

EPILEPTICKÝ ZÁCHVAT JAKO PRVNÍ PROJEV KAVERNOMU MOZKU

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Marta Neklanová¹, MUDr. Marie Šimková¹, MUDr. David Horák², MUDr. Kamila Michálková², MUDr. Miroslav Vaverka, CSc.³, MUDr. Petr Dvořák³, MUDr. Ladislava Kučerová⁴, MUDr. Bohumila Kropáčová⁵

¹Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

²Radiologická klinika LF UP a FN, Olomouc

³Neurochirurgická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁴Ústav patologie LF UP a FN, Olomouc

⁵Dětské oddělení Nemocnice Šternberk

Kavernomy mozku v dětském věku jsou stále diagnosticky i terapeuticky náročné léze. Jejich nejčastějším prvním klinickým projevem je epileptický záchvat (79%) a/nebo krvácení do mozku (16%). V éře magnetické rezonance představují kavernomy mnohem častěji diagnostikovanou cévní malformaci. MRI se dnes používá ke klasifikaci, ale i k určení léčebné strategie. Autoři předkládají kazuistiku 13letého pacienta s kavernomem mozku, který se klinicky prezentoval generalizovaným epileptickým záchvatem.

Úvod

Kavernózní malformace centrálního nervového systému jsou sporadické nebo familiární, angiograficky okultní cévní malformace charakterizované jejich němým nebo zjevným hemoragickým potenciálem (1). Edwards a spol. do roku 1993 našli v anglicky psané literatuře pouze 112 publikovaných kavernomů mozku u dětí. Kozler a Beneš (2) do svého souboru 14 operovaných pacientů zahrnuli celkem pět dětí školního věku. Cerebrální kavernózní malformace (CCM) nejsou tak vzácné a jsou jednou ze dvou hlavních příčin spontánního mozkového krvácení u dětí, kromě ruptury arteriovenózní malformace. Ostatní příčiny krvácení do mozku jsou u původně zdravých dětí velmi vzácné. Poslední písemné zprávy poukazují na vyšší hemoragické riziko v této věkové skupině. Prevalence kavernózních malformací u dětí se odhaduje mezi 0,37–0,53%. Podle Mazza a spol. tvoří kavernomy 1,7–18% ze všech cévních malformací (10), podle Bergera až 42%. Jedna čtvrtina těchto lézí je pozorována v dětském věku (11). Vrchol incidence je popisován ve dvou věkových obdobích: v prvním roce a ve věku 12–16 let.

Kazuistika

Anamnéza. Matka dítěte má občasné problémy s pyrózou. Otec, mladší bratr a dvě starší sestry zdraví, otec matky po infarktu myokardu ve 40 letech zemřel na srdeční zástavu v 68 letech. Synovec matky se léčí na epilepsii. Proband je ze IV. fyziologické gravidity, porod v termínu, indukci, záhlavím, bez komplikací. Porodní hmotnost 3 150 g, délka 51 cm, novorozenecká žloutenka, dva dny na fototerapii. Kojen šest měsíců, do 3 měsíců doporučené

široké balení. Očkování kompletní podle kalendáře, bez komplikací. Vážněji nemocný nebyl, jen běžné respirační infekce. Hospitalizován na DO ve Šternberku s otřesem mozku po úrazu hlavy v listopadu 2003. Poslední týdny před hospitalizací si opakovaně stěžoval na bolesti hlavy.

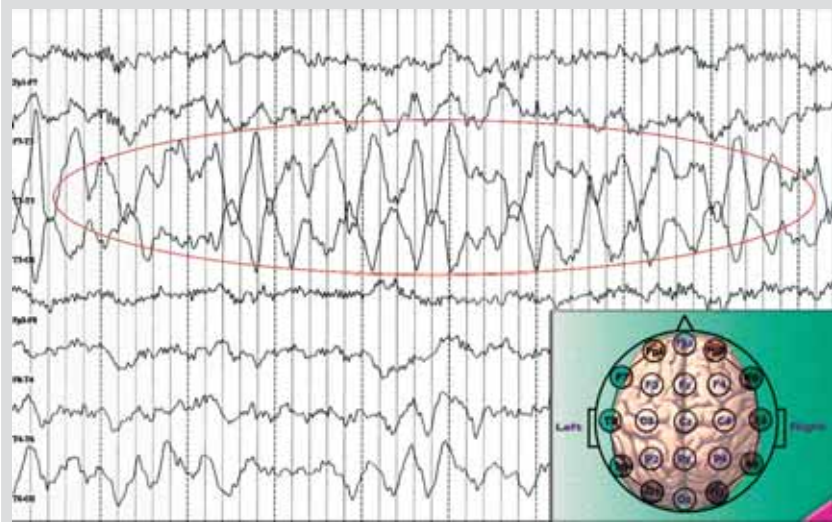
Nynější onemocnění. Týden před hospitalizací „proběhla“ v rodině střevní chřipka, léčba jen symptomatická bez návštěvy lékaře. V den hospitalizace byl ve škole, odpoledne si hrál venku, spát šel v obvyklou dobu, na nic si nestěžoval. Kolem 20.30 hod byl nalezen rodiči klečící u postele, v tonické křeči a třesem končetin a těla, asi neupadl, byl zmatený, pozvracený, na verbální kontakt matky nereagoval (porucha vědomí). Poruchu sfinkterů rodiče nepozorovali, teplota 36,1 °C. V tomto stavu zůstal asi deset minut až do příjezdu RZP, kdy již navazoval verbální kontakt, převoz na DO ve Šternberku bez komplikací. O úrazu rodiče nevěděli, požití léků nebo drog matka popírala.

Po přijetí na DO ve Šternberku je chlapec lucidní, odpovídá s latencí, lehce dezorientovaný, svalový tonus na DKK vyšší, třes DKK, křeče již nepozorovány. Neurotopický náález byl normální. Fyzikální vyšetření s fyziologickým nálezem na srdci, plicích, dutině břišní. Hydratace přiměřená, kůže bez eflorescencí. Oční vyšetření: ODS spojivky klidné, papila v normě, sítnice bez ložiskových změn, cévy v normě. Neuroložka stav hodnotila jako stav po susp. **generalizovaném záchvatu s poruchou vědomí** a doporučila překlad na Dětskou kliniku v Olomouci za účelem doplňujícího vyšetření (EEG, CT či MRI). Léčba v průběhu jednodenní hospitalizace na DO: diazepam, krystaloidy i. v. Z pomocných vyšetření: toxi-

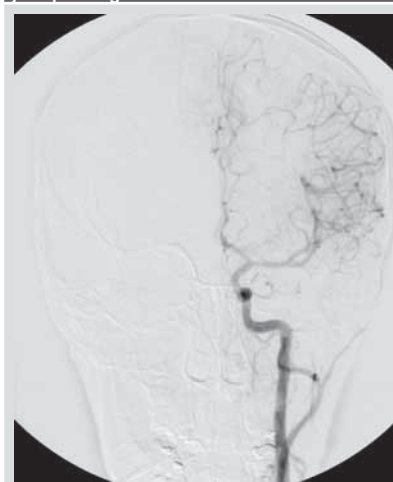
kologické vyšetření negativní. Krevní obraz: Hb 119 g/l, erytrocyty $3,95 \times 10^{12}/l$, leukocyty $9,2 \times 10^9/l$, destičky $215 \times 10^9/l$, v diferenčním rozpočtu segmenty 49%, eozinofily 4%, lymfocyty 38%, monocytů 9%. Astrup: pH 7,36, pCO_2 5,67, pO_2 5,70, BE – 1,4. Moč chemicky a sediment normální náález. EKG bez diagnostických změn.

Při přijetí na Dětskou kliniku v Olomouci byl chlapec lucidní a afebrilní, na bolest hlavy ani na nevolnost si nestěžoval. Neurologicky: inervace kraniálních nervů správná, meningeální jevy negativní, na končetinách ve výdržích stabilní, taxi cílil přesně, výbavnost š. o. reflexů symetrická, správná, pyramidové jevy negativní, chůze všech kvalit a stoj bez patologie. Bylo doporučeno **EEG vyšetření**: graf s výrazně abnormním pozadím, extrémně pomalou základní aktivitou na hranici theta/delta, ale nikoliv edémového charakteru. Náznaky epileptické aktivity. Maximum abnormality ložiskově temporo-parieto-okcipitálně vlevo (obrázek 1). Vzhledem k patologickému ložiskovému nálezu bylo doporučeno **akutní MRI vyšetření** s nálezem kulovitěho intracerebrálního hematomu TPO vlevo velikosti $33 \times 24 \times 24$ mm, subkortikálně, bez edému okolí a bez expanzivního chování. Hematom je v T2 obrazech hypointenzní, v T1 je izointenzní s jemným hyperintenzním lemem intracelulárního metHb, nejsou patrné ani známky cévní malformace (obrázky 4, 5, 6) Neurochirurg neindikoval neurochirurgickou revizi a doporučil konzervativní terapii. Doporučil panangiografii k vyloučení cévní anomálie. V případě negativního výsledku doporučil opakované vyšetření MRI nebo CT za 4–6 týdnů. **Panangiografie mozku**: při levostranné karotické angiografii měla a. cerebri

Obrázek 1. EEG ložiskový výskyt pomalých–vysokovoltážních vln v levém zadním kvadrantu (označené elipsou), odezva i vpravo okcipitálně, lehká abnormita pozadí



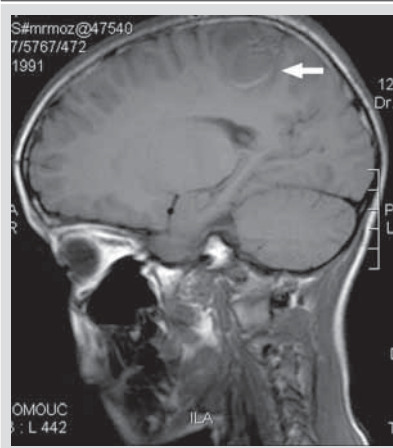
Obrázek 2. DSA intrakraniálních větví levé ACI v AP projekci: normální nálezy, bez znázornění kavernózního angiomu, resp. jiné patologie



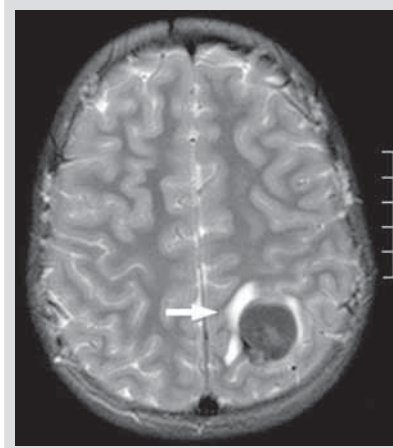
Obrázek 3. DSA intrakraniálních větví VB povodí v AP projekci při nástřiku pravé AV: norm. nálezy



Obrázek 4. T1 vážený obraz v sagitální rovině (T1SE): Izointenzní akutní hematoma (deoxyhemoglobin) s jemným hyperintenzním lemem (šipka) intracelulárního methemoglobinu



Obrázek 5. T2 vážený obraz v axiální rovině (T2TSE): Akutní hematoma s obsahem hypointenzního deoxyHb, resp. metHb, v okolí perifokální edém (šipka)



anterior a. cerebri media normální průběh a šířku, kapilární a žilní fáze nebyla změněná (obrázky 2, 3). Na pravostranné karotické angiografii byl nálezy ve všech fázích fyziologický. **Kontrolní EEG vyšetření** za 10 dnů: graf byl nadále výrazně abnormální, extrémně pomalý s převahou patologie PT, ložiskově vlevo. Ojedinelé epileptiformní grafoelementy nad levou hemisférou. Krevní obraz: Hb 126 g/l, erytrocyty $4,06 \times 10^{12}/l$, leukocyty $6,6 \times 10^9/l$, destičky $271 \times 10^9/l$, FW 23/46, **trombofilní screening**: Quick 91 %, aPTT 28,7 s Quick INR 1,07, protein C 112 %, plazminogen 92 %, faktor II 94 %, antitrombin III 118 %, faktor VIII 131 %, volný protein S 85 %, APC rezistence 4,801 (všechny hodnoty byly v mezích normy). Po EEG vyšetření zahájena antiepileptická léčba karbamazepinem. Přechodně podávána nootropika. V průběhu 14denní hospitalizace byl chlapec bez záchvatů, v dobrém celkovém stavu byl propuštěn do domácího léčení. Za tři týdny provedeno **kontrolní MR vyšetření**: další vývoj intraparenchymatozní he-

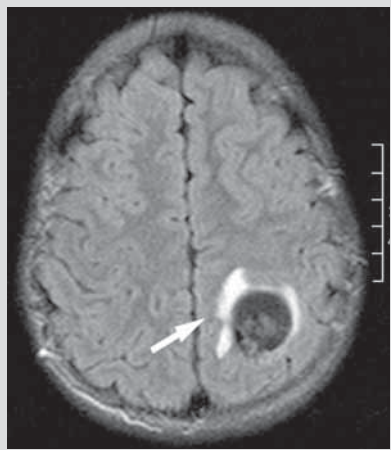
matomu vlevo vysoko parietálně (nyní obraz chronického hematomu s obsahem volného metHb centrálně). Dorzokraniálně nelze vyloučit kavernom jako zdroj rozsáhlejšího krvácení (obrázky 7, 8, 9). Pacient byl objednan na neurochirurgickou kliniku za 10 dnů na zaměření a poté byl přijat na plánovanou operační řešení. **Neurochirurgická operace**: Po CTS zaměření byla exponována oblast centrálního závitu z cílené malé oválné kraniotomie parietálně vlevo, při mobilizaci a ušetření drenážních žil. Minimálním intergyrozním přístupem s limitovanou kortikotomií byl zastižen okraj kavity, vyplněný dílem tekutým a dílem již oragnizovaným hematodem. Po dekompresi částečným odsátím byl nalezen ve vrchlíku dutiny subkortikálně pod motorickým závitem vlastním kavernom, který byl postupně koagulací zmenšen a posléze cirkumferenciálně klasickou mikrodisekcí odstraněn. Rána se zhojila po opakovaných puncích podkožního hematomu. Vyvedení z narkózy a bezprostřední probuzení bylo hladké, brzo se ale ob-

jevila kolísající porucha řeči, která reagovala na protitokovou léčbu. Stav vyústil v prvních pooperačních hodinách v GM epizáchvat typu GM s pravostrannou symptomatologií – tonicko-klonické křeče končetin, bez ztráty vědomí. Přechodná krátkodobá paréza PHK se záhy upravila, porucha řeči spočívající v dysartrii a neschopnosti vyslovit složitější víceslabičná slova pozvolna odezněla v následujících dnech. **Histologické vyšetření**: v preparátu nepravdělně rozšířená cévní lumina s prokrvácením, v lumen koagulovaný eosinofilně se barvící obsah, stěna je vaskularizována s četnými pigmentofágy (obrázky 10, 11).

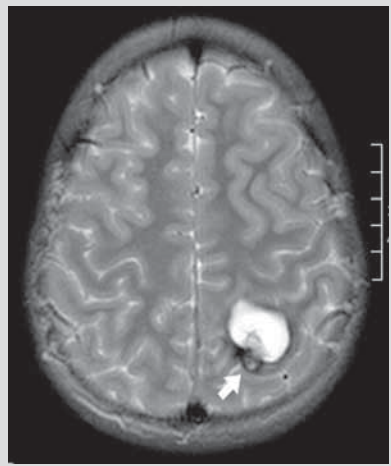
Diskuze

Mozkové kavernózní malformace (CCM) jsou cévní léze, které jsou definovány širokými cévními dutinami bez většího poškození parenchymu mozku. Uvádí se, že až 75–90 % kavernomů je uloženo supratentoriálně, obvykle kortikálně až subkortikálně. Epilepsie je vůbec nejčastějším klinickým příznakem

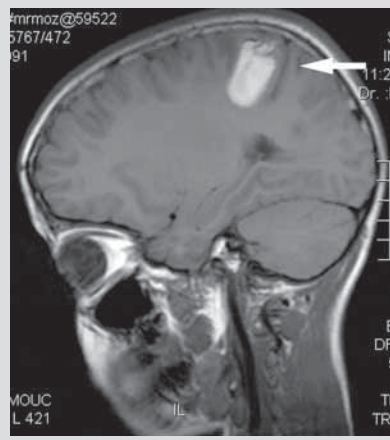
Obrázek 6. FLAIR v axiální rovině: Totožný obraz ve FLAIRu (T2 v.o.). Šipka označuje perifokální edém



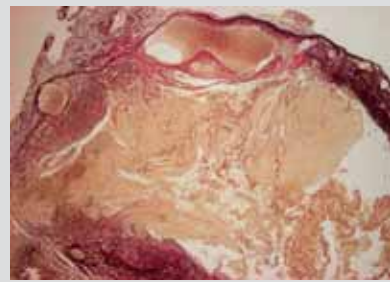
Obrázek 9. FLAIR v axiální rovině: Identický nálezn chronického hematomu ve FLAIR sekvenci (T2 v.o.). Šipkou označené zřetelné heterogenní ložisko kavernomu. (MR vyšetření s odstupem 6 týdnů)



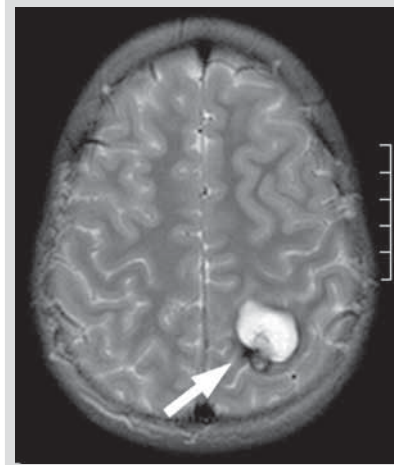
Obrázek 7. T1 vážený obraz v sagitální rovině (T1SE): Hyperintenzní chronický hematom s obsahem extracelulárního methemoglobinu. Zvýrazňuje se drobný heterogenní okresek kavernózního angiomu v obl. kortiko-subkortikálního rozhraní (šipka). (MR vyšetření s odstupem 6 týdnů)



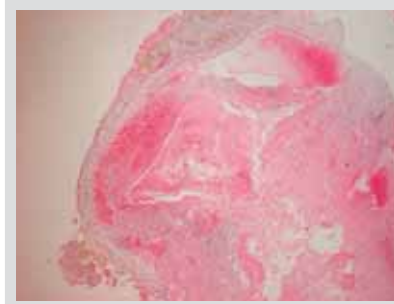
Obrázek 10. Speciální barvení van Gieson+elastika 40x: vykreslující stěny cévní tvořené v převaze vazivem se zbytkovou elastikou



Obrázek 8. T2 vážený obraz v axiální rovině (T2TSE): Chronický hematom s obsahem hyperintenzního extracelulárního metHB a s hypointenzním lemem hemosiderinu. Na okraji zřetelné heterogenní ložisko kavernomu (šipka). (MR vyšetření s odstupem 6 týdnů)



Obrázek 11. HE 40x: na příčném průřezu nepravidelně rozšířená cévní lumina v okrajích s četnými pigmentofágy



kavernomu (4, 8, 11, 12). Vysvětluje se to tím, že většina kavernomů je uložena supratentoriálně, převážně v kortiko-subkortikální oblasti, odkud je epileptický paroxysmus nejčastěji spouštěn. Patofyziologie záchvatů se u kavernomů vysvětluje drážděním a kompresí mozku v důsledku krvácení a následně vnějším místní gliální reakce v nejbližším okolí, která je způsobena ukládáním rozpadových produktů erytrocytů, především feritinu. Tato feritinová depozita jsou epileptogenní, stejně jako přítomnost kalcifikací v kavernomu (2). Krvácení se klinicky projevuje buď epileptickým záchvatem, nebo neurologickými příznaky mozkového krvácení.

Kavernomy mohou být sporadické nebo familiární. Genetický podklad vzniku kavernomů byl prokázán u familiárního výskytu (5). Vyšší incidence familiálních CCM je popisována u španělskoamerických obyvatel USA. Dědičnost u nich je autosomálně dominantní a kavernomy bývají obvykle mnohočetné. První gen *KRIT1/CCM1* byl zmapován na dlouhém

rameni chromozomu 7 (7q11.2q21) a další dva na krátkém rameni chromozomu 7 (7p15-13) – *KRIT2/CCM2* a na dlouhém raménku chromozomu 3 (3q25.2-27) – *KRIT3/CCM3*. Familiární kavernomy jsou zatíženy až dvojnásobným rizikem asymptomatického krvácení než kavernomy spontánní. V etiopatogenezi kavernomů se neustále diskutuje i o možnosti aktinoterapie, zejména u dětských onkologických pacientů. Početnější soubory dětských pacientů tuto příčinu však jednoznačně nepotvrzují (3). I když se mozkové kavernomy vyskytují sporadicky nebo familiárně, nebývají doprovázeny dalšími patologickými entitami. Mottolese a spol. (1) v souboru 36 dětských pacientů s CCM pouze u jednoho z nich současně diagnostikovali I. typ neurofibromatózy. U žádného dětského pacienta se současně nevyskytl kožní nebo viscerální hemangiom.

Diagnostika kavernomů. CT senzitivita v diagnostice kavernomů je vysoká (70%), specifita této metody však nedosahuje ani 50%. MRI senzitivita je téměř 100% a specifita, přesné určení léze, je 80–100%. Vzhledem k opakovanému intralezionálnímu a extralezionálnímu krvácení, intralezionálnímu kalcifikacím, reziduálním cystám nebo zvětše-

ným dutinám bývá spektrum MRI nálezů velmi pestré. Specifickým MRI obrazem je vznik typického prstence nízkého T2 signálu kolem kavernomu, který je zapříčiněn ukládáním hemosiderinu (7, 9).

Optimální způsob **léčby kavernomů** je stále diskutován. Při volbě léčebné strategie mozkových kavernomů bychom měli vzít v úvahu možnost přirozeného rozvoje (kavernomy jsou dynamické cévní léze), ale současně i určité riziko operační léčby. Léčebný postup je hodně determinován věkem pacienta, lokalizací léze, účinností medikamentózní léčby u pacientů se sekundární epilepsií (rezistence na léčbu), ale i přítomností rizikových faktorů pro masivní, život ohrožující intrakavernomové a extrakavernomové krvácení. Vzhledem k určité patologické odlišnosti kavernomů u dětí je v této věkové skupině popisováno výrazně vyšší riziko krvácení do mozku. V případech akutního krvácení nebo fokálních neurologických defektů je u nich jednoznačně indikována chirurgická léčba. Vlastní mikrochirurgická léčba je relativně snadná. Opakované krvácení a následná reakce glie vytváří bezpečné rozhraní mezi vlastním kavernomem a mozkovou tkání. Cévní zásobení vlastní aktivní rostoucí části kavernomu je jemné a snadno

kontrolovatelné bipolární koagulací. Zmenšení venozní lakunární části kavernomu opakovanou koagulací dále usnadňuje exstirpaci i v eloquentních oblastech mozku. Kritickým momentem úspěšné operační léčby se tak stává především volba operačního přístupu, peroperační monitoring a správné ohodnocení a zachování často se vyskytujících sdružených venozních anomálií. Neuronavigace a znalost bezpečných přístupů v eloquentních částech mozku (dno IV komory, mozkový kmen, thalamus) umožní provedení výkonu v duchu minimálně invazivních technik, prakticky s vyloučením přídavné chirurgické léze. Magnetická rezonance v současné podobě pak dovoluje natolik přesné ocenění vztahů při současně se vyskytující venozní anomálii a kavernomu, které umožní radikální výkon bez rizika poškození kritických cév v operačním poli. V indikovaných případech, kdy sledování peroperačních evokovaných potenciálů, magnetická stimulace a popřípadě přímá stimulace kůry mozku nejsou dostačující, lze použít techniku tzv. „awake surgery“, při které se nemocný, uspaný pomocí laryngeální masky, vyvede z narkózy a při vlastní exstirpaci kavernomu spolupracuje s operátorem v přímém slovním kontaktu. U mnohočetných lézí je chirurgická léčba směřována do symptomatické nebo krvácející léze. V posledních letech nastal v dospělé populaci odklon od radiochirurgické

léčby kavernomů, vzhledem k malé úspěšnosti a vysokému přetrvávajícímu riziku krvácení (1). Radiochirurgická léčba v dětském věku není navíc vhodná pro vysoké riziko postradiačních komplikací (6, 12).

Komentář

Klíčem ke správné a včasné diagnóze mozkového kavernomu byl výsledek EEG

vyšetření. Graf s výrazně abnormním pozadím, extrémně pomalou základní aktivitou a se znaky epileptické aktivity totiž vykazoval maximální ložiskovou abnormitu v temporoparietální oblasti. Vzhledem k patologickému ložiskovému nálezu bylo provedeno akutní vyšetření MRI, které přispělo k přesnému určení diagnózy a následné exstirpaci cévní léze.

Literatura

1. Mottollese C, Hermier M, Stan H, et al. Central nervous system cavernomas in the pediatric age group. *Neurosurg Rev* 2001; 24: 55–71.
2. Kozler P, Beneš V. Supratentoriální kavernomy. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62/95: 271–276.
3. Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain. A late effect predominantly in children. *Cancer* 2002; 94: 3285–3291.
4. Moran NF, Fish DR, Kitchen N, et al. Supratentorial cavernous hemangiomas and epilepsy: a review of the literature and case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 561–568.
5. Denier C, Labauge P, Brunereau L, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with KRIT1 mutations. *Ann Neurol* 2004; 55: 213–220.
6. Wang CC, Liu A, Zhang JT, et al. Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases. *Surg Neurol* 2003; 59: 444–454.
7. Wurm G, Kellner FA. Implementation of T2*-weighted MR for multimodal image guidance in cerebral cavernomas. *NeuroImage* 2004; 22: 841–846.
8. Di Rocco C, Iannelli A, Tamburrini G. Cavernomas of the central nervous system in children. A report of 22 cases. *Acta Neurochir (Sien)* 1996; 138: 1267–1274.
9. Labauge P, Brunereau L, Lévy C, et al. The natural history of familial cerebral cavernomas: a retrospective MRI study of 40 patients. *Neuroradiology* 2000; 42: 327–332.
10. Edwards MSB, Baumgartner JE, Wilson CB. Cavernous and other cryptic vascular malformations in the pediatric age group. In: Awad IA, Barrow DL (eds) *Cavernous malformations*. AANS Publications Committee, Park Ridge 1993; 163–183, 185–186.
11. Mazza C, Scienza R, Beltramello A, et al. Cerebral cavernous malformations (cavernomas) in the pediatric age group. *Child Nerv Syst* 1991; 7: 139–146.
12. Berger T, Brandt M, Szűwart U. Cavernous hemangiomas in children. *Childs Nerv Syst* 1988; 4: 123–127.