

Narrative Review

Extrapulmonary Manifestations of Coronavirus Disease 2019: A Narrative Review



Ameneh Omid¹ , *Somayeh Shatizadeh Malekshahi² , Parsa Veisi²

1. Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
2. Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.



Citation: Omid A, Shatizadeh Malekshahi S, Veisi P. [Extrapulmonary Manifestations of Coronavirus Disease 2019: A Narrative Review (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 23(5):604-613. <https://doi.org/10.32598/JAMS.23.COV.6186.1>

<https://doi.org/10.32598/JAMS.23.COV.6186.1>



Article Info:

Received: 11 May 2020

Accepted: 05 Oct 2020

Available Online: 01 Dec 2020

Key words:

Pathogenicity, CO-VID-19, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Background and Aim Coronaviruses are a large family of viruses that are known to cause respiratory tract infections in humans. SARS-CoV-2 is a new type of this family initiated in late 2019 and its related disease is known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Common symptoms of COVID-19 include fever, dry cough, fatigue, myalgia, arthralgia and shortness of breath.

Methods & Materials In This narrative review a literature search was conducted in scientific databases including Google Scholar and PubMed to find studies published from December 2019 to May 10 2020 on the role the extrapulmonary manifestations of COVID-19.

Ethical Considerations Ethical issues (including plagiarism, misconduct, data fabrication, falsification, double publication or submission, redundancy) have been completely observed by the authors.

Results In addition to respiratory symptoms, involvement of various organs such as gastrointestinal tract, nervous system, skin, olfactory system, cardiovascular system, liver, kidney, and eyes was also reported. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 included anosmia, ageusia, skin rash, chickenpox-like blisters, acute cardiac failure with increased troponin levels, kidney inflammation and edema, common gastrointestinal symptoms (e.g. diarrhea, nausea and vomiting), elevated liver enzyme levels, neurological disorders (e.g. stroke), nonspecific symptoms (e.g. headache and dizziness), and decreased consciousness level.

Conclusion The hypothetical mechanisms of various organ involvements during COVID-19 include immune-mediated inflammation such as cytokine storm, respiratory dysfunction, hypoxemia, cellular damage, or combination of these mechanisms. Further studies should be conducted on the causes of various COVID-19-induced damages to determine the exact relationship between the pathogenesis, prognosis and severity of the disease.

Extended Abstract

1. Introduction

Coronaviruses are a large family of viruses that are known to cause respiratory infections in humans [1]. SARS-CoV-2 is a new type of this family that was initiated in late 2019 and its related disease is known as COVID-19 [4]. Symptoms

such as fever, cough, fatigue, muscle aches, joint pain, and shortness of breath have been reported as common symptoms of this virus [4, 7]. In addition to these symptoms, SARS-CoV-2 also affects various organs of the body such as the gastrointestinal tract, nervous system, skin, olfactory system, cardiovascular system, liver, kidneys and eyes. This study aims to provide comprehensive information on extrapulmonary complications of COVID-19 in order to develop control and intervention strategies.

* Corresponding Author:

Soamyeh Shatizadeh Malekshahi, PhD.

Address: Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 82883880

E-mail: s.shatizadeh@modares.ac.ir

2. Materials and Methods

This is a narrative review study. The literature search was conducted in databases such as PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar on studies published in English from December 2019 to May 10, 2020 using following keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, olfactory dysfunction, loss of taste, gastrointestinal disease, skin manifestations, cardiovascular disease, kidney disease, liver disease, neurological disorder, eye disease, thyroid disease, and diabetes complications. In the initial search, 1105 articles were yielded. After removing duplicates and evaluating their titles and abstracts, 32 articles were selected for the review.

3. Results

SARS-CoV-2 can cause neurological manifestations from relatively specific symptoms such as anosmia, ageusia, myopathy and stroke to nonspecific symptoms such as headache, dizziness, loss of consciousness or seizures [30]. Studies on COVID-19 patients have also reported common gastrointestinal symptoms, such as diarrhea, nausea, and vomiting [14]. Another reported rare symptom is a skin rash in the form of erythematous, chronic urticaria, and chickenpox-like blisters that occur without itching or slight itching in the trunk [16]. Acute heart failure has been reported as the most common heart disease in COVID-19 cases. Other diseases are myocarditis and cardiac arrest [20]. Recent reports indicate acute renal failure in patients with COVID-19, and hypothetical mechanisms have been proposed, including sepsis leading to cytokine storm or direct cell damage by SARS-CoV-2 [23]. Liver damage in these patients may be directly related to viral infection of the liver cells, immune-mediated inflammation such as cytokine storm, and hypoxia caused by pneumonia [28, 29]. There is a two-way relationship between COVID-19 and diabetes; diabetes is associated with an increased risk of severe COVID-19. On the other hand, sudden diabetes and severe metabolic complications of diabetes, such as diabetic ketoacidosis, for which very high doses of insulin are needed, have also been observed in patients with COVID-19 [37].

4. Discussion and Conclusion

The results of this review study showed that the complications of COVID-19 are not limited to the lungs, but can go beyond and affect other organs. There have been numerous reports of systemic consequences of COVID-19. Awareness of the effects of SARS-CoV-2 infection outside the airways can be important in the management of patients with underlying diseases. Due to the novelty of COVID-19, information in this field is constantly updated and increased,

and the mechanisms associated with the complications are not yet fully clear. Further studies should be performed on the various damages caused by COVID-19 to determine the exact relationship between the pathogenesis, prognosis and severity of the disease.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This article is a meta-analysis with no human or animal sample.

Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Authors' contributions

Conceptualization, writing – original draft: Somayeh Shatizadeh Malekshahi; Research: Somayeh Shatizadeh Malekshahi, Ameneh Omidi and Parsa Veisi; Edited and writing – original draft: Somayeh Shatizadeh Malekshahi and Ameneh Omidi.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank all colleagues in the Department of Virology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.

This Page Intentionally Left Blank

مقاله مروری

تظاهرات خارج ریوی بیماری کووید ۱۹: مقاله مروری روایتی

آمنه امید^۱، سیمیه شاطی زاده ملک‌شاهی^۲، پارسا ویسی^۲

۱. گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۲. گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۲ اردیبهشت ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۴ مهر ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ آذر ۱۳۹۹

زمینه و هدف: کروناویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها هستند که در انسان عمدتاً به عنوان عوامل ایجادکننده عفونت‌های دستگاه تنفسی شناخته می‌شوند. SARS-CoV-2 نوعی جدید از این خانواده است که در اواخر سال ۲۰۱۹ در جهان معرفی شده و بیماری مرتبط با آن تحت عنوان کووید ۱۹ نام‌گذاری شده است. علائمی چون تب، سرفه، خستگی، درد عضلانی، درد مفاصل و تنگی نفس به عنوان علائم رایج ناشی از بیماری‌زایی این ویروس گزارش شده‌اند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری روایتی، با استفاده از مقالات مرتبط با علائم خارج ریوی ایجادشده توسط SARS-CoV-2 در پایگاه‌های علمی معتبر انگلیسی در بازه زمانی دسامبر ۲۰۱۹ تا ۱۰ می ۲۰۲۰ انجام شد.

ملاحظات اخلاقی: موضوعات اخلاقی (از جمله سرقت ادبی و اجتناب از سوء رفتار، داده‌سازی، جعل، انتشار یا ارسال هم‌زمان مقاله برای نشریات دیگر) توسط نویسندگان کاملاً رعایت شده است.

یافته‌ها: علاوه بر علائم تنفسی، درگیری ارگان‌های مختلف بدن از قبیل دستگاه گوارشی، سیستم عصبی، پوست، سیستم بویایی، سیستم قلبی عروقی، کبد، کلیه و چشم نیز طی بیماری کووید ۱۹ وجود دارد. از عوارض خارج ریوی می‌توان به از بین رفتن حس بویایی، از بین رفتن حس چشایی، بثورات پوستی به شکل اریتماتوز، کهیر گسترده و تاول‌های شبه آبله‌مرغان، آسیب حاد قلبی همراه با بالا رفتن قابل توجه سطح تروپونین‌های قلبی، التهاب و ادم کلیوی، علائم معمول دستگاه گوارشی مانند اسهال، تهوع و استفراغ، بالا رفتن سطوح آنزیم‌های کبدی، عوارض عصبی از قبیل سکنه مغزی تا علائم غیراختصاصی مانند سردرد، سرگیجه و کاهش سطح هوشیاری اشاره نمود.

نتیجه‌گیری: مکانیسم‌های فرضی درگیری اندام‌های مختلف شامل التهاب با واسطه ایمنی مانند طوفان سیتوکینی، اختلال عملکرد تنفسی و هیپوکسمی ناشی از بیماری کووید ۱۹، آسیب مستقیم سلولی به واسطه SARS-CoV-2 یا ترکیبی از این مکانیسم‌ها هستند. مطالعات بیشتری باید در مورد دلایل آسیب‌های مختلف ایجادشده به واسطه کووید ۱۹ صورت گیرد تا ارتباط دقیق با پاتوژن، پیش‌آگهی و شدت بیماری مشخص شود.

کلیدواژه‌ها:

بیماری‌زایی، کووید ۱۹، کروناویروس سارس-۲

مقدمه

کروناویروس‌های آلوده‌کننده انسان تحت نام‌های SARS-CoV و MERS-CoV و SARS-CoV-2 با عفونت‌های شدید تنفسی و مرگ‌ومیر همراه هستند [۲، ۳]. SARS-CoV-2 نوعی جدید از این خانواده است که در اواخر سال ۲۰۱۹ در جهان معرفی شده و بیماری مرتبط با آن تحت عنوان کووید ۱۹ نام‌گذاری شده است [۴]. این ویروس جزء ویروس‌های پوشش‌دار با ژنومی از نوع ریبونوکلیک‌اسید (RNA) تک‌رشته‌ای است و از گیرنده سلولی «آنزیم مبدل آنژیوتانسین-۲» جهت ورود به سلول‌های هدف استفاده می‌کند [۵]. این کروناویروس که به طور کارآمد

کروناویروس‌ها خانواده بزرگی از ویروس‌ها هستند که در انسان عمدتاً به عنوان عوامل ایجادکننده عفونت‌های دستگاه تنفسی اعم از سرماخوردگی تا بیماری‌های جدی‌تر تنفسی مانند ذات‌الریه، برونشیت و سندرم دیسترس حاد تنفسی^۱ شناخته می‌شوند [۱]. از هفت نوع مختلف کروناویروس که روی انسان‌ها تأثیر می‌گذارند، چهار نوع از آن‌ها بسیار رایج‌اند و اغلب افراد حداقل یکی از آن‌ها را در طول زندگی تجربه می‌کنند. سه نوع دیگر از

2. ACE 2

1. ARDS

* نویسنده مسئول:

دکتر سیمیه شاطی زاده ملک‌شاهی

نشانی: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ویروس‌شناسی.

تلفن: +۹۸ (۲۱) ۸۲۸۸۳۸۸۰

پست الکترونیکی: s.shatizadeh@modares.ac.ir

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 [۸]. تصور می‌شود که کروناویروس‌های رایج، ۱۰-۱۵ درصد از موارد را شامل می‌شوند. بنابراین جای تعجب نیست که SARS-CoV-2 نیز باعث ایجاد آنوسمی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شود، اما پاتوژنز دقیق آن مشخص نیست [۹]. احتمال می‌رود که آسیب ایجادشده توسط SARS-CoV-2 در سطح نوروپپتیلوم بویایی موجود در سقف حفره بینی یا در مسیرهای بویایی مرکزی رخ دهد [۱۰]. چند سناریوی احتمالی در این زمینه وجود دارد: در یک سناریو، SARS-CoV-2 می‌تواند پوشش داخلی حفره بینی را آلوده کند و باعث التهاب موضعی شود، سپس التهاب ایجادشده در بینی، از رسیدن بو به گیرنده‌های بویایی جلوگیری کند، همان‌گونه که در بیماری رینوسینوزیت مزمن، التهاب مزمن سینوس‌ها و حفره 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 [۱۱]. اگر این سلول‌ها آلوده شوند، قادر به تولید سیگنال نیستند و فرد به طور موقت حس بویایی خود را از دست می‌دهد؛ چرا که بدن سلول‌های گیرنده بویایی را هر سی تا شصت روز جایگزین می‌کند. همچنین از نظر تئوری، ویروس‌ها می‌توانند از صفحه غربالی استخوان آتموئید که در سقف بینی قرار دارد عبور کنند و به پیاز بویایی که جزو ساختارهای تحتانی مغز و محل پردازش اطلاعات بویایی است اینفیلتره شده و باعث آسیب به آن ناحیه عصبی و در نهایت اختلال بویایی شوند [۱۲]. زمان شروع علائم بویایی در بیماران کووید ۱۹ متفاوت است. به طوری که در بعضی 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 تأیید این فرضیه‌ها وجود ندارد و نیاز به تحقیقات جامع‌تری است [۱۳].

از بین رفتن حس چشایی^۴

از بین رفتن حس بویایی می‌تواند با از بین رفتن حس چشایی نیز همراه باشد. از آنجایی که حس بویایی تأثیر زیادی در توانایی تشخیص طعم دارد، بنابراین از بین رفتن حس بویایی می‌تواند حس چشایی را نیز تحت تأثیر قرار دهد و افراد مبتلا به کووید ۱۹ از دست دادن حس چشایی را تجربه کنند. با توجه به اینکه گیرنده‌های شیمیایی درک حس شوری، شیرینی، ترشی و تلخی غذا روی زبان قرار دارند، بنابراین به نظر می‌رسد عدم احساس طعم غذا توسط افراد، عمدتاً به طور ثانویه به دلیل از بین رفتن حس بویایی در آن‌هاست [۹].

در دستگاه تنفسی فوقانی تکثیر می‌یابد به سلول‌های واقع در دستگاه تنفسی تحتانی نیز گرایش داشته و با تکثیر در این نواحی منجر به بروز ضایعه در دستگاه تنفسی تحتانی می‌شود. تقریباً ۸۱ درصد از بیمارانی که به کووید ۱۹ مبتلا می‌شوند، علائم خفیف از خود نشان داده و در ۱۴ درصد از موارد، فرد مبتلا علائم شدیدی را از خود نشان می‌دهد که شامل ذات‌الریه و تنگی نفس است. در ۵ درصد از موارد نیز وضعیت بیمار به سمت وخامت پیش رفته که با نارسایی تنفسی، شوک عفونی و نارسایی در سایر ارگان‌های بدن همراه است [۶]. 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 تأییدشده بالینی ناشی از بیماری‌زایی این ویروس گزارش شده‌اند [۷، ۴]. اما علاوه بر این علائم، SARS-CoV-2 ارگان‌های مختلف بدن از قبیل دستگاه گوارشی، سیستم عصبی، پوست، سیستم بویایی، سیستم قلبی عروقی، کبد، کلیه و چشم را نیز درگیر می‌کند که در ادامه به این اثرات خارج ریوی خواهیم پرداخت. این مطالعه با هدف ارائه اطلاعات جامع در مورد عوارض خارج ریوی ایجادشده طی ابتلا به بیماری نوپدید کووید ۱۹ جهت کمک به درک کلی ابعاد گسترده این بیماری به منظور توسعه استراتژی‌های کنترلی و مداخله‌ای انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری روایتی با استفاده از مقالات مرتبط موجود در پایگاه‌های علمی معتبر انگلیسی مانند پاب‌مد، اسکوپوس، ساینس دایرکت، گوگل اسکولار در بازه زمانی دسامبر ۲۰۱۹ تا ۱۰ می ۲۰۲۰ انجام شد. واژگان مورد جست‌وجو عبارت بودند از: کووید ۱۹، SARS-CoV-2، اختلال بویایی، از بین رفتن حس چشایی، بیماری دستگاه گوارشی، تظاهرات پوستی، بیماری قلبی عروقی، بیماری کلیوی، بیماری کبدی، اختلال عصبی، بیماری چشمی، بیماری تیروئید، عارضه دیابت که در پایگاه‌های لاتین معادل لاتین آن‌ها مورد جست‌وجو قرار گرفت. در جست‌وجوی اولیه، ۱۱۰۵ مقاله استخراج شد که پس از حذف موارد تکراری و ارزیابی عنوان و چکیده، ۳۲ مقاله با شرایط لازم برای شرکت در مطالعه حاضر برگزیده شدند و نتیجه‌گیری کلی بر اساس اطلاعات موجود در مقالات مختلف انتخاب شده انجام شد.

یافته‌ها

در این بخش اثرات مختلف خارج ریوی کووید ۱۹ و مکانیسم‌های احتمالی دخیل در عوارض ایجادشده مطرح می‌شوند.

اختلال بویایی^۳

4. Ageusia

3. Anosmia

بیماری دستگاه گوارشی^۵

در بررسی‌های انجام‌شده در بیماران کووید ۱۹ بروز علائم معمول دستگاه گوارش مانند اسهال، تهوع و استفراغ گزارش شده است [۱۴]. طبق یافته‌های یک مطالعه مروری، بی‌اشتهایی شایع‌ترین علامت گوارشی در بزرگسالان (۳۹/۹-۵۲/۲ درصد) بود، در حالی که اسهال به عنوان شایع‌ترین علامت هم در بزرگسالان و هم در کودکان (۲-۴۹/۵ درصد) گزارش شد و استفراغ در کودکان (۳/۶-۱۵/۹ درصد) نسبت به بالغین (۶/۵-۶۶/۷ درصد) از شیوع بیشتری برخوردار بود. خون‌ریزی دستگاه گوارش در ۴-۱۳/۷ درصد موارد گزارش شد. درد شکمی (۲/۲-۶ درصد) در بیماران با وضعیت بحرانی شایع‌تر بود. این‌طور تصور می‌شود که به علت هیپوکسمی طولانی‌مدت، نکرور سلولی ناشی از هیپوکسمی بافت ممکن است باعث آسیب به سلول‌های مخاطی دستگاه گوارش شود و در نتیجه باعث زخم و خون‌ریزی به وجود آید [۱۵].

تظاهرات پوستی^۶

یکی از علائم نادر گزارش‌شده در بیماران کووید ۱۹ بثورات پوستی است. بثورات پوستی گزارش‌شده به شکل اریتماتوز، کهیر گسترده و تاول‌های شبه آبله‌مرغان بوده که بدون خارش یا با خارش اندک در ناحیه تنه افراد رخ می‌دهد [۱۶]. معمولاً این ضایعات در طی چند روز بهبود می‌یابند و ارتباطی بین آن‌ها و شدت بیماری گزارش نشده است. مواردی از آکروسیانوز و گانگرن (قانقاریا) خشک نیز گزارش شده است [۱۷]. تظاهرات پوستی در مواردی هم به شکل «لیودو رتیکولولاریس»^۷ بوده است. احتمال می‌رود میکروترومبوزهایی که در سایر ارگان‌ها مانند سیستم قلبی ریوی به وقوع می‌پیوندند، باعث این تظاهرات پوستی شوند که به صورت لیودو رتیکولولاریس زودگذر در موارد خفیف بیماری تا آکروسیانوز در موارد شدید بیماری بروز می‌کند [۱۸]. تصور می‌شود پاسخ ایمنی به عفونت باعث اتساع عروق می‌شود [۱۷]. هنوز مشخص نیست که آیا علائم پوستی پیامد ثانویه عفونت تنفسی است یا به دلیل عفونت پوست اتفاق می‌افتد. احتمالاً ترکیبی از این مکانیسم‌ها در این فرایند دخالت دارند. بررسی بافتی بثورات، شمارش پلاکت‌ها، مطالعات انعقادی و ارزیابی محصولات تخریب فیبرین در این بیماران روشن‌کننده خواهد بود

بیماری قلبی عروقی^۸

تظاهرات قلبی عروقی ناشی از عفونت SARS-CoV-2 که تقریباً در ۸ تا ۱۲ درصد بیماران کووید ۱۹ بروز می‌کند، نگرانی

قابل توجهی را ایجاد کرده است [۱۹]. 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. سایر گزارش‌های منتشرشده حاکی از وجود میوکاردیت و ایست قلبی است [۲۰]. به نظر می‌رسد متداول‌ترین مکانیسم‌های مسئول آسیب در عضله قلبی ناشی از درگیری مستقیم سلول‌های عضله قلبی (کاردیومیوسیت‌ها) با SARS-CoV-2 [۲۱] و التهاب با واسطه ایمنی مانند طوفان سیتوکینی باشند [۲۰]. در سیستم قلبی عروقی همانند سیستم ریوی، گیرنده SARS-CoV-2 به نام ACE2 بیان می‌شود، بنابراین بیان این گیرنده و مسیرهای سیگنالینگ مربوط به آن به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی آسیب عضله قلبی در عفونت با این ویروس مطرح می‌شود [۲۲]. اختلال عملکرد تنفسی و هیپوکسمی ناشی از بیماری کووید ۱۹ نیز می‌تواند باعث آسیب به عضله قلب شود [۲۳]. در افرادی که دارای بیماری زمینه‌ای قلبی عروقی هستند یا آن‌هایی که به دنبال ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 دچار آسیب حاد قلبی می‌شوند اغلب شدت علائم افزایش می‌یابد و این افراد دارای پیش‌آگهی ضعیفی هستند. همچنین بسیاری از داروهای ضدویروسی می‌توانند باعث نارسایی قلبی، آریتمی یا سایر اختلالات قلبی عروقی شوند؛ بنابراین در طول درمان کووید ۱۹، به‌ویژه 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 [۲۲].

بیماری کلیوی^۹

گزارش‌های اولیه حاکی از شیوع پائین آسیب حاد کلیوی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بودند [۲۴، ۲۵]. اما اخیراً فراوانی بالاتری از آسیب‌های کلیوی گزارش شده است. در یک مطالعه از ۵۹ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ مشخص شد 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 [۲۶]. کاهش دانسیته کلیه در تصاویر سی‌تی‌اسکن که نشان‌دهنده التهاب و ادم در کلیه است نیز در برخی از افراد مشاهده شده است [۲۳]. اخیراً گزارشی مبنی بر وجود خون در ادرار، نیتروژن اوره در خون و کراتینین سرمی بالا ارائه شده است [۲۷]. مکانیسم دقیق درگیری کلیه مشخص نیست، با این حال مکانیسم‌های فرضی شامل سپسیس که منجر به طوفان سیتوکینی شده یا آسیب مستقیم سلولی به واسطه SARS-CoV-2 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 [۲۳].

5. Gastrointestinal disease
6. Skin manifestation
7. Livedo reticularis
8. Cardiovascular disease

9. Kidney disease

بیماری کبدی^{۱۰}

TT3 و TSH پائین هستند و میزان کاهش در سطح TSH و TT3 آن‌ها با شدت بیماری کووید ۱۹ ارتباط مثبت دارد. با توجه به این مسئله که سطح TSH سرمی بیماران مبتلا به فرم شدید کووید ۱۹ در مقایسه با بیماران مبتلا به پنومونی غیر کووید ۱۹ به طور قابل توجهی پائین تر است، ممکن است نشان‌دهنده تأثیر منحصر به فرد کووید ۱۹ بر سلول‌های ترشح‌کننده TSH باشد. دو مکانیسم ممکن است منجر به ایجاد این تغییرات شوند؛ یکی تأثیر مستقیم ویروس بر سلول‌های هیپوفیز و دیگری تأثیر غیرمستقیم که در آن تغییرات سیستمیک مختلف مانند فعال‌سازی سیتوکین‌های مختلف پیش‌التهابی ناشی از عفونت ویروس یا درمان آن منجر به تغییرات هورمونی در محور هیپوفیز غدد درون‌ریز می‌شود [۳۳]. بعد از گزارش تیروئیدیت تحت حاد به عنوان یک بیماری التهابی تیروئید خودمحدودشونده در افراد مبتلا به کووید ۱۹، توصیه می‌شود پزشکان در مورد احتمال بروز این تظاهرات بالینی مربوط به آلودگی با SARS-CoV-2 هشیار باشند [۳۴-۳۶].

عارضه دیابت^{۱۴}

بین کووید ۱۹ و دیابت رابطه دوطرفه وجود دارد. از یک طرف دیابت با افزایش خطر ابتلا به کووید ۱۹ شدید همراه است و از طرف دیگر، دیابت ناگهانی و عوارض متابولیک شدید دیابت از قبیل کتواسیدوز دیابتی که دوزهای بسیار بالای انسولین برای آن‌ها مجاز است، در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مشاهده شده است. بر اساس مشاهده افرادی که پس از آلوده شدن به SARS-CoV-2 خود به خود به دیابت مبتلا شده‌اند [۳۷] یا افرادی که با قند و کتون بسیار بالای خون به بیمارستان مراجعه کرده‌اند [۳۸]، محققان پیشنهاد می‌کنند که دیابت فقط افراد را در برابر SARS-CoV-2 آسیب‌پذیر نمی‌کند، بلکه ممکن است این ویروس در برخی افراد وقوع دیابت را نیز تحریک کند [۳۹]. این ویروس می‌تواند یک حالت التهابی شدید ایجاد کند که توانایی پانکراس جهت آزادسازی انسولین را مختل کرده و توانایی کبد و عضلات را در تشخیص هورمون کاهش دهد. با این حال، هنوز مشخص نیست آیا تغییرات متابولیسم گلوکز در این بیماران به شکل پایدار باقی می‌ماند یا طی برطرف شدن عفونت، از بین می‌رود. به علاوه مشخص نیست آیا این دیابت از نوع ۱، نوع ۲ یا نوع جدیدی از دیابت است. پاسخ به این سؤالات به منظور اطلاع سریع از مراقبت‌های بالینی، پیگیری و نظارت بر بیماران مبتلا در اولویت است.

حوادث مغزی عروقی^{۱۵}

در گزارشات مطرح شده است که صدمات مغزی عروقی غالباً در بیمارانی که پنومونی شدید و اختلال در چندین ارگان دارند،

-
14. Diabetes complication
 15. Cerebrovascular accident

طبق شواهد موجود، ۲-۱۱ درصد از بیماران کووید ۱۹ به بیماری‌های کبدی دچار می‌شوند و در ۱۴-۵۳ درصد موارد سطوح غیرطبیعی از آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) در طول پیشرفت بیماری وجود دارد. آسیب کبد در موارد خفیف کووید ۱۹ غالباً گذراست 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 هیپوکسی ناشی از پنومونی باشد. به علاوه ممکن است آسیب کبدی به دلیل سمیت ناشی از دارو باشد و در بیماران مبتلا به فرم بحرانی کووید ۱۹ به نارسایی کبدی منتهی شود [۲۹، ۲۸].

اختلال عصبی^{۱۱}

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 سکنه مغزی تا علائم غیراختصاصی مانند سردرد، سرگیجه، کاهش سطح هوشیاری یا تشنج متغیر هستند [۳۰].

بیماری چشمی^{۱۲}

اگرچه انتقال ویروس از انسان به انسان عمدتاً از طریق قطرات تنفسی صورت می‌گیرد، اما SARS-CoV-2 در مایعات دیگر بدن نیز شناسایی شده است. شواهد حاکی از آن است که ترشحات ملتحمه و اشک بیماران مبتلا به عفونت کووید ۱۹ می‌تواند حاوی RNA ژنومی ویروس باشد [۳۱، ۳۲]. 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 کنند [۷].

بیماری تیروئید^{۱۳}

طبق شواهد موجود، بیماران مبتلا به کووید ۱۹ دارای سطح

10. Liver disease
11. Neurological disorder
12. Eye disease
13. Thyroid disease

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و نگارش پیش‌نویس: سمیه شاطی زاده ملک‌شاهی؛ تحقیق و بررسی: سمیه شاطی زاده ملک‌شاهی، آمنه امیدی و پارسا ویسی؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: سمیه شاطی زاده ملک‌شاهی و آمنه امیدی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافع در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان از همکاران گروه ویروس‌شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تشکر می‌کنند.

ایجاد می‌شود و این افراد پیامد بسیار ضعیفی دارند. اما شواهد نشان می‌دهد سکنه مغزی در افراد بالغ کمتر از ۵۰ سال مبتلا به کووید ۱۹ که حتی ریسک فاکتورهای حوادث مغزی عروقی را نداشته‌اند نیز مشاهده شده است. از طرف دیگر تظاهرات بالینی و پیامد بیماری که سکنه مغزی همراه با بیماری کووید ۱۹ دارند، نسبت به بیماری که کووید ۱۹ ندارند، بسیار بدتر است [۴۰]. در ارتباط با پاتوفیزیولوژی صدمات مغزی عروقی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ موارد متعددی مطرح می‌شود. نتایج اتوپسی بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نشان داد بافت مغز آن‌ها پر خون و ادماتوز بوده و برخی از نورون‌ها دژنره شده بودند [۴۱]. گزارشات حاکی از این است که بیماری کووید ۱۹ به طور پیشرونده‌ای با افزایش هیپروکواگولوتاسیون همراه بوده که این امر منجر به عوارض عصبی عروقی می‌شود. سایر مکانیسم‌ها شامل نوروتروپیسیم و ویروسی، هیپوکسی، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب است، به طوری که در بسیاری از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مارکرهای التهابی مانند دی دایمر و اینترلوکین-۶ افزایش می‌یابد. از طرف دیگر به نظر می‌رسد در مواردی هم که اتیولوژی سکنه مغزی ناشناخته است، ویروس به طور مستقیم ایفای نقش می‌کند [۴۲]. به هر حال به دلیل اینکه هنوز سؤالات متعددی در ارتباط با همراهی بیماری کووید ۱۹ با صدمات مغزی عروقی وجود دارد و مکانیسم‌های سکنه مغزی در این بیماران ناشناخته است، بایستی بررسی‌های بیشتری در این زمینه صورت بگیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مقاله مروری نشان می‌دهد عواقب بیماری کووید ۱۹ محدود به ریه نیست، بلکه می‌تواند فراتر بوده و اندام‌هایی غیر از ریه را تحت تأثیر قرار دهد. گزارشات متعددی در رابطه با عواقب سیستمیک عفونت با SARS-CoV-2 به طور مداوم در حال انتشار است. آگاهی از اثرات عفونت SARS-CoV-2 در خارج از مجاری تنفسی در مدیریت بیماری که دارای بیماری زمینه‌ای هستند می‌تواند حائز اهمیت باشد.

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به این موضوع اشاره کرد که به دلیل نوپدید بودن بیماری کووید ۱۹ و جدید بودن موضوع مورد بررسی، اطلاعات در این زمینه مرتباً در حال به‌روزرسانی و افزایش است و مکانیسم‌های مرتبط با عوارض ایجادشده طی ابتلا هنوز به طور کامل شناخته نشده‌اند. مطالعات بیشتری باید در مورد دلایل آسیب‌های مختلف ایجادشده به واسطه کووید ۱۹ صورت گیرد تا ارتباط دقیق با پاتوژن، پیش‌آگهی و شدت بیماری مشخص شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله از نوع فراتحلیل است و نمونه انسانی و حیوانی نداشته است.

References

- [1] Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24(6):490-502. [DOI:10.1016/j.tim.2016.03.003]
- [2] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5):529-39. [DOI:10.1007/s00281-017-0629-x]
- [3] Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020; 35(5):1545-49. [DOI:10.1007/s11606-020-05762-w] [PMCID]
- [4] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Ag.* 2020; 55(3):105924. [DOI:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924]
- [5] Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(4):119-4. [DOI:10.3345/cep.2020.00493]
- [6] Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(5):355-8. [DOI:10.1097/INF.0000000000002660]
- [7] Ganji A, Mosayebi G, Khaki M, Ghazavi A. [A review of the 2019 novel Coronavirus (Covid-19): Immunopathogenesis, molecular biology and clinical aspects (Persian)]. *J Arak Uni Med Sci.* 2020; 23(1):8-21. [DOI:10.32598/JAMS.23.1.51.5]
- [8] Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections, in Taste and Smell. *Adv Otorhinolaryngol.* 2006; 63:125-32. [DOI:10.1159/000093758]
- [9] Machado C, Gutierrez JV. Anosmia and ageusia as initial or unique symptoms after sars-cov-2 virus infection. *Preprints.* 2020. [DOI:10.20944/preprints202004.0272.v1]
- [10] Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of olfactory disorders and potential treatment strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2016; 4(2):115-21. [DOI:10.1007/s40136-016-0113-5]
- [11] Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Landis BN, Carleton A, Rodriguez I. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. *BioRxiv.* 2020; Preprint. [DOI:10.1101/2020.03.31.013268]
- [12] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11(7):995-8. [DOI:10.1021/acscchemneuro.0c00122]
- [13] Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *Med J Islam Repub Iran.* 2020; 34(1):446-52. [DOI:10.34171/mjiri.34.62]
- [14] Wang L, Gao YH, Lou LL, Zhang GJ. The clinical dynamics of 18 cases of COVID-19 outside of Wuhan, China. *Eur Respir J.* 2020; 55(4):2000398. [DOI:10.1183/13993003.00398-2020]
- [15] Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(9):843-51. [DOI:10.1111/apt.15731]
- [16] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5):e212-3. [DOI:10.1111/jdv.16387].
- [17] Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020; 98(2):75-81. [DOI:10.1016/j.jdermsci.2020.04.011]
- [18] Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(2):700. [DOI:10.1016/j.jaad.2020.04.018]
- [19] Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(3):247-50. [DOI:10.1016/j.dsx.2020.03.013] [PMCID]
- [20] Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: Could we "Notch" the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol.* 2020; 115(3):31. [DOI:10.1007/s00395-020-0791-5]
- [21] Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2020; 309:70-7. [DOI:10.1016/j.ijcard.2020.03.063]
- [22] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(5):259-60. [DOI:10.1038/s41569-020-0360-5] [PMCID]
- [23] Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020; 97(5):824-8. [DOI:10.1016/j.kint.2020.03.001]
- [24] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11):1061-9. [DOI:10.1001/jama.2020.1585].
- [25] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-3. [DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7]
- [26] Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients. *MedRxiv.* 2020; Preprint. [DOI: 10.1101/2020.02.08.20021212].
- [27] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int.* 2020; 97(5):829-38. [DOI:10.1016/j.kint.2020.03.005] [PMCID]
- [28] Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(5):428-30. [DOI:10.1016/S2468-1253(20)30057-1]
- [29] Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020; 40(6):1278-81. [DOI:10.1111/liv.14470]
- [30] Pleasure SJ, Green AJ, Josephson SA. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):679-80. [DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1065]
- [31] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5):575-8. [DOI:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291].

- [32] Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020; 92(6):589-94. [DOI:10.1002/jmv.25725]
- [33] Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: A retrospective study. *Thyroid*. 2020; 31(1):8-11. [DOI:10.1089/thy.2020.0363].
- [34] Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgro D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(7):dgaa276. [DOI:10.1210/clinem/dgaa276]
- [35] Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: An endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2020. [DOI:10.1007/s42000-020-00230-w] [PMCID]
- [36] Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: A potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(8):1171-2 [DOI:10.1007/s40618-020-01312-7]
- [37] Chee YJ, Huey Ng SJ, Yeoh E. Reply to comments on Letter to the Editor—Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020; 166:108305. [DOI:10.1016/j.diabres.2020.108305]
- [38] Li J, Wang X, Chen J, Zue X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10):1935-41. [DOI:10.1111/dom.14057]
- [39] Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(8):789-90. [DOI:10.1056/NEJMc2018688]
- [40] Altable M, de la Serna JM. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? *Brain Behav Immun Health*. 2020; 6:100092. [DOI:10.1016/j.bbih.2020.100092] [PMCID]
- [41] 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; 77(6):683-90. [DOI:10.1001/jama-neurol.2020.1127]
- [42] Reddy ST, Garg T, Shah C, Nascimento FA, Imran R, Kan P, et al. Cerebrovascular disease in patients with covid-19: A review of the literature and case series. *Case Reports in Neurol*. 2020; 12(2):199-209. [DOI:10.1159/000508958] [PMCID]