

Serebral Sinüs Ven Trombozu Saptanan bir COVID-19 Olgusu

A COVID-19 Case with Cerebral Sinus Vein Thrombosis

Bahar Örmen¹, Nesrin Türker¹, Banu Karaca¹, İsmail Ertan Sevin², Ramazan Özdemir², Figen Kaptan¹, Nurbanu Sezak³, Bilal Olcay Peker⁴

¹Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye; ²Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye; ³Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; ⁴Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZET

COVID-19 seyrinde kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri taşıyan ve ciddi klinik seyir gösteren olgularda tromboembolik patolojilerin görülme sıklığı artmıştır. Şimdiye dek COVID-19 hastalığıyla birlikte santral sinüs ven trombozu (SSVT) saptanan çok az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu yazıda; tromboz açısından bilinen bir risk faktörü taşımayan ancak COVID-19 seyri sırasında SSVT gelişen ve etiyolojik araştırmalar sonucunda konjenital trombofilik risk faktörü olan protrombin 20210 G/A gen mutasyonu taşıdığı tespit edilen bir olgu sunuldu. Amacımız; komorbiditesi olmayan ve daha önce COVID-19 geçirmeyen kişilerde, COVID-19 seyrinde gelişen tromboembolik olaylarda ek patolojilerin araştırılmasının önemini vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, serebral sinüs ven trombozu, trombofilik

ABSTRACT

The risk of thromboembolic pathologies increases in COVID-19 cases who have risk factors for poor prognosis and are prone to have a severe clinical course. Few cases of cerebral sinus vein thrombosis (CSVT) accompanying COVID-19 have been reported. We present a patient who developed CSVT during COVID-19 without a known risk factor for thrombosis but was found to have a genetic mutation of the prothrombin 20210 G/A gene, which is a congenital thrombophilia risk factor. We aim to emphasize the importance of investigating additional pathologies in thromboembolic events during COVID-19 in cases without known comorbidities.

Keywords: COVID-19, cerebral sinus vein thrombosis, thrombophilia

GİRİŞ

Koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilişkili koagülopati SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Koagülopatinin rol oynadığı üç ana patolojik mekanizma; vasküler endotel hücre disfonksiyonu, hiperinflatuar immün yanıt ve hiperkoagülobilitedir. D-dimer çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünüdür. Hem pıhtılaşma sisteminin hem de fibrinolizin göstergesi olup yüksek seviyeleri COVID-19'da kötü prognoz göstergesidir (1). COVID-19'da kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri taşıyan bireylerde ve ciddi klinik seyir gösteren olgularda tromboembolik olayların görülme sıklığı artmaktadır (2). Hastanede yatan tüm COVID-19 olgularında venöz tromboemboli (VTE) gelişimini önlemek için düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanması rehberlerin ortak önerisidir (3,4).

Serebral sinüs ven trombozu (SSVT) nadir görülen, çoğunlukla genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkan ve mortalitesi yüksek olabilen bir serebrovasküler hastalıktır. En sık gözlenen bulgular baş ağrısı, nöbet ve bilinç değişikliğidir. Hastalık için tanımlanmış risk faktörleri arasında en sık görüleni protrombin 20210 G/A gen mutasyonunun da yer aldığı konjenital trombofililerdir (5).

Bu yazıda, bilinen bir komorbiditesi olmayan ve trombotik risk faktörü taşımasına rağmen COVID-19 seyrinde SSVT gelişen bir olgu tartışıldı. Olgunun ileri tetkiklerinde tromboza eğilimi artıran bir risk faktörü olan protrombin 20210 G/A gen mutasyonu taşıdığı saptandı. Amacımız; konuyla ilgili yayınlanmış çok az sayıda makale olması nedeniyle, komorbiditesi olmayan ve daha önce COVID-19 geçirmeyen kişilerde, COVID-19 seyrinde gelişen tromboembolik olaylarda ek patolojilerin araştırılmasının önemini vurgulamaktır.

Cite this article as: Örmen B, Türker N, Karaca B, et al. [A COVID-19 case with cerebral sinus vein thrombosis]. Klimik Derg. 2024;37(2):146-8. Turkish. **Sorumlu Yazar** / Correspondence: Bahar Örmen, E-posta / E-mail: bormen2002@yahoo.com, **Geliş** / Received: 26 Mayıs / May 2023, **Kabul** / Accepted: 21 Ağustos / August 2023, **Yayın Tarihi** / Published Date: 29 Haziran 2024 / June 2024, **DOI**: 10.36519/kd.2024.4657



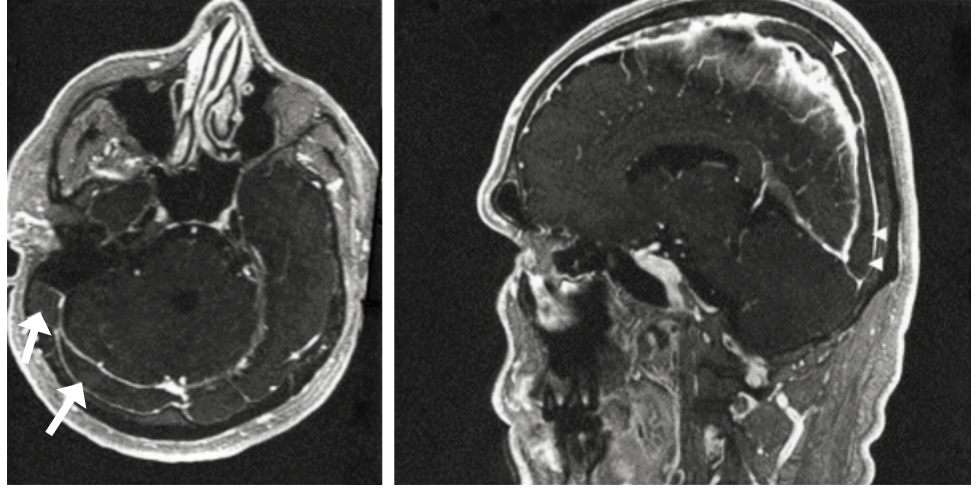
OLGU

Kırk üç yaşında erkek hasta; şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı kusma ve sağa bakışta çift görme yakınmalarıyla acil servise başvurdu. Yedi gün önce baş ağrısı ve boğaz ağrısı yakınmaları nedeniyle alınan nasofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 PCR test sonucunun pozitif çıkması nedeniyle favipiravir 200 mg tb oral (ilk gün 2x8tb/gün, ikinci günden itibaren 2x3 tb/gün olarak) ve asetil salisilik asit 100 mg tb oral kullanmakta olduğu öğrenildi. Öksürük, nefes darlığı şikâyeti olmayan olgunun son iki gündür gittikçe şiddetlenen baş ağrısına çift görme yakınmasının da eklendiği öğrenildi. Başvurduğu dönemde, COVID-19 için öncelikli grupta olmaması nedeniyle aşılanmamıştı.

Hastanın fizik muayenesinde sağ gözünde içe deviasyon, dışa bakışta kısıtlılık saptandı. Oftalmolojik muayenesinde ise sağ gözde altıncı kranial sinir paralizisi ve papil ödemi görüldü; nörolojik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Olgunun akciğer bilgisayarlı tomografisi normal idi; beyin manyetik rezonans venografisi (MRV)'nde (Şekil 1) superior sagittal sinüs ve sağda transvers sinüste belirgin trombüs, solda transvers sinüste inceltme saptandı. Tedavi amacıyla enoksaparin sodyum 2x600 Ü subkutan ve diazomid 250 mg tb 3x1 oral tedavileri başlandı. Olgunun ağır COVID-19 gelişimine yol açabilecek komorbiditesi yoktu ve SSVT için bilinen bir risk faktörü tanımlanmamıştı. Ailesinde, genç yaşta görülen VTE öyküsü de yoktu. İzleminde vital bulguları stabil seyretti ve kan değerlerinde COVID-19 açısından kötü prognoz göstergelerinden yalnızca D-dimer yüksekti (Tablo 1). COVID-19 tedavisinin 10. gününde tekrarlanan SARS-CoV-2 PCR test sonucu negatif saptandı. Klinik ve laboratuvar bulgularında belirgin düzelme saptanan olgu, oral varfarin tedavisi başlanarak yatışının 21. gününde taburcu edildi. Taburculuk sonrası poliklinik izleminde SSVT etiyolojisine yönelik yapılan değerlendirmesinde, kalıtsal trombofili nedenlerinden biri olan protrombin 20210 G/A heterozigot mutasyonu saptandı. Olgu hastalığı hakkında bilgilendirilerek uzun süreli oral antikoagülan tedavisi ile poliklinik izlemine alındı.

İRDELEME

Literatürde, burada sunulduğu gibi COVID-19 seyrini ağırlaştıran bilinen bir risk faktörü taşımayan ve hafif COVID-19 geçiren olgular arasında COVID-19 ilişkili çok az sayıda SSVT olgusu tanımlanmıştır. Elde edilen bulgular SSVT ve COVID-19 ilişkili koagülopati arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmekle birlikte destekleyici kanıtlar sınırlıdır (6). Baldini ve arkadaşlarının (7) hastaneye yatırılan COVID-19 olgularında SSVT sıklığını belirlemek amacıyla yaptıkları meta-analizde, 28 makale taranmış ve 57 olguda (yaş ortalaması 53.5 yıl, %19 kadın) SSVT saptandığı, SSVT sıklığının ise %0.08 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, solunum sistemi semptomlarının; olguların %90'ında bulunduğu ve sadece dört olguda akciğer tomografisinin normal saptandığı belirtilmiştir. Olguların %90'ında SSVT bulgularının SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile eş zamanlı başladığı (ortalama hastalığın 13. günü), sadece iki olgunun asemptomatik olduğu da bildirilmiştir. Serebrovasküler bulguları olan olgular arasında ise SSVT sıklığı %4.2 oranında saptanmıştır. Olguların %31'inde SARS-CoV-2 enfeksiyonu için tanımlanmış risk faktörleri dışında, SSVT için predispozan faktörlerin de olduğu bildirilmiştir (oral kontraseptif kullanımı, polistemia vera, solid tümör, tüberküloz menenjit öyküsü, kafa travması). Tanımlanmış trombofili, geçirilmiş SSVT ya da DVT öyküsü ise hiçbir olguda saptanmamıştır. Olguların tamamında SSVT ile ilişkili



Şekil 1. Beyin Manyetik Rezonans Venografisi. Parasagittal ve paraaksial kesitlerde superior sagittal sinüs ve sağ transvers sinüs içinde düşük sinyalli trombüs görünümü oklarla gösterilmiştir.

Tablo 1. Laboratuvar Bulguları

Tetkikler *	Hastaneye İlk Başvuru Günü	Yatışın 15. Günü
Lökosit (4-10x10 ⁹ hücre/Lt)	13 150	9740
Lenfosit (0.8-4x10 ⁹ hücre/Lt)	3780	3400
Nötrofil (2-7x10 ⁹ hücre/Lt)	7610	4840
Hemoglobin (12-16 g/Lt)	14.8	15.2
Trombosit (150-400x10 ⁹ hücre/Lt)	282 000	358 000
AST (5-34 İÜ/Lt)	33	35
ALT (0-55 İÜ/Lt)	22	97
LDH (125-250 İÜ/Lt)	153	148
PTZ (saniye)	11	12.4
INR	0.96	1.05
Ferritin (22-320 µg/Lt)	53	112
D-dimer (<243 µg/Lt)	1047	311
Fibrinojen (2-4 g/Lt)	6.31	3.9
CRP (0-5 mg/Lt)	21	2

*Parantez içinde laboratuvar referans aralığı verilmiştir.

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PTZ: Protrombin zamanı, INR: "International normalized ratio", CRP: C-reaktif protein.

nörolojik bulgular saptandığı, izole baş ağrısı ile başvuran bir olgu dışındaki diğer olgularda ensefalopati, fokal nörolojik bulgular ve nöbet olduğu bildirilmiştir. Bilinç değişikliği olguların %60.5'inde ve epileptik nöbet ise %27.8'inde görülmüştür. Yazımızda sunulan COVID-19 olgusu, SSVT açısından bilinen bir predispozan risk faktörü taşıymıyordu; akciğer tutulumu olmaksızın yalnızca nörolojik semptomlarla başvurmuştu.

Baldini ve arkadaşlarının (7) çalışmasında, tanı için en sık olarak bilgisayarlı tomografi (%69.8) ve anjiyografinin kullanıldığı görülmüştür. En

sık etkilenen bölgelerin sırasıyla transvers sinüs (%65), sigmoid sinüs (%47) ve superior saggital sinüs (%44) olduğu bildirilmiş olup olguların %95'ine antikoagülan tedavisi verilmiş, mortalite oranı ise %40 olarak saptanmıştır. Olgumuzda ise MRV tetkikinde superior saggital sinüs ve transvers sinüsün etkilendiği tespit edildi. Antikoagülan ve antiödem tedavileri ile olgunun bulgularının gerilediği görüldü.

İki SSVT olgusunun sunulduğu bir diğer makalede (bir olguda hipertansiyon ve diyabet olup diğerinde komorbidite yoktu) yazarlar, D-dimer ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin ve nötrofil/ lenfosit oranının yüksek bulunmasının kötü prognoz kriteri olduğunu bildirmişlerdir (8). Baldini ve arkadaşlarının (7) meta-analizinde ise olguların %90'ında lenfopeni, %54.5'inde fibrinojen düzeyinde anormallik, iki olgu hariç diğer olgularda CRP ve D-dimer düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ise CRP minimal yüksek, D-dimer düzeyi yüksek, lenfosit sayısı ise normal sınırlarda saptandı.

Başka bir çalışmada, ailede trombotik hastalık öyküsü olmayan ve obezite dışında bilinen bir risk faktörü taşımayan 17 yaşındaki erkek olgunun COVID-19 tanısı aldıktan iki hafta sonra başlayan şiddetli baş ağrısı, bulantı ve bulanık görme şikâyeti ile hastaneye başvurduğu, fizik muayenede hipertansiyon ve papil ödemi, beyin MRV'de yaygın dural venöz sinüs trombozu saptanmıştı. D-dimer yüksekliği de bulunan olgunun trombofiliye yönelik tetkiklerinde lipoprotein A ve faktör VIII aktivitesinin yüksek bulunduğu ve antikoagülan tedavi ile bulgularının gerilediği belirtilmiştir (9). Baldini ve arkadaşlarının (7) çalışmasında ise trombofili taraması 12 olguda yapılmış olup bunlardan üçünde lupus antikoagülanı ve ikisinde antikardiolipin antikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Olgumuzda da komorbidite olmamasına ve ailede kalıtsal trombofilik bir hastalık öyküsü bulunmamasına rağmen kalıtsal trombofili risk faktörlerinden birisi olan protrombin 20210 G/A heterozigot mutasyonu saptandı. Olgumuzda gelişen SSVT için hem yeni saptanan kalıtsal trombofilik eğilimin hem de COVID-19'un tetiklediği prokoagülan durumun katkısı olabileceği düşünüldü.

COVID-19'da baş ağrısı sık görülen bir klinik yakınmadır; ancak baş ağrısına eşlik eden fokal nörolojik bulguların gelişmesi halinde serebrovasküler komplikasyonlar mutlaka araştırılmalıdır.

Sonuç olarak; komorbiditesi bulunmayan, bilinen tromboembolik risk faktörü taşımayan ve ağır COVID-19 geçirmemesine rağmen beklenmedik tromboembolik olayların geliştiği olgularda, COVID-19 seyrini ağırlaştırabilecek ve trombofiliye eğilimi artıracak ek risk faktörleri araştırılmalıdır. Çünkü trombofili risk faktörüne sahip kişilerde tromboembolik olayların tekrarlanma riski artmaktadır. Bu kişilerde uzun süreli antikoagülan tedaviyle, tekrarlayan tromboembolik olaylar önlenerek morbidite ve mortalitenin azalması sağlanabilir.

Hasta Onamı

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – B.Ö., İ.E.S.; Tasarım – B.Ö., N.T., B.K.; Denetleme – F.K., N.S., B.Ö., N.T., İ.E.S., B.K., B.O.P., R.Ö.; Malzemeler/Hastalar – İ.E.S., R.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme – R.Ö., B.Ö., B.O.P.; Analiz ve/veya Yorum – B.Ö., N.T., B.K.; Literatür Taraması – R.Ö., N.S.; Makale Yazımı – B.Ö., N.T., B.K., F.K., N.S., B.O.P., İ.E.S., R.Ö. Eleştirel İnceleme – F.K., B.K., N.T., B.Ö., İ.E.S., B.O.P., R.Ö., N.S. Diğer – B.Ö.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Conway EM, Mackman N, Warren RQ, et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(10):639-49. [CrossRef]
2. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094. [CrossRef]
3. 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(3):1143-63. [CrossRef]
4. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):872-88. [CrossRef]
5. Alvis-Miranda HR, Milena Castellar-Leones S, Alcalá-Cerra G, Rafael Moscote-Salazar L. Cerebral sinus venous thrombosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(4):427-38. [CrossRef]
6. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres JL. Cerebral venous sinus thrombosis in the COVID-19 pandemic. *J Neuroophthalmol.* 2020;40(4):457-62. [CrossRef]
7. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3478-90. [CrossRef]
8. Sitanggang PA, Tini K, Susilawathi NM, Wijayanti IAS, Dewi PU, Samatra DPGP. Case reports of cerebral sinus venous thrombosis in COVID-19 patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2021;57(1):83. [CrossRef]
9. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: A case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(1):105434. [CrossRef]