

Direkt orális antikoaguláns profilaxis mellett kialakult kétoldali retinalis vénás ágelzáródás COVID-19-fertőzést követően

TÓTH GÁBOR DR., SÁNDOR GÁBOR LÁSZLÓ DR., GEISZELHARDT BALÁZS DR., MOHAMMADPOUR BEHNAM DR., RESCH MIKLÓS DR., NAGY ZOLTÁN ZSOLT DR., PAPP ANDRÁS DR.

Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest
(Igazgató: Prof. Dr. Nagy Zoltán Zsolt egyetemi tanár)

A szerzők egy koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) fertőzést követően kialakult olyan kétoldali retinalis vénás elzáródás (RVO) esetéről számolnak be, ami direkt orális antikoaguláns (DOAC) profilaxis szedése mellett alakult ki.

A 69 éves nőbeteg mindkét szemén homályos látás jelentkezett a PCR-vizsgálattal igazolt COVID-19-fertőzés után egy hónappal. Anamnézisében 15 éve kezelt hipertónia és pitvarfibrilláció miatt 5 év óta napi kétszer 150 mg dabigatran szedése szerepelt. A trombofiliaszűrés során az antikardiolipin-antitestek emelkedett értéket mutattak. Esetbemutatásunkkal arra hívjuk fel a figyelmet, hogy a súlyos COVID-19-fertőzés RVO-t okozhat még azoknál a betegeknél is, akik hosszú távú DOAC-profilaxisban részesülnek. Lehetséges, hogy COVID-19-fertőzött betegek számára nem előnyös a DOAC-profilaxis az RVO elkerüléséhez.

Bilateral branch retinal vein occlusion after COVID-19 infection in a patient with direct oral anticoagulant prophylaxis (case report)

The authors report a case of bilateral branch retinal vein occlusion (RVO) in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in a patient with long-term direct oral anticoagulant (DOAC) prophylaxis. The 69-year-old female patient presented with sudden blurry vision in both eyes one months after a confirmed COVID-19 infection. The patient's medical history showed hypertension for 15 years and due to atrial fibrillation dabigatran intake 150 mg twice daily for five years. During thrombophilia screening, anticardiolipin antibodies showed elevated values. We report this case to emphasize that COVID-19 infection can cause severe RVO even in patients with long-term DOAC prophylaxis, thus regarding RVO, patients may not be benefited from DOAC prophylaxis.

KULCSSZAVAK

retinalis vénás elzáródás, COVID-19, direkt orális antikoaguláns profilaxis

KEYWORDS

retinal vein occlusion, COVID-19, direct oral anticoagulant prophylaxis

Bevezetés

Li Wenliang kínai szemészorvos 2019 decemberében a kínai Wuhanban egy új típusú fertőző betegséget figyelte meg vírusos kötőhártya-gyul-

ladásos pácienseiben, amely elsősorban a légutakat és a tüdőt érintette (7). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020. január 5-én számolt be először egy Wuhanban

megjelent ismeretlen eredetű pneumóniáról. Azóta a SARS-CoV-2 okozta koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) világszerte jelentős népegészségügyi problémává vált és

a WHO 2020. március 11-én világvárvánnyá, pandémiává nyilvánította a COVID-19-várványt (13).

Több mint 407 millió ember fertőződött meg ezidáig a világon COVID-19-vírussal (5). A COVID-19 okozta betegség súlyos esetben akár fatális is lehet, 3,4%-ra tehető a mortalitási rátája (9). 2020. március 4-én jelentették az első magyarországi, igazolt COVID-19-fertőzött beteget. 2022. február 11-én az eddigi hazai igazolt fertőzések száma meghaladta az 1,7 milliót, a COVID-19-hez társult halálozások száma pedig a 42 ezer főt (5).

A COVID-19-fertőzés leggyakrabban jelentkező szemészeti tünetei közé tartozik a kötőhártya-gyulladás, a kötőhártya-hyperaemia, a conjunctivális chemosis, a papillophlebitis és a retina különböző mikrovaszkuláris elváltozásai (4).

COVID-19-fertőzés szövődményeként azonban különböző olyan elzáródások is kialakulhatnak, mint a retinalis vénás elzáródás (RVO). A COVID-19-hez kapcsolódó RVO-k ritkák (3, 8, 13). Ezidáig a szemészeti szakirodalomban még nem közöltek olyan COVID-19-infekcióhoz asszociált kétoldali RVO-s esetet, amely évekig alkalmazott direkt orális antikoaguláns (DOAC) profilaxis mellett alakult ki.

Esetbemutatásunk célja egy COVID-19-fertőzés szövődményeként kialakult kétoldali RVO ismertetése, amely hosszú távú DOAC-profilaxis mellett alakult ki.

Esetbemutatás

A 69 éves nőbeteg kórelőzményéből 25 éve kezelt hipertónia, pitvarfibrilláció, négy évvel korábbi agyvérzés, és egy hónappal a klinikánkon való megjelenés előtt COVID-19-fertőzéssel összefüggésben kialakult fejfájás, láz, fáradtság és tüdőgyulladás emelhető ki. A páciens a pitvarfibrillációja miatt a szemészeti vizsgálatot megelőző öt évben szájon át napi kétszer 150 mg dabigatránt szedett.

Az orrváladékból PCR-vizsgálatra küldött minta pozitív eredményt

mutatott SARS-CoV-2-re. A beteget 2021 márciusában a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájára utalták be kétoldali RVO-val. A legjobb korrigált látóélesség 0,5/0,6 volt. Az intraocularis nyomás mindkét szemem normális tartományon belül volt. A réslámpás vizsgálat során az elülső szegmens ép képet mutatott. Pupillatágítást követően mindkét szemfenéken az infero-temporális retinalis vénaág mentén és a foveától temporálisan elszórtan intraretinalis vérzéseket láttunk (1. ábra) és kétoldali retinalis vénás ágelzáródást diagnosztizáltunk. Az optikai koherencia tomográfia mindkét szemem cisztoid makulaödémát mutatott (2. ábra).

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálat az orális antikoaguláns terápia következtében megnövekedett aPTT-t (Aktivált Parciális Tromboplastin Idő) (48,3 sec), trombinidőt (144,0 sec) mutatott, de a protrombin idő és az INR (Nemzetközi Normalizált Arány) normáltartományban volt. A trombofíliaszűrés során az antikardiolipin antitestek emelkedett értéket mutattak. Az anti-béta-2-glikoprotein IgG (37 U/ml; pozitív >8 U/ml), IgM (250 U/ml; pozitív >8 U/ml) és az anti-kardiolipin IgM (626 U/ml; pozitív >40 U/ml) tesztek pozitívak voltak.

A páciens mindkét szemét intravitrealis anti-VEGF-injekcióval kezeltük, amelynek hatására 6 hónappal az első injekciót követően a makulaödéma csökkent és a látóélesség javult.

Megbeszélés

Az RVO legfontosabb rizikófaktorai a hipertónia, cukorbetegség, hyperlipidaemia, nyílt zugú glaukóma és a különböző szerzett hypercoagulopathiák. Az RVO-s betegek többségénél először a fenti kockázati tényezők tisztázását kell elvégezni. Ha nincs kockázati tényező, különösen az 50 évnél fiatalabb, pozitív családi anamnézissel rendelkező betegek esetében, a vizsgálatot ki kell terjeszteni az örökletes trombofíliák szűrésére. Az RVO-s esetek 90%-a azonban

50 év felettiéknél jelentkeznek, akik lényegesen kisebb valószínűséggel szenvednek örökletes trombofiliában, mint a fiatalabb betegek. A legfontosabb rizikófaktorokat nélkülöző, 50 évnél idősebb kétoldali RVO-eseteiben is mindig számolnunk kell a szerzett trombofília lehetőségével (12). A szerzett trombofília kialakulása összefüggésbe hozható krónikus gyulladással, obstruktív alvási apnoéval, orális fogamzásgátlók használatával, terhességgel vagy a közelmúltban lezajlott COVID-19-fertőzéssel (8).

Számos közlemény számol be a súlyos COVID-19-fertőzöttben a gyulladással összefüggésben kialakuló citokinvihar, az endothelkárosodás, a pangás és a vérelemezke-aktiváció következtében kialakult trombozishajlamról (13). Ferrari és munkatársai szerint gyakoriak a szerzett trombofiliák súlyos COVID-19-fertőzöttben. A súlyos COVID-19-infekció miatt hospitalizált betegeknek az antifoszfolipid-antitestek előfordulási gyakorisága 72%, a szerzett proteín-S deficienciájé pedig 20%. A proteín-S aktivitás csökkenése ismert COVID-19-fertőzésben és más egyéb akut vírusfertőzéses megbetegedésekben (2).

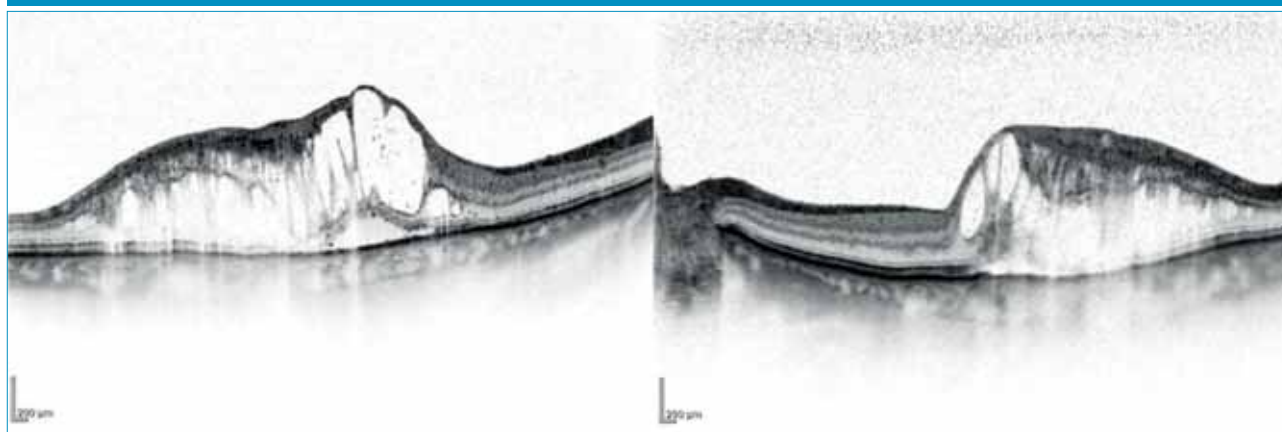
A COVID-19-fertőzéshez kapcsolódó retinalis coagulopathiáról már számos publikáció jelent meg (1). A COVID-19-fertőzés tromboembóliás szövődményeket okozhat mind a retina artériás, mind a vénás rendszerében. Már ezidáig is számos publikáció jelent meg a COVID-19-pozitív betegekben kialakult ideghártyavérzésről, retinalis mikroinfarktusról és vasculitisről (10). Azonban csak néhány olyan esettanulmány jelent meg a nemzetközi szakirodalomban, amelyben a COVID-19 következtében kialakult egy- (8, 13) vagy kétoldali (3) RVO-ról számolnak be. A kétoldali RVO ritka állapot, előfordulási gyakorisága kevesebb, mint 1% (11, 12).

Ezidáig nem jelent meg olyan közlemény, amelyben hosszú távú DOAC-profilaxisban részesülő COVID-19-fertőzöttben kialakult kétoldali RVO-ról számol-

1. ábra: A jobb és bal szemfenékről készített színes felvétel retinalis vénás ágelzáródást mutat



2. ábra: A jobb és bal makuláról készített optikai koherencia tomográfia felvétel cisztoid makulaödémát mutat



nak be. A DOAC vagy a könnyű molekulású heparinprofilaxis hatékonysága ellentmondásos a COVID-19-fertőzött RVO-s betegekben. *Klok és munkatársai* számoltak be arról, hogy trombózis a profilaktikus antikoaguláns kezelésben részesülő COVID-19-betegeknél is előfordul (6). A Semmelweis Egyetem COVID-19 irányelve szerint minden olyan COVID-19-fertőzött, aki fekvőbeteg-ellátásra szorul a Semmelweis Egyetemen, és akiknél nincs ellenjavallata az LMWH-kezelésnek, LMWH antikoaguláns profilaxisban részesül. Mindazonáltal azoknál a betegeknél, akik a felvétel időpontjában már DOAC-terápiá-

ban részesülnek, a DOAC LMWH-ra való átállítása nem szükséges. Betegünknel a hipertónia szerepét is figyelembe kell vennünk, mert a magas vérnyomás is elősegítheti az RVO kialakulását. Ennek oka lehet a véna egy szklerotikus központi artéria általi összenyomása vagy a véna falának degeneratív elváltozása (14). Esetünkben feltehetően a COVID-19-fertőzés és a hipertónia együttesen hozzájárulhatott az RVO kialakulásához. Esetünk azt bizonyítja, hogy az RVO előfordulhat COVID-19-betegeknél akár hosszú távú DOAC-profilaxis mellett is. Nem egyértelmű, hogy COVID-19-fertőzött

betegek számára előnyös-e a DOAC-profilaxis az RVO elkerüléséhez. Nagyobb esetszámú, prospektív vizsgálatokra lenne szükség, annak tisztázásához, hogy a DOAC-profilaxis hatékony-e COVID-19-fertőzés okozta RVO kivédésében.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az esetismertetés-közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135: 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
2. Ferrari E, Sartre B, Squara F, et al. High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease 2019. *J Am Heart Assoc* 2020 Nov 3; 9(21): e017773. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017773>
3. Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, et al. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep* 2020; <https://doi.org/10.12659/AJCR.927691>
4. Jevnikar K, Mekjavic PJ, Valentincic NV, Petrovski G, Petrovic MG. An update on COVID-19 related ophthalmic manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 684–689. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1896008>
5. John Hopkins University of Medicine. COVID-19 Case Tracker. Elérhető: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Letöltve: 2022.02.11.
6. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
7. Petersen E, Hui D, Hamer DH, et al. Li Wenliang a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 205–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.052>
8. Raval N, Djougarian A, Lin J. Central retinal vein occlusion in the setting of COVID-19 infection. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021 Apr 2; 11: 10. <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00241-7>
9. Salzberger B, Buder F, Lampl B, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection* 2021; 49: 233–239. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
10. Sim R, Cheung G, Ting G, et al. Retinal microvascular signs in COVID-19. *Br J Ophthalmol* 2021; <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318236>
11. Tóth G, Sándor GL, Reichel C, Domján G, Nagy ZZ, Ecsedy M. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion in protein S deficiency. *Ophthalmologie* 2015; 112(11): 929–931. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-3234-1>
12. Tóth G, Xanthopoulos K, Stachon T, Németh J, Hécz R, et al. Impact of COVID-19 pandemic on emergency inpatient volume at a tertiary eye care center in Germany with corneal main specialization. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2021; 238: 715–720. <https://doi.org/10.1055/a-1327-3393>
13. Yahalomi T, Pikkal J, Arnon R, Pessach Y. Central retinal vein occlusion in a young healthy COVID-19 patient: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100992>
14. Vazzana N, Ranalli N, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2021; 129: 371–377. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.052>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tóth Gábor, Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika
1085 Budapest, Mária u. 39. E-mail: gabortothgabor@gmail.com