



# Covid-19-infektionen

Med början i Wuhan, Kina december 2019 har covid-19 (corona virus disease 2019) spridits ut över världen och orsakat en pandemi med stora medicinska, sociala och ekonomiska konsekvenser. I Sverige har akutsjukvården varit hårt belastad men antalet svårt sjuka har gradvis minskat under sommarmånaderna. Sjukdomen orsakas av ett nytt coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) som förutom feber och luftvägssymtom ofta ger upphov till neurologiska symtom. **Jan Lycke** och **Magnus Gisslén** ger här bakgrund till sjukdomen samt vilken neurologisk påverkan infektionen kan ge.





# och MS

Hos patienter med allvarlig covid-19 ses däremot ofta en mycket kraftig inflammation inte bara systemiskt utan även i CNS.

**SARS-CoV-2 infekterar humana** celler via ACE-2-receptorn med hjälp av serinproteaset TMPRSS2 och orsakar inflammatorisk nekrotisk celldöd. ACE-2 uttrycks i stor mängd på celler i luftvägarna, framför allt de alveolära typ II-cellerna, men även på celler i andra delar av kroppen, exempelvis tarmslemhinna. Även om ACE-2 finns i mindre mängd på celler i CNS är det fortfarande oklart om SARS-CoV-2 sprider sig till och infekterar celler i hjärnan. I de få studier som ännu är gjorda har man i enstaka fall hittat virus i små mängder i cerebrospinalvätska, men det finns inga hållpunkter för att hjärnhinneinflammation eller kraftigt påverkad blod-hjärnbarriär är vanligt förekommande. Hos patienter med allvarlig covid-19 ses däremot ofta en mycket kraftig inflammation inte bara systemiskt utan även i CNS.

Det har visat sig att tromboemboliska komplikationer är vanligt förekommande hos patienter med svår covid-19<sup>1</sup> och trombosprofylax ges därför frikostigt i princip till alla som läggs in på sjukhus. Remdesivir är det första godkända antivirala läkemedlet för behandling av covid-19 i Sverige och har visat positiv effekt om det ges relativt tidigt i sjukdomsförloppet. Hos sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov men inte behov av intensivvård och respiratorbehandling förkortade remdesivir signifikant vårdtid och mortalitet.<sup>2</sup> Hos patienter som blir kritiskt sjuka och behöver intensivvård, inträffar vanligtvis en kraftig försämring kliniskt omkring 8–12 dagar efter symtomdebut och i samband med denna försämring ses ofta kraftig inflammation med feber, låga nivåer av lymfocyter och högt CRP. I detta skede har kortikosteroidbehandling visat relativt god effekt med signifikant förbättrad överlevnad<sup>3</sup> och är nu en del av standardbehandling. Mortaliteten hos svårt sjuka patienter med covid-19 som intensivvårdas är cirka 20 procent i Sverige.

#### NEUROLOGISKA MANIFESTATIONER

Tidigare coronavirusinfektioner, SARS-CoV som huvudsakligen drabbade Asien 2002–2003 och Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) som var epidemisk i Mellanöstern 2012, kunde båda ge neurologisk påverkan. Epidemin med SARS-CoV orsakade encefaliter, stroke, och polyneuropatier och MERS-CoV gav encefaliter med medvetandepåverkan, epileptiska kramper, stroke och Guillain-Barré syndrom. SARS-CoV-2 kan i likhet med tidigare coronavi-

| Neurologisk påverkan  | Manifestation och komplikation               |
|-----------------------|----------------------------------------------|
| Centrala nervsystemet | Yrsel                                        |
|                       | Huvudvärk                                    |
|                       | Akut ischemisk stroke                        |
|                       | Medvetandepåverkan                           |
|                       | Tvärsmittmyelit                              |
|                       | Akut hemorragisk nekrotiserande encefalopati |
|                       | Encefalopati                                 |
|                       | Meningo-encefalit                            |
|                       | Epilepsi                                     |
|                       | Ataxi                                        |
| Perifera nervsystemet | Nedsatt luktsinne                            |

Tabell 1. Neurologiska manifestationer vid covid-19.

rusinfektioner också ge akut neurologisk påverkan framför allt i svårare fall men det har även uppmärksammats långdragna insufficiensstillstånd efter genomgången infektion med uttalad orkeslöshet, trötthet och kognitiv påverkan. Flera direkta och indirekta orsaker till det neurologiska engagemanget har identifierats; i) CNS-påverkan sekundär till hypoxi och hypotension, ii) encefaliter och meningoencefaliter, iii) mikro- och makrovaskulär trombotisering av CNS, samt iv) immunologiskt medierad sjukdom.

I en sammanställning från flera medicinska databaser identifierades 41 artiklar med rapporter om neurologiska manifestationer till covid-19.<sup>4</sup> Man fann att den vanligaste specifika neurologiska symtomen var fatigue 33,2 procent, anorexi 30,0 procent, dyspné 26,9 procent, myalgi 16 procent, huvudvärk 9,2 procent, yrsel 10 procent och konfusion 5,2 procent. I en retrospektiv fallstudie<sup>5</sup> från Wuhan rapporterades 214 patienter, 88 svårare och 126 mildare covid-19-fall och i en prospektiv fallstudie<sup>6</sup> från Frankrike beskrevs neurologiska tillstånd hos 58 patienter. Neurologisk påverkan rapporterades i 45,5 respektive 84 procent. Det finns en stor variation av neurologiska symtom från CNS och PNS vid covid-19-infektion [Tabell 1].<sup>7,8</sup>

#### NEUROLOGISKA UTREDNINGSFYND AV VID COVID-19

Patologiska fynd vid magnetkameraundersökning (MRI) är relativt vanligt vid svåra covid-19-fall med neurologiska manifestationer. Vanligast förefaller vara lesioner i mediala temporalloben, ischemisk stroke, utbredda eller isolerade mikrohämorrhagier i vit substans, multifokala icke-konfluerande högattenuerade lesioner i vit substans ibland med associerade hemorrhagier.<sup>9,10</sup> Blödningsinslag i lesionerna förefaller således vara vanligt. Vid utredning är däremot patologiska fynd vid rutinundersökning av cerebrospinalvätskan (CSV) ovan-

ligt. Man ser vanligtvis inte någon pleocytos, intratekal antikroppproduktion eller tecken på påverkan på blod-hjärnbarriären men däremot tecken på makrofag- mikrogliaktivering med kraftigt förhöjda nivåer av exempelvis neopterin och beta-2 mikroglobulin.<sup>11</sup> Förhöjda biokemiska markörer för astroglial (GFAP) och neuronal (NfL) skada är vanligt förekommande hos sjukhusvårdade patienter med covid-19.<sup>12</sup>

I en retrospektiv sammanställning av 43 fall, (29 PCR-konfirmerade, 8 sannolika, 6 misstänkta) varav 24 var män och 19 kvinnor, 16–85 år gamla, fann man 5 olika typer av neurologiska syndrom: encefalopati (n=10), neuroinflammatoriska syndrom (n=12), stroke (n=8), PNS-påverkan (n=7), och diverse neurologiska tillstånd (n=5).<sup>8</sup> Symtomatologi och utredningsfynd från studien sammanfattas i tabell 2.

#### RISKFAKTORER FÖR SVÅR COVID-19 VID MS

Det fanns initialt farhågor att patienter med MS och andra neuroinflammatoriska tillstånd som behandlas med immunosuppressiva läkemedel kunde löpa ökad risk att drabbas av svår covid-19. Under de gångna månaderna har en stor mängd rapporter visat att riskerna med de flesta sjukdomsmodifierande behandlingarna är låga och andra riskfaktorer förefaller ha större betydelse.

Vid pandemins start förelåg stor osäkerhet om patienter med autoimmuna sjukdomar och framför allt om immunmodulerande och immunosupprimerande behandling kunde öka risken för att drabbas av svår covid-19-sjukdom. Vi kan nu konkludera att MS inte ökar risken för svår covid-19 men komplikationer och samsjuklighet till MS kan öka risken. I en retrospektiv undersökning av 347 MS-patienter som drabbats av covid-19 fann man att svår covid-19-sjukdom var beroende associerad med funktionsförlust (EDSS), ålder, och obesitas men inte till vilken sjukdomsmodifierande behand-



ling patienten hade.<sup>13</sup> På Svenska MS-Sällskapets hemsida har vi till stor del följt Socialstyrelsens anvisningar avseende riskgrupper (www.mssallskapet.se).

#### RISKFAKTORER FÖR SVÅR COVID-19

- Högre ålder (>70 år). Ökande risk med stigande ålder
- Neurologisk sjukdom med svår funktionsförlust framför allt sådan som påverkar andningsfunktionen
- Aktiv cancersjukdom
- Hjärt-kärlsjukdom
- Lungsjukdom
- Diabetes mellitus
- Fetma (BMI>40)
- Gravida (sista trimestern)
- Annan allvarlig kronisk somatisk sjukdom

Några kända riskfaktorer för MS har också studerats vad gäller risken för svår covid-19. Låga D-vitaminnivåer ökar risken för MS. Vid covid-19 är studierna mer motstridiga och någon säker slutsats om D-vitaminnivåer har betydelse för covid-19-sjukdomens förlopp. Endast vid D-vitaminbrist kan substitution rekommenderas som protektiv behandling mot covid-19.<sup>14</sup> Rökning ger också en ökad risk för MS och ökar risken för svårare förlopp. Initialt misstänktes rökning öka risken för svår covid-19. Under senare tid har man uppmärksammat att rökare är underrepresenterade bland de som vårdats för svår covid-19 i flera länder. Man diskuterar om bindning till nikotin-acetylkolinreceptorer på perifer vävnad och immunceller kan minska cytokinfrisättningen från makrofager som misstänks vara en av orsakerna till svår covid-19.

#### SJUKDOMSMODIFIERANDE BEHANDLING

##### AV MS OCH RISKER FÖR SVÅR COVID-19

I det svenska neuroregistret (www.neuroreg.se) har covid-19-infektion kunnat registreras sedan våren 2020. På regist-

rets hemsida visar en uppdaterad sammanställning från 8 september att 203 MS-patienter haft covid-19 varav 42 krävt sjukhusvård och 13 intensivvård. Således en mycket liten del av de 17.611 som finns registrerade i neuroregistret. Av 5.758 rituximabbehandlade har 30 krävt sjukhusvård och 10 har behövt intensivvård. Rituximabbehandlingen förefaller således vara överrepresenterad bland de sjukdomsmodifierande behandlingarna. Detta är en effektiv behandling som används off-label, det vill säga saknar MS som indikation. Rituximab utgörs av monoklonala antikroppar vilka binder till CD20 vilket lyserar B-celler. Denna behandling har visat en något högre risk för svåra infektioner vid MS.<sup>15</sup> I en italiensk studie visades nyligen att anti-CD20-behandling med ocrelizumab eller rituximab ökade risken 2–3 gånger för svår covid-19.<sup>16</sup> Intressant var att interferon beta, som förutom sjukdomsmodifierande effekter också besitter antivirala egenskaper, halverade risken för svår covid-19. Man fann också att högdos metylprednisolon som gavs vid skov inom 1 månad från covid-19 ökade risken för allvarligt förlopp av covid-19 med 6 gånger.

I den senaste rekommendationen från Svenska MS-Sällskapet (www.mssallskapet) har riskerna för de olika sjukdomsmodifierande behandlingarna skattats. Fortfarande är inte det vetenskapliga underlaget eller erfarenheten tillräcklig utan rekommendationerna bygger på respektive behandlings verksamhetsmekanism och tidigare erfarenheter av risker. Den något ökade risken för svår covid-19 som associerats till anti-CD20-behandlingar som nu bekräftats förefaller emellertid vara verklig.

#### TROLIG AVSAKNAD AV RISKÖKNING

- Interferon beta, glatirameracetat och teriflunomid.
- Autolog blodstamcellstransplantation och alemtuzumab 2 år efter sista behandlingen och kladribin 1 år efter sista behandlingen förutsatt att antal lymfocyter (B- och T-celler)

|                           | Encefalopatier                                 | NIS                 | Stroke    | PNS                    | Diverse                                                                                                              |
|---------------------------|------------------------------------------------|---------------------|-----------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Syndrom och symtom</b> | Konfusion, desorientering, psykos, krampanfall | Encefalit, ADEM     | Stroke    | GBS, brachialis neurit | Myelopati, intrakraniell hypertension med bilateral abducens-pares, epilepsi, hjärnabscess, cerebrala mikrobldningar |
| <b>CSV</b>                | Normal                                         | 50% med patologi    |           | Uppgift saknas         | Uppgift saknas                                                                                                       |
| <b>MRI (DT)</b>           | Normal                                         | Varierande patologi | Infarkter |                        | Uppgift saknas                                                                                                       |
| <b>Övrig</b>              | EEG normal                                     |                     |           |                        |                                                                                                                      |

Tabell 2. Neurologiska utredningsfynd vid covid-19. NIS=Neuroinflammatoriska syndrom, PNS=Perifera nervsystemet, CVS=Cerebrospinal vätska, MRI=Magnetkameraundersökning, DT=Datortomografi, ADEM=Akut dissiminerad encefalomyelit.

normaliserats. Om inget oväntat tillstöter tillhör de som erhållit dessa immunrekonstitutionsterapier därefter inte längre en riskgrupp och allmänna rekommendationer gäller.

#### MÖJLIGEN LÅG RISKÖKNING VID BEHANDLING MED

- Dimetylfumarat, natalizumab, fingolimod, kladribin.

#### MÖJLIGEN NÅGOT HÖGRE RISK

- Anti-CD20 behandling med rituximab och ocrelizumab.

#### TROLIGEN HÖGRE RISK

- Nyligen påbörjad eller förnyad behandling med alemtuzumab samt AHST. Om behandling givits bör kontakter ut-  
anför hemmet undvikas under 3 månader.

#### SKOVBEHANDLING MED HÖGDOS STEROIDER

- Behovet av steroidbehandling får värderas utifrån skovets svårighetsgrad och rådande riskfaktorer.

#### SAMMANFATTNING

Covid-19 har visat sig ge neurologisk påverkan i betydligt högre grad än de tidigare coronavirusepidemierna SARS-CoV och MERS-CoV. De neurologiska manifestationerna av covid-19 föreligger både i CNS och PNS och stroke och neuroinflammatoriska tillstånd dominerar. Det finns en rad åtgärder och behandlingar som visat sig minska riskerna för svår covid-19. MS förefaller inte ge ökad risk för allvarligt covid-19-förlopp. Något ökad risk för svår covid-19 förefaller finnas för anti-CD20-behandlingar och högdos steroidbehandlingar skall användas restriktivt vid skov. De sjukdomsmodifierande behandlingarna påverkar i olika omfattning möjligheten att utveckla immunitet efter vaccination. Det förväntas finnas ett vaccin inom ett år och detta kan få konsekvenser för den fortsatta sjukdomsmodifierande behandlingen. I Sverige planeras en omfattande serologisk testning hösten 2020 av patienter med MS för att se på förekomsten av SARS-CoV-2-antikroppar, T-cellsimmunitet och effekter av de olika sjukdomsmodifierande behandlingarnas på den immunreaktivitet.

#### REFERENSER

1. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;56:173-7.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
3. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
4. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020.
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020.

6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70.

7. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8-12.

8. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020.

9. Kremer S, Lersy F, de Seze J, Ferre JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020:202222.

10. Chougar L, Shor N, Weiss N, Galanaud D, Leclercq D, Mathon B, et al. Retrospective Observational Study of Brain Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurological Manifestations. *Radiology*. 2020:202422.

11. Edén A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, Lindh M, Price RW, Zetterberg H, Gisslén M. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurological symptoms: a case series. *Neurology* 2020 [In press].

12. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, Price RW, Blennow K, Zetterberg H, Gisslén M. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020 Jun 16;10.1212/WNL.0000000000010111. doi: 10.1212/WNL.0000000000010111. [Online ahead of print].

13. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020.

14. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4).

15. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2019.

16. Sormani MP. Disease modifying therapies and Covid-19 severity in Multiple Sclerosis. *Lancet* 2020 [In press].



**JAN LYCKE**  
Professor, överläkare, neurologi, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset  
jan.lycke@neuro.gu.se



**MAGNUS GISSLÉN**  
Professor, överläkare, infektion, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset/Östra  
magnus.gisslen@infect.gu.se