

Zakrzepica zatok żylnych mózgowia u dzieci – analiza przypadków klinicznych 5 dzieci hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej w Rzeszowie

Cerebral sinovenous thrombosis in children – analysis of 5 CSVT cases from Child Neurology Clinic in Rzeszow

Ewelina Głodek-Brzozowska, Joanna Pelc, Elżbieta Czyżyk, Anna Orłowska

Klinika Neurologii Dziecięcej, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

STRESZCZENIE

Zakrzepica zatok żylnych mózgowia jest rzadką chorobą wieku dziecięcego. Autorzy prezentują charakterystykę różnych czynników ryzyka zakrzepicy u dzieci na podstawie analizy przypadków 5 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dzieci w Rzeszowie. U wszystkich pacjentów z rozpoznaną zakrzepicą przeprowadzono wielokierunkową diagnostykę różnicową w poszukiwaniu przyczyn wywołujących.

Słowa kluczowe: zakrzepica zatok żylnych mózgowia, czynniki ryzyka, leczenie, rokowanie

ABSTRACT

Cerebral sinovenous thrombosis is a rare disease in children. Authors present the characteristics of multiple risk factors in children based on 5 cases of young patients with CSVT hospitalized in Child Neurology Clinic in Rzeszow. Each of these patients with diagnosed CSVT underwent wide differential diagnosis to identify root cause of that condition.

Key words: cerebral sinovenous thrombosis (CSVT), risk factors, treatment, outcome

Zakrzepica zatok żylnych mózgowia u dzieci stanowi rzadkie schorzenie, którego wykrywalność wzrosła w ostatnich latach dzięki zastosowaniu technik obrazowych [1]. Częstość jej występowania wynosi 0,67/100 000 dzieci/rok ze szczytem zapadalności w okresie noworodkowym (> 40% zachorowań na CSVT) [1, 2]. Do czynników ryzyka należą: miejscowe procesy zapalne w obrębie głowy i szyi, infekcje uogólnione, zaburzenia hematologiczne, choroby układowe tkanki łącznej, choroby nowotworowe, zespół nerczycowy, zaburzenia hormonalne, stany przebiegające z odwodnieniem, niedożywieniem oraz otyłość [1, 3, 4]. Zakrzepica naczyń żylnych mózgu może objawiać się całym przekrojem objawów klinicznych, które mogą naśladować wiele chorób neurologicznych. Najczęstszym objawem jest ból głowy, mogą również występować ogniskowe deficyty neurologiczne trwałe lub przemijające. Jeżeli występuje uszkodzenie parenchymy, to pojawiają się drgawki i zaburzenia świadomości [5]. Rozpoznanie zakrzepicy zatok żylnych mózgowia można ustalić wtedy, gdy objawom klinicznym towarzyszą zmiany w badaniach neuroobrazowych wykonanych z opcją naczyniową [4]. U każdego pacjenta niezbędne jest jednak wykonanie także konwencjonalnego TK lub MRI głowy w celu wykluczenia ewentualnych zmian wtórnych do zakrzepicy, takich jak obrzęk mózgu, udar niedokrwienny, udar krwotoczny lub krwotok mózgowy [3]. Badania laboratoryjne w tym oznaczenie poziomu D-dimerów w przypadku

zakrzepicy zatok żylnych mogą okazać się nieprzydatne. Jednak stwierdzenie procesu zakrzepowego toczącego się wewnątrzczaszkowo zmusza do przeprowadzenia wielokierunkowej diagnostyki różnicowej w poszukiwaniu przyczyny takiego stanu [3]. Według zaleceń European Stroke Organisation z 2008 roku, przy podejrzeniu zakrzepicy naczyń żylnych należy wykonać następujące badania: układ krzepnięcia (czasy PT, APTT, poziom fibrynogenu i D-dimerów), poziom antytrombiny III, poziom czynników II, V, VIII, białka C, białka S, poziom homocysteininy, oznaczyć mutację czynnika V Leiden, mutację genu protrombiny G20210A, mutację MTHFR C677T [5, 7]. Dodatkowo pacjent wymaga badań pod kątem ewentualnych ognisk infekcyjnych oraz układowych chorób tkanki łącznej. Leczenie obejmuje terapię przeciwzakrzepową oraz leczenie objawowe: wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, przeciwdrgawkowe, przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwwymiotne. W ostrej fazie choroby, u pacjentów bez przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliwego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej podskórnie lub heparyny niefrakcjonowanej dożylnie w dawce leczniczej. Współistniejący krwotok śródmożgowy nie jest przeciwwskazaniem do terapii heparyną [3, 6]. Istnieją doniesienia na temat skuteczności leczenia trombolitycznego w ostrym okresie zakrzepicy, jednak nie można ich jeszcze traktować jako zaleceń ze względu na liczne powikłania krwotoczne [4, 8]. Śmiertel-

ność w przypadku zakrzepicy zatok żylnych sięga 6–10%. Uważa się, że dobre rokowanie, bez deficytów neurologicznych i poznawczych dotyczy 40–50% dzieci. Nawroty zakrzepicy mogą występować u około 17% pacjentów [1].

PREZENTACJA PRZYPADKÓW

Przypadek 1 (B. S.)

Chłopiec, obecnie 3-letni, z CI PI, urodzony w 39. tygodniu ciąży siłami natury z masą ur. 4280 g, oceniony na 3 punkty w skali Apgar. Na sali porodowej wystąpiły zaburzenia oddychania, pojawiła się konieczność intubacji. Wykonano RTG klatki piersiowej, w którym stwierdzono odmę prawostronną oraz zmiany niedodmowe. W kolejnych dniach hospitalizacji podejmowano nieudane próby ekstubacji. Przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową. Wykonano bronchoskopię, gastrokopię, TK klatki piersiowej – w badaniach nie stwierdzono nieprawidłowości.

Z uwagi na konieczność kontynuacji wentylacji mechanicznej założono rurkę tracheostomijną. Dodatkowo wykonano USG OUN, w którym stwierdzono agenezję ciała modzelowatego, bez zmian ogniskowych w obrębie tkanki mózgu, uwidoczniono stan po IVH I stopnia po stronie prawej. Stwierdzono także, że zatoka strzałkowa jest hiperechogenna z niewidocznym przepływem naczyniowym, z wyraźnymi wokół licznymi naczyniami tętniczymi i żylnymi – wysunięto podejrzenie zakrzepicy zatoki strzałkowej. W celu weryfikacji wykonano TK głowy, w której potwierdzono brak prawidłowego wypełnienia zatok żylnych mózgowia – zatoki strzałkowej górnej, poprzecznych i esowatych oraz uwidoczniono liczne naczynia krążenia obocznego. Zadecydowano o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego. Pacjent otrzymywał enoksaparynę przez okres 3 miesięcy. W wykonanym po tym czasie kontrolnym TK głowy nie stwierdzono cech zakrzepicy, uwidoczniono prawidłowo wypełnione środkiem kontrastowym zatoki żyłne opon mózgowia. Przeprowadzona u chłopca wielokierunkowa diagnostyka różnicowa nie ujawniła przyczyny zakrzepicy.

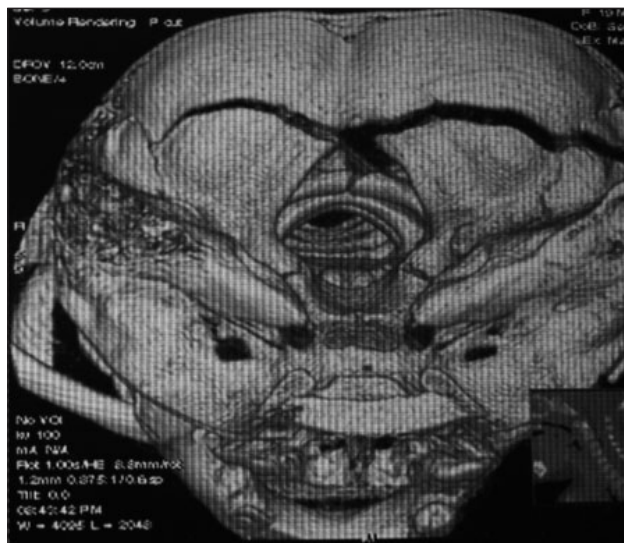
Przypadek 2 (J. C.)

Dziewczynka, 2-letnia, została przyjęta na Oddział Chirurgii Dziecięcej po urazie głowy (dziecko zostało przygniecione przez szafkę z telewizorem). Przy przyjęciu była w stanie ogólnym ciężkim, podsypiająca, bez kontaktu logicznego z otoczeniem, wymiotująca, z wyciekami krwistymi z ucha prawego. W badaniu neurologicznym – w zakresie nerwów czaszkowych źrenice wąskie, reaktywne, poza tym w badaniu bez ewidentnych niedowładów. W wykonanej TK głowy – obustronnie uwidoczniono krwiaki w okolicy potylicznej nieco poniżej zatok poprzecznych przymózdkowo (ryc. 1), a także szczeliny złamania kości potylicznej (ryc. 2), kości skroniowej prawej schodzące na komórki wyrostka sutkowatego, przechodzące przez jamę oraz kolejną w łusce kości skroniowej po stronie lewej, widoczną do poziomu środkowego dołu czaszkowego. Stwierdzono także wylewy krwawe w komórkach powietrznych kości skroniowej i jamie bębnekowej po stronie prawej.

Dziewczynka otrzymywała leki przeciwobrzękowe, prowadzono ściśle monitorowanie parametrów życio-



Ryc. 1. TK dziewczynki z pourazową zakrzepicą zatoki esowatej. Widoczne hiperdensyjne krwiaki zlokalizowane w okolicy potylicznej obustronnie nieco poniżej zatok poprzecznych przymózdkowo. *CT scan of 2-year-old girl with posttraumatic thrombosis of sigmoid sinus showing haematoma located in occipital region on both sides under transverse sinuses.*



Ryc. 2. TK OUN 2-letniej dziewczynki z pourazową zakrzepicą zatoki esowatej lewej – widoczne szczeliny złamania kości potylicznej. *CT scan of 2-year-old girl with posttraumatic CSVT showing occipital bone fracture.*

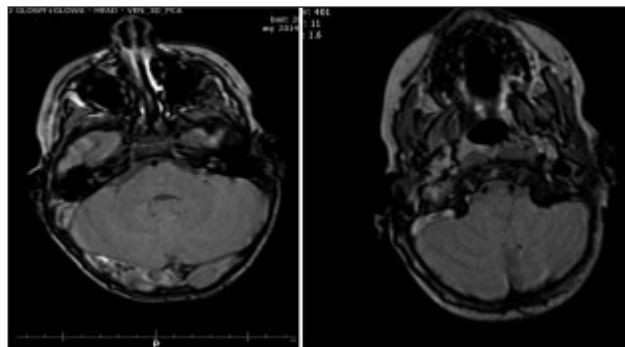
wych. Następnego dnia wykonano kontrolną tomografię komputerową głowy, w której stwierdzono zmniejszenie się krwiaków przymózdkowych obustronnie, dodatkowo uwidoczniono podwyższenie gęstości dalszego odcinka zatoki esowatej i żyły szyjnej w otworze żyły szyjnej – wysunięto podejrzenie zakrzepicy. Dla weryfikacji tego podejrzenia dodatkowo wykonano angio-TK głowy, w którym z odchyłen stwierdzono brak zakontrastowania części poziomej zatoki esowatej lewej, opuszki

żyły szyjnej wewnętrznej lewej i jej początkowego zewnątrzczaszkowego odcinka oraz poszerzenie naczyń żylnych powierzchniowych mózgowia w lewej okolicy skroniowej. Badanie nie potwierdziło jednak zakrzepicy tej zatoki, przyjęto, że brak przepływu w dalszym odcinku zatoki esowatej i żyły szyjnej wewnętrznej lewej wynika z obecności krwaka nadtwardówkowego zaciskającego zatokę esowatą. Tę koncepcję podtrzymał konsultujący dziewczynkę neurochirurg, wobec czego na tym etapie nie stwierdzono wskazań do wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego. Stan dziecka był stabilny, w badaniu neurologicznym w 3. dobie hospitalizacji stwierdzono niedowład nerwu odwodzącego, poza tym bez cech ogniskowego uszkodzenia OUN. Wykonano kolejne TK głowy, które wykazało hipodensyjny obszar obrzęku – najprawdopodobniej stłuczeniowy w lewej półkuli mózdzku zlokalizowany w sąsiedztwie krwaka zaciskającego zatokę esowatą. Ponownie stwierdzono niejednorodny hiperdensyjny zakrzep w zatoce esowatej. Do leczenia dodatkowo włączono mannitol. W angio-TK wykonanym po upływie 2 tygodni od przyjęcia na oddział w dalszym ciągu nie stwierdzono zakontraktowania zatoki esowatej oraz żyły szyjnej wewnętrznej lewej wypełnionych hipodensyjnym zakrzepem. Wobec braku pewności co do przyczyny ubytku zakontrastowania zatoki esowatej dokumentację dziewczynki konsultowano z neurochirurgami i radiologami. Rozważano kilka koncepcji, takich jak ucisk zatoki przez krwaka przymózdkowego oraz anomalię rozwojową naczyń mózgowych. Ostatecznie po przeanalizowaniu dokumentacji dziecka stwierdzono, że najprawdopodobniej w wyniku urazu doszło do krwawienia/zakrzepicy w rejonie przejścia zatoki poprzecznej w esowatą po stronie lewej z konsekwencją w postaci zakrzepicy całej zatoki esowatej i początkowego odcinka żyły szyjnej wewnętrznej, kontrolne badanie angio-TK wykazało zespół pozakrzepowy w zakresie ww. naczyń żylnych z krążeniem obocznym głównie poprzez żyłę wypustową potyliczną lewą. Ostatecznie zdecydowano o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego. Dziewczynka przyjmowała nadroparynę przez okres 3 miesiące. W tym czasie jej stan ogólny i neurologiczny ulegał poprawie. W badaniu neurologicznym stwierdzano zez zbieżny oka prawego, poza tym bez objawów ogniskowych. W badaniu oftalmoskopowym stwierdzono dodatkowo obrzęk tarcz nerwu wzrokowego. Po 3 miesiącach leczenia przeciwzakrzepowego u dziewczynki wykonano MRI głowy, w którym stwierdzono utrzymywanie się braku zakontrastowania końcowego odcinka lewej zatoki esowatej i początkowego odcinka lewej żyły szyjnej wewnętrznej. Leczenie nadroparyną wydłużono o kolejne 3 miesiące, po czym z uwagi na stacjonarny obraz w kolejnym badaniu MRI OUN oraz poprawę stanu ogólnego dziecka leczenia odstawiono. W grudniu 2014 roku dziewczynka przebyła zabieg operacyjny zeza zbieżnego oka prawego.

Przypadek 3 (O. M.)

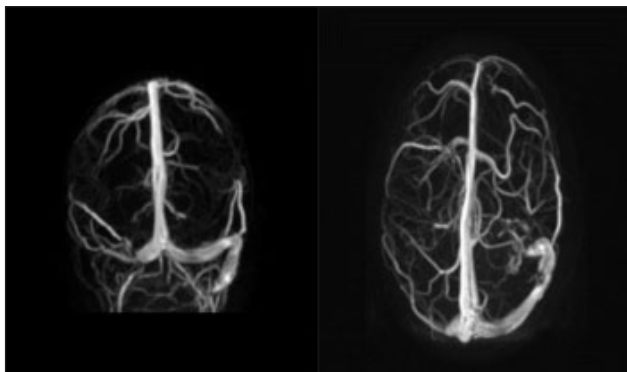
Chłopiec, 4-letni, dotychczas zdrowy, nieleczony przewlekle, został początkowo przyjęty na Oddział Chorób Zakaźnych z uwagi na stany gorączkowe, ból głowy, wymioty z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Wykonano nakłucie lędźwiowe – uzyskano płyn o prawidłowym składzie. Konsultujący laryngolog rozpoznał wysiękowe zapalenie ucha środkowego. Z tego powodu chłopiec został przekazany na Oddział Laryngologii, gdzie wykonano obustronną paracentezę i wypisano dziecko do domu. Po około 2 tygodniach dolegliwości bólowe głowy ponownie nasiliły się, okresowo z towarzyszącą nadwrażliwością na dźwięki, u dziecka zaobserwowano także zaburzenia równowagi oraz zez zbieżny oka lewego. Ponownie został przyjęty na Oddział Chorób Zakaźnych, gdzie po konsultacji neurologicznej wykonano TK głowy. W badaniu stwierdzono zakrzepicę zatok poprzecznej i esowatej po stronie prawej. Przy przyjęciu na nasz oddział chłopiec był w stanie ogólnym dość dobrym. W badaniu – poza zezem zbieżnym oka lewego – nie stwierdzono innych objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, występowały dyskretne zaburzenia równowagi. Wykonano MRI głowy, w którym z odchyień rozpoznano zakrzepicę zatoki poprzecznej i esowatej po stronie prawej, wysunięto podejrzenie zmian zakrzepowych w zatoce poprzecznej lewej (ryc. 3 i 4).



Ryc. 3 i 4. MRI głowy 4-letniego chłopca z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu obustronnego zapalenia ucha środkowego. Widoczne zmiany zakrzepowe w zatoce poprzecznej i esowatej po stronie prawej, podejrzenie zmian zakrzepowych w zatoce poprzecznej lewej. *MR scans of 4-year-old boy with CSVT in the course of bilateral otitis media showing thrombosis of transverse and sigmoid sinuses on the right, suspicion of thrombotic changes in transverse sinus on the left side.*

Dodatkowo stwierdzono zmiany zapalne w zatoce szczękowej prawej i w zatoce klinowej oraz zmiany zapalne w komórkach powietrznych kości skroniowych. Diagnostykę poszerzono o angio-MRI, w którym potwierdzono brak sygnału przepływu z zatoki poprzecznej i esowatej po stronie prawej potwierdzający zakrzepicę w ich obrębie oraz słabszy sygnał przepływu z zatoki poprzecznej lewej także sugerujący zakrzepicę (ryc. 5 i 6). W leczeniu stosowano antybiotykoterapię (cefalosporyna III generacji), heparynę niefrakcjonowaną w stałym wlewie dożylnym pod kontrolą APTT, którą po kilku dniach zmieniono na enoksaparynę. Dodatkowo z uwagi na obserwowane u chłopca epizody wyłączenia świadomości włączono preparat kwasu walproinowego. Przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową, nie stwierdzając żadnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. Obserwowano stopniową poprawę stanu chłopca. W badaniu neurologicznym utrzymywał się dys-



Ryc. 5 i 6. Angio-MRI mózgowia 4-letniego chłopca z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu obustronnego zapalenia ucha środkowego. Brak sygnału przepływu z zatoki poprzecznej i esowatej prawej *Angio-MR scans of 4-year-old boy with CSVT in the course of bilateral otitis media showing lack of contrast flow in right transverse and sigmoid sinuses.*

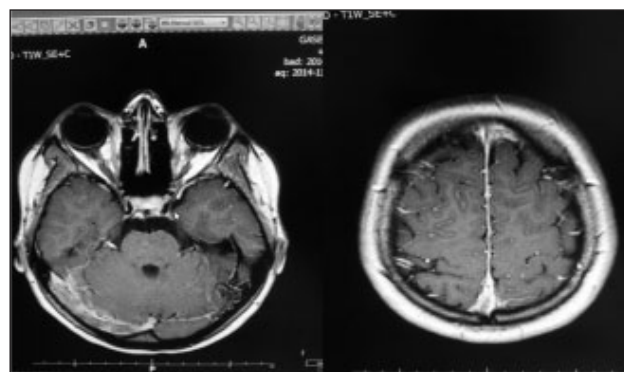
kretny zez zbieżny oka lewego, poza tym nie stwierdzono objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Utrzymano leczenie heparyną drobnocząsteczkową przez okres 3 miesięcy (brak zgody rodziców na wdrożenie warfaryny). Po tym okresie chłopiec został ponownie przyjęty na nasz oddział w celu wykonania badań kontrolnych. W angio-MRI głowy nadal nie stwierdzono przepływu z zatoki esowatej i poprzecznej po stronie prawej. Przedłużono leczenie heparyną drobnocząsteczkową o kolejne 3 miesiące. W tym czasie chłopiec miał także przeżyć zabieg usunięcia drenów wentylacyjnych założonych w związku z przewlekłym wysiękowym zapaleniem ucha środkowego.

Przypadek 4 (D. G.)

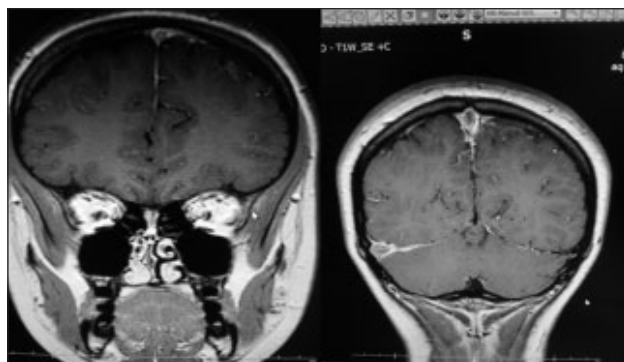
Dziewczyna, 17-letnia, dotychczas nieleczona przewlekle, przyjęta na oddział z powodu silnych bólów głowy utrzymujących się od tygodnia, z towarzyszącymi bólami karku i uporczywymi wymiotami. Dodatkowo od 2 dni była leczona cefuroksymem z powodu zapalenia ucha i gardła. W wywiadzie podano, że od kilku miesięcy przyjmowała leki hormonalne w związku ze zmianami trądzikowymi na skórze (preparat octanu cyproteronu). W TK głowy stwierdzono zmiany zakrzepowe w zatoce strzałkowej górnej, poprzecznej i esowatej prawej, a także w żyłę szyjnej wewnętrznej od poziomu C2/C3. W angio-TK głowy i naczyń dogłowych podwyższenie densyjności zatoki strzałkowej górnej, zatoki poprzecznej i częściowo esowatej po stronie prawej odpowiadające „świeżej” zakrzepicy, a także obniżenie densyjności dolnej części zatoki esowatej oraz częściowo uwidocznionej żyły szyjnej wewnętrznej po stronie prawej również o charakterze zakrzepicy (w późniejszej fazie).

W leczeniu zastosowano: nawadnianie pozajelitowe, furosemidum, cefalosporynę III generacji oraz enoksaparynę. W kolejnych dniach hospitalizacji dolegliwości bólowe karku nasilały się, dodatkowo do leczenia włączono mannitol oraz leki przeciwbólowe. W 4. dobie pobytu na oddziale wystąpiło porażenie n. VI po stronie prawej. Wykonano MRI głowy – w badaniu nie stwierdzono zmian

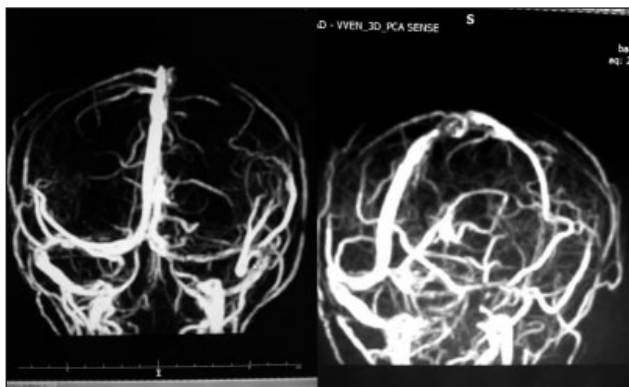
ogniskowych ani ognisk nieprawidłowego wzmocnienia kontrastowego w obrębie mózgowia, obraz zatok żylnych mózgowia opisano jak w badaniach poprzednich (ryc. 7–10) oraz angio-MRI, w którym potwierdzono odcinkowe osłabienie sygnału przepływu w zakresie zatoki strzałkowej górnej na sklepistości, zatoki poprzecznej i esowatej po stronie prawej (ryc. 11 i 12). Dodatkowo za pomocą badania oftalmoskopowego stwierdzono obustronny obrzęk tarcz nerwu wzrokowego. Do leczenia wdrożono acetazolamid. W wykonanych podstawowych badaniach laboratoryjnych z odchyłen stwierdzono nieznacznie podwyższony poziom D-dimerów (1498, 1294, 990 ng/ml). Przeprowadzono szeroką diagnostykę różnicową



Ryc. 7 i 8. MRI OUN 17-letniej pacjentki z mutacją MTHFR C677T, z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu obustronnego zapalenia ucha środkowego, w trakcie przyjmowania doustnych leków hormonalnych. Widoczne są zmiany zakrzepowe w zatoce strzałkowej górnej, poprzecznej i esowatej prawej. *MR scans of 17-year-old girl with MTHFR C677T mutation, with CSVT in the course of bilateral otitis media while taking oral hormone medicines showing thrombosis of superior sagittal sinus, right transverse sinus and right sigmoid sinus.*



Ryc. 9 i 10. MRI OUN 17-letniej pacjentki z mutacją MTHFR C677T, z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu obustronnego zapalenia ucha środkowego, w trakcie przyjmowania doustnych leków hormonalnych. Widoczne są tu zmiany zakrzepowe w zatoce strzałkowej górnej i poprzecznej prawej. *MR scans of 17-year-old girl with MTHFR C677T mutation, with CSVT in the course of bilateral otitis media while taking oral hormone medicines showing thrombosis of superior sagittal sinus and right transverse sinus.*



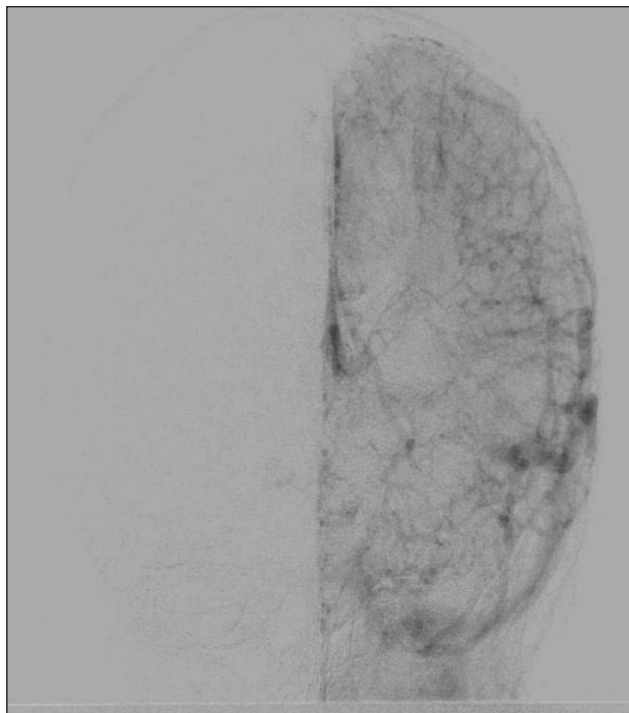
Ryc. 11 i 12. Angio-MRI OUN 17-letniej pacjentki z mutacją MTHFR C677T, z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu obustronnego zapalenia ucha środkowego, w trakcie przyjmowania doustnych leków hormonalnych. Widoczne odcinkowe osłabienie sygnału przepływu w zakresie zatoki strzałkowej górnej na sklepieniu, zatoki poprzecznej i esowatej po stronie prawej. *Angio- MR scans of 17-year-old girl with MTHFR C677T mutation with CSVT in the course of bilateral otitis media while taking oral hormone medicines. Visible decreased attenuation of contrast flow in superior sagittal sinus, on the right transverse sinus and sigmoid sinus.*

w poszukiwaniu przyczyn zakrzepicy, z odchyień otrzymano dodatni wynik na obecność mutacji MTHFR C677T (homozygota). W kolejnych dniach pobytu stan pacjentki poprawiał się, wycofały się dolegliwości bólowe głowy i karku. Wypisana została z oddziału w stanie dobrym, w badaniu stwierdzano porażenie n. VI po stronie prawej, poza tym bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Zalecono kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego do czasu wykonania kontrolnego MRI, którego termin wyznaczono za 3 miesiące, a także acetazolamid oraz suplementację metylowanymi pochodnymi kwasu foliowego i wit. B₁₂. Po 2 tygodniach od daty wypisu wyznaczono kontrolną konsultację okulisty.

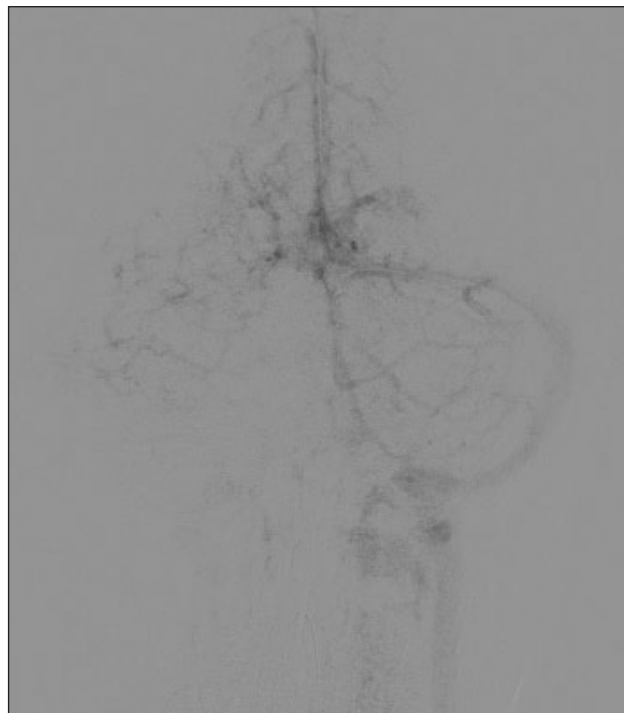
Przypadek 5 (O. G.)

Chłopiec, 5-letni, z C I, P I, urodzony siłami natury, o czasie, z masą urodzeniową 2935 g, oceniony na 9 punktów w skali Apgar. Rozwój psychoruchowy przebiegał prawidłowo. Wywiad rodzinny bez obciążeń. Został przyjęty na Oddział Dziecięcy z powodu niezytu żołądkowo-jelitowego, przebiegającego z ciężkim odwodnieniem, o etiologii *Salmonella enteritidis*. W godzinach wieczornych pierwszej doby hospitalizacji u dziecka wystąpiły drgawki ogniskowe (połowicznie prawostronne), w godzinach porannych następnego dnia wystąpił stan padaczkowy drgawek połowicznie prawostronnych (trwający ok. 2 godz.). W trybie pilnym wykonano TK głowy, w której stwierdzono obecność krwi w szczelinie międzypółkulowej na sklepieniu mózgowia, w rowkach płata czołowego lewego, prawego skroniowego, prawej półkuli mózdzku oraz w namiocie mózdzku. Chłopiec został przekazany na nasz oddział. Przy przyjęciu był przytomny, reagujący na bodźce bólowe krzykiem, okresowo logicznie odpowiadający na pytania, w badaniu w zakresie nn. czaszkowych bez zmian, napięcie mięśniowe

obniżone, odruchy głębokie obecne, słabo wyrażone, odruchów brzusznych skórnych nie wywołano, objaw Babińskiego obustronnie dodatni, zaznaczone objawy oponowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego (WBC – 15,83 10^3 /ul, CRP – 104 mg/l), podwyższony poziom D-dimerów – 5380 ng/ml, fibrynogenu – 5,13 g/l, wydłużony nieco czas PT – 13,2 sek.). W leczeniu zastosowano: cefotaksym, fenobarbital dożylnie, leki przeciwobrzękowe. Wykonano także angio-TK OUN, w którym nie uwidoczniło zakontrastowanej zatoki poprzecznej po stronie prawej. Stwierdzono obecność hiperdensyjnej krwi w rowkach zakrętów okolicy czołowej lewej z niewielką strefą hipodensyjnego obrzęku tkanki mózgowej w sąsiedztwie oraz przymózgowo w okolicy potylicznej prawej nadnamiotowo. Dodatkowo opisano, iż w okolicy skroniowej lewej widocznych jest mniej, w porównaniu ze stroną przeciwną, zakontrastowanych naczyń żylnych. W celu weryfikacji wyniku badania zalecono poszerzenie diagnostyki o angiografię klasyczną. W 2. dobie hospitalizacji u chłopca wystąpił niedowład połowicznie lewostronny, ponadto obserwowano 2-krotnie napad drgawek (początkowo połowicznie prawostronnych, następnie mioklonie lewej połowy twarzy). Chłopiec gorączkował pomimo antybiotykoterapii oraz podawania leków przeciwgorączkowych. Obserwowano okresowo epizody bradykardii (ok. 40/min). W trybie pilnym wykonano TK OUN. W badaniu stwierdzono nieznaczne zmniejszenie się wielkości SAH w okolicy potylicznej prawej, poza tym bez istotnych różnic w obrazie TK mózgowia i przestrzeni płynowych wewnątrzczaszkowych w porównaniu z badaniem wcześniejszym. Po konsultacji neurochirurgicznej wykonano angiografię. W badaniu stwierdzono nieprawidłowy obraz fazy żylny mózgowia polegający na całkowitym braku zakontrastowania zatoki strzałkowej górnej i dolnej oraz po stronie prawej: zatoki poprzecznej, esowatej i opuszki żyły szyjnej wewnętrznej (ryc. 13 i 14). Poza tym badanie nie uwidoczniło obecności tętniaków ani też malformacji naczyniowych. Rozpoznano cechy wyraźnie upośledzonego odpływu żylnego mózgowia z powodu najprawdopodobniej zakrzepicy głównych zatok opony twardej. Dodatkowo stwierdzono, iż w wyniku zakrzepicy zatok żylnych mózgu dziecko przeżyło krwawienie podpajęczynówkowe oraz ukrotoczniowy udar żylny mózgu. W trakcie badania stan chłopca pogorszył się, zaobserwowano anizokorię (P > L). Chłopiec został przekazany na OIT, gdzie przebywał 7 dni. Mimo towarzyszącego krwawienia do leczenia włączono heparynę niefrakcjonowaną we wlewie ciągłym pod kontrolą APTT, kontynuowano antybiotykoterapię, leczenie przeciwobrzękowe, stosowano wentylację mechaniczną. Po 10 dniach dziecko zostało ponownie przekazane na Oddział Neurologii Dziecięcej. Przy przyjęciu w chłopiec był przytomny, reagujący płaczem na bodźce, wypowiadał pojedyncze słowa. W badaniu w zakresie nerwów czaszkowych bez odchyień, stwierdzono niedowład spastyczny czterokończynowy z przewagą kończyn lewych (g > d), objaw Babińskiego obustronnie zaznaczony, objawy oponowe ujemne. W przeprowadzonych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: nadpłytkowość (738, 845 10^3 /ul), hipokaliemię (3,0 mmol/l), podwyższony poziom D-dimerów (1953 ng/



Ryc. 13. Angiografia klasyczna 5-letniego chłopca z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu infekcji żołądkowo-jelitowej o etiologii *Salmonella enteritidis* ze stwierdzonymi 3 niezależnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy: mutacją genu protrombiny G20210A, mutacją czynnika V Leiden oraz mutacją MTHFR C677T. Widoczny nieprawidłowy obraz fazy żylny mózgowia. *Angiography of 5-year-boy with CSVT in the course of gastrointestinal infection caused by Salmonella enteritidis with three different thrombosis risk factors, such as Factor V Leiden mutation, the prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T mutation. DSA scan shows incorrect image of the venous phase.*



Ryc. 14. Angiografia klasyczna 5-letniego chłopca z zakrzepicą zatok żylnych mózgowia w przebiegu infekcji żołądkowo-jelitowej o etiologii *Salmonella enteritidis* ze stwierdzonymi 3 niezależnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy: mutacją genu protrombiny G20210A, mutacją czynnika V Leiden oraz mutacją MTHFR C677T. Widoczny nieprawidłowy obraz fazy żylny mózgowia. *Angiography of 5-year-old boy with CSVT in the course of gastrointestinal infection caused by Salmonella enteritidis with three different thrombosis risk factors, such as Factor V Leiden mutation, the prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T mutation. DSA scan shows incorrect image of the venous phase.*

ml), wydłużony czas koalinowo-kefalinowy i protrombiny. W wyniku szerokiej diagnostyki różnicowej w celu ustalenia czynnika wywołującego stwierdzono mutację typu Leiden genu czynnika V (heterozygota, Arg506Gln) oraz protrombiny (heterozygota, G20210A), podwyższone poziomy czynników V (173%) oraz VIII (248%) – prawdopodobnie wtórnie do zakrzepicy oraz mutację MTHFR C677T (homozygota). W leczeniu stosowano leki przeciwobrzękowe, kontynuowano podawanie heparyny drobno-cząsteczkowej. Ze względu na stwierdzone w zapisie EEG wyładowania napadowe zlokalizowane w okolicy czołowo-przednioskraniowej lewej kontynuowano podaż fenobarbitalu. W badaniu oftalmoskopowym stwierdzono obustronny obrzęk tarcz n. II, dodatkowo włączono acetazolamid. Chłopiec był systematycznie rehabilitowany. Po około 3 tygodniach od zachorowania wykonano MRI głowy, w którym uwidoczniło w lewej okolicy czołowej przebyte zmiany naczyniopochodne z ukrwotoczeniem w przebiegu zawału żylnego (ryc. 10) oraz niejednorodne wzmocnienie sygnału z zatok poprzecznej prawej, strzałkowej górnej świadczące o częściowej rekanalizacji z utrzymującymi się jeszcze zmianami zakrzepowymi. Chłopiec został wypisany do domu

w stanie dobrym. W badaniu utrzymywał się dyskretny niedowład połowiczny lewostronny. Rozpoczął wdrażanie doustnych koagulantów (warfaryny) pod kontrolą INR. W związku z utrzymywaniem się stazy na dnie oczu zalecono kontynuację leczenia inhibitorem anhidrazy węglanowej. Chłopiec został ponownie przyjęty na nasz oddział po 3 miesiącach w celu wykonania badań kontrolnych. W zapisie EEG stwierdzono zmiany uogólnione napadowe, w związku z czym zmodyfikowano leczenie (włączono preparat kwasu walproinowego). Wykonano MRI OUN, w którym uwidoczniło w lewej okolicy czołowej (mniej intensywne) pasma hemosyderyny świadczące o zmianach naczyniopochodnych z ukrwotoczeniem w przebiegu zawału żylnego. W angio-MRI mózgowia - wyraźniejszy sygnał przepływu z zatok poprzecznej prawej, strzałkowej górnej, wskazujący na częściową rekanalizację. W związku ze stwierdzeniem heterozygotycznej mutacji czynnika V Leiden oraz heterozygotycznej genu protrombiny G20210A zalecono utrzymanie leczenia przeciwzakrzepowego przez okres 12 miesięcy. Zalecono także suplementację metylowanymi pochodnymi kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

OMÓWIENIE

Przedstawione w pracy przypadki pozwalają na analizę przebiegu klinicznego CSVT oraz zwracają uwagę na najczęstsze czynniki ryzyka zakrzepicy zatok żylnych u dzieci. U pierwszego omawianego pacjenta mamy do czynienia z zakrzepicą w okresie noworodkowym, której częstość występowania szacuje się na 2,6 na 100 000 noworodków/rok (co stanowi około 40% przypadków zakrzepicy wśród dzieci do 16. roku życia). CSVT dotyczy zarówno noworodków donoszonych, jak i urodzonych przedwcześnie. Dzięki zastosowaniu USG z opcją Doppler zakrzepicę zatok żylnych można stwierdzić już wewnątrzłono w trzecim trymestrze ciąży [6]. Czynniki ryzyka zakrzepicy w tym okresie życia są: uraz mechaniczny głowy podczas porodu [2], odrębności układu hemostazy polegające m.in. na obniżonym w stosunku do poziomu stwierdzanego u dzieci starszych stężeniu inhibitorów krzepnięcia takich jak antytrombina III, białko C i białko S [12]. Inne czynniki ryzyka, które mogą doprowadzić do powstania wewnątrzczaszkowej zakrzepicy u noworodka to: zamartwica, sinicza wada serca, wstrząs, odwodnienie, posocznica, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a także rzucawka i cukrzyca u matki [14]. U omawianego pacjenta mimo szerokiej diagnostyki różnicowej nie udało się zidentyfikować czynnika sprawczego. Najczęstszymi objawami stwierdzanymi u noworodków z wewnątrzczaszkową zakrzepicą są napady drgawkowe, a także areaktywność i nadmierna senność. Uważa się, że w grupie noworodków donoszonych ze stwierdzonym IVH, u blisko 1/3 z nich CSVT może być odpowiedzialną za to krwawienie patologią wewnątrzczaszkową, zwłaszcza w przypadkach krwawienia do wzgórza [6]. Rokowanie w przypadku zakrzepicy zatok żylnych mózgowia jest w tej grupie pacjentów w znacznym odsetku niepomyślne. Śmiertelność szacowana jest na 7–19%. Wśród noworodków, które przeżyły 36–76% jest obarczonych różnymi deficytami neurologicznymi w tym padaczka występuje u 20–40% [6]. Dostępne są badania potwierdzające bezpieczeństwo stosowania heparynu u noworodków [9, 10, 11, 12]. Opiswane są powikłania krwotoczne do jam ciała po zastosowaniu heparyny niefrakcjonowanej, dlatego najczęściej wybieraną formą leczenia przeciwzakrzepowego u noworodków jest zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych [6]. Dla noworodków ze stwierdzoną zakrzepicą zatok żylnych mózgowia bez towarzyszącego krwawienia wewnątrzczaszkowego w zaleceniach CHEST 2012 rekomenduje się stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego przez okres od 6 tygodni do 3 miesięcy. Z kolei w przypadku noworodków z CSVT z towarzyszącym krwawieniem śródmózgowym zaleca się albo leczenie przeciwzakrzepowe albo intensywne leczenie objawowe i radiologiczne monitorowanie zakrzepicy przez okres 5–7 dni i włączenie LMWH w przypadku, gdy zmiany zakrzepowe nasilają się [6]. Ważną rolę w monitorowaniu przebiegu choroby u noworodków i niemowląt odgrywa ultrasonografia metodą Dopplera [1, 10]. Omawiany w pracy pacjent jest obecnie dzieckiem 3-letnim z wieloma obciążeniami. Jest leczony z powodu padaczki lekoopornej, w badaniu stwierdza się u niego niedowład spastyczny czterokończynowy. Ma nadal rurkę tracheostomijną, dodatkowo także gastrostomię odżywczą.

Kolejny przypadek dotyczy pourazowej zakrzepicy zatok żylnych w wyniku rozległego urazu czaszkowo-mózgowego. CSVT należy do stosunkowo rzadkich powikłań urazu, częściej w jego następstwie mamy do czynienia z zagrażającym życiu krwawieniem śródmózgowym [1]. Fujii i Tasaki w swoich badaniach wykazali, że ryzyko wewnątrzczaszkowej zakrzepicy wzrasta, gdy złamanie dotyczy piramidy kości skroniowej lub przecina zatoki opony twardej [1, 15]. Z kolei Zhao i wsp. w swojej pracy zwrócili uwagę, że złamanie kości skroniowej i potylicznej znacząco zwiększa ryzyko zakrzepicy zatoki poprzecznej lub esowatej [1, 16]. Szybkie rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia stanowi ważny czynnik prognostyczny ewentualnego pogorszenia stanu pacjenta po urazie [1]. W przypadku naszej pacjentki trudności z ustaleniem przyczyny braku zakontraktowania zatoki esowatej lewej wpłynęły na opóźnienie decyzji o wdrożeniu leczenia przeciwzakrzepowego, co skutkowało brakiem cech rekanalizacji w obrębie niedrożnej zatoki.

Trzeci przypadek dotyczy chłopca, u którego zakrzepica zatok żylnych mózgowia wystąpiła jako powikłanie obustronnego zapalenia ucha środkowego. Wszelkie procesy infekcyjne w obrębie głowy i szyi, takie jak zapalenie ucha środkowego, wyrostka sutkowatego, zatok obocznych nosa, opon mózgowo-rdzeniowych, ropnie okołozębowe, czyraki skóry twarzy i szyi stanowią istotny czynnik ryzyka zakrzepicy wewnątrzczaszkowej [3, 4]. W przypadku usznopochodnej zakrzepicy powinno się zastosować antybiotykoterapię systemową, najlepiej cefalosporynę III generacji [7]. Przy podejrzeniu etiologii beztlenowej należy rozważyć wdrożenie dodatkowo także metronidazolu lub klindamycyny. Każdy pacjent z CSVT i objawami infekcji w obrębie nosogardła i uszu wymaga konsultacji laryngologicznej, jednak rola leczenia operacyjnego (paracenteza, tympanoplastyka, mastoidektomia, myringotomia) w tych przypadkach jest niepewna [7]. U prezentowanego pacjenta wdrożenie intensywnego leczenia przeciwzakrzepowego oraz antybiotykoterapii o szerokim spektrum pozwoliło na uzyskanie szybkiej poprawy stanu klinicznego oraz częściowej rekanalizacji początkowo niedrożnych zatok.

Czwarta pacjentka to przykład sytuacji, w której na wrodzoną predyspozycję do zakrzepicy nakładają się dodatkowe czynniki ryzyka, które łącznie doprowadzają do CSVT o ciężkim przebiegu. U omawianej pacjentki wykonane badania potwierdziły, że jest ona nosicielką homozygotycznej postaci mutacji genu MTHFR C677T. Mutacja C677T w genie reduktazy metyleno-tetra-hydro-folianowej (MTHFR), poprzez obniżenie aktywności enzymu MTHFR, zaburza przemianę homocysteiny do metioniny, co może być przyczyną hiperhomocysteinemii, prowadzącej do koagulopatii. Nosicielstwo tej mutacji często samo w sobie nie jest czynnikiem wystarczającym do wyzwolenia hiperhomocysteinemii i w jej następstwie m.in. do zakrzepicy. Wzrost poziomu homocysteiny może być spowodowany: niewłaściwą dietą, farmakoterapią (stosowanie antagonistów kwasu foliowego, np. metotreksatu, trimetoprimu, sulfonamidów, antykoncepcji lub leczenia hormonalnego, a także zaburzeniami endokry-

nologicznymi, niewydolnością nerek, paleniem tytoniu, nadużywaniem alkoholu) [17, 18, 19]. Nadmiar homocysteiny w organizmie może doprowadzić do uszkodzenia śródbłonka naczyń krwionośnych. Uważa się, że konsekwencją takiego stanu są powikłania, takie jak miażdżyca, choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, rozległe zmiany zakrzepowo-zatorowe, poronienia nawykowe czy powikłania przebiegu ciąży [17], a także otępienia u młodych osób oraz niektóre nowotwory (jelito grube, gruczoł sutkowy, prostata). U pacjentów z homozygotyczną postacią mutacji MTHFR C677T, zwłaszcza przy stwierdzonej hiperhomocysteinemii zaleca się suplementację metylowaną formą kwasu foliowego. Metafolina omija szlaki przemian, jakim musi podlegać kwas foliowy przed ostateczną absorpcją do krwiobiegu i włączeniem do cyklu folianów w komórkach, jest aktywną formą kwasu foliowego, która może zostać włączona w szlak dalszych przemian [20]. Pacjentka została wypisana w stanie ogólnym dobrym, z dyskretnym zezem zbieżnym oka prawego, poza tym bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Do domu otrzymała zalecenie przyjmowania metylowanej formy kwasu foliowego, metylowanej postaci wit. B₁₂ oraz utrzymania leczenia przeciwzakrzepowego przez następne 3 miesiące. Rodzice wykonali także badania na obecność tej mutacji u drugiej zdrowej córki, która także w związku z trądzikiem młodzieńczym przyjmowała leki hormonalne i okazało się, że ona także jest nosicielką homozygotycznej mutacji MTHFR C677T. Po konsultacji hematologicznej druga córka także odstawiła doustne leki antykoncepcyjne oraz rozpoczęła suplementację metylowanymi formami kwasu foliowego i wit. B₁₂.

W przypadku ostatniego pacjenta także mamy do czynienia z wrodzoną predyspozycją do zakrzepicy. U tego pacjenta zostały 2-krotnie potwierdzone 3 niezależne czynniki ryzyka takie jak: mutacja genu protrombiny G20210A (heterozygota), mutacja czynnika V Leiden (heterozygota) oraz mutacja MTHFR C677T (homozygota). Pacjent z takimi czynnikami ryzyka zgodnie z wytycznymi CHEST 2012 [6] powinien otrzymywać leczenie przeciwzakrzepowe przez okres od 6 do 12 miesięcy po epizodzie zakrzepicy naczyń żylnych mózgowia. Mutacja Leiden czynnika V stanowi jedną z najczęstszych wrodzonych trombofilii [21]. Kliniczna ekspresja defektu Leiden charakteryzuje się znaczną różnorodnością zależną od współtowarzyszących procesów zaburzających hemostazę. Najbardziej typowym czynnikiem wyzwalającym te zaburzenia są infekcje, co potwierdza prezentowany przez nas przypadek [22]. Kent i wsp. w swoich badaniach nad nawrotową zatorowością u dzieci z wrodzonymi trombofiliami podkreślają możliwość wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w okresie dojrzewania i intensywnego wzrastania [21, 22]. Goldenberg i wsp. zalecają okresowe wprowadzenie leków antykoagulacyjnych w tym okresie [23], jednak aktualnie brak rekomendacji w tym zakresie.

Reasumując, rozpoznanie kliniczne zakrzepicy naczyń żylnych mózgu jest trudnym zadaniem. Choroba występuje rzadko, lekarze nie mają więc dużego doświadczenia klinicznego. Objawy są często niespecyficzne, może pojawić się jeden izolowany objaw. Dla prawidłowej diagnostyki konieczne jest wykonywanie specjalistycznych badań, najlepiej angio-MRI i angio-TK. Możliwość pojawienia się takiego schorzenia powinna być zawsze rozważana przez lekarza, aby przeoczenie lub opóźnienie rozpoznania nie stanowiło zagrożenia dla zdrowia i życia chorego [6, 24].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Sadowska M., Pietruszewski J., Jabłeczka-Deja H.: Pourazowa zakrzepica zatok żylnych jako powikłanie złamania piramidy kości skroniowej. *Neurol Dziec* 2010; 19: 95–98.
- [2] Saposnik G., Barinagarrementeria F., Brown R., 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: 1158–1192.
- [3] Rajewski P., Książkiewicz B.: Zakrzepica żył i zatok mózgu. *Udar mózgu* 2010; 12: 47–50.
- [4] Perenc A.: Ból głowy jako objaw wewnątrzczaszkowej zakrzepicy żylny. *Udar Mózgu* 2011; 13: 22–27.
- [5] Fiszer U.: Zakrzepica naczyń żylnych mózgu – wybrane zagadnienia kliniczne. Dlaczego rozpoznanie tej choroby jest takie trudne? *Przew Lek* 2009; 7: 16–19.
- [6] Monagle P., Chan A., Massicotte P., et al.: Antithrombotic therapy in children. The 9th ACCP Conference in antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2012; 141: 737–784.
- [7] Dlamini N., Billinghamurst L., Kirkham F.: Cerebral Venous Sinus (Sinovenous) Thrombosis in Children. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21: 511–527.
- [8] Maloney E., Ociepa T., Kamińska E., et al.: Zakrzepica zatok żylnych mózgu w przebiegu leczenia 15-letniej pacjentki z niezmiernym chłoniakiem złośliwym T-komórkowym – opis przypadku. *Med Wieku Rozw* 2008; 12: 1082–1086.
- [9] Heller C., Heinecke A., Junker R., et al.: Childhood Stroke Study Group. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003; 108: 1362–1367.
- [10] deVeber G., Andrew M., Adams C., et al.: Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001; 345: 417–423.
- [11] Fitzgerald K. C., Williams L. S., Garg B. P., et al.: Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006; 63: 405–409.
- [12] Yang J. Y., Chan A. K., Callen D. J., et al.: Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: sifting the evidence for a diagnostic plan and treatment strategy. *Pediatrics* 2010; 126: 693–700.
- [13] Grenda R.: Stosowanie heparyn u dzieci. *Probl Lek* 2006; 3: 136–139.
- [14] Matuszczak E., Dębek W.: Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i zasady postępowania w żylny chorobie zakrzepowej u dzieci. *Ped Pol* 1985; 3: 269–282.
- [15] Fujii Y., Tasaki O., Yoshiya K., et al.: Evaluation of posttraumatic venous sinus occlusion with CT venography. *J Trauma* 2009; 66: 1002–1006.
- [16] Zhao X., Rizzo A., Malek B., et al.: Basilar skull fracture: a risk for transverse/ sigmoid venous sinus obstruction. *J Neurotrauma* 2008; 25: 104–111.
- [17] Winczewska-Wiktor A., Malendowicz-Major B., Steinborn B.: Rola homocysteiny w fizjologicznym rozwoju i patofizjologii zaburzeń układu nerwowego u dzieci. *Neurol Dziec* 2012; 21: 11–21.

- [18] Seremak-Mrozikiewicz A.: Metafolina – alternatywa dla suplementacji niedoboru folianów u kobiet ciężarnych. *Ginekol Pol* 2013; 84: 641–646.
- [19] Magucki J., Sikora J., Machalski T.: Czy hiperhomocysteinemia może stanowić przyczynę nawracających poronień? *Ann Acad Med Siles* 2009; 63: 84–92.
- [20] Seremak-Mrozikiewicz A.: Znaczenie metabolizmu folianów w rozwoju powikłań u kobiet ciężarnych. *Ginekol Pol* 2013; 84: 377–384.
- [21] Kenet G., Sadetzki S., Murad H., et al.: Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283–1288.
- [22] Mazur-Melewska K., Figlerowicz M., Służewski W.: Nawrotowa zatorowość żylna u dziecka z homozygotyczną formą mutacji Leiden. *Ped Pol* 1985; 3: 274–277.
- [23] Goldenberg N. A.: Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: a comparative analysis with respect to adult evidence. *Am Soc Hematol Educ Prog* 2008: 236–44.
- [24] Siddiqui F. M., Kamal A. K.: Complications associated with cerebral venous thrombosis. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 547–51.

Correspondence:

Ewelina Głodek-Brzozowska, Klinika Neurologii Dziecięcej, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, e-mail: ewelina_glodek@poczta.onet.pl

