

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA ASSOCIADA A HIPERVITAMINOSE A

INTRACRANIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH HIGH SERUM VITAMIN A LEVELS

Teresa Jacinto¹, Helena Rego¹, Cátia Sousa¹, Inês Sobreira¹, Juan Gonçalves¹, Luís Lima², Ana Teresa Raposo¹1. Serviço de Pediatria, Hospital do Divino Espírito Santo – HDES Ponta Delgada, EPE
2. Serviço de Oftalmologia, Hospital do Divino Espírito Santo – HDES Ponta Delgada, EPE*Acta Pediatr Port 2014;45:151-154*

ABSTRACT

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) in pre-pubertal children is rare and secondary to various identifiable causes. Clinically, strabismus due to cranial nerve IV palsy, headache with preserved mental status and papilledema are the most frequent symptoms. Although it is frequently benign, permanent loss of vision (partial or total) can occur. We present the case of a previously healthy 9-year-old male with IIH, investigation of which revealed only high blood retinol levels. Vitamin A toxicity has been described mainly in adolescents treated with topical retinoids for acne, and has been associated with IH in children, through unknown mechanisms. Hypervitaminosis A due to oral intake is rare, but supplementary vitamins should be prescribed only in cases with formal indication and monitored carefully.

Keywords: idiopathic intracranial hypertension; vitamin A; children; retinoids.

RESUMO

A hipertensão intracraniana idiopática (HII) ou *pseudotumor cerebri* é uma entidade rara e habitualmente secundária em idade pediátrica. Clinicamente, caracteriza-se por estrabismo (por lesão do VI par), cefaleia e alterações visuais (confirmadas por fundoscopia). Apesar de habitualmente benigna, as sequelas visuais (perda de visão parcial ou total) podem ser permanentes. Relatamos o caso de um menino de 9 anos, com hipertensão intracraniana, cuja investigação etiológica revelou apenas níveis séricos elevados de retinol (vitamina A). A intoxicação por vitamina A, descrita principalmente em adolescentes em tratamentos tópicos para a acne contendo ácido retinoico, associa-se a quadros de hipertensão intracraniana, por mecanismos ainda desconhecidos. São raros os casos descritos de hipervitaminose A por ingestão de suplementos vitamínicos. A prescrição criteriosa de suplementos vitamínicos e sua monitorização cuidadosa são fundamentais.

Palavras-chave: hipertensão intracraniana idiopática; vitamina A; crianças; retinol.

INTRODUÇÃO

A hipertensão intracraniana idiopática (HII) define-se, atualmente, pelo seguinte¹⁻³:

- 1) presença de sinais e sintomas neurológicos e aumento da pressão intracraniana medida durante a realização de punção lombar em decúbito lateral;
- 2) líquido cefalorraquidiano (LCR) sem alterações no exame citológico, bioquímico e bacteriológico;
- 3) ausência de evidência imagiológica de ventriculo-

megalia ou lesão expansiva intracraniana;

4) ausência de alteração do estado de consciência.

É uma entidade rara, mas com risco de sequelas graves, como a perda visual permanente, total ou parcial⁴⁻⁶. A terapêutica tem como objetivos principais o alívio dos sintomas e a preservação da acuidade visual. A realização de exames de imagem, nomeadamente a ressonância magnética (RM), permite fazer o diagnóstico diferencial com patologia intracraniana de apresentação clínica semelhante, assim como monitorizar o impacto do quadro hipertensivo nos globos oculares a curto e médio prazo³.

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel com um papel fundamental na visão, crescimento e neurodesenvolvimento. A dose diária recomendada (DDR) varia entre 1000 - 3000 UI/dia⁶⁻⁷, passível de ser proporcionada, na criança saudável, por uma dieta equilibrada. A sobredosagem tem efeitos deletérios e ocorre, mais frequentemente, por ingestão oral acidental ou por suplementação desnecessária na criança e por tratamentos tópicos dermatológicos no adolescente⁶, com efeitos colaterais potencialmente graves, nomeadamente quadros clínicos de HII.

Relatamos o caso de um menino de 9 anos de idade, admitido por hipertensão intracraniana associada a ingestão de vitamina A.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, de 9 anos de idade, caucasiano, saudável, recorreu ao serviço de urgência com queixas de diplopia e cefaleia occipital pulsátil, de caráter opressivo, irradiante para a região frontal, acompa-

nhada por vômitos, com 30 dias de evolução. Negava despertares noturnos por cefaleia, melhoria da cefaleia após o vômito, alterações da marcha ou do comportamento recentes, vômitos ou febre. Na admissão, apresentava estado de alerta e consciência preservados. Salientava-se a presença de rigidez terminal da nuca, com sinais de Kernig e Brudzinsky presentes. Sem sinais de discrasia hemorrágica. Dos antecedentes pessoais, salientava-se quadro de infecção respiratória alta cerca de um mês antes da admissão, medicada com amoxicilina e ácido clavulânico, paracetamol e ibuprofeno, anti-tússico de ação periférica e suplementos vitamínicos, um deles contendo 750 UI/mL de palmitato de retinol, com toma diária de 11250 UI durante 15 dias.

O exame oftalmológico revelou ligeira diminuição da acuidade visual (80/100 bilateralmente), ptose e endotropia à esquerda, com preservação total da motilidade ocular, edema papilar bilateral à fundoscopia e aumento da mancha cega na perimetria de Goldman. A OCT (*optical coherence tomography*) revelou achatamento do globo ocular com espessamento retiniano mais acentuado à direita. A tomografia computadorizada cranio-encefálica (TC-CE) não revelou alterações.

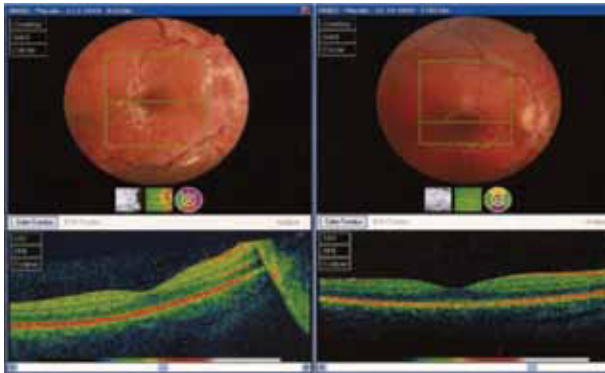


Figura 1. Retinografia e OCT comparativa do olho direito. Esquerda: na admissão hospitalar com edema da papila acentuado. Direita: última reavaliação em consulta três meses depois da alta, com aspeto de normalidade.

O estudo analítico inicial revelou hemograma normal para a idade e parâmetros inflamatórios negativos para infecção sistémica. O ionograma não revelou hipercalcemia (Ca^{2+} 0,91 mmol/L). Foi submetido a punção lombar (PL), constatando-se uma elevada pressão de abertura (50 cmH_2O) e *liquor* límpido e claro. Os exames bioquímico (glicorraquia 56 mg/dL; proteinorraquia 0,37 g/dL), citológico (2 células/ mm^3) e bacteriológico do LCR eram normais. A criança ficou internada com o diagnóstico de hipertensão intracraniana idiopática (HII). As serologias virais (parvovírus B19, enterovírus e herpes vírus 1 e 2) no *liquor* foram negativas. Os níveis séricos de vitamina

A (na admissão) estavam elevados (0,69 $\mu\text{g/mL}$; níveis normais 0,25-0,45 $\mu\text{g/mL}$). Por impossibilidade técnica, não foi possível o doseamento no LCR. Iniciou terapêutica com acetazolamida, na dose de 25 mg/kg/dia, com monitorização periódica do estado ácido-base. Ao longo do internamento, apresentou melhoria progressiva da cefaleia (após PL) e estrabismo. As avaliações oftalmológicas subsequentes mostraram diminuição inicial do edema papilar com estabilização posterior e preservação da visão central, embora com limitação residual da visão periférica, permitindo a diminuição progressiva de acetazolamida.

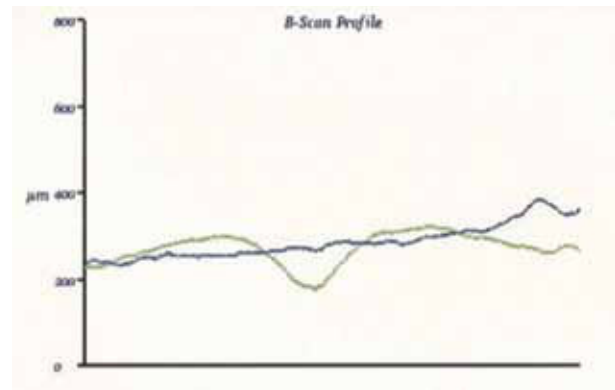


Figura 2. Gráfico com o perfil tangencial da retina na admissão (linha azul - perfil achatado, sem contorno da papila em profundidade) e na data da reavaliação em consulta, cerca de um mês após a alta (linha verde - perfil normal).

Quatro meses após a alta, realizou ressonância magnética para controlo imagiológico e o exame do *liquor* sem alterações (glicorraquia 55 mg/dL, proteinorraquia 0,24g/L, citologia <1 célula/ mm^3). A punção lombar mostrava pressão de abertura no limite superior do intervalo normal para o grupo etário (20 cmH_2O). Suspendeu a acetazolamida e manteve-se em vigilância semestral na consulta de Neurologia Pediátrica. Atualmente encontra-se assintomático e sem défices visuais.

DISCUSSÃO

A hipertensão intracraniana em idade pediátrica tem uma frequência aproximada de 1-3:100000, com distribuição idêntica em ambos os sexos. Nos rapazes em idade pré-púbere, estes quadros são frequentemente secundários, implicando a investigação exaustiva após o diagnóstico¹⁻³. As causas mais frequentes são sistémicas (insuficiência renal crónica, doença de Lyme), infecção-

sas (otite média aguda), hematológicas (anemia ferro-pénica) e iatrogénicas (associadas a terapêutica com corticosteróides, tetraciclina)²⁻⁴.

A partir da puberdade, a HII predomina no sexo feminino, por influência de fatores hormonais³ e frequentemente associada a excesso ponderal.

A vitamina A, retinol (sua principal forma ativa circulante) ou tretinoína, tem indicação terapêutica tópica na acne^{6,7} ou como suplemento oral em crianças em contexto de doenças sistémicas com défice de absorção (p. ex. fibrose quística), prematuridade com necessidade de ventilação ou em risco de subnutrição, nomeadamente em países subdesenvolvidos⁸. Segundo a *American Association of Pediatrics* (AAP), a DDR da vitamina A é 1000-3000 UI/dia^{6,7}, sem recomendação formal para suplementação, nos países desenvolvidos, nas crianças com dieta saudável. Na prática clínica, é frequentemente prescrita na profilaxia e tratamento das síndromes gripais, embora não haja evidência clínica ou laboratorial do seu benefício. Pelo contrário, a suplementação indevida favorece a toxicidade aguda da vitamina A, por ingestão acidental ou não devidamente calculada, e pode manifestar-se com sintomas como náuseas, vômitos, cefaleia, visão turva, ataxia e alterações cutâneas⁷. Postula-se que a ação hipertensora do retinol no sistema nervoso central (SNC) se baseie na interação membranar do recetor com as células do plexo coroideu, alterando a permeabilidade do mesmo, deste modo favorecendo o quadro de hipertensão intracraniana^{3,6}.

O caso descrito apresentava história de intercorrência infecciosa prévia, medicado com suplemento vitamínico contendo 750 UI/mL (Varimine®, suspensão oral, laboratório ATRAL), numa dose de 550% da DDR, que cumpriu pelo menos durante 15 dias. As restantes medicações (incluindo o antibiótico prescrito, amoxicilina) não se incluem na lista de fármacos cuja iatrogenia se pode manifestar sob a forma de HII.

A HII manifesta-se pelo aumento da mancha cega e edema do nervo ótico, sendo a perda visual uma das morbilidades *major* a considerar. No presente caso, os sintomas apresentados tiveram um caráter transitório, pelo que se associou a uma provável exposição aguda a doses elevadas de retinol.

A realização de um exame de neuroimagem é importante na exclusão de lesão expansiva intracraniana, deformidades, desvios da linha média ou outros sinais indiretos de obstrução à circulação do LCR (critérios de Dandy modificados)¹⁻⁴. A PL com medição da pressão intracraniana (PIC) faz o diagnóstico e permite a colheita de *liquor* para análise (cujos resultados deverão ser normais)³. O tratamento da HII é sintomático e con-

siste na prova terapêutica com diuréticos inibidores da anidrase carbónica (acetazolamida), preferencialmente em monoterapia. Os diuréticos de ansa (furosemida) e os anti-epilépticos com ação inibidora da anidrase carbónica (topiramato) são terapêuticas de segunda linha^{3,9,10}. Os corticoides em dose elevada (metilprednisolona) também podem ser usados, por curtos períodos, quando há défice visual agudo^{3,4}. A taxa de recorrência da HII é cerca de 16 a 22%³. Os casos refratários podem beneficiar de PL evacuadoras ou cirurgia (fenestração do nervo óptico ou realização de *shunt* lombo-sagrado)^{2,4,6,9,11}. No presente caso, iniciou-se acetazolamida em monoterapia, na dose pediátrica recomendada (25 mg/kg), por um período inicial de oito semanas e diminuição progressiva da dose durante mais dez semanas, com boa resposta. Em relação à hipervitaminose A, uma vez que os níveis de retinol atingem valores-pico tóxicos às 12 horas e podem manter-se elevados até meses após ingestão sustentada, alguns estudos advogam a restrição de alimentos ricos neste micronutriente, pelo menos até ao controlo sintomático ou laboratorial⁷.

Em suma, a hipertensão intracraniana idiopática é uma entidade rara, nomeadamente na idade pediátrica, com causa identificável na maioria dos casos que ocorrem antes da puberdade. O tratamento é dirigido à causa subjacente, com recurso a acetazolamida como primeira linha ou a diuréticos e corticoides em alternativa para controlo sintomático^{3,9,10}. Os quadros refratários devem ser referenciados para tratamento cirúrgico urgente por risco de perda visual permanente^{4,5}.

Na criança, é necessário considerar a possibilidade de hipervitaminose, sendo necessário pesquisar ativamente história de intoxicação acidental, tomas de suplementos ou iatrogenia durante a anamnese¹⁻³. A suplementação vitamínica não está recomendada, nos países desenvolvidos, nas crianças saudáveis às quais é proporcionada uma dieta equilibrada. A toma, que por iniciativa dos pais quer por prescrição durante intercorrências infecciosas, pode resultar em toxicidade com instalação de quadros clínicos com sequelas não desprezíveis a médio e longo prazo, como no caso descrito. Os autores pretendem salientar a importância da educação dos cuidadores e em especial dos clínicos na prevenção destes casos⁷.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Teresa Jacinto
teresa.jacinto@gmail.com

Recebido: 21/01/2014

Aceite: 23/04/2014

REFERÊNCIAS

1. Cinciripini GS, Donahue S, Borchert MS. Idiopathic intracranial hypertension in prepubertal pediatric patients: characteristics, treatment, and outcome. *Am J Ophthalmology* 1999;127:178-180.
2. Standridge SM. Idiopathic intracranial hypertension in children: a review and algorithm. *Pediatr Neurol* 2010;43:377-390.
3. Tibussek D, Schneider DT, Vandemeulebroecke N, Turowski B, Messing-Juenger M, Willems PHGM, et al. Clinical spectrum of pseudotumor cerebri in children. *Childs Nerv Syst* 2009;26:313-321. DOI 10.1007/s00381-009-1018-0.
4. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric intracranial hypertension - major review. *Survey of Ophthalmology* 2007;52:597-617.
5. Al-Senawi R, Ganesh A, Al-Busaidi A, Al-Futaisi A, Al-Habsi N, Al-Zuhaibi S. Visual loss at presentation in children with pseudotumor cerebri. *Oman Journal of Ophthalmology* 2008;1:18-24.
6. Libien J, Blaner WS. Retinol-binding protein in cerebrospinal fluid: can vitamin A take the "idiopathic" out of the idiopathic intracranial hypertension? *J Neuroophthalmol* 2007;27:253 – 257.
7. Lam HS, Chow CM, Poon WT, Lai CK, Chan KCA, Yeung WL, et al. Risk of vitamin A toxicity from candy-like chewable vitamin supplements for children. *Pediatrics* 2006;118:820-824. doi: 10.1542/peds.2006-0167.
8. Warner JEA, Larson AJ, Bhosale P, Digre KB, Henley C, Alder SC, et al. retinol binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension *J Neuroophthalmol* 2007;27:258-262.
9. Human Vitamin and Mineral Requirements, Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Bangkok, Thailand. Food and Nutrition Division, FAO Rome, 2001. <http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/y2809e00.html>. Accessed in September 4th 2013.
10. Matthews YY. drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:19-25.
11. Warman R. management of pseudotumor cerebri in children. *International Pediatrics* 2000;15:147-150.