

Pseudotumor cerebral asociado a hipovitaminosis A, B6 y D. A propósito de dos casos

Pseudotumor cerebri associated with hypovitaminosis A, B6 and D.

About two cases

Dra. Ana M. Silva^a, Dr. José Méndez^a, Dra. Marisol Toma^b, Dra. Alejandra González^b y Dr. Federico Bois^c

RESUMEN

La hipertensión endocraneana idiopática se asocia infrecuentemente con la hipovitaminosis A y D.

Se presenta el caso de una paciente femenina de 8 años con visión borrosa de 24 horas y papiledema bilateral. Resonancia magnética nuclear normal. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo: 260 mmH₂O. Presentó déficit de vitamina A y D, e inició un tratamiento sustitutivo.

El segundo caso corresponde a un paciente masculino de 12 años con fiebre y odinofagia de 3 días. Con antecedente de glomerulonefritis y sobrepeso. Presentaba edema bpalpebral y papiledema. Tomografía axial computada de la órbita: aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos. Resonancia magnética nuclear: aracnoidocele intraselar. Presión de apertura de líquido cefalorraquídeo: 400 mmH₂O. Presentó déficit de vitamina D y B₆, e inició el tratamiento sustitutivo.

La elevación de la presión intracraneal desencadena mecanismos de compensación que, al fallar, pueden comprometer la vida o provocar graves discapacidades neurológicas. Reconocer la causa para un enfoque terapéutico preciso es clave para disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología.

Palabras clave: hipertensión intracraneal idiopática, pseudotumor cerebral, papiledema, hipovitaminosis A, hipovitaminosis D.

ABSTRACT

Idiopathic endocranial hypertension is infrequently associated with hypovitaminosis A and D.

The case of an 8-year-old female with 24-hour blurred vision and bilateral papilledema is presented. Nuclear magnetic resonance was normal. Opening pressure of cerebrospinal fluid: 260 mmH₂O. She presented vitamin A and D deficiency and started replacement therapy.

The second case corresponds to a 12-year-old male with fever and odynophagia of 3 days. History of glomerulonephritis and overweight. He had bpalpebral edema and papilledema.

Computed tomography scan of the orbit: increase of fluid in the sheath of both optic nerves. Nuclear magnetic resonance: intrasellar arachnoidocele. Opening pressure of cerebrospinal fluid: 400 mmH₂O. He presented vitamin D and B₆ deficiency and started replacement treatment.

The elevation of intracranial pressure triggers compensation mechanisms that, when they fail, can compromise life or cause serious neurological disabilities. Recognizing the cause for an accurate therapeutic approach is key to reduce the morbidity and mortality associated with this pathology.

Key words: idiopathic intracranial hypertension, pseudotumor cerebri, papilledema, hypovitaminosis A, hypovitaminosis D.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e445>

Cómo citar: Silva AM, Méndez J, Toma M, et al. Pseudotumor cerebral asociado a hipovitaminosis A, B6 y D. A propósito de dos casos. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e445-e450.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión endocraneana (HTE) idiopática o pseudotumor cerebral constituye un síndrome clínico de creciente interés en pediatría. Presenta una incidencia anual de 0,9 por 100 000 niños y puede ocurrir a cualquier edad: es frecuente entre los 12 y los 15 años, infrecuente en los lactantes y extremadamente rara en los neonatos.¹

Se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal (PIC) > 250 mmH₂O,² recuento celular y de proteínas normal en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y ausencia de anomalía neurológica focal en la neuroimagen.³

A diferencia del adulto, los factores etiológicos en pediatría pueden ser múltiples y varían según el grupo etario. Aproximadamente en 50% de los casos, no se logra identificar la causa. Se ha relacionado en algunos casos con déficit de vitamina A,^{4,5} vitamina D⁶ y vitamina B12, aunque existen escasos reportes en la literatura.

Se presentan dos casos de niños internados en el Hospital Alemán de Buenos Aires con HTE asociada a hipovitaminosis A, B6 y D que describen distintas formas de presentación, el proceso diagnóstico, plan de tratamiento y su evolución durante el seguimiento.

- Departamento de Pediatría. Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Departamento de Neurología Pediátrica. Hospital Alemán de Buenos Aires.
- Departamento de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Dr. Raúl F. Larcade, prov. de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dra. Ana M. Silva: ana_maria_silva@live.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 8-9-2017
Aceptado: 28-11-2017

CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 8 años de edad que consultó por visión borrosa de 24 horas. Se realizó un fondo de ojo, que evidenció un edema de papila bilateral, sin exudados ni hemorragias.

Al momento del examen físico, mostraba apertura ocular espontánea, pupilas isocóricas reactivas a la luz, reflejo consensual conservado, movilidad ocular adecuada, sin diplopía ni discromatopsias, sin compromiso de pares craneanos, tono y fuerza muscular conservados, reflejos osteotendinosos presentes simétricos, marcha en tándem adecuada, sin dismetría.

Nació de término con peso adecuado para la edad gestacional, alta conjunta. Sin medicación de base, tratamientos con vitaminas, variación del peso corporal, enfermedades infecciosas o fiebre. Padre con epilepsia frontal de la adultez, que recibió ácido valproico, y miopía juvenil.

La resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste y la angiografía con tiempo arterial y venoso de cerebro fueron normales, sin dilatación del sistema ventricular ni signos de sangrado (*Figura 1*).

Por sospecha de HTE, el neurocirujano infantil realizó una punción lumbar con medición de la presión de apertura de 260 mmH₂O; extrajo 15 ml de LCR y quedó con presión final de 140 mmH₂O.

El LCR fue incoloro, límpido; eritrocitos: 5/mm³; crenados: 0%; leucocitos: 3/mm³; glucorraquia: 52 mg/dl; lactato deshidrogenasa (LDH): 8 UI/L; proteinorraquia: 13 mg/dl.

La oftalmoscopia de control informó una mejoría, papilas con borde nasal borroso y borde temporal levemente congestivo. Mácula sin alteraciones.

Fue evaluada por Neurología Infantil, que inició el tratamiento con acetazolamida de 125 mg cada 12 horas por vía oral y dieta hiposódica.

Se solicitó un panel de laboratorio completo con función tiroidea, anticuerpos para celiacía, coagulograma, función renal, hepatograma, perfil lipídico, amilasa, calcio, fósforo y magnesio: todos normales.

Tuvo dosaje de vitamina E normal y déficit de vitamina A < 0,24 mg/L (valor normal: 0,24-0,95 mg/L) y vitamina D total de 29 ng/ml (valor normal: > 30 ng/ml), por lo que inició el tratamiento sustitutivo.

Egresó por buena evolución al cuarto día de internación. Una semana después, persistió con edema de papila en el ojo izquierdo; se aumentó la dosis de acetazolamida a 125 mg a la mañana y 250 mg a la noche.

A las tres semanas de tratamiento, se resolvió completamente la sintomatología, con fondo de ojo normal. Durante los controles subsiguientes, se ajustó la dosis de tratamiento según los niveles séricos de bicarbonato.

Luego de dos meses del alta hospitalaria, permaneció asintomática y sin déficit neurológico ni visual, con oftalmoscopia normal, por lo que se inició un descenso de la medicación diurética y continuó con el suplemento multivitamínico, con normalización de los valores séricos de vitaminas A y D.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 12 años que ingresó por fiebre, odinofagia y vómitos de 3 días. Se encontraba recibiendo tratamiento con amoxicilina/clavulánico por faringitis estreptocócica.

Con antecedente de nefropatía membranosa crónica corticorresistente en tratamiento con micofenolato y síndrome emético de 1 año de evolución con evaluación psicológica normal.

Al momento del examen de ingreso, estaba en buen estado general, afebril, hidratado, con sobrepeso (índice de masa corporal -IMC- en puntaje z 1-2); presentaba edema facial y bpalpebral, eritema y edema moderado con predominio izquierdo, sin dolor ante la movilización ocular. Amígdalas hipertróficas, eritematosas, con exudado purulento y edema grado I en los miembros inferiores.

Se realizó un análisis de laboratorio, en el que se encontró leucocitosis de 19 370, neutrófilos de 78%, eritrosedimentación de 91 mm/h, orina completa con proteinuria y cilindros, función renal y hepática normales.

Con diagnóstico de faringitis estreptocócica, celulitis preseptal e intolerancia oral, inició el tratamiento antibiótico con ampicilina/sulbactam de 150 mg/kg/día, con la toma previa de 2 hemocultivos. Se realizó un fondo de ojo, que evidenció un edema de la papila bilateral.

La tomografía axial computarizada (TAC) de la órbita reveló un engrosamiento de las partes blandas preseptales en el párpado superior izquierdo y un discreto aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos (*Figura 2*).

Se realizaron una TAC y una RMN cerebral, que reportaron signos de HTE y aracnoidocele intraselar. La angiorrsonancia cerebral con tiempo arterial y venoso fue normal (*Figura 3*).

Por sospecha de HTE, el neurocirujano infantil realizó una punción lumbar con presión de

apertura de 400 mmH₂O; extrajo 15 ml de LCR y quedó con presión final de 140 mmH₂O.

El LCR fue incoloro, límpido; eritrocitos: 185/mm³; crenados: 100%; leucocitos: 2/mm³; glucorraquia: 49 mg/dl; LDH: 8 UI/L;

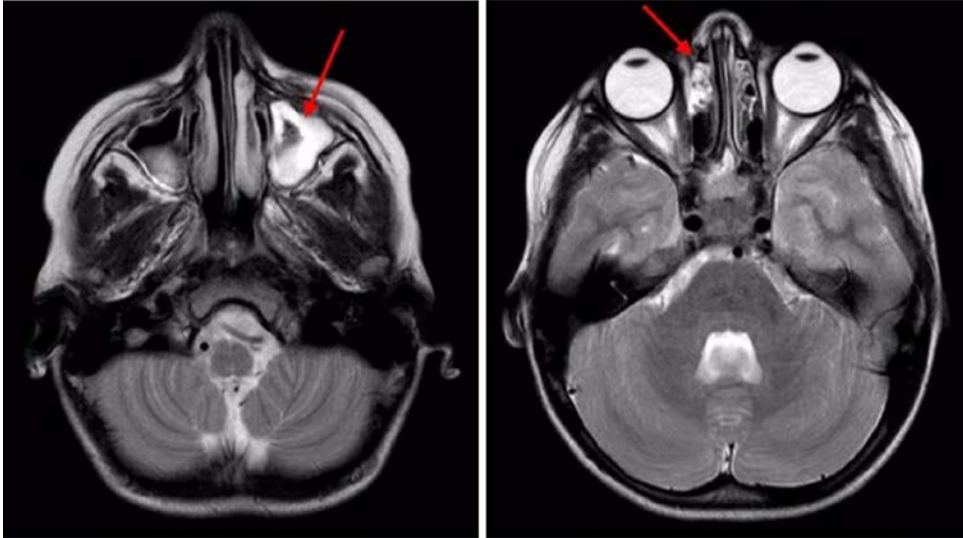
proteorraquia: 12 mg/dl.

Neurología Pediátrica inició el tratamiento con acetazolamida de 125 mg/día por vía oral y dieta hiposódica.

Los estudios complementarios reportaron

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste y angiografía cerebral. Caso 1

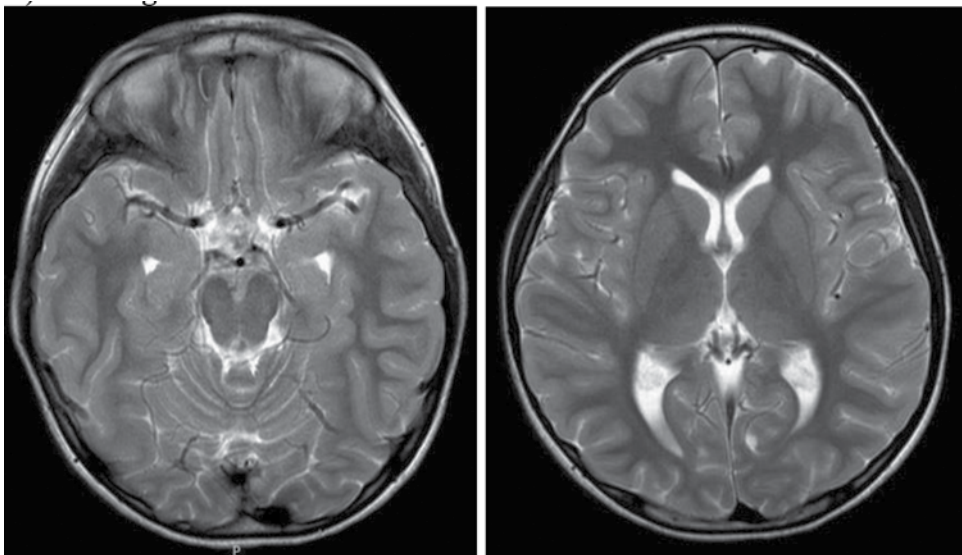
A) Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste



Se presentan cortes coronales de RMN cerebral. Secuencias T1, T2, Flair y GRE. Se puede evidenciar el sistema ventricular de tamaño y morfología normal; espacios subaracnoideos corticales y cisternales normales; parénquima cerebral, cerebelo y tronco normales.

Con estructuras orbitarias visibles normales. Se observa un engrosamiento mucoso perimetral en ambos senos maxilares con predominio izquierdo (flecha roja) y ocupación mucosa de aisladas celdillas etmoidales (flecha roja).

B) Angiorresonancia cerebral



Se presenta angiorresonancia cerebral con tiempo arterial y venoso. Circuito anterior y posterior dentro de los límites normales. (Imágenes autorizadas para su publicación por parte de los padres).

función tiroidea, medio interno, función renal, hepatograma y perfil lipídico normales. Por hallazgos de la RMN en la región selar, se analizó el eje hipofisario con dosajes de cortisol, insulina, prolactina, hormona del crecimiento (*growth hormone*; GH, por sus siglas en inglés), hormona luteinizante (*luteinizing hormone*; LH, por sus siglas en inglés), hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*; FSH, por sus siglas en inglés) y testosterona normales.

Los dosajes séricos de vitaminas B1, B12, A y E fueron normales. Se diagnosticó déficit de vitamina B6 < 5,0 ug/L (valor normal: 5-50 ug/L) y vitamina D de 15 ng/ml (valor normal: > 30 ng/ml) con calcio total bajo de 8,4 mg/dl (valor normal: 8,8-10,8 mg/dl), por lo que inició el tratamiento sustitutivo.

Tras dos semanas de internación, egresó con mejoría sintomática y tolerando la vía oral. En los controles ambulatorios por Oftalmología y Neurología, presentó una mejoría del papiledema con resolución completa a las 4 semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

Generalmente, el pseudotumor cerebral en pediatría debuta con síntomas clásicos, entre ellos, cefalea, vómitos y disminución de la agudeza visual, tal como en el caso 1. También puede presentarse de forma asintomática y detectarse con papiledema en los niños estudiados por otra

causa,⁷ como el caso 2.

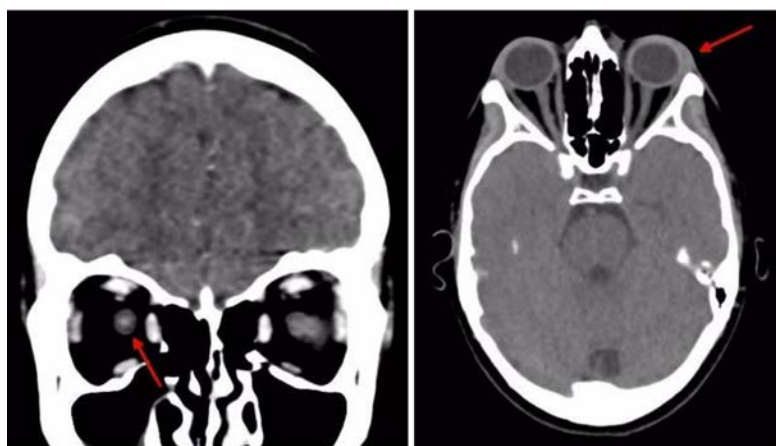
La RMN cerebral con y sin contraste que incluye flebografía es el estudio de elección, ya que es más sensible para detectar la trombosis venosa central, causa frecuente de HTE secundaria, que puede dar presentación clínica similar a la HTE idiopática. Los hallazgos suelen mostrar parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, lesión ocupante o realce meníngeo, aunque pueden encontrarse anomalías sugestivas, como aracnoidocele intraselar o silla vacía, aplastamiento de la esclerótica posterior, distensión del espacio subaracnoideo perióptico con o sin tortuosidad del nervio óptico y estenosis del seno venoso transversos.⁸

La restricción hidrosalina y el control de los factores de riesgo constituyen los pilares del tratamiento médico, junto con acetazolamida como fármaco de elección.⁹

Dentro de las etiologías probables de origen nutricional, se han descrito la hipervitaminosis A y D¹⁰ y la hipovitaminosis en menor frecuencia. El caso 1 asoció déficit de vitamina A y se sugiere que, en estos casos, el aumento de la PIC se debe a una disminución en la absorción de LCR por cambios fibróticos en las vellosidades aracnoideas,¹¹ retraso del crecimiento de la bóveda craneal¹² y espesamiento anormal del hueso esponjoso craneal.¹³

El déficit de cobalamina (vitamina B12) ha sido

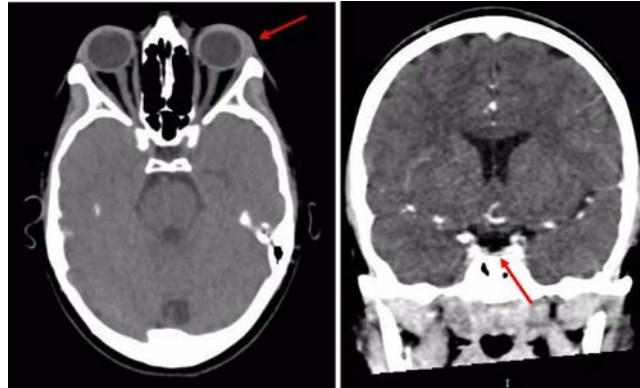
FIGURA 2. Tomografía de la órbita con contraste. Caso 2



Se presenta la TAC de la órbita con contraste. Globos oculares normales. Impresiona discreto aumento de líquido en la vaina de ambos nervios ópticos (flecha roja). Musculatura extrínseca ocular normal; glándula lagrimal normal. Leve realce de partes blandas preseptales en la órbita izquierda (flecha roja). Estructuras óseas dentro de los límites normales.

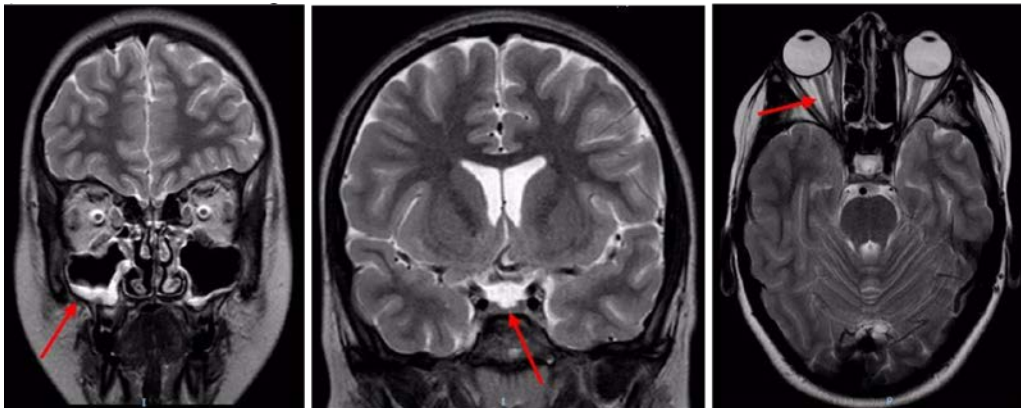
FIGURA 3. Tomografía cerebral con contraste, resonancia magnética nuclear cerebral con contraste y angiorresonancia cerebral. Caso 2

A) Tomografía axial computada cerebral con contraste



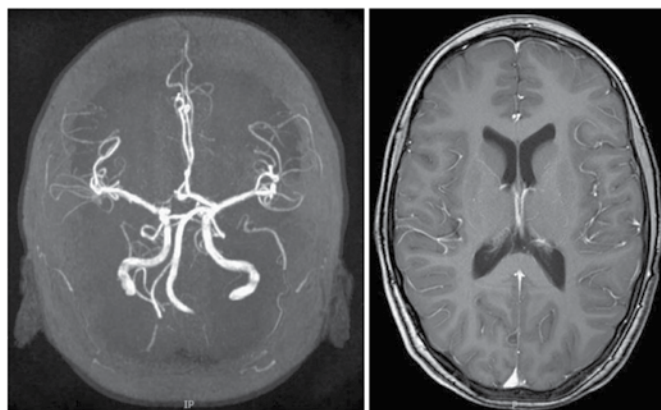
En el párpado superior izquierdo, se muestra un engrosamiento de las partes blandas preseptales (flecha roja). Se presenta el sistema ventricular de tamaño y morfología normal; línea media conservada; espacios subaracnoideos corticales y cisternales normales. Parénquima cerebral, cerebelo y tronco normales. Estructuras orbitarias visibles normales; hipertrofia moderada de cavum. En la silla turca, se observa aracnoidocele intraselar (flecha roja).

B) Resonancia magnética nuclear cerebral con contraste



Se presenta el sistema ventricular de características normales. No se observa alteración focal en la sustancia gris y blanca encefálica. Se observa un leve engrosamiento mucoso del piso del seno maxilar derecho (flecha roja). Aracnoidocele intraselar (flecha roja). Moderada acentuación de líquido en la vaina de los nervios ópticos (flecha roja). Sin refuerzo con contraste.

C) Angiorresonancia cerebral



Se observa hipoplasia del segmento A1 derecho. Adecuada opacificación distal de ambos sistemas carotídeos y del sistema vertebrobasilar sin alteraciones visibles. (Imágenes autorizadas para su publicación por parte de los padres).

previamente relacionado con HTE;¹⁴ sin embargo, no existen reportes relacionados con déficit de vitamina B6.

Se ha establecido la asociación entre hipovitaminosis D, hipocalcemia y pacientes con nefropatía, tal como el caso 2. Un estudio realizado en Rusia demostró que los niños que sufrían de glomerulonefritis presentaban deficiencia de vitamina D y una fuerte reducción en el número de linfocitos T en la sangre periférica, que se resolvían con la terapia de sustitución.¹⁵ El suplemento con vitamina D en altas dosis ha demostrado ser efectivo para elevar los niveles séricos de calcio a expensas de su mayor absorción intestinal.

Además, en el segundo paciente, se consideró que la HTE podría estar relacionada con comorbilidades, como la obesidad, el tratamiento inmunomodulador con micofenolato y el tratamiento prolongado con corticoides por su enfermedad de base.

En ambos casos, se descartaron causas prevalentes de HTE, como la enfermedad tiroidea y enfermedad celíaca asociada con hipovitaminosis A.

La elevación de la PIC desencadena mecanismos de compensación que, al fallar, pueden comprometer la vida o provocar graves discapacidades neurológicas. Reconocer la causa para un enfoque terapéutico preciso es clave para disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología. ■

REFERENCIAS

- McKiernan SP, DiFazio MP. Index of suspicion. Case 3. Diagnosis: infantile pseudotumor cerebri. *Pediatr Rev* 2001;22(6):211-5.
- Avery RA, Shah SS, Licht DJ, et al. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *N Engl J Med* 2010;363(9):891-3.
- Tasker RC. Elevated intracranial pressure (ICP) in children: Clinical manifestations and diagnosis. *Up To Date* 2017;1-49.
- Obeid M, Price J, Sun L, et al. Facial palsy and idiopathic intracranial hypertension in twins with cystic fibrosis and hypovitaminosis A. *Pediatr Neurol* 2011;44(2):150-2.
- Blattner RJ. Increased intracranial pressure in vitamin A-deficient infants. *J Pediatr* 1962;60:953-5.
- Hochman HI, Mejlszenkier JD. Cataracts and pseudotumor cerebri in an infant with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1977;90(2):252-4.
- Weig SG. Asymptomatic idiopathic intracranial hypertension in young children. *J Child Neurol* 2002;17(3):239-41.
- Hoffmann J, Huppertz HJ, Schmidt C, et al. Morphometric and volumetric MRI changes in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2013;33(13):1075-84.
- Distelmaier F, Sengler U, Messing-Juenger M, et al. Pseudotumor cerebri as an important differential diagnosis of papilledema in children. *Brain Dev* 2006;28(3):190-5.
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H. Pseudotumor cerebri due to hypervitaminosis A or hypervitaminosis D or both in Alagille syndrome. *Headache* 2010;50(1):152-3.
- Hayes KC, McCombs HL, Faherty TP. The fine structure of vitamin A deficiency. II. Arachnoid granulations and CSF pressure. *Brain* 1971;94(2):213-24.
- Wolbach SB, Hegsted DM. Vitamin A deficiency in the chick: Skeletal growth and the central nervous system. *AMA Arch Pathol* 1952;54(1):12-39.
- Mellanby E. Skeletal changes affecting the nervous system produced in young dogs by diets deficient in vitamin A. *J Physiol* 1941;99(4):467-86.
- Yetgin S, Derman O, Dogan M. A pediatric patient with recurrent pseudotumor cerebri and vitamin B12 deficiency. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(1):39-43.
- Sergeev IN, Pletsityi KD, Rusnak FI, et al. Development of vitamin D deficiency and immunologic disorders in children with glomerulonephritis. *Vopr Pitan* 1990;4:28-31.