

ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ACUT ISCHEMIC LA UN PACIENT CU FORMA DIGESTIVĂ A INFECȚIEI COVID-19

Dr. Oana Obrișcă¹, Dr. Anca A. Arbune¹, Dr. Mirela Draghici¹,
Șef Lucr. Dr. Eugenia Irene Davidescu^{2,3}, Dr. Ayghiul Mujdaba-Elmi²,
Conf. Dr. Adriana O. Dulamea^{1,3}

¹ *Clinica de Neurologie, Institutul Clinic Fundeni, București, România*

² *Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic Colentina, București, România*

³ *Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

REZUMAT

Noul coronavirus SARS-CoV-2 determină cea mai importantă pandemie din ultimul secol, care continuă să evolueze și ale cărei consecințe sunt încă incomplet elucidate. Prezentăm cazul unui bărbat în vârstă de 65 de ani, fără comorbidități semnificative, care s-a prezentat în serviciul de neurologie cu deficit motor la nivelul membrelor drepte, asimetrie facială, dizartrie, asociate cu vărsături și cefalee, instalate brusc. Examenul neurologic inițial a sugerat accident vascular cerebral (AVC) acut, dar CT-ul cerebral inițial nu a evidențiat modificări de ischemie precoce sau hemoragice. Conform protocolului terapeutic, s-a inițiat tromboliza intravenoasă, care a evoluat inițial fluctuant, fiind întreruptă din cauza hematemezei intempestive, urmată de diaree, crampe abdominale și vărsături recurente. Imagistica cerebrală repetată a confirmat diagnosticul de AVC acut în teritoriul vertebrobazilar, iar examenul CT abdominal a evidențiat modificări inflamatorii la nivelul colonului proximal și perirenal, precum și pleurezie dreaptă minimă, cu zone de hipoventilație la nivelul bazelor pulmonare. Analizele de laborator au indicat ușoară leucocitoză cu neutrofilie, nivel crescut al D-dimerilor și moderată retenție azotată. În contextul epidemic COVID-19, pacientul a fost testat pentru SARS-CoV-2, care a fost confirmat pozitiv prin examen RT-PCR. Electrocardiograma inițială a evidențiat fibrilație atrială, necunoscută anterior, sugerând mecanismul cardio-embolic al AVC-ului ischemic, posibil potențat de infecție. Evoluția ulterioară a pacientului a fost favorabilă, beneficiind de prevenție secundară cu anticoagulant oral, asociat cu tratament hipotensor și statină. În concluzie, infecția COVID-19 se poate asocia urgențelor vasculare, chiar în absența simptomelor sugestive, febrile sau respiratorii. Manifestările gastrointestinale, coroborate cu imagistica abdominală, pot reprezenta indicii pentru infecția concomitentă cu SARS-CoV-2, constituind o particularitate a cazului.

Cuvinte cheie: COVID-19, AVC ischemic, tromboliză, diaree

Abbreviations

ACE2 Angiotensin converting enzyme 2

ALT Alanin-aminotransferază

AST Aspartate-aminotransferază

ASPECTS The Alberta Stroke Programme

Early CT Score

AVC Accident vascular cerebral

CK Creatinkinază

CK-MB Frația miocardică a CK

NIHSS The National Institutes of Health Stroke Scale

SOFA Sequential organ failure assessment

RT-PCR Reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction

VNR Valori normale de referință

INTRODUCERE

Emergența noului coronavirus SARS-CoV-2 a declanșat cea mai importantă pandemie din ultimul secol, care continuă să evolueze și ale cărei consecin-

țe sunt încă incomplet elucidate. Denumită infecția COVID-19, boala coronavirală simptomatică evoluează în majoritatea cazurilor cu forme ușoare și medii, 20% cu forme severe însoțite de detresă respiratorie,

Autor de corespondență:

Dr. Anca Adriana Arbune

E-mail: anca.arbune@gmail.com

dintre care 5% progresează către forme critice, cu șoc septic, insuficiență multiplă de organe și tulburări majore de coagulare, care impun îngrijiri de terapie intensivă (1).

Riscul major de deces a fost dovedit la persoanele cu vârsta peste 60 de ani sau care asociază comorbidiități, precum hipertensiune arterială, boli coronariene, diabet zaharat, obezitate, boală pulmonară obstructivă cronică sau tabagism (2,3). Factorii de predicție identificați pentru riscul de deces sunt: scorul SOFA crescut, valorile D-dimerilor peste 1 μg/ml, niveluri serice ridicate ale interleukinei 6, troponinei-I, lactat-dehidrogenazei (LDH) și feritinei, precum și limfopenia marcată (2-4). Studiile au corelat gravitatea bolii cu numărul absolut de leucocite și neutrofile serice și cu nivelul proteinei C-reactive (5-7).

Infecția COVID-19 are un caracter sistemic. Cele mai frecvente manifestări sunt febra, tusea, scurtarea respirației, frisoanele, durerile musculare, cefaleea, disfagia, pierderea simțului gustativ sau olfactiv (1-3). Tulburările neurologice pot preceda tabloul clinic tipic, prin afectarea sistemului nervos central (vertij, cefalee, alterarea conștienței, accidente vasculare cerebrale, mielită transversă) sau prin afectarea sistemului nervos periferic (disgeuzie, hiposmie, polineuropatie acută de tipul Guillain-Barré, durere neuropată) (2,8,9).

Simptomele digestive, cu diaree, anorexie, vărsături, dureri abdominale, se asociază la mai puțin de 10% dintre cazuri (10).

Au mai fost raportate forme clinice cu manifestări dermatologice, cardio-vasculare, vasculitice. Pe măsură ce studiile vor progresa în direcția elucidării mecanismelor patogenice ale SARS-CoV-2, vom putea înțelege mai bine influența acestei infecții acute asupra evoluției unor patologii cronice.

PREZENTAREA CAZULUI

Un bărbat în vârstă de 65 de ani, nefumător, fără comorbidități cunoscute, s-a prezentat în clinica de neurologie pentru scăderea forței musculare la nivelul membrelor drepte, asimetrie facială și tulburare de vorbire, simptomatologie debutată brusc, cu 2 ore și 40 minute anterior internării. Pe parcursul transportului cu ambulanța, pacientul a acuzat cefalee ușoară, greață și vărsături. La momentul internării, pacientul era somnolent, cu tensiunea arterială 180/100 mmHg, puls neregulat 75 bpm, fără sufluri carotidiene sau

cardiace, saturația oxigenului 97%, examen clinic pulmonar și abdominal în limite normale, diureză prezentă. Examenul neurologic a evidențiat dizartrie severă, strabism divergent al ochiului stâng, anizocorie, pareză facială centrală dreaptă, hemiplegie dreaptă, semn Babinski prezent pe dreapta, fără deficite senzitive sau ataxie, cu un scor total NIHSS de 14/42 puncte. Prima electrocardiogramă a confirmat fibrilația atrială. La evaluarea imagistică inițială, scorul ASPECTS a fost de 10 puncte, nu au fost evidențiate semne de ischemie precoce sau hemoragie la CT cerebral (figura 1).

Diagnosticul prezumtiv a fost de AVC ischemic acut în teritoriul vertebrobasilar. Conform protocolului pentru tratamentul AVC acut, verificarea criteriilor de eligibilitate a permis decizia inițierii tratamentului de revascularizare intravenoasă cu Alteplase (0,9 mg/kg), la aproximativ 3 ore și 30 minute de la debutul simptomatologiei (11).

Pe parcursul trombolizei, simptomatologia neurologică a fluctuat, alternând între somnolență profundă și hemiplegie dreaptă, respectiv ameliorare aproape completă. Administrarea Alteplase a fost întreruptă după ce s-a infuzat 75% din doza stabilită, din cauza unui episod de hematemeză, urmat de alte vărsături, diaree și dureri abdominale, care au contribuit la neliniște și agitație psihomotorie marcate.

Examinarea CT-ului cerebral repetat la 24 ore după tromboliză a evidențiat o hipodensitate recentă în porțiunea superioară a emisferului cerebelos stâng, sugerând AVC ischemic recent în teritoriul arterei cerebeloase superioare (figura 1). Completarea investigațiilor imagistice cu CT abdomino-pelvin a fost impusă de simptomatologia gastrointestinală, care a relevat infiltrate inflamatorii nespecifice la nivelul colonului proximal și perirenal stâng, fără semne de peritonită sau ascită, precum și pleurezie dreaptă în cantitate mică și arii de hipoventilație la nivelul bazelor pulmonare (figura 2).

Evaluarea de laborator a indicat ușoară leucocitoză, cu raportului neutrofile/limfocite în creștere, de la 10,5 la 364,6 în primele 24 de ore. Markerii de inflamație (fibrinogen, proteina C-reactivă), nivelurile serice ale ALT, AST, CK și CK-MB au fost normale, dar au fost găsite valori crescute ale LDH (1,2 x VNR), creatininei serice (eGFR = 57 ml/min/1,73 m²) și D-dimerilor (9,89 μg/ml). În contextul epidemic COVID-19, la internare s-a efectuat screening-ul acestei infecții prin testul RT-PCR-SARS-Cov-2 din

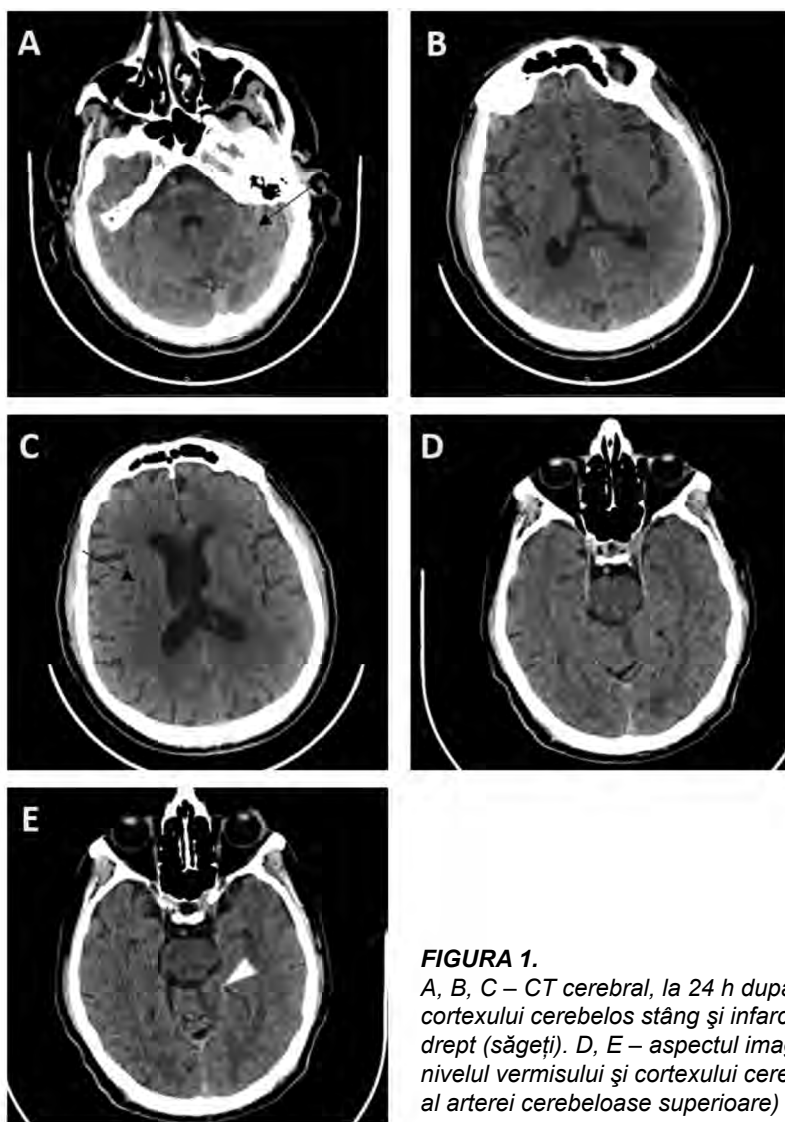


FIGURA 1.

A, B, C – CT cerebral, la 24 h după tromboliză: hipodensitate recentă la nivelul cortexului cerebelos stâng și infarct cerebral lacunar sechelar, lenticulo-capsular drept (săgeți). D, E – aspectul imagistic la 7 zile: infarctul cerebral constituit, la nivelul vermisului și cortexului cerebelos superior stâng (teritoriul de vascularizație al arterei cerebeloase superioare) (săgeți).

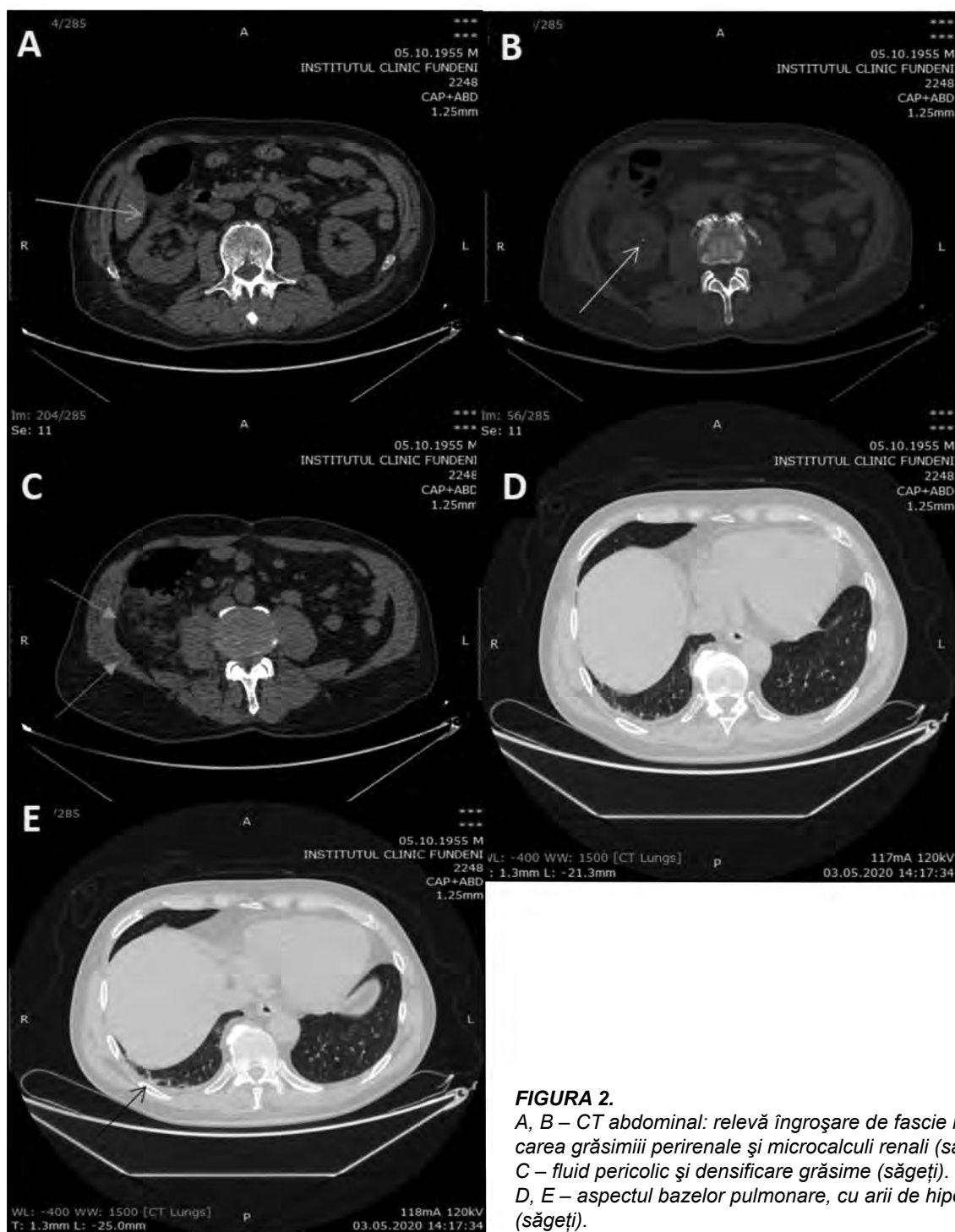
secrețiile nazo-faringiene, al cărui rezultat pozitiv a fost disponibil după începerea trombolizei, impunând reevaluarea cazului și revizuirea anchetei epidemiologice.

Pacientul a fost transferat către un spital dedicat COVID-19, unde a beneficiat de investigații care au exclus afecțiuni ale vaselor cervicale mari, valvulopatii cardiace sau formațiuni trombotice intracardiace. Simptomatologia neurologică și digestivă s-a îmbunătățit considerabil în următoarele zile. În ciuda prognosticului inițial nefavorabil, pacientul s-a externat vindecat virologic (2 teste consecutive RT-PCR-SARS-CoV-2 negative), echilibrat cardio-respirator, fără acuze digestive, recuperat semnificativ neurologic, persistând hemipareză dreaptă ușoară și dizartrie discretă (scor Rankin modificat de 2 puncte). La externare, pacientul a primit recomandare pentru prevenția secundară cu anticoagulant oral (apixaban 5 mg x 2/zi), asociat cu tratament antihipertensiv și statină.

DISCUȚII

Expunerea acestui caz a fost motivată de identificarea unor particularități (tabelul 1).

Patogenia noului coronavirus SARS-CoV-2 este explicată de afinitatea față de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), aflați pe suprafața unor celule de care se leagă, apoi intră în celulă și determină efect citopatic (12). Receptorii ACE2 au densitate crescută la nivelul celulelor alveolare și macrofagelor pulmonare, explicând predominanța manifestărilor respiratorii, dar sunt prezenți și la nivelul celulelor endoteliale, distribuite sistemic, implicând leziuni vasculitice și alterarea coagulării (1). Datele experimentale au evidențiat prezența receptorilor ACE2 și la nivelul altor celule, care sunt potențiale ținte ale virusului, de exemplu monocite, celule miocardice, celule epiteliale ale tubulilor renali distali,

**FIGURA 2.**

A, B – CT abdominal: relevă îngroșare de fascie renală, densificarea grăsimii perirenale și microcalculi renali (săgeți).

C – fluid pericolic și densificare grăsime (săgeți).

D, E – aspectul bazelor pulmonare, cu arii de hipoventilație (săgeți).

celule testiculare, hipofizare, din glandele paratiroide, cortexul suprarenalei, glandele sebacee, dar și celulele epiteliale din tractul digestiv, celulele parietale gastrice, celulele acinare pancreatice (12).

Infecția virală determină un răspuns inflamator important, cel mai probabil datorat producției accelerate de citokine tip 2. Inflamația endoteliului vascular poate fi rezultatul indirect al hiperproducției de citokine, dar și efectul direct al virusului SARS-CoV-2

asupra receptorilor endoteliali de angiotensină (2,4). Alterarea funcției limfocitelor T și B, mai ales la persoanele vârstnice, asociate cu niveluri ridicate ale factorilor procoagulanți, determină modificări hemodinamice (4,5). În consecință, infecția SARS-CoV-2 determină reacție hiperinflamatorie și afectare multiorganică (6).

Deși manifestările digestive nu sunt considerate definitorii pentru diagnosticul infecției COVID-19,

TABEL 1. Particularitățile cazului cu infecție COVID-19 și AVC

1.	Infecția COVID-19 a fost atipică, lipsind simptomatologia caracteristică, cu febră, tulburări respiratorii, tulburări de gust sau de miros, atât la debut, cât și în cursul evoluției bolii.
2.	Accidentul vascular ischemic acut a fost inaugural pentru infecția COVID-19, la un pacient vârstnic, dar aparent fără comorbidități, trombolizat incomplet din cauza apariției unui eveniment hemoragic.
3.	Hemoragia digestivă apărută în contextul trombolizei a fost urmată de manifestări digestive clinice și imagistice compatibile cu forma digestivă a infecției COVID-19, notificată de literatura medicală sub 10% dintre cazuri.
4.	Lipsa indiciilor clinice și epidemiologice a condus la internarea pacientului într-o unitate non-COVID, cu implicații asupra riscului profesional de infecție a personalului expus în timpul îngrijirilor și asupra deciziei de tromboliză.
5.	Decizia trombolizei înaintea obținerii rezultatului testului RT-PCR-CoV-2 a fost motivată de necesitatea încadrării în perioada de „fereastră terapeutică” și lipsa criteriilor clinice și epidemiologice pentru suspiciunea de COVID-19.

acuzele gastrointestinale sunt menționate deseori pe parcursul bolii, atribuite leziunilor epitelului intestinal, leziunilor vasculare abdominale sau reacțiilor secundare unor medicamente (14). Manifestări digestive raportate mai frecvent sunt diareea, greața sau vărsăturile și durerea abdominală, mai ales la populația caucaziană, majoritatea în asocieră cu simptomatologia respiratorie. Durerea abdominală izolată este rară (13,14). Câteva studii au evidențiat importanța efectuării imagisticii abdominale în cazurile cu afectarea tractului digestiv, pentru a putea surprinde modificări la nivelul bazelor pulmonare, sugestive pentru leziunile date de SARS-CoV-2 (14,15). Acest aspect este confirmat și în cazul prezentat, prin evidențierea la CT abdominal a pleureziei drepte minime și a ariilor de hipoventilație bazală bilaterală, deși pacientul nu a avut simptomatologie clinică respiratorie semnificativă. Până în prezent, sunt disponibile puține date despre imagistica abdominală asociată COVID-19. Cele mai consistente informații sunt oferite de un studiu în care au fost identificate mai frecvent inflamații ale peretelui intestinal și colestază, în concordanță cu imagistica CT abdominală din cazul nostru (16).

Alterarea neurologică asociată COVID-19 este consecința unor mecanisme patogenice complexe, la care contribuie neuroinvazia virală, cu producerea directă a leziunilor neuronale, hipoxia cerebrovasculară, cu ischemia secundară, inflamația crescută și creșterea coagulabilității (17).

Manifestările neurologice comune ale COVID-19 indică afectarea sistemului nervos, atât central, cât și

periferic, cele mai frecvente acuze fiind amețeala, cefaleea, hiposmia și disgeuzia (5). Simptomatologia de tip central ar putea fi corelată cu limfopenia, trombocitopenia sau creșterea ureei serice (5). Afectarea neurologică în infecțiile severe poate asocia AVC acute ischemice sau hemoragice, tromboză venoasă cerebrală, encefalopatie, agitație psihomotorie sau delir (5,6,9). Riscul de AVC la pacienții cu COVID-19 a fost estimat la 4,9%, considerând rezultatele raportate de un studiu din China, în care 13 dintre cei 221 de pacienți spitalizați au dezvoltat AVC, majoritatea de tip ischemic (18).

Majoritatea studiilor indică apariția evenimentelor cerebrovasculare ischemice mai târziu în cursul bolii (19,20). Totuși, afectarea neurologică poate să apară și mai precoce, prin AVC la debut, fără manifestări respiratorii inițiale, la pacienți care dezvoltă ulterior în cursul internării insuficiență respiratorie și leziuni pulmonare caracteristice, așa cum demonstrează unele raportări de cazuri (5). O serie de publicații recente indică apariția accidentelor vasculare cerebrale ischemice de vas mare la pacienți mai tineri, fără comorbidități cardiovasculare, sugerând influența potențială a infecției cu SARS-CoV-2 (19,21).

Infecția COVID-19 nu constituie o contraindicație pentru tromboliză la pacienții eligibili cu AVC ischemic, dar impune precauții suplimentare de evaluare a raportului beneficiu-risc și respectarea cu strictețe a măsurilor de prevenție pentru personal, în unități dedicate îngrijirii acestor pacienți (22).

Cauza cea mai probabilă a evenimentului cerebrovascular acut a în acest caz fost considerată fibrilația atrială, posibil potențată de hipercoagulabilitatea asociată infecției COVID-19. Decizia trombolizei a fost determinată de considerente etice în beneficiul pacientului, punând în balanță probabilitatea scăzută pentru infecția COVID-19 și șansa celui mai bun prognostic după acest tratament.

CONCLUZII

Pacienții cu infecție COVID-19, mai ales vârstnici și cu comorbidități, au un risc crescut pentru accidente vasculare cerebrale. În context epidemic, suspiciunea infecției COVID-19 la pacienții cu accidente vasculare acute trebuie să fie maximă, având în vedere posibilitatea evoluției atipice, cu absența manifestărilor respiratorii. Evaluarea CT abdomino-pelvină poate contribui la identificarea mai frecventă a localizărilor digestive din cursul infecției cu SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIE

1. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic – A focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
2. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020:1-8.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020.
4. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020.
5. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034.
6. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, Mendoza A, Vilaseca I, Llor C. Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition).* 2015;66(3):159-70.
7. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* 2020.
8. Ahmad I, Rathore FA. Neurological Manifestations and Complications of COVID-19: A Literature Review. *J Clin Neurosci.* 2020.
9. Helms J, Kremer S, Merdji H et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020:1-2.
10. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology.* 2020;S0016-5085(20)30448-0.
11. Monitorul Oficial Partea I, nr. 34bis/11.I.2019. Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 17/2019 privind aprobarea protocolului pentru tratament intervențional al pacienților cu accident vascular cerebral acut, din 07.01.2019 – 3-60. http://www.cnas.ro/castr/media/postFiles/Monitorul%20Oficial%20nr%2034bis_11.01.2019.pdf.
12. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
13. Wong SH, Lui RNS, Sung JY. COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020.
14. Dane B, Brusca-Augello G, Kim D, Katz DS. Unexpected Findings of Coronavirus. *AJR.* 2020;215:1-4.
15. Siegel A, Chang PJ, Jarou ZJ, et al. Lung Base Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) on Abdominal CT in Patients With Predominant Gastrointestinal Symptoms. *Am J Roentgenol.* 2020.
16. Bhayana R, Som A, Li MD et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology.* 2020;201908.
17. Tunç A, Ünlübaşı Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci.* 2020;S0967-5868(20)31081-X.
18. Li Y, Wang M, Zhou Y et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal* 2020.
19. 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.
20. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020.
21. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Jani V et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *International Journal of Stroke* 2020.
22. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020; 41:1003-1005.