

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

Nguyễn Hoàng Sâm<sup>1</sup> và Lê Thị Kiên<sup>1,2,✉</sup>

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

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

Huyết khối tĩnh mạch não 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 quỵ não và là thách thức đối với bác sĩ lâm sàng khi chẩn đoán bệnh. Một số báo cáo đã chỉ ra huyết khối tĩnh mạch não là biến chứng trực tiếp của nhiễm COVID-19. Chúng tôi thu thập thông tin và báo cáo hai trường hợp bệnh nhân nhiễm COVID-19 có huyết khối tĩnh mạch não, 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.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Cororavirus 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 quỵ ở người trẻ hoặc đột quỵ 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> Huyết khối tĩnh mạch não ít phổ biến nhất trong số các thể đột quỵ não, với tỷ lệ mới mắc bệnh 5/1.000.000 dân mỗi năm.<sup>2</sup> Huyết khối tĩnh mạch não làm tắc dẫn lưu máu từ mô não, tăng

áp lực mao mạch, tĩnh mạch, gây nên 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 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. Huyết khối tĩnh mạch não 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 huyết khối tĩnh mạch não thường bị bỏ sót, muộn hoặc sai do triệu chứng lâm sàng, đặc điểm khởi phát và hình ảnh học của huyết khối tĩnh mạch não 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 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch não trong khi nhiễm COVID-19, được điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

**Ca bệnh số 1:** Bệnh nhân nam, 18 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, đã tiêm 2 mũi vắc xin phòng COVID-19 (Pfizer), mũi 2 cách 1 tháng, nhiễm

Tác giả liên hệ: Lê Thị Kiên

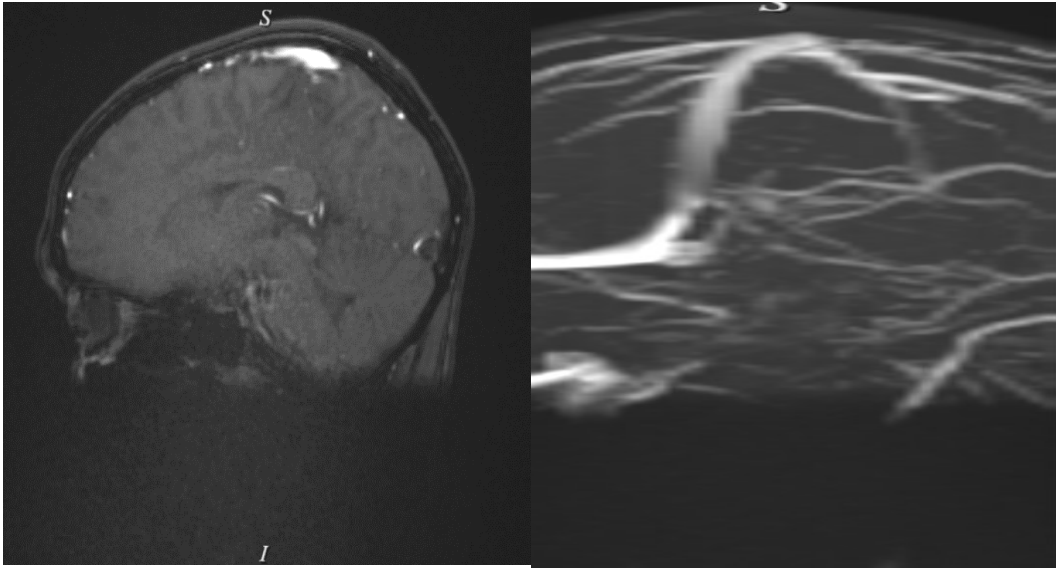
Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa

Email: lethikien.hmu@gmail.com

Ngày nhận: 13/04/2022

Ngày được chấp nhận: 11/05/2022

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 thần kinh sọ, hội chứng nhiễm trùng (-), hội chứng màng não (-), thở khí phòng, nhịp thở 16 lần/phút, SpO2: 99%, phổi thông khí đều 2 bên, không ran.



**Hình 1. Dấu hiệu trên phim cộng hưởng từ (CHT) sọ não trước điều trị: hình ảnh khuyết khối xoang ngang bên trái**

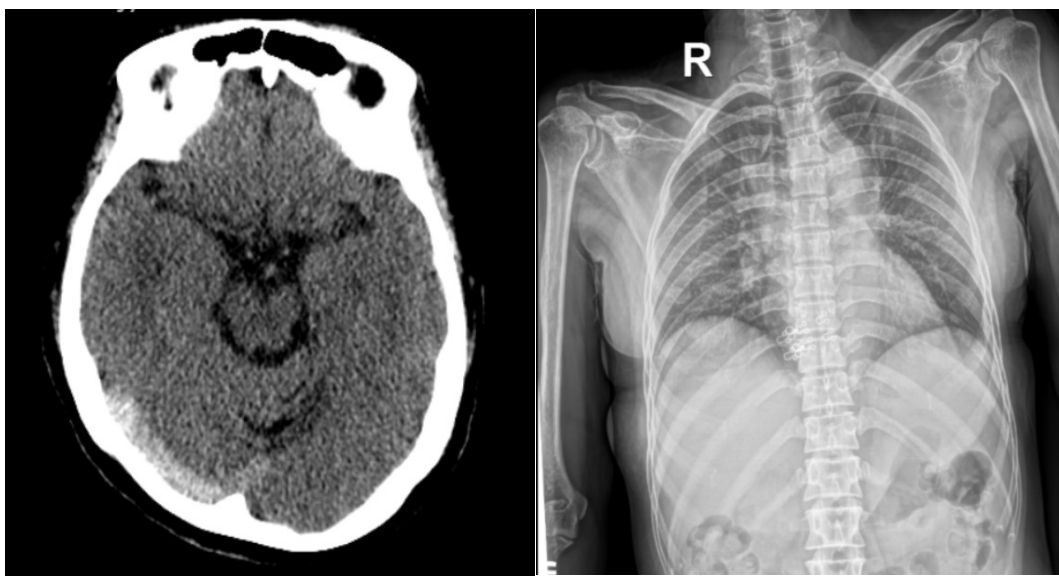


**Hình 2. Trên phim CHT sọ não sau điều trị 5 ngày: hình ảnh huyết khối lấp kín không hoàn toàn xoang ngang bên trái kéo dài đến xoang xích ma cùng bên: tăng tín hiệu trên T1W, khuyết một phần tín hiệu trên xung mạch TOF 2D**

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào 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, APTT (b/c): 0,86. PCR SARS-CoV-2: dương tính, CT: 26. Bệnh nhân được điều trị với Enoxaparin 1mg/kg/12 giờ. Sau 3 ngày bệnh nhân cải thiện các triệu chứng đau đầu, buồn nôn. Sau 7 ngày, bệnh nhân được chuyển dùng Dabigatran 150mg/12 giờ. Bệnh nhân ra viện sau 10 ngày điều trị. Tái khám sau 15 ngày, bệnh nhân ổn định. **Ca bệnh số 2:** Bệnh nhân nữ, 50 tuổi, tiền sử tai biến mạch não 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. Bệnh nhân 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 bệnh nhân có 4 cơn co giật cục bộ phức tạp nửa người trái, giữa các cơn bệnh nhân 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 (-), thờ khí phòng, nhịp thở 20 l/ph, SpO2: 95%, phổi thông khí đều, không ran.

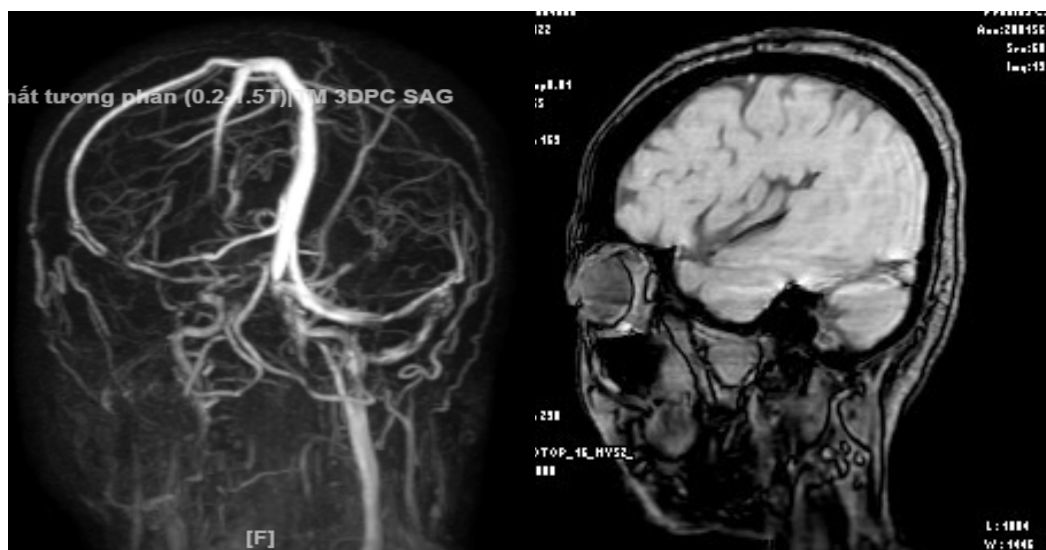


**Hình 3. Dấu hiệu trên phim cắt lớp vi tính (CLVT): Tăng tỷ trọng xoang ngang bên trái. Dấu hiệu trên phim X-quang ngực thẳng: dày tổ chức kẽ lan tỏa hai trường phổi**

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào 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: dương tính, CT: 14,4.



**Hình 4. Dấu hiệu trên phim CHT: hình ảnh huyết khối xoang ngang bên phải: tăng tín hiệu trên FLAIR, khuyết tín hiệu mạch máu trên xung TOF 2D kéo dài từ xoang ngang đến xoang xích ma và tĩnh mạch cảnh trong phải**

Bệnh nhân được điều trị huyết khối xoang tĩnh mạch não với Enoxaparin 1 mg/kg/12 giờ x 10 ngày, sau đó chuyển Rivaroxaban 20 mg/ngày; Kiểm soát cơn giật với Tegretol 400 mg/ngày; Điều trị COVID-19: thở oxy kính 2 lít/phút, Remdesivir truyền tĩnh mạch 100 mg/ngày x 10 ngày; Methylprednisolon 1 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch x 5 ngày, sau đó giảm ½ liều trong 5 ngày. Sau 14 ngày điều trị lâm sàng bệnh nhân ổn định: ý thức tỉnh, hội chứng tăng áp lực nội sọ (-), không có dấu hiệu thần kinh khu trú, không có cơn co giật, hội chứng xuất huyết (-), thở khí phòng nhịp thở 16 l/ph, SpO2: 98%, phổi thông khí đều 2 bên, không rale. Bệnh nhân ra viện sau 16 ngày điều trị, hẹn tái khám sau 1 tháng.

### III. BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa COVID-19 và huyết khối tĩnh mạch não 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: bệnh nhân nam, 65 tuổi, tiền sử khỏe mạnh và không có yếu tố nguy cơ

huyết khối tĩnh mạch não, vào viện vì rối loạn ý thức, bệnh nhân 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 huyết khối tĩnh mạch não nói riêng trên bệnh nhân 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 bệnh nhân COVID-19 nhập viện, tỷ lệ có huyết khối tĩnh mạch não là 0,08% (95%CI: 0,01 - 0,5), chiếm 4,2% trong tổng số bệnh mạch máu não ở bệnh nhân COVID-19.<sup>4</sup> Về cơ chế hình thành huyết khối tĩnh mạch ở bệnh nhân 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 bệnh nhân 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 bệnh nhân, trong 24 đến 72 giờ: 3/12 bệnh nhân, trong 3 đến 7 ngày: 3/12 bệnh nhân. Đau đầu là triệu chứng thần kinh thường gặp nhất, xuất hiện ở 10/12 bệnh nhân (85%). Co giật và liệt nửa người gặp ở 42% bệnh nhân. Tuy nhiên đau đầu cũng là triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân 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 bệnh nhân với các triệu chứng hô hấp nhẹ hoặc không có triệu chứng sẽ đến viện vì cơn co giật hoặc các triệu chứng khác do huyết khối tĩnh mạch não và sau đó được phát hiện nhiễm COVID-19.<sup>7</sup> Về vị trí huyết khối tĩnh mạch não, 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 huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối động mạch phổi và đông máu nội mạch rải rác. D-Dimer tăng ở tất cả các bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu.

Nghiên cứu của Li Zhang và cộng sự đã chỉ ra nồng độ D-Dimer ở bệnh nhân COVID-19 có huyết khối tĩnh mạch sâu cao hơn đáng kể so với bệnh nhân COVID-19 không có huyết khối tĩnh mạch sâu. 88,5% số bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu và 47,1% bệnh nhân không có huyết khối tĩnh mạch sâu có D-Dimer trên 1000 ng/mL.<sup>9</sup> Songping Cui và cộng sự nghiên cứu tình trạng huyết khối tĩnh mạch sâu ở 81 bệnh nhân 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 huyết khối tĩnh mạch sâu.<sup>10</sup> Đến thời điểm hiện tại, không có sự khác nhau về điều trị huyết khối tĩnh mạch não ở bệnh nhân có nhiễm COVID-19 và không nhiễm COVID-19. Hướng dẫn của Hội đột quỵ Châu Âu năm 2017 và đồng thuận của Hội Thần Kinh học Châu Âu, khuyến cáo sử dụng Heparin với liều điều trị (1 mg/kg/12 giờ) để điều trị bệnh nhân người lớn có huyết khối tĩnh mạch não cấp, bao gồm cả những bệnh nhân 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 bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não, ngoại trừ những bệnh nhân có nguy cơ thấp về tiên lượng hậu quả xấu (không rối loạn ý thức, không có huyết khối hệ tĩnh mạch não 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 bệnh nhân (95%) được điều trị thuốc chống đông, 1 bệnh nhân nhi điều trị với kháng ngưng tập tiểu cầu, 1 bệnh nhân 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 bệnh nhân 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 bệnh nhân đột quy não. Từ 17/2/2022 đến 17/3/2022 chúng tôi điều trị 137 bệnh nhân nhiễm COVID-19 có các triệu chứng thần kinh, có 2 bệnh nhân chẩn đoán Huyết khối xoang tĩnh mạch não/COVID-19, chiếm tỷ lệ 1,46%. Cả hai bệnh nhân đều đến với triệu chứng nổi bật là đau đầu, bệnh nhân thứ 2 có tần số các cơn co giật tăng lên. Vị trí huyết khối tĩnh mạch là xoang ngang, phù hợp với báo cáo đây là những vị trí hay gặp huyết khối tĩnh mạch não nhất. Về điều trị, bệnh nhân 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, 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.<sup>12</sup>

#### IV. KẾT LUẬN

Bác sĩ lâm sàng cần cân 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

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Hai HB, Phuc DG, Chung NT, et al. Cerebral venous sinus thrombosis related to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: First reported case in Vietnam. *Journal of Medical Research*. 2021;148(12):122-127. doi: 10.52852/tcncyh.v148i12.637.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. Ferro JM, Bousser MG, Canhão 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: 10.1177/23969

87317719364.

12. 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.

### Summary

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

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 cases 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.