

آنالیز مایع مغزی نخاعی در ترومبوز سینوس مغزی

دکتر هومان سلیمی پور^۱، دکتر شهریار نفیسی^۲، دکتر هژیر سیکارودی^۲، دکتر جمشید لطفی^۲

^۱ استادیار بیماری‌های مغز و اعصاب گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ استادیار گروه نورولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

طب جنوب / سال چهارم؛ شماره اول / شهریور ۱۳۸۰

چکیده:

بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF)، هنوز یکی از مفیدترین راه‌های کمک کننده به تشخیص ترومبوز سینوس مغزی است. در این مطالعه بیماران با تشخیص ترومبوز سینوس از سال ۱۳۷۲ تا ۱۳۷۸ در ۲ بیمارستان بزرگ دانشگاهی شهر تهران مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بیماران شامل ۳۹ نفر (۳۰ زن و ۹ مرد) با سن ۱۴ تا ۴۹ سال (میانگین ۳۲ سال) بوده‌اند. در ۲۲ نفر (۸۲٪) فشار CSF بالاتر از ۲۰۰ تا ۶۸۰ میلی‌متر آب (میانگین ۳۲۰ میلی‌متر آب) و در ۷ نفر (۱۸٪) فشار CSF نرمال (میانگین ۱۳۰ میلی‌متر آب) بود. آنالیز CSF از نظر قند - پروتئین و سلول در ۲۳ نفر (۵۹٪) نرمال بود و در ۵ نفر (۱۳٪) تنها حالت غیر طبیعی، کاهش پروتئین به کمتر از ۱۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. در ۱۰ نفر (۲۵٪) آنالیز CSF یک یا چند مورد غیرطبیعی داشت: ۳ نفر (۸٪) افزایش پروتئین، ۷ نفر (۱۸٪) افزایش گلبول‌های سفید با اکثریت لنفوسیت و در ۵ نفر (۱۳٪) افزایش گلبول‌های قرمز داشتند و در هیچکدام کاهش قند CSF وجود نداشت. بنابراین اندازه‌گیری فشار CSF و آنالیز آن یک اقدام ارزشمند تشخیصی در بیماران سینوس مغزی است و افزایش فشار CSF گرچه در اکثر موارد وجود دارد ولی نبود آن رد کننده ترومبوز سینوس نیست.

واژگان کلیدی: ترومبوز، سینوس وریدی، CSF، مغز

مقدمه:

افزایش فشار داخل جمجمه وجود دارد. البته باید مدت زمان بروز ترومبوز و انسداد کامل یا ناکامل مجرای سینوس را نیز در نظر داشت؛ بجز اهمیت اختصاصی اندازه‌گیری فشار و آنالیز *CSF*، برای رد دیگر علل داخل جمجمه‌ای که در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرند، مثل مننژیت‌های حاد و مزمن، خونریزی تحت عنکبوتیه و ... بررسی‌های فوق اهمیت بسزایی خواهد داشت (۱ و ۵). همچنین پونکسیون لومبار و گرفتن مایع *CSF* به اندازه کافی و گاهی پونکسیون‌های کم‌ری مکرر، ارزش درمانی در بیماران انتخاب شده خواهد داشت (۳، ۶ و ۷).

روش کار:

این مطالعه در بیماران با تشخیص ترومبوز سینوس مغزی در ۳ بیمارستان بزرگ شهر تهران از سال ۱۳۷۲-۷۸ انجام شد. تشخیص بر اساس تابلوی بالینی، انجام *MRI*، آنژیوگرافی و *CT* اسکن با و بدون تزریق بوده است. این سه بیمارستان (بیمارستان دکتر شریعتی، امام خمینی و سینا) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و دارای بخش نورولوژی آموزشی دستیاران می‌باشند.

اطلاعات از پرونده بیماران استخراج شده و از ۵۰ بیمار با تشخیص ترومبوز سینوس در ۳۹ نفر اطلاعات مربوط به آنالیز و فشار *CSF* کامل بوده و در مطالعه منظور شده‌اند. فشار *CSF* به میلی متر آب و فشار اولین پونکسیون لومبار (*LP*) مدنظر بود و میزان نرمال ۱۸۰-۱۰۰ میلی متر آب می‌باشد. آنالیز *CSF* شامل میزان قند، تعداد سلول (*RBC, WBC*) و پروتئین بوده و اولین آنالیز موجود در پرونده در بیماران با چند *LP* انتخاب گردید. معیار آنالیز نرمال شامل، قند ۸۰-۴۵ میلی‌گرم قند در دسی‌لیتر، سلول کمتر از ۵ گلبول سفید در میلی‌متر مکعب، پروتئین ۴۵-۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و *RBC* صفر در نظر گرفته شد. همچنین مدت زمان شروع علائم بیماری تا انجام اولین *LP* نیز ثبت گردید.

نتایج:

از ۳۹ نفر مورد مطالعه ۳۰ نفر زن و ۹ نفر مرد، با سن ۱۴ تا ۴۹ سال (میانگین ۴۲ سال) بودند. شایعترین محل درگیری، سینوس ساژیتال فوقانی و لترال (۱۸ مورد)،

بررسی مایع مغزی - نخاعی (*CSF*) هنوز یکی از مفیدترین راههای کمک کننده به تشخیص ترومبوز سینوس مغزی است، زیرا بندرت *CSF* بطور کامل، چه از نظر فشار و آنالیز، نرمال خواهد بود و در بررسی‌های قبلی در ۱۰٪ تا ۲۶٪ موارد نرمال بوده است (۱ و ۲). در بیش از ۶۰-۴۰٪ از موارد، هم فشار و هم آنالیز *CSF* غیر طبیعی گزارش شده است و در کمتر از ۴۰٪ فقط فشار افزایش یافته و آنالیز نرمال است (۳-۱). موارد غیر طبیعی آنالیز، شامل افزایش پروتئین، وجود گلبول قرمز و پلئوسیتوز بوده که اینها بطور نرمال در تعداد کمی (۳۰٪) دیده می‌شوند (۲). البته این یافته‌ها غیر اختصاصی هستند و افزایش پروتئین معمولاً بطور متوسط کمتر از یک گرم است، اما ندرتاً ممکن است به ۳-۴ گرم برسد؛ پلئوسیتوز معمولاً متوسط و کمتر از ۳۰ میلی‌متر مکعب با غلبه لنفوسیت است (۲). وجود گلبول قرمز کمتر از ۲۰ عدد در میلی‌لیتر مکعب، مکرر دیده می‌شود ولی همیشه افتراق با پونکسیون کم‌ری تروماتیک وجود دارد. البته گاهی نیز گلبول قرمز فراوان که حتی با خونریزی تحت عنکبوتیه اشتباه می‌شود وجود دارد (۱). اندازه‌گیری فشار *CSF* در تمام بیماران مشکوک به ترومبوز سینوس از اهمیت خاصی برخوردار است، چرا که عدم تخلیه سیستم وریدی و باز جذب مجدد *CSF* منجر به افزایش فشار درون مغزی (*ICP*) می‌شود. پس بالا بودن فشار *CSF* در نبود ضایعه فضاگیر داخل جمجمه و التهابی مغز و مننژ قویاً به نفع اشکال در باز جذب *CSF* و ترومبوز سینوس است (۱، ۲ و ۴)، که البته علی‌رغم گفته فوق بسته به اینکه در کدامیک از سینوس‌ها ترومبوز اتفاق افتاده باشد تغییرات فشار *CSF* نیز متفاوت خواهد بود، مثلاً در ترومبوز سینوس ساژیتال فوقانی با توجه به اهمیت این سینوس در باز جذب *CSF*، افزایش فشار بارز خواهد بود (۱).

همچنین در سینوس لترال بخصوص لترال راست که قطر بزرگتری دارد و اهمیت بیشتری در تخلیه خون وریدی مغز دارد، افزایش فشار *CSF* پدید خواهد آمد. ولی در سینوس کاورنوس، لترال چپ، ساژیتال تحتانی کمتر انتظار

ميلوديسپلازی و ميلوپروليفراتيو)، ۸ مورد ايدیوپاتیک و کمبود آنتی ترومبین III (مورد ۱) و پس از زایمان (۱ مورد) بودند. در جدول ۱ تغییرات آنالیز CSF نشان داده شده است.

سینوس ساژیتال فوقی (۱۷ مورد) و سپس سینوس لترال و کاورنو (هر کدام ۲ مورد) بود. از لحاظ اتیولوژی، ۱۲ بیمار دارای سابقه مصرف قرصهای ضدبارداری، ۹ بیمار دچار عفونت ثانویه (سینوزیت پارانازال، اوتیت مزمن)، ۸ بیمار دچار بیماریهای سیستمیک (لوپوس، بهجت، واسکولیت منتشره، کولیت اولسروز، کتواسیدوز دیابتی،

جدول ۱) تغییرات آنالیز CSF در بیماران با ترومبوسینوس

تعداد (%)	آنالیز CSF
۲۳(۵۹)	نرمال
۷(۱۸)	افزایش گلبول سفید
۵(۱۲/۵)	افزایش گلبول قرمز
۳(۷/۷)	افزایش پروتئین
۵(۱۲/۵)	کاهش پروتئین

کتواسیدوز دیابتی داشته که احتمالاً عامل اتیولوژیک ترومبوسینوس نیز بوده است.

در ۳۲ نفر (۸۲٪)، فشار CSF بالا و از ۲۰۰ تا ۶۸۰ میلی متر آب با میانگین ۳۲۰ میلی متر آب و در ۷ نفر (۱۷/۹٪) فشار CSF نرمال بود. فقط در یکی از بیماران با فشار CSF نرمال، آنالیز CSF غیرطبیعی وجود داشت. اتیولوژی ترومبوز سینوس در بیماران به تفکیک فشار CSF در جدول ۲ نشان داده شده است.

در یک آنالیز CSF قابل قضاوت نبود. افزایش پروتئین تا حداکثر ۲۷۳mg/dl بود، و در پلئوسیتوز CSF حداکثر سلول ۱۰۰ عدد در میلی متر مکعب و در تمام موارد اکثریت با لنفوسیت (۶۰-۸۰٪) بود و افزایش RBC تا حداکثر ۸۰۰۰ cell/mm³ بود.

در هیچکدام از بیماران کاهش قند CSF وجود نداشت، فقط در یک بیمار قند CSF افزایش نشان داد و ۲۱۵ mg/dl بود که بیمار همزمان با ترومبوسینوس،

جدول ۲) اتیولوژی ترومبوسینوس به تفکیک فشار CSF

جمع	ایدیوپاتیک	قرص ضدبارداری	پس از زایمان	کمبود آنتی ترومبین	بیماری سیستمیک	عفونی	
							III
۲۲	۸	۱۱	-	۱	۶	۶*	فشار CSF بالا
۷	۱	-	۱	-	۲	۳	فشار CSF نرمال

* اعداد بصورت تعداد می باشند.

اتیولوژی ترومبوز در بیماران با CSF غیر طبیعی شامل CSF عفونی در ۴ نفر، ایدیوپاتیک در ۴ نفر، ثانویه به بیماریهای سیستمیک و مصرف قرصهای ضد بارداری

دوازده مورد سینوس ساژیتال فوقانی، ۱۲ مورد سینوس ساژیتال فوقانی توأم با سینوس دیگر، ۷ مورد سینوس لترال و ۱ مورد سینوس کاورنو بود.

در ایجاد فشار *CSF* بالا نقش داشته باشند، چراکه با هر مکانیسمی، پاتوفیزیولوژی انسداد و افزایش فشار یکسان است و در مطالعه ما نیز ارتباط معنی داری در دو گروه با فشار *CSF* نرمال و بالا با اتیولوژی ترومبوز دیده نمی شود و فشار *CSF* نرمال با تمام اتیولوژی های احتمالی (عفونی، سیستمیک، ایدیوپاتیک و ...) دیده می شود.

با توجه به نقش مهمتر بعضی سینوس ها، مثل سینوس ساژیتال فوقانی در باز جذب *CSF* و نقش کم اهمیت تر بعضی سینوس ها مثل کاورنوس و لترال، انتظار می رود با انسداد سینوس ساژیتال فوقانی افزایش فشار بیشتری داشته باشیم (۱ و ۸). ولی در مطالعه ما افزایش فشار به ترومبوز سینوس ساژیتال فوقانی محدود نبود و در بیماران با ترومبوز سینوس لترال و حتی کاورنوس نیز افزایش فشار دیده شده و در عوض با ترومبوز سینوس ساژیتال فوقانی در ۴ مورد افزایش فشار *CSF* حاصل نشده است. پس باید علاوه بر امکان ترومبوز عوامل دیگری نیز دخالت داشته باشند. از این عوامل می توان ترومبوز پارشیال و عدم انسداد کامل سینوس های بزرگ مثل سینوس ساژیتال فوقانی که با *MRI* با توجه به التهاب و ادم بصورت ترومبوز کامل دیده می شود ولی با ونوگرافی عدم انسداد کامل اثبات می شود و این می تواند باعث جریان خون و *CSF* شده و افزایش فشار *CSF* را حاصل نکند (۸ و ۹) و گاهی نیز ترومبوز جداری سینوس در حالی که مجاری سینوس در ونوگرافی باز است رخ می دهد و با بستن آراکتوئید ویلی باعث افزایش فشار *CSF* می شود.

همچنین مدت زمان شروع علائم بالینی تا انجام *LP* نقش مهمی را در افزایش فشار *CSF* دارد و چون بجز بسته شدن ویلی، مکانیسم افزایش فشار وریدی داخل سینوس نیز باعث افزایش *ICP* می شود و برای افزایش فشار وریدی زمان لازم است. در بیماران ما در گروه با افزایش *ICP* مدت زمان شروع علائم بالینی تا انجام *LP* حدود ۲۰ روز و در بیماران با فشار *CSF* نرمال این زمان ۵ روز بود.

همچنین تئوری جدید چرخشی، (*Cycling theory*)، جذب *CSF* توسط

هر کدام در ۱ نفر دیده شده که در مجموع ۱۰ نفر می باشند. میانگین مدت زمان شروع علائم بیماری تا زمان اولین *LP* حدود ۱۷ روز بوده که در بیماران با افزایش فشار *CSF* حدود ۲۰ روز و در بیماران با فشار *CSF* نرمال ۵ روز بوده است.

در ۳۴ نفر از کل بیماران سردرد از اولین علائم تابلوی بالینی بوده و در ۶ نفر از ۷ بیمار با فشار *CSF* نرمال نیز سردرد از علائم اولیه بوده است.

بحث:

جذب *CSF* عمدتاً در سینوس ساژیتال فوقانی توسط گرانولاسیون آراکتوئید که زائده های انگشت مانند از آراکتوئید است (*Arachnoid villi*) که بداخل دیواره سینوس و حوضچه های جانبی فرو رفته می باشد صورت می گیرد و این ویلی ها بصورت یک دریچه یکطرفه عمل کرده و با اختلاف فشار ۱۰۵ میلی متر آب باز می شوند و درجه باز شدن نیز بستگی به میزان اختلاف فشار دارد. پس با انسداد روزنه های اندوتلیالی با ترومبوز یا فیبروز و یا افزایش فشار وریدی داخل سینوس افزایش فشار *CSF* را خواهیم داشت که مهمترین پیامد ترومبوز سینوس خواهد بود و با هر دو مکانیسم افزایش فشار حاصل خواهد شد (۸). در مطالعه ما فشار *CSF* در ۳۲ نفر (۸۲٪) بالا بوده است که در مقایسه با ۶۰٪ و بیش از ۴۰٪ در مطالعات عامری و بارناگامتاریا (۲ و ۱) بالاتر است. این افزایش فشار با آنالیز *CSF* طبیعی در ۲۳ نفر (۶۰٪) از بیماران ما دیده شد (از ۱۰ نفر با *CSF* غیر طبیعی، ۹ نفر فشار *CSF* بالا داشتند). در ۷ نفر (۱۸٪) فشار *CSF* نرمال بود که از این تعداد در ۶ نفر هم فشار *CSF* و هم آنالیز نرمال بود؛ در مطالعات دیگر نیز ۱۰٪ و ۲۶٪ موارد، *CSF* از هر جهت نرمال بوده است (۲ و ۱). این یافته ها مؤید این است که گر چه در ترومبوز سینوس انتظار افزایش فشار درون جمجمه ای و آنالیز نرمال *CSF* وجود دارد ولی فقط در بیش از نیمی از بیماران دیده می شود و در بقیه *CSF* از نظر فشار و یا آنالیز نرمال خواهد بود و رد کننده ترومبوز سینوس نخواهد بود.

بنظر نمی رسد عوامل ایجاد کننده ترومبوز سینوس

آرکنوئید اشتباه شود. با توجه به خصوصیت ترومبوز سینوس که با انفارکت هموراژیک وریدی سطحی بطور شایعی همراه است، پیدایش گلوبول قرمز دور از انتظار نخواهد بود (۸). افزایش پروتئین نیز در درصد کمی از بیماران دیده شده و پروتئین مقدار حداکثر 273mg/dl داشته که تا ۲ تا ۳ گرم نیز ذکر شده است (۸). افزایش پروتئین مقدار و گلوبول سفید بعلت انتشار التهاب به ناحیه دورا و فضای آرکنوئید اطراف ترومبوز می باشد.

در بیماران با آنالیز *CSF* غیرطبیعی، علت اتیولوژیک ترومبوز متفاوت بود، گر چه در تعداد بیشتری از بیماران با ترومبوز عفونی دیده شده (۴ نفر از ۱۰ نفر با غیرنرمالی *CSF*) ولی محدود به ترومبوز عفونی نبوده و حتی با عامل ایدیوپاتیک نیز دیده شده است.

همچنین از نظر مکان ترومبوز، آنالیز غیرطبیعی *CSF* با ترومبوز تمام سینوس ها دیده شده و محدود به یک سینوس خاص نیست. بنظر هر عاملی و در هر سینوسی بعد از ایجاد ترومبوز می تواند باعث التهاب ثانویه مننژ مجاور شده و سلولهای التهابی و تغییرات پروتئین را ایجاد کند.

قند *CSF* همیشه نرمال بوده است و بعنوان یک شاخص مهم برای افتراق دیگر علل عفونی التهابی مننژ مورد استفاده دارد. تغییرات التهابی *CSF* (افزایش گلوبول سفید با اکثریت لنفوسیت و پروتئین) قویاً به نفع مننژیت های مزمن خواهد بود. علائم بالینی این دو گروه بیماری نیز می تواند مشابه باشند ولی طبیعی بودن قند *CSF* به نفع تشخیص ترومبوز سینوس خواهد بود و در هر دو گروه فشار *CSF* اکثراً بالاست. همچنین وجود گلوبول قرمز در *CSF* با تابلوی کلینیکی سردرد و علائم نورولوژیک دیگر خونریزی تحت آرکنوئید را مطرح می کند ولی بالا بودن فشار *CSF* به نفع ترومبوز سینوس خواهد بود (۱۱). قطعاً انجام *MRI* در موارد مشکوک به ترومبوز سینوس تشخیصی خواهد بود (۵، ۹-۷).

در یک فراگرد منطقی، اندازه گیری فشار *CSF* و آنالیز *CSF* یک اقدام ارزشمند تشخیصی در بیماران با ترومبوز سینوس مغزی است. افزایش فشار *CSF* گر چه در

آرکنوئیدویلی را در حالت فیزیولوژیک رد می کند و اظهار می دارد که *CSF* باز جذب نشده، بلکه توسط *Choroid fissure* در سیکل مجددی از طریق *Telachoroidae* و *Choeoid plexus* به داخل بطن برمی گردد (۱۰). شاید با این تئوری مقداری از ابهام تغییرات فشار *CSF* در ترومبوز سینوس هم حل شود.

سرور سردرد، بعنوان یکی از اولین علائم و شایعترین علائم (۷۵٪، ۸۲٪، ۸۸٪) در مطالعات مختلف در ترومبوز سینوس می باشد (۲، ۱ و ۴) که اغلب علت آن افزایش *ICP* ذکر می شود، ولی در ۶ نفر از ۷ نفر بیمار با فشار *CSF* نرمال، از علائم اولیه سردرد بوده است که بنظر می رسد علت سردرد بیشتر بواسطه التهاب در ناحیه سینوس مغزی که از اجرام حساس به درد اینتراکراتیال می باشند است، و نه افزایش فشار داخل جمجمه به صورت ژنرالیزه. در اینگونه موارد افزایش *ICP* به آهستگی ایجاد شده و باعث جابجایی عروق بزرگ نمی شود و کمتر می تواند ایجاد سردرد کند (۸).

از نظر آنالیز، *CSF* در ۲۳ نفر (۵۹٪) کاملاً نرمال بوده و در ۵ نفر فقط کاهش پروتئین وجود داشته که چون غیر نرمالی بارزی محسوب نمی شود در مجموع ۲۸ نفر (۷۲٪) *CSF* با آنالیز نرمال داشته اند که در مطالعات دیگر بیش از نیمی (۲) و $\frac{2}{3}$ موارد (۱) ذکر شده است.

کاهش پروتئین با توجه به طبیعت ترومبوز سینوس که جزء موارد تومور کاذب محسوب می شود (۸) قابل قبول بنظر می رسد ولی در مطالعات دیگر میزان آن ذکر نشده است.

تغییرات گلوبول سفید فقط در ۷ نفر (کمتر از ۲۰٪) بیماران دیده شده که حداکثر 100 cell/mm^3 بوده و با اکثریت لنفوسیت (۸۰-۶۰٪)، که در مطالعات دیگر کمتر از $\frac{1}{3}$ موارد ذکر شده است (۲). گلوبول قرمز در مطالعات دیگر بیشتر گزارش شده و حتی تا $\frac{2}{3}$ موارد (۲) و از نظر تعداد نیز متغیر بوده و گاهی با خونریزی تحت آرکنوئید اشتباه شده است (۱۱) و در بیماران ما در ۵ نفر (۱۲/۵٪) بیماران دیده شده و حداکثر تا $8000/\text{mm}^3$ عدد بوده که این تعداد زیاد می تواند *CSF* را گرانتوکروم کرده و با خونریزی تحت

عامل اتیولوژیک دیده شود ولی کاهش قند CSF در بیماران دیده نمی‌شود.

اکثر موارد وجود دارد ولی نبود آن ردکننده ترومبوز سینوس نیست. تغییرات سلول و پروتئین و وجود گلبول قرمز می‌تواند با ترومبوز هر کدام از سینوس‌های مغزی و با هر

REFERENCES:

1. Ameri A, Bousser MG. Cerebral venousthrombosis. *Neurol Clin* 1992;3:87-107.
2. Barinagarrementeria F. Aseptic cerebral venous thrombosis *J Stroke Cerebrovascular Dis*.1992;2:34-6.
3. Bousser MG. Treatment of cerebral venous thrombosis. *Cerebrovascular Dis* 1993;3:329-30.
4. Daif A. Cerebral venous thrombosis in Adult. *Stroke* 1995;26:1193-95.
5. Crawford SC. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adult. *Arch Neuro* 1995;52:1101-108.
6. Villringer A. Treatment of sinus venous thrombosis beyond the recommendation of anticoagulation. *J Neuroradiol* 1994;21:72-80.
7. Perkin GD. Cerebral venous thrombosis development in imaging and treatment. *J Neuro Neurosur Psychia* 1995;95:1-3.
8. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. 1st ed. London: WB Saunders,1997:1-15.
9. Tehindraganarivelo AD. Idiopathic intracranial hypertension and cerebral dural sinus thrombosis. *Am J Med* 1994;97:200-201.
10. Maurizi CP. A cycle of cerebrospinal fluid. *Med Hypothesis* 2000;54:417-22.
11. De Bruijn SF, Stam J. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. *Lancet* 1996;348:1623-5.