

CASO CONTRIBUTIVO

Ipertensione endocranica idiopatica in un ragazzo con obesità

Alessandro Medici¹, Mario Falcini², Sandra Barni¹, Gemma Braccini¹, Cecilia Bresci³, Renzo Bresci¹, Maria Teresa De Felice¹, Annalisa Micheli¹, Laura Nanni¹, Elena Pozzi¹, Pierluigi Vasarri¹

¹UO Pediatria; ²UO Neurologia, Ospedale "Misericordia e Dolce", Azienda USL 4, Prato

³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A Meyer", Firenze

Indirizzo per corrispondenza: amedici@usl4.toscana.it

Idiopathic intracranial hypertension in a boy with obesity

Key words: Idiopathic intracranial hypertension, Pseudotumor cerebri, Obesity, Acetazolamide

Abstract

A case of Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH) in a 13-year-old boy with obesity, who developed headache, diplopia, vomiting and visual loss is reported. Fundus oculi examination revealed bilateral papilloedema, while a brain tomography and a brain magnetic resonance imaging and an angiography magnetic resonance ruled out intracranial disease, leading to diagnosis of IIH. Acetazolamide therapy was initiated with partial clinical improvement; the steroid therapy associated to diet led to a complete clinical improvement, confirmed by fundus oculi. The peculiarity of this case regarded a relatively benign pathology in which the presenting symptoms (headache, diplopia and vomiting) could be due to infectious or neurosurgical conditions of the central nervous system. The hypothesis of IIH was confirmed by exclusion and resolved with appropriate diuretic and dietetic therapies.

RIASSUNTO

Presentiamo il caso di un bambino di 13 anni, obeso, con Ipertensione Endocranica Idiopatica (IIH) esordita con cefalea, diplopia, vomito e calo del visus. La visita oculistica evidenzia papilledema bilaterale, mentre una TC e una RM encefaliche escludono lesioni espansive intracraniche. È stata intrapresa terapia con acetazolamide con parziale miglioramento clinico, per cui è stata aggiunta terapia steroidea associata a terapia dietetica, con totale risoluzione della sintomatologia, confermata dall'esame del fondo oculare. La particolarità di questo caso riguarda una patologia relativamente benigna, in cui la cefalea, la diplopia e il vomito riconducevano in prima ipotesi a patologie infettive o a condizioni neurochirurgiche del sistema nervoso centrale. La diagnosi presuntiva di IIH è

stata confermata per esclusione e risolta con adeguata terapia diuretica e dietetica.

Parole Chiave: Ipertensione endocranica Idiopatica, Pseudotumor cerebri, obesità, Acetazolamide

INTRODUZIONE

L'ipertensione endocranica idiopatica (IIH), nota anche come pseudotumor cerebri, è una condizione caratterizzata da un aumento della pressione endocranica in assenza di idrocefalo o lesioni occupanti spazio, a eziologia ancora oggi sconosciuta. Sono state descritte associazioni con l'obesità, l'ipervitaminosi A, terapie steroidee e il sesso femminile^{1,2}. La sintomatologia include cefalea quotidiana, alterazioni della vista, tinnitus, nausea, vomito, papilledema, riduzione del visus da interessamento del nervo ottico, diplopia da paralisi del VI nervo cranico, più raramente del III. Il percorso diagnostico prevede l'esclusione di tutte quelle patologie che causano ipertensione endocranica nel bambino.

Anche se per decenni la IIH è stata considerata un quadro "benigno", è stato descritto un rischio significativo (sino al 25% dei casi riportati in alcune casistiche) di deficit visivo di vario grado, che dal 6% al 20% dei casi può essere presente al momento della diagnosi, dovuto ad atrofia del nervo ottico già stabilizzatosi mentre un'alterazione del campo visivo è riportato nel 91% dei casi¹⁻³. È pertanto importante che la diagnosi e il trattamento di tale patologia siano precoci.

CASO CLINICO

Ragazzo maschio, 13 anni, viene ricoverato per diplopia associata a intensa cefalea in sede frontale, notturna e al risveglio (scala VAS 8), calo del visus e alcuni episodi di vomito senza nausea, iniziati da circa 10 giorni; mai temperatura febbrile, né altri segni di patologie infettive.

All'esame obiettivo si rilevano buone condizioni generali, sensorio integro, *Coma Glasgow Scale* (GCS) = 15, deambulazione regolare, non rigidità né dolorabilità nucale, ptosi palpebrale sinistra, diplopia con sguardo verso sinistra e in alto, non evidenti deficit della motilità oculare, non nistagmo, non alterazione della sensibilità facciale, pupille isocoriche normoreagenti alla luce, segno di Mingazzini nella norma, riflessi osteotendinei presenti e simmetrici, attività cardio-respiratoria regolare, pressione arteriosa nella norma per età, G2 PH2. Appare evidente l'importante sovrappeso del bambino: kg 77 (> 97°), cm 153 (25°), body mass index [kg/m²] 33,4 (> 97°).

Gli accertamenti di routine e i dosaggi ormonali per la funzionalità tiroidea, paratiroidea, corticosurrenale e ipofisaria sono risultati nella norma, negativi gli accertamenti infettivologici (titolo antistreptolisinico e la ricerca di anticorpi contro

citomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Toxoplasma*, *Mycoplasma*, herpes virus, *Borrelia*, *Bartonella*, coxsackie ed ECHO virus).

Per i segni e i sintomi suggestivi di patologia encefalica con ipertensione endocranica (cefalea, vomito senza nausea, diplopia, ptosi palpebrale), vengono eseguiti una visita oculistica con esame del fondo oculare e del campo visivo, che mette in evidenza edema bilaterale della papilla ottica senza chiari segni di stasi venosa, lieve riduzione, in occhio sinistro, della sensibilità retinica nei quadranti centrali e normalità del campo visivo periferico, e una tomografia computerizzata (TC) cranio-encefalica, che non mostra immagini riferibili a masse intracraniche, con sistema ventricolare di normale morfologia e dimensioni. Successivamente vengono effettuati un elettroencefalogramma (EEG), nella norma, una risonanza magnetica (RM) encefalica e del tronco e una RM del distretto vascolare encefalico, che non evidenziano alterazioni strutturali e di segnale del parenchima cerebrale sopra- e sotto-tentoriale, delle strutture del tronco encefalico e del distretto vascolare intracranico.

La sintomatologia presentata dal ragazzo e la negatività degli accertamenti, hanno fatto prospettare l'ipotesi di IIH, per cui è stata iniziata terapia con acetazolamide, 1000 mg/die in tre dosi.

Dopo due giorni dall'inizio della terapia, per il persistere di cefalea al risveglio, vomito senza nausea e edema della papilla ottica, viene deciso di effettuare una rachicentesi in decubito laterale, per conferma diagnostica e a scopo terapeutico, che dà esito a fuoriuscita di liquor limpido, a pressione francamente aumentata (> 200 mm H₂O), con normale contenuto di glucosio, cloruri, proteine e cellule, che confermava il sospetto clinico prospettato.

Viene pertanto deciso di associare all'acetazolamide, terapia steroidea, prima con desametasone per via endovenosa (0,4 mg/kg/die) per 4 giorni e quindi con prednisone 60 mg/die per via orale per una settimana, con sospensione dello steroide dopo adeguata riduzione delle dosi giornaliere, in un'ulteriore settimana. Con tale regime terapeutico, associato a un programma alimentare volto a favorire una riduzione del peso, la diplopia, la ptosi palpebrale e la cefalea sono scomparse in circa due settimane, mentre l'edema della papilla si è progressivamente ridotto fino a scomparire dopo due mesi; la terapia con acetazolamide è stata interrotta dopo tre mesi, dopo verifica della normalità del campo visivo.

DISCUSSIONE

L'IIH1 è una condizione clinica caratterizzata da un aumento della pressione intracranica in assenza di lesioni occupanti spazio, normale composizione del liquor, normali reperti a un esame neurologico, a eccezione di edema della papilla e, spesso, di paralisi del VI nervo cranico, normale livello di coscienza, con indagini laboratoristiche e/o neuroradiologiche nella norma^{2,4,5}. Anche se per decenni è stata considerata una situazione "benigna", l'IIH è gravata da un rischio significativo (anche il 25 % in alcune casistiche) di deficit visivo di varia entità, fino alla cecità, per la rapida e progressiva atrofia del nervo ottico⁶⁻⁸.

Non è situazione frequente, avendo un'incidenza di 0,9-2 / 100.000 nella popolazione generale, con un rapporto M/F di 8:1 nei soggetti puberi, mentre negli individui prepuberi non viene descritta una prevalenza di sesso; nel sesso femminile, sono più interessati i soggetti in sovrappeso o francamente obesi^{5,6,8-10}. Sono stati, inoltre descritti casi in soggetti < 6 mesi di vita⁶.

Il termine IIH indica una malattia a eziologia sconosciuta, ma negli anni sono comparse, sempre più frequentemente, delle segnalazioni associate a determinati fattori di rischio^{11,12} (Tabella I).

Tabella I. Fattori etiologici di IIH

Fattori Esogeni

Tetracicline

Nitrofurantoina

Acido nalidixico

Penicillina

Steroidi (inizio trattamento e brusca sospensione)

Mesalamina

Carbonato di litio

Amiodarone

Vitamina A

Contraccettivi orali

rhGH

Obesità

Gravidanza

Irregolarità mestruali

Sindrome di Turner

Malattia di Cushing

Iperitiroidismo

Ipotiroidismo

Iperaldosteronismo

Ipercoagulabilità

Anemia

Da voce bibliografica 2, modificata.

Sembra che, in alcuni casi, questi fattori etiologici siano in grado in assenza di lesioni intracraniche documentate, di aumentare la pressione del liquor cefalorachidiano oltre i limiti considerati normali in età pediatrica (180-200 mm H₂O)^{2,4,5}, mentre in altri, questi stessi fattori sembra possano sollecitare alcuni sistemi che, per una suscettibilità genetica di base, sono mal funzionanti¹³⁻¹⁵.

I meccanismi patogenetici dell'IIH non sono ancora perfettamente conosciuti, ma si ipotizza che siano in gioco un'aumentata produzione del liquor cefalorachidiano, un suo diminuito assorbimento, un aumento del volume ematico cerebrale e un ostacolo al deflusso venoso^{5,16,17}.

Poiché l'IIH può verificarsi in assenza di edema della papilla o con valori di pressione intracranica nella norma, la sua è una diagnosi di esclusione¹⁻⁵, che viene posta seguendo i criteri di Dandy risalenti al 1937¹⁸, successivamente riproposti da Friedman e Jacobson nel 2002¹⁹ e basati su:

- **sintomi clinici**, aspecifici, di ipertensione endocranica come cefalea intensa frontale, che sveglia, disturbi visivi (diplopia, perdita transitoria del visus), con stato di coscienza e di intelletto nella norma (importante diagnosi differenziale con lesioni occupanti spazio)^{4,5,19}.
- **esame neurologico normale**, a eccezione di edema della papilla e di paralisi del VI nervo cranico, che viene riportata nel 9-48 % dei casi⁵; occasionalmente si riscontrano anche paralisi del III e/o IV nervo cranico. Altri sintomi neurologici, come convulsioni, movimenti coreici, iperreflessia, dolori al collo, sono molto più rari^{4,5,19}.
- **esame oftalmologico** che evidenzia, nella stragrande maggioranza dei casi, una papilla da stasi, bilaterale o più raramente monolaterale^{4,5,19}. Talvolta, la manifestazione oculistica comprende anche isotropie concomitanti, ovvero non paretiche ma probabilmente correlate a un interessamento dei centri della convergenza nel tronco encefalico²⁰.
- **normale composizione del liquor**^{4,5,19}.
- **indagini neuroradiologiche** (TC e RM) che mostrano un sistema ventricolare non dilatato in presenza di ipertensione endocranica, segno radiologico patognomonico di IIH. Con la RM è inoltre possibile ottenere utili informazioni anche sullo stato del nervo ottico^{1,4,5}.

Non sono disponibili raccomandazioni terapeutiche basate sull'evidenza per la gestione dell'IIH, in quanto non esistono studi randomizzati, controllati e in doppio cieco sulle opzioni di trattamento, che, in età pediatrica, prendono in considerazione l'utilizzo di acetazolamide, corticosteroidi, furose-mide, e di ripetute punture lombari per ridurre la pressione liquorale^{5,14,19,20}. L'inibitore dell'anidraasi carbonica acetazolamide viene indicato comunque universalmente come il farmaco di prima scelta; agisce probabilmente riducendo la produzione di liquido cefalorachidiano, e quindi, di conseguenza, la pressione intracranica^{21,22}. La dose di partenza è 25 mg/kg/die in tre somministrazioni, con possibile incremento, in caso d'insufficiente risposta, fino a 100 mg/kg/die (dose max 750 mg/die fino a 12 anni, 1000 mg/die > 12 anni)²³. La terapia con acetazolamide può essere gravata dalla comparsa di effetti collaterali (disturbi gastrointestinali, acroparestesie, perdita di appetito, disturbi elettrolitici, acidosi metabolica, nefrocalcinosi), generalmente dose dipendenti e conseguenti all'alcalinizzazione dell'urina e all'acidosi causate dal farmaco^{19,21}. Nelle situazioni che non rispondono all'acetazolamide o che ne ricevono importanti effetti collaterali, viene consigliata l'associazione di corticosteroidi per via orale (Prednisone) o, nei casi particolarmente severi, di desametasone o metilprednisolone ad alte dosi per via venosa, per un periodo di 2 - 6 settimane; con tale trattamento i sintomi generalmente si attenuano e/o regrediscono nelle prime due settimane. In situazioni di acuta, grave perdita visiva, la combinazione di acetazolamide e metilprednisolone è giustificata, tuttavia l'uso cronico di steroidi dovrebbe essere evitato^{3,17,24}.

Il topiramato (1,5-3,0 mg/kg/die in due dosi separate, e non più di 200 mg/die) può essere utilizzato come un farmaco di seconda linea, in particolare per il bambino obeso. E' un farmaco antiepilettico con una debole attività di inibizione dell'anidraasi carbonica. L'uso di questo farmaco è relativamente nuovo e ha il vantaggio di soppressione dell'appetito e perdita di peso in molti pazienti. Si tratta di un farmaco eccellente per la cefalea cronica quotidiana ed è stato usato in modo sicuro per anni nei bambini con epilessia. Il dosaggio dovrebbe essere aumentato lentamente in settimane (25 mg/settimana) per ridurre il rischio di effetti collaterali cognitivi, che sono più comuni con aumenti di dose rapidi e alle dosi 200 mg/die³. L'approccio chirurgico, consistente nella creazione di uno shunt lomboperitoneale o nella fenestrazione del nervo ottico, è indicato nei casi in cui, nonostante una vigorosa terapia medica, la funzione visiva peggiora sensibilmente e/o l'intensa cefalea interferisce negativamente con le attività quotidiane^{5,17}.

CONCLUSIONE

L'IIH, situazione clinica rara, deve essere considerata in diagnosi differenziale nei casi di sospetta ipertensione endocranica, specie se sono presenti fattori di rischio come sesso femminile e/o obesità, per instaurare un pronto trattamento in considerazione dell'elevato rischio di disfunzioni visive permanenti fino alla cecità bilaterale. La particolarità di questo caso riguarda una patologia relativamente benigna, in cui la cefalea, la diplopia e il vomito riconducevano in prima ipotesi a patologie infettive o a condizioni neurochirurgiche del sistema nervoso centrale.

La diagnosi presuntiva di IIH è stata confermata per esclusione e sulla base dell'analisi dei fattori di rischio presentati dal nostro paziente, e la sintomatologia è stata risolta con adeguata terapia diuretica e dietetica.

Bibliografia

- The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalgia 2004;24 (suppl 1):9-160.
- Skau M, Brennum J, Gjerris F, Jensen R. What Is New About Idiopathic Intracranial Hypertension? An Update Review of Mechanism and Treatment. Cephalgia 2006;26:384-99.
- Kou MW, Liu GT. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension (Pseudotumor Cerebri), Horm Res Paediatr 2010;74:381-9.
- Brazis PW. Pseudotumor Cerebri. Curr Neurol Neurosci Rep 2004;4:111-6.
- Soler D. Diagnosis and Management of Benign Intracranial Hypertension. Arch Dis Child 1998;78:89-94.
- Dietz WH. Health Consequences of Obesity in Youth: Childhood Predictors of Adult Disease. Pediatrics 1998;101:518-25.
- Digre KB. Not So Benign Intracranial Hypertension. BMJ 2003;326:613-4.
- Corbett JJ, Thompson HS. The Rational Management of Idiopathic Intracranial Hypertension. Arch Neurol 1989;46:1049-51.

- Warmar R. Management of Pseudotumor Cerebri in Children. *International Pediatrics* 2000;15:147-50.
- Sylaja PN. Differential Diagnosis of Patients with Intracranial Sinus Venous Thrombosis Related Isolated Intracranial Hypertension from Those with Idiopathic Intracranial Hypertension. *J Neurol Sci* 2003;215:9-12.
- Cerutti P, Esposito R. Diplopia ed esoftalmo in pregressa tireopatia: un caso di pseudotumor cerebri. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007;10(7) http://www.medicoebambino.com/_pseudotumor_cerebri_diplopia_endocranica_ipertensione.
- Tornese G, Patarino F, Pensiero S, et al. Ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) in una bambina in terapia con ormone della crescita. *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2007;10(7) http://www.medicoebambino.com/_intracranial_ipertensione_pseudotumor_cerebri_ormone_crescita.
- Said RR, Rosman NP. A Negative Cranial Computed Tomographic Scan Is Not Adequate to Support a Diagnosis of Pseudotumor Cerebri. *J Child Neurol* 2004;19:609-13.
- Krajewski KJ, Gurwood AS. Idiopathic Intracranial Hypertension: Pseudotumor Cerebri. *Optometry* 2002;72:546-52.
- Gardner K, Cox T, Digre KB. Idiopathic Intracranial Hypertension Associated with Tetracycline Use in Fraternal Twins: Case Report and Review. *Neurology* 1995;45:6-10.
- Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT. Idiopathic Intracranial Hypertension. *Mayo Clin Proc* 1994;69:169-80.
- Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic Intracranial Hypertension in Prepubertal Pediatric Patients: Characteristics, Treatment and Outcome. *Am J Ophthalmol* 1999;127:178-82.
- Dandy W. Intracranial Pressure without Brain Tumor. *Ann Surg* 1937;106:492-513.
- Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic Criteria for Idiopathic Intracranial Hypertension. *Neurology* 2002;59:1492-5.
- Parentin F, Marchetti F, Faleschini E, Tonini G, Pensiero S. Acute comitant isotropia secondary to idiopathic intracranial hypertension in a child receiving recombinant human growth hormone. *Can. J. Ophthalmol* 2009;44:110-1.
- Errguig L. Clinical and Therapeutic Aspect of Benign Intracranial Hypertension. *Rev Neurol* 2004;160:1187-90.
- Tomsak RL, Niffenegger AS. Treatment of Pseudotumor Cerebri with Diamox (Acetazolamide). *J Clin Neuroophthalmol* 1988;8:93-8.
- Ministero della Salute. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma 2003.
- Liu GT, Glaser JS. High-Dose Methylprednisolone and Acetazolamide for Visual Loss in Pseudotumor Cerebri. *Am J Ophthalmol* 1994;118:88-96.