

A stroke diagnózisa és kezelése terhesség alatt

VANYA MELINDA^{1,2}, DEVOSA IVAN³, SZOK DÉLIA³ ÉS BÁRTFAI GYÖRGY¹

¹ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

² Mediteam Zrt.

³ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Neurológiai Klinika, Szeged

A stroke, a hirtelen fellépő vaszkuláris eredetű agyi diszfunkció az egyik leggyakoribb oka a tartós rokkantságnak. Terhesség során és a szülés utáni időszakban megnövekedett az ischaemiás stroke és az intracerebrális vérzés kockázata. Ennek számos oka van, mely kifejezetten egyedi a terhesség során és a szülés utáni időszakban, és többek között ide tartozik a pre-eclampsia és eclampsia, magzatvízembólia, peripartum angiopátia és a posztpartum cardiomyopathia. E cikk célja, hogy összefoglalja a meglévő adatokat a stroke előfordulása, kockázati tényezői és a lehetséges etiológia, valamint kezelési stratégiák tekintetében terhesség folyamán.

(Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(3): 143–146)

Kulcsszavak: terhesség, stroke, diagnózis, terápia, prevenció

Definíció szerint ischaemiás stroke neurológiai funkciózavar, amelynek hátterében fokális agyi, gerincvelői vagy retinális infarktus áll [1]. A terhesség alatt jelentkező agyi érkatasztrófa ritka esemény, mégis az egyébként alacsony rizikójú fiatal populációban bekövetkező történések 12–35%-áért és az anyai mortalitás 12%-áért felelős [2, 3]. A stroke gyakorisága a legnagyobb a posztpartum periódusban [4]. Az ischaemiás stroke-ok 100 000 szülésre vonatkoztatott gyakorisága 4,3 és 210 közötti [5].

ETIOPATHOGENESIS

A terhesség során észlelt emelkedett stroke-kockázathoz több tényező is hozzájárulhat. A hypercoagulabilitashoz vezető tényezők közül kiemelendő a prokoaguláns faktorok (I, II, VII, VIII, IX és X) szintjének emelkedése, az alvadást gátló fehérjék hatékonyságának csökkenése (alacsonyabb protein S-aktivitás, megnövekedett protein C-rezisztencia), a magasabb fibrinkoncentrációk és a csökkent fibrinolitikus aktivitás [6-9]. A hemosztazeológiai változások – feltehetően a placenta eltávolításakor az anyai keringésbe jutó tromboplasztikus anyagok következtében – legkifejezettebbek a szülés körüli és közvetlen posztpartum időszakban, és körülbelül a szülést követő három héttel térnek vissza a kiindulási értékre [10]. A szülés után 12 hétig szignifikánsan emelke-

dett a trombotikus események (stroke, miokardiális infarktus, vénás tromboembólia) kockázata a nem várandós állapothoz képest [11]. A terhességre specifikus, stroke-rizikót növelő betegségek közé tartozik a várandós nők mintegy 6–8%-át érintő [12] és a gesztáció során mintegy négyszeres kockázatot jelentő [13] pre-eclampsia (és ennek súlyosabb formái: az eclampsia, illetve a HELLP-szindróma [hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count]), valamint olyan ritka kórképek, mint posztpartum cerebrális angiopátia, peripartum cardiomyopathia, choriocarcinoma vagy amnionfolyadék-embolizáció [5]. A stroke-asszociált faktorok közé tartoznak többek között a császármetszés, szüléssel kapcsolatos komplikációk (infekció, transzfúzió, posztpartum vérzés, folyadék- és elektrolitháztartás-zavarok), magasabb anyai életkor, rassz, hipertónia, diabétesz, szívbillentyű-betegség, migrén, szisztémás lupus erythematosus (SLE), trombocitopénia, véralvadási zavarok, sarlósejtes anémia, illetve olyan életmódbeli sajátosságok, mint dohányzás, alkoholfogyasztás vagy droghasználat [13-16]. Bár a pre-eclampsia-eclampsia és a kardiogén embolizáció képezik a leggyakoribb stroke etiológiai tényezőket a terhesség során, az esetek egy jelentős részében (28–46%) a kiváltó tényezőt nem sikerül meghatározni [5]. Tekintettel arra, hogy gyakran fiatal, kardiovaszkuláris rizikófaktoroktól mentes betegekről van szó, szükség lehet ritkább

okok, mint például nyaki érdiszekció vagy – különösen a hiperkoagulábilis állapotra tekintettel – nyitott foramen ovalén keresztűli paradox embolizáció után kutatni.

DIAGNÓZIS

Az akut stroke ellátása és szekunder prevenciója esetén az aktuális irányelveket szükséges követnünk [15, 16]. Terhesség szempontjából különös jelentőséggel bír a neuro-radiológiai képalkotás és esetleg intervenció radiológiai eszközök, az akut terápia és a szekunder prevenció – ezen belül az antitrombotikus kezelés – potenciális magzatkárosító veszélye.

Amennyiben egy várandós nőnél felmerül agyi érkatasztrófa lehetősége, a pontos diagnózishoz és az adekvát terápia megválasztásához elengedhetetlen agyi képalkotó vizsgálat elvégzése. Már egy natív koponya-CT képes kizárni egy esetleges vérzést vagy más, a szisztémás trombolízist kontraindikáló állapotot [15]. A koponya-MR-szekvenciák közül a citotoxikus ödemát akár percekkel az iszkémia megjelenése után jelző diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion-weighted imaging – DWI) rendelkezik messze a legnagyobb specificitással és szenzitivitással a natív koponya-CT-vel és a többi MR-szekvenciával összehasonlítva [15]. Amennyiben mechanikus tromboektómia lehetősége jön szóba, noninvazív intrakraniális vaszkuláris képalkotás (CT angiográfia) szükséges [17]. A várandós nő képalkotó vizsgálatok felmerülő magzati kockázat lehetősége CT esetén egyfelől az ionizáló sugárzás, másfelől a jódtartalmú kontrasztanyag esetleges terato- és mutagenitásából ered, amely elsősorban az alkalmazott sugárdózistól és a magzat korától és fejlődési stádiumától függ [18]. Koponya-CT során a magzat nem esik közvetlenül a röntgennyaláb útjába, így csak a szórt sugárzásból eredő expozíciónak van kitéve [19]. Bár a CT-angiográfiáknál használt jódtartalmú kontrasztanyag átjut a placentán [20], állatkísérletekben és várandós nőknél elvégzett vizsgálatok után nem észleltek teratogén vagy mutagén hatást [20–22]. Ennek ellenére általános irányelveként elmondható, hogy jódtartalmú kontrasztanyag a terhesség során csak kivételes esetekben adható, amennyiben pedig alkalmazása szükségessé válik, úgy – a magzati pajzsmirigyet potenciálisan szupprimáló hatására tekintettel – használatát követően az első posztpartum héten a magzati pajzsmirigyfunkció ellenőrzése szükséges [23–25]. Mivel a laktációs időszakban intravénásan adott jódtartalmú kontrasztanyagnak lipidoldékonysága miatt csak kevesebb mint 0,01%-a jut végül az újszülött

keringésébe, a vizsgálatot követően nincs szükség a szoptatás felfüggesztésére [26]. Terhesség során képalkotó diagnosztika tekintetében a választandó módszer (az ultrahang mellett) az MR [24], amelynek egyik legfőbb előnye a CT-vel szemben az ionizáló sugárzás hiánya. A felmerülő esetleges magzati teratogén, szöveti hőmérsékletet káros mértékben emelő, illetve halláskárosító hatásokat az eddigi vizsgálatok nem bizonyították [27]. Mindezek alapján egyes ajánlások szerint radiológus szakértő bevonásával és a haszonkockázat megfelelő értékelésével a terhesség bármely szakában (trimesztertől függetlenül) végezhető MRI vizsgálat [21]; más irányelvek a terhesség első trimeszterében fokozott elővigyázatosságra hívják fel a figyelmet és csak klinikailag elengedhetetlen esetekben javasolják MR elvégzését, míg a második és harmadik trimeszterben a 3 teslá vagy annál kisebb erőterű MR-t biztonságosnak ítélik [27–28]. Az aktuális álláspont szerint a gadolíniumtartalmú kontrasztanyag kerülendő és csak olyan klinikai szituációkban javasolt, ahol a diagnózis szempontjából elengedhetetlen az alkalmazása [21]. Tekintettel arra, hogy a szoptatás időszakában intravaszkulárisan adott gadolíniumnak mindössze kevesebb mint 0,0004%-a jut az újszülött keringésébe, nem szükséges a kontrasztanyag vizsgálatot követően a szoptatást szüneteltetni [26].

TERÁPIA

A jelenleg érvényben lévő akut stroke terápiás ajánlások a terhességet „relatív kizárási kritériumként” értékelik, azaz bizonyos körülmények között, a haszonkockázat gondos mérlegelésével, a szisztémás trombolízis végrehajtható [15]. Az intravénás vérögoldástól való félelem a beavatkozáshoz használt rekombináns humán szöveti plazminogén aktivátor (rtPA, altepláz) potenciális magzatkárosító hatásából, illetve az esetleges – elsősorban uterinalis és placentaris – vérzéses szövődményekből ered. Az altepláz nem jut át a placentán és állatkísérletek során 1 mg/kg dózisban nem mutatott teratogén hatást [29]. A terhesség során alkalmazott szisztémás vérögoldásról szóló esetismertetések alapján a jelenlegi álláspont szerint a beavatkozás az anya közepes vagy súlyos fokú stroke-ja esetén, szülész-nőgyógyászsal és neonatológussal történt egyeztetést követően, a potenciális haszon és a felmerülő rizikó megfelelő értékelése mellett végrehajtható [15, 29]. Randomizált klinikai vizsgálat pozitív eredménye alapján az akut stroke ellátására vonatkozó legújabb irányelvek válogatott betegcsoportnál lehetővé teszik mechanikus tromboektómia elvégzését [17,30]. Terhesség során je-

lentező akut stroke kapcsán végrehajtott mechanikus thrombectomiáról jelenleg még nincs publikált adat.

PREVENCIÓ

A másodlagos stroke megelőzéséhez a terhesség során szükséges lehet valamilyen antitrombotikum (antikoaguláns vagy trombocitaaggregáció-gátló) beállítására.

A vonatkozó külföldi és hazai ajánlások [16, 34, 35] az alábbiak:

- Ha magas kockázatú állapot áll fenn, ami a terhességen kívül szükségessé tenné antikoaguláns bevezetését, az alábbi lehetőségek jönnek szóba:
 - napi kétszeri alacsony molekulásúlyú heparin (low molecular weight heparin – LMWH; anti-Xa-szint alapján illesztve) a terhesség során végig, vagy
 - napi kétszeri nem frakcionált heparin a terhesség során végig, vagy
 - LMWH a 13. terhességi hétig, majd órális antikoaguláns beállítása a szülés előtti időszakig, amikor LMWH vagy UFH kerül visszaállításra.
- Azoknál a terhes nőknél, akik LMWH-terápiában részesülnek valamilyen nagy kockázatú állapot miatt, a szülés előtt legalább 24 órával érdemes leállítani az antikoagulációt.
- Amennyiben az első trimeszter során olyan alacsony kockázatú állapot áll fenn, ami a terhességen kívül trombocitaaggregáció-gátló szedését indikálná, legfeljebb LMWH vagy UFH jön szóba a klinikai állapot figyelembevételével.
- Az aszpirin átjut a placentán és összefüggést találtak az első trimeszterbeli használata, illetve a gastroschisis és anophthalmia/microphthalmia között [31]. Az első trimeszter után alacsony dózisú aszpirin (50–150 mg/nap) szedése elfogadható. Alternatív trombocitaaggregáció-gátlók és új típusú orális antikoagulánsok terhesség alatti alkalmazhatóságáról egyelőre nem rendelkezünk elegendő humán adattal.

PROGNÓZIS

A graviditás során bekövetkező ischaemiás stroke anyai prognózisát illetően kevés adat áll rendelkezésre. Bár egy korábbi tanulmány szerint az anyai halálozás 26% [32], újabb vizsgálatok 14% alatti mortalitást említene [5]. A magzati halálozási arány körülbelül 12% [3]. A rekurrens ischaemiás stroke kockázata alacsony, 1 évre 1%, 5 évre 2% [33].

KÖVETKEZTETÉSEK

A terhesség alatt jelentkező stroke ugyan ritka esemény (hazai adatok és nagy esetszámú, randomizált kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre), mégis fontos mind az anyai, mind a magzati morbiditás és mortalitás kialakulásában.

Mivel mind a diagnosztika, mind a terápia területén egyaránt kihívást jelentő feladat, ezért nem kerülhető el a multidiszciplináris szemlélet és társszakmák szoros együttműködése.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

CT	computer tomográfia
DWT	diffusion-weighted imaging
HELLP	hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count
MRI	magnetic resonance imaging
SLE	szisztémás lupus erythematosus

NYILATKOZAT: A közlemény más folyóiratban korábban nem jelent meg és más folyóirathoz beküldésre nem került. A levelező szerző elolvasta a szerzői instrukciókat és a kézirat ennek megfelelően került megformázásra.

ANYAGI TÁMOGATÁS: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

SZERZŐI MUNKAMEGOSZTÁS: Minden szerző együttesen járult hozzá a kézirat megszövegezésében és az irodalmi áttekintésben stb. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Vanya Melinda, Mediteam Zrt., 6725 Szeged, Petőfi Sándor sgt 39.
E-mail: vmelinda74@gmail.com

IRODALOM

- [1] Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., et al.: An updated definition of stroke for the 21st century. A statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44(7), 2064–2089.
- [2] Feske, S. K.: Stroke in pregnancy. *Semin. Neurol.*, 2007, 27(5), 442–452.
- [3] Treadwell, S. D., Thanvi, B., Robinson, T. G.: Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad. Med. J.*, 2008, 84(991), 238–245.
- [4] Sharshar, T., Lamy, C., Mas, J. L.: Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke*, 1995, 26(6), 930–936.
- [5] Del Zotto, E., Giassi, A., Volonghi, I., et al.: Ischemic stroke during pregnancy and puerperium. *Stroke Res. Treat.*, 2011, 2011, 606780.
- [6] Luke, B., Brown, M. B.: Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum. Reprod.*, 2007, 22(5), 1264–1272.

7. [10] Bremme, K. A.: Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2003, 16(2), 153–168.
8. [11] Kamel, H., Navi, B. B., Sriram, N., et al.: Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(14), 1307–1315.
9. [12] ACOG Practice Bulletin No. 33: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99(1), 159–167.
10. [13] James, A. H., Bushnell, C. D., Jamison, M. G., et al.: Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and puerperium. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 106(3), 509–516.
11. [14] Lanska, D. J., Kryscio, R. J.: Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*, 2000, 31(6), 1274–1282.
12. [15] Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P. Jr., et al.: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44(3), 870–947.
13. [16] Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., et al.: Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(7), 2160–2236.
14. [17] Powers, W. J., Derdeyn, C. P., Biller, J., et al.: 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, 2015, 46(10), 3020–3035.
15. [18] American College of Radiology: ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Resolution 39. ACR, Reston (VA), 2014.
16. [19] Mortimer, A. M., Bradley, M. D., Likeman, M., et al.: Cranial neuroimaging in pregnancy and the post-partum period. *Clin. Radiol.*, 2013, 68(5), 500–508.
17. [20] Webb, J. A., Thomsen, H. S., Morcos, S. K., et al.: The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur. Radiol.*, 2005, 15(6), 1234–1240.
18. [21] Kanal, E., Barkovich, A. J., Bell, C., et al.: ACR Guidance document on MR safe practices: 2013. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2013, 37(3), 501–530.
19. [23] The Royal College of Radiologists: Standards for intravascular contrast agent administration to adult patients. The Royal College of Radiologists, London, 2015.
20. [24] American College of Obstetricians and Gynecologists: Guideline for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 656. *Obstet. Gynecol.*, 2016, 127(2), e75–e80.
21. [25] Patel, S. J., Reede, D. L., Katz, D. S., et al.: Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *RadioGraphics*, 2007, 27(6), 1705–1722.
22. [26] American College of Radiology: Administration of contrast media to pregnant or potentially pregnant patients. In: *ACR Manual on Contrast Media*. Version 10.1. ACR, Reston (VA), 2015, 95–98.
23. [27] Chen, M. M., Coakley, F. V., Kaimal, A., et al.: Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet. Gynecol.*, 2008, 112(2Pt 1), 333–340.
24. [28] Patenaude, Y., Pugash, D., Lim, K., et al.: The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2014, 36(4), 349–363.
25. [29] Demaerschalk, B. M., Kleindorfer, D. O., Adeoye, O. M., et al.: Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2016, 47(2), 581–641.
26. [30] Ishii, A., Miyamoto, S.: Endovascular treatment in pregnancy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 2013, 53(8), 541–548.
27. [31] Hernandez, R. K., Werler, M. M., Romitti, P., et al.: Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *National Birth Defects Prevention Study*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, 206(3), 228.e1–228.e8.
28. [32] Cross, J. N., Castro, P. O., Jennett, W. B.: Cerebral strokes associated with pregnancy and the puerperium. *Br. Med. J.*, 1968, 3(5612), 214–218.
29. [33] Frontera, J. A., Ahmed, W.: Neurocritical care complications of pregnancy and puerperium. *J. Crit. Care*, 2014, 29(6), 1069–1081.
30. [34] Bereczki D Jr, Németh B, May Z, Szakács Z, Gubucz I, Szikora I, Szilágyi G. Systemic thrombolysis and endovascular intervention in postpartum stroke. *Ideggyogy Sz.* 2016 Mar 30; 69(3-4):129-32.
31. [35] Bereczki D. [Pregnancy and acute ischemic stroke]. *Orv Hetil.* 2016 May; 157(20):763-6.

Diagnosis and treatment of stroke during pregnancy

Stroke, the sudden onset of brain dysfunction from a vascular cause, is one of the most common causes of long-term disability. Although rare during childbearing years, stroke is even more devastating when it occurs in a young woman trying to start a family. Pregnancy and the postpartum period are associated with an increased risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage, although the incidence estimates have varied. There are several causes of stroke that are in fact unique to pregnancy and the postpartum period, such as preeclampsia and eklampsia, amniotic fluid embolus, postpartum angiopathy and postpartum cardiomyopathy. The purpose of this article is to summarize existing data regarding incidence, risk factors and potential etiologies, as well as treatment strategies for stroke in pregnancy.

Keywords: pregnancy, stroke, diagnosis, treatment, prevention