

Cerebral venös trombos efter durapunktion – tre fall beskrivs

LITTERATUREN TYDER PÅ SAMBAND ÄVEN OM KAUSALITETEN ÄR OSÄKER

Cerebral venös trombos (CVT) är en ovanlig form av cerebrovaskulär sjukdom som svarar för 0,5-1 procent av alla strokefall [1]. Incidensen i den vuxna populationen är 1,3/100 000 per år, och till skillnad från annan venös tromboembolism drabbas oftare unga vuxna (under 50 år). Kvinnor insjuknar tre gånger så ofta som män [2]. Huvudvärk är det vanligaste symtomet, men tillståndet kan även leda till fokala neurologiska bortfall, kramper och koma [1, 3]. Ett stort antal riskfaktorer har kunnat associeras med CVT, men eviden-

Jenny Palmgren,
ST-läkare
● jenny.palmgren@region-
stockholm.se

Halla Halldorsdottir,
bitr överläkare

Anette Hein, med dr,
överläkare;
samtliga anesthesi-
och intensivvårds-
kliniken, Danderyds
sjukhus, Stockholm

lar, och tillståndet uppträder framför allt under tredje trimestern eller närmaste tiden efter förlossningen [2, 8]. Hyperkoagulabilitet under graviditet samt fluktuationer i intrakraniellt tryck under förlossning med skada på de cerebrala venerna som följd har föreslagits vara möjliga förklaringar till den ökade förekomsten av CVT i peripartumperioden [7].

Det finns ett antal fall av CVT efter accidentell eller avsiktlig durapunktion beskrivna i litteraturen [4, 7, 10-16]. Denna artikel beskriver tre sådana fall på vår klinik under perioden november 2019 till februari 2020. Fallens karakteristika finns sammanfattade i Tabell 1.

»Huvudvärk är det vanligaste symtomet, men tillståndet kan även leda till fokala neurologiska bortfall, kramper och koma ...«

sen för många av dessa är svag på grund av tillståndets låga förekomst. Exempel på riskfaktorer är kvinnospecifika faktorer som graviditet, puerperium och hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, hereditär trombofili, infektioner, systemiska sjukdomar inklusive flertalet maligniteter, hematologiska avvikelser inklusive anemi (framför allt järnbristanemi), obesitas samt huvudtrauma [2,4].

Postduralpunktionshuvudvärk (PDPH) är en känd komplikation till neuroaxial anestesi [5]. PDPH definieras enligt International Headache Society som huvudvärk inom 5 dagar efter lumbalpunktion, orsakad av likvorläckage, som avtar inom 2 veckor spontant eller efter behandling med epidural »blood patch« (EBP). Huvudvärken är ofta postural och åtföljs inte sällan av nackstelhet och hörselsymtom [3]. Patofysiologin är ej helt klarlagd, men hypotesen är att huvudvärken beror på drag i smärtekänsliga strukturer och reaktiv vasodilatation, orsakad av likvorläckaget [5]. PDPH har oftast ett benigt förlopp där patienterna återhämtar sig helt med eller utan behandling med EBP [6].

Omkring 39 procent av födande kvinnor utvecklar huvudvärk post partum [7]. Huvudvärk i puerperiet kan ha primära eller sekundära orsaker, där de primära inkluderar migrän, spänningshuvudvärk, cervikal huvudvärk och klusterhuvudvärk. Sekundär huvudvärk kan till exempel bero på PDPH, preeklampsi eller intrakraniell patologi [8,9]. Incidensen för pre- och postpartum-CVT beräknas till 12 fall per 100 000 föds-

FALL 1

En frisk 33-årig förstföderska med normalt BMI (22) fick efter upprepade stickförsök en förlossningsepidual med god effekt utan tecken på accidentell durapunktion. Huvudvärk debuterade redan under förlossningen. Dagen efter uppgav patienten stelhet i nacke och intensiv postural huvudvärk. Neurologisk undersökning påvisade inga avvikelser. Patienten bedömdes ha PDPH och ordinerades konservativ behandling.

3 dagar efter förlossningen besvärades patienten fortsatt av svår huvudvärk, varför hon erhöll en EBP med 20 ml autogt blod. Initialt gav behandlingen god effekt med total regress av huvudvärken, men låggradig och lägeskorrelerad huvudvärk återkom följande dag. Akut DT-venografi hjärna påvisade ingen trombos eller blödning, och eftergranskning visade tecken till intrakraniell hypotension. Patienten för-

HUVUDBUDSKAP

- Cerebral venös trombos är en ovanlig form av cerebrovaskulär sjukdom.
- Genomgång av litteraturen tyder på samband mellan intrakraniell hypotension orsakad av durapunktion och utveckling av cerebral ventrombos, även om kausaliteten är osäker.
- Symtomatologin mellan postduralpunktionshuvudvärk och cerebral ventrombos kan vara överlappande, vilket försvårar differentialdiagnostiken.
- Huvudvärk är vanlig post partum och differentialdiagnostiken är då särskilt svår. Huvudvärken har ofta föregåtts av ryggstick, samtidigt som patientgruppen löper ökad risk för tromboemboliska komplikationer.
- Huvudvärk som ändrar karaktär, inte förbättras av eller återkommer efter epidural »blood patch« bör utredas med MR eller DT med venografi av hjärnan.

TABELL 1. Fallens karakteristika.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
● Typ av ryggstick	Epidural	Epidural	Spinalkateter
● Durapunktion	Sannolikt utifrån symtom och bilddiagnostik	Sannolikt utifrån symtom och bilddiagnostik	Ja
● PDPH-symtom	Ja	Ja	Ja
● Symtom som föranlett akut utredning	Känselförändring och fumlighet höger hand. Generaliserat krampfall	Huvudvärk	Status epilepticus
● Fynd, akut bilddiagnostik	Kortikal ventrombos med sekundär infarkt-utveckling. Intrakraniell hypotension	Liten kortikal ventrombos och intrakraniell hypotension	Kortikal ventrombos
● Antikoagulantia	Lågmolekylärt heparin initialt och därefter warfarin 6 månader.	Ingen	Lågmolekylärt heparin initialt och därefter warfarin 3 månader.
● Neurologiska sekvele	Nej	Nej	Nej

bättrades successivt men hade fortsatta besvär av huvudvärk efter utskrivning.

7 dagar post partum tillkom diffus känselförändring och fumlighet i höger hand/arm som utvecklades till ett tonisk-kloniskt krampfall och patienten inkom akut. MR hjärna påvisade en kortikal ventrombos parietalt på vänster sida samt begynnande sekundär infarkt-utveckling. Behandling initierades med lågmolekylärt heparin och antiepileptika. Hon återgick till hemmet efter några dagars vårdtid, behandlades med warfarin (totalt 6 månader) och blev med tiden helt återställd utan neurologiska sekvele. Utredning avseende koagulationsdefekt med provtagning utföll negativt.

FALL 2

En 34-årig treföderska fick en välfungerande förlossningsepidural utan tecken till komplikationer. I anamnesen fanns migrän, förhöjt BMI (39) och gestationsdiabetes.

Dagen efter förlossningen debuterade huvudvärk och nackvärk som avtog i liggande position. Neurologisk undersökning var utan anmärkning. Besvären bedömdes som misstänkt PDPH och konservativ behandling gavs.

Dag 2 tilltog huvudvärens intensitet. Då patienten erhållit 7500 IE dalteparin avvaktade man med EBP i 24 timmar i enlighet med SFAI:s riktlinjer [17]. Patienten fick därefter en EBP med 20 ml autologt blod och förbättrades momentant avseende lägeskorrelerad huvudvärk, men hade kvarvarande huvudvärk som hon kände igen som migrän. Hon skrevs ut till hemmet dagen efter.

4 dagar post partum ringde patienten på grund av invalidiserande postural huvud- och nackvärk. Undersökning påvisade inga neurologiska avvikelser, och hon genomgick akut DT-venografi hjärna som visade en misstänkt centimeterstor blödning parasagittalt occipitalt, men ingen sinustrombos. Hon lades in för observation. Neuroradiologisk granskning följande dag ändrade fyndet till liten kortikal ventrombos och tecken till intrakraniell hypotension. Patienten blev under ett par dagars vårdtid återställd utan någon antitrombotisk behandling.

FALL 3

En tidigare frisk 69-årig kvinna med normalt BMI (20) fick i samband med en klinisk studie en spinalkateter för provtagning av likvor. Hon utvecklade under

studien lägeskorrelerad huvudvärk, tinnitus, illamående, svettningar och ortostatism, varför studiedeltagandet avbröts. Efter hemkomsten tillkom hörselnedsättning som bedömdes som plötslig dövhet (sudden deafness) och behandlades med kortison.

Dag 7 efter ryggstick fick hon ett generaliserat krampfall. Hon inkom vaken till akuten men utvecklade därefter status epilepticus och flyttades till Iva för sedering i respirator. DT venografi hjärna besvarades primärt som utan patologi, men vid eftergranskning såg man en misstänkt högersidig frontal kortikal ventrombos, vilket verifierades med MR hjärna följande dag. Behandling inleddes med lågmolekylärt heparin.

Vid väckning 2 dagar efter insjuknandet var patienten orienterad och neurologiskt intakt men uppgav subjektiv domningskänsla i höger arm samt svårigheter att hitta ord. Hon förbättrades kliniskt, skrevs ut till hemmet efter 6 dagars sjukhusvård och förskrevs behandling med warfarin (totalt 3 månader).

På sikt blev patienten fullständigt återställd utan neurologiska sekvele. Bedömningen blev kortikal ventrombos provocerad av spinalkateter/likvorläckage och akutsymtomatiskt status epilepticus.

DISKUSSION

Dessa fallbeskrivningar redovisar cerebral venös trombos vid en misstänkt eller bekräftad durapunktion. På vår klinik anlades omkring 5 300 förlossningsepiduraler årligen 2019 och 2020, och 55-57 procent av vaginalt

»I 2 av fallen diagnostiserades cerebral venös trombos post partum, efter att patienterna behandlats med epidural 'blood patch' för kliniskt misstänkt postduralpunktionshuvudvärk ...«

födande kvinnor fick epiduralbedövning i samband med förlossning. I 2 av fallen diagnostiserades cerebral venös trombos post partum, efter att patienterna behandlats med epidural »blood patch« för kliniskt miss-

tänkt postduralpunktionshuvudvärk. Även om ingen durapunktion noterades i samband med ryggsticken påvisade bilddiagnostik intrakraniell hypotension som tecken på accidentell punktion av duran. I det tredje fallet konstaterades CVT hos en patient utan någon annan känd predisponerande faktor, men som nyligen haft en spinalkateter.

Cerebral ventrombos och durapunktion i litteraturen

Cerebral ventrombos efter durapunktion har tidigare rapporterats i flera fallbeskrivningar. Förekomsten av tillståndet varierar i olika studier, och inget kausalt samband har kunnat påvisas.

I en registerstudie från 2015 noterades föregående durapunktion (inom 7 dagar) hos 19,6 procent av CVT-patienterna, men dessa hade också minst en annan riskfaktor för venös tromboembolism [1].

En retrospektiv studie från 1997 med 66 patienter visade att durapunktion föregått CVT i 8 procent av fallen [18].

I ett obstetriskt material såg man att 35 procent av patienterna med CVT efter durapunktion hade en annan protrombotisk predisposition i form av trombofili eller tidigare användning av hormonella preventivmedel som innehåller östrogen [16].

En färsk multicenterstudie (EPIMAP) på 1001 patienter med PDPH, varav 647 behandlades med EBP, påvisade allvarlig patologi hos 5 patienter (0,8 procent av EBP-gruppen) som genomgått vidare utredning på grund av kvarstående symtom efter EBP. Inget fall av CVT konstaterades [19]. I en nylig retrospektiv kohortstudie på 4 808 patienter med PDPH konstaterades komplikation med antingen CVT eller subduralhematom i 0,312 procent av fallen [20]. De två sistnämnda studierna belyser tillståndets låga förekomst i sammanhanget.

Cerebral ventrombos och intrakraniell hypotension

Postpunktionellt läckage av likvor leder till ökning av den cerebrala blodvolymen genom kompensatorisk dilatation av vener och artärer (Monro-Kellie-doktrinen). Hjärna och hjärnstam dras nedåt av det låga intrakraniella trycket, vilket orsakar extension av venaerna som kan leda till endotelskada. Likvorläckaget resulterar i minskad absorption av likvor till sinus, vilket ökar blodets viskositet. Blodstas och endotelskada utgör tillsammans med hyperkoagulabilitet Virchows triad, som aktiverar den protrombotiska kaskaden, vilket antas leda till postpunktionell CVT [21]. Association mellan spontan intrakraniell hypotension och CVT stöder denna teori med högre prevalens av CVT hos patienter med spontan intrakraniell hypotension än i normalpopulationen (2 procent respektive 0,0005 procent) [22].

Symtomatologi

Huvudvärken vid cerebral ventrombos kan imitera den vid postduralpunktionshuvudvärk [1, 3], vilket försvårar differentialdiagnostiken.

I en litteraturgenomgång observerades att 50 procent av obstetriska patienter med postpunktionell huvudvärk och diagnostiserad CVT upplevde en förändring i huvudvärkens karaktär i samband med utveckling av andra symtom på CVT. Huvudvärken blev konstant, diffus eller tappade sin posturala karaktär [16].

Epidural »blood patch« vid cerebral venös trombos

Behandling av postduralpunktionshuvudvärk med epidural »blood patch« bidrar ytterligare till komplexiteten gällande förekomst av CVT postpunktionellt.

En EBP syftar till att täppa till hålet på platsen för punktionen av duran för att förhindra ytterligare likvorläckage [7], vilket teoretiskt skulle kunna minska de protrombotiska effekterna av intrakraniell hypotension.

I ett antal fallrapporter har CVT diagnostiserats även efter anlagd EBP [7, 11, 12, 15], liksom i två av våra fall. EBP verkar således inte ha förhindrat uppkomsten av trombosutveckling, förutsatt att trombosen inte funnits där redan vid anläggandet av EBP.

Vidare anses EBP kunna leda till höjning av det intrakraniella trycket och enligt djurstudier ge cerebral vasokonstriktion, och dess potentiella påverkan vid redan existerande CVT är inte fastställd [6, 7].

I en litteraturgenomgång av patienter med CVT och spontan intrakraniell hypotension såg man fullständig återhämtning hos 85 procent av dem som behandlats med EBP efter initierade antikoagulantia, jämfört med 67 procent av dem som endast fått blodförtunnande behandling [22].

Huruvida EBP skulle kunna utgöra skydd mot postpunktionell CVT, vara en framgångsrik behandling eller i stället bidra till ett allvarigare sjukdomsförlopp är ännu ej klarlagt.

Samband eller slump?

I våra tre fall, liksom flera andra i litteraturen, går det inte att fastställa tidpunkten för uppkomst av CVT i

»I våra tre fall ... går det inte att fastställa tidpunkten för uppkomst av CVT i förhållande till ... durapunktion, och därmed är det svårt att uttala sig om ett eventuellt samband i dessa fall.«

förhållande till ryggstick med misstänkt eller konstaterad durapunktion, och därmed är det svårt att uttala sig om ett eventuellt samband i dessa fall. I tillägg hade åtminstone två av våra patienter ytterligare predisponerande faktorer för CVT. Huruvida CVT varit den primära orsaken till huvudvärken eller om den intrakraniella hypotensionen bidragit till trombosutveckling går endast att spekulera kring. I det tredje fallet har dock ingen annan riskfaktor för CVT identifierats, vilket skulle kunna stödja de tidigare nämnda teorierna kring postpunktionell trombosutveckling.

I den obstetriska populationen kan finnas risk för selektionsbias vid bedömning av sambandet mellan durapunktion och CVT. Huvudvärk är frekvent förekommande post partum, och det kan finnas risk att kvinnor med huvudvärk utreds i högre grad om de haft epiduralbedövning under förlossningen. CVT med endast huvudvärk som symtom kan därför missas hos övriga kvinnor.

Det finns även andra diagnoser, utöver PDPH, med

överlappande symtomatologi som vid CVT. Då tillståndet kan ge kramper utan fokalneurologi skulle det potentiellt kunna misstas för eklampsi.

SLUTORD

Rådande vetenskap talar för ett samband mellan post-punktionell intrakraniell hypotension och CVT även om kausaliteten är osäker. Det kan inte uteslutas att CVT är en möjlig komplikation till durapunktion framför allt hos patienter med andra protrombotiska riskfaktorer. Differentialdiagnostiken vid huvudvärk efter durapunktion är svår med tanke på den överlappande symtomatologin mellan PDPH och allvarlig intrakraniell patologi. Huvudvärk är vanlig post partum och har ofta föregåtts av ett ryggstick. Obstetris-

ka patienter löper ökad risk för tromboembolism, och immobilisering till följd av huvudvärk post partum ökar sannolikt risken ytterligare, varför differentialdiagnostiken i postpartumperioden är särskilt utmanande.

Huvudvärk som ändrar karaktär eller inte förbättras/återkommer efter behandling med EBP bör föranleda misstanke om CVT eller annan intrakraniell patologi. Utredning med MR- eller DT-venografi av hjärnan föreslås med tanke på det misstänkta sambandet mellan durapunktion och CVT. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2022;119:21150*

REFERENSER

- Güner D, Tiftikcioglu BI, Uludağ IF, et al. Dural puncture: an overlooked cause of cerebral venous thrombosis. *Acta Neurol Belg.* 2015;115(1):53-7.
- Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM, et al. Risk factors for cerebral venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(6):622-31.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
- Edwards LS, Cuganesan R, Cappelen-Smith C. Cerebral venous thrombosis as a complication of intracranial hypotension after lumbar puncture. *BMJ Neurol Open.* 2020;2(2):e000046.
- FitzGerald S, Salman M. Postdural puncture headache in obstetric patients. *Br J Gen Pract.* 2019;69(681):207-8.
- Sherfudeen KM, Ramasamy G, Kaliannan SK, et al. Differentiating the headache of cerebral venous thrombosis from post-dural puncture: a headache for anaesthesiologists. *Indian J Anaesth.* 2016;60(5):352-4.
- Ghatge S, Uppugonduri S, Kamarzaman Z. Cerebral venous sinus thrombosis following accidental dural puncture and epidural blood patch. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17(3):267-70.
- Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Headache and pregnancy: a systematic review. *J Headache Pain.* 2017;18(1):106.
- Goldszmidt E, Kern R, Chaput A, et al. The incidence and etiology of postpartum headaches: a prospective cohort study. *Can J Anaesth.* 2005;52(9):971-7.
- Sinha A, Petkov S, Meldrum D. Unrecognised dural puncture resulting in subdural hygroma and cortical vein thrombosis. *Anaesthesia.* 2010;65(1):70-3.
- Kueper M, Goericke SL, Kastrop O. Cerebral venous thrombosis after epidural blood patch: coincidence or causal relation? A case report and review of the literature. *Cephalalgia.* 2008;28(7):769-73.
- Mullane D, Tan T. Three cerebral venous sinus thromboses following inadvertent dural puncture: a case series over an eight-year period. *Can J Anaesth.* 2014;61(12):1134-5.
- Yıldız ÖK, Balaban H, Çil G, et al. Isolated cortical vein thrombosis after epidural anesthesia: report of three cases. *Int J Neurosci.* 2010;120(6):447-50.
- Sinnaeve L, Vanopdenbosch L, Paemeleire K. Association of cerebral venous thrombosis and intracranial hypotension: review of 3 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):e165-9.
- Kinney MO, McCarron MO. Intracranial hypotension and venous sinus thrombosis: two postpartum headaches. *Postgrad Med J.* 2011;87(1030):571-2.
- Kate MP, Thomas B, Sylaja PN. Cerebral venous thrombosis in post-lumbar puncture intracranial hypotension: case report and review of literature. *Fl000Res.* 2014;3:41.
- Brevik H, Bang U, Jalonen J, et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54(1):16-41.
- Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lammle B, et al. Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63(3):351-6.
- Gupta A, von Heymann C, Magnuson A, et al; EPiMAP collaborators. Management practices for postdural puncture headache in obstetrics: a prospective, international, cohort study. *Br J Anaesth.* 2020;125(6):1045-55.
- Guglielminotti J, Landau R, Li G. Major neurologic complications associated with postdural puncture headache in obstetrics: a retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2019;129(5):1328-36.
- Bijral N, Qureshi I, Hameed A. A rare cause of postpartum headache. *BMJ Case Rep.* 2018;2017-223048.
- Yamamoto A, Hattamaru Y, Uezono S. Spontaneous intracranial hypotension associated with cerebral venous thrombosis detected by a sudden seizure: a case report. *JA Clin Rep.* 2020;6(1):59.

SUMMARY

Cerebral venous thrombosis after dural puncture – three cases

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare form of cerebrovascular disease. There seems to be a relationship between intracranial hypotension due to dural puncture and CVT but causality is uncertain. Headache is common in the obstetric population, frequently preceded by epidural anesthesia. Furthermore, the risk of thromboembolic complication is increased in the postpartum period. Therefore, the symptoms of postdural puncture headache (PDPH) and CVT constitute a diagnostic challenge. Headache not responding to epidural blood patch or reappearing after epidural blood patch as well as headache changing in character indicates further investigation with adequate neuroimaging of the brain. We describe three cases of CVT following dural puncture and intracranial hypotension with the aim to raise awareness of this clinical condition.