

DOI: 10.5937/halo28-41922
UDC: 616.98-06:578.834
616.831-005.1-073

Nešković D. & Popović M.,
COVID 19 kao trigger za nastanak
moždanog udara kod
nedijagnostikovanog prolaznog
foramen ovale i trombofilije
Halo 194. 2022; 28(3):88-92

PRIKAZ BOLESNIKA

COVID 19 KAO TRIGER ZA NASTANAK MOŽDANOG UDARA KOD
NEDIJAGNOSTIKOVANOG PROLAZNOG FORAMEN OVALE I
TROMBOFILIJE

Dragana NEŠKOVIĆ¹, Milena POPOVIĆ¹

¹Zavod za urgentnu medicinu, Beograd, Srbija

Rad primljen: 23.12.2022.

Prihvaćen: 27.01.2023.

Korespondencija:

Dragana Nešković
Franše D'eperea 5
11000 Beograd
e-mail:
drdraganeskovic@gmail.com
tel: +381638645150

SAŽETAK

Uvod: COVID-19, je infekcija koju izaziva novi korona virus (SARS-CoV 2). Bolest se najčešće ispoljava respiratornom simptomatologijom i može da bude praćena ozbiljnim komplikacijama, među kojima je i akutni ishemijski moždani udar (AIMU).

Cilj rada: je da se ukaže na kompleksnost interakcije faktora rizika za nastanak AIMU nakon COVID-19 infekcije.

Prikaz bolesnika: Muškarac 28 godina, razvio je AIMU, 2,5 meseca nakon preležane COVID-19 infekcije. Zbog povišenih vrednosti D-dimera je bio na antikoagulantnoj a potom antiagregacionoj terapiji. Pregledom je utvrđena oduzetost levih ekstremiteta. Nakon rekanalizacione terapije došlo je do povlačenja neurološkog deficita. Kompjuterizovana tomografija (CT) je pokazala svežu ishemijsku leziju frontalno. Ispitivanjem je otkriven prolazni foramen ovale (PFO) i urođena trombofilija.

Zaključak: Zbog nejasnog udeala pojedinačnih faktora rizika, potrebno je sprovesti dodatna istraživanja, i ukazati na rizik od nastanka AIMU i kod blagih slučajeva COVID-19 infekcije.

Ključne reči: COVID 19, AIMU, trombofilija

UVOD:

COVID-19 je virusna infekcija, koju izaziva novi korona virus 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) i za kratko vreme je poprimila pandemijske razmere. Bolest se najčešće ispoljava pojavom simptoma od strane respiratornog trakta, kao što su kašalj, malaksalost, bolovi u grlu, povišena temperatura, ali i razvojem ozbiljnih komplikacija kao što je akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) [1]. Osim respiratornih, COVID-19 može imati i neurološke komplikacije, kao što je akutni ishemijski moždani udar (AIMU) [2] koji je opisan i kao prva manifestacija Covid 19 infekcije [3].

Trombotični događaji su česti kod pacijenata sa COVID-19 infekcijom. Približno jedna trećina pacijenata u jedinicama intenzivne nege je imala neki oblik tromboze, od kojih je najčešća bila plućna embolija [1].

Smatra se da SARS-CoV-2 pokreće akutni inflamatorni odgovor sa pojavom hiperkoagulabilnosti, aktivacije trombocita i endotelne disfunkcije [4]. Postoje dokazi da SARS-CoV-2 direktno inficira endotelne ćelije brojnih organa, koristeći angiotenzin konvertujućii enzim 2 (ACE 2) receptor, koji je eksprimiran na površini [5]. U moždanom tkivu, virus se vezuje za ACE2 receptor dovodeći do njegove nishodne regulacije, što ima za posledicu porast angiotenzina II koji deluje

proinflamatorno i vazokonstriktorno, dovodeći do moždanog oštećenja, i nastanka i ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara [6]. U Singapuru, u periodu od maja do oktobra 2020., opisana je serija slučajeva AIMU, kod 18 muškaraca mlađih od 50 godina, tokom rekoalescentne faze nakon asimptomatske COVID 19 infekcije. Medijana pojave AIMU nakon serološke potvrde COVID 19 infekcije je bila oko 2 meseca (54,5 dana)[7]

PRIKAZ BOLESNIKA:

Zavodu za urgentnu medicinu Beograd, upućen je poziv za intervenciju kod muškarca starog 28 godina, zbog nepovezanog govora nakon pada u stan, i nemogućnosti da ustane. Pacijent daje podatak da je dan ranije imao čeonu glavobolju, koja nije bila praćena drugom simptomatologijom. Hetreoanamnestički se saznaje, da je pacijent pre 2,5 meseca imao lakši oblik Covid-19 infekcije, sa simptomima od strane gornjih respiratornih organa, i da su nalazi krvne slike, parametara zapaljenja i radiografije pluća tada bili uredni. Lečen je antiagregacionom (Aspirin 100mg 1x1), vitaminskom i simptomatskom terapijom u kućnoj izolaciji. Nakon dve nedelje, u kontrolnim laboratorijskim analizama, registrovan je značajan porast D dimera 2,16 µg/L (cut off 0,55µg/L) pa je u terapiju uveden Fraxiparin 0,6mL s.c 1x dnevno, 10 dana ukupno do normalizacije vrednosti D dimera. Nakon toga

je nastavljena terapija Aspirinom 100mg 1x1 mesec dana. Vakcinisan je jednom dozom Sputnik V, 30 dana pre pozitivnog PCR na Sars-CoV-2. Iz lične anamneze se saznaje da je pacijentu u detinjstvu ultrazvučno praćen šum na srcu (koji je bio redovno kontrolisan, ne ometajući ga u obavljanju bilo kakvih fizičkih aktivnosti, i nije zahtevao terapiju), kao i da negira operacije, teže bolesti i alergije na lekove.

Ekipa hitne medicinske pomoći je pacijenta zatekla na podu, u ležećem položaju na levom boku. Na pregledu svestan, orijentisan, eupnoičan, kardiopulmonalno kompenzovan, afebrilan, astenične konstitucije, urednih vitalnih parametara (TA 120/70, fr 86/min, SaO₂ 99%) i glikemije 5,3 mmol/l. Auskultatornim pregledom grudnog koša konstatovano je vezikularno disanje, srčana radnja je bila ritmična, tonovi tiši, bez propratnog šuma. U neurološkim nalazu, konstatovana je oduzetost levih ekstremiteta. Elektrokardiografijom (EKG) je registrovan sinusni ritam, fr 78/min, bez promena na ST segmentu i T talasu.

Pacijent je pripremljen za transport (otvorena venska linija, postavljena braunila, uključena spora infuzija 0,9% NaCl (da održava venski put), i prevežen u dežurnu ustanovu za lečenje cerebrovaskularnih oboljenja. U neurološkom pregledu registruje se levostrani piramidni deficit nivoa teške pareze leve ruke, umerenog leve noge, NIHSS-7. CT angiografija je pokazala okluziju M2 segmenta ACM desno. U odsustvu apsolutnih kontraindikacija primenjen je i.v. rekombinantni tkivni aktivator plazminogena r-TPA nakon čega se delimično povukao neurološki deficit. Pacijent je zatim transportovan u drugu ustanovu radi mehaničke trombektomije. Digitalna subtrakciona angiografija (DSA) je prikazala inklaviran tromb u gornjoj M2 grani desne ACM, urađena je trombektomija što je dovelo do skoro potpunog povlačenja neurološkog deficita. Na kontrolnoj kompjuterizovanoj tomografiji (CT) endokranijuma otkrivena sveža ishemijska lezija frontalno kortikosubkortikalno i insularno desno, sveža ishemijska lezija periventrikularno frontalno desno sa zahvatanjem glave nc. caudatus-a i kompresivnim efektom na frontalni rog desne bočne komore. U daljem toku hospitalizacije pacijent je detaljno ispitan. U koagulacionom statusu nađene su povišene vrednosti D dimera i fibrinogena, blago skraćeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT), dok su vrednosti ostalih parametara hemostaze bile uredne. Nije dokazano postojanje antifosfolipidnog sindroma. Vrednost homocisteina je bila u referentnim granicama. Color Doppler scan (CDS) magistralnih arterija vrata i vena donjih ekstremiteta je bio uredan.

Ehokardiografijom je detektovan prolazan foramen ovale (PFO), mali levo-desni šant na interatrijalnom nivou, blagi prolaps mitralne valvule (PVM) sa tragom regurgitacije, bez hemodinamskog

značaja. U cilju detekcije desno-levog šanta je urađen transkranijalni doppler (TCD) bubble test, gde je detektovano preko 50 mikroembolusnih signala, nivo šanta III. Zaključeno je da je AIMU uzrokovan paradoksalnom embolizacijom, i dalje ispitivanje nastavljeno na odeljenju kardiologije. Nalaz transezofagealne ehokardiografije (TEE) je ukazao na nekomplikovan PFO, gde se nakon Valsavinog manevra registrovao prolazak preko 5 (5-25 mikromehurića) sa desne na levu stranu tj. nije utvrđeno da je postojanje PFO odgovorno za pojavu ishemijskog moždanog insulta. U toku ispitivanja na odeljenju kardiologije pacijent je bio hemodinamski i ritmički stabilan bez anginoznih tegoba i bez kriza svesti. Holter EKG nije urađen.

Hematološkim ispitivanjem je otkrivena urođena trombofilija. Pacijent je heterozigot na ispitivanu varijantu PAI-1 (4G/5G) i homozigot na ispitivanu varijantu MTHFR (C667T). Prema mišljenju hematologa, navedene trombofilije nemaju jak protrombogeni potencijal. Nakon svih ispitivanja kod pacijenta je ipak planirano transkatetersko zatvaranje PFO. Šest meseci nakon ishemijskog moždanog udara, na kontrolnom neurološkom pregledu se nalazi potpuno uredan neurološki status. Pacijent je radno aktivan uz lako ograničenje radne sposobnosti.

DISKUSIJA:

Pacijent iz prikazanog slučaja je u veoma mladom životnom dobu doživeo ozbiljan, neželjeni cerebrovaskularni događaj koji često izaziva doživotni invaliditet.

Faktori rizika (starost, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, gojaznost, pušenje) koji predisponiraju razvoj AIMU nisu bili prisutni kod našeg pacijenta. Mogući faktora rizika za nastanak AIMU bi mogla biti i COVID-19 infekcija koju je pacijent, u lakšem obliku, preboleo 2,5 meseca ranije. Poznato je da različite bakterijske i virusne infekcije mogu da podstaknu razvoj antifosfolipidnih antitela. Antifosfolipidni sindrom (AFS) treba razmatrati kao moguću etiologiju, kod arterijske tromboze mladih osoba, koja može da se ispolji kao AIMU, jer je to jedan od kriterijuma za dijagnozu ovog sindroma [8]. Kod našeg pacijenta nisu otkriveni lupus antikoagulant, antikardiolipinska i anti beta2 GP IgM i IgG antitela. Nalazi na ANA, ANCA i CIC su bili negativni. Šum na srcu, otkriven u detinjstvu bi mogao da usmeri razmišljanje na postojanja urođene, a do sada neprepoznate srčane mane kao faktora rizika za nastanak AIMU. Detaljnijim ispitivanjem, otkriven je PFO kao i urođena trombofilija. Pokazalo se da je pacijent heterozigot na ispitivanu varijantu gena za inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) (4G/5G), homozigot na ispitivanu varijantu gena koji kodira metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) (C667T), dok su nalazi za FII (G20210A) i FV-Leiden (G1691A)

uredni.

Ranija istraživanja su pokazala da je PFO čest nalaz u opštoj populaciji, otkriven kod približno 25% osoba na obdukciji [9,10], i da je hemodinamski beznačajan. Međutim, uočilo se da postoji značajna povezanost prisustva PFO i pojave AIMU kod osoba mlađih od 55 godina [11]. Uprkos detaljnom ispitivanju, uzrok nastanka AIMU ostaje i dalje nepoznat kod približno 40 % pacijenata [9] i tada se označava kao kriptogeni. Statističkom analizom pacijenata sa kriptogenim AIMU se došlo do saznanja, da je verovatno jedna trećina otkrivenih PFO slučajevan nalaz tj. da istovremeno prisustvo PFO i AIMU nisu u uzročno-posledičnoj vezi [12]. U slučaju prikazanog pacijenta transtorakalnom i transezofagealnom ehokardiografijom utvrdilo se da se radi o nekomplikovanom PFO, kao i da nije utvrđena korelacija između postojanja PFO i pojave AIMU.

Mogući faktor rizika, otkriven kod prikazanog pacijenta je urođena trombofilija. Mutacije gena za MTHFR C677T dovode do smanjene aktivnosti ovog enzima, i homozigoti mogu imati povišene vrednosti homocisteina u plazmi [13]. Učestalost ove mutacije u evropskoj populaciji se procenjuje na 8-20%, a hiperhomocisteinemija se dovodi u vezu sa kardiovaskularnim bolestima, venskom trombozom i komplikacijama u trudnoći [14]. Kod ovog pacijenta su nađene normalne vrednosti homocisteina u plazmi.

Navedene trombofilije, prema mišljenju hematologa, nemaju jak protrombogeni potencijal ali treba razmotriti da li postoji mogućnost da, u prisustvu dodatnih faktora rizika (COVID infekcija, PFO), doprinesu razvoju tromboze. U prilog koagulopatije uzrokovane COVID-om govore vrednosti koagulacionih parametara, koje su izmerene nakon razvijenog AIMU (povišen D dimer i fibrinogen uz relativno normalne vrednosti PT, aPTT i broja trombocita) [15].

Kod prikazanog pacijenta je zaključeno da je u osnovi AIMU tromboembolijski događaj ali u daljem ispitivanju nije rađen dugotrajni, kontinuirani elektrokardiogram. Atrijalna fibrilacija je čest uzrok kardioembolizacije kod starije populacije ali se njen značaj ne sme podceniti ni kod mladih pacijenata [16].

ZAKLJUČAK:

Na osnovu podataka iz dostupne medicinske dokumentacije ostaje nejasno šta je uzrok, i koliki je udeo pojedinačnih faktora rizika u nastanku AIMU. Opisane serije slučajeva AIMU u rekoalescentom periodu mogu da ukažu na povećan rizik, kod asimptomatskih i blagih oblika COVID 19 infekcije mesecima nakon serološke dijagnoze. Buduća istraživanja usmeriti na otkrivanje veze između faktora rizika, a do tada svakom pacijentu pristupati

individualno.

Sukob interesa: autori izjavljuju da nema sukoba interesa.

LITERATURA:

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
2. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021 Jan 26;96(4):e575-e586. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33020166; PMCID: PMC7905791.
3. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:115-119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360439; PMCID: PMC7187846.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020 Jun;7(6):e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. Epub 2020 May 11. PMID: 32407672; PMCID: PMC7213964.
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
6. Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol.* 2020 Oct 27;11:571996. doi: 10.3389/fneur.2020.571996. PMID: 33193019; PMCID: PMC7652923.
7. Tu TM, Seet CYH, Koh JS, Tham CH, Chiew HJ, De Leon JA, et al. Acute Ischemic Stroke During the Convalescent Phase of Asymptomatic COVID-2019 Infection in Men. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e217498. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7498. PMID: 33885771; PMCID: PMC8063067.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID: 16420554.

9. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005 Aug 16;112(7):1063-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371. PMID: 16103257.
10. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984 Jan;59(1):17-20. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60336-x. PMID: 6694427.
11. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1172-9. doi: 10.1212/wnl.55.8.1172. PMID: 11071496.
12. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009 Jul;40(7):2349-55. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828. Epub 2009 May 14. PMID: 19443800; PMCID: PMC2764355.
13. van Meurs JB, Pare G, Schwartz SM, Hazra A, Tanaka T, Vermeulen SH, et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(3):668-676. doi: 10.3945/ajcn.112.044545. <https://scihub.se/10.3945/ajcn.112.044545>
14. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR Mutations. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):e6-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013311. PMID: 26149435.
15. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020 Dec;69(12):1181-1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.
16. Ohya Y, Matsuo R, Sato N, Irie F, Nakamura K, Wakisaka Y, et al.; Investigators for Fukuoka Stroke Registry. Causes of ischemic stroke in young adults versus non-young adults: A multicenter hospital-based observational study. *PLoS One*. 2022 Jul 13;17(7):e0268481. doi: 10.1371/journal.pone.0268481. PMID: 35830430; PMCID: PMC9278748. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9278748/>

CASE REPORT

COVID-19 AS A TRIGGER FOR ACUTE STROKE IN PATIENTS WITH UNDIAGNOSED PATENT FORAMEN OVALE AND THROMBOPHILIA*Dragana NEŠKOVIĆ¹, Milena POPOVIĆ¹*¹Institute for Emergency Medicine, Belgrade, Serbia**Abstract**

Introduction: COVID-19 is an infection caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2). The disease most commonly presents with respiratory symptoms but can cause serious complications including acute ischemic stroke (AIS).

Objective: to present the complexity of risk factor interactions in developing AIM after COVID-19.

Case report: A 28-year-old man developed an AIS two and a half months after being sick with COVID-19. He had been taking anticoagulant therapy to treat high D-dimer values, which was later replaced with antiplatelet therapy. Physical examination showed left-side paralysis. After recanalization therapy, the neurologic deficit was no longer present. Computerized tomography (CT) revealed a fresh ischemic lesion in the frontal region. Further investigation revealed a patent foramen ovale (PFO) and congenital thrombophilia in this patient.

Conclusion: As the role of individual risk factors in the development of AIS is unclear, this case should be investigated further. There is a risk of developing AIS even after mild cases of COVID-19.

Keywords: COVID-19, AIS, thrombophilia