

特发性颅内压增高伴缺铁性贫血 36 例 临床分析

孟超 赖春涛 景筠 江汉秋 孙厚亮 马中华 王佳伟

首都医科大学附属北京同仁医院神经内科, 北京 100730

通信作者: 王佳伟, Email: wangjwcq@163.com

【摘要】目的 探讨特发性颅内压增高(IIH)伴缺铁性贫血(IDA)的临床特点、影像学表现及预后等。**方法** 应用回顾性病例分析方法,对北京同仁医院2011年1月1日至2018年2月28日住院IIH患者307例进行筛查,发现贫血患者49例(15.96%),IDA 45例(14.66%),最后入组36例,对这些患者的临床特点、影像学表现、治疗预后等进行分析。**结果** IIH合并IDA以育龄期女性(34/36)更为多见,肥胖超重者共30例(83.33%),多亚急性或慢性病程,IIH早期常因视觉症状首诊眼科。首发症状以头痛伴/不伴视觉症状最多见[27例(75.00%)。头MRI均有空蝶鞍或部分空蝶鞍,DSA发现2例静脉窦血栓。34例女性患者中24例有单纯月经量多或月经紊乱。所有患者均给予醋甲唑胺降颅压及铁剂治疗;有5例患者给予低分子肝素序贯华法林治疗;5例行妇科手术;2例男性痔疮患者行痔疮手术。有7例患者因视力损害重等行腰大池-腹腔分流手术。随访患者颅内压下降,视功能等也明显改善。**结论** IIH好发于育龄期肥胖或超重女性,IDA可能是IIH发病的一个重要病因。IIH会导致严重的不可逆的视功能损害,要尽早识别和积极的治疗。纠正贫血可以明显改善IIH的临床症状。对视功能较差或进展较快的IIH患者可以手术干预尽快降低颅压改善预后。

【关键词】 颅内压增高; 特发性颅内压增高; 贫血; 缺铁性贫血

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.33.007

Clinical analysis of 36 cases of idiopathic intracranial hypertension complicated with iron deficiency anemia

Meng Chao, Lai Chuntao, Jing Yun, Jiang Hanqiu, Sun Houliang, Ma Zhonghua, Wang Jiawei

Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Jiawei, Email: wangjwcq@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical features, imaging findings and prognosis of idiopathic intracranial hypertension (IIH) patients complicated with iron deficiency anemia (IDA). **Methods** A total of 307 cases of IIH patients hospitalized in Beijing Tongren Hospital were retrospectively screened between January 1, 2011 and February 28, 2018. There were 49 anemia cases (15.96%) and 45 IDA cases (14.66%), respectively. Finally, 36 IDA patients were enrolled. The clinical characteristics, imaging findings, treatment and prognosis of these patients were analyzed. **Results** IIH combined with IDA was more common in women of childbearing age (34/36). There were 30 obese and overweight cases (83.33%), with multiple subacute or chronic course of disease. The visual symptoms in the early IIH patients were first diagnosed in the Department of Ophthalmology. The first symptom was headache with / without visual symptoms (27 cases (75%)). Head MRI detected empty sella or partial empty sella, and 2 cases of venous sinus thrombosis were found in DSA examination. Of the 34 female patients, 24 had simple menometrorrhagia or menstrual disorder. All patients were given methyl acetate to reduce the intracranial pressure and iron therapy. Five patients received low molecular weight heparin-warfarin sequential treatment, 5 cases underwent gynecologic surgery and 2 male cases received hemorrhoid operation. There were 7 cases underwent lumbar cisterna-peritoneal shunt for visual impairment. During the follow-up, intracranial pressure decreased and visual function of patients improved significantly. **Conclusions** IIH is frequently found in obese or overweight women at childbearing age and IDA may be an important cause of IIH. IIH can cause serious irreversible visual impairment. Therefore, early identification and active treatment should be performed. Correction of anemia can significantly improve the clinical symptoms of IIH.

Operation should be employed for IIH patients with poor visual function or rapid progress, in order to reduce intracranial pressure and improve prognosis as soon as possible.

【Key words】 Intracranial hypertension; Idiopathic intracranial hypertension; Anemia; Iron deficiency anemia

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.33.007

颅内压增高(intracranial hypertension, IH)是神经系统的一种常见综合征,主要临床表现有头痛、发作性黑矇、视力下降、搏动性耳鸣、外展神经麻痹等。IH又分为特发性颅内压增高(idiopathic intracranial hypertension, IIH)和继发性颅内压增高。继发性颅内压增高可由于颅内感染、肿瘤、脑血管病、缺血缺氧等脑病等所致^[1],而IIH为不明原因导致的脑脊液分泌-吸收失衡所致,多见于肥胖、育龄女性等。IH伴发血液系统病变较少见,我们曾报道IH合并7例原发性血小板增多症^[2],而特发性颅内压增高合并缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)的报道也较少,我们回顾性分析北京同仁医院2011年1月至2018年2月收治的36例IIH合并IDA患者,对其临床特点、影像学表现、治疗预后等进行分析。

对象与方法

一、对象

回顾性整理分析我院于2011年1月至2018年2月收治入院的307例IIH患者,其中有49例IIH合并贫血。此49例贫血患者中IDA 45例,营养不良性大细胞性贫血2例,IgA肾病导致肾性贫血1例,慢性肾炎肾性贫血1例,慢性肾功能不全肾性贫血1例。45例IDA患者中宫颈癌术后伴醋甲唑胺过敏1例,儿童患者2例,失访或病例资料不全6例,最后入组36例患者。所有病例诊断均经腰穿测压及脑脊液化验、血常规、血涂片、贫血六项等检查确诊,部分病例行骨穿骨髓形态学检查。所有入组患者均有随访记录,随访时间 ≥ 6 个月,最长的随访3年10个月。随访检查包括视功能(视力、视野、眼底照相)、血常规及贫血六项、腰穿测压等。贫血的诊断和治疗在血液内科会诊医生的协助下完成。妇科疾病的诊疗在妇科医生的协助下完成。

1. 贫血的诊断标准^[3]:成年男性血红蛋白(Hb) < 120 g/L,成年女性Hb < 110 g/L,孕妇Hb < 100 g/L。贫血的程度:轻度贫血 ≥ 90 g/L,中度贫血60~89 g/L,重度贫血30~59 g/L,极重度贫血 < 3 g/L。

2. 缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)诊断标准^[3]:(1)小细胞低色素性贫血:男性Hb < 120 g/L,女性Hb < 110 g/L,孕妇Hb < 100 g/L;平均红细胞体积(MCV) < 80 fL,平均红细胞血红蛋白量(MCH) < 27 pg,平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC) $< 32\%$ 。(2)细胞内铁缺乏(IDE):血清铁蛋白 < 12 μ g/L;转铁蛋白饱和度 $< 15\%$;游离原卟啉/Hb > 4.5 μ g/g Hb;骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失、铁粒幼细胞 $< 15\%$ 。

3. 入组标准:(1)有颅内压增高的症状和体征(头痛、耳鸣、复视、发作性黑矇或视力下降、视乳头水肿等);(2)腰穿测压 > 250 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa)^[4];(3)符合缺铁性贫血的诊断;(4)除外中枢神经系统感染、占位、脑积水、凝血功能障碍等其他原因导致的颅内压增高;(5)有至少1次随访记录,随访时间 ≥ 6 个月。

4. 体质指数(BMI)^[5]: $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ kg/m²为正常体质量范围; $24 \leq \text{BMI} < 28$ kg/m²为超重; $\text{BMI} \geq 28$ kg/m²为肥胖。

二、研究方法

应用回顾性系列病例研究方法,分析每个病例的年龄、性别、身高、体质量、临床特征、血液学检查、影像学表现、治疗及预后等,并统计出相关项所占病例资料的百分比,从而获得直观的比较。血液检查包括血常规、外周血涂片、贫血六项(血清铁、血清铁不饱和结合力、血清总铁结合力、血清铁蛋白、血清转铁蛋白饱和度、叶酸、维生素B₁₂、血清转铁蛋白)、生化常规、血沉、C反应蛋白、凝血四项、免疫四项、肿瘤标志物、ENA多肽谱、抗核抗体(ANA)、甲状腺功能等。腰穿脑脊液检查包括常规、生化、普通染色、抗酸染色、墨汁染色、病毒14项、副肿瘤标志物、细胞学检查等。影像学检查包括头核磁共振(MRI)、头CTV或全脑血管造影(DSA)、胸片或肺CT、腹部B超、颈动脉B超、妇科B超等。

随访指标:包括血常规、贫血六项、生化常规、凝血功能、腰穿测压、视功能(视力、眼底及视野等等)等。

三、统计学处理

采用 SPSS 17 统计软件包进行处理。对计量资料进行正态性检验,符合正态性分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用百分数表示;非正态分布性计量资料采用中位数表示。

结 果

一、一般资料

1. 性别、年龄:307 例 IHH 患者合并贫血 49 例,占比 15.96%; IDA 45 例,比例 14.66%。入组的 36 例 IDA 患者女 34 例,男 2 例,分别占 94.44% 和 5.56%。年龄 22~51 (37 ± 8) 岁;34 例女性年龄 (38 ± 7) 岁。从发病至确诊时间,最短的 7 d,最长的达 5 年。

2. 体质指数:肥胖者 20 例 (55.56%),超重者 10 例 (27.78%),体质量正常者 6 例 (16.67%)。肥胖超重者共 30 例 (83.33%)。

二、临床表现

1. 首发症状:首发症状单纯头痛起病 4 例 (11.11%),头痛伴搏动性耳鸣起病 3 例 (8.33%),头痛伴呕吐 1 例 (2.78%),头痛伴视力下降或发作性黑矇或视物遮挡或复视等视觉症状 14 例 (38.89%),视力下降和(或)发作性黑矇和(或)视物遮挡和(或)复视等视觉症状起病 13 例 (36.11%),单纯搏动性耳鸣起病 1 例 (2.78%)。首发症状以头痛伴/不伴视觉症状 27 例 (75.00%) 最多见。其中 25 例 (69.44%) 患者首诊眼科,后转诊神经内科。20 例 (55.56%) 患者在我科住院期间首次确诊 IDA。

2. 病程和主要表现:患者临床表现急性病程 (< 2 周) 3 例 (8.33%),亚急性病程 (< 3 个月) 25 例 (69.44%),慢性进行性病程 (> 3 个月) 8 例 (22.22%)。病程中 36 例 (100%) 患者均有头痛,34 例 (94.44%) 有发作性黑矇,28 例 (77.78%) 有搏动性耳鸣,17 例 (47.22%) 视力下降和(或)视物遮挡等视功能改变,有 5 例 (13.89%) 有复视或外展神经麻痹。

3. 眼底和视野改变:所有患者均有双侧视乳头水肿,静脉迂曲,部分盘沿或视网膜有出血(图 1)。视野改变有生理盲点扩大、不规则视野缺损、全视野缩小等(图 2)。

4. 实验室检查:血常规:Hb 均降低 [(9.1 ± 1.0) g/L];红细胞压积(HCT, 0.30 ± 0.03)、平均红细胞体积 [MCV, (75 ± 6) fL]、平均血红蛋白含量 [MCH,

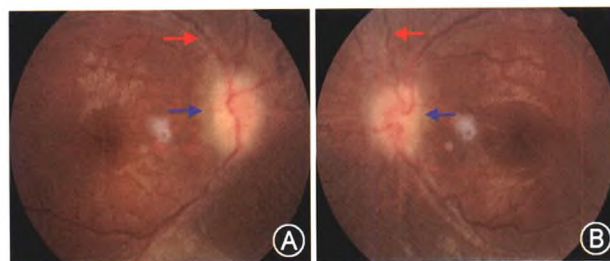


图 1 典型病例,患者女,36 岁,眼底图像示双视乳头水肿(蓝色箭头所指),静脉迂曲(红色箭头所指)。A. 右眼;B. 左眼

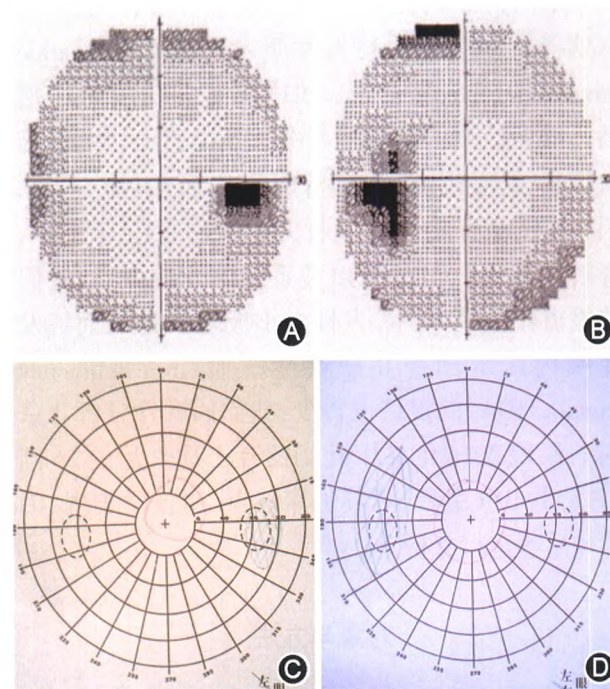


图 2 典型病例,患者女,36 岁,视野图示 Humphery 视野(A 和 B)和中周视野(C 和 D)均见双生理盲点扩大。A、C 为右眼,B、D 为左眼

(22.5 ± 2.5) pg]、平均血红蛋白浓度 [MCHC, (291 ± 47) g/L] 均降低,呈小细胞性贫血;有 7 例血小板轻度升高,最高值均 $< 350 \times 10^9/L$ 。贫血六项:血清铁 [(3.4 ± 1.4) $\mu\text{mol/L}$, 正常 9~27 $\mu\text{mol/L}$]、血清铁蛋白 [(6 ± 4) ng/ml, 正常 12~150 ng/ml]、血清转铁蛋白饱和度 ($4.1\% \pm 1.5\%$, 正常 15%~45%) 等下降。血涂片可见红细胞体积偏小等。凝血功能均大致正常。

5. 腰椎穿刺:腰椎穿刺压力 ≥ 330 mmH₂O 的患者 28 例,320 mmH₂O 患者 2 例,290 mmH₂O 患者 1 例,280 mmH₂O 患者 1 例,270 mmH₂O 患者 3 例,250 mmH₂O 患者 1 例。脑脊液常规生化均正常,涂片检菌、副肿瘤标志物及细胞学检查等均阴性。

三、影像学检查

1. 头 MRI:36 例患者有 26 例 (72.22%) 有空蝶鞍(图 3),10 例 (27.78%) 有部分空蝶鞍;视神经均未见异常信号,视神经周围间隙均增宽(图 3),



图3 典型病例,患者女,36岁,头MRI可见双侧视神经眶内段周围蛛网膜下腔增宽(3A箭头所指),空蝶鞍(3B箭头所指)。3A.冠状位STIR像;3B.矢状位T₁像 图4 典型病例,患者女,42岁,脑血管CTV可见右侧乙状窦内充盈缺损(箭头所指)。4A.横断面软组织窗;4B.骨窗

10例(27.78%)视神经变细。

2.头CTV:所有患者均行头CTV检查,15例(41.67%)怀疑有静脉窦血栓形成(图4)或静脉窦局部狭窄,6例(16.67%)有一侧静脉窦纤细。

3.头DSA:15例CTV怀疑静脉窦血栓或狭窄的患者有10例(27.78%)行DSA检查,确诊静脉窦血栓形成2例(5.56%);静脉窦局部轻度狭窄7例(19.44%),但狭窄部位前后压力无差别;1例正常。

四、贫血的病因诊断

2例男性患者均有痔疮和长期便血,其中1例合并慢性胃炎。34例女性患者有24例有单纯月经量多或月经紊乱;5例有子宫肌瘤合并月经量多;1例子子宫肌瘤合并子宫内膜异位;2例有子宫内膜息肉;1例月经紊乱合并多囊卵巢;其余2例未记录明确病因。

五、治疗

有30例患者确诊后即给予醋甲唑胺(50 mg, 3次/d)降颅压及铁剂(硫酸亚铁口服或右旋糖酐铁肌注)对症治疗,3例头痛呕吐明显者给予甘露醇脱水降颅压,而有6例患者在病初仅予醋甲唑胺降颅压治疗,在随访过程中发现颅内压下降不明显,又补充铁剂治疗(均在确诊后3个月内开始);肥胖及超重患者控制饮食,减轻体重;合并多囊卵巢的1例患者给予避孕药口服;DSA证实静脉窦血栓的

2例患者给予低分子肝素序贯华法林治疗;2例男性患者均行痔疮手术治疗;1例子子宫肌瘤合并子宫内膜异位的患者行子宫切除;2例有子宫肌瘤合并月经量多的患者行子宫肌瘤切除术;2例子宫内膜息肉的患者均予息肉切除手术。有7例患者因视力损害重等行腰大池-腹腔分流手术。

六、随访及预后

7例行腰大池-腹腔分流手术的患者术后视力、视野等视功能明显改善,给予铁剂治疗后也未再有颅高压的症状出现。其余患者分别给予上述药物和手术等治疗后,贫血逐渐纠正,颅内压力也逐渐下降,颅高压的症状也逐渐减轻甚至消失。7例血小板轻度升高的患者贫血纠正后,血小板也逐渐恢复正常。

讨 论

IIH是神经科的常见综合征,可引起严重的、不可逆的视功能损害,是神经科的危重症之一。近年来陆续有IIH伴发贫血的病例报道^[6],而Ardissino等^[7]对英国肥胖人群的回顾性分析发现,贫血可能是唯一与IIH独立相关的临床因素。目前报道的与IIH相关的贫血有缺铁性贫血、溶血性贫血^[8]、再生障碍性贫血^[9]、药物所致性贫血^[10]等,并且随着贫血的纠正,颅高压的症状也缓解。

IIH的病因目前尚不明确,IIH多见于育龄肥胖女性,肥胖可能是IIH的一个诱发因素,而且体质指数越大视力预后越差^[11],减肥可以使IIH患者的视功能改善^[12]。肥胖会引起内分泌异常,导致月经紊乱,月经量增多导致贫血,而贫血会诱发或加重IIH^[13]。本文36例患者中有34例为育龄期女性,36例患者肥胖或超重者30例,其余6例体质量正常,这与既往的报道相符。

IIH伴IDA的报道逐渐增多。Mollan等^[13]回顾性分析了77例IIH患者,其中8例(10.39%)合并IDA。而我们的307例IIH患者中合并IDA 45例(14.66%),比Mollan报道的比例略高。IIH和IDA都是在育龄期妇女中常见,而贫血常无特异性临床表现从而延误诊治,我们的36例IDA患者有20例都是在我院首诊IDA。在Bioussé等^[6]的研究中发现,贫血伴颅高压的患者仅纠正贫血,颅高压的症状和视乳头水肿、视功能等都得到了改善,提示贫血可能是导致IIH的直接病因。贫血导致颅内压升高的可能机制:Hb水平降低使脑血流量增加;低

氧致交感神经兴奋,脑血管扩张,脑血流量增加;缺氧与酸中毒致血管内皮受损,血管通透性增加;脑细胞缺氧致细胞膜能量代谢异常,细胞内钠堆积,继而水分聚集脑细胞水肿^[6,14]。我们的 36 例患者在贫血纠正和对症治疗,颅内压和临床症状都得到了明显的缓解,而其中的 6 例患者在病初未给予纠正贫血治疗时颅内压下降也不明显,而予补充铁剂等治疗后颅内压也明显下降,都证实贫血在 IIH 的发病中可能发挥了一定作用。

此外,IDA 可能会导致颅内静脉系统的血栓形成。缺铁会降低细胞的变形性、使血液黏稠度增加;缺铁还会增加血液中血小板的数量,导致血液高凝状态^[6,15]。在我们的患者中有 7 例血小板轻度升高,纠正贫血后血小板逐渐恢复正常,证实此观点;而 DSA 证实静脉窦血栓形成 2 例,给予抗凝、纠正贫血及对症等治疗后颅内压渐下降,临床症状也好转。IIH 患者如果视功能较差或者进行性下降应外科干预,可行视神经鞘减压、脑脊液分流术等。对于 IIH 伴横窦狭窄的患者行血管内介入治疗降低颅内压力,也能很好的缓解症状,改善预后^[16]。

IIH 常以发作性黑矇、视物模糊、复视等视觉障碍起病,常首诊眼科,而颅高压如果不及时处理,压迫性视神经病变持续进展,会造成严重的不可逆的视功能损害^[17],所以患者及时转诊、确诊、尽早治疗至关重要。本研究有 27 例(75.00%)以视功能障碍起病,其中的 25 例(69.44%)均首诊眼科,其中 1 例在眼科以视神经炎治疗近 5 年才转诊神经内科。因此,在临床工作中,以头痛伴视觉障碍或耳鸣等来诊的患者要引起重视,及时行眼底照片、头影像学、腰穿等检查,以明确是否颅高压,以及时诊断和治疗。

IIH 会导致严重的不可逆的视功能损害,所以要尽早识别和积极的治疗。IIH 和 IDA 都好发于育龄期女性,IDA 可能是 IIH 发病的一个重要病因。对 IIH 的患者要进行常规的贫血的筛查,尽快纠正贫血可以明显改善 IIH 的临床症状。对视功能较差或进展较快的 IIH 患者可以手术干预尽快降低颅压改善预后。我们的研究是病例回顾性分析,存在一定的缺陷,希望在下一步临床工作中对 IIH 和 IDA 的关系进行更深入的前瞻性的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- 科杂志, 2015, 15(6): 445-448. DOI: 10.14166 / j.issn.1671-2420.2015.06.022.
- [2] 孟超,景筠,王佳伟. 颅内压增高伴原发性血小板增多症七例临床分析[J]. 中华神经科杂志,2017,50(12):922-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.12.009.
- [3] 葛均波,徐永健. 内科学(第 8 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016.
- [4] Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children [J]. *Neurology*, 2013,81(13):1159-1165. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a55f17.
- [5] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2016,8(9):525-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.09.004.
- [6] Biousse V, Rucker JC, Vignal C, et al. Anemia and papilledema[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003,135(4):437-446. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02062-7.
- [7] Ardissino M, Moussa O, Tang A, et al. Idiopathic intracranial hypertension in the British population with obesity[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(2): 239-246. DOI: 10.1007 / s00701-018-3772-9.
- [8] Vargiami E, Zafeiriou DI, Gombakis NP, et al. Hemolytic anemia presenting with idiopathic intracranial hypertension[J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(1): 53-54. DOI: 10.1016 / j.pediatrneurol.2007.08.012.
- [9] Mohla A, Oworu O, Hutchinson C. Aplastic anaemia presenting with features of raised intracranial pressure[J]. *J R Soc Med*, 2006,99(6):315-316. DOI: 10.1258/jrsm.99.6.315.
- [10] Ananth JV, Sudharshan S, Selvakumar A, et al. Idiopathic intracranial hypertension associated with anaemia, secondary to antiretroviral drug in a human immunodeficiency virus positive patient[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018,66(1):168-169. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_592_17.
- [11] Rowe FJ, Sarkies NJ. The relationship between obesity and idiopathic intracranial hypertension[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999,23(1):54-59.
- [12] Kupersmith MJ, Gamell L, Turbin R, et al. Effects of weight loss on the course of idiopathic intracranial hypertension in women[J]. *Neurology*, 1998,50(4):1094-1098. DOI: 10.1212 / wnl.50.4.1094.
- [13] Mollan SP, Ball AK, Sinclair AJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension associated with iron deficiency anaemia: a lesson for management[J]. *Eur Neurol*, 2009, 62(2): 105-108. DOI: 10.1159/000222781.
- [14] Saleh T, Green W. Bilateral reversible optic disc oedema associated with iron deficiency anaemia[J]. *Eye (Lond)*, 2000, 14 (Pt 4):672-673. DOI: 10.1038/eye.2000.170.
- [15] Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, et al. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia[J]. *J Pediatr*, 1990,117(3):430-432. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81087-x.
- [16] 何池忠,吉训明,王丽娟,等. 特发性颅内压增高症合并静脉窦狭窄的血管内治疗[J]. 中华医学杂志,2012,92(11): 748-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.11.008.
- [17] Orcutt JC, Page NG, Sanders MD. Factors affecting visual loss in benign intracranial hypertension[J]. *Ophthalmology*, 1984, 91(11):1303-1312.

(收稿日期:2019-04-04)

(本文编辑:朱瑶)

[1] 田国红. 特发性颅内压增高的诊疗流程[J]. 中国眼耳鼻喉