

ترومبوز وریدی مغز

مروری بر تظاهرات بالینی

روش‌های تشخیصی و درمان‌های موجود

چکیده

ترومبوز وریدی مغز یک فرم نسبتاً ناشایع از استروک است که با توجه به درگیری افراد جوان و میانسال و درمان‌پذیر بودن آن تشخیص به موقع و درمان آن اهمیت ویژه‌ای دارد. ترومبوز به دو دسته سپتیک و آسپتیک تقسیم می‌شود که در این مقاله نوع آسپتیک، که فرم غالب در بالغین است، بررسی می‌گردد. اگرچه این بیماری ریسک فاکتورهای متعددی دارد اما در عمل مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری و دهیدراتاسیون مهم‌ترین آنهاست. اساس تشخیص بر پایه شک بالینی و تایید تصویر برداری است. در مرحله حاد سنگ بنای درمان انتی کوآگولان است اگرچه انیپلیتیک، استازولامید و در صورت نیاز کرانیکتومی ممکن است لازم باشد. مدت ادامه انی کوآگولان بر اساس وجود ریسک فاکتورهاست. در این مقاله مروری سریع بر تظاهرات بالینی، روش‌های تشخیصی، تشخیص‌های افتراقی‌ها و اصول درمان ارائه می‌گردد.

کلیدواژگان: ترومبوز وریدی مغز، ام‌ارای، ام‌اروی، انی کوآگولان.

مقدمه

ترومبوز وریدی مغز (CVT=cerebral venous thrombosis) یک فرم ناشایع از استروک است که در بعضی مطالعات ۰.۵٪ کل استروک‌ها با بروز سالانه ۵ در میلیون گزارش شده است (۱). البته در یک مطالعه مولتی سنتریک در مکزیک ۳٪ استروک‌ها را CVT تشکیل داد (۲) و در اصفهان بروز سالانه ۱۲.۳ در میلیون گزارش شده است (۳). CVT اگرچه نادر است اما معمولاً افراد جوان و میانسال را درگیر می‌کند (۱).

CVT به دو دسته سپتیک و آسپتیک تقسیم می‌شود. دسته آسپتیک خود برحسب محل درگیری به ترومبوز سینوس‌های وریدی، ترومبوز وریدهای عمقی مغز و ترومبوز وریدهای سطحی یا کورتیکال تقسیم می‌شود (۴). در این مبحث بیشتر ترومبوزهای اسپتیک مطرح می‌شود چرا که ترومبوزهای سپتیک از نظر ریسک فاکتورها (عفونت‌های پارامنژنرال مانند اوتیت دمدیا، ماستوئیدیت، سینوزیت، استئومیلیت جمجمه، عفونت‌های ارییتال و صورت)، محل درگیری (عمدتاً سینوس کاورنوس و سپس سینوس‌های لترال)، گروه سنی (عمدتاً کودکان) و نحوه درمان و پیگیری (اساس درمان انی بیوتیک و تجویز انی کوآگولان مورد بحث است) تفاوت‌های بنیادین دارد. (۵،۴)

ریسک فاکتورها

دسته ریسک فاکتور برای CVT مطرح است:

۱. افزایش انعقادپذیری (مانند کمبود پروتئین C و S و انی ترومبین ۳، سندرم انی فسفولیپید، موتاسیون فاکتور ۵

لیدن و G20210A)

۲. بارداری و دوره حوالی و بعد از زایمان (pueriperium)

۳. قرص‌های جلوگیری از بارداری

۴. دهیدراسیون

۵. کانسرها

۶. دیگر عوامل ناشایع مانند تروما، برخی داروهای شیمی درمانی (مثلاً لاسپریژیناز)، انمی فقر آهن، ترومبوسیتوز ایدیوپاتیک، TTP، لوپوس، سندرم بهجت، IBD، کاهش خود بخودی فشار داخل مغزی و حتی LP نیز گزارش شده است (۵،۴)

تظاهرات بالینی

ترومبوز وریدی مغزی الگوهای بالینی متفاوت می‌تواند داشته باشد. شاید اگر به CVT مقلد بزرگ بیماری‌های CNS (مانند TB در داخلی) گفته شود، بیجا نباشد. بیماری ممکن است بصورت حاد، تحت حاد و حتی مزمن ظاهر یابد. اگرچه نمونه کلاسیک آن بصورت سردرد حاد تا تحت حاد همراه با علائم افزایش فشار داخل مغزی یا علائم فوکل در خانم جوانی که بتازگی قرص OCP شروع کرده است می‌باشد اما بشکل سردرد مزمن همراه با علائم افزایش ICP (شبه IIH=Idiopathic Intracranial Hypertention)، سردرد انفجاری بسیار شدید یا Thunderclap، تشنج و علائم لترالیزه، انسفاوپاتی و خواب آلودگی (بخصوص در Deep vien thrombosis) دیده می‌شود و حتی (۶) TIA و (۷) SAH (بخصوص در cortical vien thrombosis) نیز گزارش شده است.

بدلیل تنوع تظاهر بالینی در بیماران زیر تصویر برداری جهت بررسی CVT توصیه می‌شود: بیماران با خصوصیات بالینی افزایش فشار مزمن داخل جمجمه (IIH)، ICH، لوپار با علت ناشناخته، انفارکت مغزی که در یک حوزه شریانی نمی‌گنجد و سردرد با خصوصیات آتیک (تاندلر کلاپ، جدید، پیشرونده یا مقاوم به درمان) بخصوص در فردی که ریسک فاکتور هم داشته باشد. (۵)

تشخیص: تصویر برداری

در واقع معیارهای مشخص جهت تشخیص CVT وجود ندارد و در صورت شک بالینی اقدام بعدی تصویر برداری است چراکه سنگ بنای تشخیص بر اساس شک بالینی و تایید تصویر برداری است (۵). علاوه بر CT که ممکن است شواهد مستقیم یا غیر مستقیم ترومبوز را نشان دهد

درخواست MRI با و بدون تزریق همراه با MRV و کلیشه *T2 در صورت شک بالینی اجتناب ناپذیر است.

دایمر

اگرچه دایمر در تشخیص ترومبوز وریدی کمک کننده است اما موارد متعدد مثبت کاذب، منفی کاذب و تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری و رفرانس آنها، ارزش آنرا محدود می‌کند. دایمر با گذشت زمان از وقوع ترومبوز کاهش می‌یابد بنابراین منفی بودن آن در موارد مزمن و تحت حاد کاربردی ندارد. در کل د-دایمر منفی در موارد حادی که شک بالینی به CVT در آن کم باشد ارزشمند است (۵). در واقع در بیماری که تصویر برداری کامل آن مشکوک گزارش شود و بالین آن انطباق کامل با CVT نداشته باشد، منفی بودن دایمر به پزشک جهت عدم شروع آنتی کوآگولان قوت قلب می‌دهد. در بیمار بارداری که امکان انجام MRI با تزریق وجود ندارد و MRI و MRV بدون تزریق نرمال است وجود دایمر منفی (که معمولاً در بارداری بخصوص در تریمستر سوم مثبت کاذب می‌شود) ما را از تشخیص CVT به اندازه کافی دور می‌کند.

Lumbar puncture

انجام LP جهت تشخیص CVT اندیکاسیون ندارد. در واقع LP زمانی لازم است که از لحاظ بالینی به منژیت هم مشکوک باشیم و بخواهیم آن را بررسی کنیم. در آنالیز CSF در CVT افزایش خفیف سلول در ۵۰٪ موارد و افزایش پروتین در ۳۵٪ دیده می‌شود اما پاترن اختصاصی ندارد. (۵) یک اندیکاسیون دیگر انجام LP کاهش موقت فشار داخل مغزی (ICP) در بیماری که افت بینایی در زمینه افزایش ICP شده است. (۵)

درمان: آنتی کوآگولان

تجویز آنتی کوآگولان در فاز حاد سنگ بنای اصلی درمان به شمار می‌رود و اثر آن کاملاً اثبات شده است (۸-۱۱). در مرحله حاد معمولاً هپارین (یا انوکسپارین) شروع می‌شود و سپس برای maintenance وارفارین با کنترل INR بین ۲ تا ۳ تجویز می‌شود. مدت زمان درمان با وارفارین بر حسب عامل ایجاد کننده و وجود ترومبوفلیا یا تکرار ترومبوز وریدی متفاوت است. برای بیماری که ترومبوز یک محرک قابل حذف دارد (بعنوان مثال OCP، داروهای هورمونی مانند تاموکسیفن یا

افزایش فشار داخل جمجمه (ICP)

تجویز استازولامید در کاهش فشار داخل جمجمه در بیماران دارای CVT موثر است. در این بیماران پایش از نظر از دست دادن پیشرونده بینایی لازم است، و در صورت وجود شواهد آن درمان آن با LP، شنت گذاری یا دکمپشن عصب بینایی موثر است (۱۱،۵). در بیمارانی که بعلت mass effect ضایعات مغزی یا خونریزی وسیع اینترکرانیال دچار افزایش ICP مقاوم به درمان می‌شوند واز لحاظ هوشیاری پسرفت می‌کنند انجام همی کرانیوکتومی اندیکاسیون خواهد داشت (۱۱،۵).

آنتی ایلپیتیک

تجویز آنتی ایلپیتیک پروفیلاکتیک در CVT مورد اختلاف (controversy) است. در یک نظری در صورت وجود Focal Neurologic Deficit (FND) و ضایعه سوپراتنتوریال تجویز آنتی ایلپیتیک پروفیلاکتیک توصیه می‌شود (۱۱) اما در نظر مخالف با وجود موارد فوق تا زمانی که بیمار تشنج نکرده نیازی به آنتی ایلپیتیک ندارد (۵). در شرایط کشور ما که استاندارد تعداد بیمار به ازای هر پرستار در بخش‌ها رعایت نمی‌شود و احتمال MISS شدن بیمار بالاست رویکرد اولی منطقی‌تر به نظر می‌رسد. عدم تجویز داروی پروفیلاکسی در صورت نبود ضایعه و تجویز آن پس از اولین تشنج مورد اجماع هر دو دیدگاه است. مدت درمان با آنتی ایلپیتیک بر حسب وجود ضایعه همورازیک متفاوت است. در صورت وجود آن مدت درمان یک ساله است اما در غیاب آن درمان در فاز حاد و قطع تدریجی پس از آن کافی است.

دیگر درمان‌ها

در بیمارانی که علی‌رغم درمان کامل آنتی کواگولان بدتر می‌شوند ترومبوکتومی مکانیکال یا ترومبولیز با کاتتر مستقیم (در صورت نبود ضایعه همورازیک) اندیکاسیون دارد. اگر چه قسمتی از ادم در CVT وازوژنیک است با این حال تجویز استروئید حتی در وجود ضایعه پارانشیمال توصیه نمی‌شود (۵).

اندروژن‌ها، داروهای شیمی درمانی مانند ال اسپرژیناز یا تروما دارد، درمان بمدت ۳ تا ۶ ماه کافی است، در حالیکه مدت درمان در ترومبوز ایدیوپاتیک ۶ تا ۱۲ ماه است (۱۱،۵). ۲ تا ۴ هفته پس از اتمام وارفارین فاکتورهای انعقادی باید بررسی شود. در صورت وجود ترومبوفیلیا در آزمایشات یا تکرار ترومبوز درمان با وارفارین مادام‌العمر خواهد بود (۱۲،۵).

شاید مهم‌ترین چالش درمانی در CVT تجویز آنتی کواگولان در بیماری که ضایعه همورازیک نیز پیدا کرده است. این چالش در زمانی که ضایعه همورازیک بزرگ باشد یا اینکه تشخیص CVT هنوز کاملاً قطعی نشده است سخت‌تر می‌شود. در کل در صورت قطعی شدن تشخیص با توجه به اینکه پاتوفیزیولوژی خونریزی در CVT با ICH کاملاً متفاوت است و علت اصلی آن ترومبوز است، خونریزی نباید مانع تجویز آنتی کواگولان شود (۱۱،۴). با این حال حجم خونریزی باید بطور مرتب با CT پایش شود و در صورت بزرگ شدن خونریزی و خطر هرنیاسیون آنتی کواگولان باید موقتاً متوقف شود. در بیماری که شک بالینی به CVT بالاست اما بعلت نبود امکانات یا بدحال بودن بیمار روش‌های تصویر برداری تکمیلی هنوز انجام نشده، مساله کمی دشوارتر است، چرا که عدم تجویز آنتی کواگولان تا زمان تایید توسط MRI و MRV ممکن است منجر به گسترش ترومبوز و رسیدن بیمار به مراحل پیشرفته غیر قابل برگشت بشود؛ از طرفی دیگر تجویز آن در بیماری که خونریزی مسجلی دارد اما وجود ترومبوز بعنوان علت خونریزی مشکوک است ممکن است بعداً از لحاظ قانونی غیر قابل دفاع باشد.

نورولوژیست‌های با تجربه در این حالت اگر امکان انجام تصویر برداری تکمیلی اورژانسی نباشد و تابلوی بالینی بیمار (اعم از شرح حال، وجود ریسک فاکتور، معاینه و نمای CT مغز) بشدت مطرح کننده CVT باشد آنتی کواگولان را تا زمان انجام تصویربرداری تکمیلی شروع می‌کنند (البته با CT کنترل). البته تصمیم‌گیری در این موارد بر اساس قضاوت فردی (individual judgment) و بر حسب مورد (per case) خواهد بود.

Reference:

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007;6:162-170.
2. Cantu C, Arauz A, Ruiz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F, Villarreal J, Rangel R, Murillo-Bonilla L. Clinical outcome and stroke types in Hispanic mestizos. Presented at: Joint World Congress of Stroke; October 26-29, 2006; Cape Town, South Africa.
3. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand*. 2008;117: 117-121.
4. Robert B. Daroff MD (Author), Gerald M Fenichel MD (Author), Joseph Jankovic MD (Author), John C Mazziotto MD PhD (Author), Bradley's Neurology in Clinical Practice, Elsevier; 7 edition, 2016 P:966

5. Saposnik G, Barinagarrementeria F, D. Brown R, Cheryl JR, 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.
6. Manzano Palomo S1, Egidio Herrero JA, Saiz Ayala A, Jorquera Moya M, Transient ischemic attack: the only presenting syndrome of dural sinus thrombosis, *Neurologia*. 2006 Apr;21(3):155-8.
7. Sharma S, Sharma N, Yeolekar ME. Acute subarachnoid hemorrhage as initial presentation of dural sinus thrombosis. *J Neurosci Rural Pract*. 2010 Jan;1(1):23-5
8. Stam J, de Bruijn SFTM, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update software.) *Stroke*. 2003;34:1054 -1055.
9. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis [published correction appears in *Lancet*. 1991; 338:958]. *Lancet*. 1991;338:597-600.
10. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke*. 1999;30:484-488.
11. K. Einhaupl, J. Stam, M. -G. Boussier, S. F. T. M. de Bruijn, J. M. Ferro, I. Martinelli, F. Masuhr, EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients, *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1229-1235