

Mozková žilní trombóza u uživatelék hormonální antikoncepce

Cerebral Venous Thrombosis in the Users of Hormonal Contraceptives

Souhrn

Cerebrální venózní trombóza (CVT) představuje nebezpečné onemocnění s náročným diagnostickým algoritmem. Retrospektivně analyzujeme 8 případů CVT u skupiny mladých žen hospitalizovaných v období 18 měsíců mezi dubnem 2004 až říjnem 2005. U všech pacientek bylo provedeno vyšetření trombofilních markerů. Nejčastějším příznakem byla bolest hlavy (100 %), poruchy rovnováhy (87,5 %) a centrální hemiparéza nebo kvadruparéza (62,5 %). CT a MRI prokázaly venózní infarkt nebo venózní kongesci v (62,5 %), s petechiálním krvácením ve (25 %). Digitální subtrakční venografie potvrdila nejčastěji kombinaci okluzí sinus transversus a sigmoideus (75 %) a sinus sagittalis superior (62,5 %). Homozygotní forma mutace metylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR-C677T) byla zjištěna u 3 pacientek, 2 měly mutaci genu pro inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1) v homozygotní formě. CVT obvykle vzniká kombinací několika rizikových trombofilních faktorů. Včasná diagnostika a nasazení trombolytické terapie může snížit výskyt závažných následných komplikací.

Abstract

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a dangerous disease with a difficult diagnosis. We present a retrospective analysis of 8 cases of CVT in young women who were hospitalised between April 2004 and October 2005. Thrombophilic markers were examined in all patients. The most common symptoms included headache (100%), vertigo (87.5%), hemiparesis or quadraparesis (62.5%). CT and MRI showed different types of parenchymal lesion infarction or vasogenic inflation in 62.50% and petechial haemorrhage in 25%. DSA venography confirmed the site of occlusion in the lateral and sigmoide sinus in 75%, and superior sagittal sinus (62.5%). We found 3 cases of the homozygous form of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-C677T), two patients had a plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) homozygous mutation. Coexisting thrombophilic risk factors are usually involved in the onset of CVT. Early diagnosis and application of thrombolytic therapy can improve the clinical outcome.

**M. Procházka¹, V. Procházka²,
M. Lubušský¹, J. Procházková³,
T. Hrbáč⁴**

¹ Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc

² Radiodiagnostický ústav
FN Ostrava-Poruba

³ Hemato-onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc

⁴ Neurochirurgická klinika
FN Ostrava-Poruba



MUDr. Martin Procházka, Ph.D.
Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: prochazka-martin@post.cz

Přijato k recenzi: 8. 3. 2007

Přijato do tisku: 7. 5. 2007

Klíčová slova

cerebrální venózní trombóza – hormonální antikoncepce – trombofilie – lokální fibrinolyza

Key words

cerebral venous thrombosis – hormonal contraception – thrombophilia – local fibrinolysis

Poděkování: Autoři si dovoluují poděkovat školiteli a příteli doc. MUDr. Pavlu Drábkovi z Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice Ostrava-Poruba za odbornou pomoc a podporu při zpracování tohoto náročného tématu.

Úvod

Cerebrální venózní trombóza je vzácným, ale život ohrožujícím onemocněním. Podle současných studií umírá až 10 % pacientů s CVT. Ve starších pracích bylo prokázáno, že většina trombóz vznikla sekundárně následkem lokální či systémové infekce, více než 30 % případů bylo považováno za idiopatických. Novější studie popisují další rizikové faktory, mezi které patří trombofilie či užívání hormonální antikoncepce.

Trombofilie je vrozená či získaná porucha hemostatického mechanismu, charakterizovaná zvýšenou tendencí ke krevnímu srážení a trombotizaci. Typický je výskyt trombóz dolních končetin, jejich časté recidivy nebo lokalizace na neobvyklých místech. V případě vrozených forem je charakteristický rodinný výskyt. U vrozených forem se jedná hlavně o mutaci genů kódujících faktor VLeiden (Leidskou mutaci), protrombinu (variantu G^{20210A}), o hyperhomocysteinemii a autozomálně dědičný deficit antitrombinu III (AT III), proteinu C a proteinu S. Podstatně méně často se setkáváme s trombofilii podmíněnou hyperfibrinogenemií a dysfibrinogenemií.

Vztahem hormonální antikoncepce a hluboké žilní trombózy dolních končetin se zabývaly velké populační studie. Zvýšené riziko

bylo popsáno u uživatelek gestagenů 3. generace. Zvláště vysoké riziko vzniku trombózy je u uživatelek hormonální antikoncepce s trombofilii. Toto zjištění potvrzuje domněnku, že u těchto žen dochází k vzájemnému zesílení prokoagulačních mechanismů.

Problematika trombózy mozkových žil u žen ve fertilním věku, které jsou uživateli hormonální antikoncepce, byla studována v několika málo studiích na nízkém počtu pacientů.

Cílem naší studie je analýza případů CVT u 8 žen ve vztahu k věku, užívání hormonální antikoncepce a trombofilním stavům v korelaci s nálezy CT, MRI, DSA a s klinickým neurologickým nálezem.

Soubor a metodika

Provedli jsme retrospektivní analýzu souboru 8 případů žen s diagnostikovanou mozkovou žilní trombózou. Věkový rozsah souboru činil 18,7–39,3 let, průměrně 28,1 roku. Patientky byly hospitalizovány v období mezi dubnem 2004 a říjnem 2005. Všechny podstoupily CT/ MRI a DSA. 5 žen bylo léčeno pouze terapeutickou dávkou nízkomolekulárních heparinů (LMWH) s přechodem na perorální antikoagulační léčbu, další 3 pacientky po neúčinné léčbě LMWH podstou-

pily endovaskulární lokální trombolýzu re-kombinantním tkáňovým aktivátorem plazminogenu (rt-PA) a mechanickou disrupcí.

Vyhodnoceny byly všechny lékařské záznamy, pacientky byly vyšetřeny fyzikálně a byla odebrána podrobná anamnéza. 7 pacientek užívalo hormonální antikoncepci s gestageny 3. generace, jedna užívala hormonální preparáty čistě gestagení, žádná z pacientek nebyla kuřačka. U všech pacientek byly provedeny následně krevní testy na přítomnost možných trombofilních stavů. Krev byla odebrána a testována před nasazením antikoagulační léčby a s odstupem 3–6 měsíců po trombotické příhodě. Rezistence na aktivovaný protein C (APC rezistence) byla vyšetřována testem za užití faktoru V deficitní plazmy (Coatestr APC rezistence Chromogenix). Dále byla chromogenně stanovována hladina proteinu C, antitrombinu III (AT III), protrombinu, heparin II kofaktoru a plazminogenu. Protein S byl stanovován imunologicky jako volný protein S.

Výsledky

Nejčastějšími subjektivními příznaky CVT byly bolesti hlavy (100 %) a poruchy rovnováhy (87,5 %) (tab. 1). Objektivně byly nejčastěji zjištěny poruchy hybnosti – centrální hemi-

Tab. 1. Subjektivní a objektivní příznaky při přijetí.

Symptomy	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	%
Bolest hlavy	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Vertigo		+	+	+	+	+	+	+	87,5
Centrální hemiparéza a kvadruparéza		+	+		+	+	+		62,5
Porucha zraku				+	+				25
Senzitivní porucha		+				+			25
Porucha chování							+	+	25
Afázie		+					+		25
Křečový stav					+	+			25
Koma			+		+				25

Tab. 2. Okluze splavů/ kortikálních žil při DSA 3D-XR venografii.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	%
Sinus sagitalis superior	+		+	+	+		+		62,5
Sinus transversus, sigmoideus	+		+	+	+	+	+		75
Hluboký žilní systém			+	+	+	+			50
Kortikální žíly		+	+	+	+	+			62,5
V. jugularis interna	+		+					+	37,5
Mozečkové žíly						+			12,5

Tab. 3. Terapie.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Antikoncepce	+	+	+	+	+	+	+	+
Léčba	LMWH + Wa	LMWH + Wa	LKT + LMWH + Wa	LKT + LMWH + Wa	LKT + LMWH	LMWH + Wa	LMWH + Wa	LMWH + Wa
Výsledný stav	Kompletní uzdravení	Kompletní uzdravení	Kompletní uzdravení	Kompletní uzdravení	zemřela	Kompletní uzdravení	Kompletní uzdravení	Kompletní uzdravení
Kouření	-	-	-	-	-	-	-	-

LMWH – nízkomolekulární heparin, Wa – warfarin, LKT – lokální kontinuální trombolýza

Tab. 4. Výsledky vyšetření trombofilních parametrů.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Faktor V Leiden	-	-	-	-	-	-	-	-
MTHFR	++	++	±	±	-	++	±	±
PAI-1	-	-	++	-	-	++	±	±
Faktor VIII	-	-	-	+	+	+	-	-
Hyperhomo-cysteinémie	+	-	-	-	-	-	-	-
Deficit proteinu C	+	-	+	-	-	-	-	-
Deficit proteinu S	+	+	-	+	-	+	-	+
Deficitantitrombinu	-	-	+	-	-	-	-	-

*- negativní, ± heterozygot, ++ homozygot
MTHFR – methylenetetrahydrofolát reduktáza, PAI – inhibitor plazminogen aktivátoru*

parézy, popřípadě kvadruparéza (v 75 %), v počtu (25 %) byly zastoupeny křečové stavy, poruchy chování, poruchy vědomí, senzitivní poruchy a afázie. CT a MRI vyšetření prokázala venózní infarkt respektive venózní kongesci v 62,5 % s výskytem petechiálního krvácení ve 25 %. Digitální subtrahční venografie potvrdila nejčastěji kombinaci okluzí sinus transversus a sigmoideus (75 %), sinus sagitalis superior (62,5 %), kortikálních žil (62,5 %) a hlubokého žilního systému (50 %) (tab. 2).

Výsledky terapie byly výborné u 7 pacientek v základní terapii. Léčba zahrnovala kombinaci nízkomolekulárního heparinu v léčebné dávce a následné zajištění warfarinem (tab. 3). U 3 pacientek při nedostatečném léčebném efektu LMWH jsme použili lokální trombolýzu pomocí (rt-PA) s mechanickou disrupcí. Jedna žena zemřela i přes akutní trombolýzu a komplexní terapii. Výsledky koagulačních testů prokázaly přítomnost rizikových trombofilních faktorů u všech žen

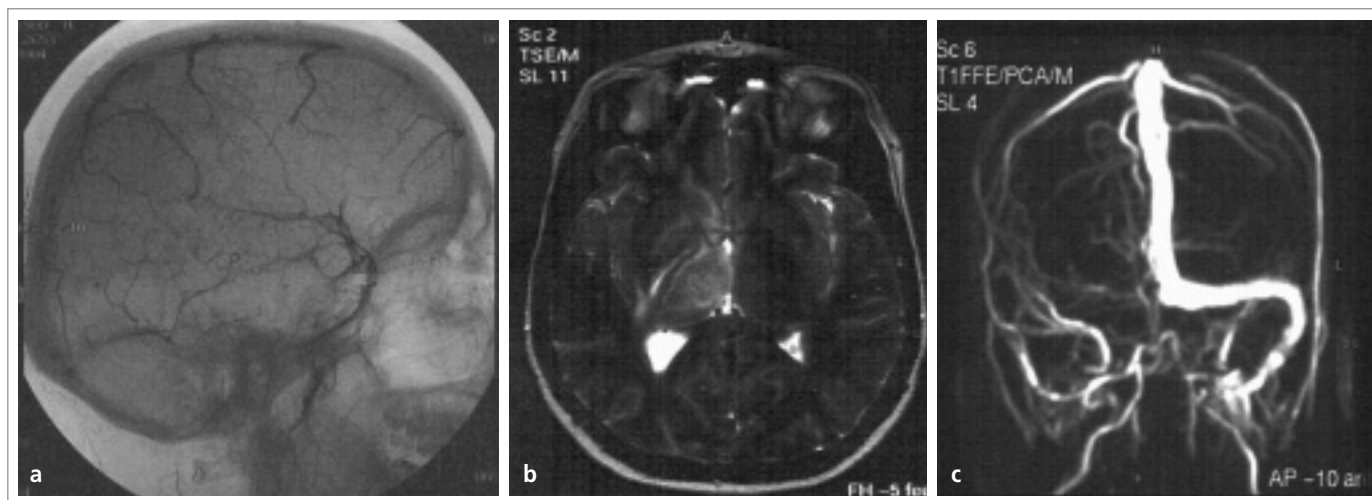
našeho souboru. Homozygotní forma mutace genu MTHFR-C677T byla zjištěna u 3 pacientek a 2 pacientky měly mutaci genu pro PAI-1 v homozygotní formě. Kombinace obou homozygotních mutací byla zjištěna u 1 pacientky, v heterozygotních formách byla kombinace pozorována u 2 pacientek. U 3 pacientek byla zjištěna vysoká hladina faktoru VIII a u 5 pacientek byl nalezen deficit proteinu S, vždy v kombinaci s mutací genu pro MTHFR-C677T, z toho 3x v její homozygotní formě (tab. 4).

Pro ilustraci uvádíme kazuistiku 2 pacientek s prokázanou CVT.

1. Případ CVT s aplikací lokální fibrinolýzy

24letá žena s negativním předchorobím, užívala gestagen 3. generace poslední měsíc. Pro týden trvající intenzivní bolesti hlavy v záhlaví provázené zvracením, byla přijata na JIP neurologického oddělení. Při přijetí byla spavá, apatická, dysartrická, šije opo-

novala. V neurotopickém nálezu byla zjištěna oboustranná mióza 1mm s divergentním strabizmem a levostranná spastická hemiparéza. CT ukázala hypodenzitu v bazálních gangliích a talamu vpravo, edém temporooccipitálně vpravo a malou hemoragii při pravém transverzálním splavu. AG prokázala částečný uzávěr horního šípového splavu a úplný trombotický uzávěr pravého transverzálního a sigmoidálního splavu, Galenovy žíly a přímého splavu, edém talamu a bazálních ganglií vpravo. MR a MRV (magnetická rezonanční venografie) potvrdila krevní hypervolemii a edém pravé poloviny mezencefala, pravého talamu a bazálních ganglií, a trombózu hlubokých mozkových žil a přímého splavu. Byla zavedena léčba dalteparinem a antibiotiky. Vzhledem k progredujícímu poruše vědomí byla nemocná na umělé plicní ventilaci přeložena na ARO oddělení. Přes aplikaci konvenční antikoagulační léčby a protiedémovou terapii se neurotopický nález zhoršoval. 5. den byla přeložena do



Obr. 1. DSA, MRI + MR – venografie – „Time of Flight-TOF“.

- a) DSA (den 1) uzávěr sinus transversus, vena magna cerebri (Galen), vena cerebri interna a vena basalis Rosenthali. Zachována drenáž kortikálních žilních kolektorů.
- b) T2 – vážené obrazy (den 4) – hyperemie resp. mozková turgescence pravostranných bazálních ganglií a talamu s obrazem hyperintenzity signálu imitující mozkovou ischemii.
- c) Předozadní pohled MR-venografie – trombóza pravostranného sinus transversus a sigmoideus a vena jugularis interna vpravo.



Obr. 2. Kontrolní angiografie po trombolýze.

- d) Předozadní pohled – DSA (den 7.) – 48 hodin lokální trombolýzy – rekanalizace pravostranného sinus transversus a sigmoideus.
- e) 3D-Xra digitální rotační angiografie s kompletní rekanalizací sinus rectus, v. magna cerebri, v. basalis Rosenthali a vv. cerebri internae.

intervenčního centra k endovaskulární léčbě. DSA s trojrozměrnou venografií (3D-XRV) potvrdila trombotický uzávěr vv. cerebri internae, v. basalis Rosenthali, v. magna cerebri, přímého splavu a pravostranného transverzálního a sigmoidálního splavu (obr. 1).

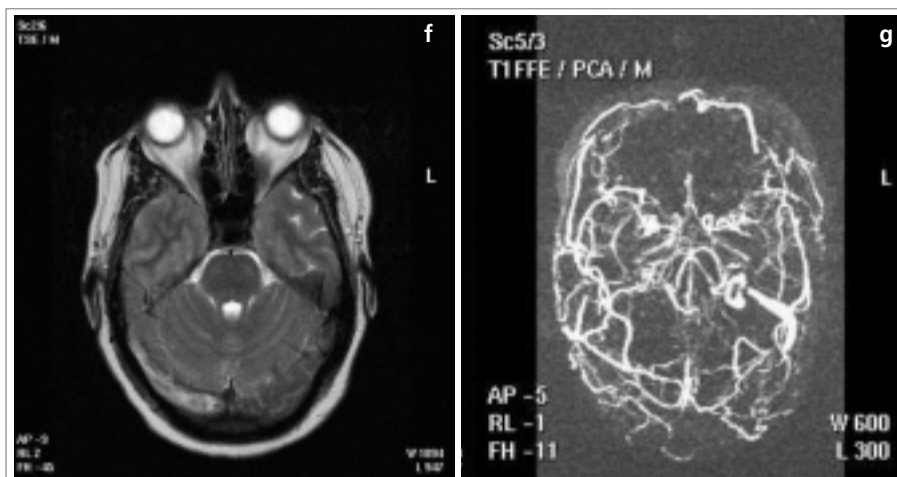
Zavaděč byl zaveden do pravé společné stehenní žíly pro venózní přístup a druhý do stehenní tepny pro arteriální zobrazení. Katétr byl zaveden do pravé v. jugularis int. a mírným tlakem pronikal tromby v žilních splavech až do oblasti confluens sinuum.

Byla zahájena kontinuální trombolýza aplikací rTPA se současným podáváním LMWH při sledování hladin fibrinogenu, aPTT, KO a počtu trombocytů v 6hodinových intervalech. Trombolýza byla ukončena po 48 hodinách a obnovení žilního průtoku. Kon-

trolní 3D-XR venografie (obr. 2) potvrdila rekanalizaci hlubokých žil a žilních splavů v zadní jámě, MR pak regresí hyperemie a edému v krajíně talamu a bazálních ganglií vpravo. V následujících dnech ustupoval komatózní stav a kmenová symptomatika. 7. den po výkonu dosáhla NIHSS škála 4 bodů. Vyšetření trombofilních stavů verifikovalo heterozygotní formu MTHFR: AV 223 a homozygotní formu mutace PAI-1 4G/5G genotypu. Pacientka byla nastavena na perorální antikoagulační léčbu warfarinem. Neuropsychologické vyšetření 3 měsíce po příhodě zjistilo normální psychomotorické tempo, paměťové a intelektové funkce (WAIS-R:IG globální test 141, verbální 128 a nonverbální 146 s Wechslerovým paměťovým kvociemem MQ 101). Objektivní neurologický nálezn byl v mezích normy.

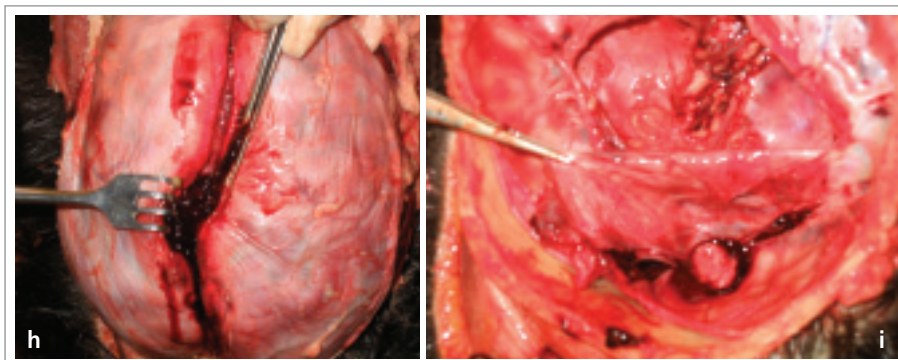
2. Případ CVT s maligním průběhem

U 33leté ženy s negativním předchorobím, užívající poslední měsíc gestageny 3. generace, se objevily bolesti hlavy v záhlaví, provázené zvracením, po 5 dnech cefalgií pak zhoršováním zrakové ostrosti pravého oka. Po epileptickém záchvatu byla akutně přijata na neurologické oddělení kde CT nepotvrdilo ložiskovou lézi. 8. den hospitalizace došlo náhle k bezvědomí s tonickými křečemi končetin, poté zmatenost, sledovaná prohlubující se somnolencí s nástupem levostranné centrální hemiparézy a meningeálního syndromu. Při MR vyšetření zjištěn edém pravého temporálního laloku, trombóza všech mozkových splavů a chybění hlubokého žilního systému (obr. 3). Zaintubovaná komatózní pacientka byla převezena do intervenčního centra k emergentnímu endovaskulárnímu výkonu. Při AG byla zjištěna opožděná kapilární náplň obou hemisfér a kompletní trombóza horního šípového splavu, pravého transversálního a sigmoidálního splavu a celého hlubokého žilního systému včetně přímého splavu. Přes zavaděč v pravé společné stehenní žíle byl instalován katétr do bulbu vnitřní jugulární žíly a odtud postupně zaváděn měkkými tromby v pravém sigmoidálním a transversálním splavu až do oblasti confluens sinuum. Po umístění katétru v krajíně torculy byla zahájena aplikace lokální trombolýzy rtPA se současnou aplikací LMWH. Kon-



Obr. 3. MRI vyšetření a MR venografie – (TOF) – subakutní fáze.

- f) T1WI-MRI axiální scan s obrazem hyperintenzního signálu trombózy sinus transversus vpravo a hyperemie resp. venózní kongesce pravého temporálního laloku.
g) TOF-MR venografie s nálezem trombózy sinus sagitalis superior, sinus transversus a sigmoideus vpravo, hlubokého žilního systému – sinus rectus, v. magna cerebri, v. cerebri interna, a v. basalis Rosenthalii.



Obr. 4. Patologická anatomický nálezn.

- h) Trombóza sinus sagitalis superior patrna po otevření splavu a po sejmutí tvrdé mozkové pleny.
i) Trombóza perimedulárních žil s hyperemií prodloužené míchy.

trolní CT po 24 hodinách zjistilo masivní edém celého mozku s vyhlazenou gyrifikací, zašlými mozkovými komorami a bazálními cisternami, setřelou strukturou bazálních ganglií, talamů a mozkového kmene. Neurologické vyšetření prokázalo areaktivní kóma s nevýbavnými kmenovými reflexy bez spontánní dechové aktivity, odpovídající smrti mozku. Pitva potvrdila rozsáhlou cerebrální venózní trombózu – durální, kortikální a hlubokého žilního systému – s průvodným edémem mozku, zvláště v oblasti mozkového kmene (obr. 4). Laboratorní vyšetření trombofilii prokázalo zvýšenou aktivitu faktoru VIII, bez průkazu mutace genu kódujícího faktor V-Leiden.

Diskuse

První klinický obraz a patologický nálezn cerebrální venózní trombózy byl popsán Ribsem v roce 1825 u 45letého muže s generalizovaným maligním procesem. V období bez možnosti angiografického zobrazení byla diagnóza stanovována na základě klinického obrazu – progredujících bolestí hlavy, edému oční papily, křečí, fokálního ložiskového deficitu, kómatu a většinou potvrzena patologicko anatomickým nálezem trombózy durálních sinů, doprovázených hemoragickou infarzací [1]. V éře před CT a MR zobrazením byla dominantní diferenciálně diagnostickou metodou angiografie a doposud dává 3D-XR venografie nejpresnější

zobrazovací výsledky. V roce 2001 byla publikována významná studie „International Study of Cerebral Vein Thrombosis“ – ISCVT, která prospektivně sledovala data 624 pacientů s touto diagnózou [2].

Hluboký žilní systém zahrnující v. cerebri interna, v. basalis Rosenthali, v. magna cerebri a sinus rectus, drénující mezimozek, bazální ganglia a hluboké struktury bílé hmoty hemisfér, je postižen v 10 % případů cerebrálních venózních trombóz. Těžší klinické obrazy zahrnující hemiparézy nebo kvadruparézy jsou způsobeny útlakem capsula interna při jednostranném nebo oboustranném postižením talamů či bazálních ganglií a lze je diagnostikovat neinvazivními vyšetřeními, jako je CT nebo MRI pod obrazem edému nebo hemoragického infarktu. Omezení žilního odtoku vede k mozkové hyperemii, edému a nakonec k mozkovému infarktu, většinou nalezené při MRI vyšetření pacientů s CVT [3,4,5].

Diagnóza CVT v našem souboru pacientek byla potvrzena MRI zobrazením, MR venografií a následně DSA. Liang et al potvrzují významnost trojdimenzionálního kontrastně zesíleného zobrazení magnetickou rezonanční MP-RAGE venografií v diagnostice trombóz durálních sinů, která byla rovněž užitečná u naší skupiny pacientů [6]. Pro diagnostiku CVT lze alternativně využít CT venografii doplněnou o techniku subtrahce kostních struktur – „Matched Mask Bone Elimination“ (MMBE) [7]. 3D-Xra-digitální rotační venografie dává excelentní alternativu s možností zobrazení rychlosti a směru průtoku v normálním úseku žilního systému jakož i v částečně trombózaných úsecích durálních splavů a hlubokého žilního systému.

Léčba pacientů s intrakraniální venózní trombózou závisí na včasnosti klinického podezření na CVT a následném potvrzení diagnózy zobrazovacími technikami. Léčba heparinem je v současné době považována za metodu volby pro léčbu CVT [2]. Nicméně efekt heparinu může být u podskupiny pacientů s rychle progredujícími symptomy a postižením většiny durálních sinů a hlubokého systému příliš pomalý. Tato skupina pacientů by měla být indikována k trombolytické léčbě, protože jejich mortalita dosahuje 10 % [8,9,10,11]. Naše zkušenosti rovněž ukazují na možnost mechanické reka-

nalizace obturovaného žilního řečiště rheolytickou tromboektomií a mechanickým rozrušením trombu balonkovými katétry [12,13].

Trombofilní stavy jsou přítomny u 25–35 % pacientů s mozkovou žilní trombózou [14,15]. Hormonální antikoncepci užívá v současnosti více než 100 miliónů žen. Krátce po jejím zavedení do praxe v 60. letech se objevila zvýšená incidence trombotických vaskulárních komplikací, především hluboké žilní trombózy DKK, spojených s interakcí hormonálních kontraceptiv a hemokoagulačního systému [16,17,18]. Zvýšená aktivita koagulačních faktorů VII, VIII, X a fibrinogenu je všeobecným nálezem u většiny případů [19]. Martinelli et al uvádějí ve své práci relativní riziko vzniku mozkové žilní trombózy u uživatelky hormonální antikoncepce RR = 6,1 (95% CI = 3,3–11,00). Toto potenciální riziko může být dále umocněno vrozenými poruchami hemostázy [20].

Perorální kontraceptiva vyvolávají rozsáhlé změny ve fibrinolytickém systému. Dochází ke vzestupu plazminogenu, komplexu plazmin-alfa2-antiplazmin, zvyšuje se aktivita tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) a naopak dochází ke snížení hladiny antigenu inhibitoru aktivátoru plazminogenu-I (PAI-I), poklesu PAI-I aktivity a celé řadě dalších změn. Ve svém důsledku je fibrinolyza u uživatelky antikoncepce zvýšená, což je pravděpodobně odezva a kompenzace protrombogenního stavu vyvolaného hormonálními preparáty. Tyto změny jsou stejné jak u preparátů obsahujících levonorgestrel, tak u preparátů obsahující gestageny třetí generace [21]. Geneticky podmíněné trombofilní stavy fibrinolytického systému (PAI-I) zvyšují potenciální riziko vzniku trombózy u uživatelky HAK. Byla rovněž pozorována zvýšená aktivita destiček a jejich shlukování [22].

Hormonální kontraceptiva s gestageny třetí generace jsou spojovány s vyšším rizikem venózních trombóz než předchozí generace kontraceptiv. Toto riziko je rovněž přítomno i u žen bez mutace faktoru V Leiden nebo pozitivní rodinné anamnézy [23]. Určitým překvapením byl vysoký výskyt homozygotní formy MTHFR-C677T v našem souboru (37,5 %), což by mohlo být v souladu se zjištěním Martinelliho et al, kteří prokázali relativní riziko vzniku CVT u uživatelky hormonální antikoncepce s hyperhomocystei-

nemi RR = 19,5 (95% CI = 5,7–67,3). Hladinu homocysteinu jsme u našich pacientek neurčovali. Dalšími častými nálezy byla mutace genu inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a deficit proteinu S, které se mohou vyskytovat i v kombinacích zesilujících protrombogenní efekt. Nepozorovali jsme naopak výskyt faktoru V Leiden u pacientek s CVT, který je v literatuře zdůrazňován jako významný rizikový trombofilní faktor. Domníváme se, že u zemřelé pacientky hrála roli spíše pozdní diagnóza CVT než zvýšená hodnota faktoru VIII.

Závěr

Naše zkušenosti poukazují na možnost vzniku CVT u mladých žen užívajících hormonální antikoncepci, na kterou je nutno pomýšlet v případě vzniku intrakraniálních obtíží. CVT se nejčastěji projevuje bolestmi hlavy a poruchami rovnováhy. Při jejich náhlém vzniku u dosud zdravé ženy je třeba v diferenciální diagnostice pomýšlet i na tuto diagnózu. Iniciální CT resp. MRI vyšetření je proto nutno zaměřit na možnost postižení venózního intrakraniálního systému. MRI a MR-venografie či 3D-XR venografie významně zkracují diagnostický proces skupiny pacientek s postižením hlubokého žilního systému mozku a rychlým rozvojem symptomatologie. Přímá endovaskulární trombolýza s možností i mechanické revaskularizace může dramatickým způsobem zlepšit klinický průběh pacientů s trombózou mozkových žil a nedostatečným efektem antikoagulační terapie při rychle progredující poruše vědomí. Trombolytická terapie rovněž snižuje výskyt sekundárních komplikací po trombózách mozkových žil, jako jsou chronická intrakraniální hypertenze s poruchami vize nebo vznik durálních arteriovenózních zkratů [24,25]. Vzhledem k výskytu těchto závažných komplikací považujeme, v souladu s doporučeními České gynekologicko-porodnické společnosti ČLS JEP, před zahájením podávání HAK za nezbytnou pečlivou analýzu osobní a rodinné anamnézy a v indikovaných případech podrobné vyšetření eventuální přítomnosti trombofilních stavů. Význam jednotlivých trombofilních mutací je nestejný. Absolutní kontraindikací nasazení HAK jsou deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, homozygotní forma faktoru V Leiden. Screeningové vyšetřování žen před

předpisem HAK na přítomnost trombofilních mutací není indikováno [26]. V našem souboru měly ovšem všechny pacientky i přes pečlivý retrospektivní rozbor negativní jak osobní tak rodinnou anamnézu. S ohledem na tuto skutečnost se nabízí otázka fakultativní možnosti vyšetření trombofilii hrazené ženou na její přání před nasazením HAK.

Literatura

1. Berenstein A, Lasjaunias P, Ter Brugge KG, Venous Occlusive Disease. In: Surgical Neuroangiography vol. 2.1 Clinical and Endovascular Treatment Aspects in Adults. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag 2004: 135–152.
2. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Boussier 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: 664–670.
3. Forbes PNK, Pipe JG, Heiserman JE. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001; 22: 450–455.
4. Peeters E, Stadnik T, Bissay F, Schmedding E, Osteaux M. Diffusion-weighted MR imaging of an acute venous stroke. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001; 22: 1949–1952.
5. Ducreux D, Oppenheim C, Vandamme X, Dormont D, Samson Y, Rancurel G et al. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001; 22: 261–268.
6. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Onomichi M, Shigematsu Y, Yang D et al. Evaluation of the Intracranial Dural sinuses with a 3D contrast-enhanced MP-RAGE sequence: prospective comparison with 2D-TOF MR venography and digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiology* 2001; 22: 481–492.
7. Majoie CHB, van Straten M, Venema HW. Multisection CT Venography of the dural sinuses and cerebral veins by using matched mask bone elimination. *AJNR Am J Neuroradiology* 2004; 25: 787–791.
8. Rael JR, Orrison WW Jr., Baldwin N, Sell J. Direct thrombolysis of superior sagittal sinus thrombosis with coexisting intracranial hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiology* 1997; 18: 1238–1242.
9. Spearman MP, Jungreis ChA, Wehner JJ, Gerszten PC, Welch WC. Endovascular thrombolysis in deep cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiology* 1997; 18: 502–506.
10. Ciccone A, Canhao P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Corner. Stroke* 2004; 35: 000–001.
11. Frey JL, Murro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis-combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999; 30: 489–494.
12. Opatowsky MJ, Morris PP, Regan JD, Mewborne JD, Wilson JA. Rapid thrombectomy of superior sagittal sinus and transverse sinus thrombosis with a rheolytic catheter device. *AJNR Am J Neuroradiology* 1999; 20: 414–417.
13. Dowd ChF, Malek AM, Phatouros CC, Hemphill JC III. Application of rheolytic thrombectomy device in the treatment of dural sinus thrombosis: A new technique. *AJNR Am J Neuroradiology* 1999; 20: 568–570.
14. Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, Ortel TL. Antiphospholipid Antibodies: Findings at Arteriography. *AJNR Am J Neuroradiology* 1998; 19: 611–616.
15. Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jüttler E et al. Prothrombin Gene G20210>A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29: 1765–1769.
16. Lüdemann P, Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Papke K, Buchner H et al. Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis. A Case-control study of 55 patients. *Stroke* 1998; 29: 2507–2510.
17. Cantu C, Alonso E, Jara A, Martínez L, Rios C, Fernandez ML et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 1790–94.
18. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 112–123.
19. Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Thrombophilias and gynaecology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 3: 509–528.
20. Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 102: 1363–1366.
21. Norris LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progesterone type on haemostatic changes in women taking oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 261–267.
22. Kunz F, Pechlander C, Taberelli M, Solder E, Zwierzina WD. Influence of oral contraceptives on coagulation tests in native blood and plasma. *Am J Obstet Gynaecol* 1990; 163: 417–420.
23. World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific group. WHO Technical Report Series, no. 877. Geneva: World Health Organization 1998.
24. Stolz E, Gerriets T, Bödeker RH, Penzel MH, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2002; 33: 1645–1650.
25. Phatouros C, Halbach VV, Dowd ChF, Lempert TE, Malek AM, Meyers PM et al. Acquired pial arteriovenous fistula following cerebral vein thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 2487–2490.
26. Čepický P, Cibula D, Dvořák K, Dvořák V, Fait T, Fanta M et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální kontracepce (CC). Aktualizace 2005. *Čes Gynek* 2005; 4: 320–324.