

РЕТИНАЛЕНВАСКУЛИТИС КАКО ЕДНА ОД МАНИФЕСТАЦИИТЕ НА COVID 19

Весна Челева Марковска¹, Ана Трпеска¹, З. Јованов²

1ЈЗУ У Клиника за очни болести, Скопје, РС Македонија

2ЈЗУ Општа болница, Гевгелија, РС Македонија

Medicus 2022, Vol. 27 (2): 246-251

АБСТРАКТ

Цел: Да се прикаже случај на ретиналенваскулитис кај пациент со потврдена инфекција со вирусот SARS-CoV-2.

Презентација на случај: Пациент на возраст од 37 години, маж, се јави на офталмолошки преглед поради заматеност на видот на десното око. Кај пациентот беше потврдена инфекција со вирусот SARS-CoV-2 со ПЦР тест, 7 дена пред јавување на офталмолошките симптоми.

Резултати: Најдобрата видна острината со корекција на десното око беше 0.9, а на левото 1.0. Интраокуларниот притисок беше во граници на нормала на двете очи. При прегледот, предниот сегмент на двете очи беше нормален. Кај десното око е забележан витритис, додека витреалното тело на левото око беше без знаци за инфламација. На задниот сегмент на десното око, се забележа следниов наод-папилата на очниот нерв беше побледа и со нејасна граница во горната и долна половина, присутни беа cotton wool плаки, поединични мекки ексудати и хеморагии по целата медиоретина и средна периферија. Венските крвни садови беа обвиткани со муфови, додека долж долната артериска темпорална гранка се пратеше исхемија. Кај фундусот на левото око присутни беа сите погоре опишани знаци на васкулит, забележано беше сиво-белчеста папила на оптичкиот нерв, со нормална прстеневидна јасно ограничена граница, освен во назалната половина, каде границата јасно не се пратеше. Направени беа ОКТ и Флуоресцеинска ангиографија. На ОКТ на десно око се забележа проширување помеѓу надворешниот ретинален слој и плексиформниот слој како и лесен дисконтинуитет на пигментниот епител во макуларната регија, додека на левото око се забележаа бројни цистоидни проширувања помеѓу надворешниот ретинален слој и плексиформниот слој. При направената флуоресцеинска ангиографија, по дадената системска и локална терапија, на десниот ангиограм се забележа недостаток на флуоресценција во горната и долна темпорална периферна артерија и закаснето исполнување на венските крвни садови кои ги пратат опишаните артерии-артериоли. Ангиограмот на левото око беше со нормален наод при што макулата остана нема. Пациентот беше поставен на локална и системска кортикостероидна терапија, антикоагулантна терапија, даден беше и протектор на гастрична лигавица.

Заклучок: Офталмолошките манифестации при инфекција со SARS-CoV-2 не треба да се занемаруваат во однос на лекувањето на инфекцијата на другите органи, односно потребно е рано препознавање и правилно и навремено лекување.

Клучни зборови: ретиналенваскулитис, офталмолошки манифестации на Covid 19, SARS-CoV-2

ВОВЕД

Во декември 2019 година, кај повеќе пациенти во Вухан, беше дијагностицирана пневмонија од

непознато потекло. Нешто подоцна откриено е дека болеста е предизвикана од вирусот SARS-CoV-2 и е именувана како „COVID-19“ (пришто кратенката „CO“ значи корона, „VI“ вирус, „D“ болест, а „19“ ја означува

годината во која за прв пат е откриен причинителот на заболувањето¹.

COVID-19 се манифестира со различна клиничка слика, со различна тежина и спектар на манифестации од асимптоматски/благими симптоми до тешка болест и смрт. Вообичаените симптоми вклучуваат кашлица, покачена телесна температура и отежнато дишење. Останати придружни симптоми се слабост, малаксаност, респираторен дистрес-отежнато дишење, мускулна болка, болки во грло, губење на вкус и/или мирис.

Во најновата литературата опишани се и други поретки манифестации и компликации кои што се поврзани со хематолошки, кардиоваскуларни, бубрежни, гастроинтестинални, хепатобилијарни, ендокринолошки, невролошки, дерматолошки како и офталмолошки манифестации и компликации настанати како резултат на COVID-19^{2,3}.

Најчеста офталмолошка манифестација кај COVID-19 позитивни пациенти е конјунктивитот, но објавени се и трудови за увеити, ретиноваскуларни и невроофталмолошки заболувања⁴. Во нашиот труд презентираме редок случај на ретинален васкулитис предивикан од вирусот SARS-CoV-2.

ПРИКАЗ НА СЛУЧАЈ

Пациент на возраст од 37 години, маж, се јави на преглед поради заматеност на видот на десното око. Пациентот се пожали на намалување на видот и секторно губење на периферниот вид во назалната половина на видното поле, од пред неколку дена. Анамнестички пациентот даде податоци дека имал покачена телесна температура од 38 С, која траела 3 дена придружено со главоболка и мачнини и нагон за повраќање. На прашањето за други болести од кој боледува, повреди или изведени хируршки интервенции тој негативно одговори.

Направена е рентгенграфија на белите дробови, која беше со уреден наод. Од направените лабораториски испитувања, покачен беше С реактивниот протеин (CRP) 80 мг/л, забрзана седиментација на еритроцитите 101, покачени бели крвни зрнца 12,4 10 г/л, ниско серумско железо 6.2ммол/л, покачени вредности на Д-Димери 1850, а активираното протромбинско време (APPT) и протромбинското време (PT) беа во граници на нормални вредности.

Тестот, со полимеразно верижна реакција (PCR), за SARS-CoV-2 беше позитивен од пред 7 дена.

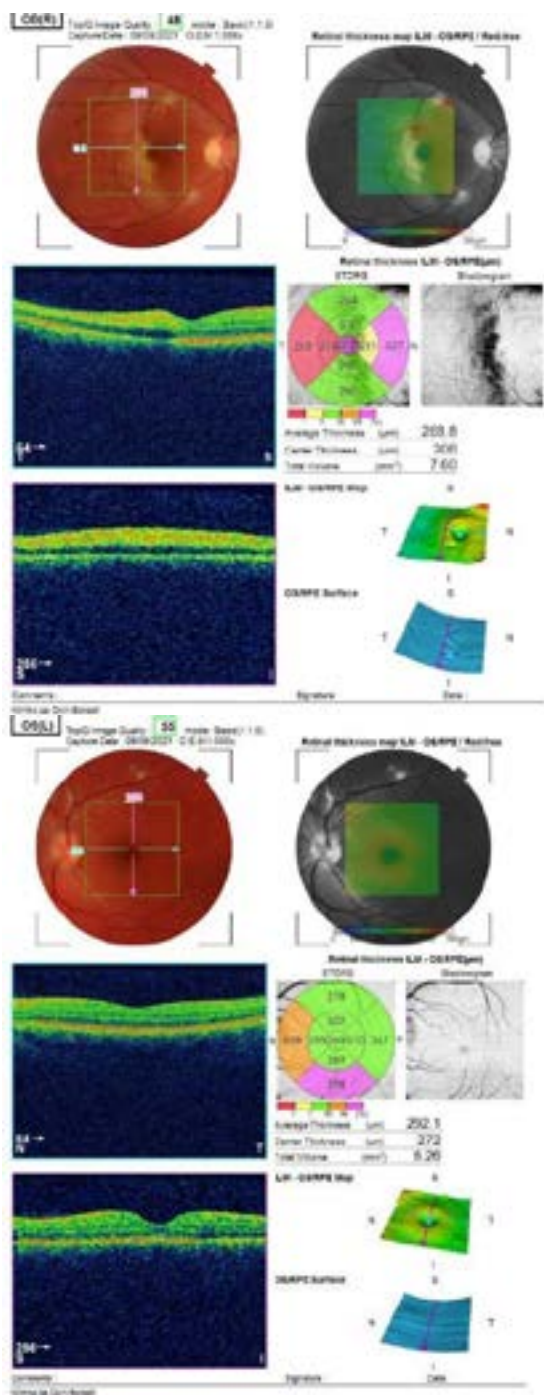
Пациентот беше прегледан и од страна на инфектолог од кој беше препишана системска антибиотска терапија (Табл. Pancef), антикоагулантна терапија во вид на ампули Clexane од 40 mg наутро 5 дена, амп. Tothema 2x1, 5 дена а потоа 1 на ден, 2 недели.

Пациентот беше прегледан по сите протоколи за COVID 19 позитивен пациент.

Најдобрата видна острина со корекција на десното око беше 0.9, а на левото 1.0. Интраокуларниот притисок беше во граници на нормала на двете очи и тоа 12,2 mmHg на десното око и 14,6 mmHg на левото око. При прегледот, предниот сегмент на двете очи беше нормален. Кај десното око е забележан витритис, воспаление на стаклестото тело, со присутна воспалителна ексудација, додека витреалното тело на левото око беше без знаци за инфламација.

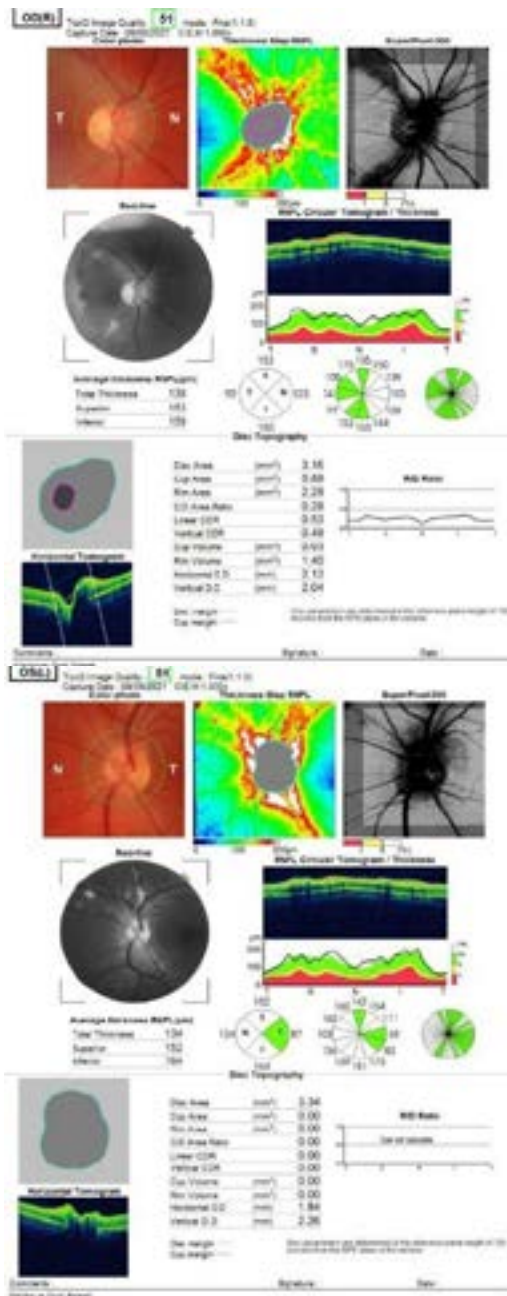
При прегледот на задниот сегмент на двете очи, кај десното око беше забележана побледа папила на очниот нерв со нејасна граница во горната и долна половина, cotton wool плаки, поединични меки ексудати и хеморагии по целата медиоретина и средна периферија, промени на артерии и венски крвни садови со карактеристични знаци на васкулит односно обвиткани венски крвни садови со муфови и исхемија на долна артериска темпорална гранка кај десно око. Кај фундусот на левото око присутни беа сите горе опишани знаци на васкулит, со сивобеличесто пребојување на папилата на оптичкиот нерв, со нормални граници освен во назалниот дел каде границата не се прати.

Направени беа и офталмолошки испитувања како оптичка кохерентна томографија на заден сегмент (ОКТ) со запазување на протоколите кај позитивен пациент, фундусфлуоресцеинска ангиографија (ФФА) по претходно направен алерго тест на ФлНа 20% по направени три негативи теста на КОВИД 19.



Слика 1 (Фото фундус и оптичка кохерентна томографија на macula luteana десно и лево око).

При ОКТ на десно око се забележува проширување помеѓу надворешните ретинални слоеви и плексиформниот слој како и лесен дисконтинуитет на пигментниот епител во макуларната регија со централна дебелина од 306мм. На ОКТ слајд на лево око се забележани бројни цистоидни проширувања помеѓу надворешниот ретинален слој и плексиформниот слој со централна дебелина од 272 мм.(Слика 1)

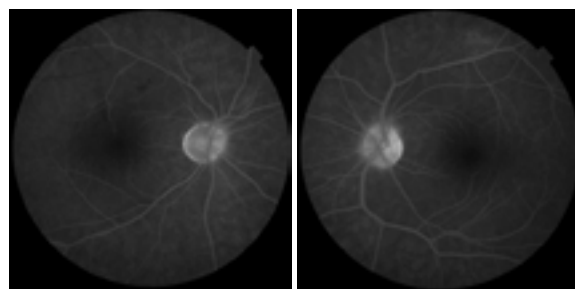
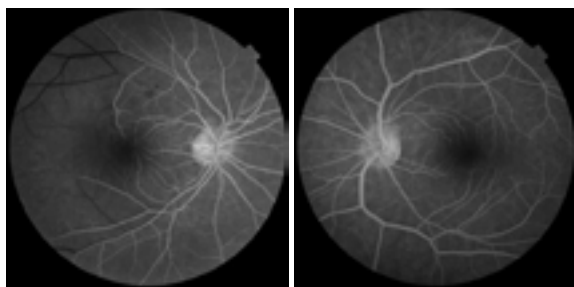


Слика 2 (Оптичка кохерентна томографија на папилата на оптичкиот нерв/ ретинален фибриларен слој, на десно и лево око).

Кај ОКТ на задниот сегмент – папилата на оптичкиот нерв е забележано дека ретиналниот фибрарниот нервен слој/РНФЛна десна папила е 139 со К/Д сооднос од 0,29 , а на лева папила РНФЛ е 134, со К/Д сооднос од 0,0.

При направената флуоресцеинска ангиографија, (по 2 недели од започнување на системската терапија поради не добивање на првична согласност за изведување на контрастното иследување) со користење

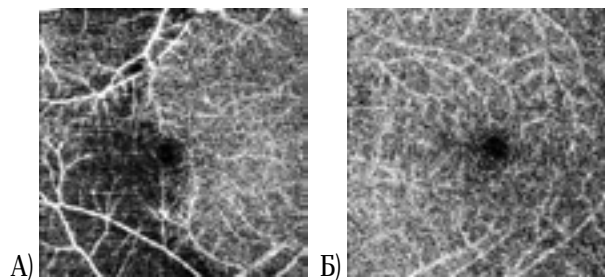
на контрастно средство ФлНа10% на десниот ангиограм е забележан недостаток на флуоресценција во горната и долна темпорална периферна артерија која ја снабдува темпоралната половина на макуларната регија и закаснето исполнување на венските крвни садови кои ги пратат опишаните артерии-артериоли. Ангиограмот на левото око беше со нормален наод при што макулата остана нема (слика3)



Слика3. Флуоресцеинскаангиографија (рана фаза горе, доцна фаза-доле, десно око- десно, лево око- лево)

Освен препишаната терапија од инфектолог и интернист кај пациентот беше препишана терапија од нестероидни локални антиинфламатори, локална и системска кортикостероидна терапија започнувајќи со 60 мг на ден 7 дена, која се намалуваше постепено по 5 мг . заедно со KCl од 1 гр и протектор на гастричната лигавица во вид на таблета Famotidine од 20 мг.

Пациентот редовно беше следен на закажаните контроли. Кај пациентот по 2 месеци од отпочнувањето на терпскиот третман најдобрата видна острина со корекција на двете очи беше 1,0. Направена беше оптичка кохерентна томографскаангиографија ОСТА, каде беа забележани микроваскуларни промени во темпоралната половина на макуларната регија на десното око, додека оптичка кохерентна томографскаангиографија на левото око не покажа отстапувања (слика 4).



Слика 4.

А) Оптичка кохерентна томографскаангиографија ОСТА на десното око

Б)Оптичка кохерентна томографскаангиографија ОСТА на левото око

ДИСКУСИЈА

Во современата медицинска литература и часописи се почесто се опишуваат офталмолошките манифестации кај позитивни пациенти на COVID 19. Описот на градбата на вирусот како и самата новооткриена патофизиологија на болеста овозможува да се разоткријат случувањата на ниво на ретиналните крвни садови, при инфекција со SARS-CoV-2.

Вирионот на SARS-CoV-2 се состои од +ss RNA геном и има четири структурни протеини S (spike), E (envelope), M (membrane), и N (nucleocapsid).M, E и N протеините ја креираат обвивката на вирусот. Притоа S гликопротеинот е тој кој го овозможува поврзувањето на вирусот со рецепторот на ангиотензин-конвертирачкиот ензим 2 (ACE2) при што S протеинот се фузира со мембраната на клетката домаќин и овозможува влез на вирусот⁵.

TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) е исто така важна протеаза на клеточната површина на домаќинот која овозможува влез на вирусот и поврзувањето на вирусниот S протеин со ACE2 рецепторот⁶. ACE2 рецепторите присутен на епителните клетки на белите дробови, цревата, бубрезите, мозокот и крвните садови⁷. Во многу современи трудови се зборува за експресија на ACE2 и на други ткива во организмот. Таква е студијата на Zhou и сорб. кои со имунохистохемиска анализа покажале дека кај сите примероци од човечки очи, земени пост мортем, постои експресија на ACE2 рецепторот и TMPRSS2 во конјунктивата, лимбусот и рожницата.

Друга студија, исто така пост мортем, ја анализира експресијата на ACE2 рецепторот кај ретиналото

ткиво. Резултатите од истата говорат за експресија на ACE2 рецепторот на неуроретиналните клетки, ретиналните клетки на ганглискиот слој, внатрешниот плексиформен слој, внатрешниот нуклеарен слој, како и кај надворешните сегменти на фоторецепторите⁸.

Во современата литературата, со особено внимание се опишува инволвираноста на ретината од вирусот SARS-CoV-2. Познато е дека COVID-19 предизвикува системско оштетување кое не го зафаќа само респираторниот систем, туку оваа состојба претставува мултиорганска болест³, која влијае и на мозокот, срцето, бубрезите, дигестивниот систем, како и на окуларната површина, но и на задниот сегмент на око⁹. Објавените студии покажуваат дека COVID 19 е всушност васкуларна болест која го зафаќа ендотелот на крвните садови, повторно преку врзувањето со рецепторите за ангиотензинконвертирачкиот ензим 2. Од таму и ретиналните крвни садови се директно засегнати од самиот вирус SARS-CoV-2¹⁰.

Вирусот може да предизвика ендотелитис и васкулитис и на артериската и на венската циркулација, и да доведе до едем, конгестија и имунотромбоза на малите крвни садови, со што се нарушува циркулацијата и се предизвикува исхемија. Во физиолошки услови ендотелните клетки ја одржуваат вазодилатацијата преку продукција на азотен оксид. При инфекција со SARS-CoV-2, вирусот го искориста ACE 2 рецепторот и ја намалува конверзијата на ангиотензинот, со што се зголемува нивото на ангиотензин 2. Поради вазоконстрикција на крвните садови, која е тригер фактор на тромбогенезата, настанува зголемување на адхезијата на тромбоцитите и леукоцитите¹¹.

Од друга страна, продуктите на васкуларната повреда и нарушувањата на сидот на крвните садови ги активираат неутрофилите преку различни сигнални патеки, доведувајќи до оштетување на гликокаликсот на ендотелните клетки¹². Истовремено, можна е и појава на инфламација, апоптоза или дисфинкција на ендотелот, што предизвикува васкулитис¹³. Исто така и ретиналната васкулатура може да биде инволвирана преку директна вирална инвазија на ендотелот, предизвикувајќи васкулитис¹¹. Васкулитисот кој се развива при инфекција со SARS-CoV-2 може да се развива како резултат на “citoкинска бура” или како резултат на имуна реакција кон вирусните партикли¹⁵.

Во анималните модели на инфекции со корона вирус, увидено е дека може да се предизвика

ретинален васкулитис, ретинална дегенерација и нарушување на крвно-ретиналната бариера¹⁴

Erdemi *сop.* опишуваат случај на ретинален васкулитис кај 37 годишен пациент кој имал потврдена (PCR) инфекција со SARS-CoV-2, две недели пред појава на симптомите на очите¹⁶. И други објавени студии опишуваат појава на ретинални манифестации, како на пример оклузија на гранка на ретинална вена во тој временски период, што од прилика временски одговара и на нашиот презентирани случај¹⁷.

Quintana-Castanedo *и сop.*¹⁸ исто така опишуваат случај на ретинален васкулитис кај 11 годишно дете со COVID 19, кај кое покрај ретиналните манифестации постои и дерматолошки наод со присуство на едематозни, еритематозни до виолацеозни плаки на дорзумот на прстите на двете стапала. Во нивната студија тие ја разгледуваат можноста за автоимун патогенетски механизам на појавата на офталмолошки и дерматолошки манифестации на болеста во отсуство на пулмолошки симптоми и знаци. Друг разгледуван патогенетски механизам е INF I одговор на инфекцијата со корона вирус.

ЗАКЛУЧОК

Неопходно е рано препознавање на офталмолошките симптоми и нивно навремено лекување кај пациенти со дијагностициран COVID 19. При преглед на позитивен пациент од COVID 19, особено при пандемија и при симптоми на намален вид треба да се помисли и на зафаќање на ретиналните крвни садови односно задниот сегмент на око⁹, се разбира придржувајќи се на пропишаните заштитни мерки и протоколи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertoli F, Veritti D, Danese C, Samassa F, Sarao V, Rassa N, Gambato T, Lanzetta P. Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol.* 2020 Aug 27;2020:4827304. doi: 10.1155/2020/4827304. PMID: 32963819; PMCID: PMC7491448.
2. Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *BiolProced Online.* 2020 Aug 4;22:19. doi: 10.1186/s12575-020-00128-2. PMID: 32774178; PMCID: PMC7402395.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S,

- Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651579.
4. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC. Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19). 2021 May 19. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32310553.
 5. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med*. 2020 Sep 15;18(1):353. doi: 10.1186/s12967-020-02520-8. PMID: 32933536; PMCID: PMC7491044.
 6. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf*. 2020 Oct;18(4):537-544. doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.007. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544566; PMCID: PMC7293510.
 7. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94:7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 8. Zhou L, Xu Z, Guerra J, Rosenberg AZ, Fenaroli P, Eberhart CG, Duh EJ. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in Human Retina and Diabetes-Implications for Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021 Jun 1;62(7):6. doi: 10.1167/iovs.62.7.6. PMID: 34086044; PMCID: PMC8185397.
 9. Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, Pumma P. Evaluation of SARS-CoV-2 in Tears of Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ophthalmology*. 2021 Apr;128(4):494-503. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.029. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32882309; PMCID: PMC7458068.
 10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395:1417-1418
 11. Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, Reddy H, Upadhyay A, Ramasamy K. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2021 Aug 11:1-14. doi: 10.1007/s10792-021-01996-7. Epub ahead of print. PMID: 34379290; PMCID: PMC8356207.
 12. Yamaguchi Y, Moriki T, Igari A, Matsubara Y, Ohnishi T, Hosokawa K, Murata M (2013) Studies of a microchip flow chamber system to characterize whole blood thrombogenicity in healthy individuals. *Thromb Res* 132:263-270.
 13. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3. PMID: 32415579; PMCID: PMC7225095.
 14. Seah I, Agrawal R (2020) Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? a review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm* 28:391-395
 15. Lalitha P, Rathinam S, Banushree K et al. Ocular involvement associated with an epidemic outbreak of chikungunya virus infection. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 552-556. doi:10.1016/j.ajo.2007.06.002
 16. Erdem S, Karahan M, Dursun ME, Ava S, Hazar L, Katran I, Keklikci U. Retinal Vasculitis Case Developing in the Early Period after COVID-19. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2021 Apr 14. English. doi: 10.1055/a-1363-1326. Epub ahead of print. PMID: 33853180.
 17. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Oct;68(10):2291-2293. doi: 10.4103/ijo.IJO_2380_20. PMID: 32971697; PMCID: PMC7727974.
 18. Quintana-Castanedo L, Feito-Rodríguez M, Fernández-Alcalde C, Granados-Fernández M, Montero-Vega D, Mayor-Ibarguren A, de Lucas-Laguna R. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12):e764-e766. doi: 10.1111/jdv.16801. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32618041; PMCID: PMC7361625.