

Mozková žilní trombóza u mladých žen

MUDr. Jiří Neumann, MUDr. Jan Pouzar, MUDr. Ján Macko, MUDr. Petra Bodnárová, MUDr. Jan Kubík

Neurologické oddělení a iktové centrum, Krajská zdravotní, a.s. – Nemocnice Chomutov

Mozková žilní trombóza (MŽT) je onemocnění mozkových žil a splavů, na jehož vzniku se podílí řada získaných i vrozených faktorů. Jedná se o závažný stav, který se projevuje rozmanitými klinickými příznaky a variabilním průběhem. MŽT se vyskytuje u obou pohlaví a všech věkových skupinách, nejčastěji jsou postiženi novorozenci a ženy ve fertilním věku. Výskyt MŽT u mladých žen je zvýšen především v poporodním období, při užívání hormonální antikoncepce (HAK) a při trombofilii. Trombofilní stav je porucha hemostázy charakterizovaná zvýšenou tendencí ke srážení krve a trombotizaci. Uvádíme soubor 11 mladých žen s MŽT, u kterých jsme hodnotili predisponující faktory, první symptomy a klinický stav.

Klíčová slova: mozková žilní trombóza, hormonální antikoncepce, trombofilie.

Cerebral venous thrombosis in young women

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a disease of the cerebral veins and sinuses, with a number of acquired and congenital factors being involved in its development. It is a serious condition manifested by a variety of clinical signs and a variable course. CVT occurs in both sexes and all age groups, with newborns and women of childbearing age being most commonly affected. The occurrence of CVT in young women is particularly increased in the postpartum period, when taking hormonal contraception, and in thrombophilia. The thrombophilic state is a haemostasis disorder characterized by an increased tendency to blood coagulation and thrombus formation. We report a group of 11 young women with CVT in whom we evaluated the predisposing factors, initial symptoms, and clinical condition.

Key words: cerebral venous thrombosis, hormonal contraception, thrombophilia.

Med. praxi 2015; 12(2): 92–94

Úvod

MŽT je relativně vzácná, ale závažná příčina cévních mozkových příhod. Tvoří méně než 1 % všech iktů. Roční incidence se u dospělých osob odhaduje na 2–4 případy na 1 milion obyvatel (1, 2). Nejohroženější skupinou jsou ženy mladší 45 let, především uživatelky HAK (3, 4). Z hlediska etiologie je MŽT multifaktoriální onemocnění. Na jejím vzniku a rozvoji se podílí mnoho příčin, nejčastěji se jedná o HAK, vrozené nebo získané poruchy koagulace, těhotenství, šestinedělí, infekci (lokální nebo systémovou) či o maligní onemocnění. U více než 40 % nemocných jsou přítomny dva a více predisponujících faktorů (4). V běžné klinické praxi často nalézáme kombinaci HAK s latentním trombofilním stavem. Klinické projevy MŽT jsou pestré a nespecifické. Asi u 1/3 nemocných příznaky vznikají náhle, nicméně až v polovině případů se klinický obraz rozvíjí subakutně a výjimkou není ani chronický průběh (5). Nejčastějším prvním příznakem je silná bolest hlavy, která se zhoršuje Valsalvovým manévrem, kašlem, kýchnutím, předklonem a fyzickou zátěží. Bolest hlavy může být izolovaná, ale převážně se vyskytuje ve spojení s dalšími příznaky, které spadají do obrazu nitrolební hypertenze nebo mají původ v ložiskovém poškození mozku. Jedná se o nauzeu, zvracení, diplopii, poruchy zorného pole, měštnání na očním pozadí,

ložiskové neurologické příznaky, epileptické záchvaty, poruchy vědomí (1, 5). Typickou trias je bolest hlavy + epileptický záchvat + fokální neurologický deficit. MŽT může postihnout splavy, hluboké mozkové žíly nebo kortikální žíly. Žilní trombóza znemožní odtok krve ze spádové oblasti, dochází k nárůstu intrakraniálního žilního tlaku a k měštnání krve v mozkové tkáni, což v konečném důsledku může vést k otoku mozku nebo k venóznímu infarktu či hemoragické infarktu (4, 5). Neexistuje žádný specifický laboratorní test, který by jednoznačně prokázal přítomnost mozkové flebotrombózy. Ani stanovení D-dimerů nemusí MŽT odhalit. Vyšetření mozku výpočetní tomografií (CT), v současné době doplněné o CT angiografii, je sice rychlé a široce dostupné, ale přímé nebo nepřímé známky MŽT nepřesahují 60–70 %. CT venogram je další z možností detekce poruchy žilní drenáže. Jeho interpretace však nemusí být vzhledem k časté variabilitě durálních splavů jednoznačná, stejně jako u MR venografie. Zlatým standardem ke stanovení diagnózy MŽT je magnetická rezonance (MR), zejména TOF MR venografie a T2*-vážené obrazy. MR sekvence T2* má nejvyšší senzitivitu pro detekci trombu v prvním týdnu po vzniku. Dále je již vyšší senzitivita hypersignálu methemoglobinu v T1* sekvenci. MR zaujímá dominantní postavení i při sledování vývoje a průběhu onemocnění (5, 6).

Soubor a metodika

Od ledna 2007 do října 2014 bylo na našem oddělení hospitalizováno 16 pacientů s MŽT. Z tohoto počtu případů jsme retrospektivně analyzovali soubor 11 žen mladších 45 let (69%). Věkový rozsah analyzovaného souboru činil 21–45 let, průměrný věk byl 35,8 + 5,4 let. Šest žen bylo starších 35 let. Devět žen užívalo HAK. K vyhodnocení byly použity lékařské záznamy, data z nemocničního informačního systému a z registru IKTA. Podrobná anamnéza zahrnovala údaje o současném užívání HAK, kuřáctví a rizikových faktorech včetně rodinné anamnézy (RA) s arteriálními nebo žilními trombózami před 50 rokem věku. U všech žen byly provedeny krevní testy na přítomnost trombofilního stavu: faktor V Leiden, faktor II, faktor VIII, APC rezistence, protein S, protein C, fibrinogen, antitrombin III, mutace metylen-tetrahydrofolát-reduktázy (MTHFR), inhibitor plazminogen aktivátoru (PAI – 1) a homocysteinémie. Klinicky byly pacientky dlouhodobě sledovány v poradně pro cévní onemocnění mozku našeho iktového centra.

Výsledky

Uživatelky HAK tvořily 82 % souboru, jednalo se o nejčastější predisponující faktor. V jednom případě se MŽT rozvinula týden po předčasném komplikovaném porodu. U žádné pacientky jsme nezjistili infekci, poranění hlavy, užívání

Tabulka 1. Vrozený trombofilní stav

Trombofilie	Počet
Faktor V Leiden	1
Faktor II prothrombin	2
Faktor VIII	1
Deficit proteinu S	3
MTHFR	4
PAI – 1	1
Hyperhomocysteinémie	1

Tabulka 2. Klinické příznaky MŽT

Klinický projev	Počet (%)
Bolest hlavy	10 (90 %)
Nitrolební hypertenze	6 (55 %)
Hemiparéza / afázie	4 (36 %)
Epileptický záchvat	2 (18 %)
Bezvědomí	1 (9 %)

drog nebo maligní onemocnění jako možnou příčinu MŽT. Pozitivní RA jsme zaznamenali ve 3 případech (27 %) a 2 ženy byly kuřáčky (18 %). Šest žen (55 %) bylo obézních (body mass index > 30). U jedné ženy jsme zjistili tyreopatii a jedna žena byla migrenička. Z „klasických“ vaskulárních rizikových faktorů byla 1 × zastoupena hypertenze a 1 × hyperlipidemie. U 10 žen (91 %) našeho souboru prokázaly krevní testy přítomnost vrozeného trombofilního stavu, přičemž 8 z nich užívalo HAK. U 3 žen (30 %) se jednalo o kombinaci více trombofilních faktorů. Jedna pacientka měla Leidenskou mutaci faktoru V a jedna mutaci genu pro PAI – 1, obojí v heterozygotní formě. Hyperhomocysteinémie v kombinaci s vysokou hladinou faktoru VIII byla zjištěna u 1 pacientky. U 2 pacientek byla pozorována porucha faktoru II, z toho 1 × se jednalo o kombinaci s deficitem proteinu S spolu s mutací genu MTHFR C677T v heterozygotní formě. Izolovaný deficit proteinu S byl prokázán u 2 pacientek. Heterozygotní forma mutace genu pro MTHFR C677T byla zjištěna u 4 pacientek, ve 2 případech v kombinaci s dalším faktorem, z toho 1 × s mutací genu pro MTHFR A1298C.

Nejčastějším prvním příznakem byla bolest hlavy (90 %), která u 6 pacientek (55 %) byla provázena dalšími symptomy jako součástí syndromu nitrolební hypertenze. Při klinickém vyšetření byly u 4 pacientek zjištěny ložiskové neurologické symptomy (afázie, hemiparéza). Jedna pacientka byla přijata v bezvědomí. Epileptický záchvat jako jeden z prezentujících příznaků MŽT jsme zaznamenali u 2 pacientek, u jedné z nich došlo k rozvoji symptomatických parciálních epileptických záchvatů se sekundární generalizací.

Všechny pacientky podstoupily vyšetření CT mozku a 10 z nich vyšetření MR s multisekvenčním protokolem včetně TOF MR venografie a T2*-vážených obrazů. Devět pacientek (82 %) mělo současně trombotizovaný více než 1 splav, nejčastěji postiženými splavy byly sinus sigmoideus (8 ×), sinus transversus (7 ×) a sinus sagitalis superior (5 ×). U 9 žen byly stanoveny D-dimery, které byly pozitivní v 7 případech (78 %). Výsledky terapie byly příznivé ve všech případech a v dlouhodobém sledování došlo u 10 pacientek ke kompletní úpravě klinického stavu. Jedna pacientka se nadále léčí pro symptomatickou epilepsii. Všechny pacientky byly léčeny heparinem v terapeutické dávce. Pouze u jedné pacientky se jednalo o nefrakcionovaný heparin, v ostatních případech byl podáván nízkomolekulární heparin (LMWH) s přechodem na perorální léčbu warfarinem. Jedna pacientka nebyla warfarinem zajištěna pro non-compliance.

Diskuze

První klinický popis MŽT byl prezentován před 190 lety u 45letého muže s maligním onemocněním (7). V současné době jsou jednou z velmi ohrožených skupin mladé ženy, zejména pro některé specifické situace spojené se zvýšeným rizikem MŽT. Mezi ně patří těhotenství, šestinedělí a užívání HAK (2, 4, 7, 9). Asociace mezi HAK a MŽT byla pozorována u více než 50 % mladých pacientek a relativní riziko je 15,9 (3, 4, 9). Riziko trombózy se u uživatelů HAK zvyšuje zejména při vrozené trombofilní dispozici (4, 7, 8, 9). Nejčastěji se jedná o Leidenskou mutaci faktoru V a mutaci G20210A faktoru II (2, 9, 10). Z námi sledovaných pacientek jich 9 žen užívalo HAK a u 8 z nich jsme prokázali přítomnost latentního vrozeného trombofilního stavu. Leidenskou mutaci faktoru V jsme zjistili 1 × a poruchu faktoru II 2 ×. Relativně častým nálezem u našich pacientek byl deficit proteinu S a heterozygotní mutace MTHFR C677T, které u uživatelů HAK také zesilují riziko MŽT (4, 6, 7, 9, 10). Zajímavým zjištěním byl vyšší počet žen mezi 35–45 lety a zvýšený výskyt obezity v našem souboru, což spolu s pozitivní rodinnou anamnézou a kuřáctvím umocňuje protrombogenní efekt HAK a zvyšuje riziko flebotrombózy včetně MŽT. U 1 pacientky se MŽT rozvinula v šestinedělí, dle literatury přibližně 20 % případů MŽT u mladých žen je spojeno s graviditou nebo puerperiem (4, 9). Riziko recidivy je nízké a není nutné kontraindikovat další těhotenství. Diagnóza MŽT byla u našich pacientek potvrzena MR včetně MR venografie, což je metodou volby v detekci MŽT (6, 9). Užitečnou pomocnou

laboratorní metodou je stanovení D-dimerů. Až u 25 % nemocných nemusí být D-dimery zvýšeny, což je v souladu i s naším zjištěním. Klinicky se MŽT nejčastěji projevuje bolestí hlavy, která může být izolovaná nebo je součástí další symptomatiky, zejména syndromu nitrolební hypertenze (5, 9). Z našich pacientek jich 90 % uvedlo bolest hlavy jako první příznak MŽT, z toho se v 55 % případů jednalo o nitrolební hypertenzi, která se projevuje bolestmi hlavy, nauzeou, vomitem i diplopií. Dalšími příznaky jsou ložiskový neurologický deficit a epileptické záchvaty. Plná heparinizace, především LMWH dle hmotnosti, je v současné době nejužívanější iniciační léčbou, jejíž kontraindikací není ani přítomnost žilního infarktu nebo hemoragické infarkce (4, 9). Po akutní léčbě následuje perorální antikoagulační léčba warfarinem s cílovým INR 2,0–3,0. Diskutovanou otázkou je délka léčby warfarinem. Za minimální doporučenou dobu podávání lze považovat 3–6 měsíců, avšak pro řadu nemocných je vhodná déle trvající léčba (9). Prognóza MŽT je poměrně dobrá, mortalita se pohybuje kolem 8–9 % (4). Naprostá většina našich nemocných dosáhla při antikoagulační léčbě příznivého klinického stavu, žádná pacientka nezemřela. V případě selhání léčby heparinem spojené s progresí klinického stavu je indikována lokální trombolýza (3, 5, 9).

Závěr

HAK je jedním z nejúčinnějších a široce dostupných prostředků ochrany před neplánovanou graviditou, ale její užívání může s sebou nést závažná zdravotní rizika. Tímto rizikem je i MŽT. Každá dívka a mladá žena, která chce HAK užívat, by měla být na možná rizika upozorněna a seznámena s fakultativní možností vyšetření na přítomnost trombofilního stavu. Vedle osobní anamnézy je důraz kladen i na pečlivě odebranou rodinnou anamnézu. V tom je důležitá úloha praktického lékaře. Jednoduchým nástrojem je např. dotazník strukturované anamnézy (11). Bolest hlavy často přivede mladou ženu do ordinace praktického lékaře. Alarmující je vždy náhle vzniklá intenzivní bolest hlavy, postupně narůstající bolest hlavy nereagující na běžnou léčbu a přítomnost jakéhokoli ložiskového neurologického nálezu. Právě u mladých žen, které užívají HAK a rozvinula se u nich výše uvedená bolest hlavy, je třeba myslet i na možnost MŽT. Včasná klinická úvaha o MŽT, rychlé určení diagnózy a adekvátní léčba významně přispívají k minimalizaci rizika komplikací a k příznivému klinickému stavu. MŽT je příkladem multidisciplinárního onemocnění, které vyžaduje podrobné

vyšetření, dlouhodobé sledování a koordinovanou péči neurologa, radiologa, praktického lékaře, hematologa i gynekologa.

Literatura

1. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 17: 1791–1798.
2. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 2: 162–170.
3. Krajičková D, Košťál M, Krajina A, et al. Mozková flebotrombóza – analýza série 33 nemocných. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 4: 402–408.
4. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–670.
5. Neumann J, Roubec M, Školoudík D, Šaňák D. Trombóza mozkových žil a splavů. In Školoudík D, Šaňák D, a kol. Rekanalizační terapie akutní ischemické cévní mozkové příhody. Maxdorf 2013: 217–230.
6. Vymazal J, Šroubek J, Vondráčková D, Kalina M. Nitrolební žilní trombózy: diagnostické možnosti a klinické korelace. *Ces Radiol* 2007; 3: 242–250.
7. Procházka M, Procházka V, Lubušský M, et al. Mozková žilní trombóza u uživatelé hormonální antikoncepce. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 6: 678–684.
8. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 282–289.
9. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management

of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 4: 1158–1192.

10. Marjot T, Yadav S, Hasan N, et al. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2011; 4: 913–918.

11. Hadačová I. Trombóza a hormonální antikoncepce u mladistvých dívek. *Pediatr. praxi*. 2012; 4: 225–226.

Článek přijat redakcí: 6. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2015

MUDr. Jiří Neumann

*Neurologické oddělení a iktové centrum KZ, a.s. –
Nemocnice Chomutov
Kochova 1185, 430 12 Chomutov 1
jiri.neumann@kzcr.eu*
