

Brátt blóðþurrðarslag hjá unglingsstúlku

Sjúkratilfelli

Anna Stefánsdóttir¹ læknanemi, Áskell Löve² lækni, Sóley Guðrún Práinsdóttir³ lækni, Pétur Lúdvígsson lækni^{1,4}

ÁGRIP

Fimmtán ára stúlka fann fyrir skyndilegum verkjum vinstra megin í hálsi og hneig niður á knattspyrnuæfingu. Reyndist hún vera með hægri helftarlömun og tjáningarmálstol við komu á bráðamóttöku. Tölvusneiðmynd með skuggaefni vakti í fyrstu grun um flysjun í vinstri innri hálsslagæð. Einkenni böttnuðu fyrstu dagana en versnuðu svo aftur á fjórða degi og

sýndi tölvusneiðmynd þá drep í heila. Æðarannsókn sýndi skert flæði á svæði vinstri miðlægrar heilaslagæðar en engin merki um flysjun eða blóðsega. Grunur vaknaði um heilkenni afturkræfs samdráttar í heilaæðum og var hafin meðferð með kalsíumgangahindrum. Hér verður fjallað um sjúkratilfellið auk yfirferðar yfir sjúkdóminn.

Inngangur

¹Háskóla Íslands, ²röntgendeild, ³taugadeild Landspítala, ⁴Barnaspítala Hringins.

Brátt blóðþurrðarslag er sjaldgæft hjá börnum og er nýgengi sjúkdómsins 1,2-8 á hver 100.000 börn á ári.¹ Fjögur prósent þessara barna deyja vegna sjúkdómsins og 50% þeirra sitja uppi með varanlega skerðingu svo sem flogaveiki, hugræna eða hreyfiskerðingu, en horfur eru þó betri en hjá fullorðnum.² Áhættuþættir fyrir blóðþurrðarslagi hjá börnum eru meðal annars hjartagallar, storkugallar, sigðkornablóðleysi og æðagallar, en þar má nefna flysjun, Moyamoya-sjúkdóm og heilkenni afturkræfs samdráttar í heilaæðum eða HASH (*reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCSV*).¹ Um helmingur barna hefur engan þekktan áhættuþátt³ og í 24% tilfella finnst engin orsök.¹

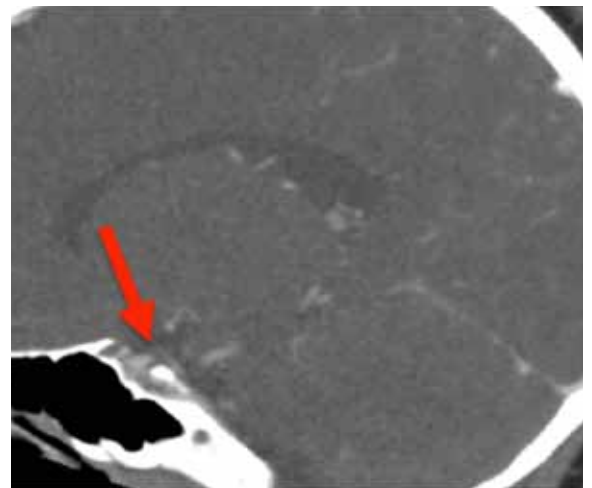
Tilfelli

Fyrirspurnir: Pétur Lúdvígsson
petur@landspitali.is

Fyrir liggur upplýst samþykki sjúklings fyrir þessari umfjöllun.

Greinin barst 13. febrúar 2015, samþykkt til birtingar 18. júní 2015.

Höfundar hafa útfyllt eyðublað um hagsmunatengsl.

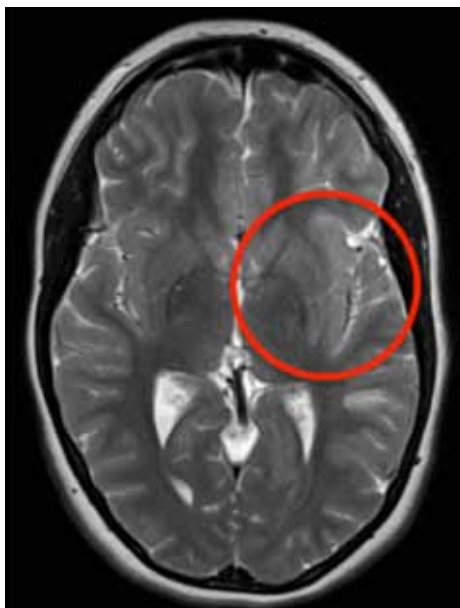


Mynd 1. TSA-mynd af höfði sem sýnir nánast algjöra lokun á vinstri innri hálsslagæð. Örin bendir á lágþéttnisvæði þar sem æðin er lokuð.

Stúlkan var metin af taugalækni þremur tímum eftir komu og höfðu einkenni þá gengið talsvert til baka. Vegna aldurs stúlkunnar, batnandi einkenna og staðsetningar flysjunarinnar var ákveðið að gefa ekki segaleysandi meðferð. Ákveðið var að setja inn léttheparín (*low molecular weight heparin*) undir húð og var stúlkan lögð inn á gjörgæslu á vegum barnalækna.

Við skoðun daginn eftir var helftarlömun að miklu leyti gengin til baka og var góður kraftur í andliti og fótlegg en kraftur í hægri handlegg ennþá nokkru minni en í þeim vinstri. Málstol fór einnig minnkandi þann daginn og stúlkan var farin að geta myndað setningar. Hún fann þó enn fyrir vægum verk vinstra megin í hálsi og höfði. Tekin var segulómun af höfði sem í upphafi var talin ómarkverð vegna myndgalla frá tannréttingabúnaði, en þegar betur var að gáð sást bjúgur með fyrirferð-

Mynd 2. Segulómmynd (T2 myndaröð) af höfði sem sýnir vægan bjúg í vinstra innhýði og gráhýði.



Mynd 3. Tölvusneiðmynd af höfði sem sýnir drepsvæði í gagnauga- og hvirfilblaði vinstra megin.

araukningu og segulskinsbreytingum í vinstra innhýði (*insula*) og gráhýði (*putamen*) (mynd 2). Sama dag var gerð hjartaómun sem var eðlileg. Ítarlegar blóðprufur með tilliti til storkugalla komu allar eðlilega út.

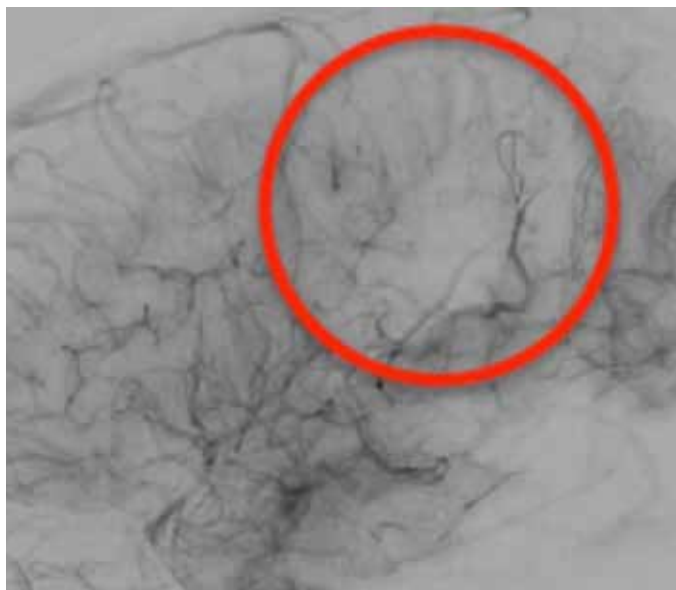
Aðfaranótt fjórða dags eftir upphaf veikinda versnuðu einkenni aftur með versnandi höfuðverk, helftarlömum og málstoli. Tekin var tölvusneiðmynd af höfði sem sýndi drep í gagnauga- og hvirfilblaði (*temporoparietalt*) vinstra megin og aftan til í vinstra gráhýði (mynd 3).

Daginn eftir var gerð hefðbundin æðarannsókn (*cerebral angiography*) af heilæðum. Var þá lokunin sem hafði sést á TSA horfin en þó sást hægt flæði í undirgreinum aftan til í næringarsvæði vinstri miðlægrar heilaslagaðar og lítil háráðafylling á því svæði (mynd 4). Sama dag var endurtekin segulómun af heila með æðarannsókn (SÓA) og sáust á henni dreppvæði aftantil í gráhýði og í

innhýði vinstra megin auk dreps í heilaberki í vinstra gagnauga-blaði (mynd 5). Ekki var óyggjandi sýnt fram á flysjun eða sega en innankúpuhluti miðlægrar heilaslagaðar auk A1 greina voru aðeins mjóslegnar.

Stúlkan hafði enga fyrri sögu um mígreni eða aðra taugasjúkdóma og fjölskyldusaga var einnig neikvæð. Hún hafði engin lyf tekið fyrir upphaf einkenna. Engin saga var um áverka eða mikla áreynslu heldur aðeins væga upphitun við upphaf einkenna.

Eins og fyrr sagði var í fyrstu grunur um blóðsega eða flysjun. Ekki sáust þó merki um slíkt á síðari æðarannsókn eða segulómun og einnig hafði þrengingarsvæði breytt um staðsetningu sem mælir gegn flysjun. Vaknaði því grunur um HASH, ekki síst vegna höfuð- og hálsverkja sem stúlkan fann fyrir og versunar einkenna fjórum dögum eftir upphaf þeirra. Meðferð með létthepparíni var stöðvuð og þess í stað sett inn asetýlsalicýlsýru. Einnig var hafin meðferð með kalsíumgangahindranum nimodipín. Á þeim fjórum mánuðum sem liðið hafa frá upphafi einkenna hefur verið hægur en stöðugur bati, en eftir sitja væg helftarlömum og málstol.

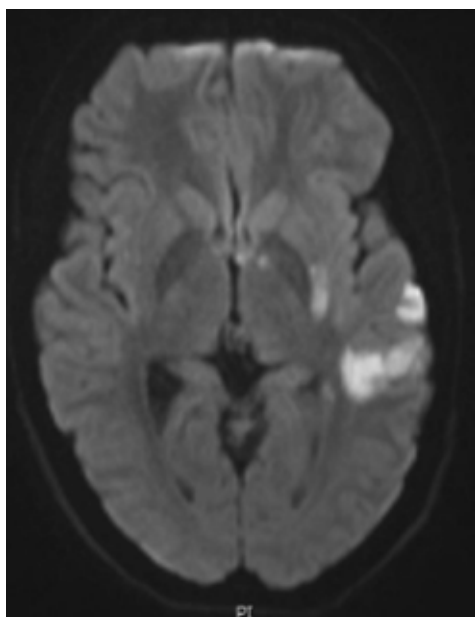


Mynd 4. Æðarannsókn af heilæðum sem sýnir litla háráðafyllingu aftantil á næringarsvæði vinstri miðlægrar heilaslagaðar.

Tafla I. Eldri heiti yfir HASH.¹⁰

Isolated benign cerebral vasculitis
Acute benign cerebral angiopathy
Reversible cerebral segmental vasoconstriction
Call-Fleming syndrome
Central nervous system pseudovasculitis
Benign angiopathy of the central nervous system
Post-partum angiopathy
Migraine angiitis
Migrainous vasospasm
Primary thunderclap headache
Cerebral vasculopathy
Vasospasm in fatal migrainous infarction

Mynd 5. SÓ (flæðimynd) af heila sem sýnir takmarkað flæði í litlum punkti í innhýði, gráhyði og dreift í gagnaugabláði vinstra heilahvels.



Umræður

Ítarlegar rannsóknir leiddu ekki í ljós hvað olli einkennum stúlkunnar. Flysjun var ekki staðfest með myndgreiningu, en sé flysjun til staðar sýnir TSA til dæmis blóðsega eða þykkun í æðavegg eða einkennandi tvöfalt hol í viðkomandi æð. SÓA getur þá einnig sýnt óregluleika í æðaveggnum eða blæðingu í blóðsega.⁴ Einnig mælti breytt staðsetning þrengingarsvæða við endurtekna myndrannsóknir gegn flysjun. Blóðsegi þótti ólíkleg skýring þar sem blóðsegi sást ekki á segulómun, stúlkan hefur enga þekkt áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun og blóðþynningarmeðferð var hafin þegar versnun átti sér stað. Líklegasta skýringin á einkennum var því talin vera HASH.

HASH er samheiti yfir hóp sjúkdóma sem valda samdrætti eða spasma í heilaæðum. Slíkum tilfellum hefur verið lýst frá árinu 1960 undir mörgum mismunandi nöfnum (tafla I).⁵ Í grein árið 2007 kom heitið *reversible cerebral vasoconstriction syndrome* fyrst fram.⁶ Í þeirri grein var einnig lögð fram tillaga að greiningarskilmerkjum (tafla II), en ekki er tekið fram hversu mörg þessara skilyrða þarf að uppfylla fyrir örugga greiningu.

Nýgengi heilkennisins er ekki þekkt en margt bendir til þess að það sé vangreint.⁵ Heilkenninu hefur verið lýst hjá sjúklingum á aldrinum 10-76 ára og er algengara hjá konum.⁷

Meinalífeðlisfræði heilkennisins er ekki að fullu þekkt, en virðist tengjast tímabundinni truflun á stjórn vöðvaspennu í heila-

æðum.⁸ Kenningar um tilurð þessarar truflunar fjalla meðal annars um ofvirkni ósjálfráða taugakerfisins, vanvirkni æðapels og oxunarálag.⁵ Þessi truflun getur verið sjálfsprottin eða komin til vegna áreitiss, svo sem við eða eftir fæðingu eða inntöku æðavirkra lyfja, svo sem æðþrengjandi nefúða, mígrenilyfja og kannabis.⁸ Þessir tveir áhættuþættir finnast hjá um helmingi sjúklinga.⁵ Hjá stórum hluta sjúklinga koma einkenni fyrst fram við líkamlega áreynslu svo sem hósta, hnerra, samfarir eða höfuðhreyfingar eða við andlegt uppnám.⁸ Hjá 20-40% sjúklinga er fyrri saga um mígreni, en óljóst er hvort einkenni skýrist af sjálfu mígreninu eða inntöku mígrenilyfja.⁵ Hálsæðaflysjun hefur verið tengd við HASH, en ekki er ljóst hvort hún er orsakabáttur eða afleiðing sjúkdómsins.⁵

Algengasta og oft eina einkennið er höfuðverkur, sem oft er skyndilegur og svæsinn og vekur grun um innanskúmsblæðingu.⁷ Höfuðverkurinn er oftast dreifður beggja vegna í höfðinu.⁵ Verkirnir standa oftast stutt, eða í eina til þrjár klukkustundir, og koma oft í endurteknum köstum á allt að fjórum vikum. Milli kasta er oft stöðugur, vægur höfuðverkur.⁵ Í sumum tilfellum er höfuðverkurinn þó vægari og jafnvel ekki til staðar í einstaka tilfellum.⁹ Hjá þeim sjúklingum sem hafa sögu um mígreni er verkurinn ólíkur mígrenihöfuðverknum að gerð, staðsetningu og alvarleika. Höfuðverknum getur fylgt ógleði og viðkvæmni fyrir ljósáreiti.⁵

Staðbundin brottfallseinkenni, svo sem máttminnkun, minnkad snertiskyn, þvoglumælg, sjóntruflanir og málstol, koma fram í 8-43% tilfella.¹⁰ Koma þau fram að meðaltali 7,3 dögum eftir fyrsta höfuðverkjakastið.⁸ Ef þessi einkenni vara í meira en 24 klukkustundir er ólíklegt að þau gangi yfir og bendir það þá til þess að heiladrep hafi átt sér stað⁵, en það gerist hjá 7-54% sjúklinga.⁸ Innankúpublæðing getur komið fram, einkum innanskúmsblæðing í 30-34% tilfella.¹⁰ Blæðing er algengari fylgikvilli hjá konum, eldri sjúklingum og sjúklingum með fyrri sögu um mígreni.⁵ Eitt til sautján prósent sjúklinga fá flog.¹⁰ Rétt er að taka fram að þar sem heilkennið er líklega vangreint í vægari tilfellum er líklegt að alvarlegir fylgikvillar séu í raun fátíðari en hér kemur fram.

Gullstaðall greiningar er hefðbundin æðarannsókn sem sýnir þrengingar á stórum og miðlungsstórum æðum í heila með víkkuðum köflum á milli, svokallað „perlur á streng“ útlit.⁸ Einnig má greina þessar breytingar á TSA, SÓA eða dopplerrannsókn í gegnum höfuðkúpu, og er næmi þeirra rannsókna um 70-80% miðað við hefðbundna æðarannsókn.¹¹ Ef sterkur grunur er um HASH og TSA eða SÓA eru eðlilegar er því mælt með því að fá hefðbundna æðarannsókn. Breytingarnar geta verið mismunandi milli daga og hjá um þriðjungi sjúklinga sjást engar þrengingar fyrstu vikuna eftir upphaf einkenna,¹¹ en hámarksþrengingar sjást á greinum miðlægrar heilaslagæðar um 16 dögum eftir upphaf einkenna.⁷ Ekki sjást einkennandi breytingar í æðasýnum en sýnataka hefur gildi til útilokunar á æðabólgu.⁷

Meðferð beinist að því að fjarlægja kveikjur, minnka einkenni og víkka út þrengingar. Fylgjast skal vel með blóðþrýstingi og halda góðri vökvun. Æðavíkkandi lyf, svo sem nimodipín, verapamil og magnesíumsúlfat, hafa verið notuð til að draga úr æðasamdrættinum og er nimodipín þeirra mest notað.⁷ Sú meðferð minnkar tíðni og alvarleika höfuðverkja en virðist ekki stytta tímenn sem æðasamdrátturinn varir, og hefur ekki verið sýnt

Tafla II. Greiningarskilmerki.⁶

Bráðir, sárir höfuðverkir með eða án annarra taugaeinkenna
Einfasa sjúkdómur án nýrra einkenna mánuði eftir upphaf einkenna
Engin merki um innanskúmsblæðingu
Eðlilegt mænuvökvasýni
Dreifðar þrengingar í heilaæðum á hefðbundinni æðarannsókn, TSA eða SÓA
Engar þrengingar á heilaæðum við endurtekna myndrannsókn þremur mánuðum eftir upphaf einkenna
TSA: Tölvusneiðmynd með æðarannsókn. SÓA: segulómun með æðarannsókn

fram á áhrif meðferðarinnar á alvarlega fylgikvilla svo sem blóðþurrðardrep eða blæðingu.⁵ Ákjósanleg meðferðarlengd er ekki þekkt en lyfið er oftast gefið í 4-12 vikur.⁵

Í flestum tilfellum eru horfur mjög góðar og ganga einkenni oftast yfir á innan við þremur vikum.⁵ Þrengingar í æðum eru oftast gengnar yfir 12 vikum eftir upphaf einkenna og er því mælt með því að endurtaka myndgreiningu að þeim tíma liðnum.⁷ Brottfallseinkenni geta þó verið viðvarandi hafi orðið drep á heilavef. Sjúklingar sem fá blóðþurrðarslag jafna sig flestir af einkennum sínum á nokkrum vikum og hafa fáir varanleg einkenni.⁷ Afar sjaldgæft er að æðaþrengingarnar taki sig upp aftur.⁵

Af ofansögðu er ljóst að sjúkrasaga stúlkunnar er ekki alls-kostar dæmigerð fyrir HASH. Heilkennið tekur þó til víðs hóps sjúkdóma og falla ekki öll tilfelli undir greiningarskilmerki. Greiningarskilmerkin hafa lítið verið rannsökuð og er ekki ljóst hversu mörg skilyrði tilfelli þarf að uppfylla til að flokkast sem HASH. Eins og áður sagði finnst engin orsök fyrir blóðþurrðarslagi hjá um fjórðungi barna og er hugsanlegt að hluti þeirra tilfella skýrist af ógreindu HASH.

Heimildir

- Lyle CA, Bernard TJ, Goldenberg NA. Childhood arterial ischemic stroke: A review of etiologies, antithrombotic treatments, prognostic factors, and priorities for future research. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 786-93.
- Numis AL, Fox CK. Arterial ischemic stroke in children: Risk factors and etiologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 422.
- Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:175-83.
- Provenzale JM, Sarikaya B. Comparison of test performance characteristics of mri, mr angiography, and ct angiography in the diagnosis of carotid and vertebral artery dissection: A review of the medical literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1167-74.
- Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: Epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Int Med* 2007; 146: 34-44.
- Ducros A, Hajji-Ali RA, Singhal AB, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *JAMA* 2014; 71: 368.
- Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130: 3091-101.
- Wolff V, Armspach JP, Lauer V, Rouyer O, Ducros A, Marescaux C, et al. Ischaemic strokes with reversible vasoconstriction and without thunderclap headache: A variant of the reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cerebrovasc Dis (Basel)* 2014; 39: 31-8.
- Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906-17.
- Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2: Diagnostic work-up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015

ENGLISH SUMMARY

Acute ischemic stroke in female adolescent - Case report

Anna Stefansdóttir¹, Askell Löve², Soley Gudrun Thrainsdóttir³, Petur Ludvigsson^{1,4}

During soccer practice a fifteen year old girl experienced a sudden onset of pain in the left side of her neck and collapsed. Upon arrival at the emergency room she had right hemiparesis and expressive aphasia. On CT angiography a left carotid arterial dissection was suspected. Symptoms improved during the first threedays but worsened again on the fourth and a CT scan showed an ischemic area in the brain. Con-

ventional angiography showed decreased perfusion in the left middle cerebral artery but no evidence of dissection or thrombus. The most likely diagnosis was thought to be reverse cerebral vasoconstriction syndrome and the girl was treated with calcium channel inhibitors. Here we report the case and review the literature.

¹University of Iceland, ²Department of Radiology, Landspítali University Hospital ³Department of Neurology, Landspítali University Hospital, ⁴Children's hospital, Landspítali University Hospital

Key words: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, pediatric stroke, expressive aphasia, hemiparesis.

Correspondence: Pétur Lúdvígsson, petur@landspitali.is