

Flegmazie dolní končetiny jako časný následek infekce COVID-19

Kateřina Hořáková^{a, b}, Martin Radvan^{a, b}, Lumír Koc^{a, b}, Jaroslav Sedmík^{b, c},
Jakub Hustý^{b, c}, Petr Kala^{a, b}

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

^c Klinika radiologie a nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Brno

SOUHRN

Klíčová slova:

COVID-19
Koagulopatie
SARS-CoV-2
Tromboembolická nemoc

Tromboembolické příhody jsou známou a obávanou komplikací COVID-19. Objevují se jak ve fázi akutní, tak v časném období po jejím překonání. Riziko stoupá se závažností průběhu infekce, ale ani lehký průběh závažné trombotické komplikace nevylučuje. Presentujeme případ 58leté ženy, u které deset dní od ukončení izolace pro infekci COVID-19 došlo k prudkému rozvoji hluboké žilní trombózy zasahující až do dolní duté žíly, která se klinicky prezentovala jako flegmazie levé dolní končetiny. Po zavedení kaválního filtru do dolní duté žíly k prevenci embolizace trombotických hmot byla provedena endovaskulární léčba lokální trombolýzou, která časně vedla k rekanalizaci žilního řečiště a normalizaci klinického nálezu na končetině.

© 2021, ČKS.

ABSTRACT

Keywords:

Coagulopathy
COVID-19
SARS-CoV-2
Venous thrombembolism

Thromboembolic events are common and threatening complications of COVID-19. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism may present both during and after the acute phase of the disease. The risk of thromboembolism increases with the severity of the course of the disease, but even mild forms are in danger. We present the case of a 58-year-old woman who, ten days after the end of isolation for COVID-19 infection, developed a rapid deep vein thrombosis extending into the inferior vena cava, which was clinically presented with phlegmasia of the left lower limb. After implantation of a caval filter into the inferior vena cava to prevent embolization of thrombotic masses, endovascular treatment with local thrombolysis was performed, which early led to recanalization of the venous bed and normalization of the clinical finding of the left lower limb.

Úvod

Hluboká žilní trombóza a plicní embolie se u pacientů s COVID-19 vyskytují až u 27 % pacientů v intenzivní péči.¹ Není ojedinělé, že trombotické postižení vznikne i v delším časovém odstupu od akutního onemocnění COVID-19. Tromboembolické komplikace COVID-19 jsou neobvyklé svým rozsahem, zasahují často pacienty dosud bez anamnézy tromboembolie a vznikají i navzdory jinak lehkému průběhu infekce. Naše zkušenosti s léčbou tromboembolie asociované s infekcí SARS-CoV-2 reprezentuje předkládaná kazuistika.

Kazuistika

Osmapadesátiletá pacientka s anamnézou hypertenzní nemoci, vředové choroby gastroduodena a depresivního syndromu prodělala v domácím prostředí infekci COVID-19. Průběh akutního onemocnění byl lehký: po dva dny měla pacientka zvýšenou teplotu, na což užívala paracetamol, dalších sedm dní se cítila unavená. Profylaxe tromboembolické nemoci kyselinou acetylsalicylovou ani nízkomolekulárním heparinem (LMWH) nebyla praktickým lékařem indikována, stejně tak nebyla nutná antibiotická terapie. Deset dní od ukončení karantény

Adresa pro korespondenci: MUDr. Kateřina Hořáková, Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno,
e-mail: horakova.katerina@fnbrno.cz



Obr. 1 – Flegmázie levé dolní končetiny s jednostranným otokem a lividním zbarvením končetiny



Obr. 2 – Tepenné zásobení bérce. Pravá část obrázku – tepenné zásobení vpravo s normálním sycením. Levá část obrázku – jednostranné zásobení s minimální náplní a vymizením sycení, známky otoku bérce vlevo.

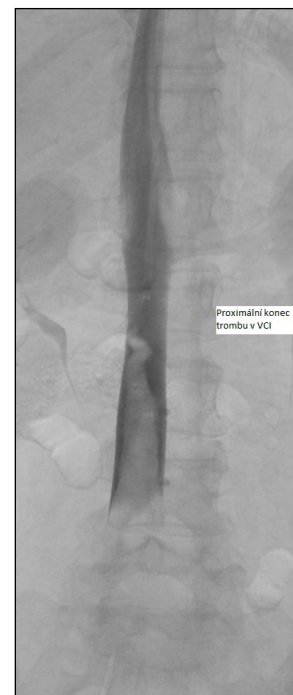
pacientku začala náhle bolet levá dolní končetina, která velmi rychle otekla a postupně promodrala. Zdravotnická záchranná služba ji transportovala na akutní chirurgickou ambulanci. Zde byla pacientka hypotenzní s krevním tlakem 80/40 mm Hg, při objektivním vyšetření byla zjištěna chladná, promodralá levá dolní končetina (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1062>), od kolene distálně bez zachovaného citu, pulsace na pravé dolní končetině byly hmatné pouze v třísele.

Z laboratorních parametrů byla patrná vysoká plazmatická koncentrace myoglobinu (1 632 µg/l), lehká elevace alaninaminotransferázy (ALT) (1,42 µkat/l), aspartátaminotransferázy (AST) (0,87 µkat/l), gamaglutamyltransferázy (GGT) (0,69 µkat/l) a alkalické fosfatázy (ALP) (2,04 µkat/l) a dále elevace parametrů zánětu (C-reaktivní protein [CRP] 66,4 mg/l, $15 \times 10^9/l$ leukocytů). Pacientce byl subkutánně podán nadroparin (Fraxipa-

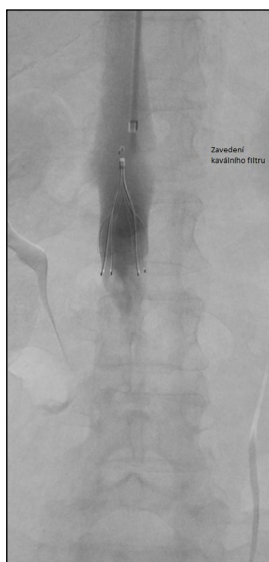
rine multi, Aspen Pharma, Irsko) a pro výrazné bolesti levé dolní končetiny byla podávána analgetika. Pro podezření na akutní tepenný uzávěr byla provedena CT angiografie tepen dolních končetin s nálezem absence plnění bércových tepen kontrastní látkou (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1058>). Vzhledem k diskrepanci klinického a zobrazovacího vyšetření (absence plnění kontrastní látkou patrná až v bércových tepnách versus chladná a promodralá celá levá dolní končetina až po třísele) bylo doplněno duplexní ultrazvukové vyšetření, při kterém byla diagnostikována hluboká žilní trombóza. Ultrazvukové vyšetření srdce neprokázalo přetížení pravé komory ani plicní hypertenzi. CT angiografie plicnice tedy s vědomím výše uvedeného nebyla indikována, vstupní hypotenze zareagovala na podání tekutin a dále byla pacientka oběhově stabilní. Přesný rozsah trombotického postižení byl poté verifikován CT flebografií (obr. 3, 4 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1059>, <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1060>) – trombotický uzávěr dolní duté žíly (VCI) kraniálně sahající až po úroveň L3 a distálně zasahující do hlubokého žilního systému obou dolních končetin – zcela trombotizované pánevní řečiště, femorální žíly i popliteální žíla vlevo, částečná trombóza ilických žil a femorálních žil vpravo, uzavřená pravá vnitřní ilická žíla. Vzhledem k objemnému vylučovací trombu v dolní duté žíle, který zasahoval 3 cm pod ústí renálních žil, byl pacientce s cílem zamezit masivní plicní embolii cestou pravé vnitřní jugulární žíly bez komplikací zaveden



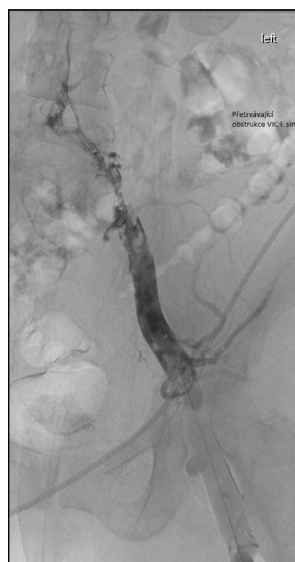
Obr. 3 – Vstupní flebografie via s. poplitea vlevo, úplná trombotická okluze v. femoralis vlevo



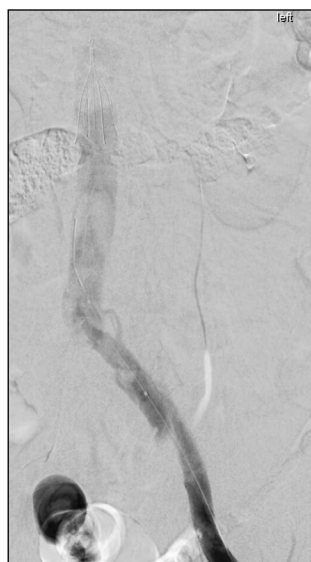
Obr. 4 – Proximální konec trombu zasahující do v. cava inferior



Obr. 5 – Zavedení kaválního filtru via v. jugularis vpravo



Obr. 6 – Kontrolní flebografie s přetrvávající obstrukcí v pánevním řečišti (po 24 h od zahájení lokální trombolýzy)



Obr. 7 – Uvolnění trombotické okluze a zachycení v kaválním filtru



Obr. 8 – Úplná rekanalizace pánevního řečiště před ukončením lokální trombolýzy

kavální filtr Cook Celect (Cook Medical LLC, Bloomington, USA) pod odstup renálních žil (obr. 5 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1061>). Následně byla pod UZ kontrolou punktována popliteální žíla, zaveden 5F sheath a přes něj po vodiči trombolytický katétr pracovní délky 30 cm se začátkem krátce nad sheathem, sahající do oblasti třísla. Následně jsme pacientce začali podávat alteplázu (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Německo) v ředění 0,1 mg/ml kontinuální rychlostí à 5 ml/h jak do sheathu, tak do trombolytického katétru, do periferní žíly byl podáván nadroparin (Fraxiparin multi, Aspen Pharma, Irsko) v dávce 100 IU/kg/24 hodin za pravidelných kontrol koagulačních parametrů a krevního obrazu. Vzhledem k elevaci parametrů zánětu byla nasazena antibiotika, dále analgetika a dostatečná hydratace vzhledem k myoglobinemii. Kontrolní flebografie provedená 14 hodin od prvního výkonu prokázala kompletní rekanalizaci ve femorální žíle, parciální trombózu externí ilické žíly (VIE), proximálně od společné ilické žíly (VIC) přetrvávala kompletní trombóza (obr. 6 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1063>). Byla provedena výměna trombolytického katétru, který byl proximálním koncem zaveden do společné ilické žíly, altepláza byla nadále podávána jak do sheathu, tak do trombolytického katétru. Vzhledem k přetrvávajícím trombotickým hmotám ve společné ilické žíle i přes probíhající trombolýzu byla provedena perkutánní transluminální angioplastika společné ilické žíly pouze s minimálním efektem, a následně aspirace se záchytem četných drobných trombů s efektem zlepšení kalibru lumen, nicméně s patrnou embolizací trombů, které zachytil kavální filtr (obr. 7 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1064>). Poloha katétru byla upravena na přechod společné ilické žíly a dolní duté žíly a pokračovalo se v lokální trom-

bolýze. Po 16 hodinách pak byla provedena kontrolní flebografie s nálezem volného pánevního řečiště (obr. 8 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149&pid=1518&file=1065>), bez patrných trombů v kaválním filtru a trombolýza byla ukončena.

I přes to, že během probíhající trombolýzy nedošlo k alteraci v koagulačních parametrech, od druhého dne pokračující trombolýzy se rozvinul významný hematoma v okolí punkce vena jugularis interna s odpovídajícím poklesem v krevním obraze až na 76 g/l s nutností substituce dvěma erymasami, přičemž po ukončení trombolýzy byl již krevní obraz stabilní. Krátce po začátku trombolýzy dále došlo k vzestupu koncentrace myoglobinu až na hodnotu 15 208 µg/l a k vzestupu sérové koncentrace kreatininu na 119 µmol/l s postupnou normalizací hodnot k fyziologickým při i.v. hydrataci pacientky. Od druhého dne trombolýzy došlo k výraznému zlepšení lokálního nálezu na dolní končetině a k ústupu bolestivosti, nicméně mírný otok dolní končetiny přetrvával i po ukončení trombolytické léčby. Po extrakci trombolytického katétru byla na 24 hodin navýšena dávka nadroparinu na 200 IU/kg/24 h s následným převedením na podávání po 12 hodinách subkutánně. Kontrolní duplexní ultrazvuk žil dolních končetin prokázal dobrý efekt léčby bez patrné reziduální hluboké žilní trombózy. Kontrolní ultrazvuk srdce neshledal nově vzniklou plicní hypertenzi, což vedle výše uvedeného potvrzuje účinnost kaválního filtru.

Diskuse

Těžký průběh COVID-19 je prakticky vždy spojen s významnou koagulopatií a elevací koncentrace D-dimerů,² které jsou současně markerem horší prognózy. I lehký průběh infekce je nezřídka komplikován plicní embolií

a/nebo hlubokou žilní trombozou.³ Nelze opomenout ani mozkové příhody. Čínští autoři již v časných fázích pandemie popsali četnější výskyt ischemických příhod (4,6 %) u hospitalizovaných pro COVID-19. Riziko se zvyšovalo se závažností pneumonie a prodělaná cévní mozková příhoda zásadně ovlivnila prognózu pacientů.⁴ O příčinné souvislosti mezi COVID-19 a cévními mozkovými příhodami svědčí i další práce popisující zvýšení rizika u mladých pacientů s mírnými symptomy COVID-19 a při absenci klasických kardiovaskulárních rizikových faktorů.^{5,6}

Rutiní profylaxe tromboembolických komplikací u hospitalizovaných pacientů s COVID-19 je jednoznačně doporučována na základě zkušeností z již první vlny pandemie.⁷ Na rozdíl od řady jiných postupů nebyla její role dosud nijak zpochybněna. Infekce SARS-CoV-2 je totiž prokazatelně získaným trombofilním stavem. Patofyziologicky se uplatňuje kromě zpomalení žilního toku, zánětu a poškození endotelu i hypoxie a imunotrombóza. Do jaké míry se liší těžká covidová pneumonie od syndromu dechové tísně dospělých (ARDS) jiné etiologie, je předmětem zkoumání, nejasná je role trombocytů a protidestičkové terapie.⁸

Na druhé straně snahy o navyšování profylaktické dávky, či dokonce podávání plně antikoagulační jsou zatíženy vyšším rizikem krvácení,⁹ přičemž ke snížení rizika tromboembolie dále nedochází.

Výše uvedené trombofilní riziko potvrzuje i námi předkládaná kazuistika: lehký průběh COVID-19 zvládnutý v domácím prostředí, pacientka kromě obezity (index tělesné hmotnosti 34,4) bez zásadních rizik a bez anamnézy tromboembolie. Přesto přichází s nezvykle rozsáhlou trombozou, s prudkým a dramatickým rozvojem symptomatologie na dolní končetině v řádu několika hodin. V diagnostice bylo zásadní pečlivé vyšetření, kdy klinický obraz neodpovídal popisu CT a definitivní diagnózu přineslo až duplexní zobrazení cév dolních končetin.

Rozvinutá flegmazie je jednou ze zcela jasných indikací k endovaskulární intervenci: lokální trombolýze. Samotná antikoagulační je málo efektivní, v situaci ohrožení končetiny je každé opoždění účinku naprosto nežádoucí. Chirurgický přístup je sice možný, nicméně dochází k poškození chlopní a je vysoké riziko posttrombotického syndromu. Rozvoj rhabdomyolýzy v hodinách následujících po zprůchodnění řečiště jen podtrhuje imperativní indikaci intervence v naší situaci.

Kazuistika dokládá i přínos kaválního filtru: trombus uvolněný při manipulaci v pánevní byl zachycen doslova v přímém přenosu a jeho prakticky kompletní disoluce v kontrolním nástřiku o 16 hodin později je rovněž dokumentována. Absence symptomatologie plicní embolie a echokardiografické měření pravostranné hemodynamiky před procedurou i po proceduře prokazuje, že k významné plicní embolii skutečně nedošlo. Sami indikujeme kavální filtr vždy, pokud trombus zasahuje do dolní duté žíly a dále v individuálních případech, zejména u pacientů se sníženou kardiopulmonální rezervou.

Diskutována může být i následná péče po úspěšné trombolýze, kdy přes určitá nepohodlí spojená s aplikací léčiva necháváme pacienty na nízkomolekulárním heparinu až několik týdnů. Dny a týdny navazující na proceduru považujeme za rizikové vzhledem k možné časné recidivě, a jakýkoliv výkyv koagulační rovnováhy je tedy

nežádoucí. Doba parenterálního podávání je zpravidla ohraničena extrakcí kaválního filtru, kdy se snažíme interval neprotahovat a výkon provést za čtyři až šest týdnů (výrobce doporučeno ponechání maximálně šest měsíců). Časná extrakce je i technicky jednodušší, současně je možné provést i kontrolní nástřik postiženého řečiště a případnou reintervenci. Po extrakci filtru a příznivém nálezu na zobrazovacích metodách už nic nebrání antikoagulační perorální, warfarinem či přímými antikoagulanty.

Idiopatická tromboembolie si zaslouží i provedení onkologického screeningu. Za minimum považujeme ultrazvuk břicha, RTG srdce a plic, gynekologické, případně urologické vyšetření. U pacientů nad 50 let věku sami vždy doporučujeme i provedení elektivní koloskopie. Tato doporučení dodržujeme i u pacientů, kde je tromboembolie asociována s infektem novým koronavirem.

Závěr

Akutní COVID-19 je významný rizikový faktor tromboembolie. Profylaxe je u hospitalizovaných jasně indikována, její podávání si ale zaslouží po individuálním zhodnocení i někteří ambulantně léčeni pacienti s dalšími rizikovými faktory. Stejně tak je nutné věnovat pozornost i lehkým neurologickým symptomům u pacientů s jinak mírným průběhem koronavirové infekce. Analogicky z výše uvedeného vyplývá, že v časech pandemie je každá nezvyklá trombotická komplikace dobrým důvodem k vyloučení akutní infekce SARS-CoV-2 nejen z hlediska epidemiologického, ale i jako součásti pátrání po etiologii.

Financování

Podpořeno grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky, NT13767-4.

Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=149>

Literatura

1. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020J;191:145–147.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–1242.
3. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100639.
4. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:279–284.
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382:e60.
6. Majidi S, Fifi JT, Ladner TR, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19

- outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke* 2020;51:2656–2663.
7. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020;158:1143–1163.
 8. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 2020;136:1330–1341.
 9. Fraissé M, Logre E, Pajot O, et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24:1–4.



CURRICULUM VITAE

V roce 2008 **MUDr. Kateřina Hořáková** úspěšně absolvovala Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně. Po promoci nastoupila na Interní kardiologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno, kde pracuje doposud. Zprvu se věnovala problematice srdečního selhání, poté se specializovala na cévní problematiku. Nyní se připravuje k atestaci z angiologie.