Tromboza venoasă şi a sinusurilor cerebrale

K. Einhaupl[1], J. Stam[2], M. -G. Bousser[3], S. F. T. M. de Bruijn[4], J. M. Ferro[5], I. Martinelli[6], F. Masuhr[1]

[1]Charite-Universitatsmedizin Berlin, Berlin, Germania; [2]Centrul Medical Academic Amsterdam, Amsterdam, Olanda; [3]Spitalul Lariboisiere, Paris, Franţa; [4]Haga Hospital The Hague and LUMC, Leiden, Olanda; [5]Spitalul Santa Maria, Lisabona, Portugalia; [6]A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, IRCCS Maggiore Hospital, Universitatea din Milano, Milano, Italia

Introducere și obiective

Tromboza sinusurilor și a venelor cerebrale (CVST) reprezintă o boală rară responsabilă pentru mai puţin de 1% din totalul accidentelor vasculare cerebrale. Incidența reală a bolii în populația generală nu este cunoscută deoarece nu sunt disponibile studii populaționale, dar într-un centru terțiar ne putem aștepta la aproximativ cinci-opt cazuri pe an [1,2]. Un studiu efectuat în Canada arată o incidență de 0,67 cazuri la 100.000 copii sub 18 ani și dintre aceștia, 43% din cazuri au apărut în perioada neonatală [3]. Vârful de incidență la adulți este în a treia decadă cu un raport bărbați/femei de 1, 5 /5 pe an [2, 4]. Diagnosticul este încă frecvent trecut cu vederea sau întârziat datorită spectrului larg de manifestări clinice și a debutului adesea subacut sau lent. Cefaleea este cea mai frecventă manifestare a unei tromboze a sistemului venos cerebral și apare la aproximativ 90% dintre pacienți [5]. Debutul cefaleei poate fi acut (‘’thunderclap headache”,“lovitură de trăsnet”) în acest caz diferențierea față de o hemoragie subarahnoidiană fiind practic imposibilă [6]. Crizele epileptice focale sau generalizate în tromboza sistemului venos cerebral (CVST) apar cu o frecvență mai mare decât într-un accident vascular cerebral de cauza arterială, într-un procent de 40% din cazuri, putând crește până la 76% la pacientele aflate în perioada perinatală[5,7]. Deficitele neurologice focale (incluzând crize epileptice focale) sunt cele mai frecvente semne întâlnite în tromboza sistemului venos cerebral. Aceste semne neurologice includ deficite motorii sau tulburări de sensibilitate, afazie și hemianopsie și apar în 40-60% din cazuri. La pacienţii cu deficite neurologice focale însoțite de cefalee, crize epileptice și modificări ale stării de conștiență trebuie să ne gândim întotdeauna și la o tromboză în sistemul venos cerebral. Sindromul de hipertensiune intracraniană izolată (IIH) manifestat prin cefalee, vomă și vedere încețoșată datorată edemului papilar, reprezintă tabloul clinic cel mai uniform în cazul trombozei sistemului venos cerebral și reprezintă aproximativ 20-40% din totalul manifestărilor acestei boli. Alterarea stării de conștiență manifestată prin stupor cu evoluţie până la comă poate fi găsit la 15-19% din pacienți la momentul internării[5,8] și apare de obicei în cazurile severe, cu tromboză extensivă sau, în tromboza sistemului venos profund, cu afectarea bilaterală a talamusului[4,5]. Dintre toate manifestările trombozei sistemului venos cerebral, starea de comă la momentul internării reprezintă cel mai puternic şi consistent factor de prognostic negativ [4,5].

Angiografia cerebrală ‘’4 vase’’ s-a impus încă de la dezvoltarea metodei ca ‘’gold-standard’’ pentru diagnosticul bolii, dar astăzi imagistica prin rezonanță

magnetică (IRM) și angiografia prin rezonanță magnetică (MRA) sunt considerate a fi cele mai bune metode imagistice pentru diagnosticul și urmărirea trombozei sistemului venos cerebral [9]. Tomografia cerebrală computerizată nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului, însă în combinație cu angio-CT-ul poate defini un diagnostic pozitiv; folosirea substanțelor de contrast iodate și expunerea la radiații ionizante, limitează examinarea prin tomografie computerizată pentru urmărirea în timp.

Măsurile terapeutice actuale utilizate în practica clinică cuprind administrarea de anticoagulante precum heparină administrată intravenous în doze ajustabile sau heparină cu greutate moleculară mică administrată subcutanat în doze ajustate în funcţie de greutate, utilizarea trombolizei și tratamentul simptomatic ce constă inclusiv în tratament pentru controlul crizelor epileptice și al hipertensiunii intracraniene. Folosirea heparinei a reprezentat pentru mult timp un subiect de dezbatere. Cu toate că anticoagulantele sunt eficiente în tratamentul şi prevenţia trombozelor venoase extracerebrale, rata crescută de hemoragie intracerebrală spontană întâlnită la acești pacienți face ca mulți clinicieni să ezite în a administra heparina din motive de siguranță. Recent, introducerea tratamentului trombolitic local a complicat și mai mult discuțiile privind tratamentul optim al trombozelor venoase intracraniene [10].

Scopul acestui grup de lucru a fost acela de a analiza puterea dovezilor care susțin aceste intervenţii terapeutice și de a elabora recomandări pentru tratamentul CVST, bazate pe cele mai puternice dovezi de eficiență și siguranță ale tratamentului anticoagulant, trombolizei și tratamentului simptomatic.

Materiale și Metode

Strategia de căutare

S-a efectuat o cercetare în baza de date MEDLINE între 1966 și 2009 și EMBASE între 1996 și 2009 cu termenii MESH și următorii termeni: tromboză venoasă cerebrală și de sinusuri cerebrale; tromboză venoasă cerebrală; tromboza venelor corticale; tromboză intracraniană.

Aceşti termeni au fost combinați cu următorii termeni de căutare: tratament; medicamente; terapie; studiu clinic controlat; studiu clinic randomizat; studiu multicentric; meta-analiză; anticoagulare; tromboliză; tromboliză locală; tratament antiepileptic; presiune intracraniană; steroizi; hiperventilație; diuretice osmotice; craniectomie; chirurgie decompresivă.

De asemenea s-a efectuat o căutare în Registrul Cochrane al studiilor controlate (CENTRAL-Cochrane Central Register of Controlled Trials) și în Biblioteca şi referinţele bibliografice Cochrane pentru articole legate de subiectul acestui ghid. Au fost examinate articolele și capitolele de cărţi dedicate acestui subiect, dacă s-a considerat că acestea conțin informații comprehensive asupra acestui subiect. Căutarea informațiilor necesare s-a efectuat numai în literatura publicată în limba engleză și au fost vizate numai rapoarte de cercetare cu subiecți umani. Grupul

de lucru a fost format din 6 neurologi şi un specialist în medicina internă cu experienţă în domeniul homeostaziei şi trombozei (I.M). Revizuirea literaturii a fost efectuată de către K.E. şi F.M. care au elaborat, de asemenea, o primă schiţă a manuscrisului. Manuscrisul a fost transmis prin poşta electronică tuturor membrilor grupului de lucru. Aceştia din urmă au reexaminat documentul și au trimis completările și sugestiile lor. Recomandările acestui ghid au fost elaborate prin consensul tuturor membrilor, fiecare membru al comisiei a contribut personal conform experienței clinice acumulate. Dacă nu au existat dovezi clare, recomandarea a fost făcută prin consens și clasificată ca fiind de bună practică medicală (GPP). Documentul final a fost aprobat de către toţi membrii grupului de lucru. Toţi paşii necesari pentru realizarea recomandărilor actuale au fost efectuaţi prin corespondenţă prin poşta electronică. Clasificarea privind nivelul de evidență pentru intervenţiile terapeutice s-a făcut conform ghidului de elaborare a recomandărilor de management neurologic emis de către grupurile ştiinţifice de lucru EFNS [11].

Tratament

Tratamentul cu heparină

Motivele administrării tratamentului anticoagulant în tromboza venoasă intracraniană sunt: prevenirea extinderii trombului, favorizarea resorbției spontane a trombului și prevenirea unui eveniment embolic pulmonar în special la cei cu tromboze venoase profunde extracraniene concomitente. Pe de altă parte, tratamentul anticoagulant (AC) în trombozele venoase intracraniene poate agrava sau induce o eventuală sângerare intracraniană (ICH), aceasta din urmă poate apărea la aproximativ 40-50% din pacienți [5,12] și este principalul motiv pentru care se oprește tratamentul anticoagulant. În plus, administrarea de anticoagulante se asociază cu creșterea riscului de sângerare extracraniană.

Pentru analiza eficienței și siguranței administrării de anticoagulante comparativ cu placebo în tromboza venoasă intracraniană s-au efectuat până în prezent doar două studii randomizate mici. Eficacitatea acestor două studii a fost evaluată folosind ca și criteriu principal evoluția nefavorabilă a pacientului și nu s-a folosit drept criteriu de evaluare evoluția favorabilă (scorul Rankin 0-1, de exemplu), criteriu care s-ar fi putut dovedi mult mai bun, mai ales că tromboza venoasă intracerebrală are un prognostic mai bun decât un eveniment cerebro-vascular arterial. Pe lângă această deficiență, urmărirea pacienților s-a făcut pe o perioadă de trei luni, o durată mult prea scurtă având în vedere faptul că ameliorarea și recuperarea după un asemenea eveniment poate depăși un interval de trei luni.

Primul studiu evaluat [13] a comparat heparina în doze ajustate administrată intravenos versus placebo la douăzeci de pacienți (câte 10 pacienți în fiecare grup). Opt pacienți din grupul celor care au primit heparină și-au revenit complet la starea inițială și nu a fost raportat nici un deces, pe când în grupul celor care au primit placebo numai un pacient din zece și-a revenit complet și trei au decedat. Eficacitatea tratamentului a fost evaluată folosind o scală de severitate a CVST special dezvoltată

pentru acest studiu, scală care evalua cefaleea, deficitele neurologice focale, crizele epileptice și starea de conștiență. Folosind această scală s-a observat un beneficiu semnificativ la pacienții care au primit medicaţie activă la trei zile de la debut, iar acest beneficiu a rămas semnificativ după trei luni de evoluție. În grupul pacienților care au primit medicaţie activă au existat trei pacienți care aveau hemoragie intracerebrală încă de la debutul bolii și s-au recuperat complet și nici un alt eveniment hemoragic intracerebral nou nu a apărut, pe când în grupul placebo doi pacienți cu hemoragie cerebrală la debut au murit și încă alte două noi evenimente hemoragice intracerebrale au apărut. Nu a existat nici un episod de sângerare extracerebrală în grupul farmacologic activ iar în cadrul grupului placebo a apărut un eveniment probabil de trombembolism pulmonar, fatal.

Evaluarea rezultatelor studiului a fost criticată [14] pentru că această nouă scală de severitate nu a fost validată ca metodă finală de evaluare a prognosticului la pacienții cu boală neurologică. Folosind gradul de invaliditate și mortalitatea ca principale obiective ale studiului, diferenţele semnificative dintre cele două grupuri nu s-au menținut. Cu toate aceste inconveniente, studiul a demonstrat un oarecare beneficiu al anticoagulantelor în tromboza venoasă intracerebrală și, poate cel mai important lucru, a demonstrat siguranța administrării tratamentului anticoagulant la acești pacienți.

Un al doilea studiu randomizat a comparat heparinele cu greutate moleculară mică (LMWH) cu doze ajustate în funcţie de greutate cu placebo la 60 pacienți cu tromboză venoasă intracerebrală[12] (Clasă de evidenţă I). Evoluţia nefavorabilă - definită ca deces sau un index Barthel mai mic de 15 – a fost observată după trei săptămâni la șase din 30 pacienți din grupul tratat cu LMWH (20%) comparativ cu un prognostic prost la șapte pacienți din totalul de 29 (21%) ai grupului de control. La trei luni de urmărire trei pacienți din brațul activ (10%) și șase pacienți din grupul placebo (21%) au avut un prognostic prost ceea ce corespunde unei scăderi nesemnificative a riscului absolut de 11% în favoarea terapiei active. Nu a apărut nici o hemoragie intracerebrală sau agravarea unei hemoragii preexistente la cei 15 pacienți cu hemoragie intracerebrală (apărută înaintea inițierii tratamentului) din brațul activ. În brațul activ a existat o hemoragie extracerebrală majoră, iar în grupul de control a existat un posibil eveniment tromboembolic fatal.

O meta-analiză a acestor două studii a arătat că folosirea anticoagulantelor a dus la o scădere absolută a riscului de deces și invaliditate de 13% (CI: -30 până la +3%) cu o reducere relativă a riscului de deces și invaliditate de 54%[15]. Cu toate că diferența nu a atins semnificație statistică, amândouă studiile au demonstrat o tendinţă importantă şi semnificativă clinic în favoarea anticoagulantelor şi au demonstrat siguranţa utilizării anticoagulantelor în tromboza venoasă intracerebrală. Astfel anticoagulantele pot fi folosite la pacienții cu tromboză venoasă intracerebrală, deoarece ele ar putea să reducă riscul de deces și de invaliditate și nu cresc riscul de hemoragie intracerebrală, cel puțin așa au demonstrat aceste studii pe un număr mic de pacienți. La pacienții cu sindrom de hipertensiune intracraniană izolată (și tromboză venoasă intracerebrală dovedită), care au risc de pierdere a vederii și care necesită puncții lombare repetate pentru extragerea de lichid cefalorahidian în vederea

scăderii presiunii intracerebrale, tratamentul anticoagulant cu heparină nu trebuie administrat decât după 24 ore de la ultima puncție.

Nu există dovezi clare care să precizeze dacă heparina nefracționată sau LMWH sunt egal eficiente în tratamentul trombozelor venoase intracraniene. O meta-analiză care a comparat eficiența dozelor fixe de LMWH versus heparină nefracționată cu doze ajustate în tromboembolismul venos extracranian a demonstrat superioritatea heparinelor cu greutate moleculară mică și un risc mai mic de complicații hemoragice față de heparina nefracționată[16]. Avantajele LMWH constau într-o mobilitate mai mare a pacientului datorită căii de administrare subcutanate și lipsa nevoii de monitorizare și ajustare permanentă a dozelor. Un posibil avantaj al heparinelor nefracționate apare în special la pacienții gravi la care normalizarea APTT-ului după 1-2 ore de la oprirea infuziei poate fi benefică mai ales în caz de complicaţii, sau al necesităţii unei intervenții chirurgicale.

Recomandări

Dovezile actuale susţin că la pacienții cu tromboză venoasă intracerebrală fără contraindicații de tratament anticoagulant se pot administra fie LMWH ajustate în funcție de greutate, fie heparină nefracționată ajustată până la de cel puțin două ori valoarea APTT-ului (nivel B de recomandare). Hemoragia intracerebrală concomitentă, legată de tromboza venoasă intracraniană, nu este o contraindicație pentru tratamentul cu heparină. Din cauza motivelor menționate mai sus, LMWH ar trebui preferate la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală necomplicată.

Tromboliza

În prezent nu există dovezi provenite din studii randomizate controlate care să evalueze eficacitatea și siguranța tratamentului trombolitic administrat fie sistemic fie local la pacienții cu tromboză venoasă cerebrală. Tratamentul trombolitic are potențialul de a restabili rapid fluxul venos cerebral, iar efectul pozitiv al tratamentului local a fost evidențiat recent în diverse serii de cazuri necontrolate [17-20] (clasă IV de evidenţă). Pacienții au primit heparină nefracționată combinată fie cu urokinază, fie cu activator recombinant al plasminogenului tisular (rtPA), acesta din urmă având mai puține complicații hemoragice datorită selectivității crescute și a timpului de înjumătățire plasmatic redus. Două studii necontrolate ce au folosit heparină nefracționată și rtPA au fost făcute pe un total de 21 pacienți [18,19]. Un studiu făcut în Coreea [18] a inclus șapte pacienți și a folosit o doză medie de 135 mg rtPA (doza a variat între 50-300 mg) pe când un alt studiu, efectuat în Statele Unite[19], a folosit o doză medie de 46 mg (23-128 mg) și a inclus 12 pacienți. În amândouă studiile s-a folosit un microcateter introdus în sistemul venos intracerebral în zona trombozei, prin abordul venei femurale, prin care s-a administrat rtPA, inițial în bolus, ulterior folosindu-se infuzie continuă. În urma analizei celor două studii s-a observat că reperfuzia completă şi rapidă a fost obținută la 15 pacienți din totalul de 22 (timpul mediu a fost de 20 ore în primul studiu și 29 ore în al doilea studiu), iar 14 din 21 pacienți au prezentat imbunătățire clinică completă. Cu toate că rezultatul a

fost foarte bun au apărut două complicații hemoragice extracraniene în studiul coreean, iar în studiul american, la doi pacienți cu hemoragie cerebrală prezentă anterior trombolizei, a urmat o deterioare clinică importantă prin expansiunea hematomului intracerebral şi a necesitat intervenţie chirurgicală într-unul din cazuri. Astfel, deşi recanalizarea vasului a fost obținută rapid, tromboliza locală se asociază cu un risc crescut de complicaţii hemoragice comparat cu tratamentul anticoagulant, mai ales la pacienții care se prezintă cu hemoragie intracerebrală secundară trombozei venoase [10]. Nu există studii care să compare tromboliza locală intracerebrală cu administrarea de anticoagulante heparinice şi nu avem dovezi care să confirme că tratamentul trombolitic produce o îmbunătățire clinică mai importantă decât heparina. Actual, tromboliza locală se poate folosi în cazurile cu risc crescut, la care administrarea de heparină nu a îmbunătățit starea clinică a pacientului. Colaborarea Internațională pentru Studiul Trombozei Venoase Intracerebrale (ISCVT) a identificat două noi criterii de prognostic negativ pe lângă cauza primară a trombozei venoase şi anume tromboze concomitente în sistemul venos profund extracerebral și coma ca manifestare la debutul trombozei intracerebrale [5]. Se pare că aceste două criterii sunt cei mai importanți factori de prognostic negativ în tromboza venoasă intracerebrală [5]. În cadrul acestui studiu, mai mult de 80% din totalul de 624 pacienți adulți au primit tratament anticoagulant şi pacienții comatoşi au alcătuit un subgrup cu risc crescut de mortalitate în ciuda tratamentului anticoagulant[8]. În cazul acestui subgroup, efectul anticoagulantelor nu a putut preveni leziunile cerebrale ireversibile și acești pacienți ar putea beneficia de administrarea tratamentului trombolitic. O analiză sistematică a folosirii tromboliticelor în tromboza venoasă intracerebrală sugerează că acestea pot avea un efect benefic în aceste cazuri severe[21]. Din cazurile analizate, 38% au fost în stare de comă la debutul tratamentului trombolitic, din aceştia, şase (13%) au decedat chiar în condiţiile administrării tratamentului trombolitic. Hemoragia intracerebrală a apărut la 17% din cazuri şi a avut o evoluție negativă la 5% dintre aceştia. Prin comparație, o analiză retrospectivă efectuată la pacienți aflați în comă sau stupor la debut și care au primit tratament anticoagulant, arată că opt pacienți (53%) din totalul de 15 au murit în condiţiile administrării heparinei nefracţionate [8]. În studiul ISCVT, 12 pacienți (38%) din totalul de 31, au decedat[5]. Cu toate acestea, rezultatele analizei s-au bazat pe studii de caz, serii de cazuri necontrolate şi nu a fost stabilită încă, o indicație precisă pentru folosirea trombolizei în CVST (clasă IV de evidenţă). Într-un studiu recent prospectiv [22] cu 22 pacienţi trataţi numai cu tromboliză endovasculară sau asociată cu trombectomie endovasculară (15 pacienţi), 12 pacienţi şi-au revenit complet, doi au supravieţuit cu handicap şi şase (30%) au decedat. Dintre aceşti pacienţi, 12 erau comatoşi şi 14 aveau infarcte hemoragice înainte de tromboliză. Infarctele hemoragice mari înainte de tratament au fost asociate cu un prognostic fatal, iar 5 pacienţi au prezentat creşterea hematomului intracerebral după tromboliză. Pacienţii cu infarcte mari şi risc iminent de herniere nu au avut nici un beneficiu (clasă IV de evidenţă)

Pentru a demonstra eficiența și siguranța trombolizei în tromboza venoasă intracerebrală este necesară efectuarea unui studiu clinic randomizat controlat

placebo. Cu toate că este necesar acest studiu, el este dificil de realizat într-un singur centru din cauza numărului mic de cazuri grave, în special în centrele şi ţările unde se asigură un diagnostic rapid. Numai un studiu internațional multicentric poate să tranşeze rolul trombolizei în tromboza venoasă intracerebrală.

Recomandări

Există dovezi insuficiente care să susţină rolul trombolizei locale sau sistemice la pacientul cu tromboză venoasă intracerebrală. Dacă un pacient se agravează în ciuda folosirii eficiente și corecte a heparinei și alte cauze de deterioare nelegate de tromboză au fost excluse, tromboliza poate fi o opţiune terapeutică în cazuri selectate, în special la pacienții care nu au hemoragie intracerebrală sau risc iminent de herniere datorită infarctelor hemoragice mari (indicaţie de bună practică medicală (GPP)). Nu se cunoaște ce trombolitic se poate folosi, dozele, calea de administrare (sistemică sau locală) și nici metoda de administrare (bolusuri repetate sau bolusuri urmate de infuzie continuă).

Anticoagularea orală

Nu există date din studii controlate care să arate beneficiul și durata optimă a anticoagulării orale după o tromboză venoasă intracraniană, însă majoritatea autorilor recomandă acest tratament după faza acută a bolii. În studiul ISCVT durata medie de anticoagulare orală la externare a fost de 7,7 luni [5]. Un studiu publicat recent, în care 33 de pacienți cu tromboze venoase intracraniene au fost evaluați folosind imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), a arătat că recanalizarea trombului apare la o durată de aproximativ 4 luni indiferent dacă anticoagulantul oral a fost continuat și după această perioadă [23]. Aceste date pot fi folosite pentru a ne ghida pentru durata tratamentului anticoagulant oral, dar nu se știe dacă absența recanalizării sau recanalizarea incompletă cresc riscul de recurenţă (clasă IV de evidenţă). Nu a apărut nici o recidivă a trombozei la pacienții din cele două studii de urmărire, care aveau semne de recanalizare incompletă sau absentă în mai mult de 40% din cazuri[23,24].

În mod asemănator trombozelor venoase extracraniene, intervalul INR țintă trebuie să fie situat între 2-3. Durata tratamentului anticoagulant oral poate fi de 3 luni dacă tromboza venoasă intracerebrală a fost secundară unui trigger tranzitor sau reversibil și timp de 6-12 luni dacă a fost idiopatică [25]. Riscul de recidivă poate fi mai mic decât la pacienţii cu tromboză venoasă extracerebrală. Studiul ISCVT arată că 2,2% din pacienți au avut o recidivă a trombozei intracraniene în timpul unui interval mediu de urmărire de 16 luni [5]. Prelungirea tratamentului anticoagulant oral crește riscul unor evenimente hemoragice, însă conform ISCVT, pacientul cu tromboză venoasă intracerebrală are un risc de 4,3% de a dezvolta alte evenimente trombotice extracraniene și asociază un risc de 2,5% de a dezvolta tromboză venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare și venelor pelvisului și un risc de 0,5% de a dezvolta embolism pulmonar.

Tratamentul anticoagulant oral este folosit timp de 6-12 luni la un pacient cu tromboză venoasă extracerebrală și o trombofilie “uşoară” de tipul heterozigot pentru

factorul V Leiden și mutație de tipul G20210A a protrombinei sau nivel plasmatic crescut de factor VIII [26]. Anticoagularea pe termen lung se folosește la un pacient care asociază o trombofilie "severă" asociată cu un risc crescut de recurenţă, cum ar fi deficitele de antitrombină III, proteină C și S, fenotipul homozigot pentru factorul V Leiden sau pentru mutația de tipul G20210A a protrombinei, anticorpi antifosfolipidici şi anomalii combinate [26]. Anticoagularea pe termen nelimitat este de asemenea recomandată la pacienţii cu două sau mai multe episoade de tromboză venoasă extracerebrală idiopatică [25]. Având în vedere că nu există date controlate, decizia de anticoagulare orală și durata acestui tratament trebuie să fie una individualizată și trebuie să țină cont de factorii precipitanți, deficitele ereditare de coagulare și de riscul hemoragic al pacientului. Un pacient cu tromboză venoasă intracerebrală trebuie urmărit frecvent după întreruperea anticoagulării orale și trebuie să fie avertizat asupra semnelor incipiente ale unui nou episod (cefalee).

Recomandări

Nu există date care să arate durata optimă de anticoagulare orală după un episod de tromboză venoasă intracerebrală. În mod similar trombozelor venoase extracraniene, anticoagulantul oral poate fi folosit timp de 3 luni la un pacient cu un factor favorizant tranzitor, sau 6-12 luni la un pacient ce asociază trombofilie "uşoară" sau cu CVST idiopatică. Anticoagularea orală pe termen nedefinit trebuie inițiată la un pacient ce asociază două sau mai multe episoade de tromboză venoasă cerebrală, sau cu un episod de CVST şi trombofilie "severă" (GPP).

Tratamentul simptomatic

Acesta presupune utilizarea antiepilepticelor, managementul hipertensiunii intracraniene, controlul agitaţiei psihomotorii și tratamentul antialgic.

Controlul crizelor epileptice

Nu există date care să arate eficiența utilizării profilactice a antiepilepticelor la un pacient cu tromboză venoasă intracerebrală. Unii autori recomandă utilizarea profilatică a antiepilepticelor [27] din cauza incidenței crescute a crizelor epileptice (chiar crize multiple, sau status epileptic) şi a posibilelor efecte dăunătoare asupra statusului metabolic în faza acută a bolii, pe când alții, recomandă asocierea acestui tratament doar la pacienţii cu crize[28]. Un studiu a identificat că deficitele neurologice senzitive focale şi prezența edemului localizat sau a infarctelor ischemice sau hemoragice, la examinarea prin tomografie computerizată sau RM la internare, reprezintă un important predictor pentru crizele epileptice simptomatice apărute precoce [29]. Un alt studiu [30] a evidenţiat tromboza venelor corticale, hemoragia intracerebrală şi deficitele motorii focale ca factori de prognostic independenţi pentru crizele epileptice precoce (clasă IV de evidenţă). În studiul ICVST pacienţii cu leziuni supratentoriale care prezintă crize au avut riscul cel mai crescut pentru crize

recurente, risc ce a scăzut semnificativ prin folosirea tratamentului antiepileptic [31] (clasă III de evidenţă).

Cu toate că dovezile sunt insuficiente pentru a formula recomandări de tratament, acestea sugerează un beneficiu al profilaxiei crizelor la un pacient cu leziunile descrise mai sus. Dacă nu există astfel de leziuni supratentoriale (de exemplu, pacienţi cu hipertensiune intracraniană izolată) și nici deficite neurologice focale, inițierea profilaxiei crizelor nu este justificată. Dacă nu a fost inițiat un tratament antiepileptic profilactic, după ce survine prima criză acesta trebuie inițiat și trebuie atinse concentrații plasmatice efective în mod rapid, deoarece crizele recurente survin frecvent în trombozele venoase cerebrale.

Riscul de a dezvolta epilepsie reziduală după o tromboză venoasă intracerebrală este mic comparativ cu riscul crescut din timpul episodului acut de boală. Incidența raportată se situează între 5 şi 10,6% [5, 29, 32]. În seriile de cazuri portugheze [29] toate crizele epileptice tardive au apărut în primul an. Cel mai important predictor al crizelor epileptice postacute a fost prezența leziunilor hemoragice la examinările imagistice efectuate la internare. În toate seriile de cazuri, crizele epileptice tardive au fost mai frecvente la pacienţii care au avut crize epileptice precoce, decât la cei fără crize. Astfel, tratamentul antiepileptic prelungit mai mult de un an după o tromboză venoasă se poate justifica doar dacă pacientul a prezentat crize precoce în evoluția bolii sau dacă a prezentat la internare, la examinarea imagistică cerebrală, leziuni hemoragice. La pacientul care nu are factorii de risc descriși mai sus, tratamentul antiepileptic poate fi întrerupt gradat după episodul acut.

Recomandări

Tratamentul antiepileptic profilactic poate fi o opţiune terapeutică la pacienţii cu deficite neurologice focale sau leziuni supratentoriale la imagistica cerebrală (CT/IRM) efectuată în momentul internării (GPP). Durata optimă de tratament la acești pacienți nu este cunoscută.

Tratamentul hipertensiunii intracraniene

Edemul cerebral apare la aproximativ 50% din pacienții cu tromboză venoasă cerebrală la examinarea prin CT cerebral, însă edemul cerebral minim nu necesită alt tratament decât cel anticoagulant, întrucât prin îmbunătățirea fluxului sanguin venos după administrarea de anticoagulante, hipertensiunea intracraniană poate fi redusă la majoritatea pacienților [27,28]. La pacienţii cu hipertensiune intracraniană și tulburări de vedere secundare trebuie efectuată o puncție lombară și trebuie extras suficient lichid cefalorahidian pentru a obține o presiune de închidere normală. După efectuarea acestei manevre, anticoagulantele injectabile nu trebuie inițiate într-un interval de timp mai mic de 24 ore de la manevră. Deși nu există date suficiente, acetazolamida poate fi administrată la pacienţii cu edem papilar persistent. La unii pacienți deteriorarea vederii continuă chiar dacă s-a administrat acetazolamidă și s-au efectuat puncții lombare evacuatorii repetate. În aceste cazuri trebuie luată în

considerare oportunitatea plasării unui șunt (lombo-peritoneal, ventriculo-peritoneal sau fenestrarea nervului optic).

Tratamentul antiedematos cerebral trebuie inițiat doar la aproximativ 20% din pacienții cu tromboze venoase intracerebrale și el trebuie administrat conform principiilor generale de tratament ale acestei afecțiuni: ridicarea capului la 30°, hiperventilație cu atingerea unei PaCO2 de 30-35 mmHg, diuretice osmotice administrate intravenos. Trebuie avut în vedere faptul că diureticele osmotice pot fi dăunătoare în cazul unei obstrucții a fluxului sanguin venos, deoarece eliminarea din circulația intracerebrală poate fi deficitară. Utilizarea tri-hidroxi-metil-aminometanului (THAM) cu administrare intravenoasă poate fi o opţiune la un pacient ventilat mechanic, deoarece scade presiunea intracraniană prin vasoconstricție mediată de alcaloză. Restricția de lichide pentru tratamentul edemului cerebral trebuie evitată pentru că poate determina o creștere adițională a vâscozității sângelui. Tratamentul cu corticosteroizi nu poate fi recomandat. Eficacitatea lor nu a fost dovedită intr-un studiu caz-control al ICVST [33] și în plus, pot avea efect dăunator la pacienţii fără leziuni parenchimatoase (clasă III de evidenţă).

Cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu CVST este hernierea cerebrală transtentorială [34]. În cazurile foarte grave cu hemoragii cerebrale masive și semne de herniere iminentă, craniectomia decompresivă poate salva viața pacientului. În acest caz tromboliza locală nu poate fi efectuată deoarece nu se poate calcula riscul de expansiune a hematomului, cu agravarea consecutivă a hipertensiunii intracraniene. Stefini şi colaboratorii [35] au raportat o serie de trei cazuri cu pupile cu midriază fixă datorată unei hernieri transtentoriale la care a efectuat craniectomie de decompresie; doi dintre acești pacienți și-au revenit cu deficite neurologice minime (clasă IV de evidenţă). Coutinho şi colaboratorii [36] au raportat trei cazuri consecutive tratate cu hemicraniectomie decompresivă dintre care doi pacienţi au avut un prognostic excelent şi unul a decedat. Revizuind literatura, autorii au găsit încă şapte cazuri de CVST severă tratate prin chirurgie decompresivă; dintre aceşti pacienti toţi au supravieţuit cu un prognostic favorabil (mRS<=3) (clasă IV de evidenţă). Infarctul hemoragic nu trebuie îndepărtat deoarece distrucția neuronală este adesea mai mică ceea ce explică reversibilitatea deficitelor neurologice chiar și în cazurile grave [37].

Recomandări

La pacienții cu tromboză venoasă cerebrală și hipertensiune intracraniană izolată, cu risc de pierdere a acuității vizuale se poate încerca extragerea de lichid cefalo-rahidian prin una sau mai multe puncții lombare repetate, administrare de acetazolamidă și proceduri chirurgicale de drenare a LCR-ului prin șunt. Nu există date controlate în privinţa riscurilor şi beneficiilor anumitor măsuri terapeutice pentru reducerea hipertensiunii intracraniene la pacienţii cu CVST. Totuşi, bazându-ne pe dovezile disponibile, steroizii par să nu fie folositori şi ar trebui evitaţi (GPP). Tratamentul antiedematos trebuie condus după principiile generale de management ale hipertensiunii intracraniene. La un mic subgrup de pacienţi cu CVST severă şi risc

iminent de herniere atribuită infarctelor hemoragice masive, craniectomia decompresivă poate fi salvatoare de viaţă (GPP).

Conflicte de interese

Autorii nu au declarat niciun conflict de interese relevant pentru acest manuscris.

Einhanupl KM a fost principalul investigator al studiului privind tratamentul cu heparina nefracţionată[13]. J. Stam şi S.T.F.M. de Bruijn au fost principalii investigatori ai CVST Study Grup Trial [12].

Bibliografie:

1. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis a review of 38 cases. Stroke 1985; 16: 199–213.
2. Einhanupl KM, Villringer A, Haberl RL et al.. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: EinhaÅN upl K, Kempski O, Baethmann A, eds. Cerebral Sinus Thrombosis. Experimental and Clinical Aspects. New York: Plenum Press, 1990: 149–155.
3. deVeber G, Andrew M, Adams C for the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. Cerebral sinovenous thrombosis in children. New England Journal of Medicine 2001; 345: 417–23.
4. De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2001; 70: 105–8.
5. Ferro JM, Canha˜o P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F for the ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004; 35: 664–70.
6. De Bruijn SFTM, Stam J, Kapelle LJ for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. Lancet 1996; 348: 1623–25.
7. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. Stroke 1993; 24:1880-4.
8. Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM,Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. Cerebrovascular Diseases 2003; 15: 17–21.
9. Masuhr F, Mehraein S, EinhaÅN upl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. Journal of Neurology 2004; 251: 11–23.
10. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? Stroke 1999; 30: 481–3.
11. Brainin M, Barnes M, Baron J-C, et al.. Guidance for the preparation of neurological management guidelinesby EFNS scientific task forces – revised recommendations2004. European Journal of Neurology 2004; 11:577–81.
12. De Bruijn SFTM, Stam J for the Cerebral Venous SinusThrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlledtrial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke1999; 30: 484–8.
13. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al.. Heparintreatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991; 338:597–600.
14. Stam J, Lensing AWA, Vermeulen M, Tijssen JGP.Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis.Lancet 1991; 338: 1154.
15. Stam J, de Bruijn SFTM, deVeber G. Anticoagulation forcerebral sinus thrombosis. The Cochrane Database ofSystematic Reviews 2001; issue 4. art. no.: CD002005.
16. Van Dongen CJJ, van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weightheparins versus adjusted dose unfractionated heparin forvenous thromboembolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; issue 4. art. no.: CD001100.

17. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, et al.. Treatment ofdural sinus thrombosis using selective catheterisation andurokinase. Annals of Neurology 1995; 38: 58–67.
18. Kim SY, Suh JH. Direct endovascular thrombolytictherapy for dural sinus thrombosis: infusion of alteplase.American Journal of Neuroradiology 1997; 18: 639-45.
19. Frey IL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombusrtPA and intravenous heparin. Stroke 1999; 30:489–94.
20. Wasay M, Bakshi R, Kojan S, Bobustuc G, Dubey N,Unwin DH. Nonrandomized comparison of local urokinasethrombolysis versus systemic heparin anticoagulationfor superior sagittal sinus thrombosis. Stroke 2001;32: 2310–17.
21. Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebralsinus thrombosis. A systematic review. CerebrovascularDiseases 2003; 15: 159–66.
22. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Leinden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. Stroke 2008; 39:1487-90
23. Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D.Recanalisation of cerebral venous thrombosis. Journal ofNeurology, Neurosurgery and Psychiatry 2003; 74: 459–61.
24. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T.Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalizationand clinical outcome – a long-term follow-up of40 patients. Journal of Neurology 2002; 249: 1123–4.
25. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ,. Antithrombotic therapy for venous thrombo-embolic disease. The 8th ACCP conference on antithrombotic therapy. Chest 2008; 133:454S-545S
26. Lijfering WM, Brouwer L-LP, Veeger NJGM, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. Blood 2009; 113:5314-22.
27. Einhaupl KM, Masuhr F. Cerebral venous and sinusthrombosis – an update. European Journal of Neurology1994; 1: 109–26.
28. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis.Neurological Clinics 1992; 10: 87–111.
29. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves Gfor the Cerebral Venous Thrombosis Portuguese CollaborativeStudy Group. Seizures in cerebral vein and
dural sinus thrombosis. Cerebrovascular Diseases 2003;15: 78–83.
30. Masuhr F, Busch M, Amberger N, et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis, Eur j Neurol 2006; 13:852-6
31. Ferro JM, Conhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role af antiepileptics, Stroke 2008;39:1152-8
32. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-termprognosis in cerebral venous thrombosis – follow-up of 77patients. Stroke 1996; 27: 243–6.
33. Canhao P, Cortesao A, Cabral M, et al..for the ISCVT investigators. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? Stroke 2008; 39:105-10.
34. Conhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Baringarrrementeria F, For the ISCVT Investigators. Causes an predictors of death in cerebral venous thrombosis. Stroke 2005; 36: 1720-5.
35. Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A.Emergent decompressive craniectomy in patients withfixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinusthrombosis: report of three cases. Neurosurgery 1999; 45:626–9.
36. Coutinho JM, Majorie CBLM, Coert BA, Stam J. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis. Consecutive case series and review of the literature. Stroke 2009;40:2233-5
37. Villringer A, Mehraein S, EinhaÅN upl KM. Pathophysiologicalaspects of cerebral sinus venous thrombosis. Journal of Neuroradiology 1994; 21: 72-80