

Status Epileptikus ile Başvuran Serebral Venöz Tromboz Olgusu

Case Presenting: Cerebral Venous Thrombosis with Status Epilepticus

Zeynep Selen KARALÖK¹, Birce Dilge TAŞKIN¹, Ömer BEKTAŞ¹, Sevgin TANER², Pamir IŞIK³,
Cahide YILMAZ¹

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



ÖZET

Sinüs ven trombozu, çocukluk yaş grubunda nadir görülen ve hayatı tehdit eden bir durumdur. Başvurudaki klinik bulguları genellikle nonspesifiktir ve buna bağlı olarak da tanısı gecikir veya yanlış tanı alabilir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmada erken tanı ve tedavi önemlidir. Nöbet kötü prognoz kriterlerinden biridir. Burada acil servise status epileptikusla başvuran 5 yaşında erkek bir olgu sunuldu. Başvurusundan 6 saat sonra sinüs ven trombozu tanısı konularak, tedavisi başlanan hasta şu an 6. ayında sekelsiz olarak izlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Erken tanı, Serebral tromboz, Status epileptikus

ABSTRACT

Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) is a rare and potentially life-threatening condition in the pediatric population. The clinical presentation is frequently nonspecific; thus diagnosis is often delayed or missed. Early treatment is important for decreasing the mortality and morbidity. Seizure is known as a poor prognostic criterion. We report the case of 5-year-old male patient who presented to the emergency department with status epilepticus. He was diagnosed with CVT 6 hours later and treatment started. He has been followed by our clinic without sequelae for 6 months at present.

Key Words: Early diagnosis, Cerebral thrombosis, Status epilepticus

GİRİŞ

Sinüs ven trombozu nadir görülen bir nörolojik hastalık olup sıklığı yaklaşık 0.4-0.7/100.000'dir (1). Semptomları; huzursuzluk, baş ağrısı ve kusma gibi intrakranial basınç artışı bulguları, nöbet, ensefalopati, kranial sinir paralizileri, papil ödem, motor defisit ve komadır (1). Trombüsün akut ve kronik durumuna göre bulgular değişmektedir. Pediatrik yaş grubunda en sık başvuru bulgusu nöbet olup, nöbet ve koma ile başvuru kötü prognostik kriterlerdir (2-5).

Sinüs ven trombozunun en sık nedenlerini; santral sinir sistemi ve baş-boyun enfeksiyonları, dehidratasyon, kronik sistem hastalıkları (SLE, kronik böbrek yetmezliği), maligniteler, oral kontraseptifler, demir eksikliği, gestasyonel nedenler, asfiksi ve protrombotik bozukluklar oluşturmaktadır (6).

Erken tanı ve tedavi, mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Tanı için bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), MR venografi, konvansiyonel anjiyografi, doppler ultrasonografi (yenidoğanlarda) kullanılan görüntüleme yöntemleridir (7). Artan kesitsel görüntüleme yöntemleriyle tanı konabilme sıklığı artmaktadır (8).

Tedavisi semptomatik olup; enfeksiyon kontrolü, antiepileptik, antiödem ve antikoagülan tedavilerden oluşmaktadır (9).

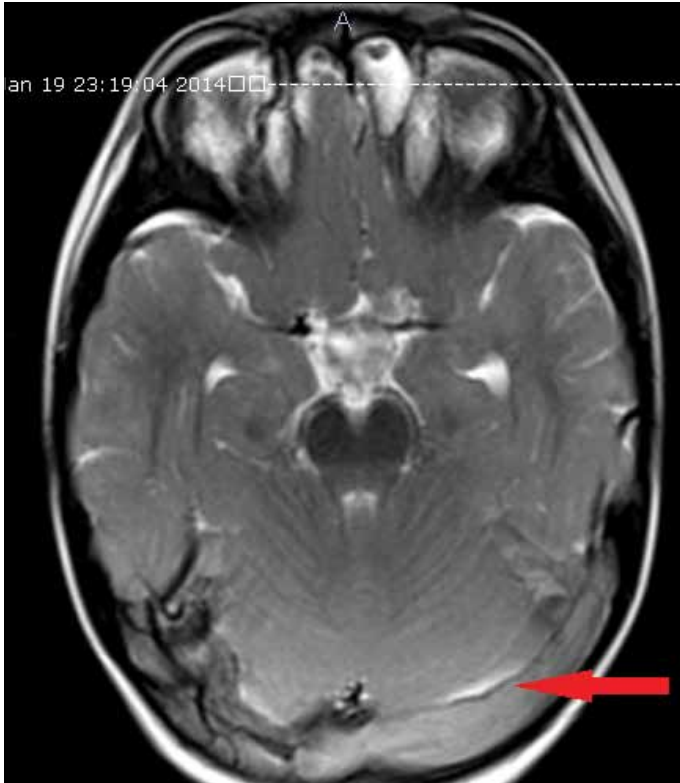
OLGU SUNUMU

Öncesinde bilinen bir hastalığı olmayan 5 yaşında erkek hasta havale geçirme nedeniyle acil servise başvurdu. Başvurusundan 6 gün önce burun akıntısı, ateşi olmuş ve üst solunum yolu

enfeksiyonu tanısıyla oral antibiyotik tedavisi başlanmış. 2 gün sonra şikayetlerine kusma ve baş ağrısı eklenmiş. Tedavinin 6. gününde, 3 kez jeneralize tonik-klonik nöbet tarifleyen hasta status epileptikus tablosunda, bilinci kapalı olarak acil servisimize kabul edildi.

Fizik muayenesinde genel durumu kötüydü. Ateşi olmayan hastanın diğer vital bulguları yaşına göre normal sınırlardaydı. Orofarinkste hiperemi ve postnazal akıntı mevcuttu. Göz çevresi minimal ödemli ve hiperemikti. Nörolojik muayenesinde bilinci kapalı olan hastanın glaskow koma skoru 4'dü. Derin tendon refleksleri alınamadı, babinski bilateral pozitif. Pupiller izokorik olup pupil ışık reaksiyonu bilateral alınmaktaydı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kan gazı ve koagülasyon testleri normal sınırlardaydı. Kranial MR görüntülemesinde; süperior sagittal, sol transvers-sigmoid sinüs proksimalinde, sağda transvers-sigmoid sinüs bileşkesinde tüm serilerde hiperintens subakut tromboz saptandı (Şekil1-3). Paranazal sinüslerde mukozal kalınlaşma mevcuttu. Sol mastoid hücrelerde minimal effüzyon izlendi. Frontoparietalde cilt altı alanda ödem saptandı. Kontrastlı serilerde ise supra-infratentorial diffüz meningeal kontrastlanma mevcuttu (Şekil 3). Bu durumun öncelikle venöz akımdaki obstrüksiyona bağlı olabileceği düşünüldü. Beyin MR venografi incelemesinde; süperior sagittal, her iki transvers ve sol sigmoid sinüs tromboze olarak değerlendirildi.

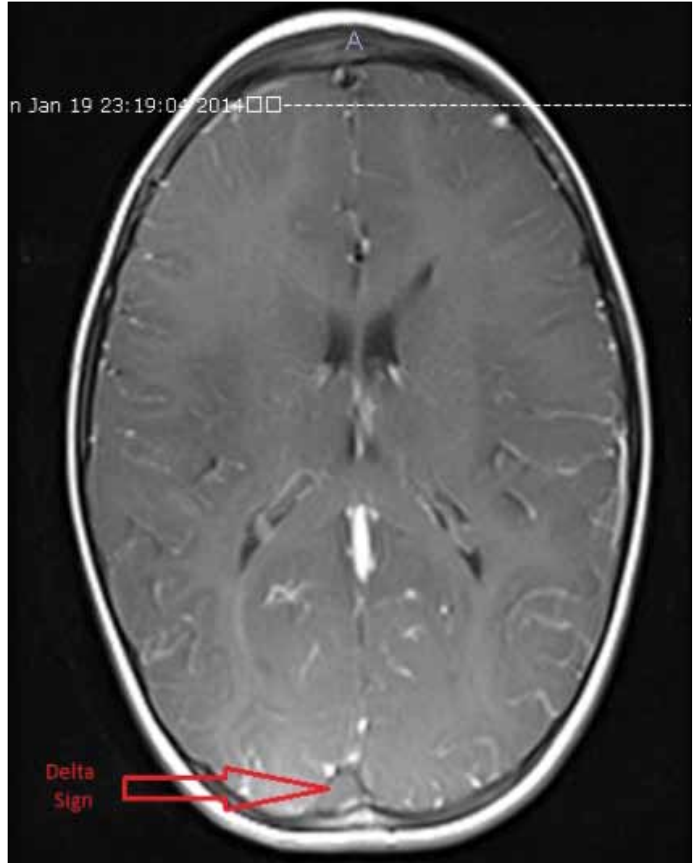
Başvurusunun 6. saatinde sinüzite sekonder sinüs ven trombozu tanısıyla intravenöz (iv) seftriakson (100 mg/kg/gün)



Şekil 1: Sol transvers sinüs tromboze görünümde.



Şekil 2: Confluens sinuum tromboze görünümde.



Şekil 3: Diffüz meningeal kontrastlanma, süperior sagittal sinüs trombozu göstergesi (delta sign).

ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (100 ü/kg/doz, 2 dozda) tedavileri başlandı. Fenitoin tedavisi status tablosunda başvuruda 20 mg/kg/gün dozunda yüklenmiş olup, 5 mg/kg/gün idame dozdan devam edildi. Saatler içerisinde bilinci açılan hastanın tekrarlanan nörolojik muayenesinde ense sertliği, kernig ve brudzinski saptandı. Tedaviye IV vankomisin ve klindamisin eklendi. Göz muayenesinde, bilateral optik disk sınırları silik ve minimal kabank izlendi. Başağrısı şikayeti de devam eden hastanın tedavisine asetazolamid 10 mg/kg/gün ve 0.6 mg/kg/gün dozunda deksametazon tedavileri eklendi. Tromboz etiyojisine yönelik tetkiklerinde; kan lipid düzeyleri, homosistein, lipoprotein a, antifosfolipid ve antikardiyolipin antikolar, romatoid faktör, ANA, anti Ds DNA, C3, C4, aktive protein C düzeyi, protein C ve S antijen ve aktiviteleri, faktör düzeyleri (Faktör 2,5,7,8,9,10,11,12) ve metabolik tetkikleri (idrar-kan amino asitleri, tandem ms, idrar organik asitler), B12 ve folik asit düzeyleri normal sınırlarda ve salmonella, brusella ve TORCH paneli negatifti. D-dimer düzeyi trombozla uyumlu olarak 3.9 (RA<0.5) yüksek bulundu. Genetik incelemede; faktör V leiden ve protrombin G20210A mutasyonları negatif, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonları heterozigot olarak sonuçlandı. Tedavinin 10. gününde 6. kranial sinir paralizisi gelişti. Göz dibinde papil ödemde artış ve retinal hemoraji saptandı. Temporal BT ile mastoidit ekarte edildi. Kontrol kranial MR da kanama bulgusu saptanmadı, ancak trombozunun sinüs rektusa ilerlediği görüldü (Şekil 4). Sinüzit bulgularında gerileme saptandı. Hastanın asetozolamid tedavisi 20 mg/

kg/gün dozuna çıkıldı. Tedaviye rağmen trombozun ilerlemesi nedeniyle, hastada DMAH'e direnç olabileceği düşünüldü ve DMAH ile birlikte 4 gün süreyle 10 mg/kg/gün dozunda taze donmuş plazma (TDP) verildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine antifaktör Xa düzeyi 0.5-1 olacak şekilde devam edildi. Takiplerinde tromboz, papil ödem bulguları ve retinal hemorajisinde ilerleme olmayan hastanın başağrısı şikayeti ve fizik muayenedeki ense sertliği geriledi. Metabolik asidoz gelişen hastanın, asetazolamid ve ardından deksametazon tedavisi 3 haftada kesildi.

Kontrol göz muayenesinde retinal hemorojilerinde ve papil ödeminde azalma izlendi. Baş ağrısı şikayeti ve fizik muayenesinde ense sertliği belirgin geriledi. Yüzde ödemi kayboldu ve abducens paralizisi düzeldi. Antibiyotikleri 21 güne tamamlanarak kesildi. İzleminde nöbeti olmayan hastanın epdantoin tedavisi de kesilerek taburculuğu yapıldı. Tedavinin birinci ayında tekrarlanan kranial MR'da superior sagittal sinüs, sol transvers sinüs ve kortikal venöz yapılarda tromboz ile uyumlu sinyal değişiklikleri sebat etmekle birlikte, diğer sinüslerde önceki incelemede tanımlanan tromboz ile uyumlu sinyal değişikliklerinde gerileme saptandı. Üçüncü ay kontrolünde nörolojik muayenesi ve kranial venografisi normal bulundu. DMAH tedavisi 3.ay idame dozuna (100 ü/kg/gün) geçilip altıncı ayda kesildi. Hasta sekelsiz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kanada Pediatrik İskemik Stroke Grubu, sinovenöz tromboz sıklığını 0.67/100.000 olarak bildirmiştir. Bu oran farklı çalışmalarda 0.4-0.7/100.000 arasındadır (1). Sinovenöz trombozun neonatal olmayan yaş grubunda en sık başvuru yakınması; nöbet, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular ve kranial sinir felcidir (7,10).

Arteriyel iskemik stroke ile karşılaştırıldığında, başvuru semptomları diffüz nörolojik bulgular ve nöbet olup fokal nörolojik defisitlere göre fazladır (1). Yenidoğan ve diğer yaş gruplarında; enfarktın eşlik etmesi, yaşın küçük olması, nöbet ile başvuru, bilinç kaybının eşlik etmesi ve straight sinüs trombozu, uzun dönem nörolojik sekel ve kötü prognoz nedenleridir (7).

Risk faktörleri neonatal dönemde perinatal komplikasyonlar ve hipoksi iken, okul öncesi çocuklarda baş-boyun enfeksiyonları, otitis media, sinüzit, mastoidittir (7,12). Olguların %25'inde neden bulunamamaktadır (13). Hastamızda da sinüzit ve MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının tromboz risk faktörleri olduğu düşünüldü.

Sinüs ven trombozunda antikoagülan tedavi birçok klinisyen tarafından ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin veya K vitamini antagonisti gibi ilaçların seçimi klinisyenler tarafından yapılmaktadır (7,11,14). Literatürde tromboza ek olarak intraparakranial kanaması olan hastalarda bile antikoagülan tedavi verilebileceği belirtilmektedir.



Şekil 4: Kortikal venöz yapılar, sinüs rectus, confluens sinuum tromboze görünümü.

birlikte bu konuda yeterli veri olmadığı için dikkatli olunmalıdır (15,16). Venöz trombozlarda tekrarlama risk faktörleri ise; 2 yaş üstü olmak, altta yatan sistemik hastalık olması, 6. ayda rekanalize olmamasıdır (18). Ortalama tedavi süresinin 3-6 ay olarak devam edilmesi önerilmektedir (17). Endovasküler tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır. Sinüs ven trombozu ve koma kliniği olan 9 çocuk hastaya lokal doku plazminojen aktivator tedavisi verilmiştir. Hastaların sekizinde iyi yanıt alınırken 1 hasta kontrol edilemeyen artmış intrakraniyal basınç nedeniyle exitus olmuştur (19). Olgu düzeyinde straight sinüse, endovasküler cihaz yerleştirilmiş ve başarılı sonuç alınmıştır (20).

Hastamızın tedavisinde DMAH tercih edildi. Etiyolojiye ve ilerleyen kliniğine yönelik uygun antibiyotik tedavileri uygulandı. Artan intrakraniyal basınç artışını önlemek için asetazolamide ve dexametazon tedavisi kullanıldı. Literatürde asetazolamid tedavisi basınç artışını düşürdüğü için önerilmektedir (22). Steroidin etkinliğinin olmadığını belirten erişkin çalışmalar olup çocuklarla ilgili veriler yoktur (22). Literatürde bu hastalara tekrarlanan lomber ponksiyonlar yapılması ve hatta gerekli olan olgulara şant takılması önerilmektedir (23). Tromboz olgularında UFH'e (unfraksiyone heparin) direnç olabileceği gibi aynı olgularda DMAH'e de direnç gelişebileceği bildirilmiştir (24). Bizim olgumuzda tedaviye TDP eklenmesi ile hastanın kliniğinde düzelme gözlenmiştir.

Konvülsiyon ve status epileptikus ile başvuran çocuklarda serebral sinovenöz tromboz tanısı hatırlanmalı, erken tanı ve tedavi ile sekellerin azaltılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Swaiman FK, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice. 5th ed. 2012:1395-436.
- Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol* 2001;16:574-80.
- Shroff M, deVeber G. Sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:115-38.
- Shevell MI, Silver K, O'Gorman AM, Watters GV, Montes JL. Neonatal dural sinus thrombosis. *Pediatr Neurol* 1989;5:161-5.
- Huisman TA, Holzmann D, Martin E, Willi UV. Cerebral venous thrombosis in childhood. *Eur Radiol* 2001;11:1760-5.
- Jonas Kimchi T, Lee SK, Agid R, Shroff M, Ter Brugge KG. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *Neuroimaging Clin N Am* 2007;17:239-44.
- DeVeber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
- Wasay M, Dai AI, Ansari M, Shaikh Z, Roach ES. Cerebral venous sinus thrombosis in children: A multicenter cohort from the United States. *J Child Neurol* 2008;23:26-31.
- De Schryver EL, Blom I, Braun KP, Kappelle LJ, Rinkel GJ, Peters AC, et al. Long-term prognosis of cerebral venous sinus thrombosis in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:514-9.
- Bousser MG, Russell RR: Cerebral Venous Thrombosis. In: Warlow CP, Van Gijn J (eds). *Major Problems in Neurology*. London: WB Saunders, 1997:27-29
- Vieira JP, Luis C. Clinical presentation and extension, localization and recanalization of thrombosis. *Eur J Pediatr Neurol* 2010;14:80-5.
- Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatr Radiol* 2013;43:173-88.
- Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
- Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: A multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-7.
- Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: Risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-89.
- Moharir MD, Shroff M, Stephens D, Pontigon AM, Chan A, MacGregor D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis: A safety and outcome study. *Ann Neurol* 2010;67:590-9.
- Lebas A, Chabrier S, Fluss J, Gordon K, Kossorotoff M, Nowak-Göttl U, et al. EPNS/SFNP guideline on the anticoagulant treatment of cerebral sinovenous thrombosis in children and neonates. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:219-28.
- Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: A multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007;6:595-603.
- Mortimer AM, Bradley MD, O'Leary S, Renowden SA. Endovascular treatment of children with cerebral venous sinus thrombosis: A case series. *Pediatr Neurol* 2013;49:305-12.
- Shaikh H, Pukenase BA, McIntosh A, Licht D, Hurst RW. Combined use of Solitaire FR and Penumbra devices for endovascular treatment of cerebral venous thrombosis in a child. *BMJ Case Rep* 2014:19.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
- Canhão P, Cortesão A, Cabral M, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, et al. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? *Stroke* 2008;39:105-10.
- Coutinho JM, Middeldorp S, Stam J. Advances in the treatment of cerebral venous thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:229.
- Krajewski KC, Smith K, Conwall K, Krajewski MP Jr. Achievement of therapeutic anti-Xa levels in a proven heparin-resistant patient through the use of nontraditional high-dose enoxaparin. *Ann Pharmacother* 2015;49(1):130-4.