

## HAI CA LÂM SÀNG HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NÃO Ở BỆNH NHÂN COVID-19 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THANH HÓA

Nguyễn Hoàn Sâm<sup>1</sup>, Lê Thị Kiên<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

Huyết khối tĩnh mạch não (HKTMN) là thuật ngữ chung mô tả bệnh lý huyết khối của hệ thống tĩnh mạch não bao gồm huyết khối xoang tĩnh mạch màng cứng và hệ thống tĩnh mạch não sâu cũng như tĩnh mạch vùng vỏ não. Đây là một thể ít gặp trong số các bệnh lý đột quy não và là thách thức đối với bác sĩ lâm sàng khi chẩn đoán bệnh. Một số báo cáo đã chỉ ra HKTMN là biến chứng trực tiếp của nhiễm COVID-19. Chúng tôi thu thập thông tin và báo cáo hai trường hợp bệnh nhân (BN) nhiễm COVID-19 có HKTMN, đồng thời tham khảo y văn các ca bệnh đã được báo cáo.

**Từ khóa:** Huyết khối tĩnh mạch não, COVID-19, bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa

### SUMMARY

#### TWO CLINICAL CASES OF CEREBRAL VEIN THROMBOSIS IN COVID-19 PATIENT AT THANH HOA GENERAL HOSPITAL BACKGROUND

Cerebral venous thrombosis is a general term that describes thrombosis of the cerebral venous system, including thrombosis of the dural sinuses and deep cerebral veins as well as cortical veins. This is an uncommon form of stroke and presents a challenge for clinicians in diagnosing the

disease. Several reports have indicated cerebral venous thrombosis as a direct complication of COVID-19 infection. We collect and report two case of patients who had COVID-19 and cerebral venous thrombosis and review the literature on reported cases

**Keywords:** Cerebral venous thrombosis, coronavirus infectious disease of 2019 (COVID-19), Thanh Hoa general hospital.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Coronavirus năm 2019 (COVID-19) là bệnh lý đường hô hấp gây ra bởi virus chuỗi đơn RNA, có nguồn gốc từ Vũ Hán, Trung Quốc. Mặc dù ban đầu COVID -19 gây ra lo ngại bởi các biến chứng về đường hô hấp, hiện nay các bệnh lý huyết khối và biến chứng thần kinh đã được báo cáo. Một vài nghiên cứu đưa ra gợi ý COVID-19 liên quan đến tăng nguy cơ đột quy ở người trẻ hoặc đột quy không rõ yếu tố nguồn gốc, với cơ chế đã được chứng minh bao gồm tình trạng tăng đáp ứng viêm hệ thống, tăng đông máu do bão cytokin và sự rối loạn hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone, tổn thương tế bào nội mạch cũng dẫn đến làm biến đổi quá trình đông máu bình thường<sup>1</sup>.

HKTMN ít phổ biến nhất trong số các thể đột quy não, với tỷ lệ mới mắc bệnh 5/1.000.000 dân mỗi năm.<sup>2</sup> HKTMN làm tắc dẫn lưu máu từ mô não, tăng áp lực mao mạch, tĩnh mạch, gây phù nề nội mạc, phá vỡ hàng rào máu não, làm lọt máu và huyết tương vào khoảng kẽ, khi áp lực tĩnh mạch tiếp tục tăng, vùng phù não và chảy máu tĩnh

<sup>1</sup>Bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa

<sup>2</sup>Phân Hiệu Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàn Sâm

Email: hoansam@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 5.9.2022

Ngày duyệt bài: 16.9.2022

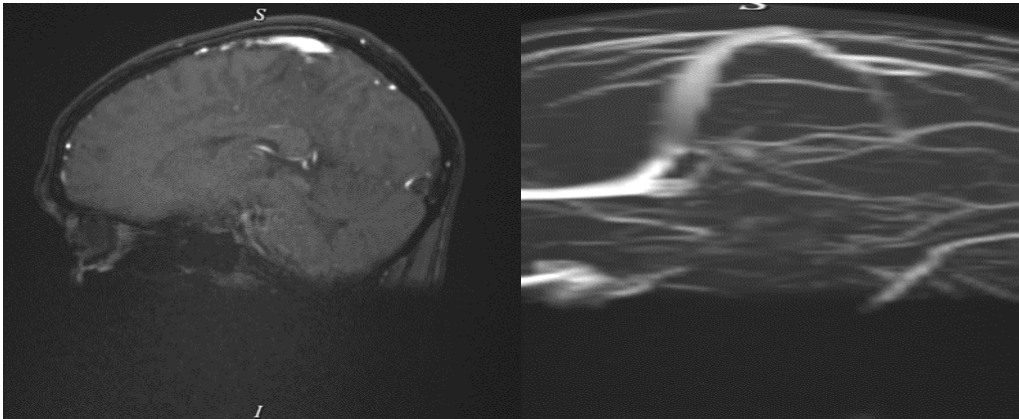
mạch có thể xảy ra do vỡ tĩnh mạch, dẫn đến mất chức năng và tổn thương nhu mô não. Tắc tĩnh mạch não cũng làm giảm hấp thu dịch não tủy, gây ra tăng áp lực nội sọ. HKTMN sẽ để lại di chứng nặng nề và tỷ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán đúng và điều trị kịp thời. Tuy nhiên, việc chẩn đoán HKTMN thường bị bỏ sót, muộn hoặc sai do triệu chứng lâm sàng, đặc điểm khởi phát và hình ảnh học của HKTMN rất đa dạng, không điển hình và dễ nhầm lẫn với các bệnh khác.

Trong bài báo này chúng tôi báo cáo 2 trường hợp BN có HKTMN trong khi nhiễm

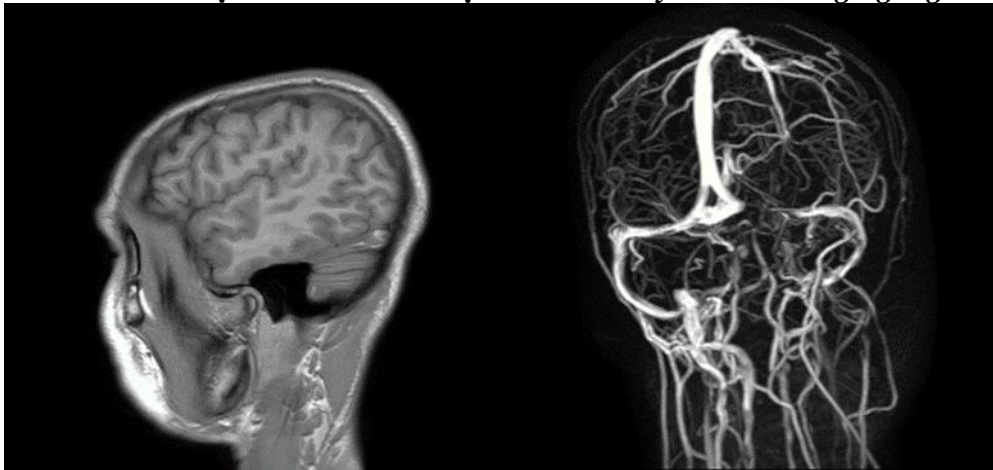
COVID-19, được điều trị tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thanh Hóa.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

**Trường hợp 1:** BN nam 8 tuổi, tiền sử khỏe mạnh đã tiêm 2 mũi vaccin phòng COVID-19 (Pfizer), mũi 2 cách 1 tháng, nhiễm COVID-19 ngày thứ 10 vào viện vì đau nửa đầu trái mới xuất hiện. Khám lâm sàng: Ý thức tỉnh, hội chứng tăng áp lực nội sọ (+), không liệt vận động và thân kinh sọ, hội chứng nhiễm trùng (-), hội chứng màng não (-), thở khí phòng, nhịp thở 16 lần/phút, SpO<sub>2</sub>: 99%, phổi thông khí đều 2 bên, không ran.



**Hình 1:** Phim MRI sọ não trước điều trị: hình ảnh huyết khối xoang ngang bên trái.



**Hình 2:** Phim MRI sọ não sau điều trị 5 ngày: Huyết khối không hoàn toàn xoang ngang trái đến xoang xích ma cùng bên (Tăng tín hiệu trên T1W, khuyết một phần tín hiệu trên xung TOF 2D).

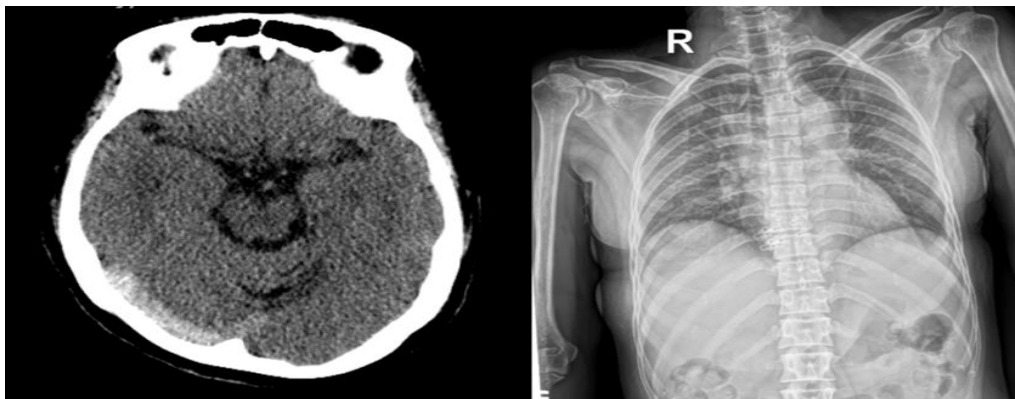
Xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi: Bạch cầu: 10,99 G/L (trung tính: 50,8%), Hồng cầu: 5,18 T/L, Huyết sắc tố: 149 g/L, Tiểu cầu: 538 G/L.

Đông máu cơ bản: Định lượng D-Dimer: 1845 ng/ml; Fibrinogen: 2,41 g/L; PT: 115%, INR: 0,92, APTT 26.8 giây, PCR SARS - CoV 2 (Dương tính), CT 18

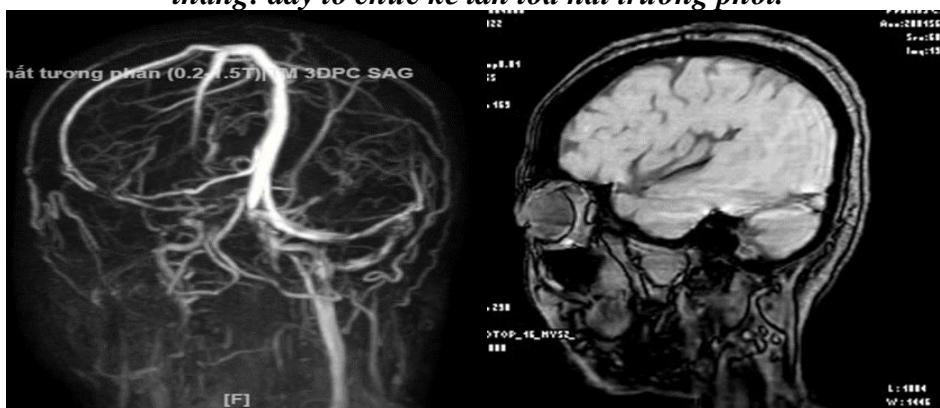
BN được điều trị với Enoxaparin 1mg/kg/12 giờ. Sau 3 ngày cải thiện các triệu chứng đau đầu, buồn nôn. Sau 7 ngày, BN được chuyển dùng Dabigatran 150mg/12 giờ và ra viện sau 10 ngày điều trị. Tái khám sau 15 ngày, BN ổn định

**Trường hợp 2:** BN nữ, 50 tuổi, tiền sử đột quy không rõ loại cách 10 năm trong lúc

đang mang thai tháng thứ 7, di chứng các cơn co giật cục bộ phức tạp nửa người trái. BN đã tiêm 2 mũi vắc xin phòng COVID-19 (Astra Zeneca), mũi 2 cách 2 tháng. Cách vào viện 6 ngày xuất hiện ho khan, đau rát họng, sốt không rõ nhiệt độ, mệt mỏi nhiều. Cách vào viện 1 ngày BN có 4 cơn co giật cục bộ phức tạp nửa người trái, giữa các cơn BN tỉnh, nhập viện. Khám lâm sàng: chứng kiến cơn giật tính chất như mô tả, ngoài cơn ý thức tỉnh, hội chứng tăng áp lực nội sọ (+): đau đầu, buồn nôn, nôn ra thức ăn, không liệt vận động và thần kinh sọ, hội chứng nhiễm trùng (-), hội chứng màng não (-), thở khí phòng, nhịp thở 20 l/ph, phổi không có rale.



**Hình 3:** Phim CTscan não: Tăng tỷ trọng xoang ngang bên trái; Phim Xquang ngực thẳng: dày tổ chức kẽ lan tỏa hai trường phổi.



**Hình 4:** Phim MRI: Huyết khối xoang ngang phải, tăng tín hiệu trên FLAIR, khuyết tín hiệu mạch máu trên xung TOF 2D từ xoang ngang đến xoang xích ma và tĩnh mạch cảnh trong phải.

Xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi: Hồng cầu: 5,66 T/L; Huyết sắc tố: 126 g/L; Bạch cầu: 9,29 G/L (trung tính 83,8%), Tiểu cầu: 260 G/L. Đông máu cơ bản: D-Dimer: 1331 ng/ml; Fibrinogen: 4,58 g/L; PT: 109%; INR: 0,95; APTT: 25,2 giây; APTT (b/c): 0,81. PCR SARS-CoV-2 (+), CT: 14,4.

BN được điều trị Enoxaparin 1mg/kg/12 giờ x 10 ngày sau đó chuyển Rivaroxaban 20mg/ mg Kiểm soát cơn giật với Tegretol 400 mg/ngày; Điều trị COVID-19: thở oxy kính 2 lít/phút, Remdesivir truyền tĩnh mạch 100mg/ngày x 10 ngày; Methylprednisolon 1mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm ½ liều trong 5 ngày. Sau 14 ngày điều trị lâm sàng BN ổn định, ý thức tỉnh, hội chứng tăng áp lực sọ (-), không có dấu hiệu thần kinh khứu giác, không có cơn co giật, hội chứng xuất huyết (-), thở khí phòng nhịp thở 16 l/ph, SpO<sub>2</sub>: 98%, phổi thông khí đều 2 bên, không rale. BN ra viện sau 16 ngày điều trị hẹn tái khám sau 1 tháng.

### III. BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa COVID-19 và HKTMN ngày càng nhận được nhiều sự chú ý của các nhà lâm sàng thần kinh. Ca bệnh đầu tiên được báo cáo vào tháng 5 năm 2020 bởi tác giả H.Hemasia: BN nam, 65 tuổi, tiền sử khỏe mạnh và không có yếu tố nguy cơ HKTMN, vào viện vì rối loạn ý thức, BN không có các triệu chứng thông thường của nhiễm COVID-19, tuy nhiên do tình trạng giảm bạch cầu và nồng độ oxy máu, xét nghiệm COVID-19 được tầm soát và cho kết quả dương tính.<sup>3</sup> Các báo cáo về sự liên quan giữa biến chứng đột quỵ não nói chung và HKTMN nói riêng trên BN nhiễm COVID-19 được cập nhật ngày càng nhiều. Tháng

2/2021, một nghiên cứu tổng hợp từ 28 báo cáo cho thấy trong số 34 331 BN COVID-19 nhập viện, tỷ lệ có HKTMN là 0,08% (95% CI 0,01-0,5), chiếm 4,2% trong tổng số bệnh mạch máu não ở BN COVID-19<sup>4</sup>. Về cơ chế hình thành HMTMN ở BN COVID-19 hiện vẫn chưa được kết luận rõ ràng, tuy nhiên tình trạng tăng đông máu, tăng đáp ứng viêm, phá hủy tế bào nội mạc có thể dẫn tới huyết khối động mạch, tĩnh mạch ở BN COVID-19<sup>5</sup>. Khác với bệnh cảnh huyết khối giảm tiểu cầu do vắc xin (Vaccine Induced Thrombosis and Thrombocytopenia: VITT): sau tiêm vắc xin ChAdOx1 nCoV (Astra Zeneca hoặc Johnson & Johnson), một thành phần nào đó của vắc xin gắn với yếu tố IV tiểu cầu, phức hợp này có tính kháng nguyên, kích thích cơ thể tạo ra kháng thể. Kháng thể này hoạt hóa tiểu cầu làm tăng vón dính tiểu cầu, tạo thành huyết khối<sup>6</sup>. Về các triệu chứng thần kinh, báo cáo của F. Al-Mufti và cộng sự trên 12 bệnh nhân COVID-19 có huyết khối xoang tĩnh mạch não cho thấy: các triệu chứng do huyết khối xoang tĩnh mạch xuất hiện trong 24 giờ sau khi khởi phát các triệu chứng về hô hấp (sốt, ho, mệt mỏi, đau cơ) ở 7/12 BN, trong 24 - 72 giờ: 3/12 BN, trong 3 - 7 ngày: 3/12 BN. Đau đầu là triệu chứng thần kinh thường gặp nhất, xuất hiện ở 10/12 (85%) BN. Co giật và liệt nửa người gặp ở 42% BN. Tuy nhiên đau đầu cũng là triệu chứng thường gặp ở BN nhiễm virus bao gồm cả COVID-19, do đó có thể làm chậm chẩn đoán đến khi triệu chứng tiến triển nặng hơn. Một số BN với các triệu chứng hô hấp nhẹ hoặc không có triệu chứng đến viện vì cơn co giật hoặc các triệu chứng

khác do HKTMN, sau đó được phát hiện nhiễm COVID-19<sup>7</sup>.

Về vị trí HKTMN, báo cáo của Mohamad Abdalkader và cộng sự cho thấy xoang tĩnh mạch dọc trên và xoang ngang là những vị trí thường có huyết khối nhất (75%), ngoài ra có thể có huyết khối ở các vị trí tĩnh mạch não sâu và tĩnh mạch vỏ não<sup>8</sup>. Trong giai đoạn đầu nhiễm COVID-19, giảm bạch cầu, tăng CRP, tăng D-dimer, kéo dài PT và tăng Fibrinogen đã được báo cáo. D-dimer thường được kiểm tra khi nghi ngờ HKTMN sâu, huyết khối động mạch phổi và đông máu nội mạch rải rác. D-Dimer tăng ở tất cả các BN có HKTMN sâu. Nghiên cứu của Li Zhang và cộng sự đã chỉ ra nồng độ D-Dimer ở BN COVID-19 có HKTMN sâu cao hơn đáng kể so với BN COVID-19 không có HKTMN sâu. 88,5% số BN có HKTMN sâu và 47,1% BN không có HKTMN sâu có D-Dimer >1000 ng/mL<sup>9</sup>. Songping Cui và cộng sự nghiên cứu tình trạng HKTMN sâu ở 81BN COVID-19 nặng cần điều trị tích cực, nhận thấy điểm cắt D-Dimer là 1500 ng/mL có độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 88,5% cho dự đoán HKTMS<sup>10</sup>. Đến thời điểm hiện tại, không có sự khác nhau về điều trị HKTMN ở BN có nhiễm COVID-19 và không nhiễm COVID-19. Hướng dẫn của Hội Đột quy Châu Âu năm 2017 và đồng thuận của Hội Thần Kinh học Châu Âu, khuyến cáo sử dụng Heparin với liều điều trị (1mg/kg/12 giờ) để điều trị BN người lớn có HKTMN cấp, bao gồm cả những BN có chảy máu não tại thời điểm điều trị, trong đó ưu tiên sử dụng Heparin trọng lượng phân tử thấp hơn là Heparin không phân đoạn<sup>11</sup>. Không có khuyến cáo nào về điều trị tiêu huyết khối ở BN

HKTMN, ngoại trừ những BN có nguy cơ thấp về tiên lượng hậu quả xấu (không rối loạn ý thức, không có HKTMN sâu, không chảy máu não, không có ung thư) không nên tiếp cận phương pháp điều trị tích cực như tiêu huyết khối. Phân tích tổng hợp của Tommaso Baldini và cộng sự cho thấy 37 (95%) BN được điều trị thuốc chống đông, 1 BN nhi điều trị với kháng ngưng tập tiểu cầu, 1 BN điều trị can thiệp nội mạch: lấy huyết khối cơ học và tiêu huyết khối cục bộ. Tỷ lệ tử vong tại viện cao: 14/35 (40%). Hồi phục hoàn toàn và một phần: 21/35, trong đó có 9 BN hồi phục hoàn toàn<sup>4</sup>.

Tại khoa Thần Kinh - Đột Quy, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa, trung bình số bệnh huyết khối xoang tĩnh mạch não hàng năm từ 3-5 ca trong tổng số 2100 BN đột quy não. Từ 17/2/2022 - 17/3/2022 chúng tôi điều trị 137 BN nhiễm COVID-19 có các triệu chứng thần kinh, có 2 BN chẩn đoán Huyết khối xoang tĩnh mạch não/COVID-19, chiếm tỷ lệ 1,46%. Cả hai BN đều đến với triệu chứng nổi bật là đau đầu, BN thứ 2 có tần số các cơn co giật tăng lên. Vị trí HKTMN là xoang ngang, phù hợp với báo cáo đây là những vị trí hay gặp HKTMN nhất. Về điều trị, BN đều được điều trị theo Hướng dẫn của Hội đột quy Châu Âu năm 2017 và kết quả nghiên cứu Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study,<sup>12</sup> bệnh nhân thứ 2 có sử dụng thuốc kháng virus Remdesivir và Corticoid theo Hướng dẫn điều trị COVID-19 của Bộ Y Tế, kết quả lâm sàng tiến triển tốt, ra viện tái khám theo hẹn.

**IV. KẾT LUẬN**

Bác sĩ lâm sàng cần cần nhắc đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch não ở bệnh nhân nhiễm COVID-19, đặc biệt khi có tiến triển triệu chứng thần kinh.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Connors JM, Levy JH.** COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi:10.1182/blood.2020006000
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al.** Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2011;42(4):1158-1192. doi:10.1161/STR.0b013e31820a8364
- Hemasian H, Ansari B.** First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(6):521-523. doi:10.1016/j.neurol.2020.04.013
- 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):3478-3490. doi:10.1111/ene.14727
- Ghosh R, Roy D, Mandal A, et al.** Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):1039-1045. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.026
- Hai HB, Phuc DG, Chung NT, et al.** Cerebral venous sinus thrombosis related to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: First reported case in Vietnam. *TCNCYH*. 2021;148(12):122-127. doi:10.52852/tcncyh.v148i12.637
- Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, et al.** Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2021;42(7):1196-1200. doi:10.3174/ajnr.A7134
- Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, et al.** Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(6):105733. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733
- Zhang L, Feng X, Zhang D, et al.** Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Circulation*. 2020;142(2):114-128. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F.** Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
- Ferro JM, Boussier MG, Canhã P, et al.** European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. *European Stroke Journal*. 2017;2(3):195-221. doi:10.1177/2396987317719364
- Yaghi S, Shu L, Bakradze E, et al.** Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke*. 2022;53(3):728-738. doi:10.1161/STROKEAHA.121.037541