

Trombóza mozkových splavů a důležitost farmakologické anamnézy

MUDr. Zuzana Hanzelková¹, doc. MUDr. Ondřej Volný, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Jana Slonková, Ph.D.^{1,2},
MUDr. Pavla Hanzlíková, Ph.D.^{3,4}, prof. MUDr. Michal Bar, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra a centrum klinických neurověd, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Radiodiagnostický ústav Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Ústav zobrazovacích metod, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Trombóza mozkových žil a splavů je vzácnější formou cévní mozkové příhody postihující nejčastěji ženy ve fertilním věku. Prezentací kazuistiky poukazujeme na možnou nespecifičnost klinických příznaků a nezbytnost správného a cíleného odebrání farmakologické anamnézy. Pacientka vyhledala lékaře pro bolest krční páteře a hlavy nespecifického charakteru. Počítačová tomografie mozku byla popsána jako zcela v normě, zánětlivé parametry byly v mezích normy a provedená lumbální punkce vyloučila neuroinfekci. Diagnózu trombózy mozkových splavů odhalila až MR angiografie. Vstupně pacientka užívání léků neuváděla, až po MR vyšetření při cíleném dotazu doplnila užívání hormonální antikoncepce.

Klíčová slova: mozková žilní trombóza, hormonální antikoncepce, bolest hlavy.

Cerebral venous thrombosis and the importance of pharmacological history

Cerebral venous thrombosis is a rare form of stroke that most commonly affects women of childbearing potential. The presentation of the case report points to the possible non-specificity of clinical symptoms and the importance of obtaining proper pharmacological history. The patient was examined for non-specific neck pain and headache. Native CT scan of the brain showed no structural pathology, no severe elevation of inflammatory parameters was found and a lumbar puncture ruled out neuroinfection. The diagnosis of cerebral vein thrombosis was only revealed by MRI angiography. Originally the patient did not mention taking of any medication, however after MR examination in a targeted inquiry she supplemented her use of hormonal contraceptives.

Key words: cerebral venous thrombosis, oral contraceptives, headache.

Úvod

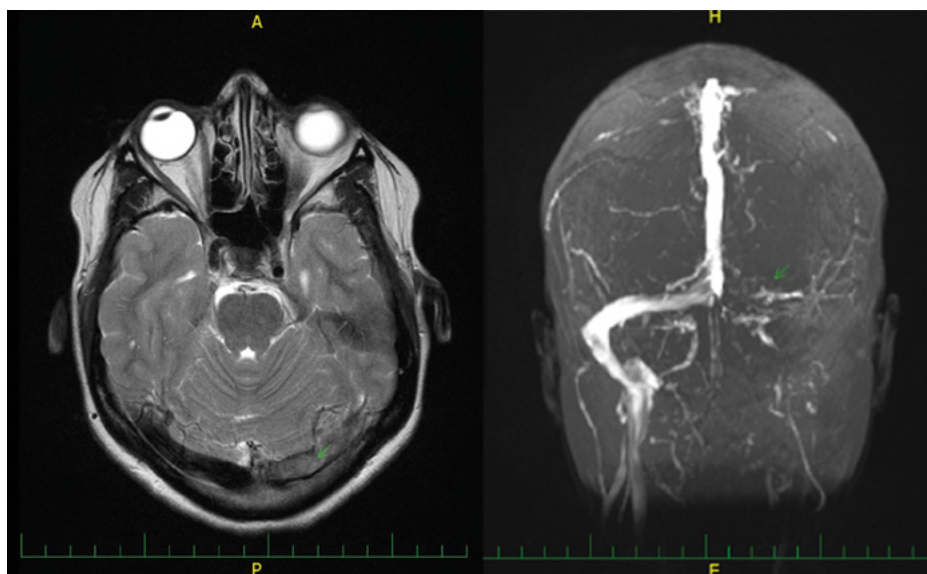
Trombóza mozkových žil a splavů je relativně vzácné onemocnění postihující venózní systém mozku. Incidence je udávána okolo 1/100 000 obyvatel. Představuje necelé 1 % všech cévních mozkových příhod. Postihuje pacienty všech věkových skupin, přitom nejvyšší incidence je popisována u novorozenců a žen ve fertilním věku (Coutinho et al., 2012; Bousser et Russell, 1997). U novorozenců je incidence 6,6 na 100 000 živě narozených dětí

(Sorg et al., 2021), u žen ve věku 31–50 let 2,78 na 100 000 (Coutinho et al., 2012). V období těhotenství a šestinedělí je udávaná incidence 11,6 na 100 000 porodů (Liang ZW et al., 2017).

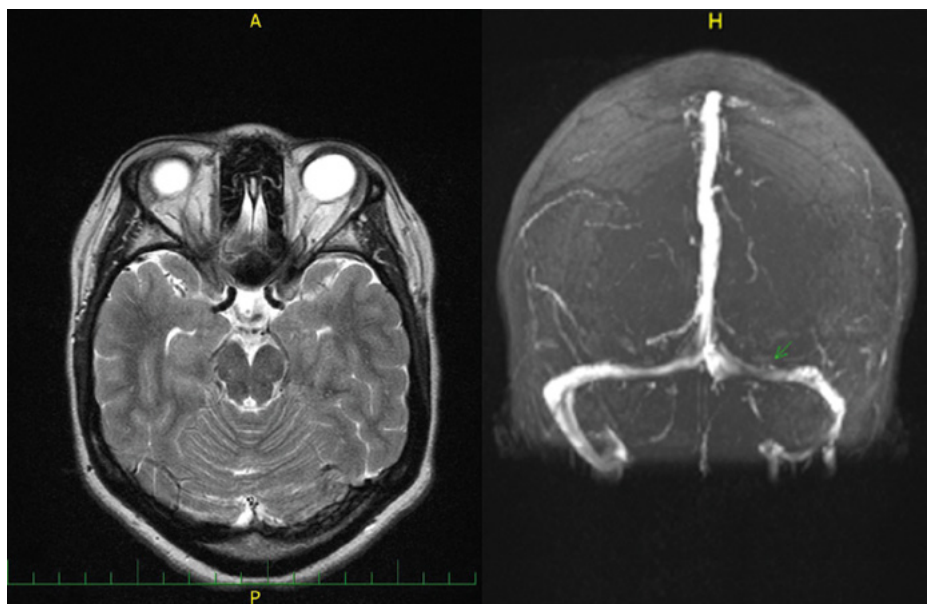
Spektrum klinických příznaků je velmi různorodé – klasickou triádu představuje nově vzniklá bolest hlavy (častěji unilaterální, méně reagující na běžná analgetika), symptomatický epileptický záchvat a fokální neurologický deficit. Nicméně klinický obraz může být variabilní a výše popsaná triáda nemusí být kompletně

vyjádřena. U pacientů se může vyskytnout světloplachost, dezorientace, poruchy kognitivních funkcí či poruchy vědomí (kvantitativní i kvalitativní). Rozvoj klinických příznaků bývá subakutní (50 %), méně často akutní (30 %) anebo chronický (20 %) (Bousser, 2000). Při klinickém hodnocení pacientů 3–4 měsíce od diagnózy pomocí modifikované Rankinovy škály (mRS) až 50 % pacientů je zcela bez neurologického deficitu a 81,7 % pacientů má hodnotu mRS 0–1 (Krajčíková et al., 2020).

Obr. 1. Vstupní MR mozku (T2 vážený axiální obraz), průkaz trombózy v sinus transversus vlevo, absence tzv. void fenoménu – absence toku; vpravo rekonstrukce MR venografie s absencí sinus transversus, sigmoidus a vena jugularis interna vlevo



Obr. 2. Kontrolní MR mozku, parciální rekanalizace sinus transversus vlevo, je patrný jemný lem void fenoménu, zobrazení T2 vážený axiálně; vpravo rekonstrukce MR venografie



Rizikové faktory žilní trombózy jsou lokální či systémové infekce, u žen období těhotenství a šestinedělí, dehydratace, hormonální léčba, získané či vrozené koagulační abnormality, autoimunitní onemocnění, malignita anebo obezita. Samotné užívání hormonální antikoncepce (HAK) může dle provedené meta-analýzy zvyšovat riziko mozkové žilní trombózy až sedmkrát. Ani u HAK třetí generace není jednoznačně prokázáno nižší riziko vzniku trombotických komplikací oproti starším generacím HAK (Amoozegar et al., 2015). U uživatelů HAK, jež jsou zároveň obézní (BMI > 30), je riziko mozkové žilní trombózy až 29× vyšší oproti ženám s nor-

mální hodnotou BMI, které HAK neužívají (Zuubier et al., 2016).

K zobrazovací diagnostice je možno využít počítačovou tomografii (CT) s angiografií ve venózní fázi nebo magnetickou rezonanci (MR) s venografií. Obě tyto metody představují srovnatelně senzitivní zobrazovací metody. Senzitivita MR venografie pro trombózu mozkových splavů je udávána 97 % a specifita 99 % (Meckel et al., 2010). Senzitivita CT venografie je 96 %. Naopak senzitivita nativního CT mozku se pohybuje kolem 50 % (Walecki et al., 2015). V laboratorním vyšetření krve mohou být nespecificky zvýšeny D-dimery, nicméně jejich normální hodnota

trombózu splavů nevylučuje (Lalive et al., 2003). V likvoru bývá přítomná hyperproteínorhachie, erytrocyty či monocytární pleocytóza (Canhao et al., 2001).

Léčba trombózy se zpravidla zahajuje frakcionovaným heparinem (LMWH) s převedením na orální antikoagulační kumarinové deriváty či novými orálními antikoagulanty. Místo LMWH je také možno využít kontinuální intravenózní podávání heparinu za kontroly aPTT (cílem je 2–3násobné prodloužení oproti kontrolnímu vzorku). V případě rozvoje intrakraniální hypertenze a hrozící herniace mozkové tkáně může být zváženo a indikováno provedení dekompresní kraniektomie (Ferro et al., 2017). Při akutním průběhu s poruchou vědomí je možné zvážit podání lokální trombolýzy (Peisker et Bartoš, 2006), ovšem v randomizované klinické studii TO-ACT nebyl prokázán lepší klinický výsledek proti klasické orální léčbě (Coutinho et al., 2020) a ani nejnovější Evropské guidelines tuto metodu léčby nedoporučují pro velmi nízkou kvalitu důkazů (Ferro et al., 2017). Zpravidla se trombolitikum podává 24–48 hodin mikrotátrem do těsné blízkosti trombu, léčbu lze doplnit také o mechanickou extrakci trombu. Terapie novými orálními antikoagulanty (NOAC) zatím není v klinických doporučených postupech uvedena. Dle výsledků provedené randomizované studie (RE-SPECT CVT) byla prokázána srovnatelná účinnost a bezpečnost dabigatranu (Fayyaz et al., 2019; Ferro et al., 2019).

Kazuistika

Naše pacientka je 21letá zdravá žena. Do akutní neurologické ambulance se dostavila pro nově vzniklé bolesti, které lokalizovala do krční páteře. Při prvním vyšetření byla analgetizována běžnými analgetiky s dostatečným efektem a byla propuštěna do domácího léčení. Za dva dny byla opětovně vyšetřena pro nově vzniklé intenzivní bolesti hlavy, zejména při vertikalizaci, doprovázené fotofobií, nauzeou a zvracením. Bolest hlavy byla tenzního charakteru, především v oblasti čela a temene bez jasné stranové predominance.

Při odběru osobní anamnézy užívání jakýchkoliv léků negovala, body mass index (BMI) 21,5. Antigenní i PCR test na SARS-CoV-2 byly negativní. Pacientka byla subfebrilní 37,1 °C a byla přítomna mírná elevace zá-

nětlivých parametrů (CRP 15,5 mg/l; referenční rozmezí laboratoře 0,00–4,00 mg/l). Vyšetření meningeálních příznaků bylo negativní, bylo přítomno pouze omezení statodynamiky krční páteře, jinak byla bez neurologického deficitu. Vstupně provedené vyšetření rtg páteře a nativní CT vyšetření mozku byly v normě.

První den hospitalizace pacientka nepociťovala úlevu po podání analgetik, vizuální analogovou škálu bolesti hlavy hodnotila na 6 bodů (VAS 6). Doplněná lumbální punkce vyloučila neuroinfekt i subarachnoidální krvácení. Pro narůstající intenzitu bolestí hlavy byla druhý den hospitalizace doplněna MR mozku s venografií, kde byla prokázána trombóza sinus transversus až sigmoideus vlevo (opětovně „second opinion“ čtení nativního

CT bylo hodnoceno jako negativní). Na cílený dotaz pacientka uvedla užívání hormonální antikoncepce. V rámci terapie byla zahájena léčba nízkomolekulárním heparinem v plné antikoagulační dávce 0,6 ml po 12 hodinách za pravidelných kontrol anti-Xa (cílová hodnota 0,6–1,0 aXa IU/ml, odběr 3–5 hodin po aplikaci). Osmý den hospitalizace byla pacientka převedena na warfarin s cílovou hladinou INR 2,0–3,0. Další průběh hospitalizace byl bez komplikací, bolest hlavy postupně kompletně ustoupila. Ambulantně bylo doplněno hematologické vyšetření hyperkoagulačních stavů: lupus antikoagulans, antifosfolipidový syndrom a dále mutace fV Leiden a mutace protrombinu 20210 GA, vše s negativním nálezem. Kontrolní MR venografie mozku (Obr. 2) se zaměřením na venózní splavy

tři měsíce od propuštění prokázala parciální rekanalizaci sinus transversus a sigmoideus vlevo, proto bylo v léčbě warfarinem doporučeno pokračovat dalších šest měsíců.

Závěr

Naše kazuistika ukazuje relativně nespecifický klinický obraz pacientky s diagnózou trombózy venózních splavů. U mladých žen ve fertilním věku s nově vzniklou intenzivní bolestí hlavy, bez efektu běžných analgetik, je vždy nutné na tuto diagnózu myslet. Při odebrání farmakologické anamnézy je nutné se cíleně dotazovat na užívání HAK. Základem diagnostiky je akutní CT nebo MR s CT či MR venografií, které je nutné provést co nejdříve od vyslovení podezření na trombózu mozkových žil a splavů.

LITERATURA

1. Amoozegar F, Ronksley PE, Sauve R, Menon BK. Hormonal contraceptives and cerebral venous thrombosis risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2015;6:7.
2. Boussier MG. Cerebral Venous Thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol.* 2000; 247:252-258.
3. Boussier MG, Russell RR. Cerebral Venous Thrombosis. Vol. 1. London, UK: WB Saunders Co., 1997; 9780702019371.
4. Canhao P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, et al. International study on cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(suppl 4):31.
5. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, et al. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):966-973.
6. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis. A cross-sectional study. *Stroke.* 2012; 43(12): 3375–3377.

7. Fayyaz M, Abbas F, Kashif T. The Role of Warfarin and Rivaroxaban in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Cureus.* 2019;11(5):e4589.
8. Ferro JM, Boussier 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. *Eur J Neurol.* 2017;24(10):1203-1213.
9. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1457-65.
10. Krajčková D, Král J, Herzig R, et al. Factors influencing therapy choice and clinical outcome in cerebral venous sinus thrombosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):21633.
11. Lalive PH, de Moerloose P, Lovblad K, et al. Is measurement of D-dimer useful in the diagnosis of cerebral venous thrombosis? *Neurology.* 2003;61(8):1057-60.
12. Liang ZW, Gao WL, Feng LM. Clinical characteristics and

prognosis of cerebral venous thrombosis in Chinese women during pregnancy and puerperium. *Sci Rep.* 2017;7:43866.

13. Meckel S, Reisinger C, Bremerich J, et al. Cerebral venous thrombosis: diagnostic accuracy of combined, dynamic and static, contrast-enhanced 4D MR venography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(3):527-35.
14. Peisker T, Bartoš A. Mozková žilní trombóza – stále opomíjené onemocnění. *Neurol. praxi.* 2006;3:160-163.
15. Sorg A-L, Von Kries R, Klemme M, et al. Incidence and risk factors of cerebral sinovenous thrombosis in infants. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63:697-704.
16. Walecki J, Mruk B, Nawrocka-Laskus E, et al. Neuroimaging of Cerebral Venous Thrombosis (CVT) – Old Dilemma and the New Diagnostic Methods. *Pol J Radiol.* 2015;80: 368-373.
17. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol.* 2016;73(5): 579-84.