

Kasuistik

Ugeskr Læger 2020;182:V05200379

Akral iskæmi med multiple mikrotromber og truende gangræn ved COVID-19-infektion

Mathilde Borring Andersen¹, Marie Louise Lund¹, Søren Jacobsen², Thomas Kümler³, Stine Simonsen⁴ & Pernille Ravn¹

1) Medicinsk Afdeling, Infektionsmedicinsk Afsnit, Herlev-Gentofte Hospital, 2) Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital, 4) Afdeling for Allergi, Hud- og Kønssygdomme, Herlev-Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V05200379

Patienter med coronavirus disease 2019 (COVID-19) har øget risiko for at få arterielle og venøse tromboembolier, især lungeembolier (LE), og profylaktisk blodfortyndende behandling anbefales nu til alle patienter, der er indlagt med COVID-19 [1]. Der rapporteres om embolier i andre organer, herunder akrale iskæmiske manifestationer [2]. Mekanismerne er ikke fuldt afklarede [2-5]. Vi beskriver forløbet hos en patient, som havde COVID-19 og udviklede svære akrale iskæmiske forandringer og tegn på organpåvirkning, men med minimale pulmonale gener, hvor COVID-19-inducerede mikrotromber kan have været en sandsynlig mekanisme.

SYGEHISTORIE

En 73-årig kvinde, der var COVID-19-positiv, blev indlagt i april 2020 pga. svimmelhed, konfusion, feber og almen utilpashed. Hun havde diabetes, kronisk obstruktiv lungesygdom, lichen simplex chronicus og idiopatiske metadonkrævende ekstremitetssmerter. Hendes body mass index var 27 kg/m². Hun var behandlet med metformin, enalapril, samt furosemid og β-blokker og op til indlæggelsen med amoxicillin + clavulansyre og prednisolon. Klinisk var underekstremiteterne ødematøse med erytem og petekkielignende elementer. Fødderne var uden sår eller misfarvning, og der var normal fodpuls. Fingrene var kølige med let cyanose. Iltmætningen var 94% uden O₂-tilskud, og respirationsfrekvensen var 20 åndedrag/minut. Der var anæmi med hæmoglobinniveau 4,9 mmol/l uden påviselig blødning og nyopstået atrieflimren. Differentialdiagnoserne var bakteriami, erysipelas, dyb venetrombose, pneumoni og LE. En ultralydundersøgelse viste trombose i v. tibialis posterior. En røntgenoptagelse af lungerne viste

normale forhold. Ved en CT af thorax afkræftedes LE, men den viste matglasforandringer, som er karakteristiske for COVID-19.

I det første indlæggelsesdøgn påbegyndtes behandling med penicillin og dicloxacillin, en portion erythrocytsuspension, pantoprazol og digoxin. På andendagen blev der givet tinzaparin 175 IE/kg.

På tredjedagen tilkom der blåmarmorering af tæer, og på femtedagen udvikledes der nekroser (Figur 1A + B). Fingre og hænder var afficerede i mindre grad med livedo reticularis (Figur 1C) og misfarvninger af pulpa. Samtidig fandt man tegn på vævsiskæmi med forhøjet niveau af laktat (10,8 mmol/l), fibrin D-dimer (32 fibrinogenækvivalente enheder/l) og laktatdehydrogenase (1.050 E/l) (Tabel 1) samt parenkymatøs leverpåvirkning med stigning i niveauerne af alaninaminotransferase og basisk fosfatase til henholdsvis 1.120 E/l og 408 E/l. Derudover sås der proteinuri på 3,78 g/døgn. M-komponent blev påvist (Tabel 1). Bloddyrkninger var negative.

FIGUR 1 / A + B. Iskæmiske forandringer og truende gangræn af tæerne bilateralt. C. Livedo reticularis-manifestationer på højre hånd. D. Mikroskopi af biopsi fra crus, pilen peger på et kar med en mikrotrombe.



Tilstanden mindede umiddelbart om dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), men patienten var ikke hypotensiv eller septisk og havde hverken metabolisk eller respiratorisk acidose. Hun havde i modsætning til ved klassisk DIC trombocytose, forhøjet fibrinogenniveau og ekstremt forhøjet D-dimerniveau, hvilket tyder på aktivering af koagulationssystemet. Ved en transtorakal ekkokardiografi fandt man ikke en oplagt embolikilde. Der blev ikke foretaget transøsofageal ekkokardiografi (TEE). Distal blodtryksmåling viste normalt tryk på ankelniveau, men tryk kunne ikke måles på tåniveau pga. smerter. Stansebiopsi af elementer på crus viste trombedannelse, der okkluderede flere kar. Endotelcellerne var kun stedvist reaktivt påvirkede og uden inflammatoriske celler i karvæggene (Figur 1D). Øvrige blodprøver var uden tegn på

systemisk autoimmun lidelse (Tabel 1).-Behandling med tinzaparin, antibiotika samt anden understøttende behandling fortsatte, og på sjattedagen bedredes patientens akrale iskæmi og almene tilstand. Hun blev udskrevet COVID-19-negativ i trakealsekret og podning på 20.-dagen. Hun blev genindlagt med pneumoni 20 dage efter udskrivelsen. På dette tidspunkt sås der tørre nekroser på tærerne med begyndende demarkation og med puls i aa. dorsales pedes.

TABEL 1 / Paraklinik for patienten i sygehistorien^a.

Prøve	Normalværdi	Værdi ved indlæggelse	Min.-værdi (dage siden indlæggelse)	Maks.-værdi (dage siden indlæggelse)
<i>Hæmatologi</i>				
Hæmoglobin, mmol/l	7,3-9,5	4,9	4,7 (2)	6,3 (17)
Trombocytter, × 10 ⁹ /l	145-390	549	270 (12)	712 (19)
Leukocytter, × 10 ⁹ /l	3,5-8,8	2,1	2,1 (0)	25,8 (4)
Lymfocytter, × 10 ⁹ /l	1,0-3,5	0,4	0,4 (0)	2,2 (16)
Neutrofilocytter, × 10 ⁹ /l	1,6- 5,9	1,6	1,6 (0)	24 (5)
<i>Nyretal</i>				
Albumin, g/l	34-45	24	15 (6)	24 (1)
eGFR, ml/min	> 60	87	63 (5)	> 90 (6)
Kreatinin, µmol/l	50-90	60	36 (13)	81 (5)
Karbamid, mmol/l	3,1-7,9	10	4,0 (12)	11,8 (5)
Natrium, mol/l	137-144	123	123 (0)	143 (10)
Kalium, mmol/l	3,5-4,4	4,3	2,7 (7)	5,1 (2)
<i>Levertal</i>				
ALAT, E/l	10-45	358	37 (18)	1.120 (5)
Amylase, E/l	25-120	39	31 (2)	233 (13)
Basisk fosfatase, E/l	35-105	130	128 (2)	461 (13)
Bilirubin, µmol /l	5-25	6	3 (19)	12 (7)
LDH, E/l	115-255	405	201 (18)	1.050 (5)
GGT, E/l	10-75	-	126 (10)	426 (15)
<i>Inflammation</i>				
proBNP, ng/l	< 125	-	-	3.230 (13)
CRP, mg/l	< 10	90	12 (13)	211 (3)
TnT, ng/l	< 45	-	-	25 (13)
<i>Hæmostase</i>				
INR	< 1,2	1,0	0,9 (13)	1,5 (6)
Fibrin D-dimer, FEU/l	< 0,7	4,9	4,0 (18)	31 (8)
Fibrinogen, µmol/l	5,3-10,3	13,3	13,3 (0)	20,8 (15)
APTT, s	20-29	-	26 (2)	43 (15)
Antitrombin (enzymatisk), × 10 ³ E/l	0,83-1,15	-	0,51 (8)	1,01 (15)
<i>Andre</i>				
Laktat, mmol/l	0,7-2,1	2,3	1,3 (2)	10,8 (4)
Beta-2-mikroglobulin, mg/l	0,8-2,2	3,0	2,7 (9)	3,9 (15)
IgA, g/l	0,7-4,3	-	4,38 (8)	4,88 (16)
IgG, g/l	6,1-14,9	-	-	12,9 (8)
IgM, g/l	0,39-2,08	-	-	0,56 (8)

Interleukin 2-receptor, kE/l	158-623	-	-	1.620 (8)
IgG, kappamonoklonalt, g/l	< 0,0	-	-	1 (16)
Kappakæde, Ig, frit, mg/l	6,7-22,4	-	-	58,1 (16)
Lambdakæde, Ig, frit, mg/l	8,3-27,0	-	-	82,9 (16)
Kappa-/lambdakæde, Ig, frit, mg/l	0,31-1,56	-	-	0,70 (8)
M-komponent		-	Påvist	(16)
Proteinuri, g/døgn	0,0-0,1	-	1,9 (16)	3,78 (11)

ALAT = alanintransaminase; CRP = C-reaktivt protein; eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; FEU = fibrinogenækvivalente enheder; GGT = gammaglutamyltransferase; Ig = immunglobulin; INR = international normaliseret ratio; LDH = laktatdehydrogenase; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; TnT = Troponin-T.

a) Flg. blodprøver blev taget under indlæggelsen og var i normalområdet: ANCA (IgG-semikvant), C-ANCA (IgG-semikvant), ANA, beta-2-glykoprotein 1-IgG, beta-2-glykoprotein 1-IgM, kardiolipin-IgG, kardiolipin-IgM, DNA (dobbelstregen)-IgG, glomerulær basalmembran-IgG, histidin-tRNA-ligase (Jo1)-IgG, histon-antistof, myeloperoxidase-IgG, nucleus (homogen farvning)-IgG, nucleus (pletet farvning)-IgG, nucleusmembran-IgG, nucleusprik-IgG, PCNA-Ab, peptidyl-dipeptidase A (ACE), prolifererende nucleus-antistof (IgG); arb.stofk., protease 3-IgG, Sjögrens syndrom (SSA)-IgG, Sjögrens syndrom (SSB)-IgG, U1 snRNP (70 kDa+A+C)-IgG.

DISKUSSION

Vi beskriver her et atypisk forløb af COVID-19 hos en patient med akrale iskæmiske forandringer og sparsomme pulmonale symptomer trods karakteristiske matglastegninger på CT af thorax. Tilstanden kunne ikke forklares alene ud fra klassisk sepsis med hypotension, DIC, vaskulitis eller inflammation i selve endotelet. Endokarditis kunne ikke udelukkes, da der ikke blev foretaget TEE. Mikrotromboserne kunne være betinget af blodtransfusion, utilstrækkelig tromboseprofylakse fra starten eller en ikkeerkendt hæmatologisk sygdom, idet patienten havde anæmi og positiv M-komponent. Tilstanden er dog også fuldt forenelig med COVID-19-associeret hyperkoagulation, hvor der er beskrevet øget forekomst af koagulationsinterfererende antistoffer i form af lupusantikoagulans [3]. Denne øgede trombosetendens hos patienter med COVID-19 er endnu ikke mekanistisk afklaret, men bør have in mente som årsag til dysfunktioner i flere forskellige organer. Det er vigtigt at have fokus på tromboseprofylakse og tæt observation af tromboemboliske fænomener.

KORRESPONDANCE: Pernille Ravn. E-mail: Pernille.Ravn@regionh.dk

ANTAGET: 17. juni 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juni 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Acral ischaemia with multiple microthromboses and imminent gangrene in a 73-year-old woman with COVID-19

Mathilde Borring Andersen, Marie Louise Lund, Søren Jacobsen, Thomas Kümle, Stine Simonsen & Pernille Ravn

Ugeskr Læger 2020;182:V05200379

This is a report of an atypical presentation of COVID-19. The patient had sparse pulmonary symptoms despite characteristic COVID-19 lesions on CT-thorax and developed severe acral ischaemic change, after a few days of hospitalisation. The condition could not be explained by classical sepsis with hypotension and hypoperfusion, disseminated intravascular coagulation, vasculitis, endocarditis or severe peripheral arteriosclerosis. A skin biopsy showed microthrombosis, interpreted as an activation of the coagulation system associated with COVID-19. Apparently, there are multiple COVID-19 phenotypes.

LITTERATUR

1. Kumler T. Forebyggelse og behandling af trombose og blødning hos COVID-19-patienter. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2020.
2. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol* 1. jun 2020 (e-pub ahead of print).
3. Bowles L, Platton S, Yartey N et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 5. maj 2020 (e-pub ahead of print).
4. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? a comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med* 2020;9:E1417.
5. Violi F, Pastori D, Cangemi R et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost* 2020;120:949-56.