

Serebral Ven Trombozlu 20 Hastanın Uzun Süreli Prognozu ve Prognoza Etki Eden Faktörler: 582 Hastanın Bileşik Analizi / Long-Term Prognosis and Factors Influencing Prognosis in 20 Patients With Cerebral Venous Thrombosis: Combined Analysis of 582 Patients

Kemal Balcı, Ufuk Utku, Talip Asil

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, EDİRNE

ABSTRACT

Long-Term Prognosis and Factors Influencing Prognosis in 20 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: Combined Analysis of 582 Patients

Scientific background: Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare disorder with strikingly diverse manifestations that may mimic the clinical features of other neurological conditions. The experience of each neurological center in the diagnosis and management of CVT is known as a few cases each year, and therefore the reported case series could not avoid referral bias.

Patients and methods: In this study, we analyzed the correlation between the mortality and the radiological or clinical findings in 20 patients with CVT, and then, we pooled the data from the available previous studies (11 prospective and retrospective studies) and our study

and performed a combined analysis of predictors for mortality.

Results: Seizure ($p=0.018$), coma on admission ($p=0.012$), age ($p=0.001$), focal deficit ($p=0.002$), hemorrhagic lesion ($p=0.001$) were found in association with poor prognosis. In combined analysis, the negative predictive values of all these parameters were found high, but the positive predictive values were found low.

Conclusion: Initial clinical features and findings of the patients with sinus venous thrombosis may give information about the prognosis.

ÖZET

Bilimsel zemin: Serebral ven trombozu (SVT) diğer nörolojik hastalıkların klinik özelliklerini taklit eden farklı bulgularla prezente olabilir. Her bir nöroloji kliniği yılda yalnızca birkaç SVT'li hasta takip ettiği için, ayrı ayrı merkezlerden bildirilen vaka serileri referans değeri taşımamaktadır.

Hastalar ve metod: Bu çalışmada, SVT'si olan 20 hastada mortalite ile

Keywords: cerebral venous thrombosis, prognosis, clinical features

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Talip Asil
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 22030 Edirne
Tel: 0284 235 76 41 Faks: 0284 213 16 31
talip_asil@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 08.05.2006

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 12.05.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2006

Anahtar kelimeler: serebral venöz tromboz, kötü prognoz, kombine analiz

radyolojik ve klinik bulguların ilişkisi çalışıldı ve elde edilebilen önceki çalışmalarla (11 prospektif ve retrospektif çalışma) birleştirilerek mortalite prediktörlerinin kombine analizi yapıldı.

Sonuçlar: Epileptik nöbet ($p=0.018$), başlangıçta koma ($p=0.012$), yaş ($p=0.001$), fokal defisit ($p=0.002$), hemorajik lezyon ($p=0.001$) prognoz ile ilişkili bulundu. Kombine analizde, tüm bu parametrelerin negatif prediktif değeri yüksek, pozitif prediktif değeri ise düşük bulundu.

Yorum: Sinüs venöz trombozu olan hastaların başlangıçtaki klinik özellikleri ve bulguları, prognoz hakkında bilgi verebilir.

GİRİŞ

Serebral venöz tromboz (SVT) geniş semptom spektrumuna sahiptir.¹ SVT klinik olarak baş ağrısı, papilödem, nöbet, fokal defisit ve koma ile karakterizedir.^{1,2} SVT'li hastaların prognozu tamamen düzelmeden ölüme kadar değişkenlik gösterir.^{2,3} SVT'nin tanısı son yıllarda konvansiyonel anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ile kolaylaşmıştır.⁴ SVT'lu hastalarda, intravenöz heparin ile antikoagülasyon başarılı ve etkili bir tedavi yöntemi olarak bildirilmiştir.⁵ Az sayıda merkezden trombolitik tedavi deneyimi bildirilmiştir fakat etkinliği ve güvenilirliğinin ispatı için ileri çalışmalar gerekmektedir.^{6,7}

Geçmişte SVT otopsi ile tanınmakta ve mortalite oranları %30-50 arasında değişmekteydi.⁸ Son serilerde, mortalite oranları %5-20'lere kadar düşmüştür.⁹ SVT'nin uzun dönem prognozu hakkında çok az sayıda literatür bulunmaktadır ve uzun dönem prognozla ilgili olan çalışmaların birçoğu telefon verilerine dayalıdır.^{2,10} De Bruijn ve ark.'nın¹¹ SVT'li 57 hasta sundukları çalışmalarında hastalarının sekizi (%14.0) erken dönemde ölmüştür. Preter ve ark.'nın² 77 SVT hastası ile yaptıkları çalışmada 11 hastanın (%14.3) çalışmanın sonunda nörolojik olarak ağır defisiti olduğu rapor edilmiştir.

Hastalığın erken döneminde, kötü prognoz gösterecek hastaların tahmin edilebilmesi tedavi protokolünün belirlenmesi açısından önemlidir. Buna rağmen, her bir merkezin bir yıl içerisinde takip

edebildiği SVT'li hasta sayısı birkaçı geçmemektedir, bu nedenle bildirilen vaka serileri referans değeri taşımamaktadır.¹² Daha önceki çalışmalarda, başlangıçta koma olması, nöbet, intraserebral hemoraji, bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) delta işaretinin varlığı, fokal defisit, ensefalopati semptomları kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.^{7,11,13} Bu çalışmada, SVT olan 20 hastada mortalite ile klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişki araştırıldı. Ardından mevcut çalışma ile daha önce yapılmış olan 11 çalışmanın verileri havuzlanarak mortalite prediktörleri için kombine analiz gerçekleştirildi.

HASTALAR ve METOD

Kliniğimizde 1994-2004 yılları arasında takip edilen SVT'si olan 20 hastanın klinik ve nöroradyolojik özellikleri incelendi. SVT tanısı Bousser ve Russell tarafından tarif edilen kriterlere dayanılarak kondu.¹³ Onsekiz yaşından küçük hastalar, kavernoöz sinus trombozu, tümör, kafa kırığı ve kulak enfeksiyonu nedeniyle venöz obstrüksiyonu olan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Klinik özellikler (baş ağrısı, papilödem, epileptik nöbet, fokal defisit, vizüel defisit, koma), nöroradyolojik bulgular, trombus lokalizasyonu ve venöz infarkadışı varlığı açısından hastalar değerlendirildi. SVT tanısı konvansiyonel anjiyografi veya MRG/MRA ve MR venografi ile doğrulandı. Lezyonların lokalizasyonu ve tromboze venler kaydedildi. Venöz infarkta bağlı gelişen lezyonlar BBT veya MRG'ye göre ödem, iskemi ve hemoraji olarak sınıflandırıldı.

Klinik semptom ve bulgulara göre hastalar üç gruba ayrıldı;³ **1.** izole intrakranyal hipertansiyon (IIH) (altıncı kranyal sinir paralizisi olsun veya olmasın baş ağrısı, kusma, papilödem varlığı), **2.** fokal sendrom (intrakranyal hipertansiyon olsun veya olmasın tek taraflı defisit ve/veya nöbet varlığı), **3.** ensefalopati (intrakranyal hipertansiyon olsun veya olmasın multifokal defisit ve/veya nöbet, abuli,

Tablo 1. Bizim hastalarımızın ve diğer 11 çalışmanın ortalama yaş, cinsiyet, baş ağrısı, nöbet, fokal defisit, hemorajik lezyon ve koma verileri.

	Preter ve ark. (n=110)	Bruijn ve ark. (n=59)	Buccino ve ark. (n=34)	Lovblad ve ark. (n=18)	Brucker ve ark. (n=42)	Bergui ve ark. (n=48)	Breteau ve ark. (n=55)	Ferro ve ark. (n=84)	Çakmak ve ark. (n=16)	Ronde-piere ve ark. (n=59)	Stolz ve ark. (n=37)	Balcı ve ark. (n=20)
Ortalama yaş	39	37	38	35	42	39	38	43	37	41	42	39
Cinsiyet (f/m)	71/39	42/17	30/4	12/6	26/16	36/12	42/13	56/28	12/4	45/14	30/7	12/8
Baş ağrısı	—	56	32	18	36	—	17	—	14	56	26	19
Nöbet	28	28	10	11	17	—	28	28	8	28	20	5
Fokal defisit	47	27	16	16	23	—	26	28	9	27	23	8
Hemorajik	17	29	—	7	23	14	19	25	6	29	20	6
Koma	22	23	4	4	6	8	10	8	13	23	16	3

deliryum, stupor veya koma varlığı). Outcome, son poliklinik kontrolündeki modifiye Rankin skoruna göre belirlendi: **1.** tamamen düzelme (Rankin 0-1), **2.** kısmi düzelme fakat desteğe ihtiyacı yok (Rankin 2), **3.** desteğe ihtiyacı var (Rankin 3-5) ve **4.** ölüm (Rankin 6). Modifiye Rankin skoru >2 olan hastalar kötü prognozlu olarak kabul edildi.

Tüm hastalar intravenöz anfraksiyone heparin ve/veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile tedavi edildi ve takiben oral varfarin verildi. Ortalama takip süresi 25.7±16.3 aydı (4 ile 50 ay arası).

Tamamen düzelme ve kötü prognozun potansiyel belirleyicileri tek varyasyon (Man-whitney u veya chi kare testi) analiziyle değerlendirildi. Çalışmamızın bulguları ve daha önceki 11 çalışmanın verileri havuzlandı mortalite belirleyicileri için kombine analiz gerçekleştirildi. Yaş, baş ağrısı, nöbet, fokal defisit, kanama ve başlangıçta koma varlığı kombine analiz ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Servisimizde 1994-2004 tarihleri arasında SVT'si olan 20 hasta (14 kadın, 6 erkek) takip edildi. Hastaların ortalama yaşı 44.6±13.8 (20-66) idi. Yedi hastada (%35) izole intrakranyal hipertansiyon, sekiz hastada (%40) fokal sendrom ve beş hastada (%25) ensefalopati saptandı. Hastaların ortalama

takip süresi 25.7±16.3 (2 ile 50 ay arası) yıl idi. Takip süresinin sonunda 15 hasta (%75) fonksiyonel olarak bağımsızdı (mRS≤2).

Baş ağrısı en sık semptomdu ve hastaların %95'inde saptandı. Diğer sık görülen semptomlar epileptik nöbet (%30), fokal defisit (%45), bilinç bozukluğu (%25) ve hemorajik lezyondu (%35). Hastaların biri takip süresinin erken döneminde kaybedildi ve dördünün modifiye Rankin skoru 3 veya daha yüksekti. Kötü prognozlu beş hastanın yaş ortalaması iyi prognozlu olanlardan daha yüksek bulundu (p=0.001) (61.0±12.3'e karşın 39.1±11.2). Kötü prognozlu dört hastada epileptik nöbet ve bilinç bozukluğu gözlemlendi ve kötü prognozlu hastaların tamamında fokal defisit ve hemorajik lezyon vardı. Epileptik nöbet (p=0,018), başlangıçta koma (p=0.012), yaş (p=0.001), fokal defisit (p=0.002), hemorajik lezyon (p=0.001) kötü prognozla ilişkili bulundu. Bizim çalışmamızın ve benzer 11 çalışmanın sonuçları Tablo 1'de verildi. Prognoz belirleyicilerin kombine analiz [sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değer (NPV)] sonuçları Tablo 2'de verildi.

MR venografi veya konvansiyonel anjiyografi 13 hastada (%65) superior sagittal sinus, 12 hastada (%60) transvers sinus, 5 hastada (%25) inferior sagittal sinus, 2 hastada (%10) sigmoid sinus ve 3 hastada (%15) derin serebral ven tutulumunu

Tablo 2. Bizim çalışmamızın ve literatürdeki benzer 11 çalışmanın* kombine analizi

Değişkenler	Ölen	Yaşayan	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Baş ağrısı	24/38	234/292	63	19,9	20,0	71,7
Nöbet	42/61	179/471	68,8	62,0	19,0	93,5
Fokal defisit	30/50	197/446	60,0	55,8	13,2	92,6
Hemoraji	46/65	147/483	70,0	70,0	23,8	94,1
Başlangıçta koma	45/65	91/517	69,2	82,4	33,1	95,5

*Lovblad ve ark., Brucker ve ark., Bergui ve ark., Stolz ve ark., Breteau ve ark., Ferro ve ark., Çakmak ve ark., Rondeprene ve ark., Buccino ve ark., Bruijn ve ark., Preter ve ark. Balci ve ark. PPD: pozitif prediktif değer, NPD: negatif prediktif değer

gösterdi. Hastaların çoğunda iki veya daha fazla sinus tutulumu saptandı.

Tüm hastalara başlangıçta heparin verildi ve oral varfarinle devam edildi. İki hastada trombositoz, üçünde demir eksikliği anemisi saptandı. Demir eksikliği anemisi olan hastalara heparinin yanısıra oral demir preparatı verildi. Ondört bayan hastanın beşi oral kontraseptif kullanmaktaydı ve hiçbir hastada enfeksiyon saptanmadı.

TARTIŞMA

SVT'nin uzun dönem prognozunu inceleyen yalnızca birkaç çalışma vardır. Preter ve ark.² SVT'li 77 hastanın %86'sında tamamen düzelme bildirmişlerdir. De Bruijn ve ark.¹¹ 12 haftalık takip süresinin sonunda 59 hastanın %83'ünün fonksiyonel olarak tamamen bağımsız kaldığını rapor etmişlerdir. Breteau ve ark.⁹ da ortalama 36 aylık takip süresinin sonunda 55 hastanın %81,8'inin klinik olarak bağımsız kaldığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızın takip süresi ortalama 25,7±16,3 ay (2-50 ay) idi. Çalışmamızda prognoz oldukça iyi bulundu, hastaların %75'i takip süresinin sonunda klinik olarak bağımsızdı ve sadece bir hasta (%5) kaybedildi. Bununla birlikte, Breteau ve ark.⁹ mortalite oranını %7,3, Ferro ve ark.^{3,10} %7, Stolz ve ark.¹⁴ %11,4 olarak bildirmişlerdir. Nöroradyoloji tekniklerinin gelişimi nedeniyle SVT'nin erken tespit edilebilmesi ve antikoagülasyonun klinik kötüleşmeyi önlemesi nedeniyle son dekad boyunca SVT'nin mortalite oranlarının azaldığı bilinmektedir.^{14,15}

SVT klinik semptom ve bulgulara göre üç gruba ayrılmıştır; **1.** izole intrakranyal hipertansiyon, **2.** fokal defisit, **3.** ensefalopati. Intrakranyal hipertansiyon, interstisyel alan ve venler arasındaki basınç gradientini artırarak sıvı reabsorbsiyonunu sabit tutar.¹⁶ Beyin venöz drenajının global bozukluğu sonucu SVT'na bağlı izole intrakranyal hipertansiyon oluşur ve global etkinin oluşması için uzun süreli sinus trombozunun olması gereklidir. Bu nedenle izole intrakranyal hipertansiyonu olan hastalarda multipl sinus trombozu görülme ihtimali yüksektir. Buna rağmen, fokal sendromda, fokal nörolojik defisitinin oluşması için kortikal venlerin trombozu gereklidir ve daha erken semptom verir.¹⁶⁻¹⁸

Derin venöz sistemin trombozu bilateral talamik lezyona, kognitif disfonksiyon ve komaya neden olabilir. Bu hastalarda, prognozun kötü olduğu düşünülmektedir.^{19,20,21} Buna rağmen, bizim hastalarımızın üçünde derin serebral venöz tromboz olmasına rağmen prognozları oldukça iyi bulundu. SVT'li hastaların tedavisinde hemorajik lezyon olsa bile antikoagülasyon önerilmektedir.⁹ Bizim hastalarımızda tedavinin başlangıcında heparinize edildi ve oral varfarin ile tedaviye devam edildi. Endovasküler trombolitik tedavinin güvenli ve başarılı olduğu rapor edilmiştir.^{6,7} Ancak bizim hastalarımızın hiçbirisine trombolitik tedavi verilmedi.

Fokal nörolojik defisit, hemorajik lezyon, yaş, epileptik nöbet, bilinç bozukluğu bizim çalışmamızda ve daha önceki çalışmalarda kötü prognostik faktörler olarak saptanmıştır.^{2,11-14,22,23}

Barinagarrementeria ve ark. SVT'li 78 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişlerdir, başlangıçta koma mevcudiyetini, bilateral serebral hemoraji, bilateral piramidal bulgu ve epileptik nöbet mevcudiyetini tek varyasyon analiziyle kötü prognostik belirleyici olarak bildirmişlerdir. Her bir merkez yılda ancak SVT'li olan birkaç hasta takip etme şansına sahiptir. Bu nedenle tek bir merkezin verileri referans değeri taşıyacak sayıya ulaşmamaktadır. Bu çalışmada, çalışmamızın verileriyle elde edebildiğimiz daha önceki 11 çalışmanın verileri (582 hasta) kombine olarak değerlendirildi.^{2-4, 9,11,14,16,24-27} ISCVT çalışmasında da, Ferro ve ark.¹² prospektif olarak 89 merkezden 624 hastanın verilerini toplamışlardır. Çalışmamızda ayrıca prognostik faktörlerin sensitivite, spesitivite, pozitif ve negatif prediktif değerleri de incelendi. Bizim kombine grup analizimizde baş ağrısı oranı (%70.2'ye karşın %89.0), fokal defisit (%45.7'ye karşın %72.0), başlangıçta koma mevcudiyeti (%23.5'e karşın %36.0) ISCVT çalışmasına kıyasla daha düşük bulundu fakat epileptik nöbet (%39.3'e karşın %39.0), hemorajik lezyon (%34.7'ye karşın %39.0) ve hastaların yaş ortalaması (40.3'e karşın 39.0) iki grup arasında benzer bulundu.

Epileptik nöbet, baş ağrısı, fokal defisit, hemorajik lezyon başlangıçta koma varlığı SVT'li hastalarda kötü prognoz için belirleyicilerdir. Buna rağmen kombine analizde, bu faktörlerin negatif prediktif değeri yüksek bulunurken, pozitif prediktif değeri düşük bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
2. Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. *Stroke* 1996;27:243-6.
3. Ferro JM, Correia M, Pontes C, Baptista MV, Pita F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:177-82.
4. Lövblad KO, Bassetti C, Schneider J, Guzman R, El-Koussy M, Remonda L, Schroth G. Diffusion weighted MR in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovascular Disease* 2001;11:169-76.
5. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
6. Horowitz M, Purdy P, Unwin H, Carstens G, Greenlee R, Hise J, Kopitnik T, Batjer H, Rollins N, Samson D. Treatment of dural sinus thrombosis using elective Catheterization and urokinase. *Ann Neurol* 1995;38:58-67.
7. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489-94.
8. Barnett HJM, Hyland HH. Non infective intracranial venous thrombosis. *Brain* 1953;76:36-49.
9. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit JY, Mackowiak Cordoliani MA, Girot M, Bertheloot D, Henon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis. 3 year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
10. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J. Long term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:272-8.
11. De Bruijn SFTM, Budde M, Teunisse S et al. Long term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology* 2000;54:1687-9.
12. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, for the ISCVT investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of international study on cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004;35:664-70.
13. Bousser MG, Chiras J, Borjes J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 patients. *Stroke* 1985;16:199-213.
14. Stolz E, Rahimi A, Gerriets T, Kraus J, Kaps M. Cerebral venous thrombosis: an all or nothing disease? Prognostic factors and long term outcome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2004;1-9.
15. Kawaguchi T, Kawano T, Kaneko Y, Oosa T, Tsutsumi M, Ogasawara S. Classification of venous ischemia with MRI. *J Clin Neuroscience* 2001;8(1):82-8.
16. Bergui M, Bradac GB. Clinical picture of patients with cerebral venous thrombosis and patterns of dural sinus involvement. *Cerebrovascular Diseases* 2003;16:211-6.
17. Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. *Acta Neurochir* 1993;124:120-6.
18. Yoshimoto Y, Endo M, Mori T, Wakay S. Correlation between venous stump pressure and brain damage after cortical vein occlusion: An experimental study. *J Neurosurg* 1997;86:694-8.
19. Forsting M, Krieger D, Seier U, Hacke W. Reversible bilateral thalamic lesions caused by primary internal cerebral vein thrombosis: a case report. *J.Neurol* 1989;236:484-6.
20. Amerideu I, Spilioti M, Amoiridis G. Bithalamic infarcts: embolism of the top of basilar artery or deep cerebral venous thrombosis? *Clin Neurol and Neurosurg* 2004;106:345-7.
21. Vucic S, Lye T, Mackenzie RA. Neurophysiological manifestations in a case of bilateral thalamic infarction. *J Clin Neuroscience* 2003;10(2):238-42.
22. Kalbag RM, Woolf AL. Cerebral venous thrombosis. London: Oxford University Press, 1967.
23. Barinagarrementeria F, Cantu C, Arredondo H. Aseptic cerebral venous thrombosis: proposed prognostic scale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1992;2:34-9.
24. Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Ledere X, Mournier-Vehrer F, Godefroy O et al. Thromboses veineuses cerebrales: etude de l'evolution. *Rev Neurol* 1995;151:100-4.
25. Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, et al. Cerebral venous thrombosis. Clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003;60:1175-8.
26. Buccino G, Scoditti U, Patteri I, Bertolino C, Mancia D. Neurological and cognitive long term outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Acta neurol Scand* 2003;107:330-5.
27. Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Felber S, Trenkler J et al. Heparin treatment in acute sinus venous thrombosis: A retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. *Cerebrovascular Disease* 1998;8:331-7.