

Apžvalginiai moksliniai straipsniai

Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija: literatūros apžvalga

K. Kluonaitis*

A. Liveikienė**

E. Audronytė***

K. Ryliškienė***

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

**Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Akių ligų centras

***Vilniaus universiteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, Neurologijos centras

Santrauka. Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija yra reta, neaiškios kilmės liga, kuria dažniausiai serga nutukusios, vaisingo amžiaus moterys. Prognozuojama, kad liga dažneja dėl pasaulyje didėjančio nutukimo paplitimo. Dėl létinio galvos skausmo liga blogina ligonių gyvenimo kokybę, gali komplikuotis regėjimo praradimui. Prieš keletą metų atnaujinti diagnostikos kriterijai turėtų padėti gydytojams tiksliau diagnozuouti šią ligą. Taip pat atlitta tyrimų, nagrinėjančių šiuo metu taikomų konservatyvių medikamentinių ir chirurginių gydymo metodų efektyvumą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti idiopatinės intrakranijinės hipertenzijos paplitimą, patogenetę, kliniką, diagnostiką, taikomų gydymo metodų efektyvumo įrodymus ir ligos aktualijas Lietuvoje.

Raktažodžiai: idiopatinė intrakranijinė hipertenzija, nutukimas, galvos skausmas, papile-dema, acetazolamidas, apžvalga.

Neurologijos seminarai 2016; 20(70): 177–185

IVADAS

Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija (IIH), dar vadinama *pseudotumor cerebri* sindromu (PTCS) ar gerybine intrakranijine hipertenzija, yra neaiškios kilmės liga, pasireiskianti padidėjusiui intrakranijiniui spaudimui. PTCS terminą rekomenduojama vartoti, kai intrakranijinė hipertenzija yra antrinė, tačiau sukelta ne auglio. Nerekomenduojama vartoti gerybinės intrakranijinės hipertenzijos termino, kadangi ilgalaikė hipertenzija iki 24 % ligonių gali sukelti negrįztamų regos sutrikimų ir 68 % létinių, sunkiai gydomą galvos skausmą [1]. IIH siejama su jaunomis, reprodukcinio amžiaus moterimis ir nutukimu. Dažniausiai simptomai yra galvos skausmas, regos prastėjimas, pulsujantis üžesys, nugaros ir kaklo skausmas. Diagnozė nustatoma atmetimo būdu ir dažniausiai remiamasi prieš keletą metų atnaujintais modifikuotais Dandy kriterijais [2]. Daugelį metų gydymo galimybės buvo ribotos, tačiau pastarojo dešimtmečio tyrimai, nagrinėjė galimas gydymo priemones,

teikia vilčių. Šioje apžvalgoje aptarsime ligos paplitimą, patogenetę, diagnostiką ir gydymą, taip pat paminėsime Lietuvai specifines šio susirgimo diagnostikos ir gydymo problemas.

PAPLITIMAS

Lietuvos higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, gerybinė intrakranijinė hipertenzija (Tarpautinėje ligų klasifikacijoje kodas G93.2) yra viena iš dažniausiai diagnozuojamų neurologinių ligų, pasireiskiančių galvos skausmu. 2015 m. Lietuvoje ši diagnozė buvo nustatyta 3 683 asmenims ir reikšmingai lenkė tokias dažnas ligas, kaip migrena be auros ir su aura (atitinkamai 2 408 ir 1 501 asmuo per 2015 m.). Tačiau Europoje ir JAV atlikut tyrimų duomenimis, IIH yra retas susirgimas. Galime manyti, kad didelį diagnozių (bet ne sergančiųjų) skaičių lémė keli veiksmiai: G93.2 kodo įtraukimas į indikacijų sąrašą valstybės kompensuojamam galvos magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimui, taip pat diagnostinis netiksumas, kai liga buvo nustatoma, remiantis tik nespecifiniaisiais radiologiniais pakitimais, ir nepatvirtinta pagrindiniu tyrimu – intrakranijinio slégio (IKS) matavimu. Kadangi naujas kompensuojamojo MRT ligų sąrašas be G93.2 kodo yra įsigaliojęs nuo 2015 m. birželio mėnesio, vieną iš

Adresas:

Kristina Ryliškienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 610) 26 980, el. paštas ryliskiene.k@gmail.com

savo prielaidų galėsime patikrinti, skaičiuodami diagnozių skaičių per šiuos ir vėlesnius metus.

Ligos dažnumas varijuoja tarp Europos šalių ir JAV. Jis svyruoja 1–3/100 000 per metus bendrojoje populiacijoje ir 12–28/100 000 per metus tarp nutukusių moterų [3]. Dažnus sunku palyginti dėl mažų kai kurių tyrimų imčių, skirtinį antsvorio ar nutukimo vertinimo kriterijų. Pacientės dažniausiai yra reprodukciniu amžiaus nutukusios moterys. Tyrimų su vyrais atliktą mažiau, nes šie sudaroti apie 9 % visų pacientų [4]. Pasauliye labai plinta nutukimas. Kadangi jis yra IIH rizikos veiksny, manoma, kad ateityje IIH paplitimas turėtų didėti.

PATOGENEZĖ

IIH išsvystymo mechanizmas nėra aiškus. Padidėjęs IKS yra pagrindinis ligos požymis, tačiau, kodėl jis padidėja, nežinoma. Pasiūlyta keletas teorijų, aiškinančių IKS padidėjimo mechanizmus. Pagrindiniai iš jų yra smegenų skylio (SS) hipersekrecija, sumažėjęs SS drenažas ir padidėjęs spaudimas veniniuose ančiuose. Tiriama ir nutukimo bei lytinė hormonų įtaka.

Smegenų skylio hipersekrecija. Pagrindinis smegenų skylio šaltinis yra *plexus choroideus*, likusią dalį pagamina ependimos ląstelės ir galimai hematoencefalinis barjeras [3]. Per dieną smegenų skystis yra pakeičiamas 3–4 kartus. Manoma, kad padidėjęs *plexus choroideus* dydis arba padidėjęs jo aktyvumas galėtų lemti IIH išsvystymą, tačiau makroskopiskai šiemis pacientams *plexus choroideus* pokyčių nerandama. SS hiperprodukcija nustatoma sergant *plexus choroideus* papiloma, tačiau tuo metu vystosi ir hidrocefalija, kuri IIH sergantiems asmenims nenustatoma. Taip pat manoma, kad galėtų būti svarbus skyčių transporto sutrikimas, tačiau kol kas vandens transporto kanalų baltymo akvaporino 4, kuris randamas astrocytu kojytėse, stokos nenustatyta [3]. Dėl nepakankamų įrodymų ši teorija šiuo metu yra mažai tikėtina.

Sumažėjęs smegenų skylio drenažas. Smegenų skystis į veninę sistemą absorbuojamas per arachnoidines granuliacijas. Tačiau yra įrodymų iš tyrimų su žinduoliais ir žmonėmis, kad drenažas gali vykti ir per limfagysles, einančias per akytają plokštelię [1]. Kitos ligos, kurių metu sutrinka SS drenažas, gali sukelti susisiekiančią hidrocefalią, kurios IIH metu nebūna. SS absorbcija gali sumažėti dėl sumažėjusio slėgių skirtumo tarp povoratininklinio tarpo ir viršutinio strėlinio ančio. Padidėjęs spaudimas veniniuose ančiuose ir ančių stenozė yra būdingi radiniai IIH [1]. IKS sumažinimas pacientams su IIH lémė spaudimo veniniuose ančiuose sumažėjimą ir stenozės išnykimą. Labiau tikėtina, kad ančių stenozė yra intrakranijinės hipertenzijos pasekmė, o ne priežastis [1].

Nutukimo ir lyties reikšmė. Nutukimas yra pats svarbiausias IIH rizikos veiksny. Net 57–100 % pacientų, sergančių IIH, yra nutukę [1]. Kaip nutukimas gali padidinti intrakranijinį spaudimą, nėra aišku. Viena iš teorijų nutukimo reikšmę aiškina padidėjusių spaudimu krūtinės ląsto-

je, kuris létina veninį nutekėjimą. Nors nutukimas yra paplitęs, IIH yra retas susirgimas, todėl tikėtina, kad yra svarbūs kiti mechanizmai. Svorio priaugimas yra susijęs su IIH išsvystymu ir pasikartojimu nutukusiems bei nenutukusiems asmenims [1]. Ir atvirkščiai, svorio mažėjimas susijęs su sumažėjusių IKS ir papiledema [3]. Riebalinio audinio gaminamų citokinų chemokinų ligandų 2 ir leptino koncentracija būna padidėjusi sergančių IIH smegenų skystyje [3]. Kadangi dauguma IIH sergančių yra vaisingo amžiaus moterys, manoma, kad patogenezei gali turėti reikšmės hormonai. Nei estrogenų, nei kortikosteroidų tiesioginė reikšmė ligai nėra įrodyta. Audinių fermentas 11 -hidroksisteroiddehidrogenazė, kuris kortizoną verčia kortizoliu, gali būti susijęs su IIH. Šis fermentas yra aktyvus riebaliniame audinyje, tačiau gali būti susijęs ir su *plexus choroideus* aktyvumu bei akispūdžiu, o svorio kritis – su mažėjančiu šio fermento aktyvumu [1]. Policistinių kiaušidių sindromas (PKS) yra dažnas sutrikimas, aptinkamas 4–8 % vaisingo amžiaus moterų [5]. Sergančioms IIH jis nustatomas daug dažniau (64 %) [1]. Nors PKS metu esančių hormoninių pakitimų ir intrakranijinės hipertenzijos tikslus ryšys nėra nustatyta, PKS laikomas IKS padidėjimo rizikos veiksniu, kurį reikia išaiškinti, nes jis turi savo specifinį gydymą (1 lentelė).

KLINIKINIAI POŽYMIAI

Dažniausias IIH požymis yra galvos skausmas, kuris nustatomas 75–94 % ligonių. Kadangi jis yra heterogeninis, neretai klaidingai nustatomos kitos galvos skausmo diagnostikos. Galvos skausmas gali būti apibūdinamas kaip kasdienis (gali būti ir nekasdienis), abipusis ar vienpusis, pakaušinis, kaktinis ar užakinis [6]. Tokie požymiai, kaip: rytinis galvos skausmas, stiprėjantis pasilenkus, kosėjant, stanginantis – padeda įtarti IKS padidėjimą, bet nėra patognominiai, t. y. gali būti nustatomi ligoniams, neturintiems IKS. Kartais skausmas apibūdinamas kaip vienpusis pulsujantis kartu su pykinimu bei fotofonobija ir gali būti panašus į migreną. Kadangi dėl analgetikų neefektivumo jų vartojimo dažnis labai išauga, gali būti įtariamas ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas. Taip pat dažnai pasireiškia nugaros, kaklo ir šakneliniai skausmai [1].

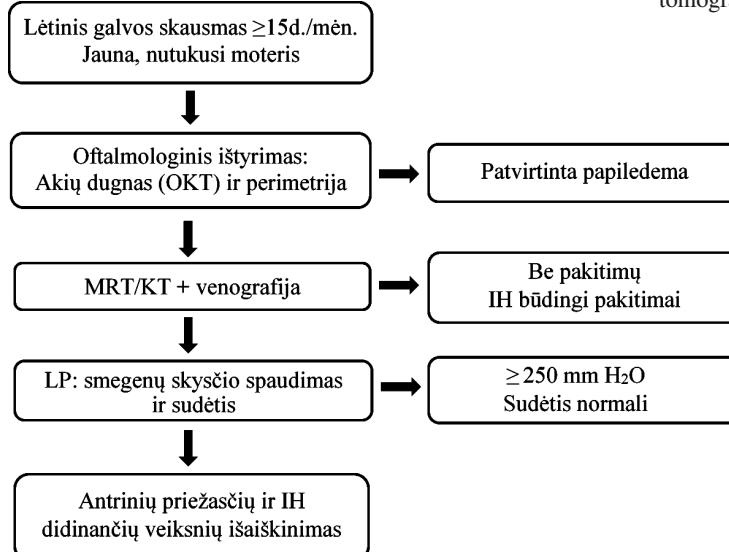
Regėjimo sutrikimai (neryškus matymas, akiplėčio patitimi) yra pagrindinė IIH problema, lemianti gydymo intensyvumą. 1–2 % pacientų, kuriems naujai diagnozuota IIH, per metus praranda regėjimą [7]. Praeinantis aptemimas akyse ir dvejinimas taip pat yra dažni oftalmologinių simptomai, atitinkamai išsakomi 60 ir 30 % ligonių. Praeinantis regėjimo sutrikimas gali būti monookulinis arba binokulinis ir dažnai susijęs su kūno padėties keitimu. Manoma, kad jis sukelia praeinantis mikrocirkulacijos sutrikimas regimajame nerve. Dvejinimas yra binokulinis, horizontalus dėl VI galvinio nervo pažeidimo, dažnai abipusio, ir gali išnykti sumažėjus intrakranijiniam spaudimui.

1 lentelė. *Pseudotumor cerebri* sindromo galimos priežastys pagal Markey [1] ir Friedman [2]

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Smegenų venų anomalijos: |
| • Veninių sinusų trombozė |
| • Abipusė jungo venų trombozė ar chirurginė ligatūra |
| • Otitas ar mastoiditas |
| • Padidėjęs dešiniosios širdies spaudimas |
| • Viršutinės tuščiosios venos sindromas |
| • Arterioveninės fistulės |
| • Sumažėjusi likvoro absorbacija dėl ankstesnių ligų |
| • Hiperkoaguliacinės būklės |
| Vaistai: |
| • Antibakteriniai (tetraciklinas, minociklinas, doksiciklinas, nitrofurantoinas) |
| • Hormonai ar jų antagonistai (kortikosteroidai ar jų nutraukimas, tiroksinas, somatostatinas, tamoksifenas) |
| • Vit. A perdozavimas, retinoidai |
| • Kortikosteroidų nutraukimo sindromas |
| • Kiti: ličio preparatai, ciklosporinas |
| Susiję susirgimai: |
| • Anemija |
| • Endokrininė patologija (policistinių kiaušidių sindromas, hipoparatirozė, Addison'o ir Kušingo ligos) |
| • Obstrukcinė miego apnėja, Pickwick sindromas |
| • Inkstų nepakankamumas |
| • Autoimuninės ligos (SRV, SS) |
| • Genetiniai sindromai (Turnerio, Dauno) |

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė, SS – sisteminė sklerozė

Kitas pasitaikantis simptomas yra vienpusis arba abipusis ūžesys (50 % ligonių), sukeliamas veninio kraujo turbulencijos stenozuotame skersiniame antyje, kuris su-



1 pav. Rekomenduojamas ištyrimo planas, įtariant idiopatinę intrakranijinę hipertenziją

OKT – optinė koherentinė tomografija, MRT – magnetinio rezonanso tomografija, KT – kompiuterinė tomografija, LP – lumbalinė punkcija, IH – intrakranijinė hipertenzija

2 lentelė. Suaugusiųjų idiopatinės intrakranijinės hipertenzijos diagnostikos kriterijai pagal Markey [1] ir Friedman [2]

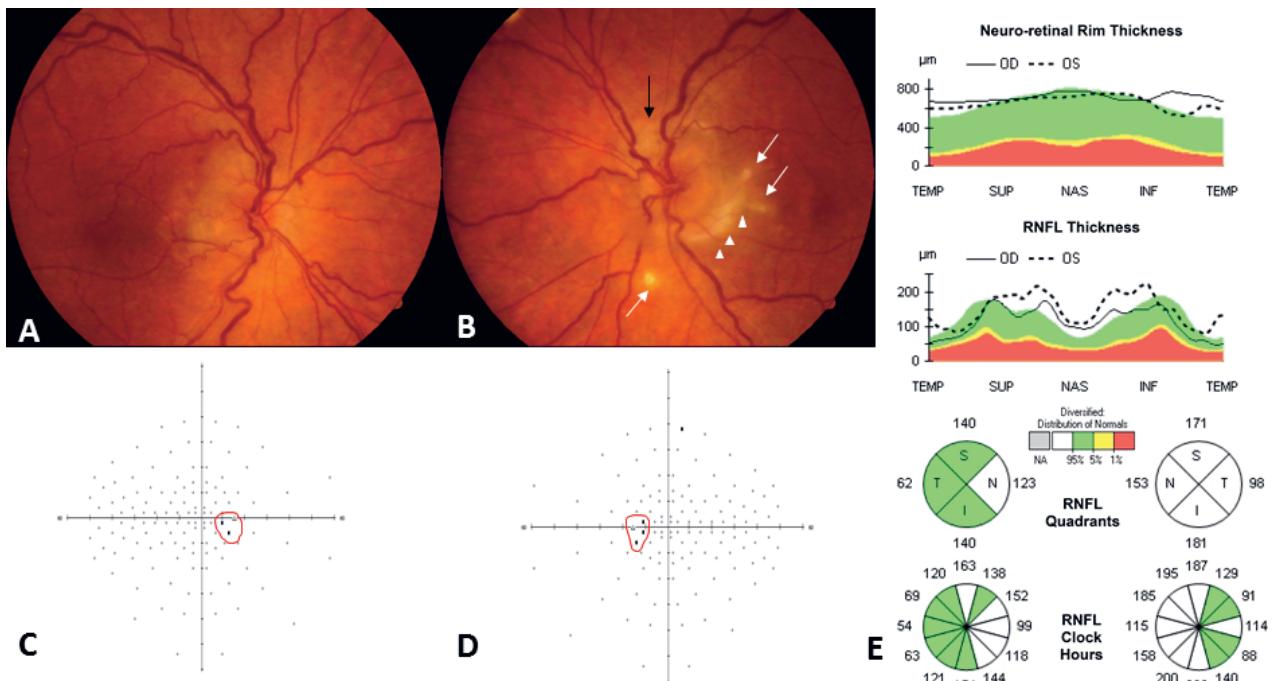
| Suaugusiųjų idiopatinės intrakranijinės hipertenzijos diagnostikos kriterijai |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Papiledema |
| B. Normalūs neurologinio ištyrimo rezultatai (išskyrus <i>n. abducens</i> pažeidimą) |
| C. Vaizdiniai tyrimai (tipiniam ligoniui, t. y. nutukusiai jaunai moteriai, MRT su ar be Gd; kitiems ligoniams – MRT ir MRV; jei nėra galimybų atlikti MRT, gali būti atliekama KT su kontrastine medžiaga): normali smegenų parenchima, nėra hidrocefalijos, naviko ar struktūrinų pakitimų, kontrastinės medžiagos kaupimo dangaluose, veninių ančių trombozės |
| D. Normali smegenų skryscio sudėtis |
| E. Padidėjęs spaudimas juosmeninės punkcijos metu ($\geq 250 \text{ mm H}_2\text{O}$) |
| • Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija diagnozuojama, kai atmetamos žinomos antrinės priežastys ir yra teigiami visi A–E kriterijai |
| • Tikėtina idiopatinė intrakranijinė hipertenzija gali būti diagnozuojama, kai teigiami A–D kriterijai |
| • Nesant papiledemos, bet esant B–E kriterijams, IIH gali būti diagnozuota, jei yra vienpusis arba abipusis <i>n. abducens</i> pažeidimas |
| • Nesant papiledemos ir <i>n. abducens</i> paralyžiaus, IIH diagnozė yra galima, jei tenkinami B–E kriterijai ir yra bent 3 iš šių vaizdiniių radinių: |
| 1. tuščias turkiabalis |
| 2. suplokštėjės užpakalinis akies obuolio paviršius |
| 3. regimojo nervo dangalo išsiplėtimas su arba be regimojo nervo vingiuotumo |
| 4. skersinio ančio stenoze |

MRT – magnetinio rezonanso tomografija, Gd – gadolinis, MRV – magnetinio rezonanso venografija, KT – kompiuterinė tomografija, IIH – idiopatinė intrakranijinė hipertenzija

mažėja užspaudus jungo veną [1]. Nepakankamai nagrinėti, bet iki 20 % ligonių yra nustatomi nuotaikos ir kognityviniai sutrikimai, pavyzdžiu, sulėtėjės reakcijos laikas [8].

DIAGNOSTIKA

IIH diagnostikos kriterijai, pagal Tarptautinę galvos skausmo klasifikaciją, yra labai nespecifiniai ir sunkiai pritaikomi klinikinėje praktikoje [6]. Juose IIH diagnozė paremta vienintelii kriterijumi – juosmeninės punkcijos metu išmatuotu padidintu IKS ir galvos skausmo santykiu su SS spaudimu. Todėl klinikinėje praktikoje naudojami modifikuoti Dandy kriterijai, kuriuos paskutinį kartą 2013 m. atnaujino Friedman su bendraautoriais [2] (2 lentelė). Pagal šiuos kriterijus rekomenduojamas ištyrimo planas yra pateiktas 1 pav.



2 pav. Oftalmologiniai intrakranijinės hipertenzijos požymiai.

50 m. nutukusios moters akių dugno vaizdas, A – dešinioji akis, B – kairioji. Regimųjų nervų diskai – neaiškių ribų, nervinių skaidulų sluoksnio infarktai (juoda rodyklė), venų vingiuumas. Užsitempiusią papiledemą rodo kairiosios akių priediskinė subretininė neovaskularizacija (balti trikampiai) ir regimojo nervo diskų virsmas iš hiperemiško balkšvai pilkšvai su kietais eksudatais (baltos rodyklės). C – dešiniosios akių, D – kairiosios akių plotis, raudonai pažymėta praplėsta akloji dėmė. E – optinės koherentinės tomografijos tyrimo stebimas padidėjės tinkleinės nervinių skaidulų sluoksnio storis.

Oftalmologinis ištýrimas. IIH diagnostiką labai pa-spantintų neurologo gebėjimas pačiam įvertinti akių dugno vaizdą. Tačiau, pagal Lietuvoje susiklosčiusias tradicijas, įtvirtintas gydytojo neurologo normoje 2005 m. [9], neurologas akių dugno apžiūros neatlieka. Akių dugno vaizdą įvertina gydytojas oftalmologas.

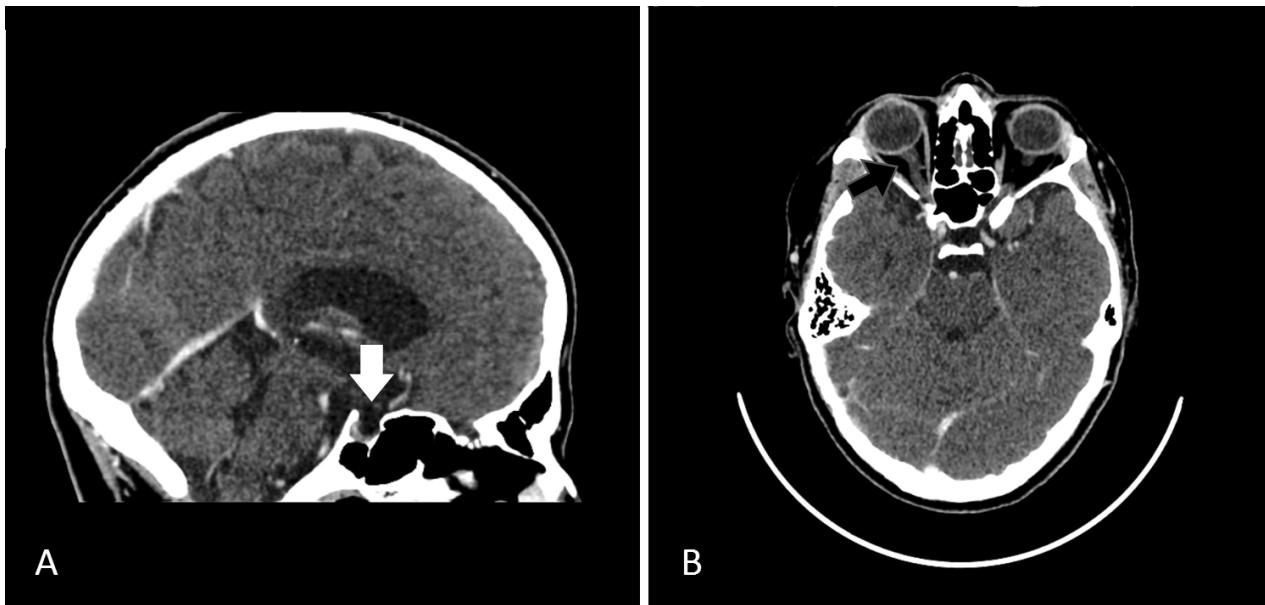
IIH būdinga papiledema – regimojo nervo diskų (RND) paburkimas (2 pav.). Papiledemai dažniausiai būdingas abiejų RND paburkimas, tačiau jি gali būti ir asimetrinė, ir vienpusė (iki 10 %). Akių dugno apžiūros metu nustatomi šie požymiai: neaiškios RND ribos, RND paraudimas ir pakilimas, išsiplėtę RND paviršiaus kapiilarai, dingusi spontaninė venų pulsacija. Naujos technologijos leidžia ir objektyvų papiledemos įvertinimą. Optinė koherentinė tomografija (OKT) – tai bekontaktė, ne-intervencinė tinkleinės ir RND diagnostinė vaizdo technologija. Veikimo principas panašus į ultragarso, tik vietoje ultragarso naudojama artima infraraudoniesiems spinduliams šviesa. Sergantiesiems IIH OKT nustatomas storesnis tinkleinės nervinių skaidulų sluoksnis (angl. *Retinal nerve fibre layer*) negu sveikiems asmenims. Įtarus IIH ir nustačius papiledemą, būtina atlikti akiopločio įvertinimą. Aklosios dėmės padidėjimas kompiuterinės perimetrijos tyrimo aptinkamas 80 % lagonių, akiopločio susiaurėjimas, ypač apatinėse nazalinėse srityse – 72 %, koncentrinis akiopločio susiaurėjimas – 54 % lagonių [1].

Radiologinis ištýrimas. Pagal atnaujintus 2013 m. kriterijus, IIH diagnozė galima ir be papiledemos bei VI gal-

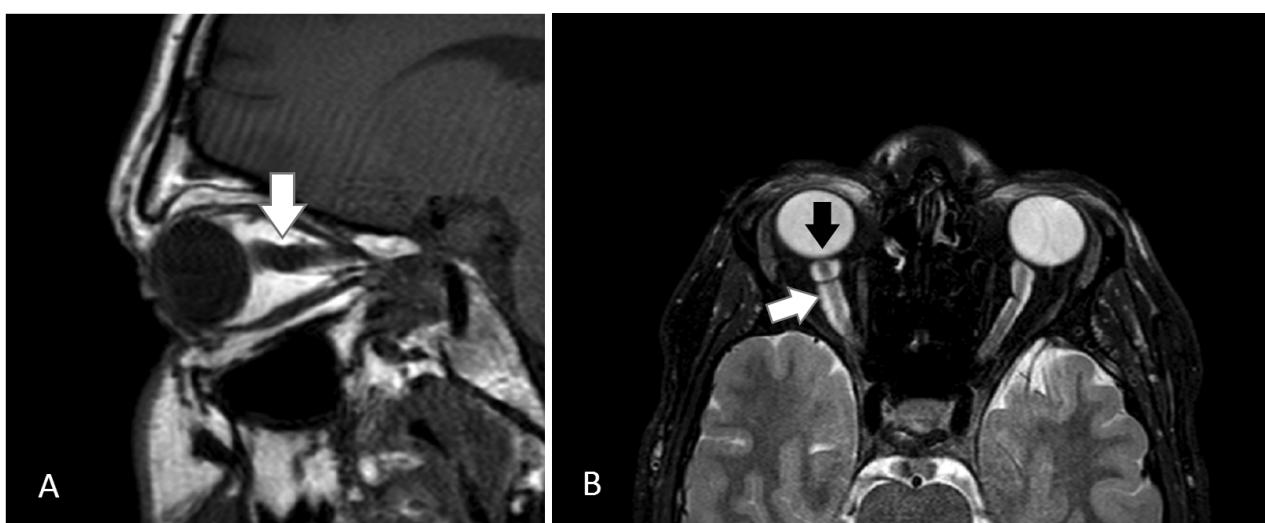
vinio nervo pažeidimo. IIH įtarti padėtų nespecifiniai pa-pildomi MRT ir MR venografijos (arba kompiuterinės to-mografijos ir venografijos) požymiai (3, 4 pav.): tučias turkiabalis (aptinkamas iki 70 % lagonių), suplokštęs užpakalinis akių obuolio paviršius (iki 80 %), regimojo nervo dangalo išsiplėtimas su ar be regimojo nervo išsiplė-timo (48 %) ir skersinio ančio stenozė. Siauri skilveliai yra difuzinės smegenų edemos, kuri, sergant IIH, nebūdinga arba yra minimali, požymis.

Smegenų skysčio sudėties ir spaudimo matavimas. Po smegenų vaizdinį tyrimą turi būti atlikta juosmeninė punkcija, kurios metu privaloma pamatuoti IKS – spaudi-mo padidėjimas yra pagrindinis diagnostinis kriterijus. Šis tyrimas Lietuvoje atliekamas per retai, todėl turime per daug klaidingų ir per mažai teisingai nustatyti IIH diagno-zię. Norint išvengti dirbtinai padidėjusio IKS, procedūra turėtų būti atliekama šoninėje gulimoje padėtyje, kai pa-cientas atsipalaidavės [2]. Tai kartais gali būti techniškai sunku atlikti dėl nutukimo. Smegenų skystis turėtų būti nu-siūstas biocheminiam, mikroskopiniam ir, jeigu reikia, ci-tologiniui ištýrimui. Smegenų skysčio sudėtis turėtų būti normali, tačiau kartais galima maža baltymo koncentraci-ja.

Neinvaziniai ultragarsiniai intrakranijinės hipertenzi-jos nustatymo būdai yra nauji, savykiniai retai naudojami klinikinėje praktikoje ir į IIH diagnostinius kriterijus ne-įtrauki. Greitai ir saugiai prie lagonio lovos ultragarsu gali-ma išmatuoti regimojo nervo dangalo skersmenį, kurio pa-didėjimas yra ankstyvas, jautrus ir specifiškas intrakraniji-



3 pav. 38 m. nutukusios moters galvos smegenų kompiuterinė tomografija su intraveniniu kontrastavimu.
A – sagitalinė plokštuma, tuščio turkiabalonio ženklas (balta rodyklė); B – aksialinė plokštuma, padidėjusios apimties, vingiuotas regos nervas (juoda rodyklė)



4 pav. 29 m. nutukusio vyro be papiledemos galvos smegenų MRT.
A – T1 sagitalinė plokštuma, padidėjusios apimties, vingiuotas regos nervas (balta rodyklė); B – T2 TSE SPAIR aksialinė plokštuma, praplatię periorbitiniai subarachnoidiniai tarpai (balta rodyklė), suplokštėjęs užpakinis akiduobės polius (juoda rodyklė)

nės hipertenzijos požymis [10]. Svarbu paminėti Lietuvos mokslininkų indėlį, kuriant neinvazinio IKS matavimo metodus, vienas jų – IKS absolutinės vertės matavimas – leidžia išmatuoti IKS absolūciais vienetais mmHg. Šio metodo tikslumas nustatytas lyginant gautus rezultatus su juosmeninės punkcijos metu išmatuotu slėgiu [11]. Dažnesnis neinvazinių IKS matavimo būdų naudojimas leistų ambulatoriškai patvirtinti ar paneigti klinikinį IIH įtarimą, ypač nesant papiledemos, ir laiku nukreipti ligonį tolimesniams invaziniams ištyrimui.

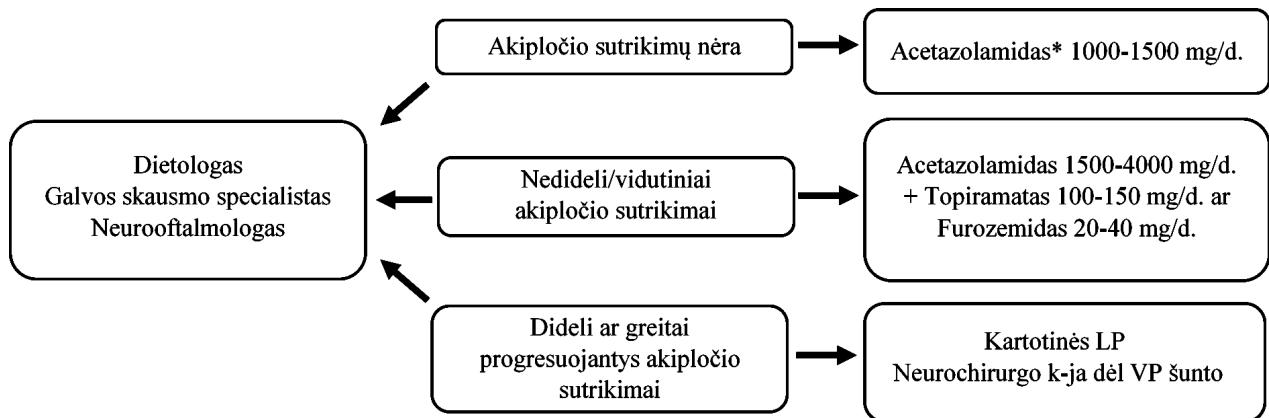
Ištyrimas dėl antrinio IKS padidėjimo. Gali reikėti papildomų laboratorinių tyrimų, ieškant IKS padidėjimo priežascių, kurios turi būti specifiskai gydomos (1 lentelė).

GYDYMAS

Néra priimtu IIH gydymo rekomendacijų. 2015 m. Cochrane apžvalga nurodė [12], kad néra pakankamai įrodymų, paneigiančių ar rekomenduojančių šiuo metu prieinamus gydymo būdus. Be to, pastarųjų metų tyrimai leidžia manstyti, kad IIH sukeltų regos sutrikimų ir galvos skausmo gydymas skiriasi [13, 14] (5 ir 6 pav.).

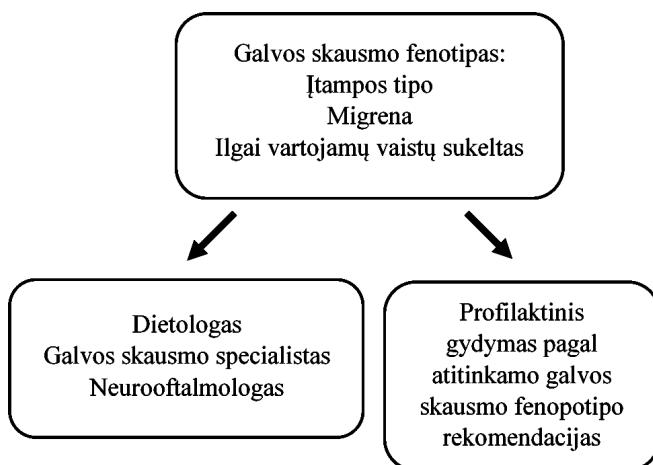
Svorio mažinimas

Kadangi nutukimas yra akivaizdus IIH rizikos veiksny, kūno masės mažinimas daugeli metų buvo viena iš konservatyvių gydymo priemonių. Pirmajame dokumentuotame



5 pav. Akipločio sutrikimų gydymo rekomendacijos.

* nurodyta vidutinė paros dozė, LP – lumbalinė punkcija, VP – ventrikuloperitoninis



6 pav. Galvos skausmo gydymo rekomendacijos

tyrime 9 pacientai buvo gydomi mažai kalorijų turinčia ryziu dieta su skysčiu ir druskos ribojimu [3]. Buvo nustatytas 13–38 % kūno masės sumažėjimas, IIH symptomų ir papiledemos sumažėjimas. Keli retrospektiviniai tyrimai taip pat nustatė teigiamą kūno masės mažėjimo įtaką IIH symptomams [3]. 2010 m. atliktame prospektiviniame kohortiniame tyrime trim etapais po 3 mėnesius buvo stebimai 25 IIH sergančios moterys, kurių kūno masės indeksas (KMI) buvo didesnis nei 25 kg/m^2 [15]. Pirmuoju etapu pacientės buvo stebimos, antruoju – gydomos 425 kcal per dieną dieta, trečiuoju – vėl stebimos. Buvo gautas reikšmingas vidutinis 15,7 kg kūno masės, 80 mm H₂O intrakranijinio slėgio, galvos skausmo, papiledemos ir tinklainės nervų skaidulų sluoksnio storio sumažėjimas. Visi rodikliai išliko ir po 3 mėnesių stebėjimo. Kito tyrimo metu buvo nustatyta, kad IKS reikšmingai sumažėjo pacientams, kurių KMI sumažėjo daugiau nei 3,5 % [16].

Medikamentinis gydymas

Acetazolamidas yra karboanhidrazės inhibitorius, gali mai mažinantį smegenų skysčio gamybą *plexus choroides*, dažnai vartojamas IIH gydinti. 2011 m. Ball su kolegomis atsitiktinių imčių tyrime ištyrė 50 pacientų [17].

25 pacientai gavo acetazolamido, kiti – placebo. Višiem pacientams buvo rekomenduota laikytis svorio metimo programos. Po 12 mėnesių tarp grupių nebuvo nustatyta reikšmingų skirtumų tarp simptomų, svorio ir gyvenimo kokybės, nors abiejose grupėse simptomai pagerėjo, lyginant su tyrimo pradžia. Remdamiesi tyrimo rezultatais, tyrėjai nustatė, kad reikalinga bent 320 pacientų imtis, siekiant nustatyti reikšmingą 20 % gydymo efektyvumą. Kitame atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamame NORDIC (angl. *Neuro-Ophthalmologic Research Disease Investigator Consortium*) tyrime dalyvavo 165 pacientai [14]. Abi grupės laikėsi mažai druskos turinčios dietos. Acetazolamido dozė buvo didinama nuo 1 iki 4 g per dieną, tačiau, jei pacientai netoleravo, buvo mažinama iki 125 mg per dieną. Pirminis gydymo efektyvumo matavimo vienetas buvo akipločio vidutinis nuokrypis (angl. *Perimetric mean deviation*). Po 6 mėnesių abiems grupėms pagerėjo akipločio vidutinis nuokrypis, tačiau acetazolamido grupėje pagerėjimas buvo didesnis ($p = 0,05$). Acetazolamido pranašumas buvo ir palyginus SS spaudimo, Frisen papiledemos skalės, su rega susijusių gyvenimo kokybės ir kitos akies akipločio vidutinio nuokrypio rezultatus. Taip pat vartojantys acetazolamidą reikšmingai daugiau neteko kūno masės (7,50 kg), palyginti su placebo grupe (3,45 kg). Remiantis atlirkos analizės rezultatais, svorio sumažėjimas lėmė nedidelę gydymo efekto dalį. Tačiau regos aštrumas, galvos skausmas ir galvos skausmo sukelta negalia tarp grupių nesiskyrė. Nepageidaujamų poveikių, tokų kaip pykinimas, viduriavimas, vėmimas ir parestezijos, buvo reikšmingai daugiau acetazolamido grupėje, kas ir galėjo lemti didesnį svorio netekimą. 9 tiriamiesiems (3 placebo ir 6 acetazolamido) pasireiškė rimtos komplikacijos, kurioms gydinti prireikė hospitalizacijos. Nors dėl acetazolamido dažniau pasireiškė šalutinis poveikis, net 44,1 % pacientų toleravo maksimalią 4 g per dieną dozę [18]. Lietuvoje acetazolamidas yra dažniausiai vartojamas vaistas IIH gydinti, tačiau labai retai skiriama tinkama terapinė dozė.

Topiramatas yra vaistas nuo epilepsijos, taip pat vartojamas migrenos profilaktikai ir ilgo vaistų vartojimo su-

keltam galvos skausmui gydyti. Jis pasižymi keleriopu veikimo mechanizmu, įskaitant ir karboanhidrazės slopinimą. Vienas iš topiramato šalutinių poveikių, apetito slopinimas, gali būti naudingas gydant IIH. 100–150 mg topiramato dienos dozė buvo palyginta su 1000–1500 mg acetazolamido, 12 mėnesių stebint 40 pacientų, sergančių IIH [19]. Pagarėjės akiplotis buvo pagrindinis sėkmingo gydymo matavimo vienetas. Akiplotis abiejose grupėse buvo reikšmingai pagerėjės, palyginus su gydymo pradžia, tačiau tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Kadangi nebuvo įtraukta kontrolinė grupė, negalima atsakyti, ar topiramato poveikis skiriasi nuo natūralios ligos eigos. Nors topiramato efektyvumas papiledemai vis dar nėra aiškus, jis gali būti naudingas kontroliuojant létinį galvos skausmą sergančiesiems IIH.

Kiti vaistai. Kartais gydant vartojamas furozemidas, tačiau patikimų jo efektyvumo įrodytų nėra. *Plexus choroideus* ir voratinklinio dangalo granuliacijoje yra somatostatino receptorius, todėl manoma, kad šis hormonas gali turėti įtakos smegenų skysčio gamybai ir absorbcijai. Viena studija ištyrė 26 pacientus, kuriems buvo skiriamas somatostatino analogas octreotidas [20]. 92 % pacientams reikšmingai sumažėjo papiledema, taip pat sumažėjo galvos skausmas ir IKS. Praėjus 3 metams po gydymo, nei papiledema, nei kiti simptomai nepasikartojo. Deja, išvadų dėl gydymo efektyvumo daryti negalima, nes tyrime nebuvo kontrolinės grupės.

Kartotinės juosmeninės punkcijos

Kartotinės juosmeninės punkcijos, kurių metu pašalinama 20–30 ml SS, gali būti naudingos sumažinti simptomams, laukiant operacijos, arba nėščioms pacientėms, kurios nerori medikamentinio gydymo. Galimos komplikacijos – sumažėjusio IKS galvos skausmai, smegenų skysčio infekcija, nutekėjimas į audinius [3].

Chirurginis gydymas

Regimojo nervo dangalo fenestracija (angl. *optic nerve sheath fenestration*) – operacija, kurios metu įpjauunami nervų supantys smegenų dangalai, taip sumažinant smegenų skysčio spaudimą į regimąjį nervą. Operacija dažniausiai atliekama, kai nepadeda kiti gydymo metodai, greitai prastėja rega, gresia apakimas. Remiantis Satti ir kolegų atliktos metaanalizės rezultatais, po fenestracijos 59 % pagrėjo regos aštrumas, 68 % – akiplotis, 44 % sumažėjo galvos skausmas ir 80 % – papiledema [21]. 18 % pacientų pasireiškia komplikacijos, iš kurių dažniausios buvo dvejini-masis ir vyzdžio pažeidimai. Sunkių komplikacijų dažnis buvo 1,5 %. 14,9 % pacientų reikėjo pakartotinės operacijos ir 5,65 % – smegenų skysčio šuntavimo operacijos. Mūsų žiniomis, 2015 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose atlikta pirmoji Lietuvoje regimojo nervo dangalo fenestracija, skubiai gelbstint regėjimą ligo-nei, sergančiai antrine, naviko sukelta intrakranijine hiper-tenzija.

Smegenų skysčio šuntavimo operacijos. Intrakranijinis slėgis gali būti mažinamas sukuriant ventrikuloperitoninius arba liumboperitoninius šuntus. Kateteris įstatomas į subarachnoidinį tarpą, pravedamas pilvo sieną po oda ir įvedamas į pilvo ertmę, kur smegenų skystis absorbuojamas. Operacijos komplikacijos yra kateterio obstrukcija, infekcija, pilvo skausmas ir hipotenzinis galvos skausmas. Galvos skausmas sumažėja apie 80 %, papiledema – 70 %, o regos aštrumas pagereja 54 % pacientų [21]. Tačiau net 43 % pacientų gali prireikti bent vienos pakartotinės operacijos. Regos aštrumo ir galvos skausmo pagerėjimai šiek tiek geresni po liumboperitoninio šuntavimo, tačiau po ventrikuloperitoninio šuntavimo šiek tiek rečiau atliekamos revizinės operacijos [22]. Bendras šunto infekcijos, smegenelių nusileidimo, subdurinės hematomos ir smegenų skysčio fistulės dažnis siekia iki 7,6 % [21].

Skersinio ančio stentavimas. Pirmoji atlikta operacija aprašyta 2002 m. [23]. Nuo to laiko daugiausia atlikta tik retrospektyvinių tyrimų ir atvejų serijų aprašymų. Nurodomas 88 % galvos skausmo, 97 % papiledemos, 87 % regos simptomų pagerėjimas, 93 % ūžesio išnykimas [24], nors Teleb su kolegomis nurodė galvos skausmo sumažėjimą tik 56 % atvejų [25]. Subdurinės hematomos dažnis yra apie 2,9 %, o praeinantis kurtumas, femoralinė pseudoaneurizma, retroperitoninė hematoma, šlapimo takų infekcija ir sinkopės būna iki 4,4 % atvejų [21]. Apie 10,3 % pacientų gali prireikti pakartotinės operacijos kontralaterali-niam stentui įstatyti arba dėl restenozės, kurios dažnis gali būti iki 33 % [25].

Nutukimo chirurgija. Yra įrodytas chirurginio nutukimo gydymo efektyvumas, atlikti ir tesiами atsitiktinių imčių tyrimai. Dažniausiai atliekamos skrandžio apylan-kos (angl. *gastric bypass*) ir skrandžio apjuosimo (angl. *gastric band*) operacijos. 2015 m. atliktoje sisteminėje apžvalgoje nurodoma, kad po chirurginio nutukimo gydymo galvos skausmas sumažėjo 36 iš 39 (92 %), regos simptomai 14 iš 15 (93 %), pulsujantis ūžesys išnyko 43 iš 49 pacientų (88 %), o papiledema – visiems 27 pacientams [26]. Kūno masės indeksas 25 pacientams vidutiniškai sumažėjo 17 kg/m². Tačiau komplikacijų dažnis gali būti santykinių didesnis, palyginus su prieš tai minėtais chirurginiais gydymo metodais [27].

Nors veninių ančių stentavimo, smegenų skysčio šuntavimo, optinio nervo dangalo fenestracijos ir nutukimo chirurgijos operacijų aprašyti gydymo rezultatai atrodo gana geri, negalima daryti išvadų nei apie šių gydymo metodų tikrą efektyvumą, nei apie kurio nors metodo pranašumą. Visos šiuos gydymo metodus tyrinėjančios studijos yra mažos apimties, neatsitiktinių imčių, operacijoms tai-koma pacientų atranka, trūksta atokų gydymo rezultatų.

PROGNOZĖ

Regėjimo simptomai dažniausiai sumažėja ir jų prognozė yra gera. Iki 11 % pacientų rega, net ir taikant gydymą, gali prastėti [28]. Galvos skausmas yra dažniausias nusiskun-

dimas tarp sergančiųjų IIH. Būtent jo mažėjimas gerina ligonių gyvenimo kokybę [29]. Konservatyviai gydomų pacientų galvos skausmas dažniausiai pagerėja per pirmajį gydymo mėnesį [30]. Tačiau net 43 % pacientų po 12 mėnesių galvos skausmas išlieka, nors apie pusę jų galėjo turėti galvos skausmą iki IIH diagnozės. Dėl nuolatinio galvos skausmo ir jo slopinimo analgetikais, šiemis pacientams neretai išsvysto ilgai vartojamų vaistų sukeltas galvos skausmas [31]. Nėra įrodymais pagrįstų galvos skausmo gydymo rekomendacijų, gydymas dažniausiai yra sudėtingas, todėl rekomenduojama konsultuotis su galvos skausmo specialistu.

APIBENDRINIMAS

Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija yra retas susirgimas, kuriuo dažniausiai serga nutukusios vaisingo amžiaus moterys. Ligos išsvystymo mechanizmas néra aiškus. Manoma, kad tam įtakos gali turėti padidėjusi smegenų skysčio sekrecija, sumažėjusi rezorbcija, padidėjės veninių ančių spaudimas, hormonai. Dažniausiai simptomai yra heterogeninis galvos skausmas, regos sutrikimai, kartais iki apakišmo, ir pulsujantis ūžesys. Diagnozės nustatymas remiasi neurologiniu, oftalmologiniu ištyrimu, papildomais vaizdo tyrimų duomenimis ir IKS matavimu, atliekant juosmeninę punkciją, kurios metu nustatomas normalios sudėties smegenų skysčio spaudimas 250 mm H₂O. Gydymas yra kompleksinis, dažniausiai konservatyvus. Esant agresyviai ligos eigai, gali būti siūlomas chirurginis gydymas. Nors trūksta aukštostos kokybės tyrimų, galime ivertinti darbar naudojamų priemonių efektyvumą, tačiau dar tenka laukti šiuo metu vykdomų tyrimų rezultatų.

Literatūra

- Markey KA, Mullan SP, Jensen RH, et al. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol* 2016; 15(1): 78–91.
- Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology* 2013; 81(13): 1159–65.
- Mullan SP, Ali F, Hassan-Smith G, et al. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(9): 982–92.
- Bruce BB, Kedar S, Van Stavern GP, et al. Idiopathic intracranial hypertension in men. *Neurology* 2009; 72(4): 304–9.
- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013; 6: 1–13.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33(9): 629–808.
- Best J, Silvestri G, Burton B, et al. The incidence of blindness due to idiopathic intracranial hypertension in the UK. *Open Ophthalmol J* 2013; 7: 26–9.
- Yri HM, Fagerlund B, Forchhammer HB, et al. Cognitive function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective case-control study. *BMJ Open* 2014; 4(4): e004376.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas 2005 m. balandžio 22 d. V-279. Dėl Lietuvos medicinos normos MN 115:2005 „Gydytojas neurologas. Teisės, pareigos, kompetencija ir atsakomybė“ patvirtinimo. Valstybės žinios, 2005-05-07, Nr. 58-2037.
- Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37(7): 1059–68.
- Ragauskas A, Matijosaitis V, Zakeleis R, et al. Clinical assessment of noninvasive intracranial pressure absolute value measurement method. *Neurology* 2012; 78(21): 1684–91.
- Piper RJ, Kalyvas AV, Young AM, et al. Interventions for idiopathic intracranial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8): CD003434.
- Wall M, Kupersmith MJ, Kieburtz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol* 2014; 71(6): 693–701.
- NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee, Wall M, McDermott MP, et al. Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA* 2014; 311(16): 1641–51.
- Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, et al. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c2701.
- Skau M, Sander B, Milea D, et al. Disease activity in idiopathic intracranial hypertension: a 3-month follow-up study. *J Neurol* 2011; 258(2): 277–83.
- Ball AK, Howman A, Wheatley K, et al. A randomised controlled trial of treatment for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 2011; 258(5): 874–81.
- ten Hove MW, Friedman DI, Patel AD, et al. Safety and tolerability of acetazolamide in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *J Neuroophthalmol* 2016; 36(1): 13–9.
- Celebisoy N, Gökcay F, Sirin H, et al. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(5): 322–7.
- Panagopoulos GN, Deftereos SN, Tagaris GA, et al. Octreotide: a therapeutic option for idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Neurophysiol Neurosci* 2007; 1.
- Satti SR, Leishangthem L, Chaudry MI. Meta-analysis of CSF diversion procedures and dural venous sinus stenting in the setting of medically refractory idiopathic intracranial hypertension. *Am J Neuroradiol* 2015; 36(10): 1899–904.
- Lai LT, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci* 2014; 21(10): 1670–8.
- Higgins JNP, Owler BK, Cousins C, et al. Venous sinus stenting for refractory benign intracranial hypertension. *The Lancet* 2002; 359(9302): 228–30.
- Puffer RC, Mustafa W, Lanzino G. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of the literature. *J Neurointerventional Surg* 2013; 5(5): 483–6.
- Teleb MS, Czepiel ME, Issa M, et al. Stenting and angioplasty for idiopathic intracranial hypertension: a case series with

- clinical, angiographic, ophthalmological, complication, and pressure reporting. *J Neuroimaging* 2015; 25(1): 72–80.
26. Handley JD, Baruah BP, Williams DM, et al. Bariatric surgery as a treatment for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11(6): 1396–403.
 27. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, et al. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; DOI: 10.1007/s00701-016-3010-2.
 28. Baheti NN, Nair M, Thomas SV. Long-term visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14(1): 19–22.
 29. Mulla Y, Markey KA, Woolley RL, et al. Headache determines quality of life in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain* 2015; 16: 521.
 30. Yri HM, Rönnbäck C, Wegener M, et al. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol* 2014; 21(12): 1458–64.
 31. de Souza RM, Toma A, Watkins L. Medication overuse headache – An under-diagnosed problem in shunted idiopathic intracranial hypertension patients. *Br J Neurosurg* 2015; 29(1): 30–4.

K. Kluonaitis, A. Liveikienė, E. Audronytė, K. Ryliškienė

IDIOPATHIC INTRACRANIAL HYPERTENSION: A LITERATURE REVIEW

Summary

Idiopathic intracranial hypertension is a rare disease of unknown etiology mostly affecting obese women of childbearing age. The prevalence of the disease is expected to rise due to increasing incidence of obesity. Due to chronic headache the disease worsens patients' quality of life, sometimes it can progress to vision loss. Revised diagnostic criteria could assist physicians in diagnostics, also in standardization of the diagnostic process. Recently, a few studies and randomized control trials have been published which analyze the efficacy of current treatment options. The purpose of this review is to provide recent data on epidemiology, etiology, presentation, diagnostics and treatment of the disease in keeping with relevance to Lithuanian population.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension, obesity, headache, papilledema, acetazolamide, review.

Gauta:
2016 11 25

Priimta spaudai:
2016 12 05