

Letno srečanje  
Združenja za žilne bolezni

Žilje je povsod

Hotel Šport, Otočec  
8. in 9. april 2022

# TROMBOZA ARTERIJE ROKE PRI BOLNIKI S COVIDOM-19

**Matej Makovec, Božidar Mrda, Barbara Štirn, Nina Kobilica**

*Klinika za kirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor*

## **POVZETEK**

Izhodišča: Pri okužbi s koronavirusom (SARS-CoV-2) lahko pride do motene koagulacije. Tromboza se lahko pojavi v več organih in sistemih in lahko povzroči zaplete, kot so globoka venska tromboza (GVT), pljučna embolija (PE), ishemična možganska kap, miokardni infarkt in periferne arterijske tromboze. Spremljali smo tromboembolije arterij roke med koronavirusno pandemijo.

Metode: V retrospektivni študiji smo obravnavali bolnike z akutno ishemijo roke, ki so bili predstavljeni konziliarnemu oziroma dežurnemu žilnemu kirurgu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v dvomesečnem obdobju med oktobrom in decembrom 2021.

Rezultati: Obravnavali smo 8 bolnikov z akutno ishemijo roke in obolenjem covid-19. Štirje bolniki so bili zaradi okužbe s covidom-19 zdravljeni v intenzivni enoti, dva bolnika na običajnem koronavirusnem oddelku, dva bolnika pa sta prišla od doma. Pri treh bolnikih je bila narejena embolektomija, pri enem bolniku trombektomija, pri enem bolniku je bil narejen znotrajžilni poseg, dva bolnika sta bila zdravljena konservativno. Eni bolnici je bil predlagan kirurški poseg, vendar ga je zavrnila. Pri vseh bolnikih je prišlo po posegu do izboljšanja klinične slike zapore arterije roke.

Zaključek: V obdobju aktivne koronavirusne epidemije je za 4-krat povečano število bolnikov z zaporo zgornje arterije v primerjavi s časom, ko ni bilo koronavirusne pandemije. Študije kažejo, da nastajajo zapore arterij ob okužbi s covidom-19 na mestu zdrave žile. Te so opisane tako pri perifernih zaporah, kakor tudi pri arterijah srca in glave.

**Ključne besede:** ishemija roke, revaskularizacija roke, motnje koagulacije med koronavirusno pandemijo

## UVOD

Pri okužbi s koronavirusom (SARS-CoV-2) lahko pride do motene koagulacije zaradi disfunkcije endotelija.<sup>1</sup> Pri bolnikih s koronavirusno boleznijo (covid-19) je bilo ugotovljeno povečano število venskih tromboemboličnih dogodkov, kot sta globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE).<sup>2</sup> Arterijska tromboza ni bila opisana v literaturi v takem obsegu kot GVT ali PE, kar še ne pomeni, da lahko podcenjujemo njeno pojavnost.<sup>3</sup>

Roquetaillade<sup>4</sup> je objavil multicentrično študijo pri bolnikih, pri katerih je prišlo do arterijskih tromboemboličnih dogodkov v prvih mesecih izbruha covid-19. Avtor poroča o 20 bolnikih od skupno 209 bolnikov (9,6 %) z okužbo s covidom-19. Med njimi so imeli 4 bolniki večkratne arterijske trombotične dogodke. Skupno je torej šlo za 24 arterijskih trombotičnih dogodkov. Pri petih od dvajsetih (25 %) bolnikov so se simptomi, povezani z ishemijo možganov ali srca (nenaden nevrološki izpad ali akutni koronarni sindrom), pojavili doma in je bil to razlog za sprejem. Preostali bolniki (75 %) so razvili ishemijo med hospitalizacijo. Arterijski trombotični dogodki so bili akutne koronarne okluzije (n = 9), možganska kap (n = 6), ishemija uda (n = 3), infarkt vranice (n = 3), aortna tromboza (n = 2) in okluzivna mezenterična ishemija (n = 1). Večina (75%) bolnikov so bili moški s srednjo starostjo 62 let (interkvartilni razpon (IRQ): 58–70 let). Bolniki so bili zdravljeni s ciljnim postopki revaskularizacije. Presenetljivo je, da noben bolnik ni aktivno kadil v času dogodka. V času dogodka so bile povprečne ravni fibrinogena in D-dimera 7,1 (IRQ: 5,0–7,4) g/L oziroma 2725 (IRQ: 848–4163) ng/mL. Šest bolnikov (30 %) je imelo sočasno venski tromboembolični (VTE) dogodek (PE ali GVT spodnjih okončin). V bolnišnici so umrli 4 bolniki (20 %).

Druga študija je bila narejena v nizozemskih bolnišnicah in je analizirala 184 bolnikov na oddelku za intenzivno nego ter pokazala, da se je tromboza pojavila v več organih ali sistemih in povzročila zaplete, kot so PE, ishemična možganska kap, miokardni infarkt in sistemska arterijska embolija. Kumulativna incidenca trombotičnih zapletov je bila 31 %, VTE v 27 %, arterijski trombotični dogodki pa v 3,7 %. PE je bil najpogostejši zaplet, ki je prizadel 25 bolnikov.<sup>5</sup> Ugotovljeno je bilo, da imajo bolniki s trombotičnimi zapleti večje tveganje za smrt zaradi vseh vzrokov, medtem ko ni bilo ugotovljene povezave med antikoagulacijskim zdravljenjem in smrtnostjo.<sup>6</sup>

## **MEHANIZEM MOTENJ KOAGULACIJE IN TROMBOZE**

### **Poškodba endotelijskih celic pri bolnikih s koronavirusno okužbo**

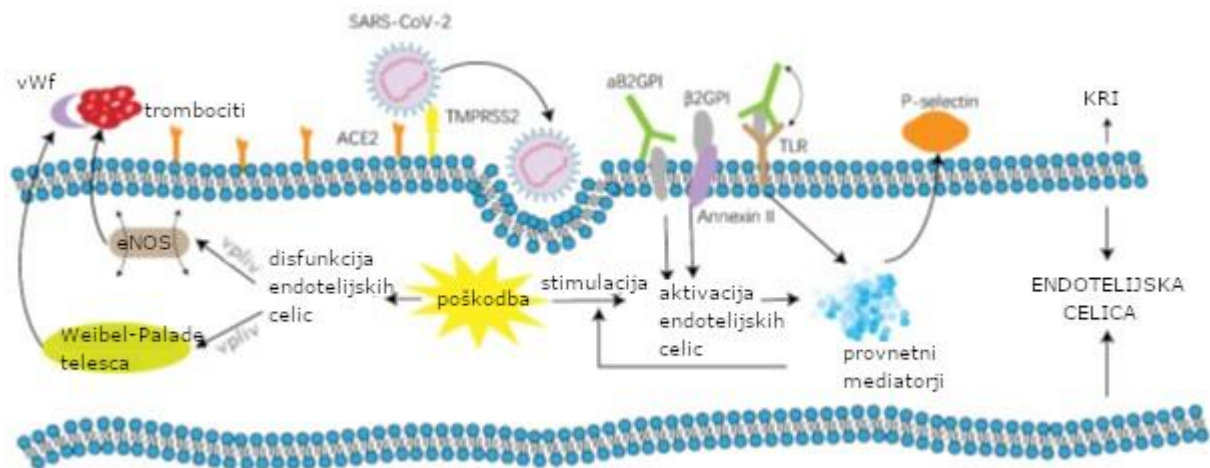
Poškodba endotelijskih celic pri bolnikih z okužbo s covidom-19 je lahko ključni korak pri povzročanju motenj koagulacije (slika 1). Endotelij je bistvenega pomena za normalno koagulacijsko funkcijo in splošno znano je, da poškodbe endotelijskih celic vodijo do okluzije žil, potem ko sprožijo tako notranjo kot ekstrinzično koagulacijo. Dejansko se pri bolnikih s covidom-19 razvijeta endotelijska aktivacija in disfunkcija ter prispevata k motnji koagulacije in trombozi.<sup>7</sup>

### **Aktivacija endotelijskih celic**

Koncept aktivacije endotelijskih celic je bil prvič predstavljen v osemdesetih letih prejšnjega stoletja in se nanaša na izražanje aktiviranih antigenov na površini endotelijskih celic, ki jih stimulirajo vnetni mediatorji. Po aktivaciji endotelijskih celic se sprožita dva postopka: regulacija vnetnih mediatorjev in ekspresija celičnih adhezijskih molekul.<sup>8</sup>

## Disfunkcija endotelijskih celic

Kot pove že ime, je disfunkcija endotelijskih celic stanje, pri katerem endotelijske celice ne opravljajo svoje normalne funkcije, vključno z vzdrževanjem homeostaze, uravnavanjem strjevanja in sprožanjem fibrinolize.<sup>9</sup>



**Slika 1.** Mehanizem tromboze na celični ravni. Endotelijska disfunkcija je posledica poškodbe endotelija in bo povzročila tvorbo strdkov zaradi adhezije trombocitov, ki jo povzroča vWF – von Willebrand factor, ki se sprošča iz Weibel-Paladeovih teles in okvarjenega eNOS. Aktivacijo endotelijskih celic lahko inducira aβ2GPI, ki spada v aPL. Po aktivaciji bo prišlo do povečanja proinflammatoryh mediatorjev in adhezijskih molekul na endotelijskih celicah. Proinflammatory mediatorji lahko tvorijo citokinsko nevihto in prispevajo k pozitivni povratni zanki pri aktivaciji endotelijskih celic, kar vodi v stanje hiperkoagulacije in tromboze. Adhezijske molekule privlačijo tudi trombocite in igrajo vlogo pri nastanku tromboze. Okrajšave: ACE2, angiotenzin-konvertirni encim 2; TMPRSS2, transmembranska proteaza serin tipa 2; eNOS, endotelijska sintaza dušikovega oksida; aβ2GPI, protitelesa proti β2-glikoproteinu I, aPL, antifosfolipidna protitelesa; TLR, Tollu podoben receptor (povzeto po 7).

## Prepoznavanje in obvladovanje koagulopatije

Za diagnosticiranje koagulopatije pri bolnikih s covidom-19 so priporočljivi ponavljajoči se testi D-dimera, protrombinski čas (PT) in števila trombocitov (T) vsake 2 ali 3 dni.<sup>10</sup> D-dimeri, PT in število trombocitov se priporočajo tudi kot markerji za ocenjevanje koagulacijskega statusa, med katerimi je D-dimer najpomembnejši.<sup>11</sup> Levi s svojim algoritmom predlaga, da bi morali bolniki z znatno povišanim D-dimerom (3–4-krat),

podaljšanim PT, številom trombocitov pod  $100 \cdot 10^9/l$  ali ravnjo fibrinogena pod 2,0 g/l biti hospitaliziran in skrbno nadzorovani. Ti parametri so razvrščeni v padajočem vrstnem redu po pomembnosti. Raven D-dimera je zelo pomembna, saj bolniki z visokimi ravnmi D-dimera običajno potrebujejo mehansko ventilacijo in je pri njih umrljivost višja. Tako je Bikdeli<sup>12</sup> predlagal spremljanje ravni D-dimera, PT, števila trombocitov in ravni fibrinogena. Vendar pa obstaja nekaj polemik glede varnosti uporabe teh 4 markerjev za klinične odločitve, zato se namesto tega priporočajo zanesljive klinične ocene.<sup>13</sup> Motnje koagulacije pri bolnikih s covidom-19 spominjajo na lastnosti diseminirane intravaskularne koagulacije (DIC), vendar je covid-19 edinstven, ker imajo bolniki veliko višjo raven D-dimera in manj hudo trombocitopenijo v primerjavi z bolniki z DIC.<sup>10</sup>

## **METODOLOGIJA**

V retrospektivni študiji smo obravnavali bolnike s covidom-19 in akutno ishemijo roke, ki so bili predstavljeni konziliarnemu oziroma dežurnemu žilnemu kirurgu Univerzitetnega kliničnega centra Maribor v dvomesečnem obdobju med 15. 10. 2021 in 15. 12. 2021. Po kliničnem pregledu je bila opravljena CTA (računalniška tomografska angiografija). Pri bolnikih smo opravili laboratorijske izvide, spremljali smo število trombocitov, D-dimer, PT, INR in fibrogen. Lečeči kirurg se je odločil za ustrezno zdravljenje, kirurški poseg, znotrajžilno zdravljenje ali konservativne ukrepe. Analizirali smo osnovne bolnikove podatke, podatke o stanju infekcije s koronavirusom, žilno stanje prizadete roke, ciljno zdravljenje ter izhod operacije oziroma celostnega zdravljenja bolnika.

## **REZULTATI**

Konziliarna služba žilne kirurgije UKC Maribor je v dvomesečnem obdobju obravnavala 8 bolnikov z akutno ishemijo roke in covidom-19 (tabela 1). Povprečna starost bolnika je bila

66 let, standardna deviacija pa 11 let. Bile so štiri ženske in štirje moški. Pri štirih bolnikih je šlo za dolgotrajno hospitalizacijo, več kot mesec. Pri štirih bolnikih pa je bila hospitalizacija nekajdnevna.

Petkrat je šlo za desno roko, trikrat pa za levo. Štirikrat je bil vodilni klinični simptom bolečina v roki, dvakrat pa znak hladne roke, dvakrat so bili v ospredju cianotični prsti. Preiskava CTA (slika 2), ki je bila narejena pri vseh bolnikih, je pokazala, da je šlo dvakrat za prizadetost arterije subklavije, enkrat je bila prizadeta arterija aksilaris in enkrat arterija brahialis. Trikrat je bila prizadeta arterija radialis in enkrat arterija ulnaris (tabela 1).

Štirje bolniki so bili zaradi koronavirusa zdravljeni v intenzivni enoti, dva bolnika na običajnem koronavirusnem oddelku, dva bolnika sta prišla od doma. Pet bolnikov je imelo covidno pljučnico, dva bolnika sta imela blažje znake okužbe s covidom, en bolnik pa je bil asimptomatski.

Vsi bolniki so imeli povišan D-dimer, najvišje vrednosti smo zabeležili pri bolnici EH, ki je ležala v enoti intenzivne terapije, njena vrednost je znašala 12491. Pri tej bolnici smo opazili tudi nizke vrednosti trombocitov,  $57 \cdot 10^9$  /l. Ostali laboratorijski izvidi, ki smo jih spremljali, so bili pri bolnikih v redu.

**Tabela 1.** Osnovni in diagnostični podatki o bolnikih

									<500	0,7-1,2			2,2 - 4,2
									mcg/l			n*10^9	g/l
	ime	rojen	leta	spol	datumCTA	stran	zapora	klinika	D-dimer	PT	INR	T	fibrinogen
1	EH	7.11.1957	64	Ž	24.11.2021	D	a. radialis	hladna roka	12491	0,89	1,05	57	3,18
2	EP	14.12.1942	79	M	27.12.2021	D	a. aksilaris	hladna roka	1702	1,12	0,93	234	5,6
3	DJ	2.10.1973	48	Ž	25.11.2021	D	a. brachialis	boleča roka	9675	0,84	1,09	348	3,12
4	SB	4.11.1944	77	M	6.12.2021	D	a. radialis	boleča roka	1198	1,15	0,92	196	6,1
5	FK	18.08.1947	74	M	17.10.2021	L	a. subklavija	modri prsti	2445	1,05	0,97	348	5
6	MM	8.10.1968	53	Ž	21.11.2021	L	a. radialis	modri prsti	2446	0,81	1,11	278	5
7	FL	17.07.1950	71	M	29.11.2021	L	a. ulnaris	boleča roka	2281	1,2	0,9	227	6,3
8	DD	19.02.1960	62	Ž	24.11.2021	D	a. subklavija	bolečina v roki	1852	0,97	1,04	720	5,92

**Tabela 2.** Terapevtski podatki o bolnikih in izhod zdravljenja

	inicialke	OP	stanje po op	odpust	hospitalizacija	prihod	COVID-19
1	EH	odklon op	slabše, potrebna amputacija prstov, odklanja revaskularizacijo	umre	več mesecev	intenzivna	pljučnica
2	EP	embolektomija	izboljšanje	v redu	nekaj dni	od doma	asimptomatski
3	DJ	embolektomija	boljša	boljša	nekaj dni	od doma	blagi
4	SB	trombektomija, patch plastika	v redu	v redu	nekaj dni	oddelek	pljučnica
5	FK	endovaskularno	v redu	v redu	več mesecev	intenzivna	pljučnica
6	MM	embolektomija	izboljšanje najprej, nato revizijska trombektomija s patch-plastiko	umre	več mesecev	intenzivna	pljučnica
7	FL	konservativno	v redu	v redu	nekaj dni	oddelek	blagi
8	DD	konservativno	v redu	v redu	več mesecev	intenzivna	pljučnica





**Slika 2.** Zapora arterije kubitalis.

## **ZDRAVLJENJE**

Pri treh bolnikih je bila narejena embolektomija, pri enem bolniku trombektomija, pri enem bolniku je bil narejen znotrajžilni poseg, dva bolnika sta bila zdravljena konservativno. Bolnica EH je bil predlagana kirurški poseg, vendar ga je zavrnila. Pri vseh bolnikih je prišlo po posegu do izboljšanja klinične slike zapore arterije roke. Šest bolnikov je bilo odpuščenih v izboljšanem splošnem stanju, dva bolnika sta umrla v intenzivni enoti zaradi covid-19 (tabela 2).

## **RAZPRAVA**

V dvomesečnem obdobju smo obravnavali osem bolnikov s koronavirusom z zaporo arterije roke. V letu 2019, ko pri nas še ni bilo pandemije s koronavirusom, smo v celem letu obravnavali 12 bolnikov z akutno ishemijo roke. V obdobju aktivne koronavirusne epidemije se je tako povečalo število bolnikov z zaporo arterije zgornje okončine za štirikrat. Študije kažejo, da nastajajo zapore arterij pri bolnikih s koronavirusom na mestu zdrave žile. Te so opisane tudi pri trombotičnih dogodkih na arterijah srca in glave.<sup>4</sup> Tudi sami smo opazili, da so se tromboze pojavljale predvsem na neaterosklerotičnih žilah. CTA-slikanje ali angiografije niso odkrile večje predhodne ateroskleroze. Bolniki so bili relativno mladi.

Iz tega tudi izhaja, da je bilo več trombotičnih dogodkov na arterijah rok, ki so praviloma manj aterosklerotično prizadete kot arterije nog. Število tromboembolij na nogah v tem obdobju ni odstopalo od števila v času, ko ni pandemije. Kar 4 bolniki so bili hospitalizirani v intenzivni enoti, dva bolnika pa sta bila hospitalizirana na običajnem oddelku z bolniki s koronavirusom. Ti bolniki so imeli v ospredju respiratorni infekt in posledično več odvzemov plinske analize krvi. Menimo, da je verjetno lahko tudi povečano število diagnostičnih punkcij arterij povečalo možnost nastanka zapor arterij zgornjih okončin. Protrombotično stanje se lahko sproži z različnimi mehanizmi, kot so vnetje, poškodba endotelija ali druga poškodba ožilja.<sup>4</sup> Izhod zdravljenja prizadete arterije je bil pri vseh bolnikih dober, žal pa sta dva bolnika umrla zaradi koronavirusne pljučnice.

## **ZAKLJUČEK**

Naša opažanja kažejo, da se arterijski trombotični dogodki roke pojavijo pri bolnikih s covidom-19, ki kažejo visoko stopnjo vnetne aktivnosti. Trombotični dogodek se pojavi na nenavadni lokalizaciji glede na bolnike, ki nimajo covid-19. Pri bolnikih brez koronavirusne infekcije se tromboembolični dogodki pogosteje pojavljajo na nogi, pri bolnikih s

koronavirusno infekcijo pa se je pojavila serija bolnikov z dogajanjem na roki. Arterijske tromboze roke so bile v dveh primerih razlog za sprejem, šest pa se jih je pojavilo med hospitalizacijo. Priporočila glede preprečevanja trombotičnih dogodkov pri bolnikih s covidom-19 je izdalo več skupin.<sup>4</sup> Vsi bolniki v intenzivni enoti so sicer bili ustrezno zaščiteni z nizkomolekularnim heparinom, vendar pa je najboljšo preventivo in obvladovanje arterijske tromboze v kontekstu covid-19 še treba razjasniti.

## LITERATURA

1. J, Thachil. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020, str. 1020-1022.
2. J.-F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois, et al. High incidence of venous thromboembolic. *J. Thromb. Haemost.* 2020.
3. F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer, et al. Incidence of thrombotic complications. *Thromb. Res.* 2020.
4. C. de Roquetaillade, B.G. Choustermana, D. Tomasoni, M. Zeitouni, E. Houdart A. Guedon, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *International Journal of Cardiology.* 2021.
5. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020.
6. Klok FA, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis research.* 2020.
7. Chen. Coagulation Disorders and Thrombosis in COVID-19 Patients and a Possible Mechanism Involving Endothelial Cells: A Review. *Aging and disease.* 2021.
8. WC, Aird. Endothelial cells in health and disease. CRC Press. 2005.
9. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC, Guglielmini G, et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. *Haematologica.* 92, 2007, str. 812-818.
10. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020, str. 7:e438-e440.
11. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 18, 2020, str. 1023-1026.
12. Bickdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020.
13. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. RE: ISTH interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020.