

MOZKOVÁ ŽILNÍ TROMBÓZA – STÁLE OPOMÍJENÉ ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Tomáš Peisker, MUDr. Aleš Bartoš

Neurologická klinika, 3. LF a FN Královské Vinohrady, UK, Praha

Mozková žilní trombóza (MŽT) je vzácné onemocnění s pestrou klinickou manifestací. Postihuje relativně často pacienty v mladém věku. Na základě čtyř kazuistik jsou zdůrazněny některé jevy a úskalí spojené s rozpoznáním MŽT. Mladík s nezvyklou bolestí hlavy připomínající migrenózní záchvat, muž ve středním věku po epileptickém primozáchvatu s hemoragickým ložiskem na CT mozku, mladá dívka s postupně narůstající dezorientací – u všech těchto pacientů byla diagnostikována MŽT. CT a zejména MR mozku významně přispívají k rozpoznání, a tím k časnému zahájení účinné léčby. Nezbytnou součástí péče o pacienta je pátrání po příčině trombózy a následné určení délky a způsobu léčby v chronickém stadiu onemocnění.

Klíčová slova: mozková žilní trombóza, bolest hlavy, magnetická rezonance, antikoagulační léčba.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 160–163

Úvod

V posledních dvou dekadách proběhl významný pokrok v diagnóze mozkové žilní trombózy, daný především novými zobrazovacími metodami. Přesto zůstává toto řídké onemocnění ve stínu arteriálního mozkového postižení. Mezi příčinami tohoto opomíjení je možné vysledovat několik faktorů.

Četnost výskytu trombózy intrakraniálních splavů a mozkových žil je podstatně nižší než arteriálních iktů. Incidence MŽT je odhadována na méně než 1/100.000 (5), zatímco incidence arteriálních iktů je minimálně 300krát větší. V tomto článku jsou prezentováni čtyři pacienti, u nichž byla diagnóza MŽT stanovena v průběhu jednoho roku ve spádové oblasti 300 000 obyvatel.

Další důležitou okolností je široké věkové spektrum pacientů. Zatímco nárůst počtu pacientů s arteriálním iktem je od třetí dekadý lineární, je rozložení pacientů s MŽT rovnoměrnější s maximálním zastoupením novorozenců a žen ve fertilním věku (3).

MŽT nemá charakteristickou dynamiku rozvoje obtíží. V případě arteriálního iktu je výjimkou jiný než akutní nástup ložiskového deficitu. MŽT má akutní začátek (méně než 2 dny) pouze u 30% pacientů. Nejčastější je subakutní průběh během 1 měsíce přibližně u poloviny postižených a zbylých 20% případů má průběh chronický (2).

Asi nejdůležitějším faktorem je velká variabilita klinických projevů. Pestrá symptomatika MŽT je způsobena především absencí klasických cévních teritorií typických pro arteriální ikty, ale i častým výskytem intracerebrálních komplikací. Klinická prezentace pacientů s MŽT je některými autory řazena do 4 skupin (2). Kromě tří níže uvedených je čtvrtou skupinou klinicky zcela specifická trombóza kavernózního sinu, jejíž klasickou klinickou prezentací je triáda chemóza, ptóza a bolestivá oftalmoparéza. Časté je též postižení oftalmické větve V. hlavového nervu a papilloedém.

Kazuistiky

Charakteristikou první skupiny je izolovaná intrakraniální hypertenze, často doprovázená edémem papil a parézou VI. hlavového nervu.

Kazuistika I

Šestadvacetiletá žena s roztroušenou sklerózou byla dlouhodobě léčena kortikoidy a interferonem a užívala kombinovanou hormonální antikoncepci. Z důvodu nového relapsu základní nemoci byla provedena intratekální aplikace metylprednisolonu a cytarabinu, přičemž likvorový nález byl normální. Po 2 dnech od lumbální punkce se objevila difuzní bolest hlavy vázaná na ortostázu. Po dalších 3 dnech nabyla bolest kontinuálního charakteru, nově se přidala nauzea a zvracení. Reziiduální nález s levostrannou hemiparézou a pravostrannými hemihypesteziemi se nezměnil, pacientka byla ameningeální, bez městnání na papilách při vyšetření očního pozadí. V laboratoři D-dimery 3 470 µg/l, CRP 4,1 mg/l. Při opakované lumbální punkci 11 dnů po změně charakteru cefaleje byl přítomen nález cytoproteinové asociace (celková bílkovina 0,8 g/l, 70/3 monocytů, 10 000/3 erytrocytů). Serologické vyšetření bylo negativní (protilátky proti viru klíšťové meningoencefalitidy, viru herpes simplex hominis a *Borrelia burgdorferi*). Na MR mozku 16 dnů po změně charakteru bolestí byla zjištěna trombóza sinus sagittalis superior a sinus transversus vpravo. Cefalea odezněla během jednoho týdne při léčbě nízkomolekulárním heparinem s přechodem na warfarin. Vyšetření prokoagulačních faktorů bylo negativní.

Komentář

Lumbální punkce s následnou likvorovou hypotenzí má vliv na hemodynamiku v mozkových splavech a je rizikovým faktorem MŽT (1).

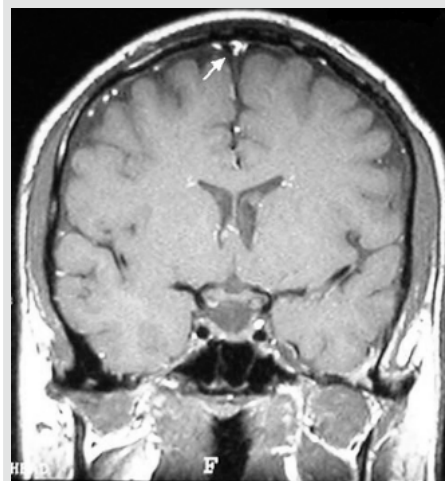
- Změna charakteru postpunkční cefaleje z ortostaticky vázané na kontinuální může být rovinným signálem vzniku MŽT.
- Bolest hlavy je přítomna u 80–90% pacientů s MŽT (2). Nejčastějším typem je difuzní progresivně se rozvíjející trvalá cefalea, neobvyklá není ani migrenózní a explozivní cefalea.

Dominujícím příznakem 2. skupiny je ložisková neurologická symptomatika, většinou doprovázená cefaleou.

Kazuistika II

Třidvacetiletý hypertonik měl týden před vznikem bolesti hlavy několikadenní průjem. K tenzní bolesti hlavy trvající od rána se přidružil odpoledne rychle vzniklý skotom celého zorného pole pravého oka, následovaný anomickou afázií a parasteziemi pravé horní končetiny. Nakonec se objevila pravostranná hemiparéza trvající dvě hodiny,

Obrázek 1. MR mozku, frontální řez, T1 vážení, nativní snímek – parciální trombóza sinus sagittalis superior (šipka)



akcentovala se difúzní cefalea a objevila se světlolachost. V laboratoři byly D-dimery 14,820 µg/l, CRP 4,8 mg/l, leukocytóza 10,8 × 10³–3 µl. Vyšetření mozkomíšního moku bylo normální. Na MR mozku byla nalezena parciální trombóza sinus sagitalis superior (obrázek 1) a kortikální edém oboustranně frontálně paramediálně. Při vyšetření prokoagulačních stavů bylo prokázáno snížení proteinu S (54%), APC rezistence 1,21 (norma 2–4) a v genetickém vyšetření heterozygocie pro faktor V Leiden. Při plné antikoagulační léčbě se sagitální splav plně rekanalizoval podle kontrolního vyšetření MR mozku po 2 měsících.

Komentář

- Zánětlivé stavy s dehydratací a terén snížené koncentrace proteinu S a Leidenská mutace zvyšují riziko mozkové žilní trombózy (14, 19).
- Počáteční manifestace připomíná migrenózní auru, avšak s některými atypiiemi oproti klasickému průběhu.
- Normální nálezy v likvoru nevylučuje MŽT.

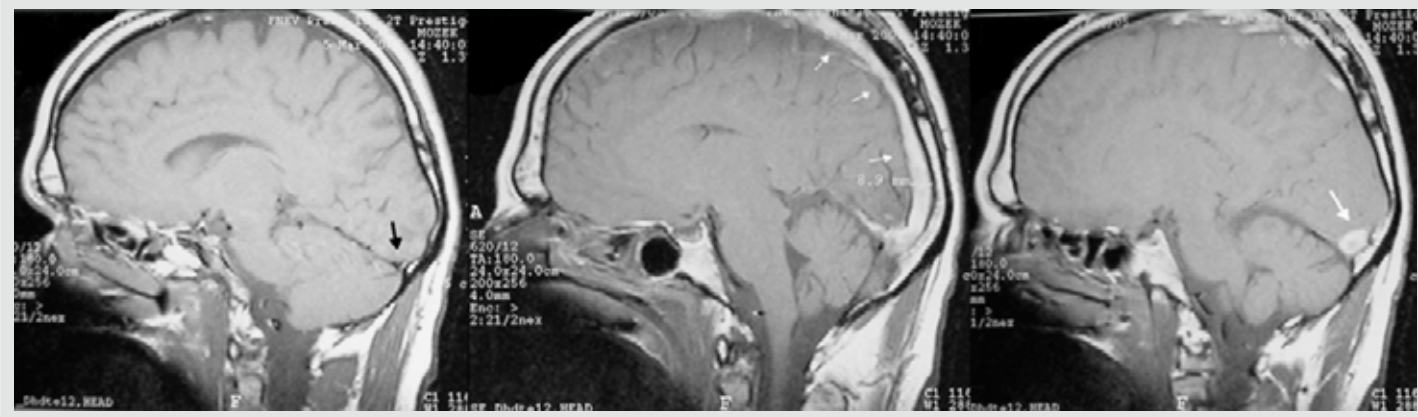
Obrázek 2. CT mozku, nativní snímek – hemoragie parieto-occipitálně vlevo + nativní hyperdensita v sinus transversus vlevo (šipka)



Obrázek 3. CT mozku, postkontrastní snímek – hemoragie parieto-occipitálně vlevo + znamení delta v sinus sagitalis superior (šipka)



Obrázek 4. MR mozku, sagitální řez, T1 vážení, nativní snímek – trombóza sinus sagitalis superior a sinus transversus vlevo (bílé šipky), vpravo normální hypointenzní signál sinus transversus (černá šipka)



Kazuistika III

U 54letého pacienta bez významného předchodí se 3 dny po ošetření zubního granulomu objevila bolest hlavy, dezorientace a lehká porucha paměti. Výsledek CT mozku byl negativní. Za 2 dny se objevil sekundárně generalizovaný epileptický záchvat s fokálním začátkem (adverse hlavy a bulbů doleva a fatická porucha). Na kontrolním CT mozku byl nález intracerebrálního krvácení parieto-occipitálně vlevo, subarachnoidální kolekce krve s maximem v levé Sylviově rýze, nativní hyperdensita v sinus transversus vlevo (obrázek 2) a postkontrastní znamení delta v sinus sagitalis superior (obrázek 3). Na panangiografii nebylo prokázáno aneurizma ani arterio-venózní malformace, nýbrž chybějící náplň sinus sagitalis superior a sinus transversus vlevo. Na MR mozku byla potvrzena trombóza těchto splavů (obrázek 4) a navíc levostranná mastoiditida. Pro postupně progredující poruchu vědomí s nutností umělé plicní ventilace byl pacient přeložen na ARO oddělení. Po nasazení plné antikoagulační léčby nízkomolekulárním heparinem

a cílené antibiotické léčbě se stav zlepšoval – po 9 dnech byl pacient spontánně ventilující. Na EEG bylo přítomno zpomalení parieto-occipitálně vlevo do pásma theta bez epileptických grafoelementů. Po 6 týdnech se na kontrolním CT mozku na místě původního hematomu nalezl absces, který byl extirpován. Po operaci přetrvávala středně těžká fatická porucha, bez senzitivního či motorického deficitu na končetinách.

Komentář

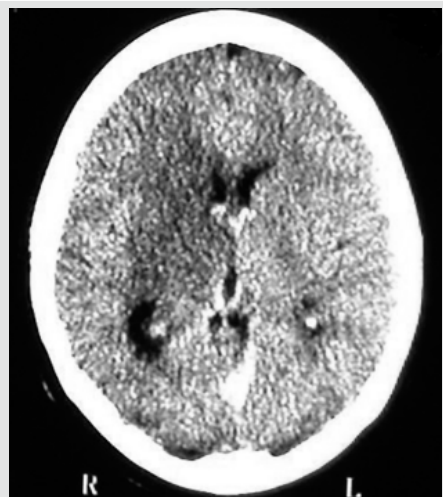
- Epileptický záchvat je v rámci MŽT přítomen u 42–79% pacientů (2).
- Přítomnost intracerebrální nebo subarachnoidální hemoragie při venózní infarctu u MŽT není kontraindikací k nasazení plné antikoagulační léčby (13).
- Při suspekci na infekční etiologii MŽT je vhodné použití širokospektré antibiototerapie s průnikem do CNS.

Třetí skupina klinické prezentace je charakterizována subakutní encefalopatií s kvalitativní i kvantitativní poruchou vědomí. Ložiskové příznaky přítom zcela chybí nebo jsou překryty poruchou vědomí.

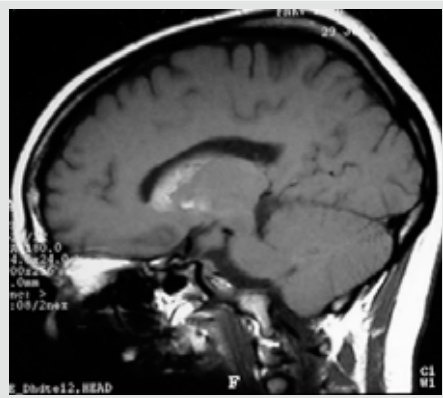
Kazuistika IV

Osmadvacetiletá pacientka užívající kombinovanou hormonální antikoncepci měla týden před vznikem neurologických obtíží bolest levého ucha s normálním ORL nálezem. Postupně se rozvinulo zhoršené soustředění, opakované zvracení, pomalejší psychomotorické tempo, časoprostorová dezorientace a lehká levostranná hemiparéza. V laboratoři byly vyšší CRP 41 mg/l a D-dimery 1990 µg/l. Na CT mozku se zobrazila hypodensita v hloubi pravé mozkové hemisféry s kompresí mozkové komory (obrázek 5). MR mozku ukázala kromě tohoto postižení i lézi zasahující až do pravé části mezencefala. Navíc byla patrná trombóza v. cerebri interna (obrázek

Obrázek 5. CT mozku, nativní snímek, hypodenzita v bazálních gangliích a talamu vpravo



Obrázek 6. MR mozku, sagitální řez, T1 vážení, nativní snímek – trombóza vnitřní mozkové žíly



6) a v. cerebri magna (Galen) vpravo, sinus rectus a sinus transversus vlevo a mastoiditida vlevo. V mozkomíšním moku odebraném ze subokcipitální punkce byla proteinocytologická asociace (celková bílkovina 1,2 g/l, 22/3 monocytů, 50/3 polynukleárů). Plná antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem s následnou warfarinizací a antibiotická léčba cefalosporiny III. generace uzdravily dívku během dvou týdnů ad integrum. Vyšetření prokoagulačních stavů bylo negativní.

Komentář

- Trombóza splavů byla způsobena mastoiditidou. Zánětlivé procesy v oromaxilární a otogenní oblasti s šířením per continuitatem jsou příčinou MŽT asi v 10 % případů (16). Infekce je nejčastější příčinou trombózy kavernózního sinu (17).
- Prokoagulační efekt hormonální léčby estroge-ny byl již prokázán v několika studiích (6).

Diskuze

Zvýšené D-dimery mají vysokou senzitivitu trombogenních stavů. Protože však D-dimery současně patří do skupiny proteinů akutní fáze, je jejich

Tabulka 1. Nejčastější příčiny a rizikové faktory mozkové žilní trombózy

Infekční

- nitrolební: meningitida, absces
- regionální: mastoiditida, otitida, sinusitida, tonsilitida, furunkul
- generalizované: endokarditida, tuberkulóza, mycoplasma pneumonie, infekční hepatitis, aspergilosa, AIDS, aj.
- penetrující trauma hlavy

Neinfekční

- lokální: lumbální punkce, perimyelografie, durální fistuly, intracerebrální nádory, ischemické a hemoragické ikty, nitrolební operace, intervenční výkony na jugulárních žilách
- generalizované:
 - těhotenství a šestinedělí
 - hormonální léčba estroge-ny, antikoncepce
 - koagulační abnormality (deficit proteinu C, S, APC rezistence, diseminovaná koagulopatie, antifosfolipidový syndrom)
 - pooperační období
 - abnormality erytrocytů (polycytémie, paroxysmální noční hemoglobinurie), trombocytémie
 - malignity (lymfomy, leukémie, karcinom)
 - systémová onemocnění (lupus erythematosus, Wegenerova granulomatososa, arteritis gigantomalariosa)
 - sarkoidóza, Behcetova nemoc
 - dehydratace

Tabulka 2. Přehled laboratorních vyšetření při etiologickém pátrání u mozkové žilní trombózy

koagulační parametry	APTT, INR, AT III*, fibrinogen, D-dimery, protein C**, S**, APC rezistence
genetické vyšetření	mutace faktorů II (protrombin) a V (Leiden)
imunologické vyšetření	antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans, anti β2GP1), antinukleární protilátky, ANCA, elektroforéza a imuno-elektroforéza proteinů
hematologické vyšetření	
biochemické vyšetření moče a krve	krevní obraz lontogram, jaterní testy, renální funkce, močový sediment, homocystein
zánětlivé parametry	FW, CRP

*léčba heparinem ovlivňuje hladinu AT III, **léčba warfarinem má vliv na hodnoty proteinu C a S

specifita při současně probíhajících zánětlivých procesech omezená. Negativita D-dimerů ale nevylučuje MŽT, zvláště při chronickém průběhu (15).

V mozkomíšním moku pacientů s MŽT je normální nález u 10 % pacientů. U patologických nálezů je ve 2/3 případů přítomna hyperproteinorhachie a/nebo přítomnost erytrocytů, v 1/3 monocytární pleocytóza (5). Vhodné je systematické měření počátečního tlaku (v horizontální poloze je normální hodnota méně než 25 cm vodního sloupce). Lumbální punkci je potřeba provést před nasazením antikoagulační léčby.

Vyšetření MR mozku je aktuálně nejlepší metodou v diagnostice MŽT. Její výhodou je mimo standardních T1 a T2 vážených obrazů i možnost MR angiografie se zhotovením cerebrálního venogramu. MR může být falešně negativní, pokud je provedena v akutním stadiu trombózy. Vyplývá to z vývoje signálu trombu, který je izointenzní v sekvenci T1 a hypointenzní v sekvenci T2 do 3. až 5. dne (11).

CT mozku zůstává užitečným vyšetřením k vyloučení jiných akutních onemocnění mozku. Přímé znaky MŽT jsou přítomné přibližně v 1/3 případů. Nejčastěji se jedná o příznak delta (obrázek 3) po podání kontrastní látky (12), méně častá je spontánní hyperdenzita v průběhu sinu (obrázek 2) – „dense triangle“. Nepřímé znám-

ky bývají nalezeny až u 2/3 pacientů. Podezření na MŽT by měl vzbudit nález intracerebrálních hematómů, zvláště pokud jsou vícečetné a nerespektují tepenná teritoria (obrázek 2, 3). Jiným nepřímým znakem je intraparenchymová hypodenzita odpovídající edému (obrázek 5). Méně časté je postkontrastní zvýraznění falxu a tentoria.

Angiografie mozkových tepen ztratila s nástupem MR své výlučné postavení v diagnostice MŽT. Stále však zůstává nepostradatelnou metodou v případech, když i po vyšetření MR zůstávají pochybnosti. Ty se nejčastěji týkají oblasti confluens sinuum s častou asymetrií iniciálních úseku transverzálních sinů. Kromě absence náplně mozkových žil a splavů je důležitým příznakem přítomnost kortikálních kolaterálních žil.

Součástí péče v akutním stadiu je etiologické šetření (tabulka 1), jenž vedle podrobné anamnézy obsahuje laboratorní vyšetření (tabulka 2), rentgen hrudníku a při známkách regionálního zánětu ORL a stomatologické vyšetření. Protože příčina MŽT bývá často multifaktoriální, mělo by vyšetřovací schéma podle tabulky 2 být vždy úplné.

Efekt plné antikoagulační léčby MŽT byl prokázán ve 2 randomizovaných studiích (11, 7). Podobně

jako u hluboké žilní trombózy dolních končetin je doporučeno nasazení i.v. heparinu kontinuálně nebo nízkomolekulárního heparinu s pravidelným sledováním koagulačních parametrů (APTT u heparinu, protilátky proti faktoru Xa u nízkomolekulárního heparinů). U pacientů s rozsáhlou trombózou, jejichž klinický stav se nezlepší po zahájení plně antikoagulační léčby se zvažuje provedení lokální trombolytické léčby (6, 16). Po stabilizaci klinického stavu se volí přechod na warfarin s cílovým INR 2-3. Délka této léčby není oficiálně doporučena, ale většinou se ponechává 6 měsíců v případě časově omezené příčiny (infekce, šestinedělí, likvorová hypotenze, aj.). Pokud je jako příčina zjištěn prokoagulační stav, je doporučována dlouhodobá antikoagulační léčba (3).

V symptomatické léčbě je plně indikované nasazení antiepileptické léčby již po prvním sym-

ptomatickém epileptickém záchvatu. Někteří autoři udávají systematické použití antiepileptik u pacientů s MŽT (2).

Postupy ke snížení intrakraniálního tlaku zahrnují široké spektrum prostředků od osmoticky účinných látek až po barbiturátové kóma a likvorovou derivaci. Zvolený postup je individuálně závislý na stupni postižení a terapeutických možnostech pracoviště. V případě izolované intrakraniální hypertenze, zvláště pokud jsou přítomny zrakové výpadky, je metodou volby evakuační punkce. Ta musí být, stejně jako diagnostická lumbální punkce, provedena ještě před zahájením antikoagulační léčby.

Souhrnem je možné říci, že diagnóza žilního intrakraniálního postižení je obtížnější než tepenných

mozkových příhod. Atypická bolest hlavy a kontext rizikových protrombofilních stavů je podle našich zkušeností indikací k časnému provedení senzitivního morfologického vyšetření. Časové kritérium je stejně jako u arteriálních iktů důležité z hlediska terapeutické intervence. Heslo „time is brain“ není prázdnou floskulí, ale univerzálním přístupem v celé cerebrovaskulární medicíně. Proto časná diagnóza MŽT je prvním krokem k úspěšné léčbě, dříve často fatálního onemocnění.

*Práce je příspěvkem k výzkumnému záměru
MŠM 0021620816.*

MUDr. Tomáš Peisker

Neurologická klinika 3. LF a FN Královské Vinohrady UK
Šrobárova 50, 110 00 Praha 10
e-mail: peisker@fnkv.cz

Literatura:

1. Aidi S, Chaunu MP, Biouse V, et al. Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticoids. *Headache* 39: 559, 1999.
2. Boussier MG. Cerebral Venous Thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000; 247: 252–258.
3. Boussier MG, Russell RR. Cerebral Venous Thrombosis. London, WB Saunders, 1997.
4. Buonanno FS, Moody DM, Ball RM. CT scan findings in cerebral sinovenous occlusion. *Neurology* 1982; 12: 288.
5. Canhao P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, et al. International study on cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11(suppl 4): 31.
6. Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 159–66.
7. De Bruijn SF, Stam J. Randomized placebo controlled trial of anticoagulant treatment with lowmolecular weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484.
8. De Bruijn SF, Stam J, Koopman MMW, et al. Case-control study of risk of cerebral venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998; 316: 589.
9. Dormond D, Anxionnat R, Evrard S, et al. MRI in cerebral venous thrombosis. *J Neuroradiol* 1994; 21: 81.
10. Ebricht JR, Pace MT, Nazis AF. Septic thrombosis of the cavernous sinuses. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2671–6.
11. Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597.
12. Feitová V, Pažourková M, et al. Trombóza intrakraniálních žil a splavů. *Čes Radiol* 1998; 5: 286–9.
13. Fink JN, Mc Auley. Safety of anticoagulation for cerebral venous thrombosis associated with intracerebral hematoma. *Neurology* 2001; 57: 1138.
14. Krayenbühl H. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1967; 14: 1.
15. Lalive PH, de Moerloose et al.: Is measurement of D-dimer useful in the diagnosis of cerebral venous thrombosis? *Neurology* 2003; 61: 1057–60.
16. Procházka V, Procházka M, Rajner J, et al. Mozková žilní trombóza indukovaná hormonální antikoncepcí léčená přímou katéetrovou trombolýzou. *Kap z Kardiol* 2005; 7: 94–8.
17. Tehindrazanarivelo AD, Evrard S, Schaison M, et al. Prospective study of cerebral sinus venous thrombosis in patients presenting with benign intracranial hypertension. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 22.
18. Villringer A, Boussier MG, Einhäupl KM. Cerebral sinus venous thrombosis. In Hacke W (ed): *Neurocritical care*, vol 1. Berlin, Springer-Verlag 1994, 654 s.
19. Weih M, Vetter B, Ziemer S, et al. Increased rate of factor V Leiden mutation in patients with cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 1998; 245: 149.