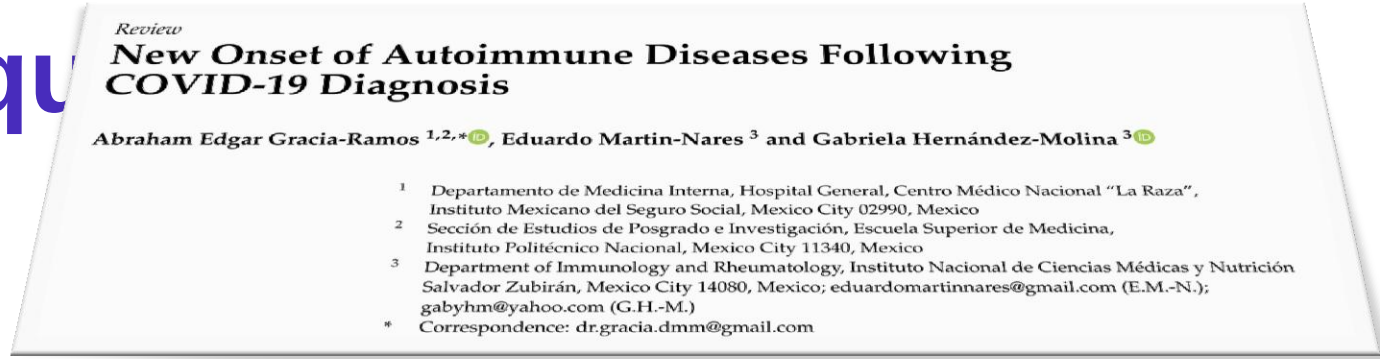
Table 2
Reports of autoimmune conditions secondary to COVID-19.

Autoimmune condition	Report(s) of occurrence of the condition post SARS-COV-2 infection
Systemic Lupus Erythematosus	Gracia-Ramos and Saavedra-Salinas (2021) and Zamani et al. (2021)
Rheumatoid Arthritis	Derksen et al. (2021)
Dermatomyositis	Gokhale et al. (2020) and Megremis et al. (2020)
Multiple Sclerosis	Fragoso et al. (2021) and Yavari et al. (2020)
Autoimmune Hemophilia	Franchini et al. (2020)
Myasthenia Gravis	Huber et al. (2020), Khedr et al. (2021), Restivo et al. (2020) and Sriwastava et al. (2020)
Neuromyelitis Optica	Batum et al. (2020) and de Ruijter et al. (2020)

Footnote: Autoimmune conditions mentioned here were selected based on their presence in Table 1. In addition to the above mentioned, multiple other autoimmune conditions have also been reported post SARS-COV-2 infection.

Mohkhedkar, Mugdha et al. "Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement." *Molecular immunology* vol. 137 (2021): 105-113. doi:10.1016/j.molimm.2021.06.021

Các bệnh lý liên qu



Review

New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis

Abraham Edgar Gracia-Ramos [1,2,*], Eduardo Martin-Nares [3] and Gabriela Hernández-Molina [3]

[1] Departamento de Medicina Interna, Hospital General, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City 02990, Mexico
[2] Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Mexico City 11340, Mexico
[3] Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City 14080, Mexico; eduardomartinnares@gmail.com (E.M.-N.); gabyhm@yahoo.com (G.H.-M.)
* Correspondence: dr.gracia.dmm@gmail.com

- Hầu hết các trường hợp là viêm mạch và viêm khớp;
- IIM, SLE, sarcoidosis, xơ cứng toàn thân và AOSD được tìm thấy ở một số ít bệnh nhân.
- Việc xác định các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh thấp khớp tự miễn dịch trong hoặc sau COVID-19 sẽ cho phép chẩn đoán và điều trị kịp thời các tình trạng này.

Vasculitis

- 70 BN được báo cáo hậu covid
- Xuất hiện 28 ± 15 ngày sau nhiễm Covid
- Các cơ quan bị viêm mạch là da (60,8%), thận (30,4%), mắt (21,7%), hạch bạch huyết và tim ở (19,6%), phổi (15,2%), khớp (13%), động mạch chủ (10,8%), hệ tiêu hóa ở (8,7%), gan (6,6%), vùng ENT và não (4,3%), và lá lách, động mạch thái dương và động mạch chậu 1 (2,1%). Viêm hạch hệ thống (bệnh Kawasaki thấy ở 11 BN)
- Điều trị: glucocorticoid, immunoglobulin, rituximad..

Viêm khớp

- 47 BN được báo cáo
- Xuất hiện 20.2 ± 11.5 ngày sau nhiễm Covid
- Phần lớn BN tự phục hồi mà không cần điều trị

Viêm cơ (Idiopathic Inflammatory Myopathies)

- 46 BN được báo cáo
- Xuất hiện từ 10 ngày đến 3 tháng sau nhiễm Covid
- Biểu hiện: yếu cơ gần ở chi trên và chi dưới; đau cơ, khó nuốt, phát ban điển hình và yếu cơ hô hấp ở một bệnh nhân. Một bệnh nhân có liên quan đến tim. Tăng CK ở 9 bệnh nhân

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus)

- Báo cáo ở 7 BN
- Xuất hiện khá sớm ngay trong giai đoạn cấp tính của nhiễm Covid
- Các biểu hiện cụ thể về cơ quan do SLE là thận (protein niệu (5), tổn thương thận cấp tính (3)) và huyết học (giảm tiểu cầu (6), giảm bạch cầu (1)) trong tất cả các trường hợp, liên quan đến thanh mạc trong 4 trường hợp, (tràn dịch màng phổi (3)), tràn dịch màng ngoài tim (2), cổ trướng (1)) và biểu hiện da trong 3 trường hợp. Các nghiên cứu miễn dịch học cho thấy ANA dương tính (6 trường hợp), giảm thiếu máu (6 trường hợp), kháng thể kháng dsDNA dương tính (5 trường hợp), kháng thể kháng phospholipid dương tính (3 trường hợp), dương tính kháng Ro / SSA (2 trường hợp), dương tính kháng La / SSB (2 trường hợp), anti-histone dương tính (1 trường hợp), anti-RNP dương tính (1 trường hợp) và anti-β2-glycoprotein dương tính I kháng thể (1 trường hợp).
- Tử vong 2 trường hợp

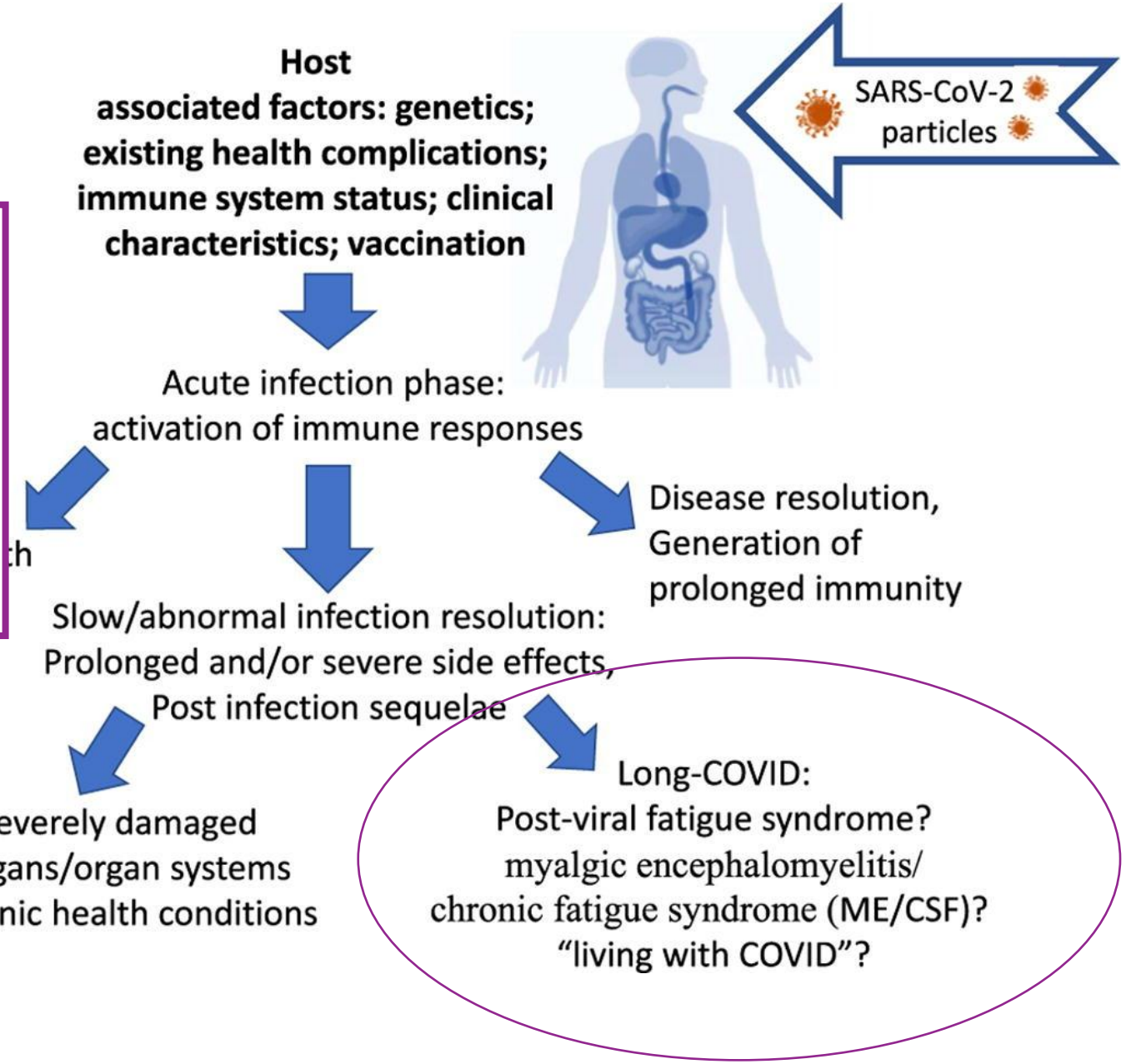
Các bệnh thấp khớp tự miễn khác (Other Rheumatic Autoimmune Diseases)

- 8 BN được báo cáo
- 2 BN mắc Still Disease
- 2 BN mắc xơ cứng bì hệ thống
- 4 BN Sarcoidosis: thường gặp ở nữ, xuất hiện 17 ± 9.5 ngày sau nhiễm Covid

Hội chứng Antiphospholipid

- 27 báo cáo
- Tuy nhiên không rõ ràng

- trò của ACE2
- Đề xuất sử dụng thuốc ức chế ACE2 và chất kích hoạt thụ thể Mas BIO101 (20- hydroxyecdysone) để ngăn ngừa các biến chứng hậu Covid



-Suy nhược
-Mệt mỏi
- Nhìn mờ
- Khó chịu khi gắng sức
- Có tăng đáng kể mức độ tự kháng thể đối với các thụ thể cholinergic betaadrenergic và muscarinic ở các bệnh nhân này

Olga A. Sukocheva, Rebekah Maksoud, Narasimha et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Journal of Advanced Research, 2021,ISSN 2090-1232, https://doi.org/10.1016/j.jare.2021.11.013.

NỘI DUNG

1 1.Tổng quan

2 1.Các biểu hiện lâm sàng liên quan

3 1.Các phương pháp tiếp cận

Hẹn tái khám

- Sau 2 tuần ra viện
- Sau 1 tháng
- Sau 3 tháng

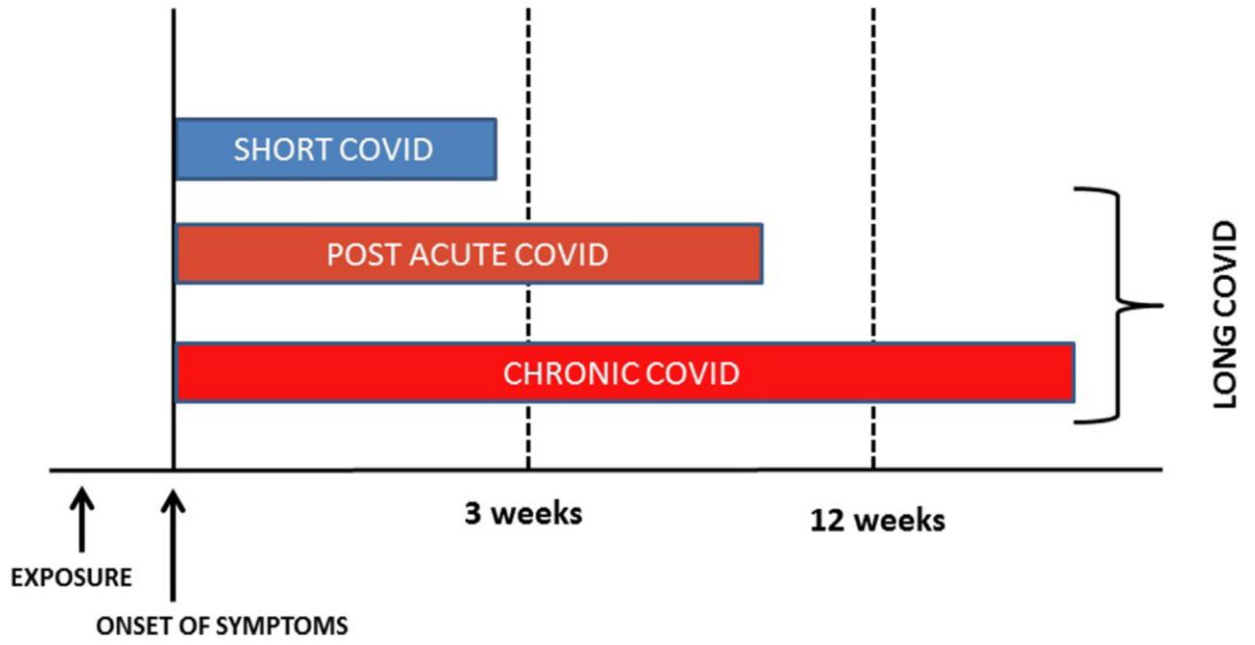


Fig. 1. Classification of long COVID.

Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):869-875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33892403; PMCID: PMC8056514.

Khám tổng quát

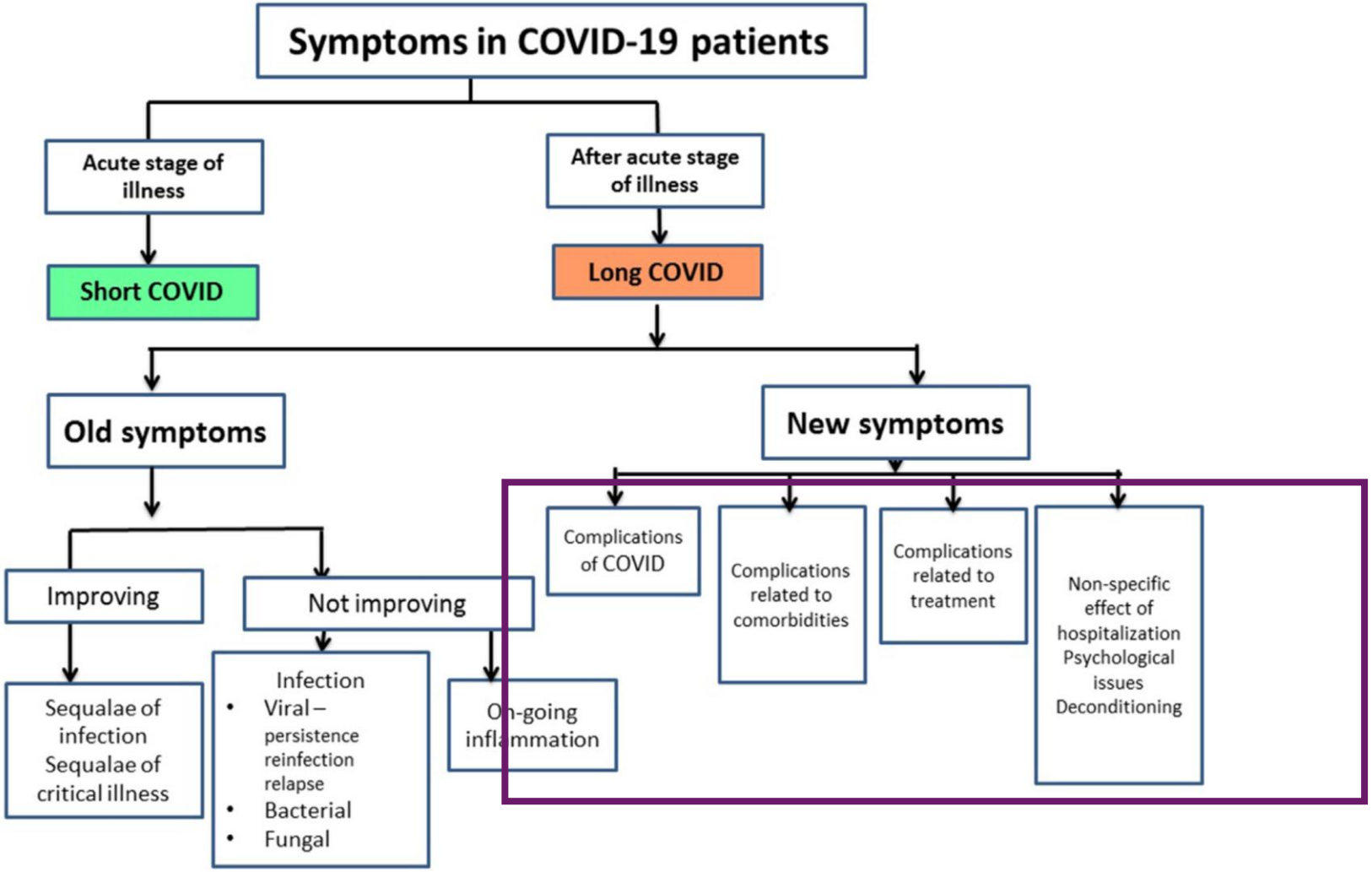


Fig. 3. Approach to patients with Long COVID.

Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):869-875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33892403; PMCID: PMC8056514.

Table 1
Post COVID syndrome categories.

Post COVID syndrome	Predominant clinical features	Remarks
Post COVID fatigue syndrome	Profound fatigue	Rule out causes like anaemia, hypothyroidism, electrolyte imbalance
Post COVID cardio-respiratory syndrome	Cough, low grade fever, shortness of breath, chest pain,	Sudden increase in dyspnoea can be due to tension pneumothorax, pulmonary embolism, coronary artery disease or heart failure in patients recovered from COVID-19
Post COVID neuro-psychiatric syndrome	Headaches, anosmia, neurocognitive difficulties, insomnia, depression and other mental health conditions	In patients with acute onset neurological symptoms consider vasculitis, thrombosis or demyelination. Post COVID psychological issues have to be addressed properly.
Post COVID gastro-intestinal syndrome	Abdominal discomfort, diarrhea, constipation, vomiting,	GI symptoms can be a sequelae of the disease. Various drugs used during acute COVID, especially lopinavir/ritonavir produces GI symptoms
Post COVID hepato-biliary syndrome	Nausea, jaundice, deranged LFT	Drugs used in the treatment of COVID-19 like remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir and tocilizumab can cause hepatic impairment.
Post COVID musculo-skeletal syndrome	Muscle pains and weakness, arthralgia	May be due to disease, prolonged ICU care, neurological problems, myopathy or electrolyte imbalance. Usually subside during follow up. Inflammatory arthralgia has to be differentiated from other causes like RA, SLE
Post COVID thromboembolic syndrome	Depending upon the vascular territory of involvement breathlessness in PE, chest pain in CAD and limb weakness and neurological deficit in CVA	Early diagnosis and treatment is life saving. Follow the standard treatment protocol.
Post COVID multisystem inflammatory syndrome/post COVID autoimmune syndrome	Fever, gastrointestinal symptoms, rash, chest pain, palpitations	Elevated levels of markers of inflammation.
Post COVID genito-urinary symptoms	Proteinuria, haematuria, development of kidney injury	Endothelial dysfunction, coagulopathy, complement activation, direct effect of virus on kidney, sepsis and multi-organ dysfunction contribute to the development
Post COVID dermatological syndrome	Vesicular, maculopapular, urticarial, or chilblain-like lesions on the extremities (COVID toe)	

Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. Diabetes Metab Syndr. 2021 May-Jun;15(3):869-875. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33892403; PMCID: PMC8056514.

Khám tổng quát
Khai thác các triệu chứng

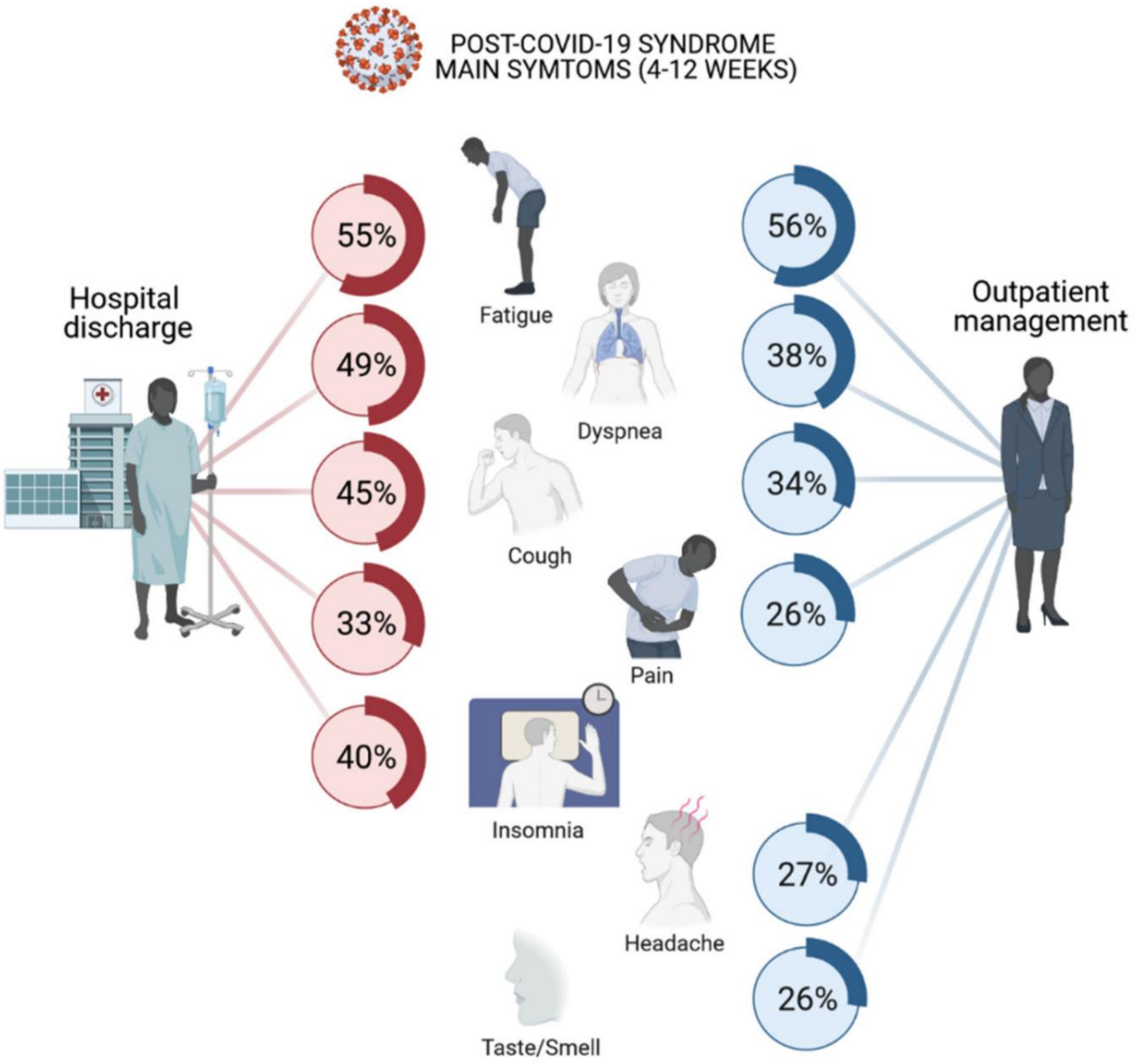


Figure 2. Prevalence of main symptoms in post-COVID-19 syndrome, hospitalized [40–50] or outpatients [51–56], evaluated between 4 and 12 weeks after diagnosis. The mean of the presentation of symptoms appears considering all the studies that contribute.

XÉT NGHIỆM

I. XN cơ bản (bắt buộc với tất cả các BN	
1	Đông máu cơ bản
2	Sinh hóa máu: Creatinine, Glucose, AST, ALT, GGT, Bil TP, Albumin, mỡ máu
3	Công thức máu
4	CRP
5	Ferritin
6	CD4
7	X quang phổi
8	Đo chức năng hô hấp
9	Siêu âm ổ bụng
10	TPT nước tiểu phát hiện protein niệu
II. XN khác (theo tình trạng cụ thể của BN)	
Đau ngực	Siêu âm tim, ĐTĐ…..
Ho kéo dài	Nội soi dạ dày, nội soi TMH….
Mệt mỏi, suy nhược	Điện giải đồ, khám dinh dưỡng, định lượng cortisol máu, CK…..
XN tự miễn	RF, …
…..	

TRÂN TRỌNG CẢM ƠN!