



Akutna tromboza v. portae, v. lienalis, v. mesentericae superior i v. mesentericae inferior kao rijetka komplikacija COVID-19 infekcije

Acute thrombosis of portal, lienal, superior mesenteric and inferior mesenteric veins as a rare complication of COVID-19

Ivan Miko¹ , Sanja Sakan¹, Jasminka Peršec^{1,2}

¹Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

COVID-19, AKUTNA TROMBOZA,
V. PORTAE, POREMEĆAJ ZGRUŠAVANJA

Descriptors

COVID-19, ACUTE THROMBOSIS,
V. PORTAE, COAGULATION DISORDER

SAŽETAK. Krajem 2019. godine je prvi put izoliran SARS-CoV-2 s bolesnika iz respiratornog sustava, međutim kako se pandemija COVID-19 bolesti širila svijetom pored respiratornih simptoma uočena je povećana sklonost zgrušavanju krvi kod bolesnika s težim oblikom infekcije. U ovom prikazu slučaja radi se o mladom bolesniku bez komorbiditeta, koji se javlja u hitnu službu zbog bolova u trbuhu. Fizikalnim pregledom, laboratorijskom i slikovnom obradom uočena je akutna tromboza vene porte, vene lienalis i obje mesenterične vene. Obzirom na potrebu hospitalizacije učinjen je bris nazofarinksa na SARS-CoV-2 koji je došao pozitivan. Liječen je u jedinici intenzivne medicine COVID-19 oboljelih bolesnika Kliničke bolnice Dubrava (PRIC) niskomolekularnim heparinom u terapijskoj dozi te je po pristizanju negativnog PCR nalaza na SARS-CoV-2 premješten na Zavod za hematologiju gdje su isključili najčešće poremećaje zgrušavanja krvi i s kojeg je dobrog općeg stanja otpušten iz bolnice.

SUMMARY. Since the first SARS-CoV-2 case in humans was reported at the end of 2019, a pandemic of COVID-19 disease spread around the world, causing not only respiratory symptoms, but also a hypercoagulable state in some patients with severe forms of infection. In this case report we present a young male patient with no comorbidities, who presents in the ER with severe abdominal pain. Physical examination, laboratory tests and imaging showed acute portal, splenic and mesenteric vein thrombosis. After he had been hospitalised the nasopharyngeal swab was positive for SARS-CoV-2. He was treated in ICU UH Dubrava for COVID-19 patients (PRIC) with therapeutic doses of low molecular weight heparin, and when the PCR swab for SARS-CoV-19 was negative, he was transferred to Haematology ward where they performed tests and excluded some of the most common diseases associated with hypercoagulability, and in a good condition he was discharged from the hospital.

COVID-19 je bolest respiratornog sustava uzrokovana SARS-CoV-2 virusom koji se globalno proširio i do danas zarazio preko 515 milijuna ljudi, od kojih je preko 6 milijuna završilo smrtnim ishodom¹. Uz respiratorne simptome COVID-19 pozitivnih bolesnika poremećaji zgrušavanja krvi s razvojem tromboembolijskih incidenata također su učestali u kliničkoj praksi. Dosadašnja istraživanja su pokazala da infekcija SARS-CoV-2 virusom dovodi do hiperkoagulabilnog stanja u određenih bolesnika^{2,3}. Mehanizam nastanka hiperkoagulabilnog stanja je virusom uzrokovano oštećenje endotela krvnih žila s posljedičnom aktivacijom koagulacijske kaskade^{4,5}. Posljedično tome je nastanak tromboembolijskih incidenata venskog i arterijskog sustava, od kojih je najčešća plućna embolija⁶.

Prikaz slučaja

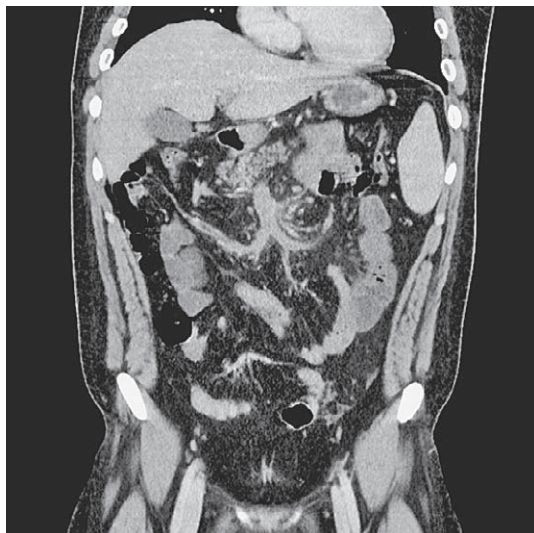
Bolesnik u dobi 27 godina javlja se u hitnu službu s jakim intermitentnim bolovima u abdomenu uz temperaturu do 38°C. Bolovi traju unatrag tjedan dana, tupog su karaktera, locirani u epigastriju a ponekad sa

širenjem u leđa. Intenzitet boli na VAS 10/10. U par navrata povratio želučani sadržaj. Stolica uredna, bez primjesa. Do sada nije teže bolovao, ne uzima kroničnu terapiju, ne puši, alkohol ne konzumira. Negira alergije na lijekove. Prije dvije godine tonzilektomiran. Prebolio COVID-19 prije 6 mjeseci. Nije cijepljen. U obitelji ne zna da neko boluje od teških kroničnih bolesti, niti da ima poremećaja zgrušavanja krvi. Živi sa suprugom i djetetom starim 6 mjeseci. Radi u skladištu.

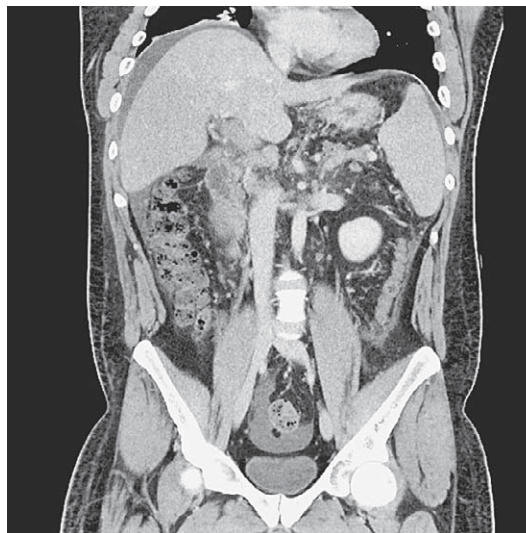
TV 181cm, TT 105kg (BMI 32 kg/m²). Vitalni parametri kod prijema u bolnicu: arterijski tlak 163/99 mmHg, puls 115/min, SpO₂ 95% na sobnom zraku, frekvencija disanja 16/min, temperatura aksilarno 36°C. Tijekom fizikalnog pregleda verificira se bol na palpaciju u području epigastrija, peristaltika se auskultira, bez znakova nadražaja peritoneuma, ostalo u gra-

✉ Adresa za dopisivanje:

Ivan Miko, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-9684-8027>
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu
Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb, e-pošta: imiko@kdb.hr



SLIKA 1. TROMBOZIRANA V. MESENTERICA SUPERIOR



SLIKA 2. TROMBOZIRANA I VOLUMINOZNIJA V. PORTAE

nicama normale. U hitnoj službi učini se MSCT abdomena na kojem se opisuje tromboza v. portae, v. lienalis, v. mesentericae superior i v. mesentericae inferior s poljedičnim zadebljanjem i edemom stijenke tankog crijeva, te hipovaskularna lezija u III. segmentu jetre dimenzija 3,4 x 2,4 cm otvorene etiologije (slika 1.). Rentgen srca i pluća: difuzo naglašen plućni crtež, bez izljeva i infiltrata. Laboratorijski parametri kod prijema u bolnicu: Le 19×10^9 /L, Hb 129 g/L, Ht 39%, Tr 296×10^9 /L, PV 55%, INR 1,39, APTV 27s, fibrinogen 5,3 g/L, D-dimeri $>4,5$ mg/L. Jetreni enzimi u granicama normale (AST 19 U/L, ALT 27 U/L, GGT 39 U/L, ALP 63 U/L), bilirubin ukupni 34,9 $\mu\text{mol/L}$, CRP 182,6 mg/L, PCT 0,089 ng/L, laktat 1 mmol/L. Bris nazofarinksa na COVID-19 pozitivan. Nakon obrade i obzirom na pozitivan PCR nalaz na SARS-CoV-2, bolesnika se prima u jedinicu intenzivne medicine za COVID pozitivne bolesnike (PRIC). Po prijemu bolesnik pri svijesti, hemodinamski stabilan, diše spontano bez suplementacije kisikom (SpO_2 98%), afebrilan. Započne se farmakološko liječenje tromboze s niskomolekularnim heparinom (LMWH) – dalteparin 10.000 IU s.c. dva puta dnevno, uz analgeziju prema smjernicama⁷. Trećeg dana hospitalizacije učini se kontrolni MSCT abdomena (slika 2.) kojim se verificira tromboza ranije navedenih vena bez rekanalizacije. Stijenka segmenta tankog crijeva i dalje edematozna, bez pneumatoze. Nema indikacije za kirurškim liječenjem. Nakon tri negativna brisa nazofarinksa na SARS-CoV-2, bolesnika se hemodinamski i respiratorno stabilnog premješta na Zavod za hematologiju za nastavak liječenja i daljnju hematološku obradu. Obzirom na dobro opće stanje bolesnika, bez gastrointestinalnih tegoba, odustaje se od invazivnog liječenja na Odjelu te se terapija niskomolekularnim heparinom postupno zamjenjuje varfarinom i bolesnika se 12.

dana otpušta doma s preporukom održavanja PV-a između 30–40%. Na kontrolnom UZV abdomena nije uočena rekanalizacija tromboziranih vena. Učinjenom hematološkom obradom isključuje se mijeloproliferativna bolest kao uzrok tromboze, te se zaključuje da je novonastala akutna mezenterijalna tromboza posljedica komplikacije COVID-19 infekcije.

Rasprava

Klinička slika COVID 19 infekcije je šarolika, može se očitovati kao asimptomatski oblik, preko blagih simptoma sličnih gripi, umjerenoj respiratornoj insuficijenciji, pa sve do multiorganskog zatajenja koje najčešće završi smrtnim ishodom. Učestalost tromboembolijski incidenta kod bolesnika koju su razvili tešku kliničku sliku po nekim autorima doseže i do 31%⁸. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je uzrok nastanka hiperkoagulabilnog stanja kod bolesnika s SARS-CoV-2 infekcijom multifaktorijalan⁹. Naime postoji više objašnjenja nastanka prokoagulabilnog stanja u COVID19 bolesnika. Većina studija pokazale su da je glavni mehanizam nastanka prokoagulabilnog stanja oštećenje endotela uzrokovano vezanjem membranskog proteina SARS-CoV-2 na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE2) koji se nalazi na pneumocitima tipa 2, makrofazima i drugim stanicama¹⁰. Posljedica je smrt stanice i aktivacija lokalnog imunološkog odgovora, koji posredstvom proupalnih citokina (IL-1 β i IL-18) postaje sistemski i dovodi do sistemskog vaskularnog oštećenja¹¹. Dosada su u dostupnoj literaturi opisani tromboembolijski incidenti uglavnom kod bolesnika s težim oblikom respiratorne bolesti, koji zahtijevaju bolničko liječenje i u različitom opsegu respiratornu potporu¹². Hipoksija i imobilizacija u navedenih bolesnika glavni su faktori rizika za razvoj tromboze (najčešće duboke venske tromboze i

plućne embolije). Također je uočena povećana učestalost tromboembolijskih incidenata kod bolesnika muškog spola i onih koji su imali povišen faktor V^{12,13}. U literaturi su opisani razni farmakološki pristupi i dužina trajanja liječenja. Neki su koristili kontinuiranu intravensku infuziju nefrakcioniranog heparina, drugi su primjenili niskomolekularni heparin i do 3 mjeseca, a većina su otpustili svoje bolesnike s peroralnom antikoagulacijskom terapijom i preporukom da se uzima barem idućih 6 mjeseci^{14–16}. REMAP-CAP studija pokazala je da kod bolesnika koji zahtjevaju intenzivističko liječenje antikoagulantna terapija nije poboljšala ishod liječenja, dok je kod onih s blažom kliničkom slikom imala učinka¹⁷.

Zaključak

Naš prikaz slučaja jedinstven je po tome što se radi o akutnoj trombozi vene portae, vene lienalis, vene mesentericae superior i mesentericae inferior kao komplikaciji ponovljene asimptomatske COVID-19 infekcije u mlađeg bolesnika sa negativnom osobnom i obiteljskom anamnezom koagulacijskih poremećaja. Kod našeg bolesnika smo isključili najčešće poremećaje zgrušavanja krvi i shvatili ovako opsežnu trombozu kao komplikaciju aktivne faze COVID-19 bolesti. U dostupnoj COVID-19 literaturi rijetko su opisani bolesnici s trombozom velikih abdominalnih krvnih žila, a bez respiratornih simptoma. Preporuka je da se kod svakog mlađeg bolesnika s bolovima u trbuhu i na nekoj od slikovnih tehnika uočenom trombozom, a bez jasnih čimbenika rizika hiperkoagulabilnosti, postavi sumnja na infekciju SARS-CoV-2. Važno je što ranije započeti s antikoagulacijskom terapijom kako bi se spriječile potencijalne komplikacije (npr. ishemijska crijeva).

LITERATURA

1. *World Health Organization*. WHO COVID-19 dashboard [Internet]. World Health Organization. 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. *Connors JM, Levy JH*. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23).
3. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM i sur.* Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research* [Internet]. 2020;191(191). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301572>
4. *Libby P, Lüscher T*. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. 2020;41(32):3038–44.
5. *Lowenstein CJ, Solomon SD*. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020;142(17):1609–11.
6. *Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M i sur.* Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Annals of Intensive Care* [Internet]. 2020 Sep 16 [cited 2020 Dec 8];10(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7492788/>
7. *Antithrombotic Therapy* [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. 2022. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antithrombotic-therapy/>
8. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM i sur.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* [Internet]. 2020;191(191). Available from: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(20\)30120-1/pdf](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(20)30120-1/pdf)
9. *Moschonas IC, Tselepis AD*. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* [Internet]. 2021;52(1):111–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11239-020-02374-3>
10. *Kai H, Kai M*. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research*. 2020;43.
11. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS i sur.* Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10234). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620309375>
12. *Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E*. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020; 296:201544.
13. *Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP i sur.* Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *American Journal of Hematology*. 2020;95(12): 1522–30.
14. *Randhawa J, Kaur J, Randhawa HS, Kaur S, Singh H*. Thrombosis of the Portal Vein and Superior Mesenteric Vein in a Patient With Subclinical COVID-19 Infection. *Cureus*. 2021;13.
15. *Rahimian S, Pawar T, Garrahy I, Rettew A*. Acute Portal Vein Thrombosis during COVID-19 Convalescent Phase. *Feher G, editor. Case Reports in Hematology*. 2022;2022(12):1–3.
16. *Jafari SH, Naseri R, Khalili N, Haseli S, Bahmani M*. Portal vein thrombosis associated with COVID-19: points to consider. *BJR|case reports*. 2020;6(3):20200089.
17. *Therapeutic Anticoagulation for patients with Severe COVID-19* [Internet]. REMAP-CAP Trial. 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.remapcap.org/covid19publications/therapeutic-anticoagulation-for-patients-with-severe-covid-19>