



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ"

ΥΠΟ

ΡΑΜΜΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗΣ

Ειδικευόμενης Εσωτερικής Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, Μάιος 2024

Επιβλέπων:

Ντάιος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Ντάιος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Σαγρής Δημήτριος, Επιμελητής Β, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Υποψήφιος Διδάκτορας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Βέμμος Κωνσταντίνος, Παθολόγος, τ. Διευθυντής της Μονάδας Οξέων Εγκεφαλικών, Θεραπευτικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Αναπληρωματικό μέλος:

Ρούσας Νικόλαος, Αγγειοχειρουργός, Κοινός Διοικητής Γενικού Νοσοκομείου Σύρου 'Βαρδάκειο και Πρώιο' και Γενικού Νοσοκομείου-Κέντρου Υγείας Νάξου

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

"CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS AND ANTITHROMBOTIC THERAPY"

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ.Μιλτιάδη Ματσάγκα και τους συνεργάτες του για την άψογη οργάνωση του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική αγωγή».

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στον επιβλέποντα της εργασίας μου κ.Γεώργιο Ντάιο και τον κ.Δημήτριο Σαγρή για την εμπιστοσύνη και την άριστη συνεργασία σε κάθε βήμα συγγραφής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια, τον σύντροφο και τους φίλους μου για τη βοήθεια και την κατανόησή τους αυτή την περίοδο.

Περιεχόμενα

1.ΠΕΡΙΛΗΨΗ(ABSTRACT) - ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ(KEY WORDS).....	5-6
2.ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΩΝ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ	7
3.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
4.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	8-9
5.ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	9-11
5.1. Αρτηριακό σύστημα.....	9
5.2. Φλεβικό σύστημα.....	10-11
6.ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	12-14
7.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	15
8.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	16-19
9.ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ.....	19-24
9.1 Εργαστηριακός έλεγχος.....	19
9.2. Απεικονιστικός έλεγχος.....	19-24
10.ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	25-32
10.1 Θεραπευτικοί στόχοι.....	25-26
10.2 Φαρμακευτική θεραπεία.....	27
10.2.1 Θεραπεία με DOACs.....	27-29
10.3 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	29-32
10.3.1 Ενδαγγειακή παρέμβαση – θρομβόλυση ή θρομβεκτομή.....	29-30
10.3.2 Νευροχειρουργική παρέμβαση–αποσυμπιεστική κρανιεκτομή.....	30-32
10.4. Αντιμετώπιση ενδοκράνιας υπέρτασης.....	32
11. ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	33-39
12. CVT ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ.....	39-45
12.1. Λοίμωξη Covid-19.....	39-41
12.2. Εμβολιασμός κατά του SARS-COV-2 – Σύνδρομο VITT.....	41-43
12.3. Παιδιατρικός πληθυσμός.....	43-44
12.4. Εγκυμοσύνη και λοχεία.....	44-45
13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	45-46
14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47-51

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών αποτελεί ένα σπάνιο αίτιο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ευθύνεται για 0,5-1% του συνολικού αριθμού των εγκεφαλικών και αφορά κατά κανόνα μικρότερες ηλικίες. Τόσο η χαμηλή επίπτωση της νοσολογικής αυτής οντότητας, όσο και το μεγάλο εύρος της κλινικής συμπτωματολογίας με την οποία αυτή εμφανίζεται έχουν ως αποτέλεσμα τη συχνά καθυστερημένη διάγνωση. Ακόμα και όταν η κλινική εικόνα είναι συμβατή, απαιτείται απεικονιστικός έλεγχος με αξονική τομογραφία, ενώ η ακριβέστερη απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία είναι αυτή που θέτει συνήθως τη διάγνωση. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αυξηθεί ο αριθμός των περιστατικών με θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, πιθανώς λόγω βελτίωσης της ποιότητας των απεικονιστικών εργαλείων. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες ανήκουν μεταξύ άλλων, το θήλυ φύλο, οι διάφοροι τύποι θρομβοφιλίας, η λοχεία, η λήψη αντισυλληπτικών, καθώς και οι λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος και το τραύμα. Ως θεραπεία στην οξεία φάση χορηγείται μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ενώ στη συνέχεια η θεραπεία συνεχίζεται με από του στόματος ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή άμεσα δρώντα αντιπηκτικά βάσει των ισχυόντων κατευθυντήριων οδηγιών. Σε περιστατικά που δεν απαντούν στη συντηρητική θεραπεία, μπορεί να επιχειρηθούν αγγειοχειρουργικές και νευροχειρουργικές παρεμβάσεις. Η πρόγνωση είναι καλύτερη από τα εγκεφαλικά επεισόδια που αφορούν αρτηριακούς κλάδους, αφού περίπου το 85% των ασθενών επιβιώνουν χωρίς σοβαρή αναπηρία. Μετά την πανδημία του Covid-19 και το εμβολιαστικό πρόγραμμα, παρατηρήθηκε συσχέτιση της λοίμωξης Covid-19 με εμφάνιση θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών αλλά αναδείχθηκε και το σύνδρομο VITT, η θρομβοπενία σχετιζόμενη με εμβόλια ιικού-φορέα. Οι μελέτες που έχουμε στη διάθεσή μας είναι περιορισμένες και κατά κύριο λόγο με μικρό αριθμό συμμετεχόντων, με αποτέλεσμα την αδυναμία εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες που αφορούν την ενδεδειγμένη διάρκεια θεραπείας, την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των DOACs έναντι στους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, αλλά και την ανάπτυξη νέων σκορ για έγκαιρη διάκριση των ασθενών με δυσμενή πρόγνωση.

Λέξεις-κλειδιά : θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεβώδεις κόλποι, ηπαρίνη, ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

1. ABSTRACT

Cerebral venous thrombosis is a rare form of stroke, since it accounts for 0,5-1% of all strokes, mainly affecting young people. Due to its low incidence and the variety of clinical presentations, a diagnostic delay is often observed. In cases where the symptoms are typical, Computed Tomography of the brain, or even a more detailed Magnetic Resonance Imaging is needed to establish the diagnosis. In the last few decades, there has been an increase in the number of CVT cases, probably due to the improvement of the imaging methods. Female sex, thrombophilia of any kind , puerperium, contraception medicine, CNS infections and head trauma are, among others, common predisposing factors. Regarding therapy, unfractionated heparin or low molecular weight heparin is administered in the acute phase, followed by oral anticoagulation with vitamin-K antagonists or DOACs, according to existing guidelines. In patients who deteriorate despite standard medical care and treatment, surgical intervention, either neurosurgical or intravascular, is often needed. Prognosis for CVT patients is better than in those with arterial infarcts and 85% of the patients make a full recovery, without serious dependence. Since the Covid-pandemic and the development of the global vaccination plan, studies have shown a strong connection between Covid-19 infection and CVT. Furthermore, a new clinical syndrome has been described, Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia, or VITT, which has been associated with vector-based vaccines. The number of available studies is small, and so is the number of the patients who participate in each of those studies. Because of that, the results that are derived from research are not considered reliable. On-going studies regarding the duration of therapy, the comparison of efficacy and safety of DOACs and vitamin-K antagonists and the development of new risk scores are expected.

Key-words: cerebral venous thrombosis, stroke, heparin, vitK antagonists, venous sinus

2. ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΩΝ-ΑΚΡΟΝΥΜΙΩΝ

- CVT : Cerebral Vein Thrombosis – θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών
- DC : Decompressive craniectomy – αποσυμπιεστική κρανιεκτομή
- ISCVT : the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis – η παγκόσμια έρευνα για τη θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων
- CVST : Cerebral Venous Sinus Thrombosis – θρόμβωση φλεβώδους κόλπου εγκεφάλου
- UFH : Unfractionated Heparin – μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη
- LMWH : Low Molecular Weight Heparin – ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
- DOACs : Direct Oral Anticoagulants – άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά
- VKA : Vitamin K Antagonist -ανταγωνιστές βιταμίνης K
- mRS : modified Rankin Scale – τροποποιημένη κλίμακα Rankin για μέτρηση βαθμού αναπηρίας και εξάρτησης στις καθημερινές δραστηριότητες ατόμων που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- VITT : Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia –
- PreVITT : pre- Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia
- HIT : Heparin Induced Thrombocytopenia – θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη
- CSS : Cavernous Sinous Syndrome – σύνδρομο σηραγγώδους κόλπου
- NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale : κλίμακα εκτίμησης βαρύτητας εγκεφαλικού επεισοδίου
- HALP : Hemoglobin, Albumin, Lemphocytes, Platelets (προγνωστικό σκορ το οποίο αποτελείται από το γινόμενο αιμοσφαιρίνης x αλβουμίνη x αριθμό λεμφοκυττάρων x αριθμό αιμοπεταλίων)

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών αποτελεί μία σπάνια κατάσταση και ευθύνεται για 0,5-1% του συνόλου των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.^{1,2} Ο όρος περιγράφει τη μερική ή πλήρη απόφραξη φλεβώδους κόλπου ή εγκεφαλικής φλέβας.² Το φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου είναι μία ασυνήθης θέση θρόμβωσης ενώ η εν λόγω παθολογική οντότητα διαφέρει αισθητά συγκριτικά με την απόφραξη εγκεφαλικών αρτηριών σε όλες τις παραμέτρους, από τα δημογραφικά στοιχεία και τους προδιαθεσικούς παράγοντες έως την κλινική εικόνα και τη θεραπεία. Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών αποτελεί μία οντότητα σπάνια, με δύσκολη και πολύ συχνά καθυστερημένη διάγνωση, αδυναμία εντόπισης σαφούς αιτίας και απαιτητική θεραπεία.^{2,3} Λόγω της σπανιότητας, η βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη, γεγονός το οποίο αποτελεί τροχοπέδη στην πληρέστερη κατανόηση της νόσου και στην ορθότερη αντιμετώπισή της.

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι πρώτες αναφορές στην παθολογική αυτή οντότητα εμφανίζονται στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα, ενώ με την πάροδο των ετών η επίπτωσή της αυξάνεται, πιθανώς λόγω της βελτίωσης των απεικονιστικών τεχνικών και της μεγαλύτερης βιβλιογραφίας που συγκεντρώνεται.^{1,4} Αφορά κυρίως γυναίκες (αναλογία γυναικών:αντρών 2:1), σε νέα ηλικία (μέσος όρος ηλικίας τα 33 έτη) ενώ είναι χαρακτηριστικό και άξιο αναφοράς πως 9,3% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται μετά θάνατον σε παθολογοανατομικά ευρήματα, ενδεικτικό της υποδιάγνωσης εν ζωή.^{6,7} Αυξημένος επιπολασμός έχει παρατηρηθεί στην Κεντρική και Μέση ανατολή, πιθανώς λόγω του αυξημένου αριθμού γεννήσεων και κατά συνέπεια της λοχείας, του χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και του αυξημένου αριθμού λοιμώξεων.^{4,8}

Η πιο συχνή εντόπιση θρόμβου είναι οι εγκάρσιοι κόλποι (44-73%), ο άνω οβελιαίος κόλπος (39-62%), ο σιγμοειδής κόλπος (40-47%), το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο (10,9%) και οι φλοιϊκές φλέβες (3,7-17,1%).^{6,7}

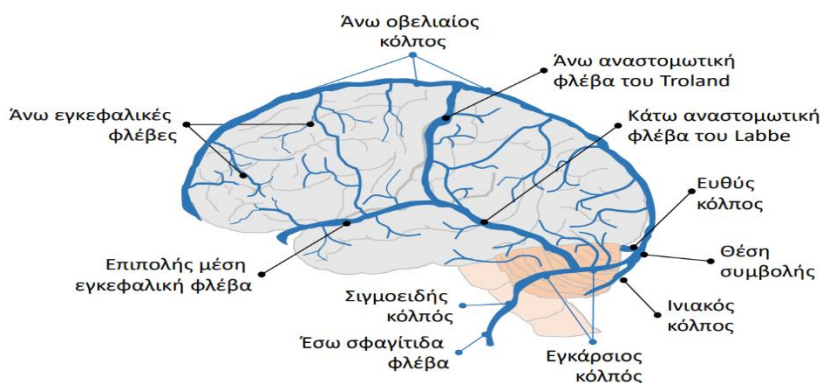
5. ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

5.1 Αρτηριακό σύστημα

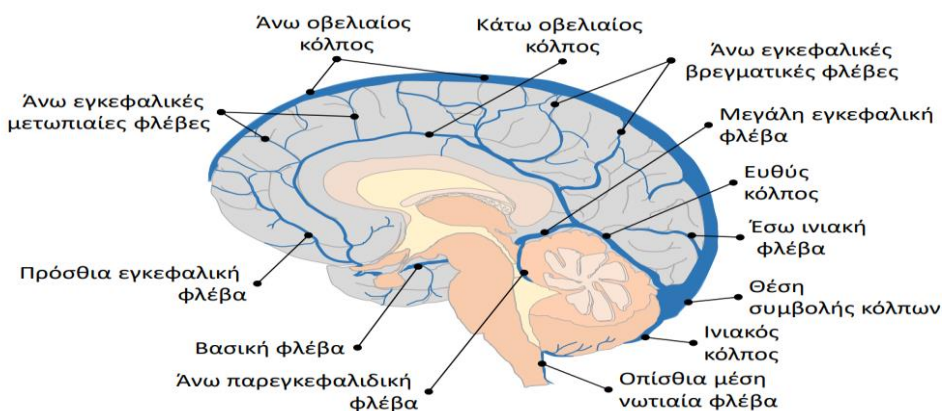
Το κεντρικό νευρικό σύστημα αγγειώνεται από ένα σύστημα αρτηριών και φλεβών. Οι αρτηρίες προέρχονται από δύο συστήματα, το πρόσθιο ή καρωτιδικό που είναι υπεύθυνο για την αγγείωση του τελικού εγκεφάλου και το οπίσθιο ή σπονδυλοβασικό, υπεύθυνο για την αγγείωση του εγκεφαλικού στελέχους και της παρεγκεφαλίδας.^{5,6} Τα δύο αυτά συστήματα αναστομώνονται στο εξάγωνο του Willis. Αρτηριακό αίμα εισέρχεται στην εγκεφαλική κυκλοφορία μέσω της έσω καρωτίδας και των κλάδων που αυτή δίνει, αρχικά την οφθαλμική και έπειτα τους κλάδους που συμμετέχουν στον κύκλο του Willis, την πρόσθια και μέση εγκεφαλική αρτηρία, καθώς και τις αναστομωτικές αρτηρίες, πρόσθια και οπίσθια, οι οποίες διασφαλίζουν τις μεταξύ των ανωτέρω συνδέσεις.¹⁰ Κλάδο της έσω καρωτίδας αποτελεί επίσης η πρόσθια χοριοειδής αρτηρία, η οποία αρδεύει το χοριοειδές πλέγμα, την έσω επιφάνεια του κροταφικού λοβού καθώς και τμήματα της έσω κάψας και των βασικών γαγγλίων. Αρτηριακό αίμα εισέρχεται επίσης από το έτερο σύστημα, το σπονδυλοβασικό ή οπίσθιο, με τις δύο σπονδυλικές αρτηρίες, οι οποίες ενώνονται στο ύψος της γεφυροπαρεγκεφαλιδικής αύλακας, σχηματίζοντας τη βασική αρτηρία, η οποία αφού δώσει αρχικά κλάδους για την αιμάτωση του εγκεφαλικού στελέχους, διχάζεται στις δύο οπίσθιες εγκεφαλικές αρτηρίες.^{5,10} Όλες οι αρτηρίες, δίνουν μικρότερους κλάδους, οι οποίοι διατιπράινουν τον υπαραχνοειδή χώρο και τη χοριοειδή μήνιγγα, δίνοντας τελικά αρτηριόλια που εισέρχονται στο εγκεφαλικό παρέγχυμα.^{5,11}

5.2 Φλεβικό σύστημα

Η φλεβική κυκλοφορία του εγκεφάλου εξυπηρετείται από ένα σύστημα επιφανειακών (επιπολής φλεβικό σύστημα) και βαθύτερων φλεβών (εν τω βάθει φλεβικό σύστημα ή φλεβικό σύστημα της βάσης) που παροχετεύουν τόσο τις επιφανειακές δομές του εγκεφάλου όσο και τις βαθύτερες και μέσω των φλεβικών κόλπων και στη συνέχεια των σφαγιτίδων φλεβών επιστρέφουν το αίμα στην κυκλοφορία.^{5,11} Οι φλεβώδεις κόλποι σχηματίζονται από τα δύο πέταλα της σκληράς μήνιγγας, έχουν επένδυση από ενδοθήλιο και περιέχουν τις αραχνοειδείς λάχνες, μέσω των οποίων αποχετεύεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.^{10,11} Στους φλεβώδεις κόλπους εκβάλλουν οι επιπολής φλέβες του εγκεφάλου, ενώ οι εν τω βάθει φλέβες εκβάλλουν στη μεγάλη φλέβα του εγκεφάλου ή φλέβα του Γαληνού.[εικόνα1,2] Η κυκλοφορία επιτυγχάνεται με την αρνητική πίεση που επέρχεται στις σφαγίτιδες με την αναπνοή.^{9,10}



Εικόνα 1 , Φλεβικό σύστημα εγκεφάλου, πλάγια έξω επιφάνεια



Εικόνα 2, Φλεβικό σύστημα εγκεφάλου, οβελιαία τομή

Οι επιπολής φλέβες του εγκεφάλου χωρίζονται στις άνω, οι οποίες συλλέγουν αίμα από το μετωπιαίο και το βρεγματικό λοβό και το αποχετεύουν στον άνω οβελιαίο φλεβώδη κόλπο και στις κάτω, οι οποίες συλλέγουν αίμα από τον κροταφικό και τη βασική επιφάνεια του ινιακού λοβού και εκβάλλουν στον σφηραγγώδη, τον εγκάρσιο και τον άνω λιθοειδή κόλπο.^{10,11} Η μεγαλύτερη από τις κάτω επιπολής εγκεφαλικές φλέβες είναι η επιπολής μέση εγκεφαλική φλέβα, η οποία συλλέγει αίμα από το μεγαλύτερο μέρος της έξω επιφάνειας του ημισφαιρίου και εκβάλλει στο σφηραγγώδη κόλπο.⁵ Οι άνω και κάτω επιπολής εγκεφαλικές φλέβες συνδέονται μεταξύ τους με μικρό αριθμό αναστομωτικών φλεβών, σημαντικότερη από τις οποίες είναι η άνω αναστομωτική φλέβα (του Trolard), που εκβάλλει στον άνω οβελιαίο κόλπο και συνδέεται με την επιπολής μέση εγκεφαλική φλέβα.¹⁰ Με τη μέση εγκεφαλική φλέβα αναστομώνεται επίσης η κεντρική φλέβα του Roland, ενώ ιδιαίτερης σημασίας είναι και η σύνδεση της επιπολής μέσης εγκεφαλικής φλέβας με τον εγκάρσιο κόλπο με την κάτω αναστομωτική φλέβα ή φλέβα του Labbe.^{5,11}

Όσον αφορά στο εν τω βάθει φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου, όπως ειπώθηκε παραπάνω, αυτό εκβάλλει στη φλέβα του Γαληνού, η οποία μαζί με τον κάτω οβελιαίο κόλπο, εκβάλλουν στον ευθύ κόλπο του εγκεφάλου.¹⁰

Στη συνέχεια ο ευθύς κόλπος συναντάται με τον άνω οβελιαίο κόλπο του εγκεφάλου στο σημείο που ονομάζεται συμβολή των φλεβωδών κόλπων ή ληνός του Ηροφίλου.^{5,11} Από εκεί εκατέρωθεν αρχίζει ο εγκάρσιος κόλπος, ο οποίος πορεύεται μεταξύ των ινιακών λοβών και της παρεγκεφαλίδας και συναντά τον σιγμοειδή κόλπο έως το σφαγιτιδικό τρήμα, από όπου ξεκινά η έσω σφαγίτιδα φλέβα. Ο ινιακός κόλπος συνδέεται με τον σιγμοειδή κόλπο μέσω του επιχείλιου κόλπου.¹¹

Τέλος, γίνεται αναφορά και στα αναστομωτικά φλέβια, όπως το μαστοειδές, το βρεγματοειδές, το κονδυλικό και το ινιακό, τα οποία λειτουργούν ως απαγωγοί οδοί από τους κόλπους και τους συνδέουν με τις εξωκράνιες φλέβες.^{10,11}

6. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σε αντίθεση με την απόφραξη αρτηριακών κλάδων του εγκεφάλου, όπου τις περισσότερες φορές ανευρίσκεται το αίτιο του επεισοδίου, στη θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών μάλλον πρέπει να μιλούμε για προδιαθεσικούς παράγοντες της θρόμβωσης παρά για γενεσιουργό αιτία.⁶ Αξιοσημείωτο επίσης είναι πως σε ένα ποσοστό 15% δεν ανευρίσκεται ποτέ σαφής παράγοντας κινδύνου ή αιτία της θρόμβωσης.⁸ Η μέση ηλικία των ασθενών φαίνεται να είναι τα 32,9 έτη σύμφωνα με συλλογή δεδομένων από πολυκεντρικές μελέτες ενώ υπάρχει υπεροχή στο θήλυ φύλο, η οποία πιθανώς να σχετίζεται με την περίοδο της εγκυμοσύνης/λοχείας, αλλά και με τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.^{2,8} Δεδομένα από συστηματική ανασκόπηση 8629 ασθενών με θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών από 74 μελέτες έδειξαν μείωση της υπεροχής του γυναικείου φύλου με την πάροδο των ετών, γεγονός το οποίο συμφωνεί με την ανωτέρω υπόθεση της ορμονοεξαρτώμενης υπεροχής.^{2,12} Οι παράγοντες που ενδέχεται να προκαλέσουν την εν λόγω παθολογική οντότητα μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, στους προδιαθεσικούς παράγοντες που αφορούν σε γενετικές θρομβοφιλίες, όπως η έλλειψη πρωτεΐνης C και S και στους πυροδοτητές της θρόμβωσης ή εξωγενείς παράγοντες, όπως τα φάρμακα (π.χ. αντισυλληπτικά), οι κακοήθειες, ιδιαίτερα οι αιματολογικές κατά τον πρώτο χρόνο από την αρχική διάγνωση, η εγκυμοσύνη/λοχεία, η παχυσαρκία και οι λοιμώξεις, ιδιαίτερα αυτές που αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα.^{2,9} Σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, φάνηκε συσχέτιση με την περίοδο της λοχείας και ιδιαίτερα κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες, ενώ ανεδείχθη επίσης αυξημένη επίπτωση στις παχύσαρκες γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά δισκία.^{2,12}

Risk factor	Description
Sex-specific	Estrogen-containing oral contraceptives, pregnancy, puerperium, estrogen-containing hormone replacement therapy
Mechanical	Surgical interventions, lumbar puncture, jugular vein catheterization, head trauma
Infections	Intracranial: meningitis Systemic: human immunodeficiency virus (HIV), tuberculosis, COVID-19, and sepsis Local: otitis media, mastoiditis, oral, sinus, head, and neck infections
Intracranial defects	Tumor, spontaneous intracranial hypotension, arteriovenous malformations, dural fistulas, venous anomalies
Hematological	Essential thrombocythemia, myeloproliferative neoplasms, primary and secondary polycythemia, anemia including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Hereditary thrombophilia	Factor V Leiden mutation, G20210A prothrombin gene mutation, antithrombin III deficiency, and protein C and S deficiency, homocysteinemia caused by gene mutations in methylenetetrahydrofolate reductase
Vasculitis	Systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, temporal arteritis, antiphospholipid syndrome, thromboangiitis obliterans, Wegener's granulomatosis, Behcet's disease
Systemic	Cancer, inflammatory bowel disease, thyroid disease, nephrotic syndrome, sarcoidosis, dehydration, obesity, antiphospholipid syndrome
Drugs	Hormone therapy (tamoxifen, androgens), chemotherapy (cyclosporine, l-asparaginase)

Πίνακας 1, Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση CVT
Aamodt AH, et al. Semin Thromb Hemost. 2022 Apr ⁸

Η αναιμία επίσης αποτελεί τόσο προδιαθεσικό παράγοντα όσο και ένδειξη για χειρότερη πρόγνωση.¹² Σύμφωνα με τη μελέτη VENOST, η αιτία σε 9,4% των περιστατικών θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών φάνηκε να είναι η νόσος Behcet.¹³ Υπό μελέτη βρίσκεται το ενδεχόμενο τα αυξημένα ποσοστά του παράγοντα VII να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης CVT, καθώς αυτά βρέθηκαν περισσότερο αυξημένα σε ασθενείς με CVT μετά το πέρας της οξείας φάσης από ότι σε άτομα χωρίς CVT.^{2,13}

Στη μελέτη ISCVT από Ferro et al.² προσφέρθηκαν χρήσιμα δεδομένα από παρατηρήσεις και διευκρινίστηκαν σε κάποιο βαθμό οι αιτιολογικοί παράγοντες της θρόμβωσης φλεβών και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου. Σχεδόν στο ήμισυ του αριθμού των ασθενών (44%) αναγνωρίστηκαν άνω του ενός προδιαθεσικοί παράγοντες, ενώ περίπου στο 15% δεν αναγνωρίστηκε η αιτία ή κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας.²

Non-genetic	Genetic
<i>Provoking</i>	Factor V Leiden
Anaemia	MTHFR (C677T)
APLAS and other autoimmune disease	Prothrombin gene mutation
Malignancy	Protein C deficiency
Medications: oral contraceptive, corticosteroids, L-asparaginase	Protein S deficiency
Obesity	
Pregnancy/puerperium	
Trauma	
Surgery	
Infection	
Alcohol	

Πίνακας 2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση CVT στους ενήλικες Green M, et al Thromb Res. 2018¹²

Μεγαλύτερο ρόλο στην εμφάνιση της θρόμβωσης φάνηκε να διαδραματίζουν οι γενετικοί παράγοντες, οι προθρομβωτικές καταστάσεις, η λοχεία καθώς και οι λοιμώξεις, ενώ οι αιτίες φάνηκε να εμφανίζουν ποικιλία ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα στην οποία αναφερόμαστε.^{2,8} Προθρομβωτικές καταστάσεις, γενετικές ή επίκτητες που συχνά ευθύνονται για θρομβωτικά επεισόδια είναι η έλλειψη αντιθρομβίνης III, πρωτεΐνης C και S, μεταλλάξεις στο γονίδιο του παράγοντα VLeiden, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η υπερομοκυστεϊναιμία.^{8,9,12} Επίκτητες καταστάσεις, όπως λοιμώξεις κεφαλής, τραχήλου και κεντρικού νευρικού συστήματος, τραύμα, χειρουργικές επεμβάσεις, κακοήθειες, τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών κάθετήρων μπορούν επίσης να ευθύνονται.¹³ Ο κατάλογος των προδιαθεσικών παραγόντων που έχουν αναδειχθεί από αριθμό πολυκεντρικών μελετών είναι μακρύς και ποικίλει ανάλογα με τον πληθυσμό που έχει μελετηθεί και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά αυτού (κατά κεφαλήν εισόδημα, συνθήκες διαβίωσης, επίπεδο περίθαλψης). Σε σπάνιες περιπτώσεις, η CVT έχει αναφερθεί ως σπάνια επιπλοκή μετά από οσφυονωτιαία παρακέντηση, συνήθως σε ύπαρξη ήδη ενός προδιαθεσικού παράγοντα.^{9,12}

7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη θρόμβωση των εγκεφαλικών κόλπων και φλεβών δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Έχουν αναπτυχθεί δύο διακριτές παθοφυσιολογικές οντότητες στην προσπάθεια να εξηγηθεί η οντότητα.^{8,9} Η πρώτη αναφέρει πως η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών οδηγεί σε αυξημένη πίεση τόσο στις μικρότερες φλέβες, όσο και στα τριχοειδή. Λόγω των εκτεταμένων αναστομώσεων στο φλεβικό δίκτυο του εγκεφάλου, αυτή η μικρή αρχικά αύξηση στην πίεση απορροφάται και εκτονώνεται, χωρίς να γίνει κλινικά εμφανής.^{7,9} Όταν όμως το παράπλευρο δίκτυο αδυνατεί να καλύψει τις αυξανόμενες ανάγκες, μειώνεται η εγκεφαλική αιμάτωση και αυξάνεται ο όγκος του αίματος. Η αυξημένη ενδοκράνια πίεση που συνεχίζει να αναπτύσσεται, διαταράσσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, δημιουργεί αγγειογενές οίδημα και ρήξη μικρών αγγείων, που οδηγεί σε αιμορραγία.⁹ Ακολούθως, παρατηρείται μείωση στην εγκεφαλική αιματική παροχή, συντελώντας σε διαταραχή στη λειτουργία της Na-K ΑΤΡάσης, εισροή μεγάλης ποσότητας ύδατος ενδοκυττάρια και εμφάνιση κυτταροτοξικού οιδήματος.^{7,9} Η πρώτη αυτή θεωρία για το μηχανισμό πρόκλησης της εγκεφαλικής θρόμβωσης θεωρεί προαπαιτούμενη τη συνύπαρξη αγγειογενούς και κυτταροτοξικού οιδήματος, γεγονός το οποίο έχει πρόσφατα υποστηριχθεί από παρατηρήσεις απεικονιστικών ελέγχων με μαγνητική τομογραφία.⁶ Ο δεύτερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός αφορά την άμεση θρόμβωση φλεβωδών κόλπων.^{6,8} Η επερχόμενη αύξηση του θρομβωμένου εγκεφαλικού κόλπου διαταράσσει την ομαλή κυκλοφορία και απορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τον υπαραχνοειδή χώρο. Το γεγονός αυτό προκαλεί ενδοκράνια υπερταση.⁸

8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η εμφάνιση της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων, γεγονός στο οποίο οφείλεται η καθυστέρηση στη διάγνωση και τη θεραπεία.⁴ Χαρακτηριστικά, σύμφωνα με τη μελέτη ISCVT, το μέσο χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ εμφάνισης συμπτωμάτων και διάγνωσης είναι επτά ημέρες.² Η κλινική εικόνα είναι κατά κανόνα λιγότερο στερεότυπη από τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια που αφορούν απόφραξη αρτηριακού σκέλους.^{6,7} Αυτό οφείλεται κατά βάση στις μεγάλες διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στο αρτηριακό και φλεβικό σύστημα του εγκεφάλου αλλά και στην πληθώρα αναστομών που ανατομικά συνδέουν διαφορετικές περιοχές του δικτύου.^{5,7} Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια έως πολύ θορυβώδη και απειλητικά για τη ζωή του ασθενούς.^{13,14} Συχνά σχετίζονται τόσο με το επίπεδο του φλεβικού δικτύου που θρομβώνεται (επιπολής ή εν τω βάθει) αλλά ακόμα και με το ακριβές σημείο του φλεβικού δικτύου, με αποτέλεσμα θρόμβωση σε διαφορετικούς κόλπους του εγκεφάλου να εμφανίζεται με αρκετά διαφορετικά συμπτώματα.^{4,6,8} Η συμπτωματολογία των ασθενών, συνήθως εμπίπτει σε μία από τις κάτωθι τέσσερις κατηγορίες, ή συνδυασμούς αυτών.^{8,9}

Πρώτη κατηγορία και πιο συχνή, είναι η μεμονωμένη ενδοκράνια υπέρταση. Το σύνδρομο αυτό περιλαμβάνει κεφαλαλγία, συχνά συνοδευόμενη-αλλά όχι απαραίτητα- με ναυτία, οίδημα οπτικής θηλής, οπτικές διαταραχές και εμβοές ώτων.^{2,7,8} Η κεφαλαλγία εμφανίζεται σε 60-90% των περιπτώσεων και είναι το πιο συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα^{8,9}, ενώ είναι στο 25% των περιπτώσεων το μοναδικό σύμπτωμα και μπορεί να εμφανιστεί με όλους τους τύπους (ημικρανία, τάσης, αθροιστική)^{2,8}. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε πρωτοεμφανιζόμενη, εμμένουσα κεφαλαλγία, με διαφορετικό χαρακτήρα από αυτόν που συνηθίζεται να εμφανίζεται στον ασθενή, μη υφόμενη από αναλγητικά και επιδεινούμενη κατά τις κινήσεις που αυξάνουν την ενδοκράνια πίεση (π.χ. χειρισμός Valsalva).^{6,9}

Το δεύτερο κλινικό σύνδρομο αποτελείται από εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία, συμπεριλαμβανομένων των επιληπτικών κρίσεων.^{8,18} Συνήθως αφορά θρόμβωση επιπολής φλεβών του εγκεφάλου.^{8,9} Κλινικά

μπορεί να εμφανιστεί ως ημιπάρεση ή μονοπάρεση άκρου, ενώ όταν η θρόμβωση αφορά των άνω οβελιαίο κόλπο, μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα αμφοτερόπλευρα.^{8,17} Αφασία αιφνίδιας εγκατάστασης μπορεί να υποκρύπτει θρόμβωση αριστερού εγκάρσιου κόλπου ενώ θρόμβωση επιπολής φλεβών του εγκεφάλου μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση εστιακής επιληπτικής δραστηριότητας.^{9,18} Οι επιληπτικές κρίσεις είναι το δεύτερο κατά σειρά συχνότητας σύμπτωμα, που εμφανίζεται έως και στο 40% των ασθενών και είναι πιο συχνό σε φλεβικές θρομβώσεις από ότι σε αρτηριακές.² Μπορεί να είναι μικρής έκτασης και να περιορίζεται σε εστιακή επιληπτική κρίση, ή να εμφανιστεί έως γενικευμένη επιληπτική κρίση και σπανιότερα ως status epilepticus.^{2,8} Διαταραχές αισθητικότητας εμφανίζονται σπάνια ενώ νευροψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές συμπεριφοράς έχουν παρατηρηθεί σε θρόμβωση στον ευθύ κόλπο του εγκεφάλου.^{2,9,18}

Το τρίτο κλινικό σύνδρομο αφορά σε εγκεφαλοπάθεια, με διαταραχές του επιπέδου συνείδησης συχνά χωρίς εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, ή ακόμα και κώμα.^{4,18} Εμφανίζεται συνήθως σε απόφραξη εν τω βάθει φλεβικού δικτύου ή σε εκτεταμένη θρόμβωση εγκεφαλικού κόλπου.⁹ Αποτελεί την πιο βαριά κλινική εικόνα και εμφανίζεται κατά κανόνα σε ακραίες ηλικίες. Δε συνδέεται απαραίτητα με δυσμενέστερη πρόγνωση.^{2,29}

Η τέταρτη και πιο σπάνια κατηγορία κλινικού συνδρόμου είναι αυτή που αφορά την απόφραξη του σηραγγώδους κόλπου του εγκεφάλου (CSS).⁸ Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτή την κλινική οντότητα, καθώς συνιστά στην πράξη ένα ξεχωριστό κλινικό σύνδρομο. Ο σηραγγώδης κόλπος βρίσκεται στο μέσο κρανιακό βόθρο, δέχεται αρκετά προσαγωγά αγγεία και αποχετεύεται με αρκετές απαγωγούς οδούς.^{5,12} Δια μέσου του κόλπου διέρχεται η έσω καρωτίδα αρτηρία και το απαγωγό νεύρο, ενώ βρίσκεται σε στενή συσχέτιση με την υπόφυση, τον σφηνοειδή κόλπο, τις οφθαλμοκινητικές συζυγίες και δέχεται αιματική παροχή από τους οφθαλμούς, την περιοχή της ρινός, καθώς και το εσωτερικό τμήμα του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού.^{10,12} Η θρόμβωση του σηραγγώδους κόλπου γίνεται συχνά εμφανής με οφθαλμοπληγία, άλγος κατά τις οφθαλμικές κινήσεις, πρόπτωση, εκχύμωση του επιπεφυκότα και απώλεια αισθητικότητας κατά την πορεία του

τριδύμου.^{8,9} Αποτελεί μία σοβαρή κλινική κατάσταση, σχετίζεται συχνά με λοιμώξεις και έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση.^{2,14}

Παρακάτω παρατίθεται πίνακας από τη μελέτη Alimohammadi A, et.al¹⁸, όπου παρουσιάζεται η συμπτωματολογία της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών, όπως αυτή μελετήθηκε στις δύο μεγάλες έρευνες, ISCVT² και VENOST¹³.

Presenting findings of cerebral venous thrombosis

	ISCVT (2004)	VENOST (2017)
N	624	1144
Age		
	39 (mean)	18–36 y (47%)
	37 (median), range 16–86	37–50 (33%)
		51+ (20%)
% Female	75	68
Headache	89%	87%
Visual loss	13%	27%
Cranial neuropathy/diplopia	14% (diplopia only)	11%
Depressed level of consciousness/encephalopathy	22%	18%
Seizure	40%	24%
Focal deficits		18%
	Motor 40%	
	Sensory 5%	
	Other 3%	

Πίνακας 3 Συμπτώματα και ποσοστά εμφάνισης τους στις δύο μεγάλες έρευνες, ISCVT και VENOST, Alimohammadi A et al. Curr Cardiol Rep. 2022³

Σε κάθε περίπτωση, για κάθε ασθενή που εμφανίζεται με συμπτωματολογία εκ του κεντρικού νευρικού συστήματος, συνήθως δεν είναι εύκολη η διάγνωση με βάση μόνο την κλινική εικόνα.^{13,14} Η διαφοροδιάγνωση πρέπει να περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, απόφραξη αρτηριακού κλάδου του εγκεφάλου, θρόμβωση εγκεφαλικής φλέβας ή κόλπου, λοίμωξη κεντρικού νευρικού

συστήματος ή/και απόστημα εγκεφάλου, αγγειίτιδα και άλλες νευροψυχιατρικές νόσους.^{9,11,14} Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ απόφραξης φλεβικού και αρτηριακού κλάδου συνήθως έγκειται στην πιο προοδευτική εγκατάσταση των συμπτωμάτων στη φλεβική θρόμβωση, στη μικρότερη ηλικία εμφάνισης χωρίς αυτό φυσικά να αποκλείει αρτηριακή απόφραξη ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, ή εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων που επίσης είναι πιο συχνή στη φλεβική θρόμβωση.^{17,28} Διαγνωστικά και σύμφωνα με τον απεικονιστικό έλεγχο, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, ενδεικτικό φλεβικής θρόμβωσης είναι το απεικονισμένο έμφρακτο με ή χωρίς παρουσία αιμορραγικών στοιχείων, το οποίο δε βρίσκεται σε συμφωνία με περιοχή αρτηριακής κατανομής.^{1,29}

9. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

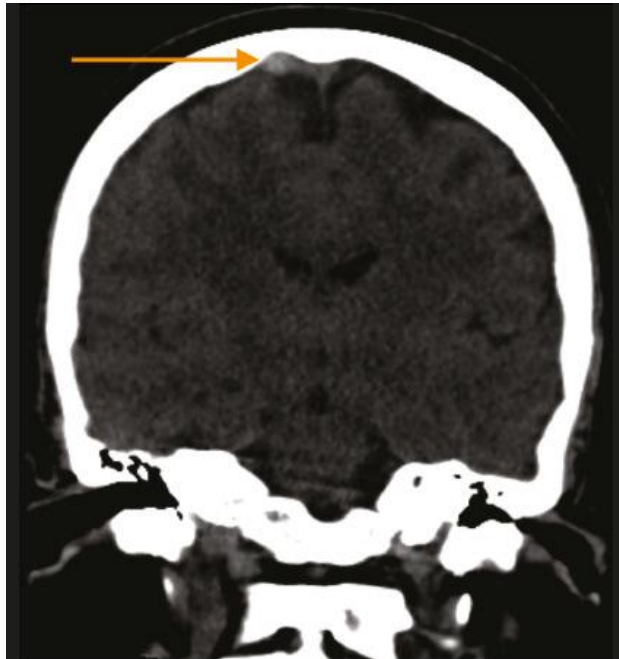
9.1 Εργαστηριακός έλεγχος

Έως σήμερα δεν έχουν αναπτυχθεί συστήματα υπολογισμού της κλινικής πιθανότητας ή εργαστηριακές δοκιμασίες για να ενισχύσουν ή να απορρίψουν την πιθανότητα ύπαρξης θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών. Τα δ-διμερή θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν λόγω της αρνητικής προγνωστικής τους αξίας, αλλά δυστυχώς προκύπτουν δυσκολίες λόγω αυξημένων ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.⁹ Η οσφυονωτιαία παρακέντηση επίσης δεν αποτελεί εξέταση εκλογής, με τη χρησιμότητά της να περιορίζεται στον αποκλεισμό άλλων νόσων που πιθανώς να εμφανίζονται με παρόμοια κλινική εικόνα.^{8,14} Παρόλα αυτά, ένας πλήρης εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος προκειμένου να υποστηριχθεί η διαφοροδιάγνωση και να αποκλειστούν άλλες νόσοι/καταστάσεις που μπορεί να ευθύνονται για παρόμοια συμπτωματολογία.^{1,7} Ένας έλεγχος θρομβοφιλίας (αντιθρομβίνη III, παράγοντας Leiden, πρωτεΐνη C και S, καθώς και χρόνος προθρομβίνης, αρΤΤ και αριθμός και ενεργότητα αιμοπεταλίων) πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με διάγνωση θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών και κόλπων.⁷

9.2 Απεικονιστικός έλεγχος

Λόγω της μεγάλης ετερογένειας στην κλινική εικόνα της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών, η διάγνωση της νόσου αποτελεί μεγάλη πρόκληση στην κλινική πράξη.¹⁷ Για αυτό το λόγο, είναι ζωτικής σημασίας ή πρόσβαση σε απεικονιστικά μέσα για την ασφαλή διάγνωση. Τόσο η αξονική όσο και η μαγνητική φλεβογραφία είναι ικανά μέσα για να επιβεβαιώσουν ή να απορρίψουν τη διάγνωση της CVT.^{17,29} Αν και η απεικόνιση με μαγνητικό τομογράφο προτιμάται λόγω της ακριβέστερης απεικόνισης της αρχιτεκτονικής του εγκεφάλου, δυστυχώς αυτή δεν είναι πάντοτε διαθέσιμη ή εφικτή για τον ασθενή λόγω πολλών παραμέτρων, όπως είναι το κόστος, τα μη συμβατά με το μαγνητικό πεδίο υλικά-συσσκευές καθώς και ζητήματα που αφορούν την συνεργασία του ασθενή (π.χ. κλειστοφοβία).²⁸ Η πρώτη απεικόνιση που ζητείται τις περισσότερες φορές σε ασθενή με ύποπτη σημειολογία είναι η υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας.^{14,16} Σε 1/3 των ασθενών μπορεί να παρατηρηθούν ειδικά σημεία όπως υπέρπυκνες εν τω βάθει φλέβες και κόλποι (cord sign)¹⁶, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία στο πλαίσιο φλεβικής θρόμβωσης, ενώ με την έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μπορεί να αναδειχθεί το σημείο του κενού Δ (empty delta sign).⁴ Το σημείο του κενού Δ περιγράφει την απουσία σκιαγραφικού στην περιοχή του οπίσθιου τμήματος του άνω οβελιαίου κόλπου και γίνεται έκδηλο στη θρόμβωσή του.^{4,9} Στην αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό σε οποιοδήποτε τμήμα του φλεβικού συστήματος του εγκεφάλου είναι δυνατόν να αναδειχθεί η περιοχή του θρόμβου με έλλειμμα σκιαγράφησης, όπως επίσης και αμφοτερόπλευρα θαλαμικά έμφρακτα.^{8,9} Εκτός του σημείου του κενού Δ, άλλα χαρακτηριστικά σημεία που μπορεί να παρατηρηθούν είναι το σημείο του κορδονιού (cord sign)^{4,9}, με την υπέρπυκνη εμφάνιση του θρόμβου κυρίως σε φλεβικά σκέλη του φλοιού του που έχουν θρομβωθεί και το σημείο του έντονου τριγώνου (dense triangle sign) στην θρόμβωση του άνω οβελιαίου κόλπου^{4,16}. Άλλες αλλαγές που μπορεί να παρατηρηθούν στην ανατομία των εγκεφαλικών φλεβών λόγω της θρόμβωσης είναι η διάταση των φλεβών λόγω δημιουργίας παράπλευρης κυκλοφορίας ώστε να εξασφαλιστεί η αιμάτωση.¹⁶ Αν και η αξονική φλεβογραφία του εγκεφάλου είναι πολλές φορές αρκετή ώστε να θέσει τη

διάγνωση, ενώ ορισμένες φορές λόγω απουσίας μαγνητικού τομογράφου ή αντενδείξεων στη χρήση του αποτελεί και το μοναδικό μας διαγνωστικό εργαλείο, εντούτοις ενίοτε χρειαζόμαστε πιο ακριβείς απεικονίσεις.²⁸



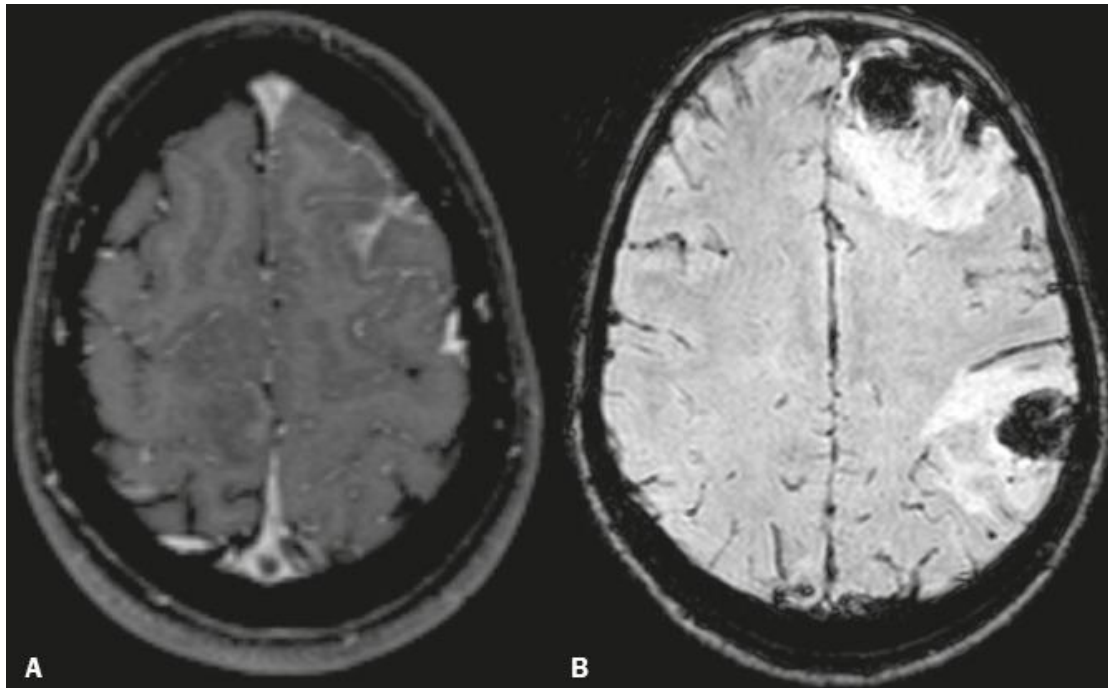
Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφική ουσία απεικονίζει υπέρπυκνο θρόμβο σε φλοιώδη φλέβα του εγκεφάλου – το λεγόμενο ‘cord sign’¹⁶

Oliveira IM, et al. Radiol Bras 2022.



Εικόνα 4. Σημείο του ‘κενού δέλτα’ – ‘empty delta sign’ λόγω απουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης στο οπίσθιο τμήμα του άνω οβελιαίου κόλπο λόγω θρόμβωσης⁴

Cohen O, et.al. Minerva Med. 2021

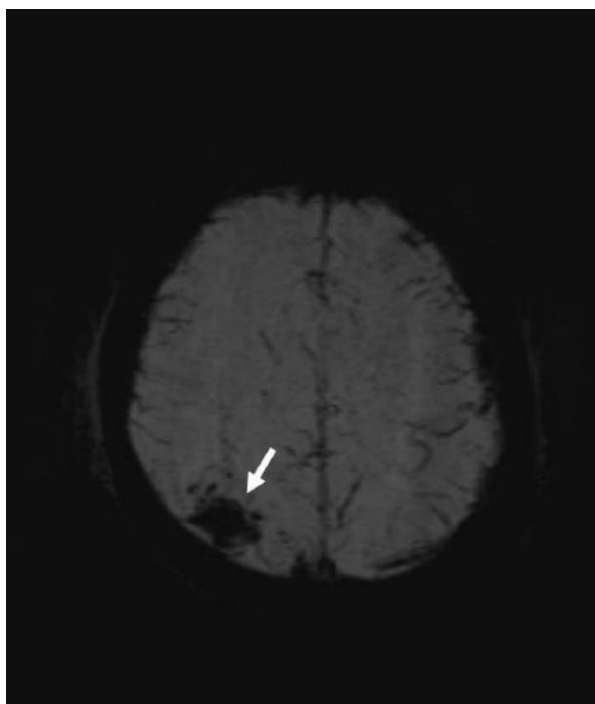


Εικόνα 5. Απεικόνιση με MRI, Α) απεικόνιση του 'empty delta sign' από την έλλειψη σκιαγραφικής ενίσχυσης στον άνω οβελιαίο κόλπο Β) SWI ακολουθία, ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία στο μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό αριστερά¹⁶

Oliveira IM.. Radiol Bras. 2022

Συγκεκριμένα, υπάρχουν ανατομικές παραλλαγές, όπως ή ατρησία ή η υποπλασία κάπου φλεβώδους κόλπου και η ασύμμετρη αποχέτευση κόλπων που μπορεί να μιμηθούν την εικόνα θρόμβωσης φλεβών κατά τον απεικονιστικό έλεγχο με αξονική τομογραφία.^{1,9,16} Συνεπώς, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και η μαγνητική φλεβογραφία είναι απαραίτητες για την ακριβέστερη απεικόνιση και διάγνωση.^{8,9}

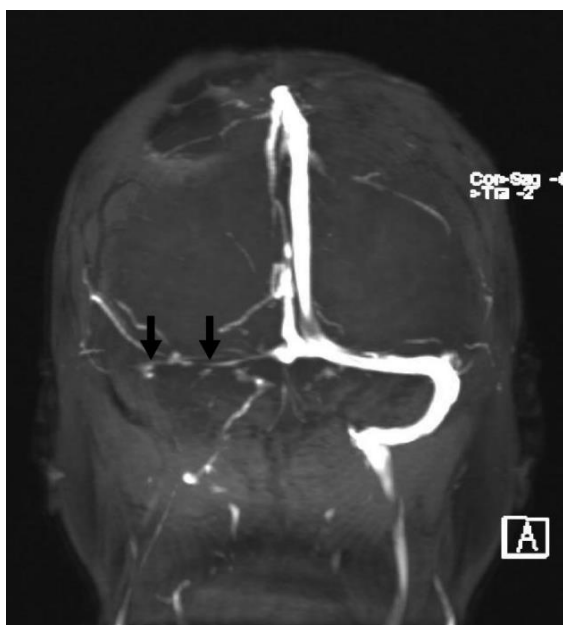
Το σήμα στη μαγνητική τομογραφία στις ακολουθίες T1 και T2 εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χρονιότητα της θρόμβωσης.^{14,29} Στην οξεία φάση (1^η -5^η ημέρα) ο θρόμβος έχει το ίδιο σήμα με τις κοντινές δομές σε T1 ακολουθίες, κατά συνέπεια μπορεί να ο έλεγχος είναι εσφαλμένα καθησυχαστικός, ενώ στις T2 το σήμα είναι χαμηλότερο.^{16,17} Στις πιο ειδικές ακολουθίες, όπως η T2*, η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία που μπορεί να προκύψει ως απότοκη της θρόμβωσης εμφανίζεται με μειωμένο σήμα, όπως και η περιοχή της θρόμβωσης σε ακολουθίες T2*GRE ή SWI.¹⁶



Εικόνα 6. Στην ακολουθία T2*, η περιοχή της αιμορραγίας εμφανίζεται με μειωμένο σήμα.¹⁷

Saposnik G, et.al Stroke. 2011

Οι τελευταίες δύο ακολουθίες είναι αρκετά χρήσιμες και στη διάγνωση θρόμβωσης επιφανειακών φλεβών του φλοιού καθώς και στην οξεία φάση της θρόμβωσης (1^η-3^η ημέρα).^{4,29} Όσον αφορά τη μαγνητική φλεβογραφία, η απουσία ροής λόγω της θρόμβωσης εμφανίζεται με υψηλό σήμα σε T2 ακολουθίες.^{16,29}

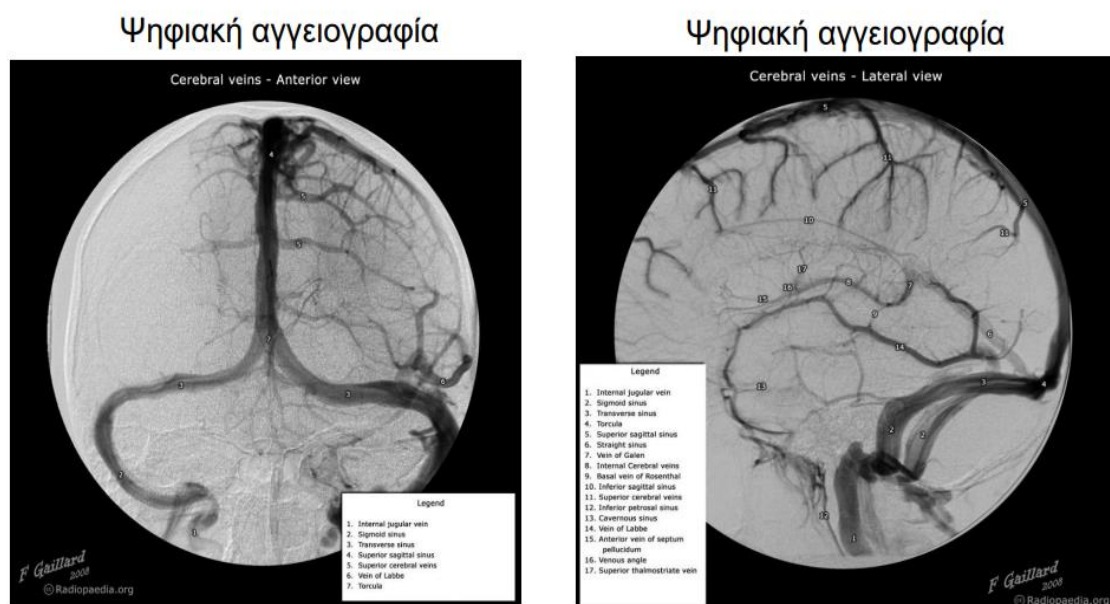


Εικόνα 7. Μαγνητική φλεβογραφία επιβεβαιώνει θρόμβωση δεξιού εγκάρσιου και σιγμοειδούς κόλπου λόγω έλλειψης σκιαγράφησης.¹⁷

Saposnik G, et. Al Stroke 2011.

Το οίδημα που προκύπτει λόγω των φλεβικών εμφράκτων αναδεικνύεται καλύτερα με ακολουθίες FLAIR.¹⁶ Από ειδικά απεικονιστικά σημεία, ιδιαίτερος

λόγος γίνεται για το brush sign, το οποίο αποτελεί ένα σημείο εκσεσημασμένης μείωσης στο σήμα, ειδικά σε ασθενείς με θρόμβωση του εν τω βάθει φλεβικού συστήματος ή του εγκάρσιου κόλπου.^{8,9,16} Το σημείο αυτό πιθανώς σχετίζεται με την αυξημένη ποσότητα δεοξυαιμοσφαιρίνης και τη διόγκωση των εν τω βάθει φλεβών.⁹ Η ενδαρτηριακή αγγειογραφία σπάνια χρησιμοποιείται, σε περιπτώσεις που η απεικόνιση με αξονική και μαγνητική τομογραφία δεν είναι διαγνωστική, όταν υπάρχει μεγάλη υποψία για αρτηριοφλεβική δυσπλασία και όταν πρόκειται να γίνει ενδαγγειακή παρέμβαση.^{8,9} Τέλος, το διακρανιακό υπερηχογράφημα Doppler αποτελεί μία μη παρεμβατική εναλλακτική στη διάγνωση και την παρακολούθηση ασθενών με CVST, αλλά τα αποτελέσματα έως τώρα δεν επαρκούν ώστε να το καθιερώσουν στην καθημερινή κλινική πράξη.¹⁵



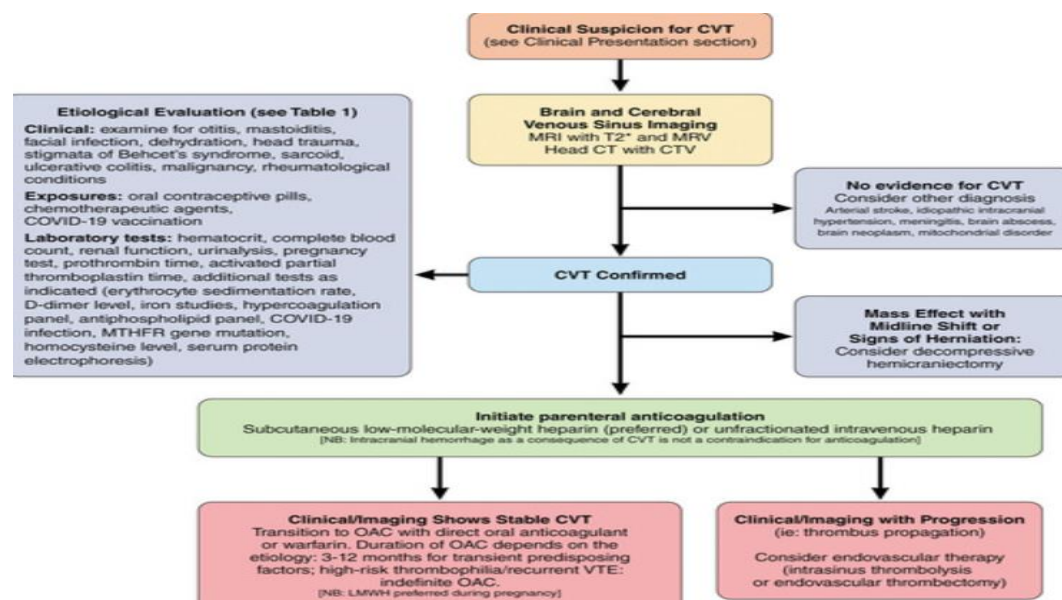
Case courtesy of Dr Jeremy Jones, Radiopaedia.org, rID: 32913

Εικόνα 8 , Ψηφιακή αγγειογραφία, πρόσθια και πλάγια όψη

10. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

10.1 Θεραπευτικοί στόχοι

Η θεραπεία της CVT, δεδομένης της συχνά καθυστερημένης διάγνωσης, πρέπει να ξεκινάει άμεσα, με σκοπό 1) τη διακοπή της εξέλιξης της θρόμβωσης, 2) την επανασηραγγοποίηση και 3) τη πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής.^{13,18,23} Πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια προκειμένου να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες, να χορηγείται η κατάλληλη αντιθρομβωτική αγωγή, να ρυθμίζεται επαρκώς η ενδοκράνια πίεση καθώς και να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά οι κατάστασεις που μπορεί να προκαλούνται λόγω της θρόμβωσης (π.χ. επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία) (Πίνακας 4).^{8,9}



Εικόνα 9 Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος σε ασθενή με πιθανή θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών Saprosnik G et al; Stroke. 2024²⁹

Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας έχει δημοσιεύσει τον πιο πρόσφατο αλγόριθμο διάγνωσης και θεραπείας της CVT. Σύμφωνα με αυτόν, σε κάθε ασθενή με υψηλή υποψία για θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και κόλπων εγκεφάλου, απαιτείται απεικονιστικός έλεγχος με υπολογιστική ή και μαγνητική τομογραφία. Σε περίπτωση που ο απεικονιστικός έλεγχος αποβεί αρνητικός, αναζητούνται διαφορετικές διαγνώσεις, όπως τα έμφρακτα

αρτηριακού σκέλους, οι λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος, τα νεοπλάσματα και η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση. Αν επιβεβαιωθεί η CVT, γίνεται αναζήτηση των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, είτε αυτοί αφορούν συστηματικό νόσημα, είτε εξωγενείς παράγοντες. Ακολουθώς, μελετάται η έκταση της θρόμβωσης και η παρουσία ή απουσία μετάθεσης μέσης γραμμής και λαμβάνονται αποφάσεις σχετικά με την αναγκαιότητα χειρουργικής παρέμβασης. Αν αποφασιστεί συντηρητική αντιμετώπιση, γίνεται έναρξη ηπαρίνης μη κλασματοποιημένης ή χαμηλού μοριακού βάρους και έπειτα, επί κλινικής και απεικονιστικής σταθερότητας, μετάβαση σε από του στόματος αντιπηκτική αγωγή. Η διάρκεια της χορηγούμενης θεραπείας εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα. Αν παρατηρηθεί επιδείνωση των ευρημάτων παρά τη χορηγούμενη αγωγή, ενδέχεται να επιχειρηθούν παρεμβάσεις ενδαγγειακές ή νευροχειρουργικές. (Εικόνα 9) ²⁹.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της CVT. Οι οδηγίες ακολουθούν το σύστημα GRADE, το οποίο αυξάνει την αντικειμενικότητα.¹⁴ Οι οδηγίες παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Curr Neurol Neurosci Rep	(2019) 19:74	Page 5 of 9	74
Table 2 Summary of CVT treatment, following the 2017 European Stroke Organization and European Academy of Neurology Guidelines [39••]			
Treatment	Recommendation		
Heparin in the acute phase	For, strong		
Low molecular weight heparin preferable to unfractionated heparin	For, weak		
Endovascular treatment	No recommendation		
Duration of oral anticoagulation 3–12 months	For, weak		
Direct oral anticoagulants	Against, weak		
Therapeutic lumbar puncture	No recommendation		
Acetazolamide to improve outcome	Against, weak		
Acetazolamide to improve headache or visual disturbances	No recommendation		
Steroids to improve outcome	Against, weak		
Steroids to treat associated Behcet's disease or other inflammatory diseases	For, weak		
Shunting to improve outcome in patients with parenchymal lesions with impending herniation	Against, weak		
Decompressive surgery to improve outcome in patients with parenchymal lesions with impending herniation	For, strong*		
Antiepileptics in patients with acute seizures and supratentorial lesions	For, weak		
Antiepileptic drugs in patients with remote seizures	No recommendation		
Low molecular weight heparin in CVT during pregnancy or puerperium	For, weak		
Not contraindicating further pregnancies	For, weak		
Low molecular weight heparin during subsequent pregnancies	For, weak		
Strong recommendation, based on moderate (e.g., low-quality randomized control trials (RCT)) or high-quality (e.g., high-quality RCT, meta-analysis of RCTs) information			
*Upgraded recommendation, based on balance of benefits and harms, values, and preferences of the patients			
Weak recommendation, based on very low (e.g., case series) or low-quality (e.g., case control and cohort studies) evidence			

Πίνακας 4 : Σύνοψη κατευθυντηρίων γραμμών του ESOE και της EAN. Τροποποίηση από Ferro JM et al Curr Neurol Neurosci Rep. 2019

10.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Η αντιμετώπιση της οξείας φάσης περιλαμβάνει μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH) και έπειτα από του στόματος ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (VKA) ή DOAC για 3-12 μήνες ή εφ'όρου ζωής επί ενδείξεων.^{19,21} Η έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει να είναι άμεση και να μην αναστέλλεται λόγω παρουσίας αιμορραγικών στοιχείων στον απεικονιστικό έλεγχο, καθώς σειρά τυχαιοποιημένων μελετών και μετα-αναλύσεων έχουν δείξει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ακόμα και σε αιμορραγίες.^{8,21} Μικρής κλίμακας μελέτες έδειξαν υπεροχή της αντιπηκτικής θεραπείας συγκριτικά με την ομάδα placebo όσον αφορά στην πρόγνωση των ατόμων με CVT.^{22,29} Σε μελέτες σύγκρισης μεταξύ UFH και LMWH, η δεύτερη φαίνεται να προκαλέσει μεγαλύτερη μείωση της θνητότητας χωρίς να ευθύνεται για μεγαλύτερο αριθμό αιμορραγικών συμβάντων.^{8,9,14} Η LMWH πρέπει να χορηγείται σε θεραπευτική δόση προσαρμοσμένη στο σωματικό βάρος του ασθενούς, δις ημερησίως, ενώ η UFH σε δόση με στόχο το διπλασιασμό του apTT.^{8,21} Όσον αφορά τη συνολική διάρκεια της θεραπείας, αυτή δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.^{8,9,21} Όταν η αιτία της CVT είναι γνωστή και έχει αντιμετωπιστεί, αρκεί η λήψη DOAC ή κουμαρινικών αντιπηκτικών για 3 μήνες συνολικά με στόχο INR 2-3.²⁹ Σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου η αιτία της θρόμβωσης δεν έχει χαρακτηριστεί και η CVT χαρακτηρίζεται ως 'ιδιοπαθής' συνιστάται αντιπηκτική θεραπεία για 6-12 μήνες.^{21,29} Τέλος, σε περιπτώσεις σοβαρής θρομβοφιλίας, ή όπου αναγνωρίζονται 2 ή περισσότερες προθρομβωτικές καταστάσεις ή αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, συνιστάται συνέχιση της αντιθρομβωτικής αγωγής εφ'όρου ζωής.^{14,21,29}

10.2.1 Θεραπεία με DOACS

Τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACS) έχουν ήδη αποδείξει την υπεροχή τους συγκριτικά με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά σε σχέση με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της συμπτωματικής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, λόγω της πιο προβλέψιμης φαρμακοκινητικής και των

καλύτερων αποτελεσμάτων σε μελέτες head-to-head.^{19,21,23} Η μελέτη RE-SPECT-CVT αποτελεί τη μόνη τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης μεταξύ βαρφαρίνης και νταμπιγκατράνης.²³ Η μελέτη αφορούσε 120 ασθενείς με CVT, έχοντας λάβει θεραπεία με UFH ή LMWH για τις πρώτες 5-15 ημέρες και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η εμφάνιση αιμορραγικού ή θρομβωτικού συμβάντος (είτε αυτό αφορούσε υποτροπή της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση κάτω άκρων, πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση σπλαγχνικής φλέβας). Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με CVT σχετιζόμενη με λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος, άτομα με ενεργό κακοήθεια, με ιστορικό μείζονος αιμορραγίας τους τελευταίους έξι μήνες και με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 και 5 ή υπό αιμοκάθαρση. Στη μελέτη αυτή συγκρίθηκε η βαρφαρίνη με στόχο INR 2-3 και η νταμπιγκατράνη 150mg δύο φορές την ημέρα. Το follow-up των ασθενών που συμμετείχαν διήρκεσε 25 εβδομάδες. Σε καμία από τις δύο ομάδες δεν υπήρξε θρομβωτικό συμβάν, ενώ υπήρξε μία μείζων αιμορραγία στην ομάδα της νταμπιγκατράνης σε σύγκριση με δύο μείζονες αιμορραγίες στην ομάδα της βαρφαρίνης. Η μελέτη αντιμετώπισε δυσκολίες στο να αναδείξει την υπεροχή της νταμπιγκατράνης λόγω μικρού δείγματος και χαμηλής επίπτωσης θρόμβωσης και αιμορραγίας.^{19,23} Πολλές άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις παρέχουν αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των DOACS στη CVT, με υπεροχή στα ποσοστά επανασηραγγοποίησης.^{19,21,23} Καθώς ελάχιστες είναι οι μελέτες όπου τα DOACS χορηγούνται από την οξεία φάση της θρόμβωσης, συνιστάται πάντα η έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής με UFH ή LMWH²⁹. Σε έτερη μελέτη με 117, από Connor et al, έγινε σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ σε παιδιά με CVT υπό αρχική αγωγή με UFH ή LMWH⁴². Κριτήρια αποκλεισμού, ασθενείς με αιμορραγία ή αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο, νεφρική ανεπάρκεια σταδίου 4 ή 5. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο και πάλι υπήρξε η συμπτωματική υποτροπή CVT, η εμφάνιση θρόμβωσης εν τω βάθει φλεβών των κάτω άκρων, σπλαγχνικών φλεβών, σφαγιτίδων, η πνευμονική εμβολή και η θρόμβωση σχετιζόμενη με καθετήρες καθώς και η αιμορραγία. Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης δεν παρατηρήθηκε θρομβωτικό ή αιμορραγικό συμβάν, ενώ στην ομάδα του VKA υπήρξε ένα θρομβωτικό επεισόδιο και μία μείζων αιμορραγία. Όσον αφορά

στη λύση του θρόμβου στο follow-up, αυτή δεν εμφάνισε διαφορές στις δύο ομάδες.²⁸ Τέλος, άλλη σημαντική μελέτη, είναι η ACTION-CVT²², μία πολυκεντρική παγκόσμια αναδρομική κοορτή με 845 ασθενείς σε περίοδο πέντε ετών (2015-2020). 33% των ασθενών έλαβαν μόνο DOACS (τα 2/3 αυτών απιξαμπάνη), 51,8% έλαβαν μόνο VKA και ένα 15,1% έλαβε και τα δύο σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο υπήρξε η υποτροπή της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών ή η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν ηπίως περισσότερα στην ομάδα των VKA (5,87/100patient-years έναντι 5,26/100patient-years), όπως και οι αιμορραγίες. Τα ποσοστά επανασηραγγοποίησης και θνητότητας ήταν παρόμοια.^{22,23} Και σε αυτή τη μελέτη τα συμπεράσματα ήταν περιορισμένα λόγω της αναδρομικής μορφής της μελέτης και του μικρότερου αριθμού ασθενών που έλαβαν DOACS σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν VKA. Άλλη μελέτη που αξίζει να σημειωθεί είναι η συστηματική ανασκόπηση από Nepal et al¹⁹, όπου έδειξε παρόμοια αποτελέσματα στις ομάδες των VKA και των DOACS. Η πιο πρόσφατη μελέτη, η τυχαιοποιημένη SECRET, η οποία βρίσκεται στη φάση 2 αναμένεται. Όπως φαίνεται από όλα τα παραπάνω, η χρήση των DOACS στους ασθενείς με CVT είναι ένα πεδίο που κερδίζει όλο και περισσότερο ενδιαφέρον λόγω της διαδεδομένης πλέον χρήσης τους.^{19,20,21,29} Πρόσφατα, τα DOACs προστέθηκαν στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας, ενώ αναμένονται μελέτες με μεγαλύτερο όγκο ασθενών προκειμένου να αναδειχθούν περισσότερα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

10.3 Χειρουργική αντιμετώπιση

10.3.1 Ενδαγγειακή παρέμβαση – θρομβόλυση ή θρομβεκτομή

Η ενδαγγειακή θεραπεία της θρόμβωσης φλεβωδών κόλπων χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με κλινική επιδείνωση παρά την ενδεχόμενη αντιπηκτική αγωγή.^{1,24} Οι ενδαγγειακές μέθοδοι περιλαμβάνουν τη θρομβόλυση με άμεσο καθετηριασμό του αγγείου, θρομβεκτομή με τη βοήθεια μπαλονιού, αναρρόφησης ή με ενδοπρόθεση ανάκτησης του θρόμβου.^{3,24} Όλες οι παραπάνω μέθοδοι έχουν μελετηθεί και παρουσιάζουν

μεγάλη ποικιλία στα ποσοστά επιτυχίας και επανασηραγγοποίησης, ενώ η θρομβεκτομή έχει φανεί πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη θρομβόλυση^{1,14}. Τα δεδομένα σε κάθε περίπτωση δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων λόγω μικρού αριθμού μελετών, ενώ μελέτες που προσπάθησαν να συγκρίνουν τη συντηρητική με την ενδαγγειακή αντιμετώπιση έληξαν πρώιμα για ηθικούς λόγους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη TO-ACT (Thrombolysis Or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis)²⁴. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες με απεικονιστικά επιβεβαιωμένη θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών ή κόλπων με τουλάχιστον έναν παράγοντα για κακή πρόγνωση, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα που έλαβε συντηρητική αντιμετώπιση βάσει οδηγιών και σε ομάδα όπου επιχειρήθηκε ενδαγγειακή παρέμβαση. Πριν η μελέτη διακοπεί, δε φάνηκε βελτίωση στην έκβαση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ενδαγγειακή αντιμετώπιση, παρόλα αυτά χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να οδηγηθούμε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα.³

10.3.2 Νευροχειρουργική παρέμβαση – αποσυμπιεστική κρανιεκτομή

Όπως ειπώθηκε παραπάνω, σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζονται με βαριά κλινική εικόνα και δείκτες για πτωχή πρόγνωση, δεν ανταποκρίνονται όπως αναμένεται ή εμφανίζουν ακόμα και ραγδαία επιδείνωση ή αυξημένες πιθανότητες για επικείμενο εγκολεασμό, η νευροχειρουργική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει το προσδόκιμο.^{1,27} Η αποσυμπιεστική κρανιεκτομή (DC-Decompressive Craniectomy) έχει αποδειχθεί μείζονος σημασίας τόσο για την επιβίωση όσο και για το μικρότερο ποσοστό αναπηρίας σε ασθενείς με μεγάλη ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία ως απότοκο της θρόμβωσης, σε φαινόμενο μάζας με μετάθεση μέσης γραμμής, σε κλινική και απεικονιστική επιδείνωση παρά την αντιπηξία.^{1,26} Όπως και στην ενδαγγειακή προσπέλαση, έτσι και εδώ τα δεδομένα προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης και ανασκοπήσεις με ποικιλία αποτελεσμάτων, ενώ δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για λόγους ηθικής. Στη μελέτη Theaudin et al²⁷, συμπεριλήφθηκαν 12 ασθενείς με έκπτωση επιπέδου συνείδησης, μυδρίαση ή

απεικονιστικά στοιχεία επικείμενου εγκελευασμού. Στους 4 ασθενείς δεν επιχειρήθηκε κάποια παρέμβαση και όλοι τους κατέληξαν. Από τους υπόλοιπους 8 που υπεβλήθησαν σε αποσυμπιεστική κρανιεκτομή, οι 7 επέζησαν και μάλιστα οι 6 από αυτούς χωρίς κάποια μορφή αναπηρίας σε follow up 23μηνών (mRS 0-1). Καλά αποτελέσματα φάνηκαν επίσης από τη συστηματική ανασκόπηση των Coutinho et al. με 12 ασθενείς που εμφάνισαν πάρεση 3^{ης} συζυγίας σχετιζόμενη με αιμορραγία ή εγκεφαλικό οίδημα με 11/13 να εμφανίζουν καλό αποτέλεσμα στο follow-up (mRS <3) καθώς και με τους Zhang et. Al¹ σε ενδοπαρεγχυματικές αιμορραγίες λόγω CVT, όπου 57% στην παρακολούθηση των έξι μηνών παρουσιάζαν καλή κλινική εικόνα με mRS 0-2.¹ Άλλες μελέτες, όπως Aaron et. Al²⁶, Ferro et. Al²⁸, καθώς και Vivakaran et. Al²⁵, έδειξαν εξίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο όσον αφορά στην επιβίωση αλλά και στη μείωση του ποσοστού της αναπηρίας. Μία από τις σημαντικότερες μελέτες, η DECOMPRESS²⁶, μία κοορτή που παρουσιάστηκε στο 7^ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο του Οργανισμού Εγκεφαλικών, παρουσίασε δεδομένα σύμφωνα με τα οποία 2/3 ασθενείς που υποβάλλεται σε αποσυμπιεστική κρανιεκτομή επιβιώνει του πρώτου χρόνου μετά την επέμβαση ενώ 1/3 είναι ανεξάρτητος στην καθημερινότητά του με ένα mRS 0-2. Εντούτοις, έδειξε καλύτερα αποτελέσματα στην αποσυμπιεστική κρανιεκτομή λόγω εμφράκτων μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Φάνηκε λοιπόν, πως ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που επιλέγονται για να υποβληθούν σε νευροχειρουργική παρέμβαση λόγω κλινικών ή απεικονιστικών χαρακτηριστικών επωφελείται από αυτή την παρέμβαση, και μάλιστα αυτή η παραδοχή υποστηρίχθηκε τόσο από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία²⁹ την Αμερικάνικη Εταιρεία Εγκεφαλικών, όσο και από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εγκεφαλικών και την Ευρωπαϊκή Νευρολογική Ακαδημία²⁸. Η απόφαση για το αν θα υποβληθεί ο ασθενής ή όχι σε DC πρέπει να εξατομικεύεται, καθώς τα κριτήρια ακόμα δεν είναι σαφή.^{26,28} Ασάφεια υπάρχει επίσης σχετικά με τη βέλτιστη χρονική στιγμή για να επιτευχθεί η παρέμβαση, όπου τα δεδομένα αντικρούονται. Σύμφωνα με Zhang et. Al και Aaron et.al^{25,26}, η καθυστέρηση της έναρξης του χειρουργείου είναι πτωχός προγνωστικός παράγοντας, ενώ οι Vivakaran et.al²⁵ δεν υποστηρίζουν αυτή την παραδοχή. Τέλος, πληροφορίες από τη μελέτη των Raza et.al^{25,26}, υποστηρίζουν πως η καλύτερη στιγμή για την

παρέμβαση είναι όσο οι κόρες παραμένουν ομότιμα αντιδρώσες. Αναλόγως με τη θέση της θρόμβωσης, επιχειρούνται διαφορετικές τεχνικές και προσπελάσεις κατά την επέμβαση αποσυμπιεστικής κρανιεκτομής^{1,26,27}, ενώ η κλασσική τεχνική περιλαμβάνει τη διάνοιξη της σκληράς μήνιγγας, ενίοτε την παροχέτευση του αιματώματος και την τελική αποκατάσταση σε δεύτερο χρόνο με τη μείωση του οιδήματος¹. Όσον αφορά στην επανέναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μετά το χειρουργείο, ούτε οι ευρωπαϊκές ούτε οι αμερικάνικες οδηγίες δίνουν σαφές χρονικό περιθώριο. Ο χρόνος επανέναρξης κυμαίνεται από 12 ώρες έως 8 ημέρες μετεγχειρητικά και η απόφαση αυτή σε κάθε περίπτωση εξατομικεύεται.^{1,27}

10.4 Αντιμετώπιση ενδοκράνιας υπέρτασης

Είναι γνωστό πως η ενδοκράνια υπέρταση μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθώς βλάβη στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και στις δομές του.^{1,2,9} Έτσι, παρά την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή με αντιπηκτικά, πολλές φορές πρέπει η θεραπευτική αγωγή να περιλαμβάνει και επιπρόσθετα μέτρα ώστε να διασφαλίζεται η φυσιολογική ενδοκράνια πίεση.^{8,9} Πέραν της αποσυμπιεστικής κρανιεκτομής που αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να χορηγηθεί ακεταζολαμίδη^{9,29}, της οικογένειας των διουρητικών και των αναστολέων καρβονικής ανυδράσης, που λειτουργεί μειώνοντας την ποσότητα ιόντων υδρογόνου και όξινου ανθρακικού άλατος^{3,28}. Σε οξείες φάσης της θρόμβωσης όπου εμφανίζεται εγκεφαλικό οίδημα, χορηγούνται υπέρτονα υγρά ή μαννιτόλη.²⁸ Περνώντας σε πιο παρεμβατικές μεθόδους, αναφέρονται η θεραπευτική οσφυονωτιαία παρακέντηση και η κοιλιοπεριτοναϊκή παροχέτευση.^{9,28}

11. ΠΡΟΓΝΩΣΗ

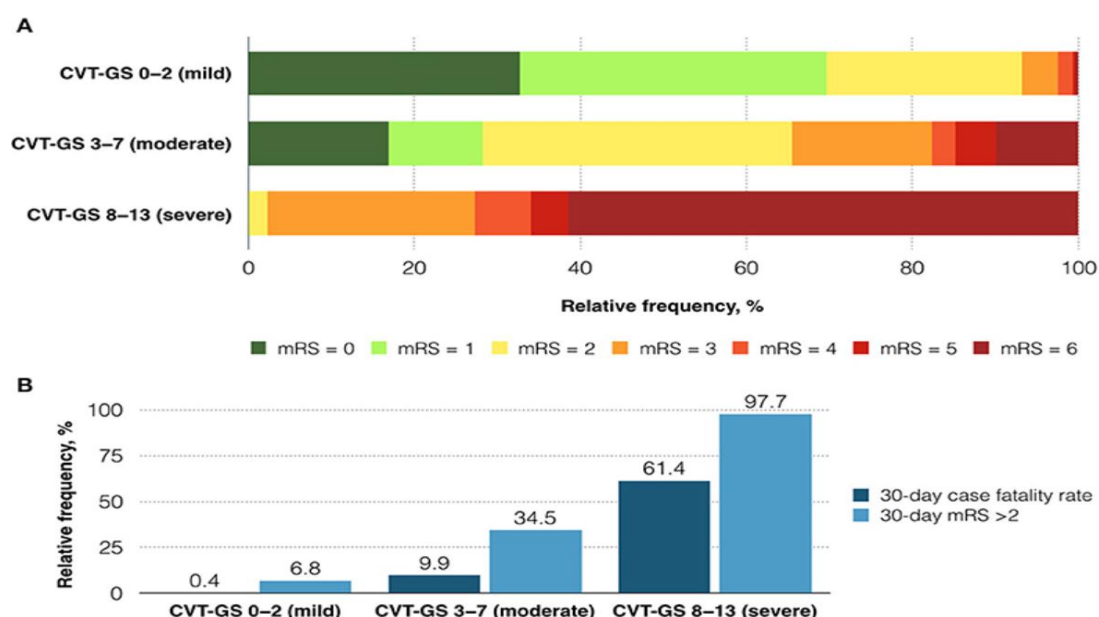
Μεγάλες μελέτες παρατήρησης έχουν αναδείξει ένα ποσοστό θανάτου ή αναπηρίας, το οποίο ανέρχεται στο 10-15%.^{2,29} Για την ποσοτικοποίηση του βαθμού της αναπηρίας, χρησιμοποιείται η παγκόσμια τροποποιημένη κλίμακα του Rankin (Modified Rankin Scale), η οποία συγκρίνει την ικανότητα του ατόμου να ανταπεξέλθει με ανεξαρτησία ή όχι σε δραστηριότητες που είχε προ του εγκεφαλικού επεισοδίου.^{29,30} Η κλίμακα αυτή αναπτύχθηκε στη Σκωτία το 1957 και τροποποιήθηκε, αποκτώντας την τελική της μορφή το 1988.

Rankin Grade	Description
0	No symptoms
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and <u>activities</u>
2	Slight disability: unable to carry out all previous <u>activities</u> but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help, but *able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention

Πίνακας 5 - Modified Rankin Scale

Παρόλο που η πλειοψηφία των επιζώντων φαίνεται να μην αντιμετωπίζουν σοβαρή αναπηρία^{2,30}, εντούτοις αναδρομικές μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά άλλων συμπτωμάτων, όπως το άλγος, η κόπωση, η μείωση της εγρήγορσης, τα οποία εμποδίζουν τουλάχιστον τους μισούς ασθενείς να επιστρέψουν έγκαιρα και ανεπίπλεκτα στην εργασία τους.^{2,7,29}

Προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται συχνά με χειρότερη πρόγνωση είναι η μεγάλη ηλικία, το αρρεν φύλο, η έκπτωση επιπέδου συνείδησης και το κώμα, η ενδοκράνια αιμορραγία, το μέγεθος της βλάβης, η λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος και η ενεργός κακοήθεια.^{29,30} Έχουν αναπτυχθεί σκορ, τα οποία έχουν δομηθεί για να προβλέψουν τόσο τη θνητότητα εντός των πρώτων 30 ημερών, αλλά τη συνολική θνητότητα και σοβαρή αναπηρία . Το πρώτο σκορ (2009)³³, στηριζόμενο πάνω στην μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από Ferro et.al (ISVT)², *ISVT score* (0-9)³³ αξιολόγησε παράγοντες όπως κακοήθεια, κώμα, θρόμβωση εν τω βάθει φλεβικού συστήματος εγκεφάλου, αρρεν φύλο, ενδοκράνια αιμορραγία και αν βρέθηκε να έχει μεγάλη ευαισθησία στο να αναγνωρίζει τους ασθενείς υψηλού ρίσκου, είχε χαμηλή ειδικότητα.^{29,30,33} Η μελέτη από Barboza et.al³², θέσπισε το *CVT-GS* σκορ (2018) , με εύρος βαθμολογίας από 0-13, με τους ασθενείς που συγκέντρωναν τους περισσότερους βαθμούς να έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση στις 30 ημέρες.



Εικόνα 10, CVT-GS score για πρόβλεψη θνητότητας ή σοβαρής αναπηρίας εντός 30 ημερών από τη διάγνωση³² Barboza MA et al, *Front Neurol.* 2018 Oct 22

Οι παράγοντες που μελετήθηκαν για την δημιουργία αυτού του σκορ ήταν το μέγεθος της αλλοίωσης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα >δεκατοστά (3 βαθμοί) , η παρουσία κλινικά σημείου Babinski αμφοτερόπλευρα (3 βαθμοί), το αρρεν

φύλο (2 βαθμοί), η παρεγχυματική αιμορραγία (2 βαθμοί) και το επίπεδο συνείδησης (κώμα: 3 βαθμοί, stupor : 2 βαθμοί, υπνηλία : 1 βαθμός και εγρήγορση : 0 βαθμοί) . Ως αποτέλεσμα, οι κατηγορίες διαμορφώθηκαν ως εξής : μικρού κινδύνου (0-2 βαθμοί- 1,1% θνητότητα στις 30 ημέρες), μέτριου κινδύνου (3-7 βαθμοί – 19,6% θνητότητα στις 30 ημέρες) και υψηλού κινδύνου (8-13 βαθμοί, 61,4% θνητότητα στις 30 ημέρες) . Το σκορ CVT-GS φάνηκε να να μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια της τάξης του 91,6% τη θνητότητα στις 30 πρώτες ημέρες και με ακρίβεια 85,3% τη σοβαρή αναπηρία, όπως φαίνεται στον πίνακα 6.^{32,33} Συγκρινόμενη με το προγενέστερο ISVT-RS, το CVT-GS φάνηκε να υπολογίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη θνητότητα στις πρώτες 30 ημέρες. (Πίνακας 7)

Variable	HR	95% CI	P-value
30-DAY MORTALITY			
Parenchymal lesion size > 6 cm	3.144	1.493–6.622	0.003
Bilateral Babinski signs	2.677	1.184–6.057	0.018
Male gender	2.277	1.030–5.036	0.042
Parenchymal hemorrhage	2.161	1.027–4.548	0.043
Level of consciousness*	1.923	1.334–2.773	<0.001
30-DAY mRS > 2			
Parenchymal lesion size > 6 cm	1.278	1.109–1.471	0.001
Bilateral Babinski signs	1.287	1.099–1.508	0.002
Male gender	1.366	1.076–1.734	0.010
Parenchymal hemorrhage	1.449	1.193–1.760	0.030
Level of consciousness*	1.618	1.260–2.079	<0.001

*CI, confidence interval; HR, hazard ratio. *Models adjusted for patients' age, diagnosis delay, etiology, clinical features, venous system localization (superficial, deep or mixed), and treatment (anticoagulation, surgery). Hazard ratios for each of the following consciousness levels: awake and alert, somnolence, stupor, and coma. Only variables significantly associated with the two study outcomes are included in the final steps of the models.*

Πίνακας 6 Ακρίβεια στην πρόβλεψη θνητότητας και σοβαρής αναπηρίας βάσει του CVT-GS score ³²

Barboza MA et al, Front Neurol. 2018 Oct 22

Το σκορ IN-REnASC³¹ (2022) χρησιμοποίησε εννέα παράγοντες: την ενδοκράνια αιμορραγία (1 βαθμός), τη μαύρη φυλή (3 βαθμοί) τη βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου βάσει κλίμακας NIHSS (2 βαθμοί για NIHSS 1-10, 4 βαθμοί για NIHSS 11-20, 6 βαθμοί για NIHSS 21-30 και 8 βαθμοί για NIHSS >30), την εγκεφαλοπάθεια ή το κώμα κατά την προσέλευση (4βαθμοί) , την ηλικία >50ετών (3 βαθμοί), αναιμία (αιμοσφαιρίνη<12mg/dl – 2 βαθμοί), χρήση ουσιών (4 βαθμοί), τιμή κρεατινίνης (>1mg/dl – 2 βαθμοί) και την ενεργό κακοήθεια (10βαθμοί). Το εν λόγω σκορ χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη δυσμενούς κλινικού αποτελέσματος (θάνατος ή σοβαρή αναπηρία) στις 90 ημέρες και αποδείχθηκε περισσότερο ακριβές σε σχέση με το ISCVT-RS. Η πιθανότητα για όσους είχαν χαμηλό REnASC <10 ήταν 5,1%, για μέτριο REnASC > ή = 10 και <20 ήταν 38,8% και για αυτούς με υψηλό σκορ > ή = 20, η πιθανότητα ήταν 90%.



[Figure 3.](#)

Distribution of scores on the modified Rankin Scale (mRS) at 90 days according to IN-REnASC risk groups.

Εικόνα 11, Κατανομή των MRS στις 90 ημέρες σύμφωνα με το IN-REnASC score³¹

Klein P ,J Stroke. 2022

Prognostic variable	ISCVT-RS (Risk score range: 0–9 points)	CVT-GS (Risk score range: 0–13 points)
RISK SCORING		
Malignancy	2	–
Coma	2	–
Thrombosis of the deep venous system	2	–
Mental status disturbance	1	–
Male gender	1	–
Parenchymal hemorrhage	1	–
RISK SCORING		
Parenchymal lesion size > 6 cm	–	3
Bilateral Babinski signs	–	3
Male gender	–	2
Parenchymal hemorrhage	–	2
Level of consciousness		
Awake and alert	–	0
Somnolence	–	1
Stupor	–	2
Coma	–	3
30-DAY MORTALITY[‡]		
Sensitivity (95% CI)	0.476 (0.334–0.623)	0.714 (0.564–0.828)
Specificity (95% CI)	0.887 (0.853–0.914)	0.929 (0.901–0.95)
c-statistic (95% CI)	0.913 (0.866–0.959)	0.786 (0.715–0.856)
J-statistic (95% CI)	0.501 (0.359–0.624)	0.620 (0.481–0.727)
PPV (95% CI)	0.294 (0.199–0.411)	0.500 (0.377–0.623)
NPV (95% CI)	0.945 (0.918–0.963)	0.971 (0.949–0.983)
LR+ (95% CI)	4.216 (2.786–6.38)	10.119 (6.821–15.012)
LR– (95% CI)	0.591 (0.442–0.789)	0.307 (0.19–0.496)
30-DAY mRS > 2[‡]		
Sensitivity (95% CI)	0.667 (0.564–0.755)	0.700 (0.599–0.785)
Specificity (95% CI)	0.814 (0.757–0.860)	0.867 (0.817–0.905)
c-statistic (95% CI)	0.828 (0.778–0.877)	0.707 (0.651–0.763)
J-statistic (95% CI)	0.498 (0.319–0.744)	0.590 (0.461–0.701)
PPV (95% CI)	0.594 (0.497–0.685)	0.677 (0.577–0.764)
NPV (95% CI)	0.856 (0.802–0.898)	0.879 (0.830–0.915)
LR+ (95% CI)	3.580 (2.620–4.890)	5.270 (3.680–7.560)
LR– (95% CI)	0.410 (0.300–0.550)	0.350 (0.250–0.480)

CI, confidence interval; CVT, cerebral venous thrombosis; HR, hazard ratio.

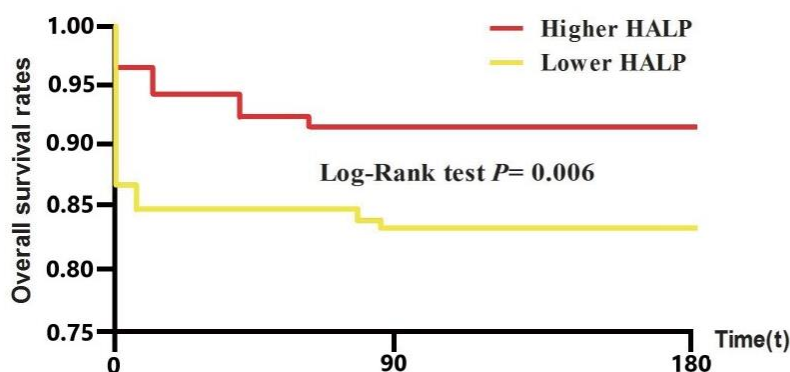
[‡]Prognostic performance with the actual median cut-off of 3 points for ISCVT-RS and of 6 points for CVT-GS. ISCVT-RS has a possible scoring range from 0 to 9 points; however, neither in the derivation and validation cohorts nor in the present study did a single patient score > 6 points, and hence, the actual median cut-off score for ISCVT-RS is 3 instead of 6.

Πίνακας 7, Σύγκριση ISCVT-score και CVT-GS στον υπολογισμό θνητότητας ή σοβαρής αναπηρίας στις πρώτες 30 ημέρες ³¹, Klein P, J Stroke 2022

Όσον αφορά σε πιο πρόσφατα σκορ, θα γίνει αναφορά στο SI₂NCAL₂C.(2023)³⁴ Η μελέτη που το καθιέρωσε, είχε ως σκοπό τη δημιουργία ενός σκορ που θα μπορούσε ένα χρησιμοποιηθεί εύκολα στην καθημερινή κλινική πράξη προκειμένου να υπολογιστεί ο κίνδυνος θανάτου ή σοβαρής αναπηρίας ήδη από τις πρώτες ημέρες της νοσηλείας. Η επιλογή των παραμέτρων που επιλέχθηκαν στηρίχτηκαν στα προηγούμενα σκορ που είχαν αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί.^{30,31,32,33} Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν η ανάπτυξη δύο μοντέλων για την πρόβλεψη της σοβαρής αναπηρίας ή του θανάτου στους 6 μήνες και της θνητότητας στις 30 ημέρες και στον ένα χρόνο μετά τη CVT. Σε αντίθεση με τις μελέτες που θέσπισαν τα προηγούμενα σκορ, η συγκεκριμένη αποτέλεσε μία μεγάλη μελέτη σειράς με μεγάλο αριθμό ασθενών από 13 διαφορετικές χώρες, οι συνιστώσες που μελετώνται είναι διακριτές και διαθέσιμες στην κλινική πράξη, χωρίς ανάγκη για περαιτέρω δοκιμασίες ή έλεγχο.³⁴ Το σκορ περιλαμβάνει, όπως και τα προαναφερθέντα την εγκεφαλική αιμορραγία, το κώμα, παραμέτρους όπως η λοχεία ή η ορμονοθεραπεία ή λήψη αντισυλληπτικών, η λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος, την εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία, την ενεργό κακοήθεια, την ηλικία, καθώς και για πρώτη φορά, την τιμή αιμοσφαιρίνης και σακχάρου αίματος. Οι χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης και οι υψηλές τιμές σακχάρου κατά την εισαγωγή σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Συνολικά το σκορ SI₂NCAL₂C έχει επιδείξει καλά αποτελέσματα στην πρόγνωση κακής έκβασης στους 6 μήνες και θνητότητας στις πρώτες 30 ημέρες καθώς και 1 χρόνο μετά, ενώ φαίνεται να είναι αρκετό ώστε να καθοδηγήσει μελλοντικές έρευνες. Να σημειωθεί, παρόλα αυτά πως το σκορ ακόμα χρήζει τροποποιήσεων και περαιτέρω ελέγχου.³⁴

Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, το εργαλείο HALP³⁵ (Hemoglobin, Albumin, Lymphocytes, Platelets), το οποίο αποτελείται από το γινόμενο των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, αλβουμίνης, λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων, φάνηκε να έχει θέση ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στους ασθενείς με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών. Σύμφωνα με την προηγούμενη βιβλιογραφία, ο υπολογισμός αυτών των παραγόντων είχε μελετηθεί μέχρι σήμερα ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια^{2,3,14} καθώς και σε ορισμένες

κακοήθειες, με καλά αποτελέσματα. Η αύξηση του HALP φάνηκε να σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Σε κάθε περίπτωση, χρειάζονται πολλές πολυκεντρικές μελέτες ώστε να μελετηθεί επαρκώς η χρήση του στην κλινική πράξη.³⁵



Εικόνα 12, Καμπύλη Kaplan- Meier, συσχέτιση υψηλότερων ρυθμών HALP με αυξημένα ποσοστά.³⁴ Li S,et al. J Atheroscler Thromb. 2023

12. CVT ΣΕ ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

12.1 Λοίμωξη Covid-19

Οι λοιμώξεις προδιαθέτουν σε αρτηριακά και φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα, όπως εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Τα τελευταία χρόνια, λόγω της πανδημίας του SARS-COV-2 μελετήθηκε εκτενώς η συσχέτιση της λοίμωξης Covid-19 με θρομβοεμβολές.^{36,37} Αυτές μπορούν να συμβούν τόσο και κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων της ιογενούς λοίμωξης αλλά και με το πέρας αυτών.³⁶ Μία μελέτη από τη Wuhan ανέδειξε επίπτωση εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης 21% ανάμεσα σε ασθενείς που νοσούσαν με Covid-19, ενώ σε άλλες μελέτες έγινε λόγος για αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και δ-διμερών. Η πρώτη αναφορά για περιστατικό CVT σε ασθενή με Covid-19 έγινε από τους Hughes et. al και έκτοτε έχουν αναφερθεί αρκετά

περιστατικά.³⁶ Σε μία αναδρομική μελέτη σειράς που συμπεριέλαβε πάνω από 500.000 ασθενείς με covid-19, η επίπτωση της CVT 2 εβδομάδες μετά τη διάγνωση ήταν 42,8/10⁶ άτομα, τριπλάσια από αυτή προ πανδημίας.^{29,38} Η κλινική εικόνα δε διαφοροποιείται, με την κεφαλαλγία να είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα, ενώ οι επιληπτικές κρίσεις, η εστιακή νευρολογική σημειολογία και οι οπτικές διαταραχές ακολουθούν.¹⁸ Η θεραπεία παραμένει επίσης αμετάβλητη, με την UFH ή την LMWH να χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση της θρόμβωσης και να ακολουθεί θεραπεία με VKA ή DOACs, παρόλα αυτά η θνητότητα φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στους covid ασθενείς³⁷, πιθανώς λόγω υπερπηκτικότητας ή λόγω της σοβαρότητας της λοίμωξης γενικότερα. Ως προς τη παθοφυσιολογική εξήγηση αυτής της συσχέτισης της Covid-19 λοίμωξης και της αυξημένης επίπτωσης θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συγκεκριμένη της CVT έχουν γίνει αρκετές μελέτες. Σημαντικός μηχανισμός είναι η σύνδεση του Sars-Cov-2 με τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης που εκφράζεται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός το οποίο οδηγεί αναπόφευκτα σε άμεση ενδοθηλιακή βλάβη, η καταιγίδα κυτταροκινών, η αύξηση της IL-6 και η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων⁴¹, η οποία μεταφράζεται ως αυξημένη προσκόλληση και συσσωμάτωση τους. Τα αυξημένα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενδέχεται επίσης να παίζουν ρόλο, καθώς βρέθηκαν αυξημένα σε ασθενείς με λοίμωξη covid-19 και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.^{40,41} Τέλος, η υποξία, συχνό εύρημα σε covid-19 νοσούντες, ιδιαίτερα σε μονάδες εντατικής θεραπείας, μπορεί από μόνη της να συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα του αίματος και στην εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.^{36,37}

Σημειώνεται πως δε βρέθηκε στη βιβλιογραφία συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της Covid λοίμωξης και την επίπτωση της cvt, καθώς η τελευταία εμφανίστηκε τόσο σε βαρέως πάσχοντες όσο και σε άτομα με ήπια συμπτωματολογία.³⁶ Πολλές από τις γνώσεις που έχουμε αποκομίσει όσον αφορά στη σύνδεση Covid-19 λοίμωξης και CVT απορρέουν από τη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Baldini et.al³⁷, η οποία αφορούσε 57 ασθενείς με CVT από 28 διαφορετικές χώρες. Η μέση ηλικία ήταν τα 53,4 έτη και αφορούσε εξίσου γυναίκες και άνδρες. Το χρονικό διάστημα μεταξύ εμφάνισης αναπνευστικών συμπτωμάτων και συμπτωμάτων

CVT κυμαινόταν μεταξύ 0-47 ημερών. Η πιο συχνή θέση θρόμβωσης ήταν ο εγκάρσιος κόλπος, με τον σιγμοειδή και των άνω οβελιαίο να ακολουθούν, ενώ παρατηρήθηκε και θρόμβωση πολλαπλών κόλπων. Στο 42% των ασθενών παρατηρήθηκαν αιμορραγικές εστίες (μεγαλύτερο ποσοστό από ότι στο γενικό πληθυσμό) και σημειώνεται πως παρόλο που το 95% των ασθενών έλαβε αντιπηκτική θεραπεία, υπήρξε θνητότητα της τάξης του 40% εντός της νοσηλείας.³⁷ Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε γνωστό ιστορικό θρομβοφιλίας ή προηγούμενο επεισόδιο φλεβικής θρόμβωσης. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί το 'long-covid syndrome', δηλαδή το σύνδρομο που παρατηρήθηκε σε άτομα τα οποία νόσησαν από Covid-19 λοίμωξη και εμφάνισαν παρατεταμένης διάρκειας φλεγμονώδεις διαταραχές και συμπτώματα, το οποίο φάνηκε να αποτέλεσε προθρομβωτική κατάσταση.^{36,39} Όσον αφορά στην πρόγνωση, μία ασιατική ανασκόπηση αναφέρει θνητότητα σε ασθενείς με CVT και Covid λοίμωξη στο 45,5%, 4-5 φορές μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς με CVT χωρίς Covid λοίμωξη.^{36,37,38}

12.2 Εμβολιασμός κατά του SARS-COV-2 – Σύνδρομο VITT

Με την έναρξη του εμβολιαστικού προγράμματος σε Ευρώπη και Αμερική το 2021, ένα νέο κλινικό σύνδρομο αναδείχθηκε και συνδέθηκε με τα εμβόλια ιϊκού φορέα, τα ChAd0x1 Covid-19 της Astra Zeneca / Oxford και Ad26.COV2.S Covid 19 της Johnson & Johnson.³⁹ Το σύνδρομο ονομάστηκε VITT, από τα αρχικά Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia και αφορά κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται ως θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως θρόμβωση φλεβωδών κόλπων, πυλαίας, το οποίο σχετίζεται εργαστηριακά με μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων και αυξημένη τιμή δ-διμερών.^{29,38} Παθοφυσιολογικά και κλινικά τείνει να μοιάσει το σύνδρομο θρομβοπενίας από ηπαρίνη (HIT), με μόνη διαφορά τον εκλυτικό παράγοντα. Παρόλα αυτά, η παρουσία anti-PF4 συμπλόκων με την ηπαρίνη στον ορό ατόμων με VITT, μαρτυρούν ομοιότητα στους μηχανισμούς των δύο κλινικών συνδρόμων.^{37,40} Στο HIT, η ηπαρίνη συνδέεται με τα PF4 και δημιουργεί ένα

αντιγόνο που πυροδοτεί IgG αυτοαντισώματα, τα οποία προκαλούν ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, οδηγώντας σε θρομβωτικά επεισόδια. Στο VITT, φαίνεται πως ιϊκά σωματίδια ενώνονται με τα PF4 αντί για ηπαρίνη.⁴¹ Το γεγονός ότι το VITT παρατηρήθηκε μετά από εμβολιασμό με τα εμβόλια ιϊκού φορέα, μαρτυρά πως τα εν λόγω αντισώματα δε δρουν έναντι της πρωτεΐνης spike του SARS-COV-2 αλλά έναντι του ιϊκού φορέα.^{40,41}

Το σύνδρομο VITT σχετίστηκε από νωρίς με αυξημένη θνητότητα και απαιτεί πολύπλευρη ιατρική φροντίδα και αυξημένη επαγρύπνηση προκειμένου να αντιμετωπιστεί έγκαιρα και ορθά. Δύο σημαντικές μελέτες, μας παρέχουν σημαντικές πληροφορίες. Η συστηματική ανασκόπηση από Bilotta et al³⁸, παρατήρησε 58 ασθενείς 21-77 ετών κυρίως γυναίκες, οι οποίες εμφάνισαν ως κύριο σύμπτωμα την κεφαλαλγία 7-16 ημέρες μετά τον εμβολιασμό τους με AZ και διαγνώστηκαν με CVT. Εργαστηριακά παρατηρήθηκε θρομβοπενία της τάξης του $5000-49200 \times 10^9/L$ και από τον ορό τους απομονώθηκαν anti-PF4 αντισώματα σε ποσοστό 93%, ενώ ο θάνατος ήταν συχνή έκβαση. Άλλη μία συστηματική ανασκόπηση, αυτή τη φορά από Mariam et. Al^{38,40}, συμπεριέλαβε 54 άτομα, κυρίως γυναίκες, το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων είχε λάβει εμβολιασμό με το σκεύασμα AZ και ένα μικρότερο ποσοστό με το J&J, οι οποίες επίσης παρουσιάστηκαν 4-19 ημέρες μετά τον εμβολιασμό τους με κεφαλαλγία, μέσο όρο αιμοπεταλίων $39.000 \times 10^9/L$, αυξημένα δ-διμερή σε 35 από αυτές και anti-PF4 αντισώματα σε 27. 21 από τους 54 ασθενείς απεβίωσαν. Όπως είναι αναμενόμενο, στους ασθενείς αυτούς αποφεύχθηκε η χρήση ηπαρίνης ως αντιπηκτικό, ενώ προτιμήθηκαν οι αναστολείς παράγοντα X, τα DOACS, η φονταπαρινόξη, οι αναστολείς θρομβίνης καθώς και θεραπευτικά με την εκδήλωση του συνδρόμου η γ-σφαιρίνη σε δόση 1gr/kg καθημερινά για 2 ημέρες, ανεξάρτητα από το βαθμό της θρομβοπενίας.³⁹ Εναλλακτικά, δοκιμάστηκε η χορήγηση κορτικοστεροειδών, καθώς και η π्लाσμαφαίρεση, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε ακόμα και αναστολείς CD-20.^{38,40} Μετά την αναγνώριση αυτού του κλινικού συνδρόμου, έγινε διακοπή της διάθεσης των 2 εμβολίων και ολοκλήρωση του εμβολιαστικού σχήματος για τους ασθενείς με mRNA εμβόλιο. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το κλινικό σύνδρομο που

ονομάστηκε preVITT σύνδρομο, το οποίο έχει τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω στο σύνδρομο VITT, αλλά χωρίς αποδεδειγμένη θρόμβωση^{29,41}. Ένας μεγάλος αριθμός ανθρώπων που εμφάνισαν αυτό το σύνδρομο και δεν έλαβαν θεραπεία, εμφάνισαν στη συνέχεια επεισόδιο θρόμβωσης φλεβών εγκεφάλου, είτε σπλαγχνικών φλεβών, είτε τέλος πνευμονική εμβολή.^{29,40,41}

12.3 Παιδιατρικός πληθυσμός

Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και κόλπων αποτελεί σπάνια αιτία εγκεφαλικού στα παιδιά και αφορά 0,7/100.000/έτος . Αφορά πιο συχνά νεογνά (6,4/100.000), από ότι παιδιά και εφήβους και έχει θνητότητα της τάξης του 3%.^{2,9} Όπως και στους ενήλικες, το κλειδί για τη γρήγορη διάγνωση και έναρξη θεραπείας είναι η αυξημένη κλινική υποψία και η έγκαιρη απεικόνιση. Κλινικά, εμφανίζεται με κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, εστιακή νευρολογική σημειολογία ή κώμα και συχνά σχετίζεται με λοιμώξεις, σηπτικές καταστάσεις, σοβαρή αφυδάτωση, τραύμα κεφαλής συχνά σχετιζόμενο με κακοποίηση^{18,42}. Αυξημένη είναι η επίπτωση της νόσου σε παιδιά με συγγενείς καρδιοπάθειες, ενεργό κακοήθεια, αναιμία στο πλαίσιο αιμοσφαιρινοπαθειών, και φλεγμονωδών νόσων^{2,8}. Στην οξεία φάση της θρόμβωσης, η θεραπεία αποτελείται από ηπαρίνη , μη κλασματοποιημένη ή χαμηλού μοριακού βάρους²⁸. Σχετικά με τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και με την επιλογή του από του στόματος αντιπηκτικού για τη συνέχιση της αγωγής, έχουν διενεργηθεί και βρίσκονται ακόμα σε εξέλιξη μελέτες, με σημαντικότερη την EINSTEIN-Jr⁴² (Oral Rivaroxaban in Children With Venous Thrombosis), όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της φαρμακευτικής θεραπείας. Φάνηκε ότι κανένα από τα παιδιά από τα οποία τέθηκαν σε συνέχιση αγωγής με ριβαροξαμπάνη έπειτα από αρχική θεραπεία με ηπαρίνη δεν εμφάνισε υποτροπή της θρόμβωσης, ενώ δεν παρατηρήθηκε μείζων αιμορραγία και τα ποσοστά επανασηραγγοποίησης ήταν ικανοποιητικά τόσο στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης όσο και σε αυτή της κλασσικής θεραπείας είτε με συνέχιση ηπαρίνης είτε με αλλαγή σε ανταγωνιστή βιταμίνης Κ. Η CVT συσχετίστηκε με υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε >95%

των περιστατικών στα παιδιά, με τη συχνότερη αιτία να είναι η λοιμώξεις κεφαλής και τραχήλου.^{29,42} Η έναρξη θεραπείας φαίνεται να είναι καίριας σημασίας, ώστε να εξασφαλιστεί η μείωση της θνητότητας και της σοβαρής αναπηρίας, η μείωση του κινδύνου για υποτροπή και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση καθώς και η μείωση κινδύνου επέκτασης του θρόμβου. Οι μελέτες που έως τώρα έχουμε στα χέρια μας έχουν αρκετούς περιορισμούς λόγω μικρού δείγματος παιδιατρικών ασθενών και ηθικών περιορισμών.⁴²

12.4 Εγκυμοσύνη - Λοχεία

Η περίοδος της εγκυμοσύνης (ιδιαίτερα το τρίτο τρίμηνο) και της λοχείας (ιδιαίτερα οι πρώτες έξι εβδομάδες), αποτελούν καταστάσεις υπερπηκτικότητας, επομένως και οι δύο αυτές περίοδοι έχουν μελετηθεί ως ξεχωριστοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.^{3,4} Η επίπτωση της θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών και κόλπων κυμαίνεται από 1/2500 τοκετούς έως 1/10000.^{3,9,12} Τα περισσότερα επεισόδια συμβαίνουν κατά τη λοχεία, ενώ η συσχέτιση εγκυμοσύνης και εμφάνισης CVT δεν αποδεικνύεται σε όλες τις υπάρχουσες μελέτες.² Από μελέτες παρατήρησης σε περαστικά θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών στην εγκυμοσύνη, τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, με 59% των γυναικών να εμφανίζουν πλήρη ανάρρωση και 94% να είναι πλήρως ανεξάρτητες στην καθημερινή τους ζωή.^{29,30,43} Επίσης, δε φάνηκε σημαντική επίδραση στο έμβρυο, αφού παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά αυτόματων αποβολών όπως και στις υγιείς γυναίκες²⁹. Θεραπευτικά, μετά την αρχική λήψη ηπαρίνης, δεν συνιστάται αλλαγή της αντιπηκτικής αγωγής σε από του στόματος ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ ή DOAC, όπως στον υπόλοιπο πληθυσμό, λόγω συσχέτισης των φαρμάκων αυτών με πρόκληση βλαβών στο έμβρυο και εκσεσημασμένη αιμορραγία.⁴³ Η ενδαγγειακή θεραπεία με θρομβόλυση ή θρομβεκτομή έχει μελετηθεί σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών της κατηγορίας και επιλέγεται εξατομικευμένα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη συντηρητική θεραπεία.^{24,26} Όσον αφορά τις μελλοντικές εγκυμοσύνες, τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, αλλά το επεισόδιο θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών σε μία

εγκυμοσύνη δεν αποτελεί αντένδειξη για επόμενη, αλλά σε κάθε περίπτωση συνιστάται θρομβοπροφύλαξη με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους τόσο κατά την εγκυμοσύνη όσο και στη λοχεία, ώστε να μειώνονται οι πιθανότητες υποτροπής.^{29,43}

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών αποτελεί μία παθοφυσιολογική οντότητα η οποία είναι σπάνια και συχνά η διάγνωσή της κατά κανόνα καθυστερεί. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από ποικιλία συμπτωμάτων ανάλογα με το σημείο του φλεβικού εγκεφαλικού δικτύου που θρομβώνεται, με πιο συχνά συμπτώματα να αποτελούν η κεφαλαλγία, η εστιακή νευρολογική συμπτωματολογία και οι επιληπτικές κρίσεις. Μπορεί να γίνει λόγος για αιτίες που την προκαλούν, όπως το τραύμα ή η λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά πιο ορθό είναι να αναφερθούμε σε πληθώρα προδιαθεσικών παραγόντων, όπως τα διάφορα είδη θρομβοφιλίας, οι λοιμώξεις, τα αντισυλληπτικά δισκία, η παχυσαρκία και άλλοι παράγοντες, τροποποιήσιμοι και μη. Η θεραπεία στην οξεία φάση περιορίζεται στη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης ή ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και στη συνέχεια σε αντιπηκτική αγωγή από το στόμα με αναστολείς της βιταμίνης Κ ή DOACs. Συγκριτικές μελέτες μεταξύ αναστολέων βιταμίνης Κ και από του στόματος άμεσα δρώντων αντιπηκτικών έχουν δημοσιευθεί, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση τους, ενώ πρόσφατα τα DOACs προστέθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της CVT. Σε ασθενείς που δεν απαντούν στη συντηρητική αγωγή, μπορούν να δοκιμαστούν επεμβατικές μέθοδοι, ενδαγγειακές ή νευροχειρουργικές (αποσυμπιεστική κρανιεκτομή). Πολλές πρόσφατες και υπό εξέλιξη μελέτες βοηθούν στην πληρέστερη κατανόηση της νοσολογικής αυτής οντότητας και της ενδεδειγμένης θεραπείας. Επιπλέον, μελλοντικές μελέτες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση και πιθανή τροποποίηση των προγνωστικών

σκορ που χρησιμοποιούνται. Τα νέα δεδομένα που θα λάβουμε από τις μελέτες παρατήρησης και από τις κλινικές δοκιμές σε διαφορετικές χώρες, θα μας βοηθήσουν να ξεχωρίσουμε υποομάδες που πιθανώς να ευνοούνται από τροποποιήσεις στο θεραπευτικό πλάνο. Τέλος, η συνέχιση του follow-up σε ασθενείς με ιστορικό CVT θα οδηγήσει προς την καλύτερη και σε μεγαλύτερο βάθος κατανόηση της καθημερινότητας αυτών των ανθρώπων και των οικογενειών τους.

14. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moraes Junior AAA, Conforto AB. Cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 May;80(5 Suppl 1):53-59. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S108. PMID: 35976298; PMCID: PMC9491445.
2. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier M-G, 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;35:664–670.
3. Alimohammadi A, Kim DJ, Field TS. Updates in Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Jan;24(1):43-50. doi: 10.1007/s11886-021-01622-z. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35028817; PMCID: PMC8757924.
4. Cohen O, Pegoraro S, Ageno W. Cerebral venous thrombosis. *Minerva Med.* 2021 Dec;112(6):755-766. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07353-5. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555165.
5. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol.* 2019 Jul 12;4(37):eaav0492. doi: 10.1126/sciimmunol.aav0492. PMID: 31300479; PMCID: PMC6816468.
6. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Aug 23;19(10):74. doi: 10.1007/s11910-019-0988-x. PMID: 31440838.
7. Borhani-Haghighi A, Hooshmandi E. Cerebral venous thrombosis: a practical review. *Postgrad Med J.* 2024 Jan 21;100(1180):68-83. doi: 10.1093/postmj/qgad103. PMID: 37978050.
8. Aamodt AH, Skattør TH. Cerebral Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Apr;48(3):309-317. doi: 10.1055/s-0042-1742738. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170006.
9. Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas KN. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. *Neurosurg Focus.* 2009 Nov;27(5):E3. doi: 10.3171/2009.8.FOCUS09167. PMID: 19877794.
10. Kiliç T, Akakin A. Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Front Neurol Neurosci.* 2008;23:4-15. doi: 10.1159/000111256. PMID: 18004050.
11. Pearce JM. The craniospinal venous system. *Eur Neurol.* 2006;56(2):136-8. doi: 10.1159/000095706. Epub 2006 Sep 8. PMID: 16960456.
12. Green M, Styles T, Russell T, Sada C, Jallow E, Stewart J, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2018;169:15–22. Comprehensive meta-analysis of case-control studies examining risk factors for CVT
13. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):1848-1857. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583818.
14. Liberman AL. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis. *Continuum (Minneap Minn).* 2023 Apr 1;29(2):519-539. doi: 10.1212/CON.0000000000001211. PMID: 37039408.
15. Aboul Fotouh AM, Helmy SM, Mourad HS, Abdelbaky HA, Hatem G. Clinical, radiological profile and prognostic role of transcranial color-coded duplex in cerebral venous thrombosis: a case-control study. *BMC Neurol.* 2023 Aug 7;23(1):295. doi: 10.1186/s12883-023-03342-z. PMID: 37550633; PMCID: PMC10405461.

16. Oliveira IM, Duarte JÁ, Dalaqua M, Jarry VM, Pereira FV, Reis F. Cerebral venous thrombosis: imaging patterns. *Radiol Bras.* 2022 Jan-Feb;55(1):54-61. doi: 10.1590/0100-3984.2021.0019. PMID: 35210665; PMCID: PMC8864687.
17. Saposnik G, et.al Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011 Apr;42(4):1158-92. doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21293023.
18. Alimohammadi A, Kim DJ, Field TS. Updates in Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Jan;24(1):43-50. doi: 10.1007/s11886-021-01622-z. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35028817; PMCID: PMC8757924.
19. Nepal G, Kharel S, Bhagat R, Ka Shing Y, Ariel Coghlan M, Poudyal P, Ojha R, Sunder Shrestha G. Safety and efficacy of Direct Oral Anticoagulants in cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2022 Jan;145(1):10-23. doi: 10.1111/ane.13506. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34287841.
20. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhã P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC; RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1457-1465. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2764. PMID: 31479105; PMCID: PMC6724157.
21. Ranjan R, Ken-Dror G, Sharma P. Direct oral anticoagulants compared to warfarin in long-term management of cerebral venous thrombosis: A comprehensive meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2024 Feb 4;7(2):e1869. doi: 10.1002/hsr2.1869. PMID: 38317672; PMCID: PMC10839163.
22. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, Salehi Omran S, Giles JA, Amar JY, Henninger N, Elnazeir M, Liberman AL, Moncrieffe K, Lu J, Sharma R, Cheng Y, Zubair AS, Simpkins AN, Li GT, Kung JC, Perez D, Heldner M, Scutelnic A, Seiffge D, Siepen B, Rothstein A, Khazaal O, Do D, Kasab SA, Rahman LA, Mistry EA, Kerrigan D, Lafever H, Nguyen TN, Klein P, Aparicio H, Frontera J, Kuohn L, Agarwal S, Stretz C, Kala N, El Jamal S, Chang A, Cutting S, Xiao H, de Havenon A, Muddasani V, Wu T, Wilson D, Nouh A, Asad SD, Qureshi A, Moore J, Khatri P, Aziz Y, Casteigne B, Khan M, Cheng Y, Mac Grory B, Weiss M, Ryan D, Vedovati MC, Paciaroni M, Siegler JE, Kamen S, Yu S, Leon Guerrero CR, Atallah E, De Marchis GM, Brehm A, Dittrich T, Psychogios M, Alvarado-Dyer R, Kass-Hout T, Prabhakaran S, Honda T, Liebeskind DS, Furie K. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis (ACTION-CVT): A Multicenter International Study. *Stroke.* 2022 Mar;53(3):728-738. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037541. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35143325.
23. Ferro JM, Bendszus M, Jansen O, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Aguiar de Sousa D, Neto LL, Miede C, Caria J, Huisman H, Diener HC; RE-SPECT CVT Study Group. Recanalization after cerebral venous thrombosis. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Int J Stroke.* 2022 Feb;17(2):189-197. doi: 10.1177/17474930211006303. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33724104.
24. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, Ji X, Canhã P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular

- Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022. PMID: 32421159; PMCID: PMC7235912.
25. Rajan Vivakaran TT, Srinivas D, Kulkarni GB, Somanna S. The role of decompressive craniectomy in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurosurg.* 2012 Oct;117(4):738-44. doi: 10.3171/2012.6.JNS11102. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22920956.
 26. Aaron S, Ferreira JM, Coutinho JM, Canhão P, Conforto AB, Arauz A, Carvalho M, Masjuan J, Sharma VK, Putaala J, Uyttenboogaart M, Werring DJ, Bazan R, Mohindra S, Weber J, Coert BA, Kirubakaran P, Sanchez van Kammen M, Singh P, Aguiar de Sousa D, Ferro JM; DECOMPRESS2 Study Group. Outcomes of Decompressive Surgery for Patients With Severe Cerebral Venous Thrombosis: DECOMPRESS2 Observational Study. *Stroke.* 2024 Apr 4. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045051. Epub ahead of print. PMID: 38572636
 27. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, Denier C, Bousser MG. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010 Apr;41(4):727-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909. Epub 2010 Feb 25. PMID: 20185780
 28. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol.* 2017 Oct;24(10):1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381. Epub 2017 Aug 20. PMID: 28833980.
 29. Saposnik G, Bushnell C, Coutinho JM, Field TS, Furie KL, Galadanci N, Kam W, Kirkham FC, McNair ND, Singhal AB, Thijs V, Yang VXD; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke.* 2024 Mar;55(3):e77-e90. doi: 10.1161/STR.0000000000000456. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38284265.
 30. Lindgren E, Krzywicka K, de Winter MA, Sánchez Van Kammen M, Heldner MR, Hiltunen S, Aguiar de Sousa D, Mansour M, Canhão P, Ekizoğlu E, Rodrigues M, Martins Silva E, Garcia-Esperon C, Arnao V, Aridon P, Simaan NM, Silvis SM, Zurbier SM, Scutelnic A, Sezgin M, Alasheev AM, Smolkin A, Guisado-Alonso D, Yesilot N, Barboza M, Ghiasian M, Leker RR, Arauz A, Arnold M, Putaala J, Tatlisumak T, Coutinho JM, Jood K. A scoring tool to predict mortality and dependency after cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol.* 2023 Aug;30(8):2305-2314. doi: 10.1111/ene.15844. Epub 2023 May 28. PMID: 37165521.
 31. Klein P, Shu L, Nguyen TN, Siegler JE, Omran SS, Simpkins AN, Heldner M, Havenon A, Aparicio HJ, Abdalkader M, Psychogios M, Vedovati MC, Paciaroni M, Martial RV, Liebeskind DS, Sousa DA, Coutinho JM, Yaghi S; ACTION-CVT Study Group. Outcome Prediction in Cerebral Venous Thrombosis: The IN-REvASC Score. *J Stroke.* 2022 Sep;24(3):404-416. doi: 10.5853/jos.2022.01606. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36221944; PMCID: PMC9561213.
 32. Barboza MA, Chiquete E, Arauz A, Merlos-Benitez M, Quiroz-Compeán A, Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C. A Practical Score for Prediction of Outcome After Cerebral Venous Thrombosis. *Front Neurol.* 2018 Oct 22;9:882. doi: 10.3389/fneur.2018.00882. PMID: 30405516; PMCID: PMC6204492.

33. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, Bacelar-Nicolau L, Canhão P, Crassard I, Bousser MG, Dutra AP, Massaro A, Mackowiack-Cordiolani MA, Leys D, Fontes J, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT and VENOPORT investigators. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(1):39-44. doi: 10.1159/000215942. Epub 2009 May 6. PMID: 19420921.
34. Klein P, Shu L, Lindgren E, de Winter MA, Siegler JE, Simpkins AN, Omran SS, Heldner MR, de Havenon A, Abdalkader M, Al Kasab S, Stretz C, Wu TY, Wilson D, Asad SD, Almallouhi E, Frontera J, Kuohn L, Rothstein A, Bakradze E, Henninger N, Zubair AS, Sharma R, Kerrigan D, Aziz Y, Mistry EA, van Kammen MS, Tatlisumak T, Krzywicka K, de Sousa DA, Jood K, Field TS, Yaghi S, Coutinho JM, Nguyen TN. External Validation of the SI₂NCAL₂C Score for Outcomes Following Cerebral Venous Thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2024 Apr 11:107720. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107720. Epub ahead of print. PMID: 38614162.
35. Li S, Gao Y, Liu K, Zhao J, Fang H, Tao Y, Pei L, Tian M, Liu H, Wang X, Xia Z, Xu Y, Song B. The Novel Biomarkers-Based HALP (Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet)-Prognostic Model for Acute and Subacute Patients with Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Retrospective Cohort Study. *J Atheroscler Thromb*. 2023 Nov 1;30(11):1742-1749. doi: 10.5551/jat.64043. Epub 2023 Apr 21. PMID: 37081612; PMCID: PMC10627762.
36. Novaes N, Sadik R, Sadik JC, Obadia M. Epidemiology and Management of Cerebral Venous Thrombosis during the COVID-19 Pandemic. *Life (Basel)*. 2022 Jul 22;12(8):1105. doi: 10.3390/life12081105. PMID: 35892907; PMCID: PMC9332165.
37. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, Aguiar De Sousa D, Sellner J, Zini A. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3478-3490. doi: 10.1111/ene.14727. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33426733; PMCID: PMC8014715.
38. Bilotta C, Perrone G, Adelfio V, Spatola GF, Uzzo ML, Argo A, Zerbo S. COVID-19 Vaccine-Related Thrombosis: A Systematic Review and Exploratory Analysis. *Front Immunol*. 2021 Nov 29;12:729251. doi: 10.3389/fimmu.2021.729251. PMID: 34912330; PMCID: PMC8666479.
39. van de Munckhof A, Lindgren E, Kleinig TJ, Field TS, Cordonnier C, Krzywicka K, Poli S, Sánchez van Kammen M, Borhani-Haghighi A, Lemmens R, Scutelnic A, Ciccone A, Gattringer T, Wittstock M, Dizonno V, Devroye A, Elkady A, Günther A, Cervera A, Mengel A, Chew BLA, Buck B, Zanferrari C, Garcia-Esperon C, Jacobi C, Soriano C, Michalski D, Zamani Z, Blacquièrre D, Johansson E, Cuadrado-Godia E, Vuillier F, Bode FJ, Caparros F, Maier F, Tsivgoulis G, Katzberg HD, Duan J, Burrow J, Pelz J, Mbroh J, Oen J, Schouten J, Zimmermann J, Ng K, Garambois K, Petruzzellis M, Carvalho Dias M, Ghiasian M, Romoli M, Miranda M, Wronski M, Skjelland M, Almasi-Dooghaee M, Cuisenier P, Murphy S, Timsit S, Coutts SB, Schönenberger S, Nagel S, Hiltunen S, Chatterton S, Cox T, Bartsch T, Shaygannejad V, Mirzaasgari Z, Middeldorp S, Levi MM, Kremer Hovinga JA, Jood K, Tatlisumak T, Putaala J, Heldner MR, Arnold M, Aguiar de Sousa D, Ferro JM, Coutinho JM; Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome Study Group. Outcomes of Cerebral Venous Thrombosis due to Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia After the Acute Phase. *Stroke*. 2022 Oct;53(10):3206-3210. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039575. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36082668; PMCID: PMC9508952.

40. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, Yeo JM, Zhang L, Hassan-Smith G, Jones M, Hutchcroft C, Hobson E, Warcel D, White D, Ferdinand P, Webb A, Solomon T, Scully M, Werring DJ, Roffe C; CVT After Immunisation Against COVID-19 (CAIAC) collaborators. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1147-1156. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01608-1. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370972; PMCID: PMC8346241.
41. van de Munckhof A, Borhani-Haghighi A, Aaron S, Krzywicka K, van Kammen MS, Cordonnier C, Kleinig TJ, Field TS, Poli S, Lemmens R, Scutelnic A, Lindgren E, Duan J, Arslan Y, van Gorp EC, Kremer Hovinga JA, Günther A, Jood K, Tatlisumak T, Putaala J, Heldner MR, Arnold M, de Sousa DA, Wasay M, Arauz A, Conforto AB, Ferro JM, Coutinho JM; Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Study Group. Cerebral venous sinus thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia in middle-income countries. *Int J Stroke*. 2023 Oct;18(9):1112-1120. doi: 10.1177/17474930231182901. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37277922; PMCID: PMC10614174.
42. Connor P, Sánchez van Kammen M, Lensing AWA, Chalmers E, Kállay K, Hege K, Simioni P, Biss T, Bajolle F, Bonnet D, Grunt S, Kumar R, Lvova O, Bhat R, Van Damme A, Palumbo J, Santamaria A, Saracco P, Payne J, Baird S, Godder K, Labarque V, Male C, Martinelli I, Morales Soto M, Motwani J, Shah S, Hooimeijer HL, Prins MH, Kubitzka D, Smith WT, Berkowitz SD, Pap AF, Majumder M, Monagle P, Coutinho JM. Safety and efficacy of rivaroxaban in pediatric cerebral venous thrombosis (EINSTEIN-Jr CVT). *Blood Adv*. 2020 Dec 22;4(24):6250-6258. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003244. PMID: 33351120; PMCID: PMC7756994.
43. Aguiar de Sousa D, Canhão P, Ferro JM. Safety of Pregnancy After Cerebral Venous Thrombosis: A Systematic Review. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):713-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011955. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26797665.