

Cerebrale veneuze sinustrombose

L.M.L. de Lau, A. van der Lugt, D.W.J. Dippel. Revisie: Juni 2013. Ongewijzigd verlengd in 2015. Tenminste houdbaar tot Juni 2017.
Afdeling Radiologie en Neurologie, Erasmus MC.

Epidemiologie

Trombose van het cerebrale veneuze systeem (cerebrale veneuze sinustrombose; CVST) is een zeldzame aandoening. De geschatte incidentie is ongeveer 3 per 1.000.000 per jaar.

Mogelijk is de incidentie onderschat vanwege gemiste diagnoses en onderdiagnostiek in het verleden. CVST komt met name voor bij jong-volwassenen en kinderen (de geschatte incidentie bij kinderen is 7 per 1.000.000 per jaar), en vaker bij vrouwen dan bij mannen.

Ongeveer driekwart van de patienten is vrouw. Onder kinderen en ouderen is er geen verschil in incidentie tussen mannen en vrouwen.

Risicofactoren

De belangrijkste risicofactoren voor CVST zijn

- Erfelijke stollingsstoornissen (proteïne S deficiëntie, proteïne C deficiëntie, antitrombine deficiëntie, factor V Leiden mutatie, protrombine G20210A genvariant).
- Verworven stollingsstoornissen (antifosfolipiden syndroom, hyperhomocysteinemie, hematologische aandoeningen [myeloproliferatieve aandoeningen, trombocytemie], maligniteiten, nefrotisch syndroom).
- Systemische inflammatoire aandoeningen (SLE, sarcoidose, vasculitis, Behcet)
- Zwangerschap (met name in het laatste trimester) en puerperium
- Gebruik van orale anticonceptie (dit is waarschijnlijk –deels- de verklaring voor de hogere incidentie van CVST in vrouwen).
- Lokaal trauma: hoofdtrauma, neurochirurgische ingrepen, catheter in v. jugularis. Ook een lumbaalpunctie geeft een verhoogd risico (waarschijnlijk door tractie op de corticale venen met deformatie van de veneuze wand, ten gevolge van verplaatsing van het brein naar caudaal door liquorhypotensie).
- Lokale infecties: otitis en mastoiditis kunnen worden gecompliceerd door trombose van de aangrenzende sinus sigmoideus en transversus. Sinus cavernosus trombose kan optreden als complicatie bij infectie van de paranasale sinussen (sinus ethmoidalis en sphenoidalis), orbita of gelaat.

In ongeveer 85% van de patienten met CVST wordt een directe oorzaak of een protrombotische risicofactor gevonden, bij 15% levert aanvullend onderzoek dus geen oorzaak of risicofactor op.

Klinische presentatie

CVST begint doorgaans in de grote veneuze sinussen en kan vervolgens uitbreiden naar de corticale venen. In een minderheid van de gevallen is de trombose beperkt tot de corticale of diepere cerebrale venen. De klinische presentatie is zeer divers en is afhankelijk van de lokalisatie en grootte van de trombus.

Het meest voorkomende (bij meer dan 90% van de patienten) maar minst specifieke symptoom bij CVST is hoofdpijn. Dit betreft doorgaans een in de loop van enkele dagen toenemende hoofdpijn, maar een acute presentatie ('thunderclap headache') komt ook voor. Dit is de reden dat men bij elke patiënt met *acute* hoofdpijn en een CT zonder subarachnoïdaal bloed ook aan CVST moet worden gedacht. Hoofdpijn op zich is natuurlijk niet voldoende reden voor diagnostiek naar CVST. Als alleen de grote sinussen of de vv jugulares getromboseerd zijn is het belangrijkste probleem verhoogde intracranieële druk, als gevolg van verminderde veneuze drainage en verminderde liquorresorptie. Verhoogde intracranieële druk leidt tot hoofdpijn, vaak met papiloedeem en soms dubbelzien ten gevolge van een n. abducensparese. Langdurige hoge druk met ernstig papiloedeem kan leiden tot visusverlies en zelfs (zeldzaam) blindheid. In de regel ontstaat bij intracranieële hypertensie door CVST geen hydrocephalus omdat er geen sprake is van een drukgradient tussen de subarachnoidale ruimte aan de basis van het brein en de ventrikels.

Bij meer uitgebreide trombosering van meerdere sinussen of betrokkenheid van de corticale venen kunnen additionele symptomen optreden. Trombose van corticale venen met als gevolg veneuze obstructie kan leiden tot lokaal cerebraal oedeem en uiteindelijk tot veneuze infarctering. Veneuze infarcten komen voor bij ongeveer de helft van alle CVST patienten, en kunnen leiden tot focale neurologische verschijnselen als hemiparese, afasie, of hemianopsie. In 30-40% van de veneuze infarcten treedt hemorragische transformatie op.

Het karakteristieke –maar in de praktijk zeldzame- beloop bij een CVST is het initieel optreden van unilaterale symptomen, binnen enkele dagen gevolgd door symptomen van de andere hemisfeer, ten gevolge van corticale lesies aan weerszijden van de sinus sagittalis superior. Gedragsstoornissen, amnesie, en mutisme worden soms gezien als gevolg van bilaterale thalamuslesies door trombose van het diepe veneuze systeem (sinus rectus en

takken). Grote veneuze infarcten kunnen door compressie op diencephalon of hersenstam resulteren in een gedaald bewustzijn, inklemming, en uiteindelijk zelfs overlijden.

Insulten, variërend van focale insulten tot een gegeneraliseerde status epilepticus, treden op bij 35-50% van alle CVST patienten.

(Infectieuze) trombose van de sinus cavernosus geeft een beeld dat wordt gekenmerkt door hoofdpijn, koorts, en oogsymptomen (peri-orbitaal oedeem, proptosis, chemosis, en extreme ophthalmoplegie).

Diagnose

De diagnose wordt gesteld middels beeldvormend onderzoek van het cerebrale veneuze systeem. MRI gecombineerd met MR venografie (MRV). Dit onderzoek wordt momenteel beschouwd als de standaard voor het diagnosticeren van CVST, hoewel MRI/MRV nooit direct is vergeleken met de techniek die voorheen de gouden standaard was, cerebrale angiografie. De MRV toont afwezige flow in de betreffende sinus. Er kan twijfel zijn over een hypoplasie van één sinus transversus (een veelvoorkomende variant), dan is het al dan niet aantonen van een trombus middels MRI van belang.

In de praktijk wordt bij veel patienten met CVST in eerste instantie een andere diagnose overwogen (door de lage incidentie en dus lage a priori kans en de soms weinig specifieke symptomatologie) en wordt aanvankelijk een reguliere CT schedel verricht. Deze kan grillige (hemorrhagische) infarcten tonen, een hyperdense sinus, of na i.v. contrast een empty delta sign, maar de CT kan ook geheel zonder afwijkingen zijn. In sommige gevallen, met name bij presentatie met 'thunderclap headache' zal ook liquordiagnostiek worden verricht (uitsluiten SAB). Bij drukmeting wordt bij CVST in 71-83% van de gevallen een verhoogde openingsdruk gevonden. Een normale druk is dus voldoende om een CVST als oorzaak van een plotse hoofdpijn uit te sluiten. Omdat tegenwoordig bij patienten met acute hoofdpijn en een normale CT hersenen binnen 6 uur na aanvang van de klachten geen LP meer wordt gedaan, is het van belang aan de diagnose sinustrombose te denken, vooral bij risicogroepen.

CT-Venografie (CTV) is vergelijkbaar met MRI/MRV wat betreft diagnostische accuratesse. Het voordeel van CTV is de gemakkelijke beschikbaarheid van het onderzoek en de snelheid van uitvoering. Daarnaast verandert bij CTV het aspect van de trombus niet in de tijd, zoals bij MRI, waardoor de interpretatie wordt vereenvoudigd. Voordeel van MRI is dat met bepaalde sequenties corticale venentrombose beter kan worden aangetoond (T2*w-GRE sequentie). Dit is vooral van belang bij geïsoleerde corticale vene trombose. Alhoewel nog

steeds in richtlijnen wordt geadviseerd om bij sterke klinische verdenking op CVST met een negatieve of dubieuze CTV of MRV een cerebrale angiografie te verrichten, komt dit in de praktijk bijna niet meer voor. Bij CVST toont de angiografie afwezige of verminderde vulling van de getromboseerde sinus of vene, daarnaast kunnen gedilateerde venen met kronkelend beloop ('kurketrekker venen') worden gezien als gevolg van toegenomen collaterale flow. D-dimeer bepaling heeft geen duidelijke plaats in de diagnostiek van CVST, alhoewel sommigen dit onderzoek gebruiken om sinustrombose uit te sluiten en daarmee een CTV of MRV te besparen.

Aanvullende laboratorium-diagnostiek

Bij een aangetoonde CVST dient aanvullend onderzoek naar een onderliggende oorzaak of risicofactoren te worden verricht. Dit betreft onderzoek naar genetische protrombotische aandoeningen (bepaling van antitrombine, proteïne C en S, protrombine G20210A genvariant, factor V Leiden) en screening op verworven protrombotische aandoeningen, hematologische aandoeningen, systeemziekten en infecties (volledig bloedbeeld, Na, K, kreat, CRP, BSE, ANA, ANCA, ACE, anticardiolipine antilichamen, homocysteïne). Bij afwijkende uitslagen overleggen met de hematoloog, internist, of immunoloog. Bij verdenking op regionale infecties consult KNO.

Behandeling

Patienten met CVST in de acute fase moeten intensief worden bewaakt, bij voorkeur op een stroke unit of –in geval van grote veneuze infarcten, ernstig verhoogde intracraniale druk en/of gedaald bewustzijn- high care of intensive care. Behandelbare onderliggende aandoeningen als infecties moeten uiteraard worden behandeld. Orale anticonceptie dient (blijvend) te worden gestaakt.

Internationaal wordt antistolling momenteel gezien als de aangewezen behandeling voor patienten met CVST, hoewel hier in het verleden wel discussie over is geweest, met name vanwege het risico op hemorragische transformatie van veneuze infarcten.

Er zijn twee gerandomiseerde studies verschenen waarin de effectiviteit van antistolling bij CVST is onderzocht. In de eerste trial werden 20 patienten gerandomiseerd voor ongefractioneerde heparine (op geleide van de APTT) of placebo. Alle patienten (n=10) in de heparine groep hadden een goede uitkomst na 3 maanden, terwijl in de placebogroep (n=10) 3 patienten waren overleden. In een tweede trial werden 60 patienten gerandomiseerd voor laag-moleculair heparine (LMWH, therapeutische dosering) of placebo. In de LMWH groep had 13% van de patienten een slechte uitkomst na 3 maanden, tegenover 21% van de patienten in de controlegroep. In een meta-analyse van deze trials was heparine geassocieerd met een

absolute reductie van sterfte van 13%. Dit resultaat was niet statistisch significant (95% CI - 27% tot 1%), maar wordt toch beschouwd als afdoende bewijs voor de effectiviteit van heparine als behandeling bij CVST. Dit wordt ondersteund door de resultaten van een grote prospectieve observationele studie (ICVST) onder 624 patiënten met CVST. De meerderheid (83%) van de patiënten in deze studie werd behandeld met heparine, en de uitkomst was beduidend beter dan die in eerdere studies waarin minder patiënten met heparine waren behandeld.

In een recent gepubliceerde secundaire analyse van de ISCVS data bleek een significant groter deel van de patiënten die waren behandeld met LMWH een goede uitkomst te hebben dan van de patiënten die waren behandeld met ongefractioneerde heparine. Ook was LMWH geassocieerd met minder nieuwe bloedingen. Mede vanwege de voordelen (stabielere niveau van antistolling en het ontbreken van de noodzaak tot frequente monitoring en dosisaanpassing) wordt daarom in de praktijk doorgaans gekozen voor behandeling met LMWH in de acute fase. Tegelijk met LMWH wordt orale antistolling (vitamine K antagonist / coumarinederivaten) gestart, met een streef INR van 2.5. Als de INR gedurende twee opeenvolgende dagen binnen de streefwaarden ligt kan de LMWH worden gestaakt. Bij patiënten met ernstig verhoogde intracraniale druk of intracerebrale hematomen kan het verstandig zijn om gedurende de eerste week nog niet op VKA over te stappen. De optimale duur van behandeling met orale antistolling na de acute fase is niet bekend. Bij 2% van de CVST patiënten treedt een recidief op, en ongeveer 4% krijgt een extracraniale trombose binnen een jaar. Doorgaans wordt orale antistolling gedurende 6 maanden gecontinueerd. Als de CVST het gevolg is van een passagere risicofactor (infectie of trauma) dan kan worden volstaan met drie maanden orale antistolling. In sommige gevallen recidiverende diepe veneuze trombose of CVST al of niet in combinatie met een trombofilie is een langere behandelduur dan 6 maanden noodzakelijk. Overleg met een hematoloog is dan aanbevelingswaardig. Vrouwen die een sinustrombose hebben doorgemaakt dienen bij een volgende bevalling in het kraambed profylactisch te worden ontstold. In de toekomst zullen voor de sinustrombose de orale trombine remmers waarschijnlijk de plaats van de VKA overnemen. Voorlopig schrijven we echter nog VKA voor.

Insulten worden behandeld met anti-epileptica. Profylactisch voorschrijven van anti-epileptica wordt door sommigen aanbevolen gezien de hoge frequentie van insulten bij CVST, maar dit is niet evidence-based.

In een groot aantal case reports zijn positieve resultaten beschreven van endovasculaire behandeling voor CVST (farmacologisch [trombolysen] of mechanisch), maar

gerandomiseerde studies zijn nog niet verricht. Endovasculaire behandeling (waarbij via catheterangiografie via de v femoralis of v brachialis een tromboliticum lokaal in de getromboseerde sinus wordt gespoten of trombus aspiratie plaatsvindt) zal daarom vooralsnog alleen worden verricht in trialverband. In dergelijke gevallen is overleg met een neurovasculair staf lid en vervolgens een neurointerventieradioloog geboden. Ook ons centrum neemt deel aan deze studie, (TO-ACT; www.to-act-trial.org) die wordt gecoördineerd door het AMC.

In zeldzame gevallen waarin grote veneuze infarcten leiden tot verplaatsing van hersenstructuren (inklemming) met als gevolg snelle daling van het bewustzijn en uiteindelijk overlijden, kan chirurgische decompressie (hemicraniectomie) worden overwogen. Ook in een dergelijk geval kan overleg met een neurovasculair staf lid en vervolgens een neurochirurg nuttig zijn.

Directe behandeling van intracraniele drukverhoging is in de acute fase niet noodzakelijk. Langdurig verhoogde intracraniele druk kan echter leiden tot permanente schade aan nervus opticus. Frequente controle van visus en fundus is dan ook aangewezen. Ontlastende lumbaalpuncties worden verricht bij bedreigde visus, tenzij er contra-indicaties zijn (cave ruimte-innemende lesies en antistollinggebruik). Bij onvoldoende effect hiervan kan worden gestart met acetazolamide (Diamox). Als frequent onlastende lumbaalpuncties nodig zijn kan neurochirurgische drainage (ventriculoperitoneale of lumboperitoneale drain) worden overwogen. Bij bedreigde visus kan ook fenestratie van de n opticus worden overwogen.

Literatuur

Coutinho J.M., Zuurbier S.M., Aramideh M., et al. The Incidence of Cerebral Venous Thrombosis: A Cross-Sectional Study. *Stroke*. 2012; 43: 3375-3377.

Ferro JM, Canhã P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; 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.

Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*. 2005 Apr 28;352:1791-8. Review

Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010;17:1229-35

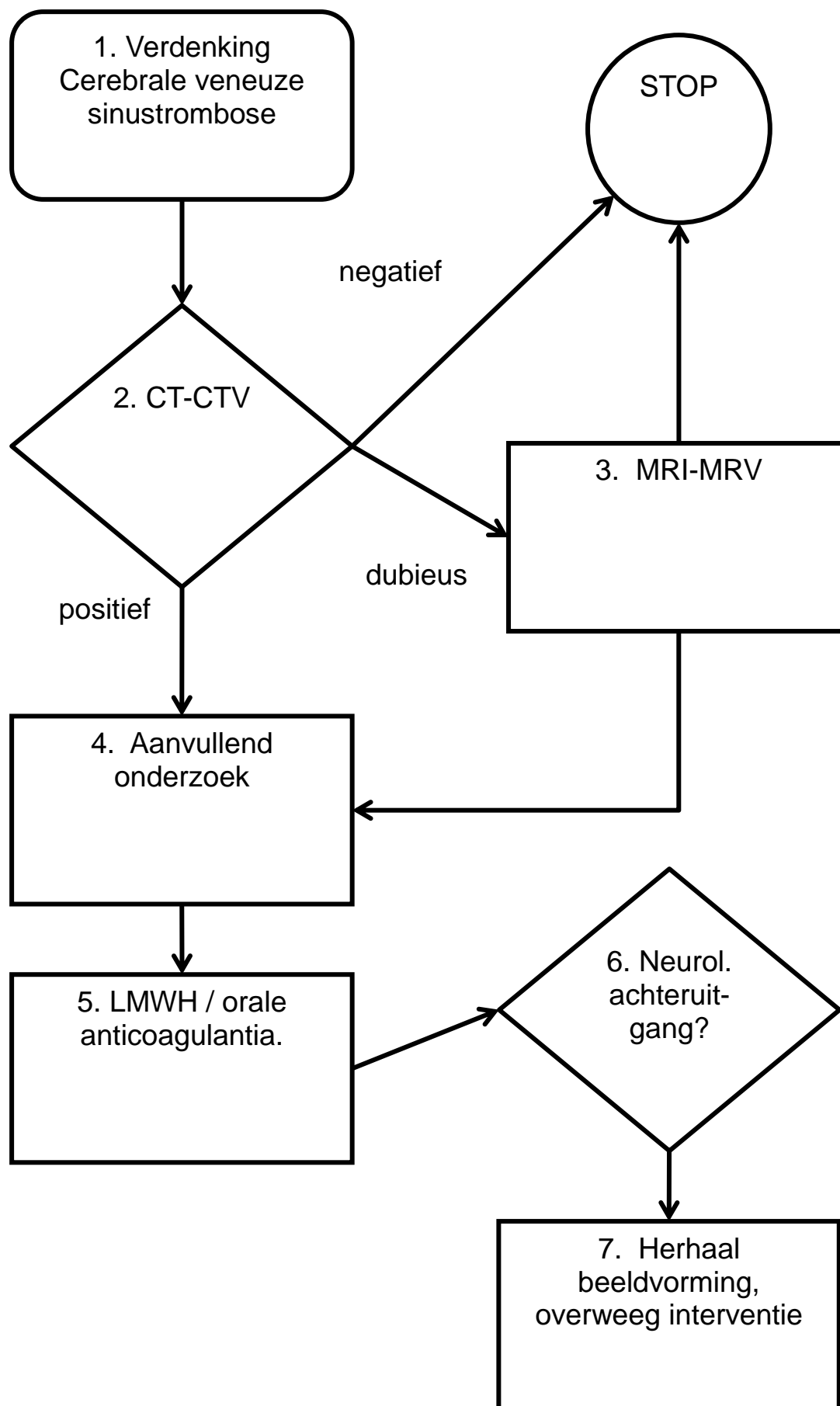
Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:877-83. Review

Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Stam J; ISCVT Investigators. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2010;41:2575-80.

De Bruijn SFTM, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–488.

Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, et al.. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597–600.

Flow chart CVST



Flow chart CVST – toelichting

1. Verdenking CVST

- hoofdpijn, stuwingspapillen
- focale afwijkingen, insulten
- bewustzijnsdaling / coma
- CT-schedel: (multipel) bloedingen en of grillige infarcten, empty delta sign na contrast.

2. MRI / MRA

- T1/T2: hyperintense lesie
- <5 dgn: iso/hypo-dens
- >16-30 dgn: evt. iso/hypodens
- MRA: afwezige flow in sinus

3. Angiografie

- afwezige of verminderde vulling sinus
- vertraagde ontleding sinus
- kurketrekker venen

4. Aanvullend onderzoek

- BSE, Hb, L +diff, T, Na, K, kreat.
- Stollingsonderzoek i.o.m. hematoloog
- ACE, ANA
- homocysteïne

5. Behandeling

- LMWH therapeutische dosering, in twee giften per dag gedurende enkele dagen tot een week, gevolgd door orale antistolling gedurende 6 maanden (INR 2.5).
- Overweeg geen behandeling bij patienten met alleen hoofdpijn.
- Cave lumbaalpunctie bij Fragmin

6/7. Neurologische achteruitgang

- Bedreigde visus: herhaaldelijk LP's, zo nodig liquorafleidende shunt (bij voorkeur ventriculo-peritoneaal, anders lumbo-peritoneaal) of n. II fenestratie
- Dreigende inklemming: craniotomie overwegen
- GCS <9, nieuwe intracerebrale bloedingen, overweeg endovasculaire behandeling.