

Jernej Avsenik¹, Katarina Šurlan Popovič²

Radiološka obravnava bolnikov z možgansko vensko trombozo

The Role of Imaging in the Diagnosis of Cerebral Vein Thrombosis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: možganska venska tromboza, tromboza duralnih venskih sinusov, možganska kap, računalniška tomografija, magnetnoresonančno slikanje

Možganska venska tromboza je redka, a življenje ogrožajoča bolezen, ki se klinično kaže z glavobolom, žariščnimi nevrološkimi izpadi, epileptičnimi napadi, motnjo zavesti in edemom papile. Dejavnike tveganja delimo na lokalne in sistemske. Lokalni so znotraj- in zunajlobanjske okužbe ter poškodbe glave, sistemski so spremembe hormonskih stanj (npr. splav, nosečnost, oralni kontraceptivi), nedavni kirurški posegi, motnje v strjevanju krvi, sistemске bolezni veziva, maligna obolenja, sistemske okužbe in dehidracija. Klinična prepoznavanje možganske venske tromboze je zaradi raznovrstnih vzrokov in neznačilnega poteka bolezni lahko težavna in jo vedno potrdimo z eno od radioloških slikovnopreiskovalnih metod. Magnetnoresonančna preiskava možganovine in magnetnoresonančna venografija sta metodi izbora v diagnostiki možganske venske tromboze. Računalniška tomografija brez kontrastnega sredstva je prva radiološka slikovna preiskava v večini nujnih nevroloških stanj, ki ji pri sumu na vensko trombozo pridružimo še računalniško tomografsko venografijo, saj sta hitrejši, cenejši in dostopnejši preiskavi, primerljivi z magnetnoresonančnimi tehnikami. Poznavanje anatomije možganskega venskega sistema je pomembno zaradi pogostih anatomskih variant, ki lahko posnemajo patologijo. Invazivne radiološke slikovnopreiskovalne metode, kot je digitalna subtrakcijska angiografija, se uporabljajo le v primerih, ko je indicirano znotrajžilno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: cerebral venous thrombosis, dural venous sinus thrombosis, brain infarction, computed tomography, magnetic resonance imaging

Cerebral venous thrombosis is a rare but serious neurologic disorder manifested clinically with headache, focal neurological deficits, seizures, impairment of consciousness and papilledema. Causes and predisposing factors include local conditions such as brain injury, intracranial and regional infection as well as systemic conditions such as changes in hormonal states (e.g. recent abortion, pregnancy, oral contraceptives), recent surgical

¹ Jernej Avsenik, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jernej.avsenik@gmail.com

² Doc. dr. Katarina Šurlan Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

procedures, hypercoagulable states, connective tissue disease, malignancy, systemic infection and dehydration. The diagnosis is typically based on clinical suspicion and imaging confirmation, but can be difficult due to the diversity of underlying risk factors. Non-contrast computer tomography remains the first imaging modality in most emergency situations, but magnetic resonance imaging and magnetic resonance venography have been considered as the techniques of choice with high suspicion patients. Alternatively, computer tomography venography is a cheaper, faster and readily available technique and has been shown to be comparable to magnetic resonance venography. Anatomic variants of cerebral venous structures are common and can be difficult to distinguish from pathology. Invasive diagnostic techniques such as digital subtraction angiography are mostly reserved for situations when endovascular treatment is being considered.

UVOD

Možganska venska tromboza (MVT) zajema trombozo duralnih sinusov in globokih možganskih ven. Zaradi raznolikih etioloških dejavnikov in neznatne klinične slike predstavlja pomemben izziv sodobni diagnostiki (1). MVT se v svetu pojavlja z letno incidenco pet na milijon prebivalcev in je pogostejša pri mlajših bolnikih. Je vzrok 0,5–1 % možganskih kapi in 5 % možganskih krvavitev (1–3). Dejavniki tveganja za razvoj MVT so lahko pridobljeni (npr. kirurški posegi, poškodbe, nosečnost, puerperij, antifosfolipidni sindrom, maligna obolenja, hormonska terapija) ali prirojeni (npr. prirojena trombofilija). Najpogostejše so z nastankom MVT povezani pomanjkanje antitrombina III, beljakovine C in beljakovine S, mutacija v genu za dejavnik V Leiden in hiperhomocisteinemija (1, 3, 4). Okužbe parameningealnih prostorov (ušes, obnosnih votlin, ustne votline, obraza in vratu) so pogost vzrok MVT pri otrocih, pri odraslih pa le redko (1, 5, 6).

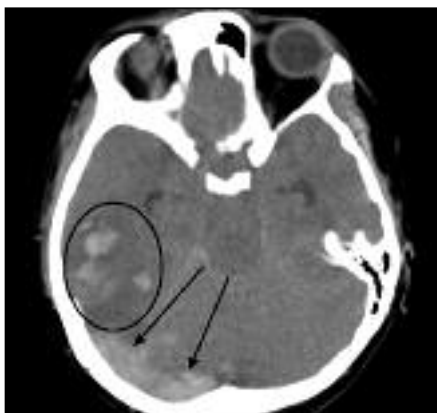
Sum na MVT postavimo glede na anamnestične podatke in klinično sliko, istočasno opravimo tudi osnovne laboratorijske preiskave. Klinično diagnozo potrdimo z ustreznimi radiološkimi slikovnimi preiskavami. Simptomi in znaki MVT nastanejo zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka ob ovirani venski drenaži in zaradi ishemičnih ter hemoragičnih poškodb možganovine

(1, 2, 7). Vodilni simptom je glavobol, ki so mu v 75 % pridruženi žariščni nevrološki izpadi (hemipareza, afazija) ali papiloedem (1, 3, 8, 9). Najpogostejša je tromboza zgornjega sagitalnega sinusa, ki vodi v zvišanje znotrajlobanjskega tlaka z glavobolom in s papiloedemom, pridruženi so lahko motorični izpadi ali epileptični napadi, pri kliničnem pregledu pa najdemo edem lasišča z razširjenimi venami (1, 9, 10). Pri trombozi transverznih sinusov, ki je pogosto posledica vnetja srednjega ušesa, so prisotni bolečina v področju ušesa in mastoida, glavobol, vročina, izcedek iz sluhovoda, znaki povišanega znotrajlobanjskega tlaka, razširjene podkožne vene lasišča, hemianopsija, zmanjšana mišična moč na nasprotni strani in afazija (1). V 16 % MVT nastane tromboza v globokem venskem sistemu (notranja možganska vena, vena Galena in *sinus rectus*), kar lahko vodi v infarkt talamusa in globokih možganskih jeder (1, 11). Izolirana kortikalna venska tromboza je redka in se pojavlja pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali s kroničnimi vnetnimi boleznimi (12). Klinična slika MVT se razvija relativno počasi. V eni od raziskav so akutni nastanek simptomov v manj kot 48 urah opažali pri 37 % primerov, subakutni potek (od 48 ur do 30 dni) v 56 % primerov in kronični potek (več kot 30 dni) v 7 % primerov, od pričetka simptomov do postavitve diagnoze pa je minilo sedem dni (mediana vrednost) (3).

Laboratorijske preiskave ob sumu na MVT vključujejo določanje krvne slike, osnovne biokemične preiskave, določanje protrombinskega časa in delnega trombotoplastinskega časa (1). Normalna vrednost D-dimera pomeni nizko verjetnost za MVT (13). Lumbalna punkcija z analizo likvorja je koristna le pri kliničnem sumu na meningitis, sicer pa normalen laboratorijski izvid likvorja ne izključuje diagnoze MVT (3). Vloga invazivnih in neinvazivnih radioloških slikovnopreiskovalnih metod v diagnostiki MVT je predvsem v prepoznavanju žilnih in parenhimskih sprememb, povezanih z boleznijo.

RADIOLOŠKE SLIKOVNOPREISKOVALNE METODE Računalniška tomografija

CT je radiološka metoda izbora pri bolnikih z novonastalimi nevrološkimi simptomi, kot so glavobol, epileptični napadi, žariščni nevrološki izpadi ali spremembe v mentalnem statusu. CT brez uporabe kontrastnega sredstva (KS) je pri bolnikih z MVT patološki le v 30 %, značilen je znak hiperdenzne vene oz. duralnega sinusa, ki je najbolje viden na prerezi, pravokotnih na trombozirano veno (slika 1) (1, 2, 12).



Slika 1. CT. Neposreden prikaz tromba v desnem transverznem sinusu (puščici) in pridružena možganska krvavitev s posledičnim edemom možganovine (obkroženo) pri 34-letni bolnici.

Tromboza zadajšnjega dela zgornjega sagitalnega sinusa je včasih vidna kot hiperdenzen trikotnik – znak »polne črke delta« (angl. *filled delta sign*). Tudi ishemične spremembe možganovine, ki prehajajo čez arterijska področja ali so v tesnem stiku z venskimi sinusi, so sumljive za MVT, medtem ko je subarahnoidna krvavitev redkejša (14). Parenhimske možganske krvavitve se pojavljajo pri tretjini bolnikov z MVT in so največkrat razporejene kortikalno in subkortikalno (12). Krvavitev pri trombozi zgornjega sagitalnega sinusa se kaže kot nejasno omejeno hiperdenzno področje v parasagitalnem predelu frontalnega in parietalnega režnja, medtem ko je krvavitev v temporalnem in okcipitalnem režnju značilna za trombozo transverznega sinusa. CT preiskava s KS lahko prikaže značilen znak »prazne črke delta« (ang. *empty delta sign*): centralni, tromboziran del zgornjega sagitalnega sinusa je hipodenzen, obrobljen s kontrastno obarvanim trikotnim robom venskega sinusa. Znak je viden le pri 29 % bolnikov z MVT, pojavi se nekaj dni po začetku simptomov in lahko vztraja še nekaj tednov (12, 15). Tromboza kortikalnih ven se na CT kaže kot področje kortikalnega edema ali krvavitve, včasih s hiperdenzno trombozirano veno (angl. *cord sign*) (12).

Magnetnoresonančno slikanje

MRI je v primerjavi z običajnim CT občutljivejša metoda za prikaz MVT (2, 12). Prvi teden po nastanku je venski tromb bogat z deoksihemoglobinom, zato ima na T1-poudarjeni sekvenci izointenziven in na T2-poudarjeni sekvenci hipointenziven signal v primerjavi z možganovino. Drugi teden je zaradi visoke vsebnosti methemoglobina hiperintenziven tako na T1- kot na T2-poudarjenih sekvencah (7, 12). Znak »prazne črke delta« se na T2-poudarjeni sekvenci kaže kot hipointenziven tromb, obrobljen s hiperintenzivnimi trikotnimi robovi venskega sinusa (1). Kasneje so znotraj tromba prisotni razpadni produkti tako deoksihemoglobina

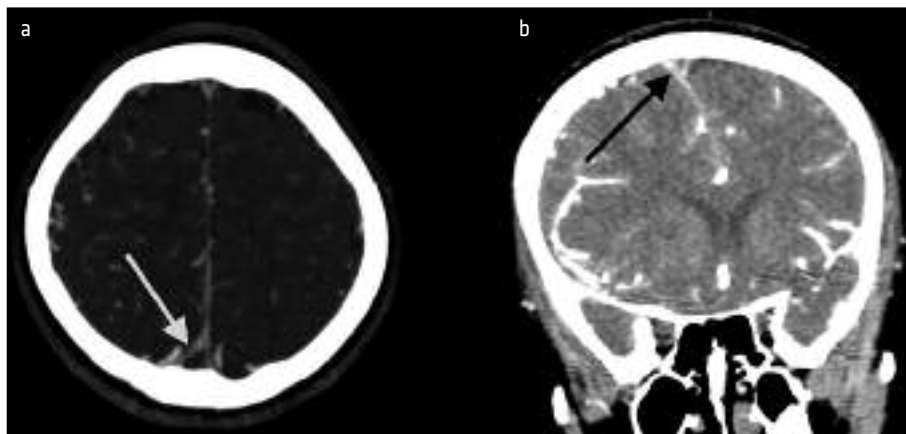
kot methemoglobina – takrat je tromb hipointenziven na gradientni sekvenci (angl. *gradient recall echo*) in susceptibilno poudarjenem slikanju (angl. *susceptibility weighted imaging*). Difuzija molekul vode je v področju tromba omejena, kar se pri 41 % bolnikov kaže kot hiperintenziven signal na difuzijsko poudarjenem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*) in pomeni manjšo verjetnost rekanalizacije po uvedbi antikoagulantnega zdravljenja (1, 11, 16). Perfuzijsko MRI-slikanje na mestu tromboze pokaže podaljšan čas prehoda KS (angl. *mean transit time*) (1, 12).

MRI je natančnejši od CT-preiskave tudi pri oceni sprememb možganovine. Področni edem možganovine brez znakov krvavitve je viden v 8 % primerov na CT in v 25 % primerov na MRI, žariščne spremembe možganovine z edemom in krvavitvami pa so na MRI vidne pri 40 % bolnikov (12). Difuzijsko poudarjeno slikanje omogoča razločevanje med primarnim vazogenim in citotoksičnim edemom glede na visoke oz. nizke vrednosti izračunanega navideznega koeficienta difuzije (angl. *apparent diffusion coefficient*). Spremembe možganovine v sklopu MVT so v primerjavi z ishemičnimi okva-

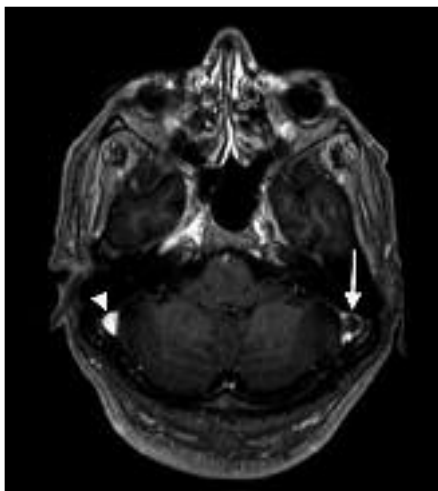
rami zaradi motene arterijske oskrbe pogosteje reverzibilne (12).

Računalniška tomografska venografija

CT-venografija (CTV) je hitra, široko dostopna in zanesljiva metoda za diagnostiko MVT, ki omogoča natančnejši prikaz možganskih venskih struktur kot t. i. »time of flight« (TOF) magnetnoresonančna venografija (MRV) (1, 17, 18). Bolnikom CTV opravimo takoj po CT-preiskavi brez KS. Preiskava traja manj kot eno minuto in je v primerjavi z MRI manj občutljiva na morebitno premikanje bolnika, lažji pa je tudi nadzor nad kritično prizadetim bolnikom (17). Pomanjkljivosti CTV so povezane z uporabo ionizirajočega sevanja in jodnega KS (12). Tromboza se tudi na CTV kaže kot znak »prazne črke delta«, vidna je lahko kolateralna venska drenaža ali kontrastno obarvanje tentorija (slika 2) (17). Prednost CTV je lažja interpretacija preiskave in manj artefaktov v primerjavi z MRV ter boljši prikaz globokih venskih struktur, kot so Rosenthalova vena, talamostatratne vene in spodnji sagitalni sinus (18, 19). Zanesljivost CTV je v diagnostiki MVT vsaj enakovredna MRV (1, 17–19).



Slika 2. CT-venografija. Znak »prazne črke delta« pri dveh bolnikih s trombozo zgornjega sagitalnega sinusa. Hipodenzna sredica trikotnega področja (puščici) na projekciji maksimalne intenzitete (a) ter na koronarni rekonstrukciji (b) predstavlja tromboziran venski sinus.



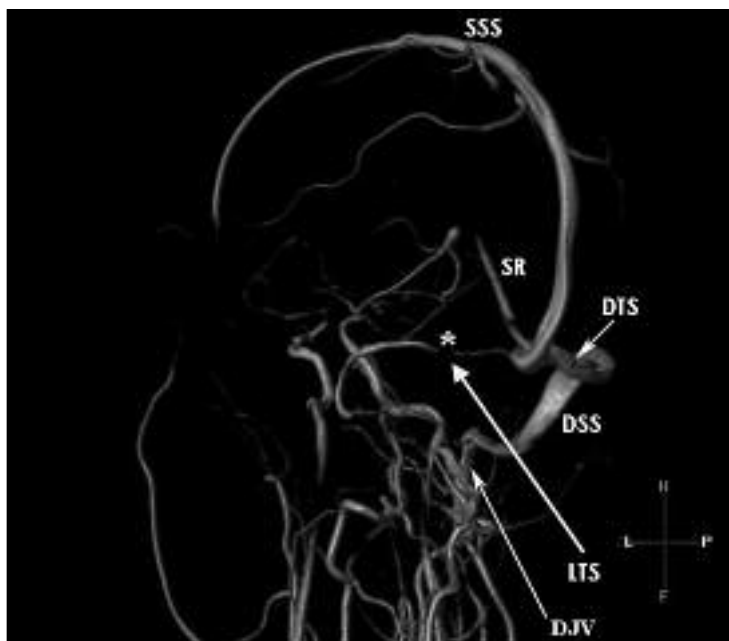
Slika 3. MRI-venografija z uporabo T1-poudarjenega slikanja po dovajanju gadolinijevega kontrastnega sredstva. Levi sigmoidni sinus (puščica) se s kontrastom le robno obarva (hipointenziven centralni del sinusa predstavlja mesto tromboze), medtem ko je desni sigmoidni sinus v celoti izpolnjen s kontrastom (trikotnik).

Magnetnoresonančna venografija

Najpogostejši tehniki MRV sta TOF-preiskava in MRI-preiskava s KS. Pri TOF je intenziteta signala odvisna od pretoka, odsotnost pretoka v tromboziranem venskem sinusu pa se pokaže kot znižan signal v predelu tromboze (20). Dvodimenzionalna TOF-tehnika je občutljiva za prikaz nizkih pretokov, ki so pravokotni na ravnino zajemanja slike, zato je primerna za diagnostiko MVT (12, 21). MRI z uporabo gadolinijevega KS v primerjavi s TOF bolje prikaže tako male žilne strukture kot duralne sinuse, saj temelji na visoki intenziteti signala KS in ni občutljiva na turbulenten pretok znotraj venskih struktur (slika 3) (21).

Digitalna subtraksijska angiografija

Med invazivne radiološke metode v diagnostiki MVT uvrščamo digitalno subtraksijsko



Slika 4. MRI-venografija z uporabo tehnike »time of flight« (TOF). Levi transversni sinus (LTS) je v primerjavi z desnim transversnim sinusom (DTS) hipoplastičen – anatomsko varianta. V srednjem delu LTS je droben polnitveni defekt (zvezdica) – možno mesto tromboze. SSS – zgornji sagitalni sinus (lat. *sinus sagitalis superior*), SR – *sinus rectus*, DJV – desna jugularna vena.

angiografijo (DSA) v arterijski in venski fazi. Uporabljamo jo v primerih, ko izvid MRV ali CTV-preiskave ni prepričljiv, predvsem pa takrat, ko pride v poštev znotrajžilno zdravljenje. Z DSA prikažemo odsotnost obarvanja tromboziranih sinusov, obrnjen tok krvi v venskih sinusih ter vensko kongestijo z razširjenimi kortikalnimi venami, venami lasišča in obraza. Značilno je tudi zakasnjeno obarvanje možganskih venskih struktur (1).

Pomen anatomskih variant v diagnostiki možganske venske tromboze

Za radiološko prepoznavanje MVT je pomembno poznavanje številnih variant v anatomiji možganskih venskih struktur. Atrezija ali hipoplazija venskega sinusa lahko daje izgled trombotične zapore, pogosti so tudi asimetrični in variantni poteki venske drenaže, kot na primer okcipitalni sinus ali podvojitev sinusa (12). Asimetrija transverz-

nih sinusov je prisotna kar v 49 % populacije, v veliki večini je desni transverzni sinus večji od levega (slika 4) (22). Videz zapore sinusa lahko povzročijo tudi prominentne arahnoidne granulacije ali septirani sinusi ter anatomska varianta z visoko bifurkacijo na mestu stočišča sagitalnega in transverznih sinusov (12).

ZAKLJUČEK

MVT je redka, življenje ogrožajoča in potencialno reverzibilna motnja možganskega krvnega obtoka. Radiološka slikovnodiyagnostična obravnava ima pri bolnikih s sumom na MVT odločilno vlogo. Pri bolnikih s klinično visoko verjetnostjo za MVT je najprimernejša preiskava CT brez KS s CTV ali MRI z MRV. CTV in MRV sta v diagnostiki MVT najverjetneje enakovredni, le da je CTV lažje izvedljiva pri kritično prizadetem bolniku v urgentni službi. V diagnostično najzahtevnejših primerih pride v poštev DSA z možnostjo znotrajžilnega zdravljenja.

LITERATURA

1. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, 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 (4): 1158–92.
2. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol*. 2007; 6 (2): 162–70.
3. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004; 35 (3): 664–70.
4. de Freitas GR, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci*. 2008; 23: 23–54.
5. Boncoraglio G, Carriero MR, Chiapparini L, et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol*. 2004; 11 (6): 405–9.
6. Damak M, Crassard I, Wolff V, et al. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke*. 2009; 40 (2): 476–81.
7. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352 (17): 1791–8.
8. Crassard I, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *J Neuroophthalmol*. 2004; 24 (2): 156–63.
9. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999; 53 (7): 1537–42.
10. Patronas NJ, Duda EE, Mirfakhraee M, et al. Superior sagittal sinus thrombosis diagnosed by computed tomography. *Surg Neurol*. 1981; 15 (1): 11–4.
11. Favrole P, Guichard JP, Crassard I, et al. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2004; 35 (1): 99–103.
12. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2006; 26 Suppl 1: S19–41.
13. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke*. 2004; 35 (12): 2820–5.
14. Oppenheim C, Domingo V, Gauvrit JY, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (3): 614–7.
15. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, et al. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology*. 1987; 162 (3): 779–85.
16. Sagduyu A, Sirin H, Mulayim S, et al. Cerebral cortical and deep venous thrombosis without sinus thrombosis: clinical MRI correlates. *Acta Neurol Scand*. 2006; 114 (4): 254–60.
17. Khandelwal N, Agarwal A, Kochhar R, et al. Comparison of CT venography with MR venography in cerebral sinovenous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 187 (6): 1637–43.
18. Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, et al. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169 (9): 1699–707.
19. Casey SO, Alberico RA, Patel M, et al. Cerebral CT venography. *Radiology*. 1996; 198 (1): 163–70.
20. Liauw L, van Buchem MA, Spilt A, et al. MR angiography of the intracranial venous system. *Radiology*. 2000; 214 (3): 678–82.
21. Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, et al. Intracranial venous system: gadolinium-enhanced three-dimensional MR venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence-initial experience. *Radiology*. 2003; 226 (1): 203–9.
22. Zouaoui A, Hidden G. Cerebral venous sinuses: anatomical variants or thrombosis? *Acta Anat (Basel)*. 1988; 133 (4): 318–24.