

IMPACT OF COVID-19 AND RETINAL BLOOD VESSELS

Strahil Gazepov

University „Goce Delcev” Shtip, North Macedonia, strahil.gazepov@ugd.edu.mk

Elena Charakchieva

University „Goce Delcev” Shtip, North Macedonia, charakchievae@gmail.com

Abstract: The people with COVID-19 can develop eye problems, which can be ranged from mild to vision-threatening. There is a chance that some people with COVID-19 experience inflammation throughout their body, which can be a reason for blood clots forming. These clots can travel through the body and reach the arteries, veins and blood vessels of the eye. The purpose of this study is to estimate the presence of retinal and microvascular modifications in COVID-19 patients with bilateral pneumonia due to SARS-COV-2 that requires hospital admission and correlate this with a group of sex and age matched controls. These patients went through retinal imaging 14 days after hospital discharge with optical coherence tomography angiography (OCTA) measurements and structural optical coherence tomography (OCT). Foveal avascular zone (FAZ) area and Vessel density (VD) were checked in the superficial, choriocapillaris (CC) and deep capillary plexus (SCP, DCP). In the analysis, after exclusion criteria, only one eye per patient was selected, and 50 eyes (25 controls and 25 patient) were included. Patients with COVID-19 presented significantly thinner ganglion cell layer and massive retinal nerve fiber layer compared to controls, and this RNFL thickening was greater in COVID-19 cases with cotton wool spots (CWS), when compared with patients without cotton wool spot. In both DCP and SCP, COVID-19 patients presented lower VD in the foveal region and a greater FAZ area than controls. These findings suggest that inflammatory and thrombotic phenomena could happen in the retina of COVID-19 patients.

COVID-19 is caused by SARS-KOV-2, a new beta-coronavirus that causes a life-threatening infection that causes more than 1 million deaths worldwide. To enter human cells, SARS-KOV-2 uses spiked proteins that bind directly to a strong affinity for human angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). COVID-19 can cause serious acute respiratory diseases, distress syndrome, associated with a prothrombotic condition, and multiorgan failure with a high mortality rate in some cases.

The virus transmits when people breathe in air contaminated by droplets and small airborne particles containing the virus. The risk of breathing these in is highest when people in close proximity, but they can be inhaled over longer distances, particularly indoors. Transmission can also occur if splashed or sprayed with contaminated fluids in the eyes, nose or mouth, and, rarely, via contaminated surfaces. People remain contagious for up to 20 days, and can spread the virus even if they do not develop symptoms.

Keywords: COVID-19; optical coherence tomography; retina; cotton wool spot; microvascular

ВЛИЈАНИЕ НА КОВИД-19 И КРВНИТЕ САДОВИ НА РЕТИНАТА

Страхил Газепов

Универзитет „Гоце Делчев“ Штип, Северна Македонија, strahil.gazepov@ugd.edu.mk

Елена Чаракчиева

Универзитет „Гоце Делчев“ Штип, Северна Македонија, charakchievae@gmail.com

Резиме: Луѓето со КОВИД-19 може да развијат проблеми со очите кои може да се движат од благи до промени кои се опасни за видот. Постои можност некои луѓе со КОВИД-19 да добијат воспаление низ целото тело, што може да биде причина за згрутчување на крвта. Овие згрутчувања можат да патуваат низ телото и да стигнат до артериите, вените и крвните садови на окото. Целта на оваа студија е да се процени присуството на ретинални и микроваскуларни модификации кај пациенти со КОВИД-19 со билатерална пневмонија поради САРС-КОВ-2 што бара прием во болница и тоа го поврзува со група контроли според полот и возраста. Овие пациенти поминале низ ретинална слика 14 дена по излегувањето од болница со мерења со оптичка кохерентна томографија ангиографија (ОСТА) и структурна оптичка кохерентна томографија (ОСТ). Областа на фовеалната аваскуларна зона (FAZ) и густината на садот (VD) беа проверени во површинскиот, хориокапиларниот (CC) и длабокиот капиларен плексус (SCP, DCP). Во анализата, по критериумите за исклучување, беше избрано само едно око по пациент, а беа вклучени 50 очи (25 контроли и 25 паниет). Пациентите со КОВИД-19 покажаа значително потенок слој на ганглиски клетки и масивен слој на нервни влакна на мрежницата во споредба со контролните, а ова задебелување на RNFL беше

поголемо во случаите со КОВИД-19 со дамки од памучна волна (CWS), во споредба со пациенти без дамка од памучна волна. И кај DCP и SCP, пациентите со КОВИД-19 покажаа пониска VD во фовеалната област и поголема FAZ област од контролите. Овие наоди сугерираат дека воспалителни и тромботични феномени може да се појават во мрежницата на пациентите со КОВИД-19.

КОВИД-19 е предизвикан од SARS-COV-2, нов бета-коронавирус кој предизвикува инфекција опасна по живот која предизвикува повеќе од 1 милион смртни случаи ширум светот. За да влезе во човечки клетки, SARS-COV-2 користи шилести протеини кои директно се врзуваат за силен афинитет за човечкиот ангиотензин конвертирачки ензим 2 (ACE2). КОВИД-19 може да предизвика сериозни акутни респираторни заболувања, дистрес синдром, поврзан со протромботична состојба и повеќеорганска инсуфициенција со висока стапка на смртност во некои случаи.

Вирусот се пренесува кога луѓето го дишат воздухот, контаминиран со капки и мали честички во воздухот што го содржат вирусот. Ризикот од вдишување е најголем кога луѓето се во непосредна близина, но тие можат да се вдишат на подолги растојанија, особено во затворени простории. Преносот може да се случи и ако се испрската или испрската со контаминирани течности во очите, носот или устата, а ретко и преку загадени површини. Луѓето остануваат заразни до 20 дена и можат да го шират вирусот дури и ако не развијат симптоми.

Клучни зборови: КОВИД-19; оптичка кохерентна томографија; мрежницата; место за памучна волна; микроваскуларни

1. РЕТИНАЛНА ВАСКУЛАРНА ОКЛУЗИЈА

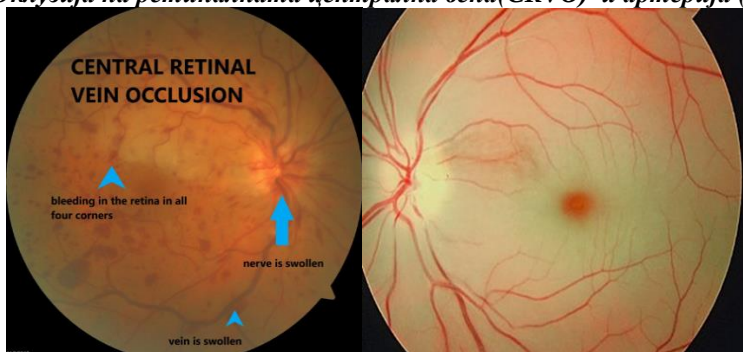
А. Оклузија на централната ретинална вена (CRVO)

CRVO е една од многуте васкуларни манифестации на КОВИД-19. Во објавените извештаи, само еден пациент страдал од хипертензија и морбидна дебелина. Не е можно да се поврзе развојот со сериозноста на болеста КОВИД-19. Истражувањата во овие случаи, како флуоресцеин ангиографија (ФА) и оптичка кохерентна томографија (ОКТ) покажуваат карактеристики кои не се разликуваат од ЦРВО од причини кои не се поврзани со КОВИД-19. Пациентите на КОВИД-19 се во прокоагулантна состојба, очигледна со зголемен Д-димер, протромбинско време (ПТ), активирано парцијално тромбопластинско време (аПТВ), фибриноген и цитокини, дури и во отсуство на вообичаени системски состојби како хипертензија, дијабетес или дислипидемија. Дополнително, наизменичната хипоксија кај пациенти со пневмонија може да ги натера ендотелните клетки да ослободат ткивен фактор и да предизвикаат каскада за надворешна коагулација. Во претстојната фаза, стероидите со високи дози може да помогнат да се нормализираат воспалителните маркери и индексите на коагулација. Управувањето е со анти-васкуларен ендотелијален фактор на раст (анти-VEGF) во воспоставената фаза. Кај пациенти со системски коморбидитети со тешка инфекција КОВИД-19, треба да се размисли за рана антикоагулантна профилакса.

Б. Оклузија на централната артерија на мрежницата (CRAO)

Ненадејниот почеток на безболно губење на видот може да ја навести оклузијата на централната ретинална артерија со тешка визуелна прогноза. И двајцата пациенти, во пријавените случаи, имале покачени воспалителни маркери, вклучувајќи ИЛ-6, ЦРП, феритин, фибриноген и Д-димер, како резултат на тешка инфекција КОВИД-19, што веројатно резултирало со васкуларна оклузија. Во случајот се развила нецелосна оклузија на офталмолошката артерија и покрај тоа што пациентот бил на еноксапарин за тромбоза на длабока вена. Исто така, забележана (необјавена) комбинирана оклузија на ретинална артерија и артерија кај пациент по инфекција со КОВИД-19.

Сл.1. Оклузија на ретиналната централна вена (CRVO) и артерија (CRAO)



2. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Целта на оваа студија е да се оцени присуството на ретинални и микроваскуларни промени кај пациенти со КОВИД-19 со билатерална пневмонија поради САРС-КОВ-2 што бара прием во болница и споредување со група на контроли според возраста и полот. Пациентите со билатерална пневмонија на КОВИД-19 беа подложени на ретинална слика 14 дена по отпуштањето од болница со мерења на структурна оптичка кохерентна томографија (ОСТ) и оптичка кохерентна томографска ангиографија (ОСТА) (Jorge González-Zamora 1. V.-M.-P.-V.-V.-L., 2021).

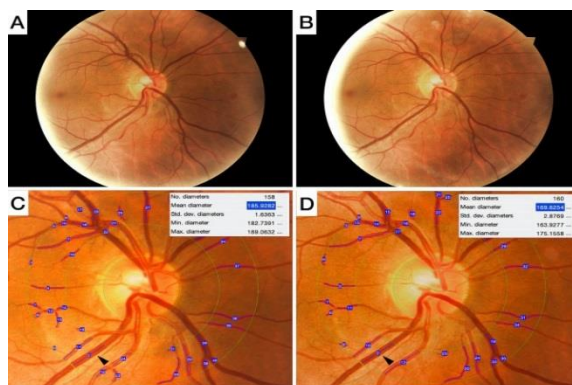
3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Случаите биле избрани од серија на пациенти со билатерална пневмонија на КОВИД-19, со најмалку една позитивна полимераз САРС-КОВ-2 тест за верижна реакција (ПЦР), примен на Универзитетот Класика де Навара (Памплона, Шпанија) во текот на март и април 2020 година. Сите пациенти биле поканети да учествуваат во студијата 14 дена по отпуштањето од болница и се согласиле вкупно 30 испитаници (n = 30; очи = 60). Во моментот на очен преглед, сите пациенти биле асимптоматски и имале негативни резултати од орален и назофарингеален брис и позитивни антитела. Контролите биле добиени од голема ОСТА база на податоци на Клиниката за болница (Барселона, Шпанија) од претходни истражувања проекти.

4. РЕЗУЛТАТИ

Оваа студија опишува објективно микроваскуларни промени во ретиналната плексија, која е во состав на внатрешна крвно-ретинална бариера, кај пациенти со КОВИД-19 оценети од ОСТА, додека не се пронајдени значајни промени во хориокапиларисот. Забележано е намален VD и зголемена област ФАЗ во перифовеалната васкуларна мрежа на КОВИД-19 пациенти со тешка билатерална пневмонија. Постмортните студии покажале микроваскуларна тромбоза и ендотелијално воспаление, како и вирусни елементи, апоптотични тела и воспалителни клетки прикачени на ендотелот на малите садови во неколку органи. За разлика од другите ткива кои имаат колатерални крвни садови, ретиналната плексија е составена од крајни артерии без анастомотични врски. Границата што го ограничува FAZ е составена од овие терминални садови и затоа претставува област особено подложна на исхемични промени. Всушност, зголемувањето на областа на ФАЗ е поврзано со губење на капиларите во различни васкуларни болести на мрежницата, како што се дијабетична ретинопатија и ретинални васкуларни оклузии.

Сл.2. Ретинални микроваскуларни промени кај пациент со КОВИД-19



5. ДИСКУСИЈА

Се разликуваат промените на фундусот на комбинираниот CRVO-CRAO во однос на кога се истите изолирани. Клиничката диференцијација на изолирани CRVO и CRAO се добро воспоставени. Губењето на видот кај пациентот со CRVO обично е со бавна прогресија и може да се движи од мало намалување на видот до длабока загуба на видот, што се припишува со едем на макула и/или исхемија. Типичните промени на фундусот вклучуваат хиперемичен отечен диск со заматена маргина на дискот, проширена и извртена ретинална вена и површни ретинални хеморагии на целата мрежница како.

CRAO е секогаш поврзан со ненадејно губење на видот со бледило на мрежницата и црвена дамка на макулата. Карактеристичните офталмоскопски појави вклучуваат OD оток со заматен раб на дискот, перипапиларни хеморагии, интравитреални хеморагии, проширена и извртена ретинална вена, сиво-бела мрежница и црвена дамка на макулата.

6. ЗАКЛУЧОК

Оклузијата на централната ретинална артерија може да има катастрофални последици врз оклузијата на централната вена, што значи дека прогнозата не е добра. Исто така овие се најнови истражувања кои ги следат микроваскуларните промени на мрежницата и важно е да се напомене дека имајќи предвид дека многу од пациентите се јавуваат со доцна симптоматологија, потребно е да се изврши близок надзор на пациенти кои го прележале вирусот.

ЛИТЕРАТУРА

- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*, 39(5), 529-539.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., & Wei, Y. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report 128. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>.
- Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–13.
- Fruchter, O., Yigla, M., & Kramer, M.R. (2015). D-dimer as a prognostic biomarker for mortality in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Med Sci*, 349(1), 29–35. Gralinski, L.E., & Baric, R.S. (2015). Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol*, 235(2), 185-95.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506.
- Jorge González-Zamora, V.-M.-P.-V.-V.-L. (2021). Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography.
- Linkins, L.A., & Takach Lapner, S. (2017). Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*, 39(S1), 98–103.
- Lippi, G., Bonfanti, L., Saccenti, C., & Cervellin, G. (2014). Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. *Eur J Intern Med*, 25(1), 45–8.
- Mrittika Sen, S. G. (2021, February 17). COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020(18), 844–847.
- Umi K., & Noh, S. Y. (2015). Central Retinal Artery Occlusion Following Central Retinal Vein.
- Yang, Y., & Tang, H. (2016). Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*, 13(4), 432–42.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., & Zhu, L. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), 420–2.