

# SPECIFIČNOSTI U DIJAGNOSTICI I LEČENJU TROMBOZE MOŽDANIH VENSKIH SINUSA POVEZANE SA KOVID 19 INFEKCIJOM

## SPECIFICS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS ASSOCIATED WITH COVID 19 INFECTION

**Dragan Nikolić<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Doc. dr Dragan Nikolić

Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Vojvodine,  
Hajduk Veljkova 1, Novi Sad, Srbija

dragan.nikolic@mf.uns.ac.rs

### Sažetak

Tromboza moždanih venskih sinusa (TMVS) je redak oblik cerebrovaskularnog incidenta (< 1%), uzrokovanog delimičnom ili potpunom okluzijom duralnih venskih sinusa i/ili cerebralnih vena. Za razliku od arterijskog moždanog udara, ona je češća kod mladih odraslih osoba, uglavnom žena. Predisponirajući faktori za TMVS su brojni, ali TMVS povezana sa infekcijom SARS-CoV-2 je manje poznat entitet bez identifikovanih faktora rizika. Dokazano je da infekcija SARS-CoV-2 izaziva hiperkoagulabilno stanje, sa prisutnim povišenim D-dimerom, nivoom fibrinogena, produktima razgradnje fibrina/fibrinogena, antifosfolipidnim antitelima, trombocitopenijom, što povećava rizik od stvaranja tromba unutar duralnih venskih sinusa i/ili vena. Klinička slika varira u zavisnosti od zahvaćenog venskog sinusa i/ili cerebralnih vena, povišenog intrakranijalnog pritiska (ICP) ili opsežnog oštećenja parenhima. Nespecifična klinička prezentacija TMVS upozorava kliničare na visok stepen kliničke sumnje na njeno postojanje i potrebu da sprovedu dalji, neophodni dijagnostički protokol u cilju njenog utvrđivanja. Lečenje TMVS zasniva se na ranoj dijagnozi uz identifikaciju trombotičkog procesa i na urgentnom

konzervativnom i endovaskularnom lečenju. Oko 80% pacijenata ima dobar ishod uz potpuni oporavak. Međutim, ishod malog dela obolelih (~20%) je loš (smrt ili teški invaliditet). Ovaj pregled rezimira trenutna saznanja o specifičnim faktorima rizika, kliničkim prezentacijama, dijagnostičkom pristupu, terapijskim modalitetima i komplikacijama TMVS povezanim sa infekcijom kovid 19, u svrhu pružanja preporuka zasnovanih na dokazima za dijagnozu, lečenje i prevenciju ponovnog pojavljivanja.

**Ključne reči:** cerebralna venska tromboza, kovid 19, antikoagulantna terapija

### Uvod

Tromboza moždanih venskih sinusa (TMVS) je redak oblik cerebrovaskularnog incidenta (< 1%), uzrokovanog delimičnom ili potpunom okluzijom duralnih venskih sinusa i/ili cerebralnih vena u sklopu hiperkoagulabilnog stanja izazvanog infekcijom kovid 19. TMVS povezana sa infekcijom kovid 19 je manje poznat entitet bez identifikovanih faktora rizika. Karakteriše se različitim kliničkim prezentacijama i visokom stopom smrtnosti. TMVS se često kasno dijagnostikuje, jer može da oponaša druga akutna neurološka stanja zbog svoje nespecifične kliničke prezentacije, stoga je prioritet u dijagnostici blagovremeni *neuroimaging*. Osnova lečenja je pokušaj rekanalizacije trombotske okluzije sinusa i/ili moždanih vena primenom antikoagulantne terapije i endovaskularnog tretmana. TMVS generalno ima povoljnu prognozu ako se blagovremeno sprovede adekvatan dijagnostičko-terapijski protokol<sup>1</sup>.

## Metodologija (strategija pretraživanja i kriterijumi odabira)

Pretraživali smo PubMed, Medline i Cochrane biblioteku, od maja 2020. do decembra 2021. godine, koristeći pretragu: „cerebral sinus venous thrombosis“, „SARS-CoV-2 infection“, „Covid 19“ i druge relevantne termine uključujući „aetiology“, „pathogenesis“, „risk factors“, „diagnosis“, „therapy“, „treatment“, „therapeutics“, „management“, „anticoagulant“, „endovascular“, „decompressive craniectomy“, „prognosis“. Ova pretraga je dopunjena pregledom dodatnih referenci iz uključenih studija.

## Epidemiologija

Neurološke komplikacije su česte kod pacijenata sa infekcijom kovid 19 i javljaju se kod 36%–65% hospitalizovanih pacijenata. Međutim, prava učestalost pojave TMVS kod pacijenata obolelih od kovid 19 infekcije i dalje je nepoznata. Postoje sporadični izveštaji o slučajevima i serije slučajeva koji ispituju povezanost između TMVS i infekcije kovid 19. Objavljeni podaci pacijenata sa TMVS udruženom sa kovid 19 infekcijom sugerišu da je TMVS redak neurološki incident povezan s infekcijom kovid 19. Siegler i saradnici otkrili su da je incidencija TMVS znatno niža od 0,02%. Iako se ova vrednost može činiti niskom, ona je 30 do 60 puta veća od stope TMVS registrovanih u populacijama koje nisu obolele od kovid 19<sup>26</sup>. TMVS povezana sa kovid 19 infekcijom često se ne registruje jer se njena prezentacija može manifestovati kao nespecifični klinički sindromi<sup>2</sup>.

TMVS udružena sa kovidom 19 obično se javlja kod žena (75%), što je slično podacima koji su registrovani u populacijama pacijenata koji nisu oboleli od kovid 19, a 80% je mlađih od 50 godina. Polne razlike ogledaju se i u težini bolesti, uz veću globalnu stopu hospitalizacije i smrtnosti među muškim pacijentima. TMVS udružena sa kovidom 19 češće se javlja kod mladih odraslih osoba, prosečne starosti od 43,6 ± 17,6 godina<sup>3</sup>.

## Faktori rizika za tromboze moždanih venskih sinusa povezane sa kovid 19 infekcijom

Faktori rizika za vensku trombozu uopšteno su klasično povezani s Virchow trijadom (zastoj krvi, promene na zidu krvnih sudova i promene u sastavu krvi). Duga je lista predisponirajućih faktora za TMVS, ali TMVS povezana sa infekcijom kovid 19 je manje poznat entitet bez identifikovanih faktora rizika<sup>4</sup>. Većina pacijenata nije imala značajne komorbiditete koji bi se doveli u vezu sa nastankom TMVS<sup>3</sup>. Stoga se u kliničkoj proceni pacijenata preporučuje skrining na potencijalna protrombotska stanja koja mogu biti predispozicija za nastanak TMVS.

## Kliničke karakteristike

TMVS se može prezentovati kroz širok spektar neuroloških simptoma. Akutni početak simptoma (< 48 sati) javlja se kod oko 40% pacijenata, subakutni (> 48 sati do 30 dana) kod oko 50% pacijenata i hroničan (> 30 dana) kod oko 10 % pacijenata. Prosečno vreme od pojave simptoma do dijagnoze iznosi 7 dana. Simptomi TMVS variraju u zavisnosti od broja i lokalizacije zahvaćenih moždanih venskih sinusa i vena, stepena oštećenja parenhima mozga, brzine nastanka trombotskog procesa i njegovog uticaja na intrakranijalni pritisak<sup>5</sup>. Klinička prezentacija TMVS obuhvata dve glavne kategorije simptoma i znakova, zavisno od mehanizma neurološke disfunkcije:

1. oni koji su povezani s povećanim intrakranijalnim pritiskom koji se može pripisati poremećenoj venskoj drenaži, i
2. oni koji se odnose na fokalno oštećenje moždanog parenhima usled venske ishemije/infarkta ili krvarenja.

U praksi, mnogi pacijenti imaju kliničke nalaze povezane sa oba mehanizma, bilo pri prezentaciji ili sa progresijom bolesti<sup>1</sup>. Najčešće kliničko ispoljavanje predstavljeno je: glavoboljom (> 80%), fokalnim neurološkim deficitom (40%), epileptičnim napadima (40%), encefalopatijom (15–20%), edemom papile (20–30%) i paralizom kranijalnih živaca (16%). S obzirom na manju incidencu glavobolje kod arterijskog moždanog udara (25–30%), prisustvo teške glavobolje u kontekstu simptoma sličnih moždanom udaru može izazvati sumnju na TMVS. Izolovana glavobolja se javlja kod 25–40% pacijenata obolelih od TMVS. Epileptični napadi su takođe češća karakteristika CVST (*Cerebral Venous Sinus Thrombosis*) u poređenju sa arterijskim moždanim udarom (40% naspram 6%). Pacijent sa brzim kognitivnim pogoršanjem koje dovodi do pospanosti ili kome ukazuje na duboku vensku okluziju s infarktoma talamusa. Važna je klinička povezanost sa anatomijom cerebralne venske drenaže, i u tom smislu je karakteristično i često bilateralno zahvatanje mozga patološkim procesom. Pacijenti sa TMVS često imaju simptome koji imaju postepenu progresiju<sup>5</sup>.

Važno je naglasiti da je većina pacijenata obolelih od TMVS udruženog sa kovid 19 infekcijom imala blage do umerene simptome kovid 19 pre ili u vreme dijagnoze TMVS. Ova činjenica sugerise da težina kliničke slike kovid 19 ne mora nužno biti povezana sa nastankom i težinom kliničke slike TMVS<sup>1</sup>.

## Dijagnoza

Kašnjenja u dijagnozi TMVS su česta i značajna. Pacijenti sa sumnjom na TMVS zahtevaju hitnu *neuroimaging* dijagnostiku (CT ili MR) kako bi se potvrdila dijagnoza direktnom vizuelizacijom tromba ili utvrđivanjem poremećenog venskog protoka. CT glave bez kontrasta pokazuje specifične znake uključujući hiperdenzitet venskih sinusa ili dubokih

vena, (*dense triangle sign* ili *cord sign*)<sup>6</sup>. CT takođe može detektovati ishemiju, parenhimska ili subarahnoidna krvarenja ili znakove edema. Međutim, nativni CT pregled je normalan kod do 30% pacijenata sa TMVS, pa čak i ako je abnormalan, nije specifičan. CT venografija ima veoma dobru dijagnostičku tačnost (senzitivnost od 95% i specifičnost od 91%). Može pokazati odsutan protok u tromboziranim venama ili sinusima i delimično obodno pojačanje tromboziranih venskih sinusa ("*empty delta sign*")<sup>1,6</sup>.

Magnetna rezonanca (MR) sa magnetno rezonantnom venografijom (MRV) ima tu prednost što omogućava dijagnostiku alternativnih patologija i suptilnijih lezija mozga (ishemija, krvarenja, edem, otok). MR venografija omogućava procenu odsustva protoka u tromboziranim sinusima, bez potrebe za primenom kontrastnog sredstva. MR je najbolja tehnika za procenu zahvaćenosti parenhima (ishemija, krvarenja, edem, otok). Digitalnu suptrakcionu angiografiju (DSA) treba koristiti za potvrđivanje dijagnoze samo kada CT venografija ili MR venografija ne verifikuje precizno TMVS ili postoji sumnja na duralnu arteriovensku fistulu<sup>7</sup>.

## Lokacija

Transverzalni sinus je najčešće mesto za formiranje TMVS (62,9%), a sledi ga gornji sagitalni sinus (37,1%). Po učestalosti moždane venske lokacije za TMVS, slede: ravni sinus (22,9%), Galenova vena (14,3%), bazalne vene Rosenthal (5,7%) i kavernozi sinus (3,03%). Podaci iz literature sugerišu da su višestruko zahvaćeni venski sinusi sa prevagom transverzalnog sinusa još jedan tipičan nalaz *neuroimaging* dijagnostike<sup>2</sup>. TMVS treba smatrati potencijalnom etiologijom intrakranijalnog i intracerebralnog krvarenja kod pacijenata sa kovidom 19<sup>8</sup>.

## Laboratorija

Kovid 19 je u osnovi sistemsko inflamatorno stanje, o čemu svedoče značajna povećanja inflamatornih biomarkera. Značajno je da su sedimentacija eritrocita, CRP, feritin i LDH povišeni kod većine pacijenata u poređenju sa referentnim rasponima. Ekstremna povećanja u standardnim studijama koagulacije, kao što je D-dimer, podržavaju činjenicu da infekcija kovid 19 može biti povezana sa sistemskim protrombotičkim komplikacijama<sup>9</sup>. Uopšteno, nijedan laboratorijski test ne može isključiti TMVS. Nivo D-dimera može biti normalan, posebno u blagim slučajevima, ali ima visoku negativnu prediktivnu vrednost za isključivanje TMVS u specifičnoj situaciji pacijenata sa izolovanom glavoboljom<sup>5</sup>.

## Lečenje

Lečenje CVST treba biti usmereno na: kontrolu trombotskog procesa, upotrebom antikoagulantne terapije/endovaskularnih procedura, lečenje osnovnog uzroka (SARS CoV-2 infekcija) i identifikovanih faktora rizika, terapiju kontrole epileptičnih napada i lečenje intrakranijalne hipertenzije<sup>1</sup>.

Antikoagulantna terapija je osnovni tretman za TMVS udružen sa kovidom 19, čak i u prisustvu intrakranijalnog krvarenja. Heparini niske molekularne težine (LMWH) u terapijskim dozama su superiorniji od nefrakcionisanih heparina (UFH) u prevenciji nastanka i smanjenju apozicione tromboze venskih sinusa, sa manjim rizikom od velikog krvarenja ili smrti. Nakon neposrednog lečenja TMVS, treba koristiti dugotrajne antagoniste vitamina K, kao što je varfarin ili direktne oralne antikoagulanse (DOAK). Prednosti DOAK u odnosu na antagoniste vitamina K su brz početak delovanja, manje interakcije sa lekovima i relativno predvidiva farmakokinetika. Smernice preporučuju antikoagulantnu terapiju u trajanju 3–6 meseci kod provocirane TMVS, 6–12 meseci kod neprovocirane TMVS i potencijalno doživotnu kod ponavljane TMVS ili TMVS povezane s teškim trombofilijama<sup>10</sup>.

Terapija za povišeni ICP uključuje osmotsku terapiju (kao što je manitol), hiperventilaciju (PCO<sub>2</sub> 30–35 mmHg) i podizanje uzglavlja kreveta. Nema dostupnih dokaza u prilog primene inhibitora karboanhidraze (acetazolamid), iako oni mogu biti korisni kod pacijenata sa teškim glavoboljama ili poremećajima vida<sup>3</sup>. Dekompresivna kranijektomija omogućava proširenje natečenog mozga i može pogodovati drenaži kolateralnih vena uz smanjenje ICP-a<sup>5</sup>. Steroidi se ne preporučuju i povezani su sa lošijom prognozom kod TMVS, čak i uz prisustvo parenhimskih lezija, osim ukoliko njihova primena nije indikovana kod osnovnog oboljenja, kao što je infekcija kovid 19<sup>6</sup>.

Primena endovaskularnog tretmana (endovaskularna tromboliza ili mehanička trombektomija) trebalo bi da bude rezervisana za refraktornu trombozu na antikoagulantni tretman, u slučajevima kliničkog pogoršanja TMVS uprkos primeni antikoagulantne terapije, i ako je kontraindikovana antikoagulantna terapija<sup>1</sup>.

Antiepileptičke lekove ne treba davati rutinski kao profilaksu, već ih treba primeniti ako dođe do epileptičnih napada. Nema dokaza o optimalnom trajanju antiepileptičke terapije. Primenu terapije kod epi napada povezanih s edemom, infarktom ili krvarenjem, treba nastaviti najmanje jednu godinu<sup>11</sup>.

## Prognoza

Većina pacijenata (oko 80%) obolelih od TMVS ima dobru prognozu sa potpunim funkcionalnim oporavkom (modifikovani Rankin skor – mRS od 0–1), ali neretko sa rezidualnim simptomima (depresije ili anksioznosti)<sup>5</sup>. Bolnički mortalitet je relativno visok i kreće se i do 20%<sup>3</sup>. Ova stopa smrtnosti je značajno viša nego u populaciji bolesnih od TMVS

koja nije udružena sa kovid 19 infekcijom (2–8%). Faktori koji predviđaju lošu prognozu TMVS uključuju: stariju životnu dob, muški pol, komu, poremećaj mentalnog statusa, moždano krvarenje, epileptični status, trombozu dubokih venskih sinusa mozga, višestruko zahvaćene venske sinuse i težak do kritični oblik kovid 19 infekcije<sup>1</sup>.

## Zaključak

TMVS izazvana hiperkoagulabilnim stanjem povezanim sa kovid 19 infekcijom najčešće se javlja kod mlađih pacijentkinja bez postojanja poznatih faktora rizika za cerebralnu vensku trombozu. Visoka stopa smrtnosti od TMVS udružene sa kovidom 19 opravdava visok indeks sumnje na postojanje oboljenja kod pacijenata sa nespecifičnim neurološkim simptomima udruženim sa čak i oligosimptomatskom kliničkom slikom kovid 19 infekcije, kako bi se obezbedilo pravovremeno i adekvatno lečenje i sprečile komplikacije.

## Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare form of cerebrovascular incident (<1%) induced by partial or complete occlusion of the dural venous sinuses and/or cerebral veins. In the opposite to arterial stroke, it is more common in young adults, mostly affecting women. Predisposing factors for CVST are numerous, but CVST associated with SARS-CoV-2 infection is a less known entity with no identifiable risk factors. SARS-CoV-2 infection induces hypercoagulable state, comprising elevated D-dimer, fibrinogen level, fibrin/fibrinogen degradation product, antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia, which increase the risk of thrombus formation within dural venous sinuses and/or cerebral veins. Clinical presentation varies, depending on the affected venous sinus and/or cerebral veins, raised intracranial pressure (ICP), or extensive parenchymal damage. Non-specific clinical presentation of CVST urges clinicians to raise clinical suspicion and proceed with neuroradiological assessment. Management of CVST is based on early diagnosis with identification of thrombotic process, together with urgent conservative and endovascular treatment. Up to 80% of patients have a good outcome with a complete recovery. However, the outcome of a small proportion of patients (~20%) is poor (death or severe disability). This review summarizes current knowledge on specific risk factors, clinical presentations, diagnostic approaches, therapeutic modalities, and complications of CVST associated with COVID 19 infection in order to provide evidence-based recommendations for diagnosis, treatment and recurrence prevention.

**Keywords:** cerebral venous thrombosis, COVID 19, anticoagulant therapy

## Literatura

1. Nikolić D, Basta Nikolic M, Manojlovic, Zivanovic Z, Vickovic S, Till V. Cerebral venous sinus thrombosis associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2021;149(11-12):702-7.
2. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. Int J Stroke. 2021 Jun;16(4):437-47.
3. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Infection: A Case Series and Review of The Literature. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2021 Jan;30(1):105434.
4. Kristoffersen ES, Harper CE, Vetvik KG, Faiz KW. Cerebral venous thrombosis - epidemiology, diagnosis and treatment. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018 Aug 20;138(12). English, Norwegian.
5. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. Eur J Neurol. 2021 Oct;28(10):3478-90.
6. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. Pract Neurol. 2020 Oct;20(5):356-67.
7. Xu W, Gao L, Li T, Ramdoyal ND, Zhang J, Shao A. The Performance of CT versus MRI in the Differential Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis. Thromb Haemost. 2018 Jun;118(6):1067-77.
8. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med. 2020 Apr 29;7(5):001691.

9. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Oct;80(6):441-7.
10. Kow CS, Zaihan AF, Hasan SS. Anticoagulant approach in COVID-19 patients with cerebral venous thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Dec;29(12):105222.
11. Idiculla PS, Gurala D, Palanisamy M, Vijayakumar R, Dhandapani S, Nagarajan E. Cerebral Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Eur Neurol.* 2020;83(4):369-379.

### Lista skraćenica

CVST – Cerebral venous sinus thrombosis

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ICP – Intracranial pressure

TMVS – Tromboza moždanih venskih sinusa

CT – Kompjuterizovana tomografija

MR – Magnetna rezonanca

MRV – Magnetno rezonantna venografija

DSA – Digitalna subtrakciona angiografija

CRP – C reaktivni protein

LDH – Laktat dehidrogenaza

LMWH – Heparini niske molekularne težine

UFH – Nefrakcionirani heparini

DOAC – Direktni oralni antikoagulansi

mRS – Modifikovani Rankin skor

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 27. 02. 2022.

**Prihvaćeno:** 11. 05. 2022.

**Onlajn:** 30. 06. 2022.

