

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in estenso sono pubblicati on line.

## Casi contributivi



### DIPLOPIA ED ESOFALMO IN PREGRESSA TIREOPATIA: UN CASO DI PSEUDOTUMOR CEREBRI

P. Cerutti<sup>1</sup>, R. Esposito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Pavia; <sup>2</sup>Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

Indirizzo per corrispondenza: cerpaola@libero.it

### DIPLOPIA AND EXOPHTHALMUS IN A PREVIOUS THYROID PATHOLOGY: A CASE OF PSEUDOTUMOR CEREBRI

**Key words** Pseudotumor cerebri, Diplopia, Exophthalmus, Thyroid pathology, Acetazolamide

**Summary** The peculiarity of the present clinical case regarded a relatively benign pathology diagnosed by exclusion. It presented itself by an isolated symptom (diplopia) accompanied by a morphological characteristic (exophthalmus due to previous thyroid pathology), which led to confusion given that the two symptoms are usually not associated. The differential diagnosis included predominantly disorders of the neurosurgical field. The hypothetical diagnosis of pseudotumor cerebri with appropriate diuretic and dietetic therapies brought to complete and definite resolution of the clinical picture.

**Caso clinico** - C.M., 14 anni, viene ricoverata per l'insorgenza di *diplopia orizzontale* durante fissazione e riscontro di *papilledema bilaterale*. La madre è ipotiroidea e alla cugina di 1° grado è stato diagnosticato recentemente un adenoma ipofisario. La ragazza in passato aveva presentato un ipertiroidismo di Graves-Basedow trattato per 2 anni, in attuale eutiroidismo. All'esame obiettivo si rilevano un importante sovrappeso, un marcato esoftalmo bilaterale, strie rubre all'addome e al seno, febbricola, intensa iperemia tonsillare con linfadenomegalia loco-regionale. Viene riferita emenorea. Negli ultimi giorni alla giovane paziente è stata diagnosticata una faringite, trattata con antibioticotierapia assunta con discontinuità.

In diagnosi differenziale, per quanto riguarda le possibili eziologie dell'improvvisa diplopia, si pongono le seguenti alternative: adenoma ipofisario, oftalmopatia distiroidea, trombosi dell'arteria oftalmica, interessamento neurologico post-infettivo, massa cerebrale, pseudotumor cerebri.

La diagnostica strumentale conferma la presenza di papilledema, ma consente di escludere l'esistenza di lesioni focali e di anomalie vascolari. La TC encefalo in urgenza è negativa. La RMN encefalo e angio-RMN mostrano un aspecifico aumento del liquor. Gli esami ematochimici evidenziano leucocitosi neutrofila e movimento degli indici di flogosi. Le sierologie virali e il D-dimero risultano negativi. La funzionalità tiroidea, così come i restanti dosaggi endocrinologici (funzionalità corticosurrenale e ipofisaria), risultano nella norma. La fluorangiografia e l'ecografia bulbare evidenziano l'edema discale bilaterale. Dal punto di vista oculistico si rilevano: difetto di sensibilità generalizzato alla campimetria, non deficit della muscolatura oculare intrinseca. La valutazione neurologica esclude deficit specifici dei nervi cranici e sconsiglia, in considerazione della paucisintomaticità (non cefalea, né segni neurologici

aggiunti), l'esecuzione della puntura lombare. Durante la degenza si inizia terapia antibiotica per os per la faringotonsillite. La febbre, la leucocitosi e gli indici di flogosi si normalizzano in pochi giorni.

L'anamnesi raccolta, i segni e i sintomi presentati e gli esami ematochimici e strumentali eseguiti ci indirizzano verso la diagnosi di *pseudotumor cerebri* (PC) (indicata anche con la recente dizione di ipertensione endocranica idiopatica). Si intraprende terapia con *acetazolamide* (inibitore dell'anidasi carbonica): 250 mg, 2 volte al giorno (con aumento della dose dopo 2-3 giorni a 1000 mg). In pochi giorni scompare completamente la diplopia. Alla dimissione i reperti obiettivi oculistici appaiono invariati, pur essendo scomparso il sintomo principale. A un mese di distanza la paziente, oltre a non aver più manifestato diplopia, presenta anche una netta riduzione del papilledema.

A due mesi di distanza la ragazza, oltre a una definitiva normalizzazione del BMI, manifesta una completa risoluzione del quadro oftalmologico. A tre mesi si sospende gradualmente la terapia. La ragazza torna a controllo a 6 e 12 mesi, in pieno benessere.

**Discussione** - Lo PC è costituito da una sindrome da ipertensione endocranica (IE) senza idrocefalo né masse intracraniche. Esso è stato per decenni identificato come ipertensione endocranica "benigna". Quel che è certo è che sia ben poco benigna una sindrome caratterizzata da un rischio significativo di deficit visivo di varia entità, fino alla cecità, dovuta a una rapida e progressiva atrofia ottica. La frequenza riportata dello PC è riportata nelle varie casistiche pari a 10-90/100.000 adolescenti obese, mentre sulla popolazione generale l'incidenza è stimata intorno a 0,9-2/100.000. Il segno caratteristico dello PC, talvolta di riscontro occasionale, è il papilledema, la cui regressione, insieme ai rilievi campimetrici, è considerata uno dei maggiori criteri prognostici.

I *meccanismi patogenetici* dello PC non sono molto chiari, ma si ipotizza che entrino in gioco uno o più fattori determinanti: a) edema parenchimale; b) aumento di volume ematico cerebrale; c) eccessiva produzione o riduzione dell'assorbimento del liquor; d) ostruzione al flusso venoso.

Le *cause* dello PC non sono sempre note, ma sono noti i *fattori di rischio*: obesità (dalla pubertà in poi), assunzione di alcuni farmaci, deficit o abuso di vitamina A, malattie endocrinologiche.

I *sintomi principali* sono: a) cefalea; b) dolore oculare; c) calo del visus; d) alterazioni dell'innervazione dei muscoli oculari per la visione laterale (sesto nervo cranico, che può essere responsabile della diplopia); e) vertigini, acufeni; f) nausea e vomito.

Il trattamento dello PC mira ad alleviare i sintomi dell'IE e preservare la funzione oculare. Quando la terapia medica risulta inefficace e la funzione visiva peggiora sensibilmente, va presa in considerazione la chirurgia.

Lo PC rappresenta una diagnosi di esclusione. Le attuali metodiche di neurodiagnostica per immagini risultano sensibili nella diagnosi differenziale dell'IE. Nei criteri diagnostici classici per uno PC si riporta la negatività della rachicentesi (esame chimico liquorale nella norma), attraverso la quale si può anche misurare e monitorare la pressione liquorale superiore a 200 mmH<sub>2</sub>O con il paziente in decubito laterale. Nel nostro caso le ragioni che ci hanno fatto decidere di non effettuarla sono state essenzialmente la paucisintomaticità del quadro, la stazionarietà dei reperti oftalmologici

ci e campimetrici quotidianamente monitorati, l'immediata risoluzione del sintomo con la terapia diuretica, il pressoché teorico rischio di erniazione, correlato all'esecuzione di rachicentesi in alcuni casi di ipertensione endocranica, e, non ultima, la situazione emotiva della ragazza. In conclusione, lo PC va considerato in dia-

gnosi differenziale nei casi di sospetta ipertensione endocranica, soprattutto se in presenza di obesità in una ragazza in età puberale. La diagnosi va posta secondo i criteri diagnostici riportati in letteratura, ma i percorsi diagnostici e terapeutici devono essere a volte individualizzati.



## IPERTENSIONE ENDOCRANICA IDIOPATICA (PSEUDOTUMOR CEREBRI) IN UNA BAMBINA IN TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA

G. Tornese, F. Patarino, S. Pensiero<sup>1</sup>, F. Parentin<sup>1</sup>, E. Faleschini<sup>2</sup>, G. Tonin<sup>3</sup>, F. Marchetti  
Clinica Pediatrica, <sup>1</sup>Servizio di Oculistica; <sup>2</sup>Servizio di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste  
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

**Summary** 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 8 anni e mezzo per importante ipoplasia dell'adenipofisi ed ectopia della neuroipofisi evidenziata alla RMN e in trattamento sostitutivo con GH (6 mg/settimana). A tre mesi dall'inizio del trattamento la piccola aveva iniziato a lamentarsi di *cefalea bitemporale ingravescente*, con successiva comparsa di *diplopia ed esotropia alterna, offuscamento visivo*. All'esame del fondo dell'occhio era evidente il riscontro di un papilledema bilaterale (Figura 1). 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 e 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 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* (0,4 mg/kg/die in 2 dosi ev). Il giorno successivo vi è stato un chiaro miglioramento della sintomatologia, con risoluzione completa della cefalea e della diplopia, con evidenza, al controllo oculistico, del miglioramento del papilledema. La terapia steroidea ev 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 e astenia; inoltre si erano risolti l'esotropismo e la diplopia. La consulenza oculistica ha mostrato un ulteriore miglioramento del papilledema e 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'IIH (questa terminologia si preferisce in alcune classificazioni a quella più conosciuta di pseudotumor cerebri) è definita come una condizione caratterizzata da un aumento della pressione intracranica senza evidenze cliniche, laboratoristiche o radiologiche di patologie intracraniche. Il nome stesso dell'IIH indica nella condizione di malattia idiopatica un'etiologia 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" inadeguata sotto molti aspetti. In pratica si tratterebbe di casi, secondari a cause presumibili (come l'assunzione di farmaci o endocrinologiche) in grado di aumentare la pressione liquorale 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 nella 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, 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 letteratura. Come per tutti gli altri farmaci chiamati in causa come *primum movens* dell'IIH, il miglioramento che si ha in seguito alla sospensione di 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 somministrazione 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).

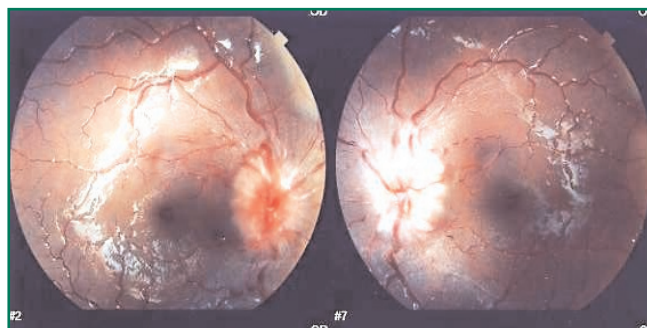


Figura 1. Fondo dell'occhio con evidenza di papilledema bilaterale.

### FATTORI EZIOLOGICI PROPOSTI PER L'IIH

#### Fattori esogeni

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

#### Fattori endogeni

*Endocrinologici*  
Obesità  
Mestruazioni irregolari  
Gravidanza  
Contraccettivi orali  
Sindrome di Turner  
Insufficienza surrenalica  
Ipertiroidismo  
Ipotiroidismo  
Iperaldosteronismo

*Ematologici*  
Anemia  
Ipercoagulabilità

Tabella I

A supportare il nesso causale tra l'uso di 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.

Quanto all'azione dell'rhGH si pensa che le sue proprietà di ritenzione dei liquidi possano appunto contribuire all'espansione del volume del liquor e/o che l'rhGH, una volta attraversata la barriera ematoencefalica, possa agire incrementando l'IGF-I locale, che aumenterebbe a sua volta la produzione di liquor 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.

L'incidenza dei casi di IIH correlati a terapia con rhGH è sconosciuta. Secondo il database australiano-neozelandese, l'incidenza dell'IIH nei bambini trattati con GH sembrerebbe attestarsi sui 1,2 casi/1000.

Non sono disponibili raccomandazioni evidence-based per la gestione terapeutica dell'IIH. Le terapie proposte prevedono l'uso dei corticosteroidi, dell'acetazolamide, della furosemide, ripetute punture lombari (per ridurre la pressione liquorale); sebbene la maggior parte dei casi rispondano a un trattamento farmacologico, in rari e selezionati casi la chirurgia deve essere valutata.

L'acetazolamide viene universalmente indicata come il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'IIH, e agisce probabilmente riducendo la produzione di liquor e quindi la pressione intracranica; la dose di partenza suggerita è di 20 mg/kg/die in 3 somministrazioni con possibile graduale incremento fino a un massimo di 100 mg/kg/die (dose massima 750 mg/die < 12 anni e 1000 mg oltre questa età). 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. Nei casi che non rispondono all'acetazolamide o con effetti collaterali, il trattamento suggerito è quello con *corticosteroidi* orali (prednisone) al dosaggio di 1 mg/kg, così come nei casi particolarmente acuti e severi viene indicato il desametasone o il metilprednisolone ad alte dosi per via endovenosa, per un periodo di 2-6 settimane. 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 terapia che durante il trattamento).

Nel caso da noi riportato il trattamento con steroide è stato fondamentale per favorire una rapida regressione della sintomatologia clinica e del papilledema. Lo steroide va preso pertanto in considerazione nei casi di IIH che non rispondono 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% e al 4% dei casi di IIH.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano in breve le ricerche e i casi contributivi che compaiono per esteso sul sito elettronico della rivista ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pagina 413.

Su questo numero, due **"Casi contributivi"** sulla Iperensione Endocranica Idiopatica (pseudotumor cerebrum). Si tratta di una patologia rara, che ha cause diverse (endocrinologiche, farmacologiche ecc.) e che è da conoscere per l'essenzialità del percorso diagnostico da seguire (riportato nel dettaglio nei contributi per esteso) e le opzioni terapeutiche consigliate. Nelle rubriche **"Appunti di terapia"** e **"Pediatria per l'Ospedale"** vengono riportati e commentati tre importanti studi che sono stati pubblicati in due prestigiose riviste (*Pediatrics* e *Lancet*) e che riguardano: l'approccio evidence based da tenere per prevenire il dolore da puntura in corso di vaccinazione; i meccanismi e l'epidemiologia della resistenza nei confronti dei macrolidi (azitromicina e claritromicina), con alcune informazioni utili in più rispetto a quelle già note; una revisione sul neuroblastoma (parte prima). In **"Occhio all'evidenza"** alcune domande frequenti sull'uso dei distanziatori, con le relative risposte ricavate dalla letteratura. In **"Protocolli di diagnosi e terapia"** le raccomandazioni italiane Gruppo di Lavoro della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) sul Test del Sudore: l'auspicio è che "questo nostro lavoro possa contribuire a diffondere la conoscenza della problematica diagnostica in ambito FC, soprattutto alla luce delle nuove forme di FC (atipiche e correlate), di riscontro sempre più frequente sia nella fascia di età neonatale, grazie al diffondersi dei programmi di screening, sia nella fascia di età adulta" (dalla introduzione). I due **"Casi indimenticabili"** riguardano un caso atipico di fibrosi cistica e l'esperienza umana e professionale di una bambina con una malattia incurabile (da non perdere).

## M&B La Notizia

Sono state pubblicate dall'Agenzia Sanitaria della Regione Emilia-Romagna, Area Rischio Infettivo, due linee guida (LG), una sulla **faringsotonsillite** e una sull'**otite media acuta** in età pediatrica, rivolte ai pediatri di famiglia, ospedalieri, di comunità, medici di medicina generale e di Pronto Soccorso. Lo sviluppo e diffusione fra gli operatori delle due LG è uno dei risultati del progetto ProBA (Progetto Bambini e Antibiotici), avviato in Emilia-Romagna nel 2003 con lo scopo di indagare i determinanti di prescrizione antibiotica in età pediatrica e di migliorare l'utilizzo di questi farmaci nel corso di infezioni respiratorie comuni. Parallelamente sono stati sviluppati anche dei materiali informativi da distribuire ai genitori nel corso delle prime visite ambulatoriali (opuscolo informativo) e delle schede da utilizzare quando, per singole patologie o sintomi respiratori, i genitori entrino in contatto con il pediatra.

L'indagine ProBA ha identificato infatti il bisogno di facilitare la comunicazione fra pediatri e genitori e di migliorare la loro collaborazione nella gestione delle patologie respiratorie comuni. I documenti sono stati sviluppati grazie al lavoro di un gruppo regionale di pediatri, al supporto metodologico del CeVEAS, e alla revisione esterna di esperti del settore. La forza delle raccomandazioni è stata distinta in forte o debole, e le motivazioni che hanno guidato il gruppo di lavoro nella determinazione del grado sono esplicitate contestualmente.

I documenti, in formato esteso e in una forma breve tascabile, sono disponibili on-line insieme al materiale per le famiglie nel sito della Regione Emilia-Romagna (<http://asr.regione.emilia-romagna.it>) e di *Medico e Bambino* ([www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)). Si tratta di LG che hanno una valenza nazionale (ma anche internazionale) per il metodo che è stato seguito e per le implicazioni pratiche che ne derivano. Avremo modo di riparlarne.