

REFERATE GENERALE

C.Z.U.: 616.831-005.6:616.98:578.834.1COVID

DOI:

UTILIZAREA CRITERIILOR PENTRU TROMBOZELE INTRACEREBRALE POST- COVID-19: SERIE DE CAZURI

^{1,2}Cornelia ȚURCAN, medic rez.,

¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,

¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,

¹Stela ODOBESCU, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.,

¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: oxana.grosu.md@gmail.com

Rezumat.

Diagnosticul trombozei venoase cerebrale (TVC) post-COVID-19 la maturi se efectuează conform criteriilor: (1) vârsta ≥ 18 ani; (2) TVC confirmată imagistic sau la autopsie; (3) COVID-19 confirmat prin test PCR cu 90 zile înainte de diagnosticare TVC sau în timpul internării.

Scopul lucrării: Analiza utilității criteriilor de diagnostic pentru stabilirea diagnosticului de tromboză cerebrală post-COVID-19.

Material și Metode: Au fost evaluate cazurile tuturor pacienților suspecți de TVC, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în anii 2020 – 2023. A fost analizată aplicarea criteriilor diagnostice.

Rezultate și discuții: Au fost identificați 5 pacienți cu vârsta 30-66 ani, diagnosticați cu TVC post-COVID-19 confirmat prin test PCR. Acuze prezentate la internare au fost: cefalee severă instalată brusc, diplopie, dureri retroorbitale, exoftalm, ataxie. Investigații efectuate au fost: angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substracție digitală a capului, angiografie clasică. TVC a fost determinată la nivelul sinusului transvers și cavernos. Timpul mediu de la confirmarea COVID-19 la debut TVC a fost 93 zile. Dintre acești pacienți, unul a prezentat AVC de tip ischemic cu transformare hemoragică în sistemul vertebro-bazilar, utilizator de contraceptive orale, în antecedente cu migrenă cu aură; altul a prezentat meningită secundară bacteriană. A fost inițiat tratament anticoagulant, unor pacienți suplimentar antibiotice.

Concluzii. Tromboza venoasă cerebrală trebuie suspectată în cazurile tuturor pacienților post-COVID-19. Utilizarea criteriilor de diagnostic poate facilita diagnosticul precoce și abordarea terapeutică promptă și corectă a pacienților.

Cuvinte-cheie: Tromboza venoasă cerebrală, COVID-19, criterii de diagnostic, anticoagulante.

Summary. Use of criteria for post-covid-19 intracerebral thrombosis: a case series.

The diagnosis of post-COVID-19 cerebral venous thrombosis (CVT) in adults is made according to the following criteria: (1) age ≥ 18 years; (2) CVT confirmed by imaging or autopsy; (3) COVID-19 confirmed by PCR test 90 days before CVT diagnosis or during hospitalization.

Purpose of the paper: Analysis of the utility of diagnostic criteria for establishing the diagnosis of post-COVID-19 cerebral thrombosis.

Material and Methods: The cases of all patients suspected of CVT, admitted to the Institute of Neurology and Neurosurgery “Diomid Gherman” in 2020 - 2023 were evaluated. The application of diagnostic criteria was analyzed.

Results and discussions: 5 patients aged 30-66 years were identified, diagnosed with post-COVID-19 CVT confirmed by PCR test. Complaints presented upon admission were: sudden onset severe headache, diplopia, retroorbital pain, exophthalmos, ataxia. Investigations performed were: computed tomography (CT) angiography, contrast-enhanced cerebral magnetic resonance imaging (MRI), digital subtraction angiography of the head, classical angiography. CVT was determined at the level of the transverse and cavernous sinus. The average time from confirmation of COVID-19 to the onset of CVT was 93 days. Of these patients, one presented ischemic stroke with hemorrhagic transformation in the vertebrobasilar system, user of oral contraceptives, with a history of migraine with aura; another presented secondary bacterial meningitis. Anticoagulant treatment was initiated, and some patients additionally received antibiotics.

Conclusions. Cerebral venous thrombosis should be suspected in all post-COVID-19 patients. The use of diagnostic criteria can facilitate early diagnosis and prompt and correct therapeutic approach to patients.

Keywords: Cerebral venous thrombosis, COVID-19, diagnostic criteria, anticoagulants.

Резюме. Использование критериев для внутричерепального тромбоза после COVID-19: серия случаев.

Диагноз церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) после COVID-19 у взрослых ставится в соответствии со следующими критериями: (1) возраст ≥ 18 лет; (2) ЦВТ, подтвержденный визуализацией или аутопсией; (3) COVID-19, подтвержденный ПЦР-тестом за 90 дней до постановки диагноза ЦВТ или во время госпитализации.

Цель статьи: Анализ полезности диагностических критериев для установления диагноза церебрального тромбоза после COVID-19.

Материалы и методы: Оценены случаи всех пациентов с подозрением на ЦВТ, поступивших в Институт неврологии и нейрохирургии «Диомид Герман» в 2020 - 2023 годах. Проанализировано применение диагностических критериев. Результаты и обсуждения: Выявлено 5 пациентов в возрасте 30-66 лет, у которых диагностирован ЦВТ после COVID-19, подтвержденный ПЦР-тестом. При поступлении предъявлялись жалобы на: внезапную сильную головную боль, диплопию, ретроорбитальную боль, экзофтальм, атаксию. Проводились следующие исследования: компьютерная томография (КТ)-ангиография, контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, цифровая субтракционная ангиография головы, классическая ангиография. ЦВТ определялся на уровне поперечного и пещеристого синуса. Среднее время от подтверждения COVID-19 до начала ЦВТ составило 93 дня. Из этих пациентов у одного был ишемический инсульт с геморрагической трансформацией в вертебробазиллярной системе, пациент принимал оральные контрацептивы, в анамнезе была мигрень с аурой; у другого был вторичный бактериальный менингит. Было начато лечение антикоагулянтами, а некоторые пациенты дополнительно получали антибиотики.

Выводы. Церебральный венозный тромбоз следует подозревать у всех пациентов после COVID-19. Использование диагностических критериев может способствовать ранней диагностике и быстрому и правильному терапевтическому подходу к пациентам.

Ключевые слова: Церебральный венозный тромбоз, COVID-19, диагностические критерии, антикоагулянты.

Introducere.

Evenimentele cerebrovasculare acute pot fi frecvente la pacienții infectați de COVID-19. Cele mai multe evenimente cerebrovasculare descrise au fost accidente vasculare cerebrale (AVC) ischemice, hemoragia intracerebrală, și tromboza venoasă cerebrală (TVC). Tromboza sinusului venos cerebral este o formă rară de accident vascular cerebral ($<1\%$), cauzată de ocluzia sinusurilor venoase durale și/sau cerebrale [1]. În literatura de specialitate putem observa o serie de cercetări care au analizat cazuri clinice de tromboza post COVID-19 descrise de Anipindi M et al., Cavalcanti DD et al., Nwajei F et al., Takasu S et al., Panichpisal K et al. [38-42]. Incidența reală a bolii în populația generală nu este cunoscută deoarece nu sunt disponibile studii populaționale, dar într-un centru terțiar sunt aproximativ cinci-opt cazuri pe an [2,3]. Vârful de incidență la adulți este în a treia decadă cu un raport bărbați/femei de 1, 5 / 5 pe an [3, 4, 5]. Într-o serie de cazuri descrise de către Abdalkader și colegii săi, majoritatea cazurilor raportate au fost femei în vârstă [7]. Există alte studii care raportează că cele mai multe dintre aceste cazuri sunt la pacienți de vârstă mijlocie, cu un raport mai mic între femei și bărbați [43].

Patogenia CVST în COVID-19 nu a fost încă înțeleasă. Cu toate acestea, au fost propuse mecanisme multiple, inclusiv: procesele sistemice imune, cum

ar fi furtuna de citokine, ce duc la hipervâscozitate a sângelui și trombogeneză în cadrul unei stări de hipercoagulabilitate, afectarea directă a miocardului și endoteliului vascular producând inflamație marcată și creșterea factorilor protrombotici. Datele recente de literatură demonstrează creșterea frecvenței complicațiilor trombotice a sinusurilor și vaselor cerebrale la pacienții care suportă COVID-19 [6, 7, 8, 9]. Virusul poate provoca leziuni microvasculare la nivelul creierului. Mecanismul prin care virusul se răspândește la creier este prin lama cribriformă în zonele din jurul bulbului olfactiv, nervului olfactiv și prin bariera hemato-encefalică [10, 11, 12].

TVC, în special, se poate prezenta cu o mare varietate de semne și simptome neurologice [13, 14]. Diagnosticul este încă frecvent trecut cu vederea sau întârziat datorită spectrului larg de manifestări clinice cu simptome variind de la cefalee, plângeri vizuale sau greață până la deficite focale și a debutului adesea subacut sau lent. Cefaleea este cea mai frecventă manifestare a unei tromboze a sistemului venos cerebral și apare la aproximativ 90% dintre pacienți [15]. Debutul cefaleei poate fi acut ("thunderclap headache" – cefalee în "lovitură de trăsnet") în acest caz diferențierea față de o hemoragie subarahnoidiană fiind practic imposibilă [16]. Femeile pot prezenta cefaleea mai frecvent ca simptom al COVID-19 sau au antecedente de migrenă, ceea ce poate reduce

suspiciunea clinicianului pentru TVC [22]. Astfel, chiar și un simptom la fel de comun ca o cefalee persistentă de novo ar trebui investigată în continuare, deoarece poate reprezenta uneori o urgență medicală. La pacienții cu COVID-19 care prezintă cefalee, deteriorare a stării mentale sau convulsii, TVC trebuie suspectată chiar și în absența deficitelor neurologice focale. Odată cu progresele în metodele de investigații în neuroimagică, diagnosticarea TVC a devenit simplă, cu toate acestea, recunoașterea precoce a TVC este adesea ascunsă din cauza unei game largi de simptome. Alte manifestări clinice ale TVC includ convulsii, scăderea stării de conștiență, slăbiciune a extremităților și dezorientare [44]. Factorii de risc pentru TVC sunt similari cu cei pentru alte forme de tromboembolism venos, inclusiv starea pro-trombotică, administrarea contraceptivelor orale, trauma [17, 18]. Literatura de specialitate confirmă că majoritatea pacienților care prezintă TVC nu au antecedente de tulburări trombotice [28]. TVC este un eveniment tromboembolic rar în cadrul bolii COVID-19, dar complicațiile neurologice pot fi uneori foarte severe dacă nu sunt diagnosticate și tratate la începutul evoluției boli [25, 26]. Studiile recente au sugerat că condițiile protrombotice ereditare și dobândite, factorul V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A, malignitatea, utilizarea contraceptivelor orale, sarcina și infecția cresc riscul de TVC în comparație cu populația generală [27].

În general diagnosticul TVC reprezintă o provocare pentru medici, deoarece simptomele sunt foarte nespecifice, prin urmare sunt necesare investigații suplimentare pentru diagnosticul definitiv [46]. Pentru diagnosticarea COVID-19 standardul de referință este testul RT-PCR, care este considerat cea mai fiabilă metodă de testare a cazurilor și a contactilor atât de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), cât și de către Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor. Studiile de evaluare clinică a testelor RT-PCR indică o sensibilitate 80-96% și specificitate între 99.81% și 100 % [19]. S-a raportat că severitatea cazurilor de COVID-19 nu este direct corelată cu dezvoltarea TVC, deoarece chiar și în absența simptomelor pulmonare COVID-19, TVC s-a dezvoltat în mai multe cazuri [44]. Diagnosticarea TVC poate fi foarte dificilă din cauza diferențelor de prezentare clinică și constatări imagistice. Angiografia cerebrală "4 vase" s-a impus încă de la dezvoltarea metodei ca standard de aur pentru diagnosticul bolii, dar astăzi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) sunt considerate a fi cele mai bune metode imagistice pentru diagnosticul și urmărirea trombozei sistemului venos cerebral [20]. Tomografia computerizată

(CT) cerebrală nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului, doar aproximativ 25% dintre pacienții cu TVC pot fi diagnosticați prin CT cerebrală, însă în combinație cu angio-CT-ul poate defini un diagnostic pozitiv.

Măsurile terapeutice actuale utilizate în practica clinică cuprind administrarea de anticoagulante precum heparină administrată intravenos în doze ajustabile sau heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutanat în doze ajustate în funcție de greutate, administrarea de warfarină, utilizarea trombolizei și tratamentul simptomatic ce constă inclusiv în tratament pentru controlul crizelor epileptice și al hipertensiunii intracraniene. Folosirea heparinei a reprezentat pentru mult timp un subiect de dezbatere. Cu toate că anticoagulantele sunt eficiente în tratamentul și prevenția trombozelor venoase extracerebrale, rata crescută de hemoragie intracerebrală spontană întâlnită la acești pacienți face ca mulți clinicieni să ezite în a administra heparina din motive de siguranță [21]. Respectiv, anticoagulantul ideal de alegere și durata exactă a tratamentului nu sunt încă cunoscute pentru TVC în cazurile de COVID-19 [46]. Cercetările actuale demonstrează că cazurile pot fi asociate cu rezultate bune dacă sunt diagnosticate și tratate la debutul precoce al bolii.

Una dintre problemele-cheie care afectează eficacitatea controlului acestei boli este necunoașterea criteriilor TVC post-COVID-19. Acest fenomen pune în pericol creșterea mortalității pacienților individuali, cât și sănătatea publică în general. Astfel, în diagnosticul TVC post-COVID-19 la maturi rolul primordial îl dețin criteriile: (1) vârsta ≥ 18 ani; (2) TVC confirmată imagistic sau la autopsie; (3) COVID-19 confirmat prin test PCR cu 90 zile înainte de diagnosticare TVC sau în timpul internării. Având în vedere faptul că TVC este o boală vindecabilă, este esențial ca echipa implicată în managementul TVC să lucreze profesionist și să cunoască importanța utilității criteriilor de diagnostic TVC post-COVID-19 pentru stabilirea precoce a diagnosticului și respectiv a tacticii corecte de tratament.

Scopul cercetării constă în analiza utilității criteriilor de diagnostic pentru stabilirea diagnosticului de tromboză cerebrală post-COVID-19.

Materiale și metode.

Pentru atingerea scopului studiului, au fost evaluate cazurile tuturor pacienților suspecți de tromboză a vaselor cerebrale, internați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” în anii 2020–2023. Au fost identificați 5 pacienți cu vârsta cuprinsă între 30 și 66 ani. Alți parametri clinici au vizat tabloul clinic, evoluția și datele examenului

clinic și paraclinic (imagistică, tratamentul anterior, controlul factorilor de risc, comorbidități etc.). A fost efectuată o analiză sistematizată a datelor de literatură la subiectul dat. De asemenea, au fost studiate sursele științifice în bazele de citare științifică PubMed, Google Scholar, Web of Science, eLibrary.

Rezultate.

Utilizând criteriile de diagnostic pentru TVC post-Covid-19, în studiul dat se prezintă analiza a 5 cazuri de TVC la pacienți tineri, infectați cu SARS-CoV-2, anterior sănătoși și potențial fără simptome cardiopulmonare în antecedente sau febră. Dintre aceștia (4 pacienți) nu au avut comorbidități subiacente și nu administrau nici un medicament prescris înainte de prezentare, 1 pacient cu antecedente de migrenă cu aură (administra tratament antimigrenos și utilizator de contraceptive orale). Acuze prezentate de pacienți la internare au fost: cefalee severă instalată brusc, diplopie, dureri retroorbitale, exoftalm, ataxie. Severitatea simptomelor Covid-19 a fost la unii pacienți usoară, în timp ce la alții moderată.

În acest studiu dintre investigații efectuate conform criteriilor au fost: angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substrație digitală a capului, angiografie clasică. În cazurile descrise de noi, localizarea trombozei a fost determinată la nivelul sinusului transvers și cavernos. Simptomele care sugerează TVC au apărut în mediu la 93 zile după diagnosticul inițial de COVID-19, ce corespunde criteriilor anterior abordate, timpul rezultând la fel ca cel raportat în literatură, evidențiind variabilitatea debutului simptomelor și cronologia prezentării altor evenimente cerebrovasculare la pacienții cu COVID-19 [23]. Întârzierea de săptămâni până la luni între simptomele tipice COVID-19 și dezvoltarea TVC observată în studiul nostru sugerează posibilitatea unei stări persistente de hipercoagulabilitate [24]. Dintre pacienții menționați, unul a prezentat AVC de tip ischemic cu transformare hemoragică în sistemul vertebro-bazilar, utilizator de contraceptive orale cu antecedente de migrenă cu aură; altul a prezentat meningită secundară bacteriană. În grupul studiat factorii de risc prezenți au fost: administrarea de contraceptive orale și infecția.

În cazurile descrise, a fost inițiat tratament anticoagulant: soluție Clexan sau heparină, unor pacienți suplimentar antibiotice. Starea pacienților la externare cu ameliorare cu prescrierea tratamentului anticoagulant de durată.

Această serie de cazuri ilustrează provocările în recunoașterea simptomelor TVC la pacienții cu COVID-19, ceea ce sugerează importanța utilității criteriilor pentru diagnosticul corect al TVC.

Discuții.

Având în vedere că studiile științifice descriu că cel mai frecvent sunt afectate persoanele de vârstă tânără și sex feminin, la fel ca și în cazurile noastre 3 cazuri (60%) au fost femei de 30, 41 și respectiv 51 ani. [13]. Conform datelor din literatură cefaleea este un simptom comun în majoritatea bolilor virale și TVC, prin urmare, și în cazurile analizate cefaleea severă a fost simptomul raportat de toți cei 5 pacienți. În general, contraceptivele orale prezintă risc crescut de tromboze venoase atât cerebrale cât și periferice la aproximativ 15,9% dintre utilizatori, în cazurile noastre descrise: 1 pacient a administrat contraceptive. Conform ultimilor cercetări estrogenul din componența contraceptivelor orale combinate, în terapia de substituție hormonală sau sarcină a fost identificat ca factor de risc la 65% dintre femei. Migrena cu aură este un factor recunoscut pentru accident vascular cerebral iar TVC la pacienții cu migrenă se întâlnește la aproximativ 1,44 – 1,7 / 100 000 de persoane pe an. Factorii de risc potențial pentru TVC în migrenă includ vârsta tânără (deficiența de proteina S a fost raportată în studii de caz ca fiind implicată în accidente vasculare cerebrale ischemice la tineri, în special în tromboze venoase) [29, 30, 31, 32]. O pacientă din raportul actual, a fost o femeie de 30 ani, în antecedente cu migrenă cu aură, utilizatoare de contraceptive orale. Pentru diagnosticul TVC sunt necesare tehnici imagistice mai sensibile, cum ar fi IRM sau modalități de imagistică venografică [44,43]. Conform rezultatelor obținute în urma cercetării, la toți pacienții au fost efectuate metode imagistice sensibile (angio-tomografie computerizată (CT), imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală cu contrast, angiografie cu substrație digitală a capului, angiografie clasică) în urma cărora a fost demonstrat diagnosticul de TVC și stabilită localizarea trombozei. Conform datelor din literatură, dintre cazurile de TVC, sinusul sagital superior este localizarea cel mai frecvent observată pentru apariția afecțiunii [7]. Mai mult, au fost raportate din ce în ce mai multe cazuri de TVC cu localizare mutiplă, cu predominanță a sinusului transvers [45]. În cadrul cercetării realizate a fost evidențiată implicarea sinusurilor cavernos și transvers. Literatura de specialitate descrie că tratamentul de obicei pentru TVC include de obicei hidratare intensă și administrarea de anticoagulate, chiar și în prezența hemoragiei cerebrale, pentru a reduce propagarea în continuare a cheagului și a emboliei pulmonare. Cazurile descrise de asemenea au fost asociate cu administrarea de anticoagulate cu rezultat favorabil. Cercetările actuale sugerează continuarea tromboprolifaxiei până la 45 de zile după externare pentru unii pacienți cu COVID-19 [33, 34,

35]. Nu există date din literatură care să ghideze dacă acest principiu de tratament al TVC este valabil la cei cu infecție cu SARS-CoV2, deoarece au fost raportate și complicații hemoragice, inclusiv encefalopatie acută necrozantă hemoragică [36] și rate crescute de hemoragie intracerebrală la pacienții tratați cu anticoagulante [37]. În acest studiu, acelor pacienți anterior descriși la fel a fost indicat continuarea tratamentului anticoagulant după externare, evoluția bolii fiind pozitivă.

Concluzii.

Tromboza venoasă cerebrală trebuie suspectată în cazurile tuturor pacienților post-COVID-19. Având în vedere hipercoagulabilitatea asociată infecției cu SARS-CoV-2, TVC ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții cu COVID-19 cu cefalee, encefalopatie, convulsii sau deficit neurologic focal. Utilizarea criteriilor de diagnostic poate facilita diagnosticul precoce și abordarea terapeutică promptă și corectă a pacienților.

Bibliografie.

- Gameiro J, Ferro JM, Canhao P, Stam J, Barinagarrementeria F, Lindgren A, et al. Prognosis of cerebral vein thrombosis presenting as isolated headache: early vs. late diagnosis. *Cephalalgia: Int J Headache* 2012;32(5):407-412
- Boussier MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199–213
- Einhaupl KM, Villringer A, Haberl RL et al. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: Einhaupl K, Kempf O, Baethmann A, eds. *Cerebral Sinus Thrombosis. Experimental and Clinical Aspects*. New York: Plenum Press, 1990: 149–155
- deVeber G, Andrew M, Adams C for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 417–23
- De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70: 105–8
- Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemo K, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am J Neuroradiol.* (2020) 41:1370–6. doi: 10.3174/ajnr.A6644
- Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* (2021) 4:105733. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105733
- Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R, Bekelis K, Karimi R, Ogulnick J, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *Am J Neuroradiol.* (2021) 42:1196–200. doi: 10.3174/ajnr.A7134
- Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, Overby P, Mayer SA, Nuoman R, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* (2020) 6:105434. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105434
- Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* (2020) 56:102799. doi: 10.1016/j.ebiom.2020. 102799
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* (2020) 11:995–8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID19. *Nat Neurosci.* (2021) 24:168–75. doi: 10.1038/s41593-020-00 758-5
- Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, et al; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005;36:1720–25
- Griot M, Ferro JM, Canhao P, et al; ISCVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007;38:337–42
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70
- De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996; 348: 1623–25
- Porfidi A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID19 patients. *J Thromb Haemost: JTH* 2020
- Poillon G, Obadia M, Perrin M, Savatovsky J, Leclerc A. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? *J Neuroradiol.* 2020
- Sensitivity and Specificity of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Detection Tests Using Oral, Anterior Nasal, and Nasopharyngeal Swabs: a Diagnostic Accuracy Study, American Society for Microbiology, February 2, 2022, <https://doi.org/10.1128/spectrum.02029-21>
- Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Journal of Neurology* 2004; 251: 11–23
- Boussier MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999; 30: 481–3
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European

- patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335-344
23. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020
 24. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020
 25. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. (2021) 28:3478–90. doi: 10.1111/ene.14727
 26. Abouhashem S, Eldawoody H, Taha MM. Cerebral venous sinus thrombosis in patients with COVID-19 infection. *Interdisciplinary Neurosurgery*. (2021) 24:101091. doi: 10.1016/j.inat.2021.101091
 27. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. (2016) 41:129–43. doi: 10.1007/s11239-015-1308-1
 28. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. (2020) 191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
 29. GHIDUL ACADEMIEI Americane de neurologie pe Diagnostic și management in tromboza venoasa cerebrala
 30. Ghidul practic pe sinus tromboza
 31. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke- Eduard Valdes Valderrama, MD
 32. Kelley Humbert, MD; Aaron Lord, MD; Jennifer Frontera, MD; Shadi Yaghi, MD
 33. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* 2020;194:101-115
 34. Cohoon KP, Mahe G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. Emergence of institutional antithrombotic protocols for coronavirus 2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):510-517
 35. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-Dimer identify a high venous thromboembolism risk in Acutely Ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020;4(1):e59-e65
 36. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020:201187
 37. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8):104984.
 38. Anipindi M, Scott A, Joyce L, Wali S, Morginstin M. Case Report: Cerebral Venous Sinus Thrombosis and COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 15;8:741594. doi: 10.3389/fmed.2021.741594. PMID: 34722579; PMCID: PMC8554241
 39. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, Dehkharghani S, Yaghi S, Lillemoe K, Nossek E, Torres J, Jain R, Riina HA, Radmanesh A, Nelson PK. Cerebral Venous Thrombosis Associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Aug;41(8):1370-1376. doi: 10.3174/ajnr.A6644. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554424; PMCID: PMC7658892
 40. Nwajei F, Anand P, Abdalkader M, Andreu Arasa VC, Aparicio HJ, Behbahani S, Curiale G, Daneshmand A, Dasenbrock H, Mayo T, Mian A, Nguyen T, Ong C, Romero JR, Sakai O, Takahashi C, Cervantes-Arslanian AM. Cerebral Venous Sinus Thromboses in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Three Cases and a Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec;29(12):105412. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105412. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33254367; PMCID: PMC7571902
 41. Takasu S, Ariizumi M, Matsumoto S, Nakagawa H, Iwade K. Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: an autopsy case report. *Forensic Sci Med Pathol*. 2022 Mar;18(1):80-85. doi: 10.1007/s12024-022-00458-5. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067810; PMCID: PMC8784249
 42. Panichpisal K, Ruff I, Singh M, Hamidi M, Salinas PD, Swanson K, Medlin S, Dandapat S, Tepp P, Kuchinsky G, Pesch A, Wolfe T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Associated With Coronavirus Disease 2019: Case Report and Review of the Literature. *Neurologist*. 2022 Sep 1;27(5):253-262. doi: 10.1097/NRL.0000000000000390. PMID: 34855659; PMCID: PMC9439631
 43. B.F. Kurt, K.U. Erman, O. Güven, O. Kaşıkman, A rare effect of covid-19: cerebral venous sinus thrombosis case presentation, *Journal of Emergency Medicine Case Reports* 12 (3) (2021) 91–93
 44. I. Kaur, C. Vyas, M. Mughal, H. Gandhi, D. Du, Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19: an unusual presentation, *Cureus* 13 (3) (2021) 1–3
 45. V.R. Ostovan, R. Foroughi, M. Rostami, M. Almasi-Dooghace, M. Esmaili, A. A. Bidaki, et al., Cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19: a case series and literature review, *J. Neurol.* 1 (1) (2021) 1–12
 46. A.Q. Qader, O. Nahzat, A.J. Qader, S. Atahi, A case report of cerebral venous infarction due to venous sinus thrombosis as complication in a Covid-19 patient, *Radiology Case Reports* 16 (11) (2021) 3336–3340.