

Smegenų veninių ančių ir venų trombozės diagnostika ir gydymas

Metodinės rekomendacijos

K.Ryliškienė

VU Neurologijos ir neurochirurgijos klinika
VUL SK Neurologijos centras



- Labai reta liga, 80-90% puikios ir geros išeitys
- Dažnis? Tiksliesni dgn. metodai – kuris geriausias?
- UH, MMMH, NAK, trombolizė, trombektomija – koks trombozės gydymas efektyviausias?
- Trombozės gydymo saugumas – nėštumas, anemija, ICK?
- IKH gydymas – gliukokortikoidai?
- Ar reikalinga traukulių profilaktika?
- Kokių ir kada ieškoti trombozės priežasčių?

Nauji duomenys

- Bushnell Ch, McCullough L, Awad I, et al. Guidelines for prevention of stroke in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:1545-88.
- Bushnell Ch, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2014; 20 (2): 335-51.
- Coutinho J, de Bruijn S, de Veber G, et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane review. The Cochrane Library* 2011; 8: 1-18.
- Coutinho J, Zuurbier S, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis. A systematic review. *Stroke* 2014; 45: 1138-41.
- Einhaupl K, Stam J, Bousse MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1229-35.
- Ferro J, Crassard I, Coutinho J, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis. A multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011; 42: 2825-31.
- Kernan W, Ovbiagele B, Black H, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45; 2160-236.
- Lobo s, Ferro J, Barinagarrementeria F, et al. Shunting in acute cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 38-42.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.
- Viegas LD, Stolz E, Canhao P, et al. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 43-50.

Epidemiologija

- Retas susirgimas:
 - 3-5/1 mln. suaugusiųjų per metus, 75% moterys
 - 7/1 mln. vaikų per metus, 43% naujagimiai
- 0,5-1% insulto priežasčių, 5% intracerebrinių hemoragijų priežasčių
- Maksimalus sergamumas 20 - 40 m.
- 80-90 % gera prognozė

Rizikos veiksnys	Paplitimas, %	Veiksnių pobūdis
Trombofilija	34,1	Lėtinis
Nėštumas ir gimdymas*	21,0	Laikinas
Hormoninė kontracepcija/pakaitinė hormonų terapija*	54,3	Laikinas
Vaistai ir cheminės medžiagos (litis, vitaminas A, intraveninis imunoglobulinas, sintetiniai androgenai, amfetamino darinys <i>Ecstasy</i>)	7,5	Laikinas
Navikai - lokalus suspaudimas - hiperkoaguliacija - chemoterapija (tamoksifenas)	6,0 moterims, 11,0 vyrams	Laikinas ar lėtinis
Infekcija - lokali (akies, ausies, prienosinių ančių, burnos, veido, kaklo) - sepsis	10,0 moterims, 21,0 vyrams, 47,0-74,0 vaikams	Laikinas

Rizikos veiksnys	Paplitimas, %	Veiksnių pobūdis
Mechaniniai - penetruojanti galvos smegenų trauma - neurochirurginės operacijos - jungo venos kateterizavimas - juosmeninė punkcija	4,5 1,9	Laikinas
Dehidratacija	Nėra nustatytas, 10 kartų dažniau vaikams nei suaugusiems ligoniams	Laikinas
Hematologiniai susirgimai - paroksizminė hemoglobinurija - geležies stokos anemija - trombocitopenija - policitemija	12,0	Lėtinis
Sisteminės ligos ar būklės - sisteminė raudonoji vilkligė - Behcet'o liga - uždegiminės žarnų ligos - skydliaukės ligos - nefrozinis sindromas - sarkoidozė - kitos	7,8 1,0 1,0 1,6 1,7 0,6 0,2 1,7	Lėtinis
Nenustatyti rizikos veiksniai	8,0 moterims, 25,0 vyrams, <0,5 vaikams	

Rizikos veiksnių sunkumas

■	Hormoninė kontracepcija - OR susirgti tromboze	22
■	Trombofilijos	
—	Didelės rizikos (AT, PS, PC deficitas)	12
—	Vidutinės rizikos (AFS, FVL, PTM)	6
—	+ hormoninė kontracepcija	50
—	Mažos rizikos (hiperhomocisteinemia)	3-4

VUL SK 2002-2013



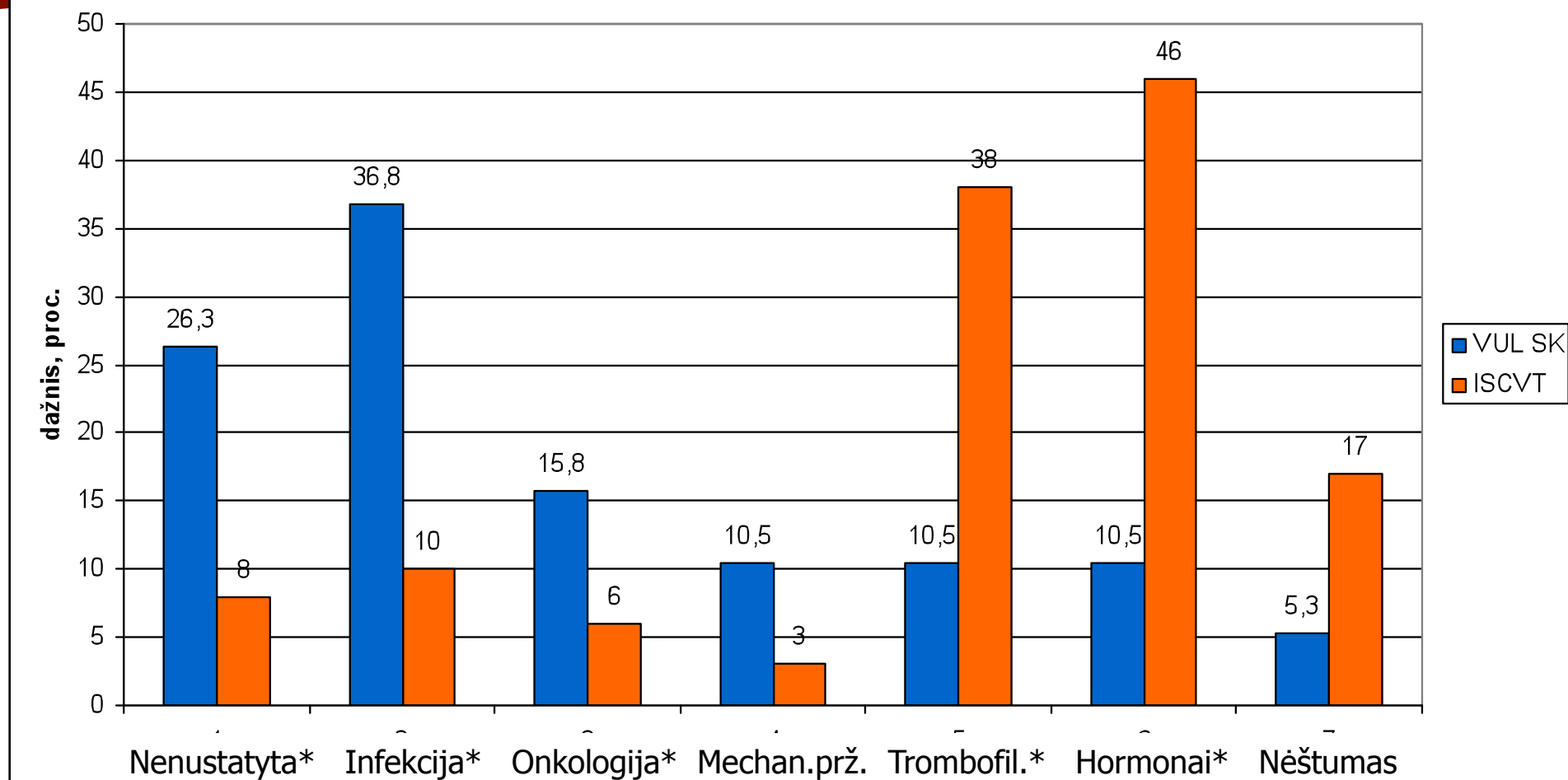
- Retrospektyvinis tyrimas, atrankos kriterijus – dgn. patvirtinta MRV/KTV
- N=31 ligonis, amžius $48,0 \pm 20,6$ m.
- Mirtingumas per 6 mėn. N=3 (9,67%), ♀ N=1 (5,00%), ♂ N=2 (18,18%)
- VUL SK moterys 64,5 %, amžiaus mediana 44 m.
- ISCVT moterys 74,5 %, amžiaus mediana 34 m.

Justinas Bacevičius

VUL SK 2002-2013



Trombozės priežastys, moterys



Justinas Bacevičius

Klinikiniai simptomai

- 50-60% eiga poūmė – progresavimas 2 d.-1 mėn.
- 20-10% ūminė ~ SAH
- <10% progresuoja > 2 mėn.

- Simptomų įvairovė
 - Lokalizacija
 - Kolateralinė kraujotaka
 - Trombozės kilmė
 - Ligonio amžius

Trombozēs lokalizācija

Cortical veins 17%

Posterior frontal vein

Trolar vein

Anterior frontal vein

Superior sagittal sinus
62%

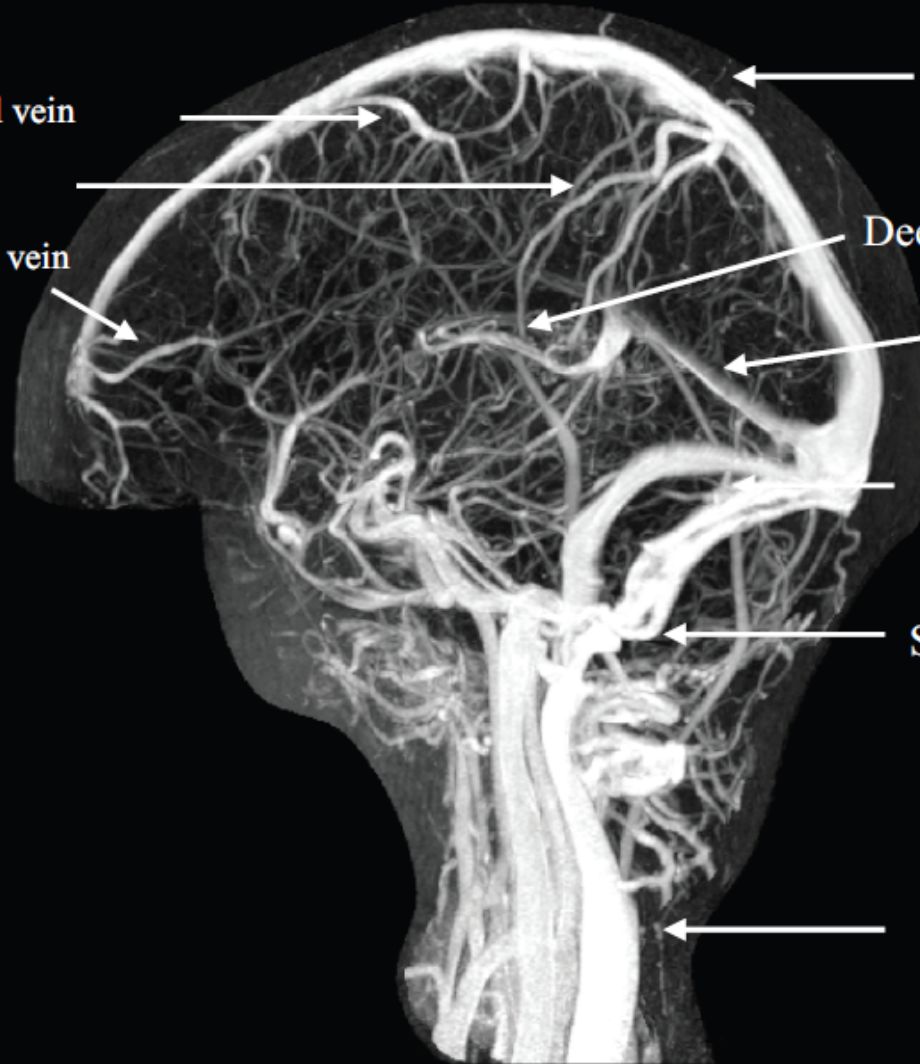
Deep venous system 11%

Straight sinus
18%

Transverse (lateral)
sinus 41-45%

Sigmoid sinus

Internal Jugular
12%



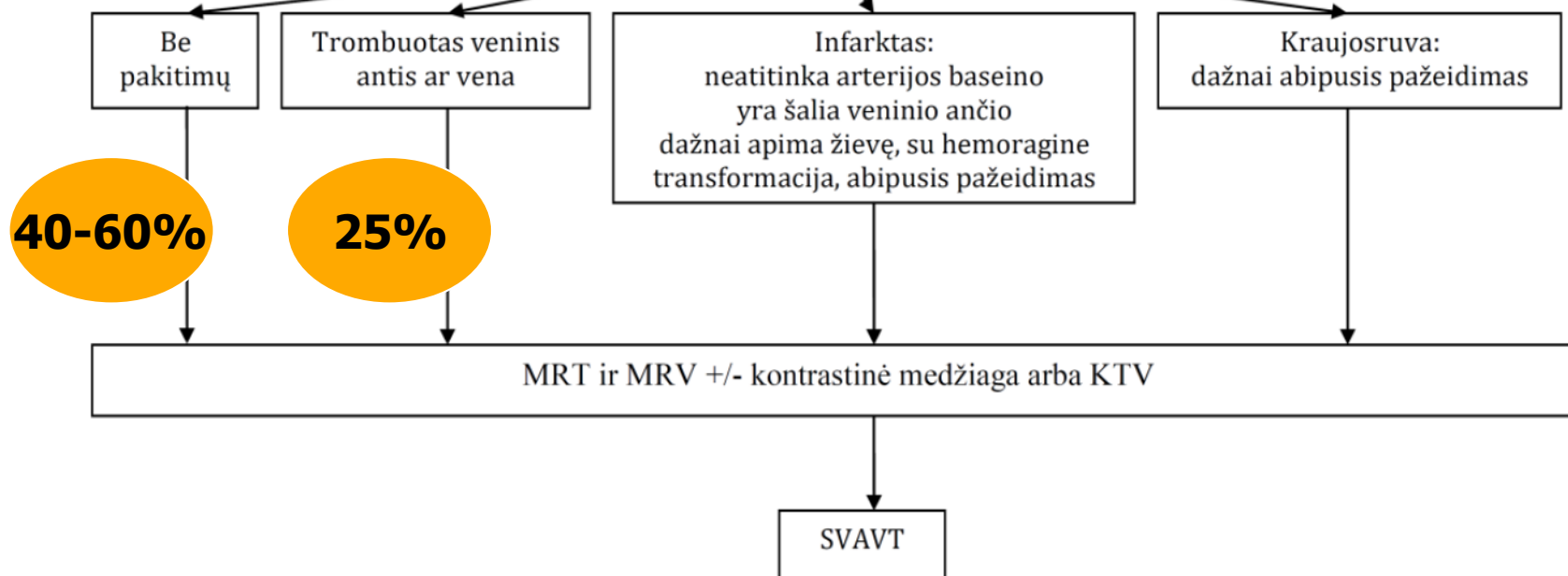
Klinikiniai sindromai

- 25% izoliuota IKH su galvos skausmu be papiledemos
- 25% IKH su galvos skausmu ir papiledema
- 30-80% galvos skausmas + židininiai simptomai (parezės/traukuliai/galviniai nervai)
- 10-20 % sąmonės sutrikimas ir neuropsichiatriniai simptomai be židininųjų neurologinių simptomų
- <2% akytojo ančio sindromas

Diagnostika

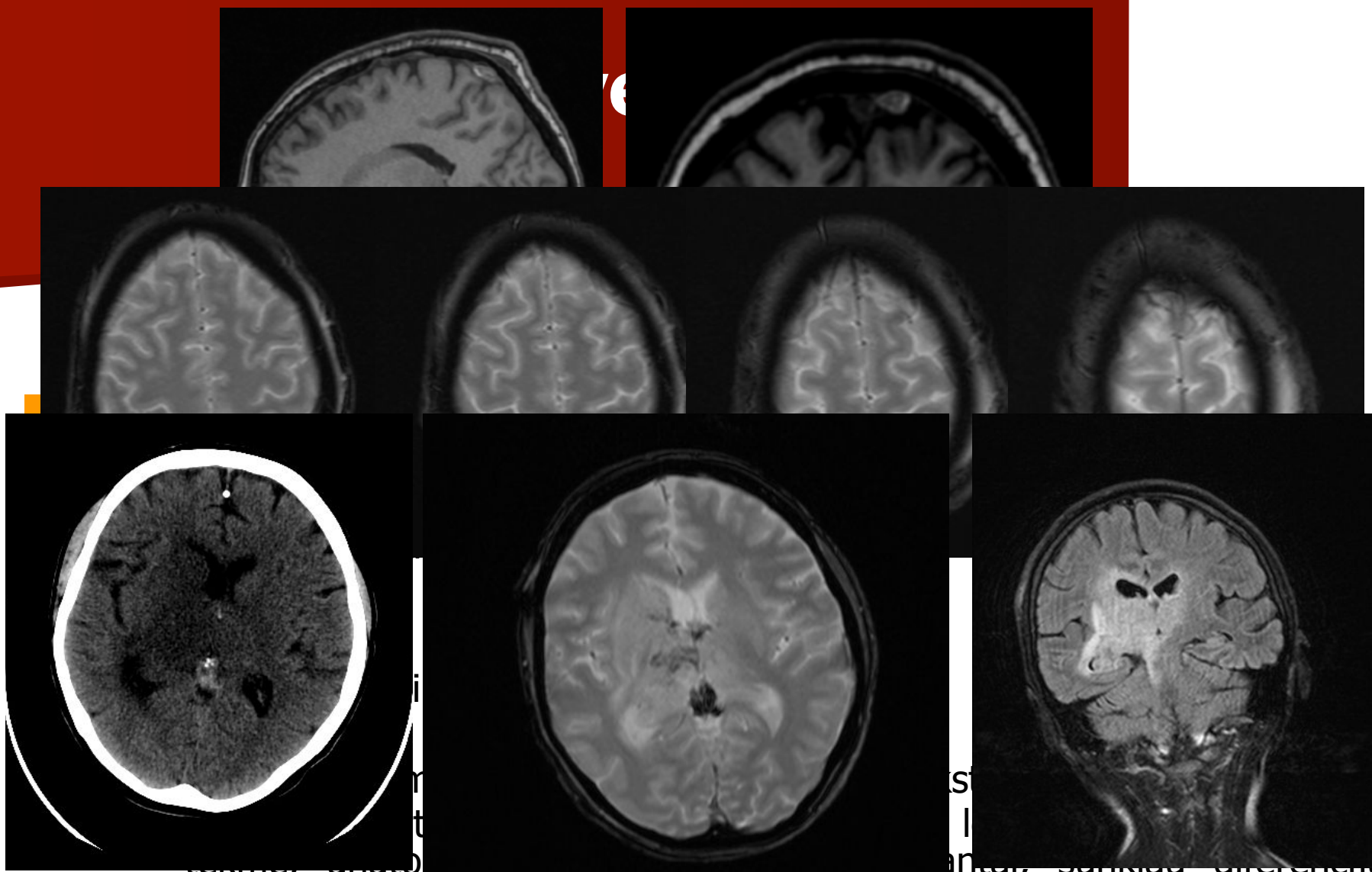
- **Klinikinis įtarimas**
 - IKH
 - Papildoma: akių dugno tyrimas turi būti atliekamas klinikinio ištyrimo metu
- **Laboratorinis įtarimo sustiprinimas**
 - >500 µg/l D-dimerai (97,1% jautrumas ir 91,2% specifiškumas)
 - Jei klinikinis įtarimas labai stiprus, mažesnė koncentracija trombozės nepaneigia
- **+ instrumentinis patvirtinimas**

Instrumentinis patvirtinimas

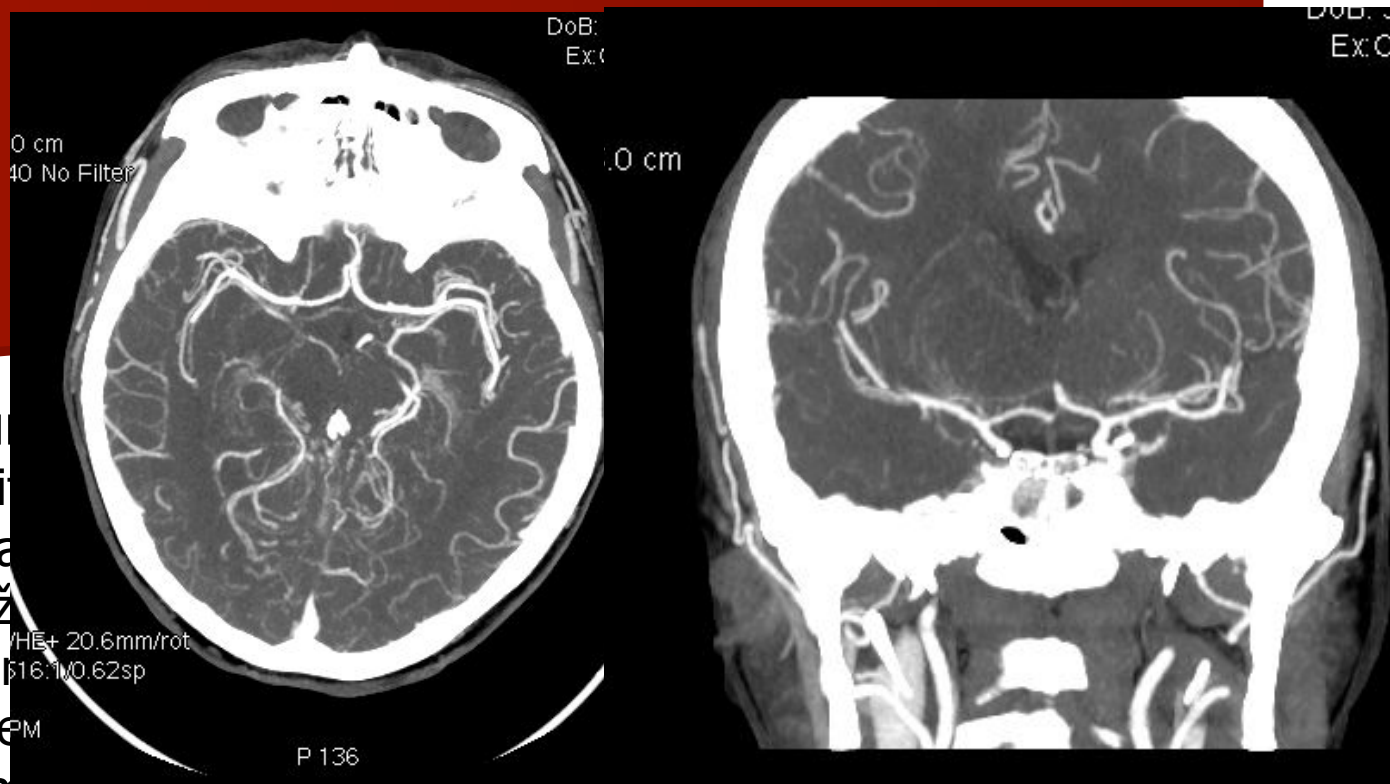


Venografija reikalinga, jei yra:

- Intrakranijinės hipertenzijos klinika I klasė C lygis
- Galvos skausmas + atipiniai požymiai IIaC
- Skiltinė intracerebrinė hemoragija IC
- Neaiškios etiologijos intracerebrinė hemoragija IC
- Galvos smegenų infarktas, neatitinkantis arterinės kraujotakos zonų IC



lėtinę trombozę nuo hipoplastiško ančio – reikėtų *gradient echo*, SWI režimų ir kontrastinės medžiagos)



- Privalumai
 - greičiau
 - gerai
 - mažiau
 - galima
 - nereikia
- Trūkumai
 - jonizuojanti spinduliuotė
 - galima alergija kontrastinei medžiagai, kontrastinės medžiagos sukelta nefropatija, ypač cukriniu diabetu sergantiems ar jau inkstų funkcijos nepakankamumą turintiems ligoniams
 - blogiau nustato smulkius smegenų parenchimos pakitimus ir žievinių bei giliųjų venų trombozę
 - galimi šalia ančio esančio kaulo sukelti artefaktai
- Praktinis pritaikymas:
 - ūminė eiga
 - pradinis įvertinimas

Trombozės priežasčių paieška

- Bendras kraujo tyrimas, eritrocitų nusėdimo greitis, biocheminiai rodikliai, koaguliograma gali rodyti infekcinius, uždegiminius pakitimus, hiperkoaguliacinę būklę
- Smegenų skysčio tyrimas reikalingas, jei įtariamas meningitas ar SAK
 - trombozė nesukelia patognominių pakitimų, bet nespecifinių pakitimų gali būti (padidėjęs spaudimas, eritrocitai, pleocitozė 50% ir padidėjęs baltymo kiekis 35%)

Trombofilijų paieška

- Geriausia, kad trombofilijų ištyrimo planą padėtų sudaryti gydytojas hematologas, turintis trombofilijų diagnozavimo patirties

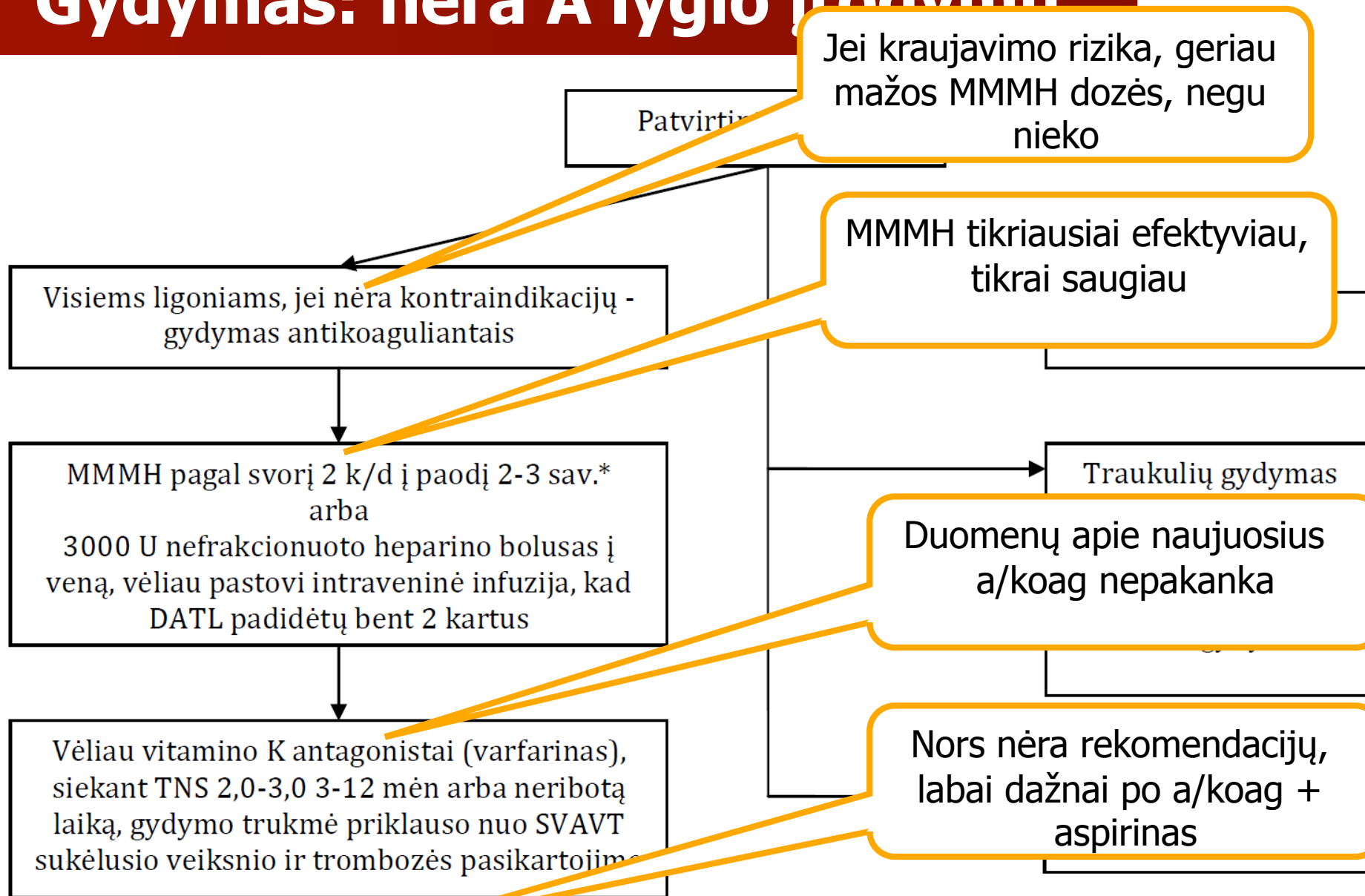
Trombofilija	Trombozės laikas	Trombozės gydymas	Tyrimo kartojimas
PS, PC, AT III trūkumas	> 6 sav.	> 2 sav. po vit.K antagonistų.	Po 12 sav.
AFS	-	> 2 sav. po UH	Po 12 sav.
FVL, PTM	-	-	-

Stebėjimo tyrimai

- Neurologinei būklei pablogėjus, pakartotinai atliekama KT/KTV arba MRT/MRV
- Jei ligoniui yra IKH, jo būklė gali būti monitoruojama vertinant akių dugno pokyčius, regos aštrumą, akiplotį
- Po 3-6 mėn. kontrolinė KTV ar MRV trombuotų veninių ančių ar venų rekanalizacijai įvertinti
- Ligoniams, kuriems anamnezėje buvo SVAVT, išliekant ar vėl atsiradus naujam stipriam galvos skausmui, reikalinga KT/KTV ar MRT/MRV bei D dimerų tyrimas, ieškant trombozės pasikartojimo, bei akių dugno tyrimas ir smegenų skysčio spaudimo matavimas, ieškant ir patvirtinant IKH

Diagnostikos procedūra	Rekomendacijų klasė	Įrodymų lygis
Diagnostinė KTV ar MRV	I	C
KTV ar MRV kartojimas tinkamai gydomam, bet blogėjančios būklės ligoniui	I	C
KTV ar MRV kartojimas, atsiradus SVAVT klinikai ligoniui, kuriam anamnezėje diagnozuota SVAVT	I	C
KTV ir MRV kartojimas po 3-6 mėn. stabilios būklės ligoniui trombuotų ančių ar venų rekanalizacijai įvertinti	IIa	C
Cerebrinė angiografija ir venografija, jei KTV/MRV be pakeitimų, yra didelis klinikinis SVAVT įtarimas	IIa	C
Bendras kraujo tyrimas, biocheminiai tyrimai, koagulograma	I	C
D dimerai	IIb	B
Trombozę skatinančių veiksnių, ligų ar būklių paieška (pvz., hormoninės kontracepcijos vartojimas, uždegiminės, infekcinės, hematologinės ligos, navikai ir kt.)	I	C
Trombofilijos laboratorinius tyrimus rekomenduojama atlikti po 2-4 sav. pabaigus NAK vartojimą	IIa	B

Gydymas: nėra A lygio įrodymu



Trombozės gydymas

Mirtingumą didina jau iki a/
koag esanti ICK, bet ne
naujų ICK susidarymas (iki
5,4%) ar buvusių tūrio
didėjimas

Gydymas		
SVAVT ligonių gydymas specializuotame poskyryje arba centre	Ila	C
Antikoaguliacinis gydymas pradėjimas MMMH ar nefrakcionuotu heparinu, vėliau pratęsimas vitamino K antagonistais. ICK nėra kontraindikacija antikoagulantams skirti	Ila	C
Jei SVAVT buvo provokuota, t.y., ją sukėlė laikinas rizikos veiksnys (1 lent.), šis gydymas tęsiamas 3-6 mėn., TNS palaikant 2,0-3,0	Ilb	C
Jei SVAVT buvo neprovokuotas (1 lent.), gydymas tęsiamas 6-12 mėn., TNS palaikant 2,0-3,0	Ilb	C
Jei SVAVT įvyko dėl šių įgimtų trombofilijų (homozigotinis PT-M, homozigotinis FVL, baltymo C, S, AT trūkumas) arba AFS, arba yra kombinuota trombofilija; taip pat jei ligoniui pasikartoję SVAVT ar įvyko kitos lokalizacijos VT, vitamino K antagonistai gali būti tęsiami ilgai neribotą laiką, TNS palaikant 2,0-3,0	Ilb	C
Jei ligonio būklė taikant intensyvią antikoaguliaciją blogėja, svarstyti endovaskulinė intervencija: tiesioginė kateterinė trombuoto sinuso trombolizė, mechaninė trombektomija, ar šių gydymo metodų kombinacija	Ilb	C

Nėštumas

Gydymas	Rekomendacijų klasė	Įrodymų lygis
Jei SVAVT įvyko nėštumo metu, geriau skirti MMMH, o ne hepariną	Ila	B
Gydymas turi būti tęsiamas viso nėštumo metu, po gimdymo bent 6 sav. turėtų būti nefrakcionuotas heparinas, arba TNS palaikant 2,0-3,0. Bendra trukmė turėtų būti bent 6 mėn.	I	C
MMMH yra nutraukiami 1 mėn. prieš gimdymą	Ia	C
Kito nėštumo metu gali būti rekomenduojamas profilaktinis MMMH skyrimas	Ila	C

Trombozė nėra kontraindikacija kitam nėštumui, bet jo metu dažnesni persileidimai ir prieššlaikiniai gimdymai

IKH gydymas

1-2 g/p

Gydymas	Rekomendaciju	Irodymu
IKH gydymui rekomenduojamas acetazolamidas. Kiti IKH mažinimo būdai (juosmeninė punkcija, ventrikulostomija, šuntavimas) gali būti taikomi, jei progresuoja regos blogėjimas		
Nerekomenduojama SVAVT ligonių gydyti gliukokortikosteroidais, net jei neurovizualiniuose tyrimuose nustatomi lokalūs smegenų parenchimos pažeidimai. Gliukokortikosteroidai gali būti skiriami, jei būtina jais gydyti ligą, sukėlusią SVAVT	III	B
Blogėjant ligo neurologinei būklei dėl konservatyviai nevaldomos IKH, svarstytinas dekompresinės hemikraniektomijos atlikimas	IIb	C
JeI IKH sukelia progresuojantį regos blogėjimą, IKH turi būti skubiai mažinama	I	C

LP retai, nes reikia stabdyti antikoaguliaciją

Traukulių gydymas

Gydymas	Rekomendacijų klasė	Įrodymų lygis
Vaistus nuo epilepsijos (VNE) rekomenduojama skirti SVAVT ligoniams po pirmojo traukulių priepuolio, jei yra smegenų parenchimos pažeidimas	I	B
VNE galima skirti ir po pirmojo traukulių priepuolio, jei nėra parenchimos pažeidimų	IIa	C
Jei traukulių nėra, profilaktinis VNE skyrimas nėra rekomenduojamas	III	C

Komplikacijos

- 10-30% lėtinis galvos skausmas
- Vėlyvieji traukuliai (> 2 sav.) 5-32% per pirmuosius metus, vėliau <5%
- Ryškus regos pablogėjimas 2-4 %
- Kietojo dangalo arterinė veninė fistulė %?

Prognozė

- Ankstyva mirtis (< 1mėn.) 3-15%
- Visiškas pasveikimas ar nedidelis deficitas 80 %
- Vidutinis/didelis neurologinis deficitas 5-10 %
- Neuropsichiatrinės pasekmės 50%?
- Trombozių pasikartojimas dažniausiai per 1 m. nuo antikoagulantų nutraukimo:
 - Kita lokalizacija 3-8%
 - SVAVT 1,3-2,3%
- Rekanalizacija po 3 mėn. 84 %, po 1 m. 85%, suaugusiems ligoniams rekanalizacija nėra nepriklausomas išeičių veiksnys

Blogos prognozės veiksniai

- >65 m.
- Vyriška lytis
- Etiologija – navikai, CNS infekcija, įgimta trombofilija
- Klinika – traukuliai, sąmonės sutrikimas, koma GCS < 9, židininiai simptomai
- Neurovizualiniai tyrimai – giliųjų venų trombozė, užpakalinės daubės infarktas/kraujosruva

TLK-10-AM kodai

- I67.6 Nepūlinga intrakranijinių venų sistemos trombozė
- I82.8 Kitų patikslintų venų embolija ir trombozė (jungo vena)
- O22.5 Nėščiujų smegenų venų trombozė
- O87.3 Smegenų venų trombozė po gimdymo
- G08 Intrakranijinis bei intraspinalinis flebitas ir tromboflebitas (akytojo ančio infekcinė trombozė)
- I61 Intracerebrinis kraujavimas (jei yra trombozės sukelta ICK, nurodoma jos lokalizacija)
- D68.5 Pirminė trombofilija
- D68.6 Kita trombofilija
- I69.8 Trombozės pasekmės (> 1 m.)