

COVID-19 a akútna končatinová ischémia – kazuistika

MUDr. Adriana Macková¹, MUDr. Marián Leško¹, MUDr. Dávid Durkáč¹, MUDr. Miloslav Šimko², MUDr. Pavol Priester²

¹Oddelenie cievnej chirurgie FNŠP J. A. Reimana Prešov

²Rádiologické oddelenie FNŠP J. A. Reimana Prešov

Infekcia koronavírusom SARS-CoV-2 sa môže manifestovať mnohými klinickými príznakmi, medziiným aj arteriálnou trombózou a akútnou končatinovou ischémiou (ALI). V etiopatogenéze sa pravdepodobne uplatňuje vírusové poškodenie endotelu, endotelálna dysfunkcia, systémová zápalová reakcia organizmu, ako aj hyperkoagulačný stav asociovaný s COVID-19. Konkomitantná koagulopatia výrazne zhoršuje prognózu chorých a zvyšuje celkovú mortalitu.

Na oddelení cievnej chirurgie FNŠP Prešov sme počas 2. vlny pandémie v čase od októbra 2020 do marca 2021 ošetrili 5 pacientov s prebiehajúcou COVID-19 infekciou alebo v postkovidovom období so súčasnými prejavmi ALI. U prezentovaného pacienta v kazuistike sa ochorenie manifestovalo kolitídou a opakovanými retrombotizáciami arteriálneho systému dolných končatín v rôznych časových úsekoch počas a po ústupe klinickej symptomatológie COVID-19. To poukazuje na variabilitu symptómov, ako aj závažnosť ochorenia spôsobeného koronavírusom SARS-CoV-2.

Kľúčové slová: COVID-19 infekcia, arteriálna trombóza, koagulopatia, endotelálna dysfunkcia

COVID-19 and acute limb ischemia – case report

SARS-CoV-2 coronavirus infection can manifest with many clinical signs, including arterial thrombosis and ALI. Viral endothelial damage, endothelial dysfunction, the systemic inflammatory response of the organism as well as the hypercoagulable state associated with COVID-19 are probably involved in the etiopathogenesis. Concomitant coagulopathy significantly worsens the prognosis of patients and increases overall mortality.

During the 2nd wave of the pandemic in the period from October 2020 to March 2021, we treated 5 patients with ongoing COVID-19 infection or in the postcovid period with current manifestations of acute limb ischemia (ALI) at the Department of Vascular Surgery of the University Hospital in Prešov. In the patient presented in the case report, the disease was manifested by colitis and repeated retrombotizations of the lower limb arterial system at various times during and after the remission of clinical symptoms COVID-19. This indicates the variability of symptoms as well as the severity of the disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19 infection, arterial thrombosis, coagulopathy, endothelial dysfunction

Vask. med., 2022,14(1):43-48

Úvod

Ochorenie COVID-19 spôsobené SARS-CoV-2 vírusom sa môže prejavovať veľmi variabilne od asymptomatických foriem cez mierne až stredne ťažké s prejavmi kašľa, febrilného stavu, s myalgiami napodobňujúcimi chrípku, až po najzávažnejšie s prejavmi akútneho respiračného distress syndrómu, multiorgánového zlyhania (1). U veľkého počtu pacientov sa môžu vyskytnúť gastrointestinálne (GI) príznaky ako hnačka, vracanie a bolesti brucha ako prvotné príznaky ochorenia COVID-19 (2). Okrem spomínanej klinickej symptomatológie sa pri tomto ochorení môžeme stretnúť aj s venóznymi a arteriálnymi trombotickými príhodami. Trombotické komplikácie sa prejavujú prevažne ako venózne tromboembolizmus, pričom dominuje pľúcna embólia, a to v rozsahu medzi 25 až 30 %, najmä u kriticky chorých a mechanicky ventilovaných pacientov (3). Až 5 – 20 % hospitalizovaných pacientov môže byť postihnutých arteriálnymi trombotickými

komplikáciami, ktoré zahŕňajú ischemické prejavy pri postihnutí končatinových, cerebrálnych, koronárnych či viscerálnych tepien (1, 3). Trombotické komplikácie boli zaznamenané u chorých s ľahkým priebehom COVID-19 alebo v rámci postkovidového syndrómu, i keď menej často ako u chorých s ťažkým priebehom ochorenia (3). Poruchy v koagulácii boli pozorované aj pri ochorení spôsobenom SARS-CoV-1 a MERS v rokoch 2002 a 2012, no nie v takom rozsahu ako pri SARS-CoV-2. Na etiopatogenéze sa podieľa samotný zápal s prokoagulačne pôsobiacimi reaktantmi akútnej fázy, s aktiváciou hemostázy, aktiváciou trombocytov, ako aj dysfunkcia endotelu, imobilizácia na lôžku a ďalšie faktory (napr. invazívne cievne prístupy, hypoxia atď.) Predpokladá sa, že za difúzne orgánové poškodenie je zodpovedná vysoká afinita vírusu k receptorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE 2), pomocou ktorého vstupuje vírus do buniek. ACE 2 sa nachádza v bunkách viacerých orgánov (respiračný epitel,

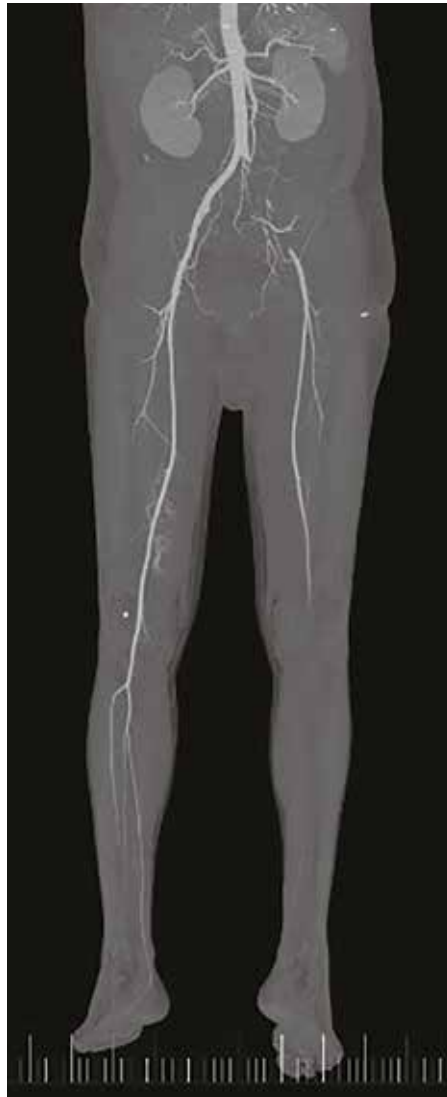
bunky alveol, srdce, obličky, GIT), ako aj vaskulárneho endotelu (4, 5, 6). Na vzniku tromboembolických komplikácií pri infekcii COVID-19 sa teda podieľa kombinácia viacerých faktorov. Patofyziologickým podkladom je nerovnováha medzi prirodzeným systémom antikoagulácie a prokoagulačnými faktormi, spúšťačom ktorej je systémová zápalová odpoveď organizmu (SIRS) v priebehu infekcie. Vírus indukuje cytokínovú aktivitu, akúsi „cytokínovú búrku“ s nasledujúcou aktiváciou koagulačnej kaskády prostredníctvom prozápalových mediátorov IL-6 a IL1 β . Procesy vedú k expresii tkanivového faktora s aktiváciou vonkajšej koagulačnej kaskády, k aktivácii trombocytov a aj aktivácii leukocytov v snahe odstrániť patogén z organizmu. Hovoríme o imuno-trombóze. Ďalej sa na tromboembolických komplikáciách spolupodieľa aj priame poškodenie endotelu ciev samotným vírusom či infiltrácia zápalovými bunkami. Tieto procesy môžu postihnúť aj predtým zdravý endotel, o čom svedčia

publikované prípady výskytu ALI u mladých pacientov bez významnej anamnézy a prítomnosti rizikových faktorov arteriálneho ochorenia. Známky aktivácie hemostázy a rozvoj hyperkoagulačného stavu u pacientov s COVID-19 sa označuje ako COVID-19-associated hemostatic abnormalities (CAHA). V neposlednom rade na koagulopatii participuje aj útlm fibrinolýzy v dôsledku zvýšenej aktivácie inhibítora aktivátora plazminogénu 1 (PAI 1). Následná kumulácia trombínu zvyšuje riziko vzniku trombu a zároveň dochádza aj k akcelerácii samotnej zápalovej odpovede (7, 8). Vírus taktiež indukuje vaskulárne endoteliálne poškodenie aj priamou aktiváciou komplementu. Pri vzniku arteriálnych trombotických komplikácií sa špekuluje aj o úlohu antifosfolipidových protilátok. U pacientov s ochorením COVID-19 s konkomitantnou ALI sú trombózou postihnuté najmä veľké tepny (aorta, iliacke tepny, a. subclavia a axillaris) a stredne veľké tepny (a. femoralis superficialis, a. brachialis). Analýzou prípadových štúdií sa zistilo, že najčastejšie sa trombus nachádza v aorte, nasleduje ľavá a. poplitea, potom pravá a. poplitea a ľavá a. iliaca communis. Na horných končatinách býva postihnutá a. brachialis a a. radialis (5). Predikcia výskytu arteriálneho tromboembolizmu pri ochorení COVID-19 je nejasná, zvýšené riziko je spojené s vyšším vekom a prítomnosťou kardiovaskulárnych rizikových faktorov (arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus, predchádzajúca história PAO). Môže sa taktiež objaviť u mladších pacientov bez rizikových faktorov. Nie je výnimka, že sa najprv rozvinie klinický obraz ALI a až následne sa diagnostikuje ochorenie COVID-19. U pacientov bol zaznamenaný aj častejší výskyt konkomitantnej venózne trombózy. Tromboembolické komplikácie môžu komplikovať ochorenie napriek adekvátnej antikoagulačnej liečbe (3, 5).

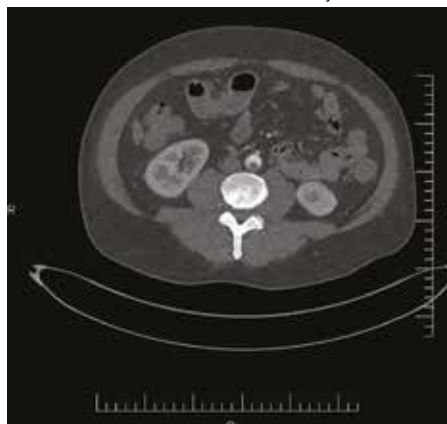
Kazuistika

40-ročný pacient, psoriatik, bol hospitalizovaný 5. 10. 2020 na oddelení infektológie s potvrdenou COVID-19 infekciou s gastrointestinálnymi prejavmi – katarálna kolitída s krvavými hnačkami bez respiračných príznakov. V laboratórnom obraze boli elevované hodnoty D dimery (1,33...2,24 mg/L FEU, referenčná

Obrázok 1. CTAG rozsah uzáver AIC, AIE, AP a tepien predkolenia vľavo



Obrázok 2. Trombus v infrarenálnej aorte



Obrázok 3. Retrombotizácia a. poplitea na 1. pooperačný deň po embolektómii



hodnota je do 0,5), znížené hodnoty PT (52 %), vysoká zápalová aktivita (v iničiálnej fáze ochorenia 210 mg /l). Na 10. deň sa rozvinula ALI ľavej DK Rutherford IIb, urgentne bolo realizované CT AG vyšetrenie aorty a tepien DK s nálezom minimálnych aterosklerotických zmien, trombu v infrarenálnej aorte, uzáveru

AIC a AIE vľavo a uzáveru a. poplitea pod kolennou štrbinou s tepnami predkolenia (obrázok 1, 2).

Pacientovi bola úspešne realizovaná tromboembolektómia Fogartyho katétromi s obnovou prietoku krvi (bez postprocedurálnej angiografie vzhľadom na opatrenia na operačných sálach počas

Obrázok 4. Reoklúzia a.poplitea vľavo

pandémie COVID-19) a polouzatvorené fasciotómie kompartmentov predkolenia. Pooperačne bol dobrý klinický efekt s vymiznutím prejavov ischemie, pretrvával parciálny motorický deficit z parézy n. fibularis. Nasadila sa antikoagulačná liečba LMWH (nízkomolekulárny heparín) v redukovanej dávke pre enterorágie.

V 1. pooperačný deň nastala retrombotizácia a. poplitea vľavo od kolennej štrbiny (obrázok 3). Direktne cez pozdĺžnu arteriotómiu a. poplitea bola vykonaná jej chirurgická trombektómia so selektívnou trombektómiou tepien predkolenia s uzatvorením arteriotómie venóznym patchom. Do liečby k LMWH bol pridaný sulodexid intravenózne. Približne po mesiaci (koncom novembra 2020) bol pacient hospitalizovaný pre reoklúziu a. poplitea a tepien predkolenia vľavo so slabým výtokovým traktom na nohu len cez a.tibialis posterior (ATP)

Obrázok 5. Uzáver a.poplitea a tepien predkolenia vpravo, krurálneho bypassu vľavo a a.mesenterica superior

s klinickými prejavmi kritickej končatinovej ischemie (KKI) aj pri antikoagulačnej liečbe LMWH + sulodexid p.os. (obrázok 4). Implantovali sme popliteo-krurálny posteriorný bypass s reverznou vena saphena magna (VSM) a pokračovalo sa v antikoagulačnej a vazodilatačnej liečbe. Pacient bol následne znova hospitalizovaný vo februári 2021 s ALI pravej DK, na CT AG vyšetrení bol nález uzáver krurálneho bypassu vľavo, trombotizácia a. poplitea a tepien predkolenia vpravo a novoziste-

Obrázok 6. DSA nález po intervencii na a.poplitea a predkolenných tepnách vpravo

ný uzáver iniciálneho úseku a. mesenterica superior (obrázok 5). Indikovali sme endovaskulárnu rekanalizáciu tepien PDK perkutánnou aspiračnou trombektómiou antegrádnym prístupom z pravej inguiny (obrázok 6). Nález na ľavej DK bol bez prejavov kritickej končatinovej ischemie (KKI), preto sme pokračovali v konzervatívnej liečbe. Doplnilo sa echokardiografické vyšetrenie s nálezom echoprázdnych dutín srdca, hematologické vyšetrenie, ktorým sa diagnostikovala homozygotná mutácia MTHFR bez iných vrodených trombofílií. Nasadili sme antitrombotickú liečbu: antikoagulačne LMWH + clopidogrel 75 mg 1 krát 1 tbl + sulodexid 2 krát 1 cps. Napriek tejto antitrombotickej liečbe bol pacient opäť hospitalizovaný o tri týždne, v marci 2021 s retrombotizáciou a. poplitea a tepien predkolenia vpravo, ktorá bola úspešne riešená endovaskulárnou intervenciou

Obrázok 7a. DSA nález reoklúzie a poplitea vpravo pred intervenciou



– aspiračnou trombektómiou (PAT) z antegrádneho prístupu po diagnostickej DSA tepien PDK (obrázok 7).

Pacient je naďalej dispenzarizovaný na ambulancii cievnej chirurgie vo FNŠP Prešov, napriek reoklúzii rekonštrukcii v infrapopliteálnom úseku LDK je ponechaný na konzervatívnej liečbe: intenzívna rehabilitácia, duálna antiagregačná liečba ASA + clopidogrel v kombinácii so sulodexidom, vazodilatačná liečba. Trofika LDK je stabilizovaná, bez klinických prejavov kritickej končatinovej ischémie, klaudikačný interval pacienta nelimituje v bežnom živote.

Diskusia

Trombotické komplikácie u chorých so závažnejším priebehom ochorenia COVID-19 sú časté a zásadným spôsobom sa podieľajú na zhoršenej prognóze (1). Zatiaľ čo výskyt trombózy

Obrázok 7b. DSA tepnový nález po úspešnej intervencii



je vyšší vo venóznom systéme, dôsledky arteriálnej trombózy môžu byť pre pacienta mutilujúce (v podobe straty končatiny), prípadne až fatálne. Výskyt ALI u pacientov, ktorí sú prijatí do nemocnice s miernymi príznakmi COVID-19, je relatívne nízky 0,4 – 0,9 %, u kritickejších chorých s potrebou intenzívnej starostlivosti je vyšší (9). V systematickom prehľade piatich skupinových štúdií bola prevalencia ALI 2,5 % (58 % všetkých arteriálnych trombóz) u kritickejších pacientov na COVID-19. Podobný výskyt bol zistený aj pri multicentrických štúdiách z Francúzska a Talianska, aj pri profylaktickej alebo terapeuticko-antikoagulačnej liečbe (9).

Celková úmrtnosť na COVID-19 u hospitalizovaných pacientov presahuje 20 % (4). Vo väčšine prípadov ide o respiračné zlyhanie, sepsu, srdcové a obličkové zlyhanie alebo o dôsledok hemokoagulačných abnormalít. Medzi pacientmi,

u ktorých sa vyvinula ALI, je mortalita vyššia ako 50 % (4). V prehľade 571 pacientov s COVID-19 bolo riziko úmrtia takmer trojnásobne vyššie u pacientov, ktorí mali arteriálne trombotické príhody (4).

U 7 – 35 % pacientov s COVID-19 a ALI si stav vyžiadala vysokú amputáciu nad/pod koleno, čo je viac než pri vaskulárnych ochoreniach z iných príčin (1). V bežnej populácii pri absencii ochorenia COVID-19 po revaskularizáciách pre ALI sa amputácie udávajú v rozsahu 6 – 23 % v závislosti od etiológie a komorbidít (4). Nižšia úspešnosť revaskularizácií či jej včasné zlyhanie sa pripisuje pokračujúcemu hyperkoagulačnému stavu navodenému SARS-CoV-2 vírusom, absencii výtokového traktu, tzv. desert foot napriek úspešnej trombembolktómii (10). Spolupodieľať sa môžu aj abnormality v koagulácii, ktoré môžu navodiť zníženú, ev. nedostatočnú účinnosť antikoagulačnej liečby v dôsledku heparínovej rezistencie alebo heparinom indukovanej trombocytopenie (HIT). Preto konvenčná liečba ALI v kontexte COVID-19 nie je taká úspešná ako u pacientov bez základného ochorenia COVID-19. Hoci v súčasnosti nie sú stanovené žiadne štandardizované liečebné protokoly pre ALI u pacientov s COVID-19 a nie sú ani údaje, ktoré by naznačovali nadradenosť niektorej z formy antikoagulácie: nefrakcionovaný heparín, LMWH alebo priame antikoagulačným, podľa usmernení Európskej spoločnosti pre vaskulárnu chirurgiu (ESVS) pre klinickú prax manažmentu akútnej končatinovej ischémie, ktoré boli zverejnené vo februári 2020 sa odporúča včasná antikoagulačná liečba intravenóznym nefrakcionovaným heparinom (bolus nasledovaný kontinuálnou infúziou pri vylúčení krvácania posledných 24-48 h, ev. nedávneho chirurgického výkonu) po stanovení diagnózy ALI (9). ESVS taktiež informovala o nedostatku relevantných dát týkajúcich sa voľby medzi chirurgickou verzus endovaskulárnou intervenciou v spojitosti s COVID-19 asociovanou ALI. Obe metódy sa spájajú s úspešnou záchranou končatín, ale aj s vysokou morbiditou a mortalitou (9). Pre závažné pľúcne komplikácie spojené s COVID-19 nemusia byť kritickejší chorí pacienti kandidátmi na vôbec žiadnu chirurgickú revaskularizáciu. Vo februári

2021 boli publikované výsledky jednej prospektívnej randomizovanej klinickej štúdie mexických autorov Gonzelez-Ochoa et al., ktorí sledovali, či pridanie sulodexidu do liečby pacientov vo včasnom symptomatickom štádiu COVID-19 zlepši klinický priebeh ochorenia (11). Z výsledkov vyplýva, že užívanie sulodexidu by mohlo byť vhodnou iniciálnou liečbou ambulantných pacientov s COVID-19 a viesť tak k zníženiu potreby hospitalizácie a oxygenoterapie. Jeho potenciál spočíva okrem pleiotropných vlastností aj v nízkom výskyte nežiaducich účinkov vrátane krvácania, no na potvrdenie týchto záverov sú potrebné ďalšie štúdie (11).

Odporúčania ESVS pre ALI zostávajú v platnosti, ale počas pandémie COVID-19 boli nasledujúce z nich upravené pre COVID-19 asociovanú ALI (9).

1. CT AG zobrazenie by malo zahŕňať celú aortu a iliacke tepny.
2. Vysoký index suspície na COVID-19 pri výskyte ALI, odporúča sa včasné testovanie na infekciu COVID-19 a ochranné opatrenia.
3. Počas revaskularizácie by sa mala uprednostniť lokálna alebo lokoregionálna anestézia ESVS pre manažment ALI vytýčila nasledujúce témy pre výskum COVID-19 v súvislosti s ochoreniami ciev:
 - optimálna antikoagulačná profylaxia u pacientov s COVID-19 – prispôbenie dávky závažnosti ochorenia a jej optimálne trvanie
 - ideálna terapeutická antikoagulačná stratégia a monitorovanie u pacientov s COVID-19 a ALI vzhľadom na známu predispozíciu na retrombózu a heparínovú rezistenciu,
 - optimálna stratégia manažmentu revaskularizácie, najmä ak ide o faktory spojené so včasnými

uzávermi a výber medzi chirurgickou a endovaskulárnou metódou,

- preferenčné použitie perkutánnej mechanickej trombektómie ver-
sus katétrom riadenej trombolýzy.

Záver

Koronavirusové ochorenie COVID-19 je ochorenie mnohých tváří a jednou z nich je akútna končatinová ischémia ako prejav arteriálnej trombozy často v teréne minimálnych až žiadnych aterosklerotických zmien. Arteriálna tromboza sa teda môže vyvinúť aj u mladých pacientov, keďže patofyziologické mechanizmy, ktorými COVID-19 indukuje trombozu, nekorelujú s destabilizáciou aterosklerotického plátu. A práve arteriálna tromboza natívnej tepny, ako aj výskyt recidív trombotických príhod, či včasné zlyhanie revaskularizácie aj napriek adekvátnej liečbe predstavuje výzvu vo zvolení správnej iniciálnej antikoagulačnej liečby, metódy revaskularizácie aj následného manažmentu pacienta z hľadiska dĺžky trvania a typu postprocedurálnej antitrombotickej liečby, ako sú LMWH, DOACs (priame orálne antikoagulačné) alebo protidoštičkových liekov, ev. ich kombinácií. Miesto sulodexidu (použitého u pacienta v kazuistike) ako lieku s antitrombotickými, protizápalovými a endotelprotektívnymi vlastnosťami v liečbe COVID-19 asociovaných ALI zostáva predmetom ďalšieho výskumu. Zdá sa, že užívanie sulodexidu by mohlo byť vhodnou iniciálnou liečbou ambulantných pacientov s COVID-19 a viesť tak k zníženiu potreby hospitalizácie a oxygenoterapie. Pokrok v problematike akútnej končatinovej ischémie u kovidových pacientov by mohli priniesť aktualizované opatrenia ESVS pre manažment ALI vytyčujúce uvedené témy pre budúci výskum.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Karetová D, Bultas J. Koagulopatie provádzajúcej ťažší formy koronavirové infekcie (COVID-19) – incidence trombotických komplikácií, jak jim předcházet a jak je léčit. Cor Vasa. 2020;62(Suppl.1):22-26.
2. Mandal A, Konala V, Adapa S, et al. Gastrointestinal Manifestations in COVID-19 Infection and Its Practical Applications. Cureus. 2020;12(6):e8750.
3. Vojáček JF. Trombotické komplikácie COVID-19. Krátky prehľad súčasného názoru. Interv Akut Kardiol. 2021;20(2):98-101.
4. Wohlauser M, Etkin J. COVID-19: Acute limb ischemia [online]. Dostupné na <http://www.uptodate.com/contents/covid-19-acute-limb-ischemia/print>.
5. Kariyana PT, Jayarangaiah A, Kaur A, et al. COVID-19 and Acute Limb Ischemia: A Systematic Review. American Journal of medical Case Reports. 2021;9(6):312-317.
6. Maďarič J. SARS-CoV-2 respiračný vírus spôsobujúci aj cieвне postihnutie u pacientov s COVID-19 [online]. Dostupné na www.angiology.sk.
7. Manolis AS, Manolis THA, Manolis AA. COVID-19 infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021;26(1):12-24.
8. Bílková S, Hirmerová J. Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19. Vnitř. Lek. 2020;66(7):402-408.
9. Jongkind V, Earnshaw JJ, et al. Update of the European Society for vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the management of Acute Limb Ischaemia in Light of COVID-19 Pandemic. Based on a Scoping Review and Literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63:80-89.
10. Bellosta R, Luzzani L, Ntaliani G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. J Vasc Surg. 2020;72:1864-72.
11. Ffak L. Pleiotropné účinky sulodexidu a statínov a ich možný prínos u pacientov s COVID-19 [online]. Dostupné na: www.angiology.sk.
5. Etkin Y, Conway A.M, Silpe J, et al. Acute Arterial Thromboembolism in Patients with COVID-19 in the New York City Area. Ann Vasc Surg. 2021;70:290-294.
11. Sokol J, Chudej J, Lisá L et al. Venózný tromboembolizmus u pacientov s COVID-19. Vask.med. 2021;13(1):53-54.
13. Ulloa JH, Figueroa V, et al. The Impact of COVID-19 on Vascular Surgery Practice: A systematic Review. Vascular and Endovascular Surgery. 2021;55(6):601-611.

MUDr. Adriana Macková

Oddelenie cievnej chirurgie FNŠP J. A. Reimana
Jána Holého 14, 080 01 Prešov
mackova@fnšppresov.sk