

Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico

Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient

Dr. Lucas O. González Gili^a, Dr. Ignacio R. Buffone^a, Dra. Laura E. Carrara^a, Dra. María B. Coto^a,
Dra. Eliana A. Fortunatti^a, Dra. Mabel Dejtera^a, Dra. María F. García Elliot^a, Dra. Alejandra Giaccone^a,
Dra. Anabella C. Luncio^a, Dr. Sebastián D. Masnicoff^b, Dra. María B. Oviedo Crosta^a,
Dra. Marianela Parrou^a y Dra. Mariana Romano^a

RESUMEN

El pseudotumor cerebral se caracteriza por una elevación de la presión intracraneal mayor de 20 cmH₂O, con ventrículos y líquido cefalorraquídeo de características normales. El consumo de minociclina es una de las causas asociadas a este síndrome. Presentamos una paciente de 13 años de edad con antecedentes de acné tratado con minociclina. Comenzó con cefalea intensa, diplopía y visión borrosa. Se constató el diagnóstico de pseudotumor cerebral y se indicó la suspensión inmediata del antibiótico y el inicio del tratamiento con acetazolamida. Aunque la patogénesis de pseudotumor cerebral no es totalmente conocida, se ha observado una asociación con el empleo de minociclina. Este antibiótico es de uso frecuente para el manejo del acné, por lo que es importante considerar sus complicaciones antes de ser prescrito.

Palabras clave: pseudotumor cerebral, minociclina, niños.

ABSTRACT

Pseudotumor cerebri is a syndrome characterized by an elevated intracranial pressure greater than 20 cmH₂O with ventricles and cerebrospinal fluid of normal characteristics. Consumption of minocycline have been described among the causes associated with this syndrome.

We present a 13-year old female patient with a history of acne treated with minocycline who began with severe headache, diplopia and blurred vision. The diagnosis of pseudotumor cerebri was made, indicating the immediate antibiotic suspension and the beginning of the treatment with acetazolamide.

Although the pathogenesis of pseudotumor cerebri is not fully known, an association with minocycline has been observed. This antibiotic is often used by health professionals for the management of acne, so it is important to consider its complications before being prescribed.

Key words: pseudotumor cerebri, minocycline, children.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e78>

a. Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero,
Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Lucas O. González Gili: lucasgonzalezg@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 2-6-2015

Aceptado: 16-10-2015

INTRODUCCIÓN

El pseudotumor cerebral (PTC) es un síndrome en el cual los pacientes presentan hipertensión intracraneal con edema de papila, en ausencia de signos neurológicos focales y con líquido cefalorraquídeo (LCR) de características normales.¹ Suele ser una afección autolimitada, aunque, en algunos casos, puede ser crónica.

La incidencia anual es de 0,9 casos cada 100 000 personas.² Sin embargo, en el grupo de mujeres obesas en edad reproductiva, la incidencia aumenta a 7,9 casos cada 100 000.³ La patogénesis y el curso natural siguen siendo poco claros.

El síntoma más frecuente es la cefalea asociada a la disminución de la agudeza visual, diplopía, ataxia, mareos e irritabilidad.⁴ El signo cardinal es el papiledema, que puede ser uni- o bilateral y puede acompañarse de edema macular, exudados y hemorragias.⁵

El diagnóstico es, fundamentalmente, clínico. La punción lumbar demuestra el aumento de la presión de apertura mayor de 20 cmH₂O, con características físico-químicas normales.¹ Las neuroimágenes no evidencian alteraciones.

Las causas de este síndrome en la edad pediátrica son idiopáticas, cuadros genéticos (síndrome de Goldenhar), déficits nutricionales, afectaciones sistémicas (obesidad, enfermedad de Addison, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, intoxicación con vitamina A, hipoparatiroidismo) y formas familiares.⁶ Cobra particular interés en nuestro caso considerar el consumo de fármacos como desencadenante. Entre ellos, se encuentran las ciclosporinas, sulfonamidas, penicilina, nitrofurantoína, gentamicina, anticonceptivos orales, hormona del crecimiento y tetraciclinas (minociclinas y doxiciclinas).⁷

El objetivo de este reporte es describir un caso clínico de una niña con diagnóstico de PTC secundario al consumo de minociclinas a fin de remarcar la importancia de incluir, dentro de la anamnesis, preguntas enfocadas a los antecedentes de consumo de medicamentos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

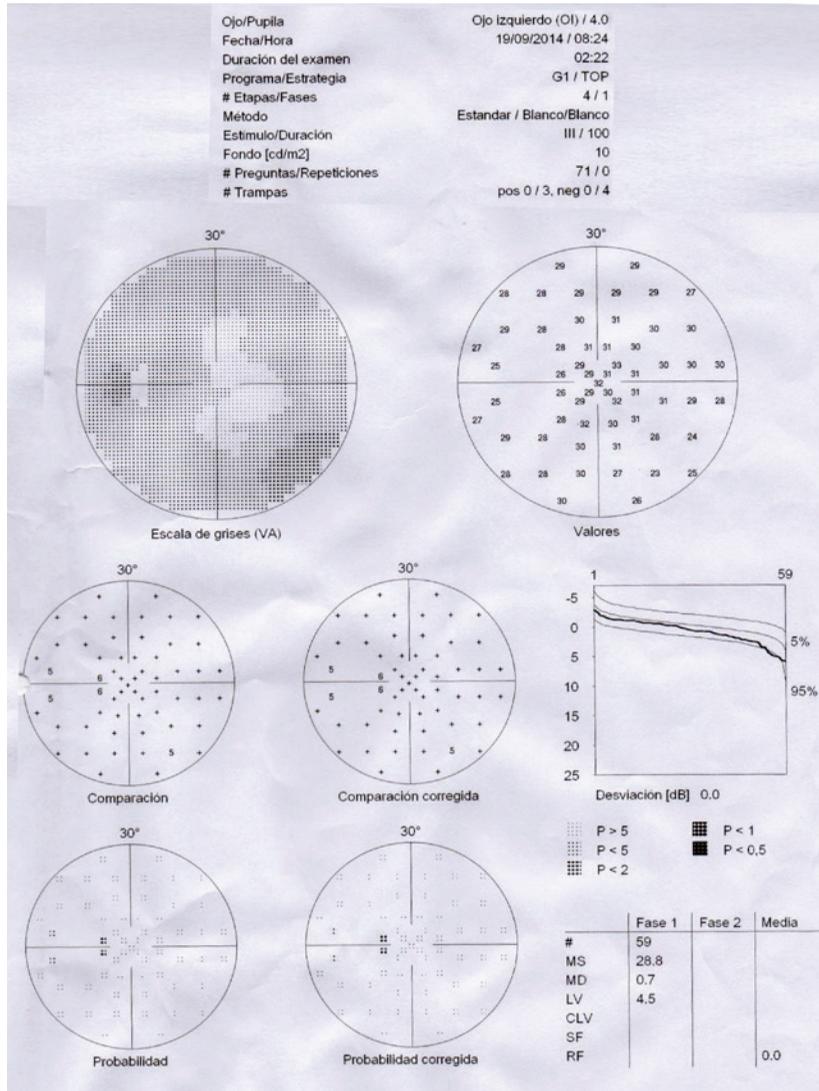
Paciente de 13 años de edad, de sexo femenino, que ingresó a nuestro servicio por presentar cefalea progresiva, holocraneal con predominio en la región frontal y retroorbitaria, opresiva, de intensidad 9/10, que aumentó con maniobras de Valsalva, de 10 días de evolución. En ciertas oportunidades, se asociaba diplopía y visión borrosa, en ausencia de vómitos y fiebre.

Como antecedentes, la niña presentó su menarca a los 11 años de edad, con ciclos menstruales regulares. Su fecha de última menstruación fue 10 días antes de la consulta. Al momento del interrogatorio dirigido, refirió el consumo de minociclina en dosis de 100 mg/

día desde hacía 2 meses por tratamiento de acné pápulo-pustuloso moderado en la cara. Este había sido indicado luego de la evaluación por parte de Dermatología Infantil, con marcada mejoría clínica según habían informado los especialistas en el último control, la semana previa al ingreso.

Al momento del examen físico de ingreso, se evidenció una paciente en buen estado general, clínica y hemodinámicamente compensada, afebril (36,2 °C). Tensión arterial: 110/80 mmHg; frecuencia cardíaca: 80 lpm; frecuencia respiratoria: 20 rpm. Peso: 60 kg; talla: 1,56 m; índice de masa corporal: 24,6 kg/m² (percentil 85/97).

FIGURA 1. Campimetría



Campimetría del ojo derecho e izquierdo, respectivamente. Dentro de los parámetros de normalidad.

En la piel, se observó acné en ambas mejillas, de tipo comedónico cerrado. Al momento del examen neurológico, presentó Glasgow 15/15, pupilas isocóricas y reactivas, pares craneales conservados, reflejos osteotendinosos y marcha sin alteraciones.

En la evaluación oftalmológica, se constató edema papilar bilateral con hemorragias en astillas en el ojo derecho, agudeza visual de 10/10, respuesta pupilar conservada y diplopía en la mirada lateral no extrema. Se realizó una campimetría, que estuvo dentro de los parámetros normales (Figura 1).

Ante el diagnóstico presuntivo de hipertensión endocraneana secundaria a minociclina, se realizó una tomografía axial computada (TAC) de encéfalo, que no arrojó alteraciones (Figura 2), y una punción lumbar para medir la presión de apertura de LCR; se constató un valor de 33 cmH₂O, para un valor superior normal de 20 cmH₂O.

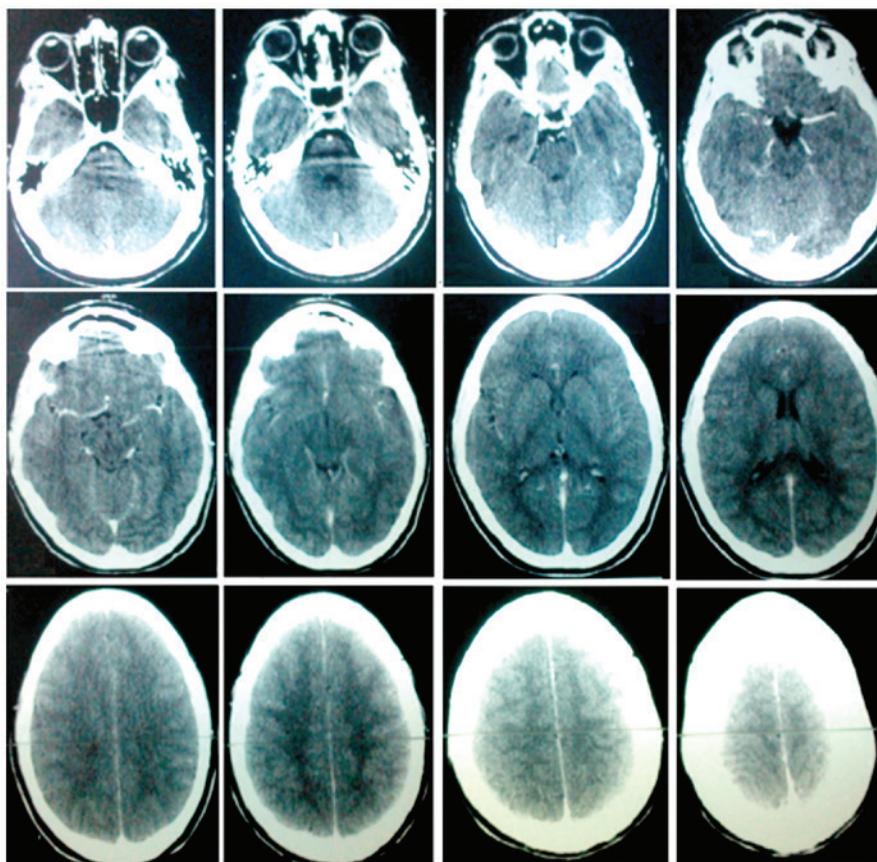
Con el propósito de ampliar los estudios complementarios, se solicitó hemograma completo, función renal y hepática, perfil lipídico, ionograma, estado ácido-base y perfil tiroideo, que estuvieron dentro de los límites normales.

El antibiótico fue suspendido y comenzó un tratamiento con acetazolamida de 1 gramo por día. Se evidenció una mejoría clínica.

Como parte del seguimiento de la paciente, se realizó, en forma ambulatoria, una tomografía de coherencia óptica (*optical coherence tomography*; OCT, por sus siglas en inglés) macular y papilar, que presentó una disminución del edema de papila constatado previamente (Figuras 3 y 4).

A los 5 meses de haberse iniciado el tratamiento con el inhibidor de la anhidrasa carbónica, y ante el fondo de ojo dentro de los parámetros normales con OCT papilar con discreta afectación, se resolvió suspender la medicación y continuar con el seguimiento clínico e imagenológico.

Figura 2. Tomografía axial computada de encéfalo



Imágenes correspondientes a cortes axiales de tomografía axial computada de encéfalo, en los cuales no se evidencian lesiones anatómicas. El sistema ventricular es medial y simétrico, sin dilaciones ventriculares.

COMENTARIO

La hipertensión endocraneana idiopática (HEI), también conocida como pseudotumor cerebral, se caracteriza por el aumento de la presión intracraneal, sin evidencia de una lesión ocupante de espacio, hidrocefalia, infecciones o encefalopatía hipertensiva intracraneal. La patogénesis de HEI no se entiende totalmente, pero los mecanismos propuestos incluyen el aumento de la producción de LCR y la reducción de su absorción por las vellosidades aracnoideas.

La mayoría son de origen idiopático, y solo la obesidad o el aumento reciente de peso están relacionados estadísticamente con el síndrome.⁸

Desde el primer caso registrado en el año 1978 por Chiu et al.,⁹ numerosos informes describen la asociación de la HEI con el consumo de minociclina. En un estudio de dos centros de referencia neurooftalmológica, se estudiaron pacientes que desarrollaron el síndrome de HEI después del tratamiento con tetraciclina y se realizó un seguimiento por un mínimo de 2 años después del cese de dicho antibiótico.

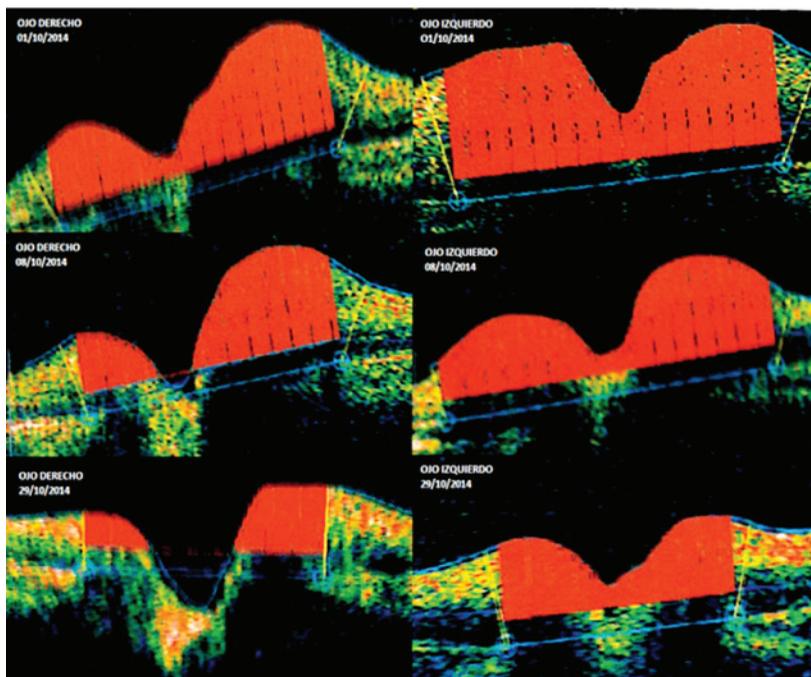
Un total de 243 pacientes consecutivos fueron diagnosticados con HEI. 18 de ellos tenían historia concurrente de tratamiento con tetraciclina; un tercio experimentaron un curso de la enfermedad

limitada sin recaídas; 12 tenían un curso variable con una enfermedad recurrente prolongada. La duración media del tratamiento de tetraciclina antes del diagnóstico fue de 2,73 meses.¹⁰

En otro estudio, se analizaron retrospectivamente los registros de todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de pseudotumor cerebral que habían documentado el uso de tetraciclina en el Hospital de Niños de Toronto, Canadá, del 1 de enero de 1986 al 1 de marzo 1996. Eran 6 pacientes (5 mujeres), y sus edades oscilaban entre 12 y 17 años. Todos habían sido tratados por acné vulgar.

La duración del tratamiento antes del diagnóstico fue tan corta como 2 semanas y hasta 10 meses, con una media de 4,4 meses. La duración de los síntomas varió de 0,57 a 4 semanas. Los síntomas incluyeron dolor de cabeza (6 de 6), náuseas (5 de 6) y diplopía (4 de 6). Se conocieron los datos de altura y peso (5 de 6), que se encontraban en el cuartil superior de IMC. La agudeza visual era de 6/6 en todos menos 1 ojo de un paciente (6/9) al momento del diagnóstico, y la agudeza visual final fue de 6/6 en todos los pacientes. Todos tenían visión normal del color, en los casos en que fue constatado (5 de 6). El defecto campo solo registraba ampliación

FIGURA 3. Tomografías de coherencia óptica papilares. Evolución con el tratamiento



La primera imagen muestra con color rojo el edema de papila que presentan ambos ojos siendo el más afectado el izquierdo. En los siguientes estudios se observa una progresiva disminución del edema.

del punto ciego (4 de 6). Todos los pacientes respondieron al tratamiento, con la pérdida de los síntomas entre 1 día y 4 semanas.¹¹

La minociclina es una tetraciclina semisintética liposoluble, comúnmente utilizada para el tratamiento del acné, que atraviesa la barrera hematoencefálica e induciría la HEI por disminución de la absorción del LCR, debido a la acción del monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*; AMPc, por sus siglas en inglés) sobre las vellosidades aracnoideas.

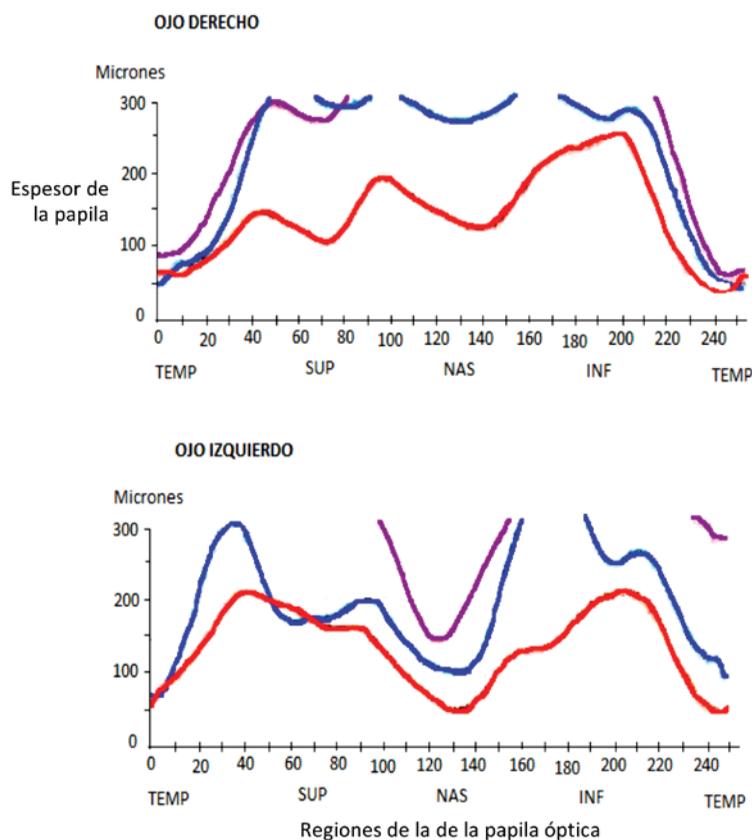
Hay pruebas contradictorias en la literatura sobre el pronóstico de HEI inducida por minociclina. La mayor serie publicada de pacientes tratados con estos antibióticos consta de 12 casos: 6 tuvieron grave papiledema al momento del diagnóstico y 3 tuvieron pérdida del campo visual.¹² Kesler et al., han reportado 18 pacientes con una historia de uso de tetraciclina asociada con pseudotumor cerebral

y encontraron que 6 de ellos tuvieron un curso recidivante, mientras que 12 presentaron una rápida recuperación de la enfermedad después de suspender el consumo del antibiótico.¹⁰ Los autores sugirieron que la tetraciclina había jugado solo un papel menor en los pacientes que habían recaído; sin embargo, varios de los niños eran obesos, en contraste con el caso que se presenta en este reporte.

Otros autores han declarado que la asociación minociclina-PTC, por lo general, tiene consecuencias visuales mínimas y se resuelve rápidamente al discontinuar la medicación.¹³ La normalización de la presión intracraneal dentro del primer mes de la suspensión de la tetraciclina también se ha informado.¹⁴

El tratamiento de las formas primarias o secundarias es similar y consiste, principalmente, en el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica, la acetazolamida (Diamox®). En la paciente

FIGURA 4. Tomografías de coherencia óptica. Análisis comparativo de la evolución del edema papilar de los nervios ópticos derecho e izquierdo luego de iniciar el tratamiento farmacológico



Color violeta: primer examen (1-10-2014), espesor superior a 300 micrones.

Color rojo: segundo examen (8-10-14) con 28 días de tratamiento con un evidente descenso del edema papilar bilateral.

Referencias: TEMP: temporal; SUP: superior; NAS: nasal; INF: inferior.

descrita, se inició con una dosis de 250 mg/día y se incrementó gradualmente hasta 500 mg/día.

Para aquellos que son intolerantes o que no responden a la acetazolamida, un curso corto de corticosteroides orales podría ser beneficioso. Se espera que el uso de prednisona de 40 a 60 mg/día resuelva los síntomas en 10-14 días, con una disminución progresiva de la dosis en las siguientes dos semanas.

La cirugía debe ser considerada cuando la pérdida de la visión es grave, no responde al tratamiento médico o cuando la respuesta del paciente es poco fiable en las pruebas de campo visual.¹⁵

Debido a que las minociclinas son de uso habitual por dermatólogos y pediatras para el tratamiento del acné en la adolescencia, consideramos necesario presentar este caso y realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva para informar sobre una de las complicaciones graves que puede traer este medicamento, así como también para recomendar un mayor seguimiento y control sobre los pacientes que lo reciben. Es importante que, ante la presencia de algunos síntomas, como cefalea, náuseas o diplopía, se suspenda la medicación y se realicen los estudios pertinentes. ■

REFERENCIAS

1. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor cerebri in children. *J AAPOS* 1998;2(1):33-8.
2. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci* 1997;24(3):219-21.
3. Kesler A, Goldhammer Y, Gadoth N. Do men with pseudotumor cerebri share the same characteristics as women? A retrospective review of 141 cases. *J Neuroophthalmol* 2001;21(1):15-7.
4. Galvin JA, Van Stavern GP. Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension at the Detroit Medical Center. *J Neurol Sci* 2004;223(2):157-60.
5. Thurtell MJ, Newman NJ, Bioussé V. Visual loss without papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2010;30(1):96-8.
6. Orssaud C, Dureau P, Zerah M, Cinalli G, et al. L'hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant. *J Fr Ophthalmol* 2001;24(1):54-9.
7. Betancourt-Fursow YM, Jiménez-Betancourt CS, Jiménez-León JC. Pseudotumor cerebral pediátrico. *Rev Neurol* 2006;42(Suppl 3):S67-S73.
8. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case control study. *Neurology* 1991;41(2 Pt 1):239-44.
9. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):116-21.
10. Kesler A, Goldhammer Y, Hadayer A, Pianka P. The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(6):408-11.
11. Quinn AG, Singer SB, Buncic JR. Pediatric tetracycline-induced pseudotumor cerebri. *J AAPOS* 1999;3(1):53-7.
12. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):116-21.
13. Friedman DI, Gordon LK, Egan RA, Jacobson DM, et al. Doxycycline and intracranial hypertension. *Neurology* 2004;62(12):2297-9.
14. Winn BJ, Liao YJ, Horton JC. Intracranial pressure returns to normal about a month after stopping tetracycline antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1137-8.
15. San Emeterio Samperio F, Coca Martín JM, Izquierdo Rojo JM, Díaz de Tuesta JI. Derivación ventrículo-peritoneal en el pseudotumor cerebral resistente al tratamiento conservador. *Neurocir* 1990;1(3):153-6.