

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) in una bambina in terapia con ormone della crescita

Gianluca Tornese, Federica Patarino, Stefano Pensiero¹,
Fulvio Parentin¹, Elena Faleschini², Giorgio Tonini²,
Federico Marchetti

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste ¹Servizio di Oculistica ²Servizio di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Indirizzo per corrispondenza: marchetti@burlo.trieste.it

Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) in a girl receiving growth hormone treatment

Key words: Idiopathic intracranial hypertension, rhGH, Acetazolamide, Corticosteroids

Abstract We report a case of idiopathic intracranial hypertension (IIH) (pseudotumor cerebri) following treatment with recombinant growth hormone (rhGH). A 9-year-old girl, treated for GH deficiency, developed bitemporal worsening headache, diplopia, intermittent exotropia and visual loss 3 months after starting rhGH. Ocular fundus examination revealed bilateral papilloedema and a MRI scan ruled out intracranial disease (including venous sinus thrombosis), leading to diagnosis of IIH. rhGH was discontinued and acetazolamide therapy was initiated up to 30 mg/kg/die dose without clinical improvement and with mild metabolic acidosis. We reduced acetazolamide to 20 mg/kg/die and added dexamethasone ev (0,4 mg/kg/die) with dramatic answer already after 1 day, then confirmed by fundus oculi and visual evoked potential. We suggest the use of corticosteroids in IIH when acetazolamide is inefficient or intolerable.

CASO CLINICO

F. è una bambina di 9 anni con deficit di GH diagnosticato all'età di otto anni e mezzo per importante ipoplasia dell'adenipofisi e ectopia della neuroipofisi evidenziata alla RMN ed in trattamento sostitutivo con GH (6 mg/settimana). A circa tre mesi dall'inizio del trattamento la piccola aveva iniziato a lamentarsi di cefalea bitemporale ingravescente, con successiva comparsa di diplopia e esotropia alterna, offuscamento visivo. All'esame del fondo dell'occhio era evidente il riscontro di un papilledema bilaterale (Figura 1).

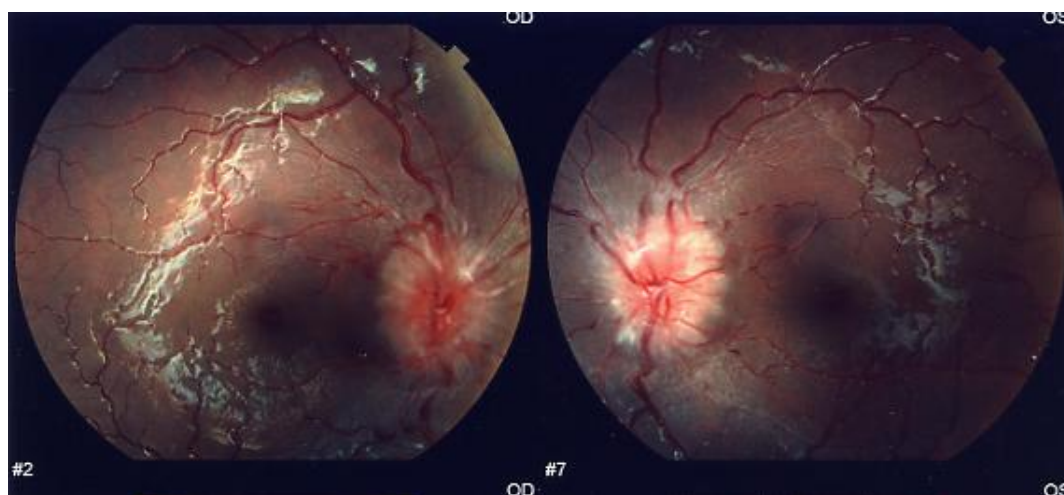


Figura 1. Fondo dell'occhio con evidenza di papilledema bilaterale

La valutazione neurologica evidenziava l'esotropia come unico segno di deficit. La RMN encefalo ha escluso la presenza di masse occupanti spazio, una dilatazione dei ventricoli, né altre lesioni anatomiche (in particolare è stata negata una trombosi dei seni). Nell'ipotesi di una ipertensione endocranica idiopatica (IIH) (pseudotumor cerebri), verosimilmente indotta dalla terapia sostitutiva col GH, si è subito avviato trattamento con acetazolamide alla dose di 20 mg/kg/die e sospesa la terapia con GH. A distanza di 2 giorni dall'inizio della terapia non vi è stato un chiaro miglioramento clinico, vista la persistenza della cefalea, della diplopia e la comparsa di alcuni episodi di vomito e di una profonda astenia, con sonnolenza. Si è deciso di aumentare la dose di acetazolamide a 30 mg/kg/die. La risposta clinica ottenuta è stata parziale, con modesto miglioramento delle condizioni generali e una lieve riduzione della cefalea, mentre persisteva un'astenia marcata. L'emogasanalisi ha evidenziato una lieve acidosi metabolica (pH 7,33; PCO₂ 31,1; HCO₃ 16,7; BE - 7,3) da acetazolamide.

Per queste ragioni, è stato deciso sia di diminuire il dosaggio dell'acetazolamide (20 mg/kg/die), sia di avviare trattamento cortisonico endovena con desametasone al dosaggio di 0,4 mg/kg/die in 2 dosi per via endovenosa. Il giorno successivo

all'inizio della terapia steroidea vi è stato un chiaro miglioramento della sintomatologia della bambina, con risoluzione completa della cefalea e della diplopia, con evidenza, al controllo oculistico, del miglioramento del papilledema. La terapia steroidea per via e.v. è stata progressivamente scalata e dopo una settimana si è passati al prednisone per via orale (1 mg/kg/die).

Dopo 10 giorni dalla dimissione la bambina non aveva più presentato cefalea, astenia e si erano risolti l'esotropismo e la diplopia. La consulenza oculistica ha mostrato un ulteriore miglioramento del papilledema, e un miglioramento ulteriore è stato osservato anche ai PEV. La terapia con acetazolamide e con cortisone è stata gradualmente sospesa nell'arco di 3 settimane senza alcuna recrudescenza della sintomatologia.

DISCUSSIONE

L'ipertensione endocranica idiopatica¹ (IIH) (questa terminologia si preferisce in alcune classificazioni a quella più conosciuta di pseudotumor cerebri)² è definita come una condizione caratterizzata da un aumento della pressione intracranica senza evidenze cliniche, laboratoristiche o radiologiche di patologie intracraniche (Figura 2).

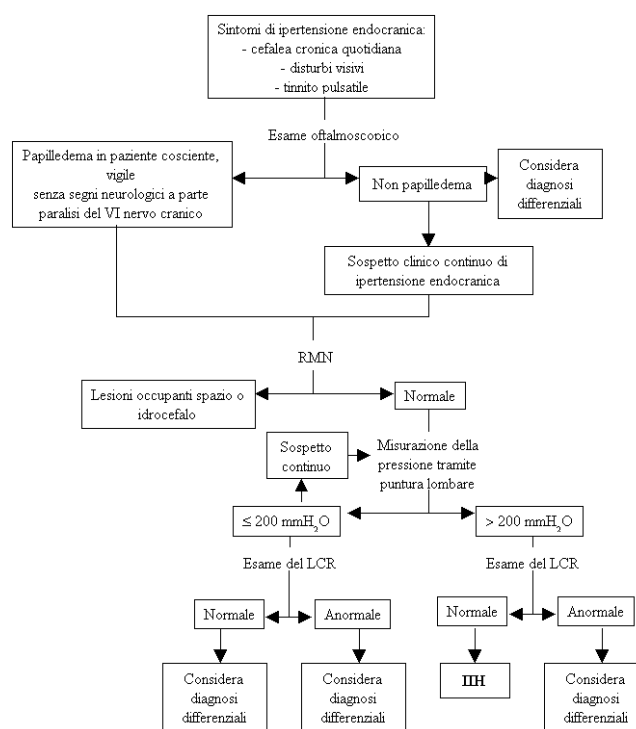


Figura 2. Algoritmo diagnostico suggerito per l'IIH (da voce bibliografica 2, modificata)

Sebbene (come indicato in Figura 2) la misurazione della pressione del liquor cefalorachidiano (LCR) mediante puntura lombare costituisca uno dei criteri classificativi dell'IIH tale misurazione non è sempre attendibile, a causa delle naturali fluttuazioni della pressione intracranica nella IIH³. Anche se uno stato stazionario elevato è stato segnalato nel 93% dei pazienti con IIH⁴, alcuni pazienti possono avere livelli bassi o normali di pressione endocranica fra i brevi periodi di marcata ipertensione endocranica. Un piccolo gruppo di pazien-

ti con IIH può avere una pressione media liquorale normale con riscontri puntuali di picchi patologici⁵. Inoltre, anche se la puntura lombare viene ritenuta una procedura fondamentalmente sicura nell'IIH diversamente da quanto avviene in altre condizioni⁶, sono comunque segnalati raramente effetti iatrogeni, in particolare erniazione tonsillare^{7,8,9} (soprattutto in caso di anomalie sottostanti) e cefalea post-puntura durale da ipotensione endocranica¹⁰. Per questi motivi, in presenza di un forte sospetto confermato dalla clinica e dalle immagini

radiologiche, si potrebbe evitare (come è avvenuto nel nostro caso) di procedere con la puntura lombare e attendere una conferma di risposta dalla terapia medica e dall'evoluzione della sintomatologia.

Il nome stesso dell'IIH indica nella condizione di malattia idiopatica un'eziologia sconosciuta. Negli anni, tuttavia, le segnalazioni in letteratura di casi di IIH coincidenti con particolari condizioni cliniche o con l'assunzione di determinati farmaci (Tabella 1) rende la dizione di «idiopatica» come per molti aspetti inadeguata. In pratica si tratterebbe di casi, secondari a cause presumibili (come l'assunzione di farmaci o endocrinologiche) in grado di aumentare la pressione liquorale (i cui limiti superiori della norma per i bambini sono generalmente considerati fra i 180 e i 200 mmH₂O¹¹, misurati con puntura lombare con paziente in decubito laterale o attraverso monitoraggio della pressione intraventricolare) senza evidenza di lesioni intracraniche documentate da tecniche di immagine (RMN) o da specifiche condizioni cliniche e di laboratorio (ad esempio come nel caso delle vasculiti cerebrali o tumori cerebrali o trombosi dei seni cavernosi) che rientrano obbligatoriamente in diagnosi differenziale. A parte l'obesità, però, non esistono ancora evidenze convincenti di una associazione sempre causale tra fattori esogeni ed endogeni e l'insorgenza dell'IIH. I fattori esogeni ed endogeni non sarebbero in grado di causare da soli quadri di ipertensione endocranica in tutti i pazienti, ma vanno a sollecitare sistemi predisposti o mal funzionanti (probabilmente per una suscettibilità genetica di base¹²), fungendo così solo da fattori scatenanti o iniziali e non da cause vere e proprie: in tal senso il termine idiopatico, sebbene non nel pieno della sua accezione etimologica, ci sembra essere ancora quello valido per entrambi i gruppi.

Fra i vari fattori esogeni indicati come possibili cause di IIH viene anche riportato l'ormone della crescita (GH), con segnalazioni sempre più frequenti in letteratura¹³⁻²². I primi casi riportati risalgono al 1986, in coincidenza con un maggiore e più frequente utilizzo di GH seguito all'introduzione di rhGH (umano ricombinante) a partire dal 1985.

Come per tutti gli altri farmaci chiamati in causa come *primum movens* dell'IIH, il miglioramento che si ha in seguito alla sospensione dell'rhGH (e in alcuni casi la ricomparsa di segni e sintomi alla ripresa) ha portato a postularne il nesso causale, ma questo rimane non provato. Esistono, al contrario, casi in cui vi è evidenza della ripresa di segni e sintomi alla risomministrazione di rhGH così come vi sono casi in cui l'IIH si risolve nonostante la continuazione della terapia con rhGH e tuttavia ciò non preclude che questa sia l'evento iniziale dello sviluppo dell'IIH, poiché la risoluzione potrebbe essere dovuta ad aggiustamenti omeostatici (risposta di compenso). A supportare il nesso causale tra l'uso del rhGH e l'insorgenza dell'IIH, vi è una frequente correlazione temporale tra l'inizio della terapia e l'IIH, solitamente entro i primi 3 mesi (così come nel caso clinico da noi descritto).

Sebbene la patogenesi dell'IIH non sia nota, è verosimile che coinvolga — fra gli altri — l'aumentata produzione di LCR, un diminuito drenaggio o entrambi²³. Quanto all'azione del rhGH si pensa che le sue proprietà di ritenzione dei liquidi possano appunto contribuire all'espansione del volume del

LCR e/o che il rhGH, una volta attraversata la barriera ematoencefalica, possa agire incrementando l'IGF-I locale, che aumenterebbe a sua volta la produzione di LCR dai plessi corioidei.

Alte dosi di GH sembrano essere un fattore di rischio comune, ma il modo in cui la terapia viene iniziata sembra essere ancora più importante della dose finale. È possibile che un inizio cauto, dalla dose minima raccomandata progredendo per piccoli aumenti, possa eliminare o quantomeno ridurre il rischio di IIH nei bambini con deficit di GH, anche se la dose finale è relativamente alta.

L'incidenza dei casi di IIH correlati a terapia con rhGH è sconosciuta, essendo comunque l'IIH di per sé una condizione rara nell'infanzia. Secondo il database australiano-neozelandese, l'incidenza dell'IIH nei bambini trattati con GH sembrerebbe attestarsi sui 1.2 casi ogni 1000, sebbene si ritenga verosimile un difetto di stima. Il gruppo affetto più frequentemente è quello con deficit di GH con 6.5 casi ogni 1000, mentre le pazienti con sindrome di Turner hanno un'incidenza di 2.3/1000. L'associazione tra terapia con rhGH e IIH non è quindi limitata ai pazienti con deficit di GH, ma tutti i pazienti che vengono trattati per altre indicazioni con GH (insufficienza renale cronica, sindrome di Turner, sindrome di Prader Willi, etc.) sono a rischio di tale complicanza. Inoltre sono stati riportati casi di IIH in pazienti con resistenza al GH trattati con IGF-1, il mediatore primario delle azioni del GH.

Non sono disponibili raccomandazioni evidence-based per la gestione terapeutica dell'IIH, sia perché non esistono studi randomizzati, controllati, in doppio cieco prospettici sul trattamento, sia perché non si conosce la storia naturale della condizione non trattata e sia perché non è ancora stata compresa a pieno la fisiopatologia che ne è alla base. Di conseguenza, attualmente è difficile fornire raccomandazioni sul miglior trattamento per l'IIH. Le varie modalità di trattamento usate in età pediatrica prevedono l'uso dei corticosteroidi, dell'acetazolamide, della furosemide, ripetute punture lombari (per ridurre la pressione liquorale); sebbene la maggior parte dei casi rispondano ad un trattamento farmacologico, in rari e selezionati casi la chirurgia deve essere valutata.

L'acetazolamide (inibitore dell'anidasi carbonica) viene universalmente indicato come il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'IIH, e agisce probabilmente riducendo la produzione di LCR e conseguentemente la pressione intracranica²⁴; la dose di partenza suggerita è di 20 mg/kg/die in 3 somministrazioni con possibile graduale incremento fino ad un massimo di 100 mg/kg/die in 3 somministrazioni (dose massima 750 mg/die al di sotto dei 12 anni e 1 g/die oltre questa età)²⁵. In alcuni casi, però, i pazienti non rispondono al trattamento, oppure per la comparsa di effetti collaterali (come nel caso riportato) si devono utilizzare dosi inferiori. Gli effetti collaterali sono solitamente dose-dipendenti e includono disturbi gastrointestinali, acroparestesie, perdita dell'appetito, acidosi e squilibri elettrolitici e raramente nefrocalcinosi. La maggior parte degli effetti indesiderati, delle controindicazioni e delle interazioni con altri farmaci sono proprio conseguenti all'alcalinizzazione dell'urina o all'acidosi metabolica causati dal farmaco²⁶.

Nei casi che non rispondono all'acetazolamide o con effetti collaterali, il trattamento suggerito (solitamente in aggiunta) è quello con corticosteroidi orali (prednisone) al dosaggio di 1 mg/kg, così come nei casi particolarmente acuti e severi viene indicato il desametasone²⁷ o il metilprednisolone ad alte dosi²⁸ per via endovenosa, per un periodo di 2–6 settimane (la diminuzione dei sintomi e la risoluzione di papilledema avviene solitamente nelle prime due settimane di trattamento)^{29,30}. Se è vero che l'acetazolamide è riconosciuta da tutti come trattamento di prima scelta, è altrettanto vero che esiste un timore forse eccessivo nell'utilizzo degli steroidi: questa paura deriva dal fatto che i cortisonici possono essere responsabili dell'IIH (sia alla sospensione della terapia³¹ che durante il trattamento³²). Anche a causa dei numerosi effetti collaterali, fra cui soprattutto un indesiderato

aumento di peso, il trattamento steroideo viene da alcuni Autori sconsigliato, ma pur a fronte di una efficacia provata sebbene soltanto da analisi cliniche retrospettive^{27,33,34}. Nel caso da noi riportato il trattamento con steroide è stato fondamentale per favorire una rapida regressione della sintomatologia clinica molto invalidante e del papilledema, con normalizzazione dei PEV. Lo steroide va preso pertanto sempre in considerazione nei casi di IIH che non rispondono rapidamente al trattamento con acetazolamide, anche in considerazione del rischio di disfunzioni visive permanenti o addirittura di cecità bilaterale che possono verificarsi in percentuali riportate rispettivamente intorno al 10-25%³⁵ e al 4%³⁶ dei casi di IIH.

TABELLA 1

Fattori esogeni	Fattori endogeni
Tetracicline Nitrofurantoina Acido nalidixico Sulfametossazolo Penicillina Trattamento steroideo e sospensione FANS nella sindrome di Bartter Mesalamina Carbonato di litio Amiodarone Ciclosporina Vitamina A rhGH e IGF-1	Endocrinologici Obesità Mestruazioni irregolari Gravidanza Contraccettivi orali Sindrome di Turner Insufficienza surrenalica Ipertiroidismo Ipotiroidismo Iperaldosteronismo Ematologici Anemia Ipercoagulabilità

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 updated review of mechanism and treatment. Cephalgia 2006;26(4):384-99.
- Johnston I, Paterson A. Benign intracranial hypertension. II. CSF pressure and circulation. Brain 1974; 97:301–12.
- Gjerris F, Soelberg Sorensen P, Vorstrup S, Paulson OB. Intracranial pressure, conductance to cerebrospinal fluid outflow, and cerebral blood flow in patients with benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Ann Neurol 1985; 17:158–62.
- Torbey MT, Geocadin RG, Razumovsky AY, Rigamonti D, Williams MA. Utility of CSF pressure monitoring to identify idiopathic intracranial hypertension without papilledema in patients with chronic daily headache. Cephalgia 2004; 24:495–502.
- Salman M. Why does tonsillar herniation not occur in idiopathic intracranial hypertension? Med Hypotheses. 1999 Oct;53(4):270-1.
- Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. Arch Neurol 1988;45(8):875-7.
- Paruchuri SR, Lawlor M, Kleinhomer K, Mason L, Johnson C. Risk of cerebellar tonsillar herniation after diagnostic lumbar puncture in pseudotumor cerebri. Anesth Analg. 1993 Aug;77(2):403-4.
- Sullivan HC. Fatal tonsillar herniation in pseudotumor cerebri. Neurology. 1991; 41(7):1142-4.
- Nafiu OO, Monterosso D, Walton SR, Bradin S. Post dural puncture headache in a pediatric patient with idiopathic intracranial hypertension. Paediatr Anaesth 2005;15(9):778-81.
- Friedman DI, Jacobson DM. Idiopathic intracranial hypertension. J Neuroophthalmol 2004;24(2):138-45.
- Gardner K, Cox T, Digre KB. Idiopathic intracranial hypertension associated with tetracycline use in fraternal twins: case reports and review. Neurology 1995;45(1):6-10.
- Otten BJ, Rottevel JJ, Cruysberg JRM. Pseudotumor cerebri following treatment with growth hormone. Horm Res 1992;37:16.
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski D, Fleming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. N Engl J Med 1993;329:665-6.
- Lordereau-Richard I, Roger M, Chaussain JL. Transient bilateral papilloedema in a 10-year-old boy treated with recombinant insulin-like growth factor I for growth hormone receptor deficiency. Acta Paediatr Suppl 1994;399:152.
- Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Fleming GA, Stadel BV. Benign intracranial hypertension in children with growth hormone deficiency treated with growth hormone. J Pediatr 1995;126(6):996–9.
- Koller EA, Stadel BV, Malozowski SN. Papilledema in 15 renally compromised patients treated with growth hormone. Pediatr Nephrol 1997;11(4):451–4.
- Francois I, Casteels I, Silberstein J, Casaer P, de Zegher F. Empty sella, growth hormone deficiency and pseudotumor cerebri: effect of initiation, withdrawal and resumption of growth hormone therapy. Eur J Pediatr 1997;156(1):69–70.
- Crock PA, McKenzie JD, Nicoll AM, Howard NJ, Cutfield W, Shield L, Byrne G. Benign intracranial hypertension and recombinant growth hormone therapy in Australia and New Zealand. Acta Paediatr 1998; 87(4):381–6.
- Rogers AH, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Pseudotumor cerebri in children receiving recombinant human growth hormone. Ophthalmology. 1999; 106(6):1186-9.
- Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy—a review. Growth

- Horm IGF Res 2000;10:306–17.
- Vischi A, Guerriero S, Giancipoli G, Lorusso V, Sborgia G. Delayed onset of pseudotumor cerebri syndrome 7 years after starting human recombinant growth hormone treatment. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(1):178-80.
 - Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT. Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 1994;69:169-80.
 - Tomsak RL, Niffenegger AS, Remler BF. Treatment of pseudotumour 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.
 - Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman. Le basi farmacologiche della terapia, X edizione italiana. McGraw-Hill, 2003; 728.
 - Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(2):178-82.
 - Liu GT, Glaser JS, Schatz NJ. High-dose methylprednisolone and acetazolamide for visual loss in pseudotumor cerebri. *Am J Ophthalmol.* 1994 Jul 15;118(1):88-96.
 - Weisberg LA. Benign intracranial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:197–207.
 - Ahlskog JE, O'Neill BP. Pseudotumor cerebri. *Ann Intern Med* 1982; 97(2):249–56.
 - Neville BG, Wilson J. Benign intracranial hypertension following corticosteroid withdrawal in childhood. *BMJ* 1970; 3:554–6.
 - Newton M, Cooper BT. Benign intracranial hypertension during prednisolone treatment for inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35:423–5.
 - Soler D, Cox T, Bullock P, Calver DM, Robinson RO. Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child.* 1998;78(1):89-94.
 - Salman MS, Kirkham FJ, MacGregor DL. Idiopathic "benign" intracranial hypertension: case series and review. *J Child Neurol.* 2001;16(7):465-70.
 - Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. *BMJ.* 2003 22;326(7390):613-4.
 - Wall M, George D. Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain.* 1991;114(Pt1A):155-80.