

Pseudotumor cerebral associado à minociclina *Minocycline-associated pseudotumor cerebri*

Magda Fernandes, Pedro Guimarães Cunha, Jorge Cotter

Resumo

Pseudotumor cerebral (PTC) é uma síndrome de hipertensão intracraniana que pode ser idiopática ou secundária. É caracterizada por cefaleias, alterações visuais e papiledema. A forma idiopática ocorre sobretudo em mulheres jovens obesas. Vários fármacos podem induzir PTC, em doentes de todas as idades. Os autores descrevem um caso clínico de uma jovem de 16 anos, com excesso de peso que desenvolveu PTC 3 semanas após o início de medicação para acne juvenil que incluiu uma tetraciclina (minociclina). Após exclusão de outras etiologias, suspensão da tetraciclina, e início de terapêutica apropriada, ficou assintomática, com regressão do papiledema e normalização do campo visual. Os autores apresentam este caso com o intuito de chamar atenção para esta complicação rara mas potencialmente grave da minociclina.

Palavras chave: Pseudotumor cerebral, hipertensão intracraniana idiopática, minociclina, tetraciclina, papiledema

Abstract

Pseudotumor cerebri (PTC) is a syndrome of idiopathic or secondary intracranial hypertension. It is characterized by headaches, visual alterations and papilledema. The idiopathic form generally occurs in obese young women. Various drugs may produce PTC in patients at any age. The authors describe a case report of a 16-years-old overweight girl, who developed PTC 3 weeks after starting acne medication that included a tetracycline (minocycline). After excluding other etiologies, withdrawal of tetracycline and starting appropriate therapy, she became asymptomatic, with regression of papilledema and normal visual field. The authors present this case in order to draw attention to this rare but potentially serious complication of minocycline.

Key words: Pseudotumor cerebri, idiopathic intracranial hypertension, minocycline, tetracycline, papilledema

INTRODUÇÃO

O pseudotumor cerebral (PTC) é uma síndrome de aumento da pressão intracraniana (PIC) sem hidrocefalia nem lesão ocupando espaço. Foi descrita pela primeira vez em 1893 por Quincke, num doente com PIC sem tumor cerebral. Em 1955 ficou conhecida por hipertensão intracraniana benigna mas devido à demonstração de perda visual permanente, adoptou-se o termo hipertensão intracraniana idiopática (HII).

Em 1937 Dandy elaborou os critérios de diagnóstico, sendo modificados em 1985 por Smith: sinais e sintomas de aumento da PIC (cefaleias, náuseas, vômitos, episódios de visão turva, diplopia e papiledema), ausência de sinais neurológicos focais, excepto parésia do abducente unilateral ou bilateral, aumento da PIC, mas líquido cefalorraquidiano (LCR) com características normais e ventrículos

normais ou pequenos e simétricos demonstrados por tomografia axial computadorizada (TAC).¹ Posteriormente, sugeriu-se a realização de Angiorressonância magnética cerebral (AngioRM-cerebral) nos doentes com forma atípica de apresentação.

Durante os últimos anos, foram descritas várias condições associadas ao PTC (*Quadro 1*).² Quando não é identificada nenhuma causa de hipertensão intracraniana, a síndrome é definida por HII, que é a forma mais comum de PTC.²

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 16 anos, estudante do 11º ano, sem qualquer antecedente de relevo, medicada desde há 3 semanas com uma tetraciclina (minociclina 100 mg qd oral), para a acne. Negava toma de retinóides. Quatorze dias antes da vinda ao Serviço de Urgência (SU) do CHAA iniciou cefaleias holocraneanas, pulsáteis, intensas com agravamento de manhã e vômitos progressivos. Desenvolveu diplopia e episódios de visão turva, 7 dias antes da vinda ao SU. Já no dia da vinda ao SU, documentou-se diplopia binocular horizontal com parésia do abducente bilateral e ausência de outras alterações

Serviço de Medicina Interna / Centro Hospitalar do Alto Ave –
Unidade de Guimarães

Recebido para publicação a 13.06.12

Aceite para publicação a 29.10.12

QUADRO I

Condições associadas ao PTC.

Obstrução à drenagem venosa

Trombose venosa cerebral
 Tumor da veia jugular
 Síndrome da veia cava superior
 Trombose da veia braquiocefálica
 Aumento da pressão cardíaca direita
 Após embolização de malformação arteriovenosa

Doenças endócrinas

Doença de Addison
 Hipoparatiroidismo
 Obesidade, aumento recente de peso
 Edema ortostático

Agentes exógenos

Amiodarona
 Citarabina
 Corticóides (suspensão brusca)
 Ciclosporina
 Hormona do crescimento
 Levotiroxina (em crianças)
 Carbonato de lítio
 Acido nalidíxico
 Levonorgestrel
 Tetraciclina e derivados
 Retinóides

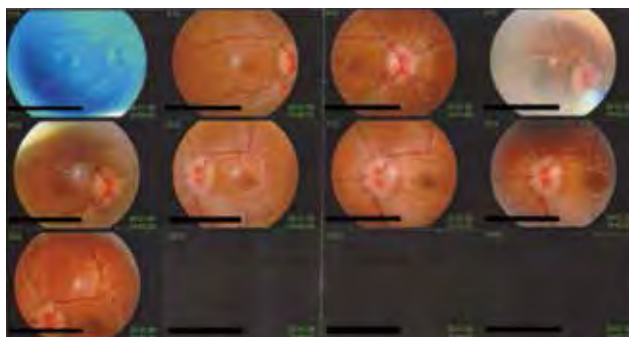
Infecções ou pós-infecções

Infecção VIH
 Doença de Lyme
 Após varicela na infância

Outras condições médicas

Síndrome antifosfolípido
 Doença de Behçet
 Craniossinostose oculta
 Síndrome do ovário poliquístico
 Sarcoidose
 Apneia do sono
 Lúpus eritematoso sistémico
 Síndrome de Turner

neuroológicas ou qualquer outro achado de relevo ao exame físico. O índice de massa corporal (IMC) era 28 kg/m². A oftalmoscopia indirecta e as retinografias revelaram edema bilateral da papila (Fig. 1). A acuidade visual era de 10/10 sem correcção. O estudo analítico não revelou alterações. Na TAC cerebral foi identificado um quisto na glândula pineal de 10 mm. A punção lombar mostrou um LCR com



Retinografias na admissão hospitalar: Papiledema bilateral.

FIG. 1

pressão de abertura de 210 mm H₂O e características normais. A AngioRM-cerebral revelou um quisto na glândula pineal de 8 mm, sem efeito de massa. O estudo hormonal foi normal.

Na ausência de evidência para outras condições clínicas associadas ou subjacentes, colocou-se o diagnóstico de PTC.

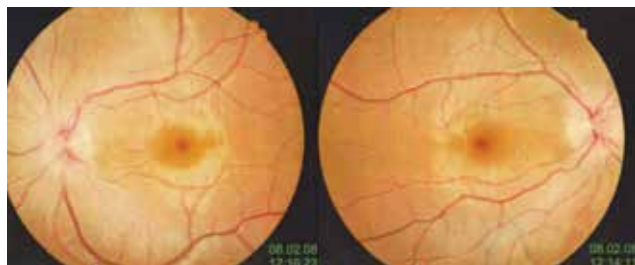
Suspeitando-se de etiologia farmacológica, foi suspensa a minociclina. No entanto, 5 dias após o internamento e de suspensão de minociclina, mantinha cefaleias, vômitos e papiledema, tendo iniciado acetazolamida 1 g/dia, em doses repartidas, sendo a dose diminuída para metade por acidose metabólica. Foi adicionada dexametasona, com desmame progressivo.

Teve alta ao 15º de internamento, assintomática, com melhoria do papiledema (Fig. 2). Nos campos visuais apresentava aumento dos pontos cegos bilateralmente (10 à direita e 14 à esquerda).

O papiledema e as anomalias nos campos visuais regrediram em 8 semanas, sendo suspensa a acetazolamida (Fig. 3). Manteve vigilância regular do fundo ocular e dos campos visuais, que permaneceram inalterados. Está assintomática e sem qualquer intercorrência desde há 4 anos. Apresentou aumento progressivo do peso, apresentando actualmente IMC 31 kg/m², apesar dos conselhos dietéticos e de exercício físico.

DISCUSSÃO

A incidência anual do PTC é 0,9/100000 habitantes na população geral e nas mulheres em idade fértil obesas 19/100000 habitantes.³ Não foram excluídas outras causas de PTC, não sendo as estatísticas estritamente aplicáveis à forma idiopática.²



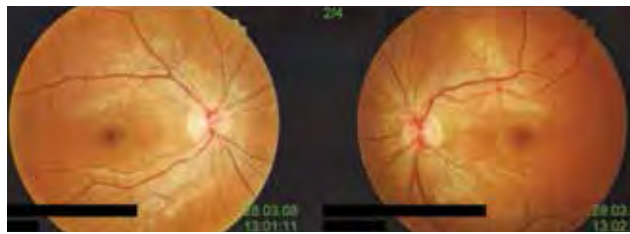
Retinografias à data da alta: Melhoria do papiledema.

FIG. 2

A idade média do diagnóstico é de 31 anos.⁴ Cerca de 90% dos doentes são mulheres e 90% obesos. No entanto, pode ocorrer em mulheres magras, crianças, homens e indivíduos com mais de 44 anos, sendo estes doentes atípicos.

Após revisão da bibliografia, encontramos um conjunto de artigos associando PTC ao uso de minociclina. Quase todos os casos de PTC associado à minociclina ocorreram em adolescentes e adultos jovens tratados para a acne. Poderá haver uma susceptibilidade genética para o desenvolvimento de PTC com as tetraciclinas. Em 1995, foi relatada hipertensão intracraniana em 2 adolescentes, gémeas, que tomavam tetraciclina para a acne, em que uma delas estava assintomática.⁵ As manifestações clínicas são semelhantes entre mulheres e homens mas a prevalência de obesidade é significativamente menor nos homens.⁶ Mais de 100 anos após a sua descrição inicial, a patogenia do PTC mantém-se incerta. Os sintomas de PTC são cefaleias (94%), episódios de visão turva (68%), acufenos (58%), fotofobia (54%) e dor retro-ocular (44%). A diplopia (38%) e a perda visual (30%) são menos comuns.⁷ O sinal principal é o papiledema. A parésia do abducente é encontrada em 10% a 20% dos casos.⁴

A nossa doente, uma adolescente de 16 anos, com excesso de peso, apresentou-se com cefaleias, diplopia horizontal binocular, episódios de visão turva, vômitos, papiledema e parésia do abducente, 3 semanas após o início da minociclina. Documentou-se uma pressão de abertura do LCR de 210 mm H₂O. O limite normal da pressão de abertura mantém-se controverso.⁷ Um valor superior a 250 é diagnóstico de hipertensão intracraniana, valores entre 200 e 250 não são diagnósticos e abaixo de 200 é normal. No entanto, num estudo de Corbett a pressão intracraniana na HII variou entre 200 e



Retinografias 8 semanas após o diagnóstico: Fundo ocular normal.

FIG. 3

500 mm H₂O com média de 344.⁸ A pressão do LCR flutua durante o dia, portanto uma medição única normal não exclui o diagnóstico.⁷

Os grupos farmacológicos mais associados ao PTC são as tetraciclinas e os retinóides. Dentro das tetraciclinas, a minociclina é o fármaco mais implicado. Chiu et al, conduziram um estudo retrospectivo em 12 doentes com PTC associado à minociclina.⁹ Nove doentes (75%) desenvolveram sintomas dentro de 8 semanas após iniciar a minociclina. Seis (50%) não eram obesos. Dois desenvolveram sintomas após um ano de uso do fármaco. Um doente estava assintomático e o PTC foi diagnosticado num exame de rotina após um ano do início do fármaco. Após o diagnóstico, devem ser eliminados presumíveis factores causais e iniciar uma dieta com restrição de sódio e com o objectivo de reduzir o peso.⁷ A acetazolamida é a medicação de primeira linha para baixar a PIC (10). É um inibidor da anidrase carbónica, diminuindo a secreção do LCR pelo plexo coróide. Inicia-se com 0.5-1 g/dia, em doses repartidas, e aumenta-se gradualmente até os sintomas e sinais regredirem, os efeitos secundários tornarem-se intoleráveis ou atingir-se a dose de 3-4 g/dia.⁷ Os corticóides são reservados para o tratamento adjuvante de curto prazo, tratamento urgente em doentes com perda visual grave ou enquanto aguardam o tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico inclui a descompressão da bainha do nervo óptico e o shunt ventriculoperitoneal ou lomboperitoneal. É controverso se há um procedimento cirúrgico com resultados superiores em comparação com os restantes e a decisão depende dos recursos existentes e da experiência.¹⁰ As indicações cirúrgicas são: perda visual progressiva apesar da terapêutica médica máxima; perda visual grave ou rápida à apresentação; papiledema grave com edema macular ou exsudados.

O tratamento médico e cirúrgico destes doentes é sem dúvida um desafio. O factor mais importante a ter em conta é a gravidade e progressão da perda visual, seguido da gravidade dos sintomas.⁷ O grau do papiledema é também importante. Doentes sem perda visual ou perda ligeira são tratados com restrição de sódio e perda de peso e, frequentemente, com adição de acetazolamida.⁷ Em doentes com perda visual moderada a severa, a orientação ideal não está determinada.⁷ Alguns autores advogam cirurgia precoce e outros terapêutica médica máxima.

Há poucos estudos prospectivos sobre a história natural do PTC. Com o tratamento, ocorre geralmente melhoria e/ou estabilização. No entanto, pode ocorrer papiledema e PIC elevada persistentes e alterações nos campos visuais residuais. A perda visual é, sem dúvida, a complicação mais séria. Pode ser progressiva e grave, conduzindo a cegueira em 5% dos casos.⁷ A sua evolução é geralmente gradual mas pode ocorrer perda visual grave aguda.

O prognóstico do PTC associado às tetraciclina relatado na literatura é muito variável. Alguns autores sugerem tratar-se de uma condição benigna que resolve espontaneamente após a suspensão do antibiótico, enquanto outros relatam a necessidade de terapêutica médica agressiva e cirúrgica e perda visual permanente.¹¹ O estudo conduzido por Chiu mostrou que nenhum doente teve recorrência dentro de 1 ano após a suspensão da minociclina e do tratamento para o aumento da PIC, mas 3 (25%) dos 12 doentes tiveram perda do campo visual residual significativa.⁹ Há ainda relatos de recorrência do PTC após reintrodução do fármaco. A doente que apresentamos manteve cefaleias intensas e papiledema apesar da suspensão do fármaco, tendo sido necessária terapêutica com acetazolamida e corticóide. Apresentou melhoria progressiva com regressão sintomática e do papiledema e normalização dos campos visuais, os quais se mantiveram após a suspensão da terapêutica, apesar do aumento do peso da doente, o que apoia a relação causal entre a minociclina e o PTC.

CONCLUSÃO

O PTC é um diagnóstico a considerar em doentes que desenvolvem cefaleias e/ou alterações visuais, durante a toma de minociclina. O exame oftalmológico deve ser realizado precocemente na suspeita de PTC e, eventualmente, em doentes assintomáticos medicados por tempo prolongado. A minociclina

deve ser suspensa e deve-se evitar a toma de agentes da mesma classe. A chave para um bom prognóstico é um elevado índice de suspeição e um diagnóstico precoce. ■

Bibliografia

1. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59(10): 1492-1495.
2. Friedman DI. Pseudotumor cerebri. *Neurol Clin* 2004; 22(1): 99-131.
3. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 1988; 45(8): 875-877.
4. Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 1991; 114 (Pt 1A): 155.
5. Gardner K, Cox T, Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension associated with tetracycline use in fraternal twins. *Neurology* 1995; 45: 6-10.
6. Kesler A, Goldhammer Y, Gadoth N. Do men with pseudomotor cerebri share the same characteristics as women? A retrospective review of 141 cases. *J Neuroophthalmol* 2001; 21(1): 15-17.
7. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2010; 28(3): 593-617.
8. Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology* 1983; 33:1386-1388.
9. Chiu AM, Chuenkongkaew WL et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(1):116-121 (ISSN: 0002-9394).
10. Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol*. 2004; 24(2): 138-145.
11. Bababeygy SR, Repka MX, Subramanian PS. Minocycline-associated pseudotumor cerebri with severe papilledema. *Ophthalmol* 2009; 2009: 203583, 5 pages