

Cerebrálna sinovenózna trombóza, kazuistika zriedkavého vrodeného trombofilého stavu

MUDr. Michal Pavlovič ¹, MUDr. Mgr. Marta Miklošková ¹,
doc. MUDr. Miriam Kolníková PhD. ¹

Klinika detskej neurológie LF UK a NÚDCH v Bratislave ¹

DEKLARACE KONFLIKTU ZÁJMŮ

	Nemám konflikt zájmů	Mám konflikt zájmů	Specifikace konfliktu (vyjmenujte subjekty, firmy či instituce, se kterými Vaše spolupráce může vést ke konfliktu zájmů)
Zaměstnanecký poměr	X		
Vlastník / akcionář	X		
Konzultant	X		
Přednášková činnost	X		
Člen poradních sborů (advisory boards)	X		
Podpora výzkumu / granty	X		
Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry)	X		

Kazuistika, 17 ročná

1.2. - začiatok ťažkostí

- bolesti hlavy a očí
- opakované vracanie
- dvojité videnie

4.2. – prijatá na KDN

- neurologicky: lézia n.VI bilat. viac vľavo, frustná zániková monoparéza vpravo
- OP: zneostrenie terča TZN bilat.,
- CT s kl.: trombóza sinus transversus, sigmoideus l.dx. so zasahovaním vo IVJ pod úroveň bázy lebečnej
- liečba fragminom

11.2.

- MRI mozgu (po 7 dňoch liečby fragminom)
- bez zmeny rozsahu, naznačená parciálna rekanalizácia
- početné drobné arey zmeneného signálu supratentoriálne prevažne subkortikálne FPO bilat., niektoré arey so subakútnymi prejavmi
- dif.dg. mikroembolizácie, neuroinfekcia/ vaskulitis/.

12.2.

- zhoršenie bolestí hlavy
- na OP edém papily do +2D bilat.

13.2. – preklad na DKAIM

CT mozgu:

- zlepšenie parciálnej rekanalizácie sinus transversus a sigmoideus
- progresia - akútna kompletná trombóza sinus sagitalis superior (cca 1/2 jeho priebehu)

V liečbe:

Anopyrin, Furosemid, Diluran, Mannitol i.v. 10 %

16.2.

MRI - mozog

- Trombóza sinus transversus a sigmoideus dx. so zasahovaním do IJV dx. **s parciálnou rekanalizáciou a sinus sagittalis superior** t.č. v celom rozsahu bez rekanalizácie.

29.2.

- Hematológom započatý premostňujúci protokol s prevodom na liečbu **warfarínom**

4.3.

MRI - mozog

- Trombóza sinus sagittalis superior, sinus sigmoideus dx. so zasahovaním do IJV dx. - **d'alšie zlepšenie rekanalizácie, výrazne zlepšený prietok cez sinus transversus dx.** Trombotizované kortikálne vény parietálne bilat, viac vpravo a okcipitálne vľavo.

8.3.

- **LMWH vysadený**

10.3.

- **Očné vyšetrenie**
Oedema papillae N.II. o.u. nález bez zmeny, bez progresie
- Paresis n.VI o.sin v regresii

11.3.

- Prepustenie domov
- V liečbe: Warfarín a ANP

Etiológia CSVV ?

- **Imunologické a reumatologické odbery, vyšetrenia vrodených trombofilných stavov** (*faktor V, II, VIII, lupus antikoagulans, sy lepivých doštičiek, ANA, ENA - celý panel, anti-dsDNA, anti-DNP, ACLA, antiBeta2gpl, vWF*) - **bez dokázanej patológie vo všetkých parametroch.**
- **Vaskulitída nepotvrdená**
- **Kardiologické vyšetrenie** (*EKG a ECHO-KG*), nebola potvrdená kardiálna príčina, bez prítomnosti trombov v srdci, bradykardie hodnotené ako v.s. pri ICH syndróme
- **Duplex UZV venózneho systému dolných končatín a renálnych ciev** bez UZ známk trombózy.
- **Endokrinologické vyšetrenia** nepotvrdilo poruchu metabolizmu magnézia a vápnika u pacientky
- **GA:** pre polymenoreu užívala 4mes pred ťažkosťami **HAK** (komb. gestagén a estrogén): Maitalon, predtým Mercilon

Pri liečbe warfarinom (antikoagulačný účinok nezávisí od AT)

- pozorovaný deficit antitrombínu

*(1,5 ročné monitorovanie: 53,2-77,5%), nález **suponuje**
kongenitálny deficit AT 1.typu*

1. Fyziológia antitrombínu (AT):

- Glykoproteín syntetizovaný v pečeni.
- Inhibuje aktivované koagulačné faktory, najmä trombín (FIIa) a faktor Xa.

2. Typy dedičného deficitu antitrombínu:

- Autozomálne dominantná porucha (heterozygotné stavy)
- Typ I (kvantitatívny deficit): znížená hladina AT
- Typ II (kvalitatívny deficit): znížená funkcia AT

3. Klinické prejavy:

- Prvé trombotické epizódy sa často vyskytujú v mladom veku (15–35 rokov).
- Predominantne venózne trombózy (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia, CSVt).
- Riziko straty plodu, preeklampsie a placentárnych trombóz u žien.

Pri liečbe warfarinom (antikoagulačný účinok nezávisí od AT)

- pozorovaný deficit antitrombínu

(1,5 ročné monitorovanie: 53,2-77,5%), nález **suponuje kongenitálny deficit AT 1. typu**

4. Diagnostika:

- Funkčné testy aktivity AT – základ diagnostiky.
- Normálna hladina: 80–120 %
- Deficit <70 % býva klinicky významný.

5. Liečba a prevencia:

- Akútna fáza VTE: LMWH alebo nefrakcionovaný heparín
- Chronická fáza: prechod na warfarín alebo DOAC
- Pri ťažkom deficite alebo heparínovej rezistencii:
 - Substitúcia AT koncentrátom (napr. pred operáciou, pôrodom, VTE).

Ďalší priebeh

- Vzhľadom na závažnosť CSVT a deficit antitrombínu, odporúčané pokračovať v liečbe warfarínom.
- Po prechode do starostlivosti dospelého hematológa nastavená na liečbu **RIVAROXABÁN** (Xanirva á 20mg á 24hod)
- 41,2 – 43,5% AT
- Antifosfolipidové Ab: negat.
- 4G/5G polymorfizmu pre PAI
- GA: 1x spont. gravidita v 2022, dieťa zdravé

Tabuľka 2. Prevalencia vrodených trombofílnych stavov (11)

Vrodená trombofília	Prevalencia v celosvetovej populácii (%)	Prevalencia u pacientov po prekonaní VTE (%)	Relatívne riziko
Zvýšená aktivita koagulačného faktora VIII	11	25	5
Hyperhomocysteinémia	5	10	2,5
Mutácia faktor V Leiden (FV Leiden)	3 – 15	20	5
Variant génu pre protrombín G20210A	1 – 2	4 – 7	2 – 3
Deficit PC	0,2 – 0,4	3 – 5	10
Rezistencia na aktivovaný PC (APCR)	3 – 4	20	7
Deficit PS	0,3 – 0,13	1,5	10
Deficit antitrombínu	0,07 – 0,16	1 – 3	15 – 20
Deficit heparínového kofaktora II	1,8	1,7 – 2	nedostupné údaje

Stančiaková, L. (2017) *Trombofílné Stavy*

MR mozgu začiatok



MR mozgu po roku od udalosti



Incidenca CSVT

Pediatrickí pacienti:

- 0,35 – 0,67 na 100 000 / rok
- 10% cerebrovaskulárných príhod

Zrelí novorodenci:

- 1,4 – 12 na 100 000 / rok
- 50% cerebrovaskulárných príhod

Etiológia CSVT u detí

90% CSVT má
aspoň 1 rizikový
faktor

10% CSVT
idiopatická

60% CSVT
chronické
predisponujúce
faktory

- **Najčastejšia príčina CSVT u detí:**

lokálna infekcia - 49%

- **Mastitída** u detí pod 2 roky

- Protrombofilné stavy:
 - 24-64% detí
 - 20% novorodencov

Rizikové faktory

Všeobecné

Dehydratácia	Kosačiková anémi
Infekcia	Thalasemia
Horúčka	Autoimunitná hemolytická anémia
Hypoxicko-ischemické poškodenie	Paroxyzmalna nokturnala hemoglobínúria
Po lumbálnej punkcii	Autoimunné ochorenia
Infekcie v oblasti hlavy a krku	Behçetova choroba
Otitída a mastoitída	Systemový lupus erythematosus
Meningitída	Antifosfolipidový syndrom
Sinusitída	Zápalové ochorenia čreva (Ulcerózna kolitída, M.Crohn)
Infekcie HDC	Thyrottoxikóza
Ďalšie	Cushingov syndrom
Úrazy hlavy	Idiopatická trombocytopenická purpura
Po intrakraniálnej operácii	Malignity
Hydrocefalus	Leukémia
(± ventriculoperitoneálny shunt)	Lymfómy
Anémia	Tumory CNS
Nedostatok železa	

Kardiologické ochorenia
Cyanotické vrodené vady srdca
Post-operačné stavy
Post-cateterizačné stavy
Obličkové ochorenia
Nefrotický syndrom
Hemolyticko-uremický syndrom
Lieky
L-Asparaginaza
Hormonálna antikoncepcia
Kortikosteroidy
Epoetin-α
Chromzomálne ochorenia
Downov syndrom
Metabolické ochorenia
Diabetická ketoacidóza
Homocystinúria

Novorodenci

Ochorenia zo strany matky
Chorioamnionitída
Diabetes
Arteriálna hypertenzia
Perinatálne stavy
Aspirácia mekónia
Apgar <7 v 5 min
Intubácia po narodení
Neonatálne infekcie
Polycytémia
Ťažká dehydratácia
Pneumónia
ECMO
Vrodené vady srdca
Diseminovaná intravaskulárna koagulácia
Vrodená diafragmatická hernia

Infekčná etiológia CSVT

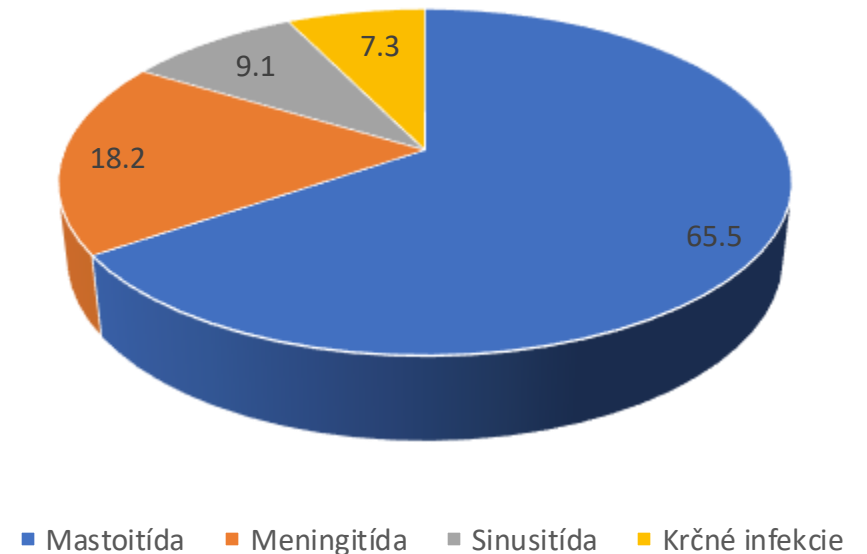
- **Lokalizácia CSVT závisí od miesta pôvodu infekcie**
 - Ototogénna infekcie – trombóza v sinus transversus
 - Oblasť tváre – trombóza v sinus superior longitudinalis
- **CSVt spojená s ORL infekciou:**
 - Menej závažný priebeh
 - Dobrý outcome: 86,5% mRS 0
 - Rýcha rekanalizácia do 3mes
 - Bez poškodenia mozgového tkaniva
 - Bez neurologickej symptomatiky

Cerebral sinovenous thrombosis associated with head/neck infection in children: Clues for improved management

Lucie Narcy^{1 2}, Sabine Durand³, Marion Grimaud⁴, Nicolas Leboucq⁵, David Grevent⁶, Gilles Cambonie³, Vincent Couloigner⁷, François Rivier⁸, Pierre Meyer⁸, Manuelle Kossorotoff^{1 9}

Affiliations + expand

PMID: 35765978 DOI: 10.1111/dmcn.15331



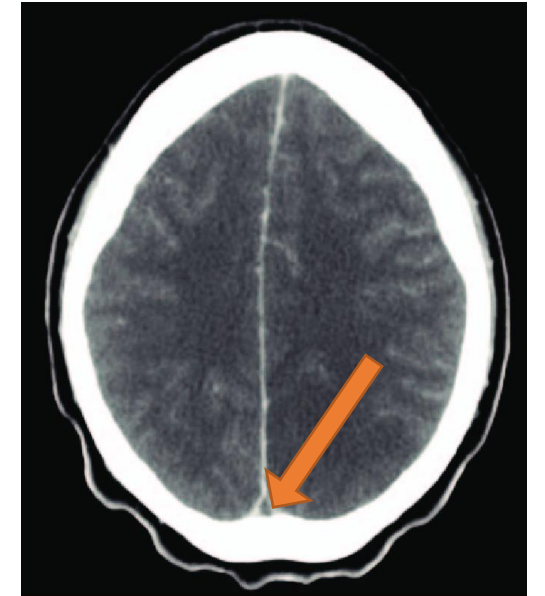
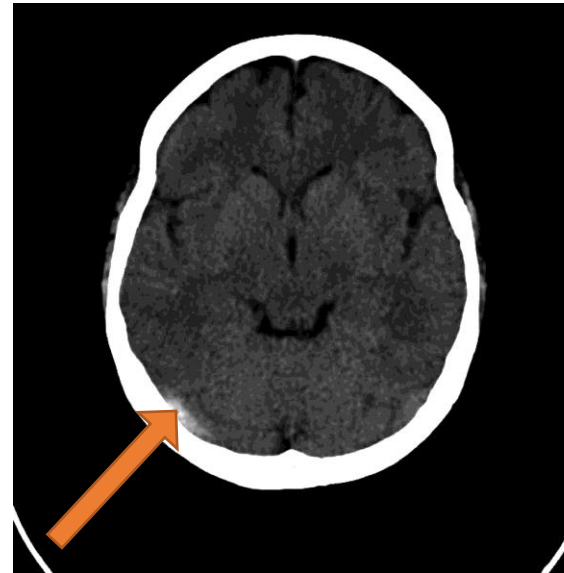
Klinický priebeh CSV

- Nešpecifická neurologická klinická prezentácia
- **Pri príznakoch ICH nutné vylúčiť CSV**
- Záchvaty častejšie u novorodencov
- Fokálna / difúzna neurologická symptomatika u dojčiat a detí



Rádiologická diagnostika CSVT

- **CT natívne**
 - Trombus sa môže zobrazíť ako hyperdenzná línia prejasnenia – len u 30% pacientov
- **CT venografia**
 - “empty delta” sign
 - ☹️ 40% CSVT nedetekovaných
- **MRI a MR-venografia**
 - Vysoká senzitivita pre kortikálnu venóznou trombózu
 - Vysoká senzitivita pre parenchymálne poškodenie (40% CSVT)



Adolescenti a CSVT

Neurology®



Neurology. 2021 Nov 9; 97(19): e1920–e1932.

doi: [10.1212/WNL.00000000000012828](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012828)

PMCID: PMC8601207

PMID: [34544816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544816/)

Epidemiology, Clinical Features, and Outcome in a Cohort of Adolescents With Cerebral Venous Thrombosis

[Julia Devianne](#), MD, [Nicolas Legris](#), MD, [Isabelle Crassard](#), MD, [Celine Bellesme](#), MD, [Yannick Bejot](#), MD, [Celine Guidoux](#), MD, [Fernando Pico](#), MD, [David Germanaud](#), MD, [Michael Obadia](#), MD, [Diana Rodriguez](#), MD, [Philippe Tuppin](#), MD, [Manoelle Kossorotoff](#), MD, and [Christian Denier](#), MD, PhD[✉]

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ► [PMC Disclaimer](#)

- **Vek vzniku:**
 - chlapci mladší ako dievčatá (14,2 vs 15,6 rokov)
 - chlapci častejšie prijímaní na JIS (52,1 % vs 24,1 %)
- **Etiológia:**
 - Chlapci: lokálna infekcia (18,6 %)
 - Dievčatá: systémové ochorenie (14,8 %)
- Sinus transversus bol najčastejším miestom CSVT (72,3%)
- **29,4%** dospievajúcich malo prítomný **venózný infarkt alebo hemorágiu**
- **Priemerné oneskorenie medzi nástupom príznakov a stanovením diagnózy bolo >1 týždeň.**

Terapia a manažment

- **Ciele terapie:**

- Zastaviť propagáciu a ďalšiu formáciu trombu
- Umožnenie fibrinolýzy

Podporná liečba

- Rehydratácia
- Liečba infektu – ATB,
- Suplementácia nedostatku železa
- Manažment ICH a monitoring očného pozadia

Antikoagulačná liečba

- Heparin (nefrakciovaný / LMWH) základná, úvodná liečba
- Vitamin K antagonisti (Warfarín), priame inhibítory fXa (DOAC/NOAC)

Ďalšie postupy:

Mastoidektómia

Trombolýzy

Trombektómia

Dekompresívna kraniektómia

Dĺžka terapie – provokovaný VTE

Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial

Neil A Goldenberg^{1 2 3}, John M Kittelson^{4 5}, Thomas C Abshire⁶, Marc Bonaca^{5 7}, James F Casella², Rita A Dale⁵, Jonathan L Halperin⁸, Frances Hamblin¹, Craig M Kessler⁹, Marilyn J Manco-Johnson¹⁰, Robert F Sidonio¹¹, Alex C Spyropoulos^{12 13}, P Gabriel Steg¹⁴, Alexander G G Turpie¹⁵, Sam Schulman^{13 15}; Kids-DOTT Trial Investigators and the ATLAS Group

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 35015038 PMCID: [PMC8753509](#) DOI: [10.1001/jama.2021.23182](#)

[Free PMC article](#)

- Randomizovaná klinická štúdia so **417** pacientami s venóznym tromboembolizmom
- **Porovnávaná antikoagulačná liečba** (*LMHW, fondaparinux, vitamin K antagonisti, priame orálne antikoagulancia*) **počas 6 týždňov oproti 3 mesiacom**
- Symptomatický rekurentný venóznemy tromboembolizmus:
 - 0,66 % (6 týždňov)
 - 0,70 % (3 mesiace)
- klinicky významným krvácaným príhodám v priebehu 1 roka u:
 - 0,65 % (6 týždňov)
 - 0,70 %. (3 mesiace)
- **Rozdiely spĺňali kritériá noninferiority**

Osobitní pacienti - novorodenci a CSVT

- > 50% asociovaných s thalamickou hemorágiou (trombóza véna cerebri interna)
- Individuálny prístup liečby:
- Obtiažnosť správneho dávkovania antikoagulačných liekov
- Liečba antikoagulanciami u novorodencov je zvažovaná pri:
 - Rozsiahlej CSVT
 - Závažné príznaky ICH

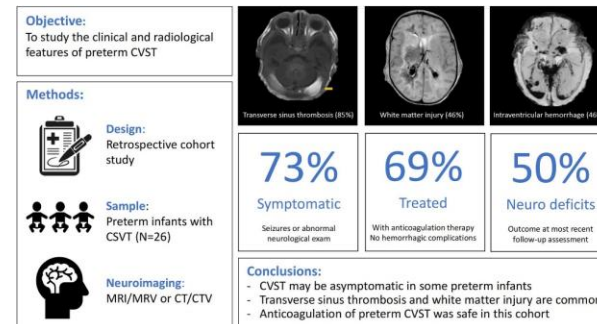
Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Preterm Infants

Rhandi Christensen, Pradeep Krishnan, Gabrielle deVeber, Nomazulu Dlamini, Daune MacGregor, Elizabeth Pulcine and Mahendranath Moharir ✉

Originally published 18 Apr 2022 | <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037621>
Stroke. 2022;53:2241–2248

[Other version\(s\) of this article](#) ✓

Preterm Cerebral Venous Sinus Thrombosis



- Žiadne liečené dojčá (vrátane jedenástich s krvácaním pred liečbou) nemalo nové alebo zhoršené krvácanie po liečbe.

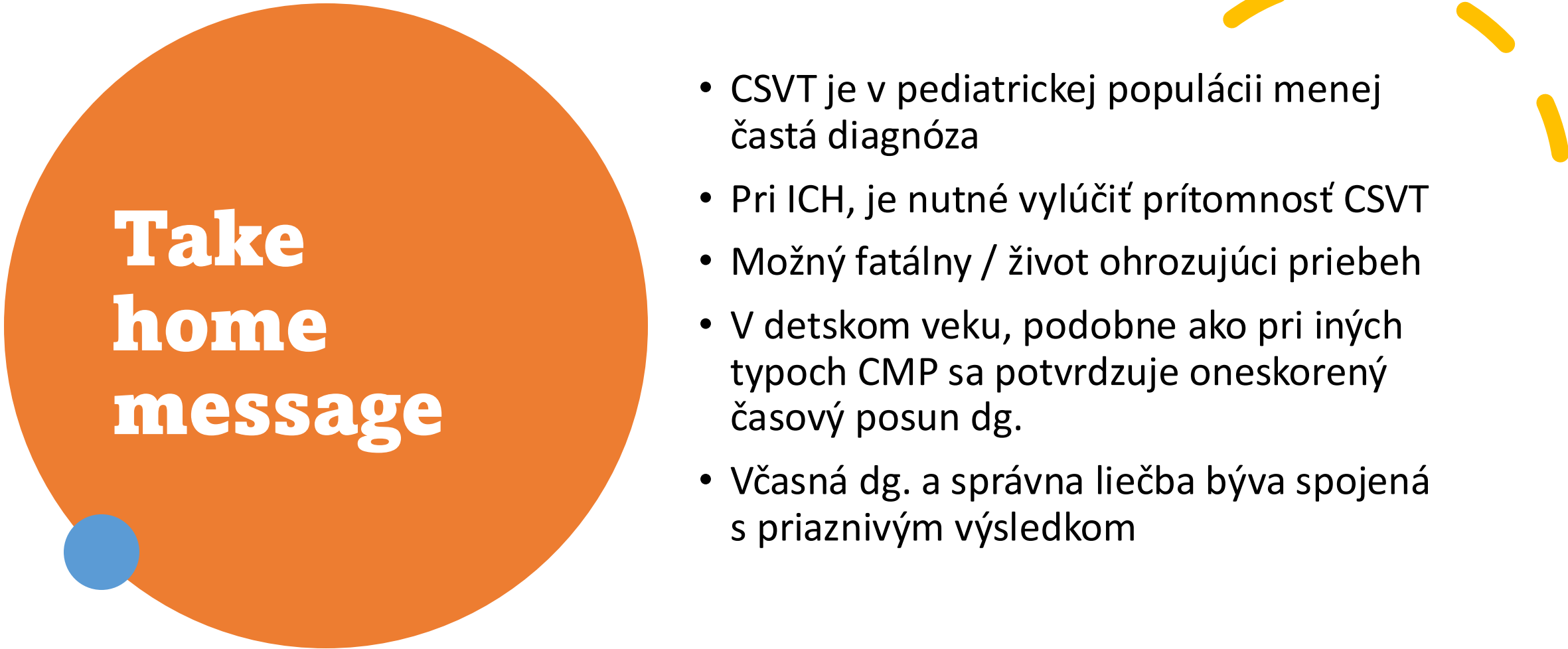
Kazuistika

Nutnosť pátrania po rizikovom faktore (90% CSVT má aspoň 1 rizikový faktor)

Častejší MRI nález sekundárnych zmien na mozgovom tkanive pri CSVT u adolescentov

Prítomnosť reziduálneho neurologického deficitu

Závažnejší priebeh CSVT u adolescentov



Take home message

- CSVT je v pediatrickej populácii menej častá diagnóza
- Pri ICH, je nutné vylúčiť prítomnosť CSVT
- Možný fatálny / život ohrozujúci priebeh
- V detskom veku, podobne ako pri iných typoch CMP sa potvrdzuje oneskorený časový posun dg.
- Včasná dg. a správna liečba býva spojená s priaznivým výsledkom