



Samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe: etiologia, klinika, leczenie

Idiopathic intracranial hypertension: etiology, clinical symptoms, treatment

WŁODZIMIERZ KURAN

Z I Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie współczesnych poglądów na etiologię, patogenezę, objawy kliniczne oraz sposoby leczenia samoistnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomego guza mózgu).

Poglądy. Samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (IIH) jest to polietiologiczne schorzenie charakteryzujące się zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, przy wykluczeniu procesów rozrostowych (nowotworowych) i infekcyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Zasadnicze objawy to długotrwałe bóle głowy i zaburzenia wzrokowe.

Wnioski. Ponieważ nie jest poznana patogenezę IIH, leczenie jest głównie objawowe, farmakologiczne (acetazolamid), w niektórych przypadkach szybko postępującej utraty wzroku wskazane jest leczenie operacyjne.

SUMMARY

Objective. The review presents current opinions and knowledge on etiology, pathogenesis, clinical symptoms and treatment of idiopathic intracranial hypertension (IIH), also named pseudotumor cerebri.

Review. IIH is a polyetiologic syndrome of increased intracranial pressure without brain tumors or CNS infections. Persistent headaches and vision disturbances are the pivotal clinical symptoms.

Conclusions. Since the IIH pathogenesis is unknown, treatment of the condition is mainly symptomatic with diuretics (acetazolamide). In rare cases of rapidly progressing papilloedema involving a risk of blindness surgical treatment is recommended.

Słowa kluczowe: samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe / rzekomy guz mózgu / acetazolamid

Key words: idiopathic intracranial hypertension / pseudotumor cerebri / acetazolamide

Czaszka mózgowa dorosłego człowieka jest sztywnym ograniczeniem przestrzeni zawierającej mózg z oponami mózgowymi, układ naczyniowy wypełniony krwią oraz płyn mózgowo-rdzeniowy wypełniający komory mózgowe i przestrzeń podpajęczynówkową. Doktryna Monro-Kelly mówi, że suma objętości mózgu, płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz krwi wypełniającej łoża naczyniowe jest wielkością stałą tzn., że jeżeli objętość jednego z tych składników powiększa się, to albo objętość pozostałych składników się zmniejsza, albo wzrasta ciśnienie wewnątrzczaszkowe [1]. Obrzęk mózgu jest najczęstszą przyczyną niebezpiecznego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego i występuje w przebiegu wielu chorób neurologicznych.

Istotną cechą obrzękowej tkanki jest nadmierna zawartość cieczy, która może się gromadzić, wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowo. W zależności od lokalizacji rozróżniamy trzy rodzaje obrzęku mózgu:

1. *obrzęk naczyniopochodny* (OMN) – szerzy się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej istoty białej i jest skutkiem przenikania płynu z naczyń włosowatych o zwiększonej przepuszczalności.
2. *obrzęk cytotoksyczny* – (OMC) jest obrzmieniem wewnątrzkomórkowym, powstającym w następstwie nieprawidłowej przepuszczalności błon komórkowych.
3. *obrzęk śródmiąższowy*

Po zadziałaniu pierwotnego czynnika uszkadzającego następuje aktywacja kaskady uszkodzenia, która poprzez liczne procesy metaboliczne może doprowadzić, początkowo do zaburzeń funkcji komórki, a potem poprzez aktywację śródkomórkowych procesów cytotoksycznych do trwałego uszkodzenia i śmierci komórki nerwowej.

W patologii układu nerwowego najczęściej spotykamy wszystkie rodzaje obrzęku mózgu występujące równocześnie lub pojawiające się kolejno. Towarzyszą one infekcjom ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.), zatruciom, nowotworom, udarom mózgu, urazom, innym chorobom oraz czasem powstają po zabiegach neurochirurgicznych. Obrzęk mózgu może być też powikłaniem ostrej, górskiej choroby wysokościowej, która może zagrażać życiu.

SAMOISTNE NADCIŚNIENIE WENĄTRZCZASZKOWE

Samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (*idiopathic intracranial hypertension*, IIH) nazywane dawniej łagodnym nadciśnieniem wewnątrzczaszkowym (*benign intracranial hypertension*) lub rzekomym guzem mózgu (*pseudotumor cerebri*) jest schorzeniem polietiologicznym charakteryzującym się zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, już po wykluczeniu procesów rozrostowych (nowotworowych), infekcji o.u.n., wodogłowia zamkniętego i encefalopatii nadciśnieniowej [2, 3].

Kryteria diagnostyczne IHH zostały określone przez IHS (*International Headache Society*) i opublikowane w 2004 r. [4]:

-
- A. nasilający się ból głowy z co najmniej jedną z poniższych cech oraz spełniający kryteria C i D
- codzienne występowanie
 - rozlany i/lub stały ból, niepulsujący
 - nasilenie bólu podczas kaszlu lub napięcia
- B. Nadciśnienie wewnątrzczaszkowe spełniające poniższe kryteria
1. Przytomny pacjent z prawidłowym stanem neurologicznym lub z poniższymi objawami
 - obrzęk tarczy nn. wzrokowych
 - powiększona plamka ślepa
 - ubytki w polu widzenia
 - porażenie n. odwodzącego
 2. Zwiększone ciśnienie PMR (ponad 200 mm H₂O u osób nieotyłych, ponad 250 mm H₂O u otyłych) mierzone podczas punkcji lędźwiowej w pozycji leżącej
 3. prawidłowy wynik badania PMR
 4. wykluczenie odpowiednimi badaniami innych chorób wewnątrzczaszkowych, łącznie z zakrzepicą żył mózgowych
 5. wykluczenie metabolicznych, toksycznych lub hormonalnych przyczyn nadciśnienia wewnątrzczaszkowego
- C. Ból głowy rozwija się w ścisłym związku czasowym ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym
- D. Ból głowy zmniejsza się po upuszczeniu PMR redukującym ciśnienie do 120–170 mm H₂O i ustępuje w ciągu 72 godz. od stałej normalizacji ciśnienia śródczaszkowego.
-

Zaburzenie to występuje w przebiegu różnych schorzeń i stanów. Lista niektórych czynników predysponujących do rozwoju IHH [2, 3].

-
1. Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne
 - otyłość i zaburzenia miesiączkowania
 - ciąża i okres okołoporodowy
 - choroba Addisona, niewydolność kory nadnerczy
 - akromegalia
 - niedoczynność przytarczyc
 2. Leki i toksyny
 - hiperwitaminoza A
 - tetracykliny
 - nitrofurantoina
 - węglan litu
 - kwas nalidyksynowy
 - sulfonamidy
 - cimetydina
 - prednizolon i metylprednizolon
 - tamoksifen
 - sulfasalazyna
 - amiodaron
 3. Zakrzepice śródczaszkowego układu żylnego (o różnych przyczynach)
 4. Choroby krwi i tkanki łącznej
 - niedokrwistość z niedoborem żelaza
 - mononukleozą zakaźną
 - toczeń trzewny układowy
 5. Zespół „pustego siodła”
 6. Przewlekła niewydolność nerek
 7. Zespół Downa
 8. Przyczyny nieustalone
-

Współczynnik zapadalności (*incidence rate*) na IHH wynosi ok. 1–2 przypadki/100 tys. osób populacji generalnej w ciągu roku. Jednak wśród otyłych kobiet w wieku rozrodczym może wzrosnąć aż do 21 przypadków/100tys./rok. Wśród osób dorosłych notuje się przewagę kobiet w stosunku 3:1, a nawet 10:1 [5].

OBJAWY KLINICZNE

Główne objawy kliniczne to bóle głowy i zaburzenia widzenia. Bóle głowy są obecne u 75–100% chorych nasilają się w ciągu nocy, często budzą pacjentów ze snu we wczesnych godzinach porannych. Nagłe ruchy głowy lub kaszel nasilają bóle. Niektórzy chorzy skarżą się na nieukładowe zawroty głowy. Bóle głowy mogą trwać wiele miesięcy, zanim nie ustali się rozpoznania.

Najczęstsze zaburzenia widzenia to stopniowe (rzadko nagłe) pogorszenie ostrości wzroku, w następstwie obrzęku tarczy nerwów wzrokowych.

Przy zmianie pozycji głowy może wystąpić przemijające zaniewidzenie lub przejściowe przymglenie widzenia. Niekiedy dochodzi do uszkodzenia jednego lub obu nerwów odwodzących z następową diplopią. W badaniu pola widzenia można stwierdzić powiększenie plamki ślepej spowodowane przemieszczeniem obrzękniętej tarczy nerwu wzrokowego na obszar plamki żółtej. Całkowita utrata wzroku zdarza się rzadko, choć w pojedynczych przypadkach może się to zdarzyć bardzo szybko, w ciągu 24 godz. [2, 3].

PATOGENEZA

Sugerowano, że przyczyną tego schorzenia może być [3]:

- nadmierna produkcja PMR,
- trwałe wzrost ciśnienia żylnego
- upośledzenie wchłaniania PMR w kosmkach pajęczynówki
- wzrost masy mózgu wtórny do wzrostu objętości krwi lub płynu tkankowego

Jednak żadna z postulowanych teorii patogenezy IHH nie wyjaśnia w pełni całości obrazu klinicznego i przebiegu choroby.

IHH często występuje u otyłych kobiet z zaburzeniami miesiączkowania, ale nie obserwowano u tych osób istotnych zmian w stężeniu gonadotropin ani estrogenów we krwi, a samo obniżenie wagi ciała już przyczyniało się do zmniejszenia dolegliwości [6].

IHH obserwowano też w niedokrwistości spowodowanej niedoborem żelaza i w anemii sierpowatej u dzieci [7]. Przepuszczalny mechanizm powstawania nadciśnienia śródczaszkowego związany był ze wzrostem szybkości krwi w mózgu, co może występować w ciężkiej niedokrwistości [3].

Szereg wymienionych powyżej leków może powodować objawy IHH, jednak po odstawieniu leków najczęściej dochodzi do szybkiej poprawy.

ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie objawów klinicznych, badania neurologicznego łącznie z dokładnym badaniem dna oka, ostrości wzroku i pola widzenia oraz

badania dodatkowych, z których najważniejsze są badania neuroobrazowe (CT, MRI) pozwalające na wykluczenie procesów rozrostowych czy wodogłowia. W wielu przypadkach, poszukując patologii zakrzepowej w żyłach śródmózgowych, należy wykonać angio-MRI.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) pozwala wykluczyć infekcje o.u.n. (ośrodkowego układu nerwowego) i określić wysokość ciśnienia PMR. W przypadkach IIIH w PMR stwierdza się prawidłowe lub niższe stężenie białka, prawidłowe stężenie glukozy, brak pleocytozy, ale podwyższone wartości ciśnienia PMR, znacznie powyżej 200 mm H₂O.

Po ustaleniu klinicznego rozpoznania IIIH, należy wykonać dalsze ukierunkowane badania w celu stwierdzenia etiologii tego zespołu.

LECZENIE

Ponieważ nie jest poznana patogenezą IIIH, nie jest znane również skuteczne leczenie przyczynowe. W piśmiennictwie światowym opisywane są różne sposoby leczenia IIIH [8, 9].

1. Farmakologiczne (diuretyki, kortikosteroidy, inne leki)
2. Dietetyczne (obniżenie wagi, dieta niskosolna, diety niskokaloryczne)
3. Chirurgiczne leczenie otyłości
4. Upusty PMR
5. Zabiegi neurochirurgiczne (dekompresja nn. wzrokowych, drenaż łędźwiowo-otrzewnowy, dekompresja podskroniowa)
6. Inne metody (komora hiperbaryczna)

Jednak żadna z tych metod nie była przebadana zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM). Ostatni raport grupy Cochrane na temat leczenia IIIH stwierdza, że nie znaleziono żadnej pracy, która spełniając kryteria próby randomizowanej z grupą kontrolną, pozwalałaby na rzetelną ocenę stosowanego leczenia [10]. W tej sytuacji ocenę skuteczności leku należy opierać na dotychczasowych doniesieniach omawiających wyniki terapii IIIH w mniejszych grupach chorych lub nawet na pojedynczych przypadkach.

Jako lek I rzutu zalecany jest acetazolamid (ACE) w dawce 2 × 250 mg stopniowo zwiększanej do 1000–2000 mg (dziennie) [8, 9]. Acetazolamid jest silnym, specyficznym inhibitorem anhidrazy węglanowej, enzymu, który katalizuje reakcję powstawania kwasu węglowego w cewkach nerkowych. Niedobór kwasu węglowego, będącego źródłem jonów H⁺, niezbędnych do wymiany na jony Na⁺, powoduje zwiększenie wydalania wody i sodu. Efektem działania acetazolamidu jest więc zwiększenie diurezy i natriurezy. Acetazolamid jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, przenika do wielu tkanek. Rozmieszcza się głównie w osoczu, w nerkach, w erytrocytach, w mniejszym stopniu w wątrobie, mięśniach, gałkach ocznych i o.u.n. Nie kumuluje się w tkankach, przenika przez barierę łożyska i w niewielkich ilościach do mleka matek karmiących. Po doustnym podaniu 500 mg C_{max} (12–27 µg/ml) występuje po 1–3 godz. i w mniejszych stężeniach utrzymuje się w krwi przez 24 godz. od chwili podania. Acetazolamid nie jest metabolizowany, a wydalany jest przez nerki w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym, ok. 90% dawki wydalane jest

w ciągu 24 godzin. Ponieważ acetazolamid, jak wykazano również na modelach zwierzęcych, zmniejsza wytwarzanie PMR [6] stosowany jest w różnorodnych zaburzeniach neurologicznych powodujących zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, m.in. w leczeniu IIIH [8, 9].

Badanie porównawcze acetazolamidu i topiramatu w grupie 40 chorych (w tym 35 kobiet) wykazało podobną skuteczność obu leków, z tym, że leczenie topiramatem jest znacznie droższe [5]. W USA, nawet w początkowej fazie leczenia „piorunującego” (*fulminant*) IIIH stosowany jest acetazolamid w dawce 1000–2000 mg/dziennie, a dopiero w razie braku poprawy i pogarszania się wzroku wdrażane jest leczenie neurochirurgiczne [10, 11]. W dużej grupie 54 izraelskich chorych z IIIH aż 93% było leczonych acetazolamidem. Z tej grupy nawracające epizody IIIH wystąpiły u 21 pacjentów (ok. 40%). Autorzy uważają, że długotrwałe, podtrzymujące stosowanie acetazolamidu może zapobiegać nawrotom choroby [12].

Inni autorzy podkreślają, że oprócz leczenia acetazolamidem, bardzo ważne jest obniżenie masy ciała pacjentów i tak u 10 z 15 chorych z IIIH w ciągu 2 mies. leczenia ACE uzyskano całkowite wycofanie się dolegliwości, przy jednoczesnym zmniejszeniu nadwagi [6]. Acetazolamid jest skutecznym lekiem w terapii IIIH wywołanym lekami czy toksynami. Obserwowano poprawę u 15-letniej kobiety leczonej długotrwale z powodu trądzika witaminą A [13]. Również leczenie *colitis ulcerosa* sulfasalazyną może wywołać IIIH, dobrze reagujące na acetazolamid [14].

Dość szybko obniżenie przewlekle podawanych dawek kortykosteroidów również może spowodować wystąpienie objawów IIIH, ale leczenie acetazolamidem wraz z upustem PMR daje wyleczenie [15]. IIIH może wystąpić w 2 pierwszych trymestrach ciąży. Leczenie acetazolamidem jest bezpieczne i nie stwierdzano żadnych objawów niepożądanych, które mogłyby wpłynąć na przebieg ciąży i stan dziecka [16]. W innej grupie 12 kobiet przebieg ciąży nie był tak pomyślny, ale tylko jedna z nich była leczona acetazolamidem [17].

IIIH dość często występuje u dzieci. Również w tej grupie wieku acetazolamid stosowano często z pozytywnym efektem i jest traktowany jako lek z wyboru w rozpoczęciu terapii [7, 18, 19, 20, 21].

W zespole Downa również może wystąpić IIIH dobrze reagujące na leczenie acetazolamidem [22].

W dwu dużych grupach chorych z IIIH (Francja, Hiszpania) acetazolamid był stosowany w politerapii z kortykosteroidami oraz upustem PMR [23, 24].

Autorzy 2 dużych prac poglądowych omawiających współczesne tendencje terapeutyczne w IIIH zalecają acetazolamid w leczeniu przypadków przewlekłych, bez szybkiej progresji zaburzeń wzroku [9, 25].

Podobne stanowisko zajmują autorzy współczesnych podręczników neurologii [2, 3].

PODSUMOWANIE

Mimo braku kontrolowanych, randomizowanych prób klinicznych oceniających ACE w leczeniu IIIH (8) zgodnie z zasadami EBM, większość cytowanych autorów uważa stosowanie tego leku w dawce 1–2 g/die za skuteczny, sposób leczenia większości przypadków IIIH, zarówno wśród

dzieci, jak i dorosłych, niepowikłanych i niezagrożonych nagłą utratą wzroku. W niektórych przypadkach zalecane jest łączne stosowanie acetazolamidu i kortykosteroidów. W przypadkach szybko postępującej utraty wzroku wskazane jest leczenie operacyjne.

PIŚMIENNICTWO

1. Kunicki A: Patofizjologia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W: Bidziński J. red., Neurochirurgia. Warszawa: PZWL; 1981. s. 97–117.
2. Rosenberg GA. Obrzęk mózgu i zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. W: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. red. Neurologia w praktyce klinicznej. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006. s.2073–2094.
3. Fishman RA. Obrzęk mózgu i zaburzenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego. W: Kwieciński H, Kamińska AM. red. Neurologia Merritta. Wrocław: Urban & Partner; 2004. s.286–293.
4. International Headache Society. The international classification of headache disorders. Cephalalgia. 2004; 24 (suplement 1): 9–160.
5. Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Akyürekli O. Treatment of IIIH: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. Acta Neurol Scand. 2007; 116: 322–7.
6. Johnson LN, Krohel GB, Madsen RW, March Jr GA. The role of weight loss and acetazolamide in the treatment of IIIH (pseudotumor cerebri). Ophthalmology. 1998; 105 (12): 2313–2317.
7. Henry M, Driscoll MC, Miller M, Chang T, Minniti CP. Pseudotumor cerebri in children with sickle cell disease: a case series. Pediatrics. 2004; 113 (3): 265–9.
8. Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What is new about idiopathic intracranial hypertension? An updated review. Cephalalgia. 2005; 26: 384–99.
9. Mathews MK, Sergott RC, Savino PJ. Pseudotumor cerebri. Curr Opin Ophthalmol. 2003; 14 (6): 364–370.
10. Lueck C, Mc Ilwaine G. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD003434.
11. Thambisetty M, Lavin PJ, Newman NJ, Bioussé V. Fulminant idiopathic intracranial hypertension. Neurology. 2007; 68: 229–232.
12. Kesler A, Hadayer A, Goldhammer Y, Almong Y, Korczyn AD. Idiopathic intracranial hypertension. Risk of recurrences. Neurology. 2004; 63: 1737–9.
13. Meyer-Heim A, Laudau K, Boltshauser E. Treatment of acne with consequences – pseudotumor cerebri due to hypervitaminosis A. Schweiz Rundsch Med Prax. 2002; 91: 23–26.
14. Sevgi E, Yalcin G, Kansau T, Varli K. Drug induced intracranial hypertension with sulphasalazine treatment. Headache. 2008; 48: 296–8.
15. Lorrot H, Bader-Meunier B, Sebire G, Dommergues JP. Benign intracranial hypertension: an unrecognized complication of corticosteroid therapy. Arch Pediatr. 1999; 6 (1): 40–42.
16. Lee AG, Pless M, Falardeau J, Capozzoli T, Wall M, Kardon RH. The use of acetazolamide in IIIH during pregnancy. Am J Ophthalmol. 2005; 139 (5): 855–859.
17. Huna-Baron R, Kupersmith MJ. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. J Neurol. 2002; 249: 1078–81.
18. Weig SG. Asymptomatic IIIH in young children. J Child Neurol. 2002; 17 (3): 239–41.
19. Distelmaier F, Sengler U, Messing-Juenger M, Assmann B, Mayatepek E, Rosenbaum T. Pseudotumor cerebri as an important differential diagnosis of papilledema in children. Brain Dev. 2006; 28 (3): 190–5.
20. Betaucourt-Fursow de Jimenez YM, Jimenez-Betancourt CS, Jimenez-Leon JC. Pediatric pseudotumor cerebri. Rev Neurol. 2006; 42 (suplement 3): 567–573.
21. Malomo AO, Idowu OE, Shokunbi MT, Nwargor OG, Oluleye TS. Non-operative management of benign intracranial hypertension presenting with complete visual loss and deafness. Pediatr Neurosurg. 2006; 42: 62–64.
22. Esmaili N, Bradfield YS. Pseudotumor cerebri in children with Down syndrome. Ophthalmology. 2007; 114 (9): 1773–8.
23. Errguig L, Benomar A, Aitbenhaddou E, Mouti O, Regragui W, Benaaboud B, Chkili T. Clinical and therapeutic aspects of benign intracranial hypertension. Rev Neurol. 2004; 160 (12): 1187–90.
24. Rodriguez de Rivera FJ, Martinez-Sanchez P, Ojeda Ruiz de Luna J, Arpa-Gutierrez FJ. Benign intracranial hypertension. History, clinical features and treatment in series of 41 patients. Rev Neurol. 2003; 37 (9): 801–5.
25. Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension. Curr Treat Options Neurol. 1999; 1 (1): 74–81.

Wpłynęło: 16.06.2008. Zrecenzowano: 25.07.2008. Przyjęto: 05.08.2008.

*Adres: Dr Włodzimierz Kuran, I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
Al.Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, tel. 0-22-45-82-548, e-mail: neurol1@ipin.edu.pl*