

Zakrzepica naczyń żylnych mózgu – opis dwóch przypadków

Ewa Łuksza¹, Izabela Łapuć¹, Anna Syta-Krzyżanowska², Janusz Kłoczko¹

¹Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń, Poradnia Angiologiczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Oddział Neurologii i Pododdział Udarowy Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej,
Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Zakrzepica zatok/żył mózgu (CVT) stanowi trudny problem diagnostyczny, rozpoznaje się ją znacznie rzadziej niż zakrzepicę tętniczą (0,5–1% wszystkich udarów mózgu). Występuje głównie u ludzi młodych, w szczególności u kobiet (75%). Do rozwoju CVT predysponują liczne i różnorodne czynniki, takie jak trombofilia, infekcje, urazy, odwodnienie, ciąża czy stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Najczęstszym niespecyficznym objawem zgłaszanym przez pacjentów jest ból głowy. Ponadto dość często u chorych z CVT stwierdza się ogniskowe objawy neurologiczne, napady padaczkowe oraz objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Mimo znacznego postępu badań diagnostycznych, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat głównie w diagnostyce obrazowej, rozpoznanie CVT nadal jest wyzwaniem diagnostycznym. Nieleczona CVT może być przyczyną postępujących zaburzeń neurologicznych i często prowadzi do poważnych powikłań.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 217–223

Słowa kluczowe: zakrzepica żył i zatok mózgu, udar mózgu, czynniki ryzyka

Wprowadzenie

Zakrzepica żył/zatok mózgu (CVT, *cerebral vein thrombosis*), nazywana również udarem żylnym, jest dość rzadko rozpoznawaną chorobą i stanowi 0,5–1% wszystkich udarów mózgu. Zakrzepica

żył/zatok mózgu występuje najczęściej u ludzi młodych, głównie u kobiet (75% przypadków). Ze względu na różnorodną, niekiedy niejednoznaczoną symptomatologię rozpoznanie CVT często stanowi skomplikowany problem diagnostyczny. Heterogenność przyczyn prowadzących do zakrzepicy naczyń mózgu wpływa na jej przebieg oraz różnice w rokowaniu. W ostatnich latach ze względu na zwiększoną dostępność badań obrazowych mózgu CVT jest coraz częściej rozpoznawana i skutecznie leczona.

W większości przypadków CVT manifestuje się nagłym wystąpieniem objawów neurologicznych. Jednak u niektórych chorych występuje przebieg skąpoobjawowy i niespecyficzny, co znacznie utrudnia ustalenie prawidłowego rozpoznania [1, 2]. W tej grupie chorych najczęstszym objawem są napadowe bóle głowy występujące w 25–90% przypadków [2–4]. Diagnostyka udaru żylnego jest prostsza, gdy dolegliwościom bólowym głowy towarzyszą typowe objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, takie jak zaburzenia świadomości, nudności, wymioty czy obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (widoczne w badaniu okulistycznym lub obrazowym mózgu). U niektórych chorych występują objawy ogniskowego uszkodzenia mózgu, w tym także napady padaczkowe. Ponadto manifestacja kliniczna CVT może się różnić w zależności od lokalizacji procesu zakrzepowego — na przykład zakrzepicy zatoki jamistej często towarzyszy wytrzeszcz gałki ocznej z jej miejscową bolesnością uciskową, z obrzękiem spojówek oraz cechami uszkodzenia nerwów gałkoruchowych [2, 3]. Zmiany zakrzepowe naczyń żylnych mózgu są najczęściej stwierdzane w: zatoce strzałkowej górnej (72%), poprzecznej i esowatej (70%), prostej (15%), żyłach głębokich

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Łuksza
Klinika Hematologii z Pododdziałem Chorób Naczyń
Poradnia Angiologiczna
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok
tel. 85 74 68 230, faks 85 74 47 026
e-mail: hem@umb.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 217–223
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

mózgu (8%), zatoce jamistej (3%), żyłach korowych mózgu (2%) oraz żyłach mózdzku (2%) [5].

Ponieważ etiologia CVT jest bardzo różnorodna, a zakrzepica może rozwinąć się jako powikłanie choroby podstawowej, współistniejąc z wrodzoną i/lub nabytą trombofilią, sytuacje kliniczne predysponujące do rozwoju CVT można podzielić na infekcyjne oraz nieinfekcyjne [6]. Zakrzepica żył/zatok mózgu o etiologii infekcyjnej częściej jest obserwowana u dzieci, a predysponują do niej:

- miejscowe procesy zapalne — między innymi zakażenia ucha środkowego i wewnętrznego, ropne zakażenia skóry twarzy i nosa, ogniska zapalne okołozębowe, zapalenie zatok obocznych nosa, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych;
 - infekcje w narządach odległych z wysiewem drobnoustrojów do krwiobiegu — na przykład zapalenie wsierdza;
 - infekcje ogólnoustrojowe, w tym posocznica.
- Nieinfekcyjne przyczyny predysponujące do wystąpienia udaru żylnego mózgu to głównie:
- choroby nowotworowe;
 - duże zabiegi operacyjne;
 - unieruchomienie;
 - rozległe urazy wielonarządowe;
 - układowe choroby tkanki łącznej;
 - ciężkie odwodnienie;
 - zmiany hormonalne (w tym ciąża, połóg, doustna antykoncepcja);
 - chemioterapia;
 - stosowanie cewników naczyniowych;
 - inne zmiany miejscowe, takie jak izolowany uraz głowy, guzy mózgu, stan po operacjach neurochirurgicznych, stan po nakłuciu lędźwiowym [7, 8].

Do rozwoju powikłań zakrzepowych w atypowych lokalizacjach, w tym do zakrzepicy naczyń żylnych mózgu, predysponują także niektóre choroby mieloproliferacyjne, szczególnie współistniejące z mutacją *JAK2* (*Janus kinase 2*), takie jak czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna, zwłóknienie szpiku, a także nocna napadowa hemoglobinuria i zakrzepowa plamica małopłytkowa. U niektórych chorych z CVT występują wrodzone zaburzenia hemostazy (stwierdzone u ok. 5% populacji ogólnej) predysponujące do rozwoju procesów zakrzepowych. Są to tak zwane trombofilie wrodzone, czyli niedobory naturalnych inhibitorów krzepnięcia krwi (antytrombiny III, białka C i białka S), mutacje typu Leiden genu czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny oraz mutacja genu *MTHFR* (wariant 677TT genu

reduktazy metyleno-tetra-hydrofolianowej). Nabytą skłonność do zakrzepicy obserwuje się w zespole antyfosfolipidowym, małopłytkowości poheparynowej (HIT, *heparin induced thrombocytopenia*), zespole nerczycowym, zespole wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) oraz hiperhomocysteinemii. Mimo mnogości czynników predysponujących do wystąpienia CVT u niektórych pacjentów etiologia choroby nie jest ustalona [2, 7, 8].

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Pacjentka w wieku 39 lat, z zawodu pielęgniarka, została przyjęta 8 listopada 2012 roku na oddział neurologii z powodu nagłej, pierwszorazowej utraty przytomności z towarzyszącymi uogólnionymi drgawkami. Chora cierpiała na wieloletnią niedokrwistość z powodu niedoboru żelaza spowodowaną obfitymi miesiączkami, była leczona przewlekle doustnymi preparatami żelaza oraz przez około miesiąc poprzedzający hospitalizację — doustnymi lekami hormonalnymi w celu normalizacji krwawień miesięcznych. Ponadto w wywiadzie chora podawała przebyty w sierpniu 2012 roku stan zapalny zęba ósmego, powikłany naciekiem ropnym, początkowo leczony niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz antybiotykoterapią, a we wrześniu 2012 roku wykonano ekstrakcję chirurgiczną zmienionego zapalnie zęba. Dodatkowo w okresie poprzedzającym zachorowanie — w sierpniu 2012 roku wystąpiło ukąszenie przez kleszcza.

Podczas hospitalizacji na oddziale neurologii u chorej obserwowano gorączkę do 39°C z towarzyszącymi bólami głowy, splątaniem, pobudzeniem psychoruchowym oraz drżeniem mięśni (głównie kończyn dolnych). Wykonane badania obrazowe tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) oraz rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy nie wykazały zmian ogniskowych w mózgu. W badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono jedynie nieznacznie podwyższone stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym do 60 mg/dl (norma 10–40 mg/dl), badanie serologiczne w kierunku boreliozy było ujemne. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię (ceftriakson, metronidazol), leki przeciwwirusowe (acyklovir) oraz przeciwobrzękowe (mannitol, deksametazon) i chorą przekazano z podejrzeniem zapalenia mózgu do kliniki neuroinfekcji w celu dalszej diagnostyki oraz kontynuacji leczenia. Podczas hospitalizacji

w klinice neuroinfekcji (12–26 listopada 2012 r.) gorączka utrzymywała się do 39°C z towarzyszącym spowolnieniem psychoruchowym. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) stwierdzono nieprawidłowy zapis: obecność niewielkiego stopnia zmian w odprowadzeniach skroniowych, zwłaszcza tylnoskroniowych, pod postacią spowolnienia, dezorganizacji i obniżenia reaktywności czynności podstawowej. W badaniach dodatkowych z odchyień od normy stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie D-dimerów 950 $\mu\text{g/l}$ (norma 500 $\mu\text{g/l}$), obecność zmian zapalnych w badaniu radiologicznym (RTG) zatok obocznych nosa, badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego w normie, również badanie reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) płynu mózgowo-rdzeniowego na obecności DNA wirusa opryszczki pospolitej (HSV, *herpes simplex virus*) było prawidłowe. Biorąc pod uwagę całościowy obraz kliniczny, utrzymano rozpoznanie zapalenia mózgu, a pacjentkę w stanie klinicznej poprawy wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji stosowania antybiotykoterapii oraz leków przeciwwirusowych.

Chora była ponownie hospitalizowana w klinice neuroinfekcji 4–6 lutego 2013 roku z powodu pogorszenia samopoczucia — zgłaszała uczucie ogólnego rozbicia oraz okresowe drżenia całego ciała. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono odchyień od stanu prawidłowego, w leczeniu zastosowano preparat winpocetyny 3 razy po 1 tabletkę.

Kolejna hospitalizacja na oddziale neurologii odbyła się 7 kwietnia 2013 roku. Przy przyjęciu chora była w stanie ogólnym ciężkim, nieprzytomna z nawracającymi uogólnionymi napadami padaczkowymi. W badaniu przedmiotowym z istotnych odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono: oczopląs poziomy, objawy piramidowe po prawej stronie, objawy oponowe ujemne, temperaturę 38°C, w elektrokardiogramie (EKG) stwierdzono tachykardię zatokową do 122/min. W badaniach pomocniczych z odchyień od normy wykazano w płynie mózgowo-rdzeniowym podwyższoną cytozę (9 komórek/ μl) oraz stężenie białka (121 mg/dl). W badaniu MRI głowy (ryc. 1) nie wykazano zmian ogniskowych w strukturach mózgowia, w wenogramie stwierdzono brak sygnału z zatoki poprzecznej lewej, żyły szyjnej lewej w jej górnym odcinku oraz zwężenie zatoki esowatej. W zapisie EEG były widoczne grupy fal wolnych delta z tendencją do uogólniania się. Podczas hospitalizacji chora zgłaszała dolegliwości ze

strony zatok obocznych nosa — ból u nasady nosa, uczucie zatkania nosa oraz spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła. W badaniu laryngologicznym z 15 lutego 2013 roku stwierdzono obrzęk i zasinienie śluzówki nosa oraz obecność niewielkiej ilości śluzowej wydzieliny w przewodach nosowych. W trakcie hospitalizacji chorej włączono leczenie przeciwzakrzepowe (2 \times 0,6 ml nadroparyny), przeciwpadaczkowe (lewetiracetam, kwas walproinowy) oraz antybiotykoterapię (ceftriaxon, amikacyna), uzyskując przejściową poprawę stanu klinicznego pacjentki. Podjęto próbę włączenia doustnych leków przeciwkrzepliwych (acenocumarol), jednak ze względu na interakcje z przyjmowanymi lekami przeciwpadaczkowymi nie udało się uzyskać terapeutycznego poziomu międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). U chorej 3 marca 2013 roku wystąpił kolejny napad padaczkowy — wtórnie uogólniony, poprzedzony drętwieniem prawej kończyny górnej i dolnej, z towarzyszącymi zaburzeniami mowy, po którym utrzymywał się ponad 24-godzinny okres splątania i senności. Po zmodyfikowaniu leczenia przeciwpadaczkowego (zwiększenie dawek leków przeciwpadaczkowych) pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu z zaleceniem dalszego leczenia w poradni angiologicznej. W leczeniu ambulatoryjnym podjęto ponownie próbę włączenia doustnych leków przeciwkrzepliwych — warfaryny w dawce dobowej 20 mg z uzyskaniem terapeutycznego INR w zakresie 2–3. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami (osoba młoda, zakrzepica o nietypowej lokalizacji) wykonano badania diagnostyczne w kierunku trombofilii. W badaniach stwierdzono jedynie mutację *MTHFR* w jednym z alleli badanego genu z towarzyszącym podwyższonym stężeniem homocysteiny 19,8 $\mu\text{mol/l}$ (norma 5–12 $\mu\text{mol/l}$). Włączono leczenie kwasem foliowym oraz witaminami B6 i B12, uzyskując normalizację stężenia homocysteiny. Ze względu na utrzymujące się obfite miesiączki zalecono przyjmowanie kwasu traneksamowego i etamsylatu w trakcie krwawień miesięcznych. W czerwcu 2013 roku u chorej pojawiły się objawy zespołu depresyjnego wymagające zastosowania leczenia farmakologicznego oraz psychoterapii. W badaniach kontrolnych MRI (po 3, 6 oraz 12 miesiącach leczenia) stwierdzono tylko częściową rekanalizację naczyń żylnych. Nie odnotowano nawrotu napadów padaczkowych, zapis EEG był normie. Mimo że do rozwinięcia się CVT przyczyniły się głównie przejściowe czynniki ryzyka zakrzepicy,

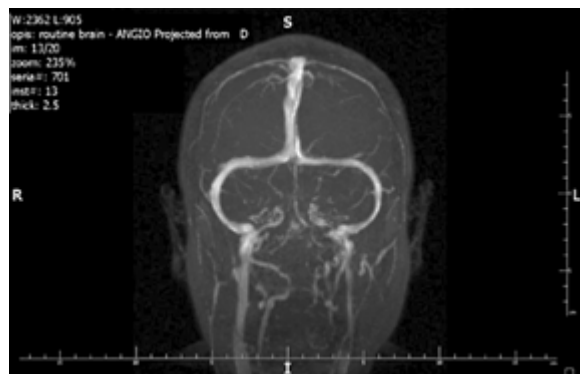


Rycina 1. Przypadek 1. Angiografia rezonansu magnetycznego głowy — brak sygnału z zatoki poprzecznej lewej, żyły szyjnej lewej w górnym odcinku oraz zwężenie zatoki esowatej

wspólnie z chorą podjęto decyzję o przewleklej antykoagulacji.

Przypadek 2.

Chora w wieku 33 lat, przyjmująca doustne środki antykoncepcyjne, zgłosiła się w lutym 2012 roku do szpitalnego oddziału ratunkowego z powodu nasilonych dolegliwości bólowych głowy. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono podwyższone ciśnienie tętnicze 155/85 mm Hg. Włączono lek hipotensyjny, uzyskując normalizację ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych głowy. Po wykonaniu badania CT głowy i wykluczeniu zmian ogniskowych mózgu pacjentkę wypisano do domu. Podczas pobytu w domu, mimo ustabilizowanego ciśnienia tętniczego, u chorej utrzymywały się bóle i zawroty głowy oraz okresowo występowały zaburzenia równowagi. W listopadzie 2012 roku do tych objawów dołączyły się zaburzenia widzenia lewego oka pod postacią mroczka w zewnętrznej części pola widzenia. Pacjentka została skierowana na oddział neurologii w celu dalszej diagnostyki. W badaniu przedmiotowym stwierdzono asymetrię fałdów nosowo-wargowych (płytszy po lewej stronie), a w badaniu okulistycznym — obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lewego oka. Angiografia rezonansu magnetycznego (angio-MR) głowy (ryc. 2) ujawniło asymetrię zatok żylnych: poprzecznej



Rycina 2. Przypadek 2. Angiografia rezonansu magnetycznego głowy — zwężenie zatoki poprzecznej i esowatej oraz żyły szyjnej wewnętrznej po stronie lewej

i esowatej, które były znacznie węższe po lewej stronie, oraz zapalne pogrubienie błony śluzowej w zatoce klinowej, zatokach szczękowych i sitowiu. Podczas hospitalizacji stosowano leczenie przeciwobrzękowe (mannitol, deksametazon), acetazolamid (2×1 tabl.) oraz heparynę drobnocząsteczkową (*nodraparinum calcicum* $1 \times 0,6$ ml), uzyskując stopniowe wycofanie się zaburzeń widzenia oraz ustąpienie obrzęku tarczy nerwu wzrokowego. Po wypisaniu ze szpitala u chorej rozpoczęto doustne leczenie przeciwkrzepliwie (warfaryna 8–10 mg), utrzymując INR w zakresie terapeutycznym między 2–3. W diagnostyce trombofilii stwierdzono mutację w jednym allelu genu *MTHFR* (przy prawidłowym stężeniu homocysteiny) oraz dodatnie miana przeciwciał przeciw B₂glikoproteinie I zarówno w klasie immunoglobuliny M (IgM), jak i IgG, stwierdzone w 2 oznaczeniach w odstępie 12 tygodni, co zgodnie z obowiązującymi zaleceniami umożliwiło rozpoznanie zespołu antyfosfolipidowego. W profilaktyce wtórnej zastosowano kwas acetylosalicylowy (1×75 mg). Po około roku leczenia u chorej rozwinęły się objawy nasilonego zespołu depresyjnego wymagające farmako- oraz psychoterapii. W kontrolnych badaniach MRI stwierdzono niecałkowitą rekanalizację zmian zakrzepowych. Po około roku leczenia przeciwkrzepliwego chorej odstawiono warfarynę, zalecono przewlekle przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 75 mg.

Omówienie

W przedstawionych przypadkach rozpoznanie CVT było skomplikowanym i wieloetapowym procesem. Dopiero podczas kolejnych hospitalizacji ustalono prawidłowe rozpoznanie CVT

oraz zastosowano odpowiednie leczenie. Biorąc pod uwagę, że zakrzepica naczyń żylnych mózgu częściej rozwija się u kobiet (75% chorych), szczególną czujność należy zachować w przypadku wystąpienia ostrych lub podostrych objawów neurologicznych u młodej osoby, zwłaszcza kobiety przyjmującej doustne środki antykoncepcyjne, będącej w ciąży lub połogu oraz u pacjentów po przebytych infekcjach uszu, zatok obocznych nosa czy ośrodkowego układu nerwowego [9]. W obu opisanych przypadkach pacjentki podawały w wywiadzie stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych oraz objawy przewlekłego zapalenia zatok. W przypadku 1 istotnymi czynnikami rozwoju zakrzepicy były także ropny stan zapalny zęba oraz możliwe zapalenie mózgu o nieustalonej przyczynie. Złożoną etiologię CVT potwierdzają wyniki badania Ferro i wsp. [10] *International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)*, w którym spośród 624 chorych z zakrzepicą naczyń żylnych mózgu u 44% stwierdzono więcej niż jeden czynnik ryzyka, u 22% rozpoznano trombofilię wrodzoną, natomiast u około 15% nie ustalono przyczyny choroby. Metodą diagnostyczną z wyboru zalecaną w zakrzepicy naczyń żylnych mózgu jest badanie MRI mózgu oraz angio-MR z oceną fazy żylniej. Istotą diagnostyki jest uwidocznienie niedrożnej zatoki bądź żyły [3]. Angiografia konwencjonalna była badaniem z wyboru w CVT przed wprowadzeniem nieinwazyjnych technik diagnostycznych. Obecnie jest stosowana tylko wtedy, gdy rozpoznanie jest niejednoznaczne [11]. Badania laboratoryjne, w tym oznaczenie D-dimerów, wydają się nieprzydatne w diagnostyce CVT ze względu na ich niską specyficzność. Potwierdzają to badania Kosinski i wsp. [12], którzy stwierdzili podwyższone D-dimery u 34 z 35 chorych z zakrzepicą naczyń żylnych mózgu, a także u 27 z 308 osób z grupy kontrolnej bez choroby zakrzepowej (czułość 97,1%, specyficzność 91,2%). Również wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego chorych z CVT są niespecyficzne. Może występować podwyższona pleocytoza (50% chorych) oraz zwiększone stężenie białka (35%) [10].

Szybkie ustalenie rozpoznania CVT umożliwia wczesne wdrożenie leczenia oraz usunięcie modyfikowalnych czynników ryzyka zakrzepicy. Terapia obejmuje przede wszystkim leczenie przeciwkrzepliwe oraz postępowanie objawowe (m.in. leczenie wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, bólu głowy, zaburzeń widzenia). Według aktualnych zaleceń w ostrej fazie wskazane jest

leczenie heparyną (drobnocząsteczkową bądź niefrakcjonowaną) w pełnej dawce leczniczej [3, 13–16]. Przeprowadzono dwa niewielkie, randomizowane badania kliniczne chorych z CVT z grupą kontrolną, która nie otrzymywała leczenia. Metaanaliza tych badań (łącznie 79 chorych) wykazała zmniejszenie ryzyka zgonu i ciężkiej niesprawności u pacjentów leczonych heparyną w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo w ostrej fazie choroby. W obu przedstawionych badaniach heparynę niefrakcjonowaną stosowano przez tydzień, przez kolejne 3 tygodnie podawano heparynę drobnocząsteczkową, a następnie stosowano doustne leki przeciwkrzepliwe [16, 17]. Podsumowując wyniki badań klinicznych chorych z CVT, w których stosowano leczenie przeciwkrzepliwe przez 3–6 miesięcy, u 82,5% pacjentów stwierdzono częściową lub całkowitą rekanalizację naczyń [18, 19]. Największy odsetek rekanalizacji obserwowano u pacjentów z zakrzepicą żył mózgu oraz zatok jamistych. Wykazano także, że leczenie heparyną jest bezpieczne niezależnie od współwystępowania ognisk krwotocznych w mózgu [20]. Długość leczenia w fazie przewlekłej CVT zależy od czynników wywołujących chorobę i powinna być ustalana indywidualnie [21–23]. W przypadku przemijających czynników ryzyka zakrzepicy leczenie doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi powinno trwać 3–6 miesięcy, natomiast w przypadku zakrzepicy idiopatycznej oraz współistnieniu trombofilii średniego ryzyka — 6–12 miesięcy. Według zaleceń u chorych z nawracającą zakrzepicą, obciążonych licznymi czynnikami ryzyka, trombofilią dużego ryzyka lub też złożonymi defektami krzepnięcia czas leczenia nie jest określony i zwykle powinno ono trwać do końca życia. Wskazane jest utrzymywanie terapeutycznego INR w zakresie 2–3 [3].

Hiperhomocysteinemia jest jednym z czynników ryzyka zakrzepicy żył głębokich oraz udaru niedokrwiennego mózgu, natomiast jej rola w zakrzepicy żylnych mózgu jest niejednoznaczna. Martinelli i wsp. [24] zaobserwowali, że niskie stężenie kwasu foliowego i genotyp MTHFR nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju CVT, niezależnie od stężenia homocysteiny. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami u jednej z opisanych chorych, u której stwierdzono podwyższone stężenie homocysteiny, podawano witaminy B6 i B12 oraz kwas foliowy.

U chorych w ostrym okresie zakrzepicy i w ciężkim stanie klinicznym można rozważyć zastosowanie leczenia trombolitycznego i/lub mechanicznego

usunięcia zakrzepu [3]. Istnieją pojedyncze doniesienia na temat skuteczności takiego postępowania, jednak nie należy ich traktować jako zaleceń ze względu na obserwowane liczne powikłania krwotoczne [3, 25]. Po leczeniu trombolitycznym rekanalizację stwierdza się u większego odsetka chorych w porównaniu z leczeniem heparyną. W jednym z badań Canhão i wsp. [26] w grupie 182 chorych z CVT: 27 chorych było leczonych endowaskularną trombolizą, rekanalizację stwierdzono u 26 (96%), natomiast u 4 wystąpiło krwawienie mózgowe, a jeden pacjent zmarł [26]. Jak widać, skuteczność trombolizy jest duża — potwierdza to również opis przypadku 15-letniej chorej, u której stosowano chemioterapię z powodu niezłazniczego chłoniaka T-komórkowego. Po rozpoznaniu zakrzepicy zatoki poprzecznej prawej oraz strzałkowej mózgu chorej włączono jednocześnie leczenie trombolityczne (rekombinowane tkankowe aktywatory plazminogenu) i przeciwzakrzepowe — heparyną niefrakcjonowaną — podawane przez 96 godzin, następnie stosowano lecznicze dawki heparyny drobnocząsteczkowej. W kontrolnym badaniu MRI w 8. dobie wykazano całkowitą rekanalizację, pacjentka nie zgłaszała także żadnych dolegliwości [25]. U chorej objawy CVT (ból głowy, napady padaczkowe) pojawiły się w trakcie hospitalizacji, co umożliwiło szybkie ustalenie prawidłowego rozpoznania oraz zastosowanie leczenia trombolitycznego, którego efekty są najlepsze w świeżych incydentach zakrzepowych. Należy jednak podkreślić, że u wielu pacjentów obserwuje się poprawę kliniczną mimo braku rekanalizacji naczynia z zakrzepicą. W obu opisanych przypadkach w wykonanych kontrolnych badaniach MRI stwierdzono jedynie częściowe rekanalizacje.

U około 20% chorych z CVT występują objawy związane ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. W odróżnieniu od typowego leczenia przeciwobrzękowego u chorych z CVT nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów. W badaniu ISCVT wykazano, że w leczeniu CVT glikokortykosteroidy są nie tylko nieskuteczne, ale mogą być także szkodliwe, gdyż zwiększają krzepliwość [27]. Brakuje natomiast jednoznacznych danych co do skuteczności stosowania leków osmotycznych, prawdopodobnie utrudniony odpływ żylny opóźnia ich eliminację z ustroju i może przyczyniać się do ich kumulacji w organizmie. Chorzy z CVT z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego i postępującą utratą wzroku wymagają intensyfikacji leczenia, zastosowania acetazolamidu, a w niektórych przypadkach należy

rozważyć wskazania do chirurgicznego odbarczenia nerwu wzrokowego oraz założenia układu zastawkowego oponowo-otrzewnowego. W drugim opisanym przypadku, w którym stwierdzono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w leczeniu stosowano acetazolamid.

Jeżeli w CVT dojdzie do uszkodzenia parenchymy, jego następstwem mogą być ogniskowe objawy neurologiczne, a także występuje duże ryzyko drgań oraz zaburzeń świadomości. Napady padaczkowe w CVT są częściej obserwowane u dzieci — u 48% (u 71% noworodków), natomiast u dorosłych występują u około 37% [28, 29]. Po pierwszym napadzie padaczkowym zalecane jest włączenie leczenia przeciwpadaczkowego, natomiast nie powinno się stosować pierwotnej profilaktyki farmakologicznej (leki przeciwpadaczkowe) [3, 30]. W przypadku CVT o podłożu infekcyjnym stosuje się antybiotykoterapię o szerokim spektrum oraz w zależności od lokalizacji zakrzepicy ewentualne chirurgiczne leczenie ognisk zapalnych. U ponad 70% pacjentów z CVT uzyskuje się regresję zmian zakrzepowych oraz ustąpienie objawów choroby, natomiast zgony obserwuje się u 10–30% chorych (średnio 15%) i najczęściej są one wynikiem obrzęku mózgu oraz współistniejących innych, źle rokujących schorzeń [3, 31–33]. Po przebytej CVT trwałe ogniskowe deficyty neurologiczne występują u 6–20% chorych, napady padaczkowe — u 5–11%, a nawroty zakrzepicy w 2–15% przypadków (częściej u mężczyzn) [5]. Mimo dość dobrego rokowania u około połowy pacjentów z CVT obserwuje się zaburzenia depresyjne, nerwicowe, poznawcze oraz zaburzenia mowy [34]. Przedstawione przypadki potwierdzają, że objawy kliniczne zakrzepicy żył i zatok mózgu są mało charakterystyczne, a w procesie diagnostycznym konieczna jest współpraca lekarzy różnych specjalności.

PIŚMIENNICTWO

1. Crassard I., Bousser M.G. Headache in patients with cerebral venous thrombosis. *Rev. Neurol.* 2005; 161: 706–708.
2. Perenc A. Ból głowy jako objaw wewnątrzczaszkowej zakrzepicy żyłnej. *Udar Mózgu* 2011; 13: 22–27.
3. Saposnic G., Barinagarmenteria F., Brown R.D. i wsp. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke* 2011; 42: 1158–1192.
4. Wealch K.M. Headache in emergency room. *The headache.* Williams & Wilkins, Lippincott 2000: 993–1000.
5. Rajewski P., Książkiewicz B. Zakrzepica żył i zatok mózgu. *Udar Mózgu* 2010; 12: 47–50.
6. Boncoraglio G., Carriero M.R., Chiapparini L. i wsp. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 405–409.
7. Stam J., de Bruijn S.F.T.M., de Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 2003; 34: 1054–1055.

8. Ferro J.M. Causes, predictors of death, and antithrombotic treatment in cerebral venous thrombosis. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2006; 4: 732–733.
9. Dentali F., Poli D., Scoditti U. i wsp. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 1297–1302.
10. Ferro J.M., Canhão P., Stam J., Bousser M.G., Barinagarrementeria F.; 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: 664–702.
11. Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J. Neurolog.* 2000; 247: 252–258.
12. Kosinski C.M., Mull M., Schwarz M. i wsp. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35: 2820–2825.
13. Einhäupl K., Stam J., Bousser M.G. i wsp. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1229–1235.
14. Coutinho J.M., Ferro J.M., Canhão P. i wsp. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41: 2575–2580.
15. Einhäupl K., Stam J., Bousser M.G. i wsp. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1229–1235.
16. Einhäupl K.M., Villringer A., Meister W. i wsp. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597–600.
17. De Bruijn S.F., Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–488.
18. Stolz E., Trittmacher S., Rahimi A. i wsp. Influence of recanalisation on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2004; 35: 544–547.
19. Baumgartner R.W., Studer A., Arnold M. i wsp. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 459–461.
20. Stam J., de Bruijn S., de Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 2003; 34: 1054–1055.
21. Bousser M.G., Ferro J.M. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 162–170.
22. Heckmann J.G., Tomandl B., Erbguth F. i wsp. Cerebral vein thrombosis and prothrombin gene (G 20210A) mutation. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2001; 103: 191–193.
23. Coutinho J.M., Ferro J.M., Canhão P. i wsp. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41: 2575–2580.
24. Martinelli I., Battaglioli T., Pedotti P. i wsp. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 102: 1363–1366.
25. Maloney E., Ociepa T., Kamieńska E. i wsp. Zakrzepica zatok żylnych mózgu w przebiegu leczenia 15-letniej pacjentki z niezmiernym chłoniakiem złośliwym T-komórkowym — opis przypadku. *Med. Wiek. Rozw.* 2008; 12: 1082–1086.
26. Canhão P., Falcão F., Ferro J.M. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 15: 159–166.
27. Canhão P., Cortesao A., Cabral M.I. i wsp.; ISCVT Investigators. Are steroid useful to treat cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2008; 39: 105–110.
28. De Veber G., Andrew M., Adams C. i wsp.; Canadian Pediatric Ischemic Stroke Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N. Eng. J. Med.* 2001; 345: 417–423.
29. Ameri A., Bousser M.G. Cerebral venous thrombosis. *Neurol. Clin.* 1992; 10: 87–111.
30. Masuhr F., Busch M., Amberger N. i wsp. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 852–856.
31. Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv. Neurol.* 2003; 92: 225–232.
32. Gibbons R.J., Smith S., Antman E. American College of Cardiology. American Heart Association clinical practice guidelines. Part I: where do they come from? *Circulation* 2003; 107: 2979–2986.
33. Canhão P., Ferro J.M., Lindgren A.G. i wsp. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005; 35: 664–670.
34. Masuhr F., Mehraein S. Cerebral venous and sinus thrombosis: patients with a fatal outcome during intravenous dose-adjusted heparin treatment. *Neurocrit. Care* 2004; 1: 355–361.