

## Pseudotumor cerebral associado ao uso de ciclosporina após transplante renal

Pseudotumor cerebri associated with cyclosporin use following renal transplantation

### Autores

Kellen Micheline A. H. Costa<sup>1</sup>

José Bruno de Almeida<sup>2</sup>

Ricardo Humberto de M. Félix<sup>3</sup>

Maurício Ferreira da Silva Júnior<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)/ RN

<sup>2</sup>Serviço de transplante renal do HUOL

<sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte

*Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções nos keywords e na estética das figuras.*

### RESUMO

Pseudotumor cerebral (PC) é uma síndrome, caracterizada pela presença de hipertensão intracraniana (HIC) e sistema ventricular normal. Pacientes submetidos a transplante renal parecem ser mais suscetíveis a desenvolvê-la, devido à terapia com imunossuppressores. Ciclosporina (CsA) é uma causa rara de PC, pouco descrita na literatura e que deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de HIC e papiledema nesses pacientes. Relatamos um caso de um menino de 10 anos, há três anos com enxerto renal, em uso crônico de micofenolato mofetil (MMF), CsA e baixas doses de prednisona que apresentou quadro de cefaleia, vômitos, diplopia e fotofobia. Fundoscopia revelou edema de papila bilateral. Exame do líquido (LCR) e de imagem foram normais. Após exclusão de causas secundárias, foi feito diagnóstico de PC devido ao uso crônico de CsA, que, portanto, foi substituída por Sirolimus. O paciente apresentou melhora clínica progressiva, com resolução do papiledema após três meses.

**Palavras-chave:** pseudotumor cerebral, ciclosporina A, transplante renal.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):138-141]©Elsevier Editora Ltda.

### ABSTRACT

Pseudotumor cerebri (PC) is a syndrome characterized by the presence of intracranial hypertension (ICH) and no alteration in the ventricular system. Renal transplanted patients seem more susceptible to develop it due to immunosuppressive therapy. Cyclosporin (CsA) is a rare cause of PC, scarcely reported in the literature, and should be considered in the differential diagnosis of ICH and papilledema in those patients. We report the case of a 10-year-old boy, with a renal allograft for three years, on chronic use of mycophenolate mophetil (MMF), CsA, and low doses of prednisone. The patient presented with headache, vomiting, diplopia, and photophobia. Funduscopy showed bilateral papilledema. Cerebrospinal fluid analysis and imaging tests were normal. After excluding secondary causes, PC was diagnosed based on the chronic use of CsA, which was then replaced by sirolimus. After that, the patient progressively improved, and the papilledema resolved in three months.

**Keywords:** pseudotumor cerebri, cyclosporin A, renal transplantation.

### INTRODUÇÃO

Pseudotumor cerebral (PC) é uma síndrome, caracterizada pela presença de HIC (pressão intracraniana > 200 mmH<sub>2</sub>O) com composição líquórica normal e ausência de lesão intracraniana. Manifesta-se principalmente com cefaleia, náuseas e vômitos, diminuição da acuidade visual e diplopia.<sup>1</sup> Sua ocorrência em pacientes transplantados é descrita, especialmente

após transplante de medula óssea, mas pouco descrito em pacientes com enxerto renal.<sup>2,3</sup>

A Ciclosporina (CsA) é um imunossupressor que inibe reversivelmente as respostas imunes mediadas por células T, tanto autoimune como a alogênica. Foi revolucionária no tocante ao transplante de órgãos, prolongando a sobrevida de aloenxertos renais. Seu uso pode levar a complicações neurológicas em até 35%

Data de submissão: 19/08/2009

Data de aprovação: 12/11/2009

### Correspondência para:

Kellen Micheline Alves  
Henrique Costa  
Av Hermes da Fonseca,  
1142 apto 900, Ed. Pablo  
Neruda  
Tirol – Natal – RN  
CEP: 59.020-315  
E-mail: kmahc@uol.com.br

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

dos casos,<sup>2</sup> sendo PC de ocorrência rara, pouco relatada e descrita a menos de duas décadas.<sup>3</sup>

Relatamos a seguir um caso de PC secundário ao uso de CsA após três anos do transplante renal (TxR) que evoluiu de maneira satisfatória, sem sequelas visuais, após suspensão da droga.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 10 anos, natural e procedente de Doutor Severiano (RN), estudante, em hemodiálise há quatro anos devido à síndrome nefrótica por glomerulosclerose segmentar e focal, submetido à TxR com doador vivo (mãe) em outubro de 2004. Estava imunossuprimido com MMF (1 g/dia), CsA (200 mg/dia) e prednisona (5 mg/dia), com excelente função e evolução do enxerto (creatinina = 0,7 mg/dL). Tem antecedente de encefalite por varicela 30 dias pós-TxR e cistite por CMV nove meses pós-TxR.

Foi admitido no serviço de transplante renal em agosto de 2007 com quadro de cefaleia holocraniana, pulsátil, de forte intensidade há uma semana, associado a vômitos, dor retro-ocular intensa, diplopia e fotofobia. Ao exame físico, estado geral regular, consciente, lúcido, orientado, fâscies de dor, pouco descorado, desidratado (++)/IV, eupneico, afebril, FC = 94 bpm, eutrófico, anictérico, acianótico. Ausculta cardíaca e pulmonar, exame do abdome e neurológico estavam dentro da normalidade, incluindo a musculatura extrínseca ocular.

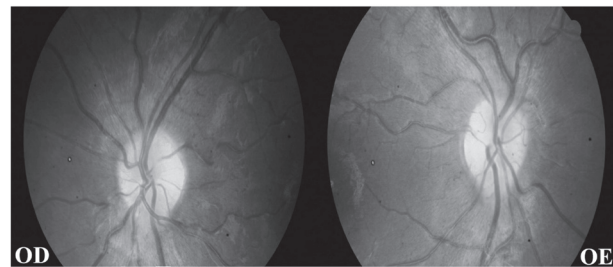
Ao exame oftalmológico apresentava acuidade visual de longe, sem correção, de 20/40 em ambos os olhos. À biomicroscopia não se verificou alterações, bem como nos reflexos pupilares (direto e consensual). Pressão intraocular era de 10 mmHg em OD e 12 mmHg em OE. Fundo de olho (FO) revelou edema de papila bilateral, sem exsudatos (Figura 1). Ultrassonografia ocular confirmou papiledema com ausência de sinais sugestivos de massas intra ou retro-orbitárias. Campimetria foi normal.

Exames laboratoriais admissionais: creatinina = 1,19 mg/dL, ureia = 43 mg/dL, hemoglobina = 10,5 g/dL, hematócrito = 31,5%, 8.000 leucócitos, 62% de segmentados, 25% de linfócitos, plaquetas 304.000/mm<sup>3</sup>, sódio 134 mEq/L, potássio 4,1 mEq/L. Diante da possibilidade de processo expansivo intracraniano, foi realizada ressonância magnética de crânio que não evidenciou alterações estruturais (Figura 2). O exame do LCR revelou aspecto límpido, quatro leucócitos (80% mononucleares e 20% polinucleadas), cloro = 126 mEq/L, glicose = 70 mg/dL, proteína = 26,6, mg/

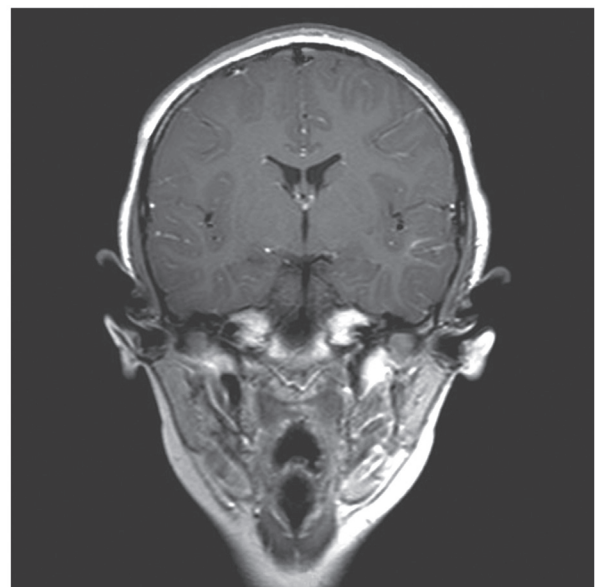
dL. Pressão dentro da normalidade, culturas e investigação para toxoplasmose, tuberculose, sífilis, neurocisticercose, criptococose e citomegalovirose foram negativos. Foram iniciados Cefepime e Anfotericina B à admissão, mas como os exames complementares não revelaram evidências de focos infecciosos e houve piora da função renal (creatinina = 1,95mg/dL), ambos foram descontinuados após seis dias de uso.

Apesar de analgesia, persistia com cefaleia diária, com queixas oculares e vômitos esporádicos. FO manteve o mesmo padrão anterior. A presença de papiledema e sintomas de hipertensão intracraniana com exame de imagem normal suscitaram a hipótese de PC devido ao uso de CsA. O nível sérico da droga era de 136 ng/mL, enquanto o esperado para a idade varia de 80 a 100 ng/mL. A suspeita de PC levou à suspensão da CsA e foi introduzida terapia com Sirolimo.

**Figura 1.** Fundo de olho revela edema de papila bilateral.



**Figura 2.** Ressonância magnética de crânio não revela alterações.



Houve melhora progressiva dos sintomas, com resolução da cefaleia após dois dias da mudança terapêutica e da introdução de dexametasona. O paciente recebeu alta hospitalar após duas semanas, com melhora importante das queixas visuais e da função renal. Após três meses houve resolução completa do papiledema.

## DISCUSSÃO

O presente estudo relata um caso de PC em paciente com enxerto renal, secundário ao uso crônico de CsA, que evoluiu satisfatoriamente após retirada da droga.

PC é uma síndrome caracterizada pela presença de hipertensão intracraniana (HIC) com conteúdo líquórico normal e exames de imagem não demonstrando processo expansivo intracraniano.<sup>4</sup> Apresenta-se de forma idiopática na maioria dos casos, porém, quando suscitado o provável diagnóstico, causas subjacentes devem ser investigadas. Há várias etiologias e fatores associados, incluindo ganho recente de peso, infecções, alterações endócrinas, trauma crânio-encefálico, uremia. Causas medicamentosas incluem terapia crônica com corticosteroides ou retirada recente dos mesmos, ingestão de doses elevadas de vitamina A, citarabina, levotiroxina, danazol, amiodarona antibióticos como tetraciclina, minociclina, ciprofloxacino, ácido nalidíxico, nitrofurantoína e penicilina.<sup>5</sup>

CsA foi relacionada como causadora de PC há duas décadas, especialmente em pacientes pós transplante de medula óssea.<sup>3,6,7</sup> Há poucos relatos de PC em pacientes submetidos a TxR renal e em uso da medicação, apesar do grande número de transplantes realizados a cada ano.<sup>2,8-12</sup> Esses pacientes possuem maior risco de desenvolver PC, devido a terapia com corticosteroides, anemia, estado de hipercoagulabilidade e ganho de peso.<sup>10,13,14</sup> Tal fato parece ser confirmado devido a alta incidência de PC pós-TxR, chegando a 5,4% em alguns serviços.<sup>10,12,14</sup> Estudo conduzido por Francis não revelou relação de temporalidade com o desenvolvimento da doença e a data da cirurgia em crianças, ocorrendo PC, em média, quatro anos após o TxR (4 meses a 7 anos). Todos os pacientes acometidos faziam uso de CsA.<sup>12</sup>

A patogênese do PC ainda é desconhecida, mas parece envolver alguns mecanismos como hipersecreção de LCR ou diminuição da sua absorção, edema cerebral e elevação da pressão venosa cerebral.<sup>3,5,12,15,16</sup> CsA parece causar neuro e microvasculopatia com lesão do nervo óptico e edema papilar. Há relato de efeito idiossincrático quando baixas concentrações séricas são encontradas.<sup>6,9,17</sup>

As manifestações clínicas são decorrentes da HIC. Cefaleia (86%), náuseas (46%), diminuição da acuidade visual (37%), vômitos e fadiga (31%), diplopia (29%), obscurações visuais transitórias (20%), estrabismo e fotobia (9%), tinido pulsátil (6%) foram encontrados como sintomas de apresentação em estudo conduzido por Phillips.<sup>8</sup> Papiledema ocorre em 48 a 100% dos casos e pode ser assimétrico e sua gravidade é proporcional à perda visual.<sup>16</sup> É importante destacar que seu diagnóstico pode ser difícil, caso haja edema discal decorrente de hipertensão arterial crônica, uremia e diabetes mellitus.<sup>14</sup>

Efeitos neurológicos secundários ao uso de CsA ocorrem porventura em 0,5 a 35% dos doentes e inclui tremor, parestesias, paralisias, confusão, letargia, depressão, ansiedade, insônia, alucinações, convulsões, afasia, mutismo.<sup>2,18</sup> Cefaleia é uma queixa comum e pode chegar a simular migrânea e encefalopatia hipertensiva. Daí a necessidade de dar atenção a queixas muitas vezes inespecíficas, especialmente quando acompanhadas de alteração visual.

Exames de neuroimagem não revelam massas, ventriculomegalia ou alterações estruturais, sendo a ressonância magnética o exame de escolha. Venografia por ressonância magnética pode ser realizada para excluir trombose venosa cerebral. Punção líquórica é crucial para o diagnóstico e deve ser realizada após exclusão de lesões expansivas e possui celularidade e bioquímica normais. Deve ser realizada em decúbito lateral com as pernas relaxadas para assim permitir aferição de sua pressão, que em crianças é considerada elevada quando acima de 200 mmH<sub>2</sub>O.<sup>5</sup> Flutuações na pressão do líquor podem justificar manometrias normais, apesar de alta suspeita clínica, como ocorreu no caso.<sup>19,20</sup>

As indicações básicas para a terapia incluem presença de perda visual progressiva, cefaleia refratária ao tratamento sintomático e papiledema ocasionando danos axonais ou enfarte do nervo óptico. O tratamento básico fundamenta-se na diminuição ou substituição da ciclosporina, havendo melhora da acuidade visual e diminuição da pressão intracraniana após alguns meses, porém se a manutenção do enxerto renal não puder ser conseguida sem a utilização desse imunossupressor, pode-se realizar fenestrações na bainha do nervo óptico, evitando assim perda visual.<sup>5,8,13</sup> Pode-se usar inibidores da anidrase carbônica, desde que a função renal do paciente permita.<sup>1,5</sup>

Relata-se um caso de PC em um criança de 10 anos, do sexo masculino, após três anos do TxR, secundário ao uso de CsA, que evoluiu com melhora clínica após retirada da droga e resolução do papiledema após três meses. É verificada a importância de se incluir o uso de CsA no diagnóstico diferencial de HIC sem causa aparente em pacientes transplantados, evitando assim atraso diagnóstico e sequelas evitáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Rangwala LM, Liu GT. Pediatric Idiopathic Intracranial Hypertension. *Surv Ophthalmol* 2007; 52:597-617.
2. Rodríguez E, Delucchi A, Cano F. Neurotoxicity caused by cyclosporin A in renal transplantation in children. *Rev Med Chil* 1992; 120:300-3.
3. Avery R, Jabs DA, Wingard JR, Vogelsang G, Saral R, Santos G. Optic disk edema after bone marrow transplantation. Possible role of cyclosporine toxicity. *Ophthalmology* 1991; 98:1294-301.
4. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2002; 59:1492-5.
5. Friedman DI. Pseudotumor cerebri. *Neurol Clin N Am* 2004; 22:99-131.
6. Walter SH, Bertz H, Gerling J. Bilateral optic neuropathy after bone marrow transplantation and cyclosporin A therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:472-6.
7. Cruz OA, Fogg SG, Roper-Hall G. Pseudotumor cerebri associated with cyclosporine use. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:436-7.
8. Sheth KJ, Kivlin JD, Leichter HE, Pan CG, Multauf C. Pseudotumor cerebri with vision impairment in two children with renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:91-3.
9. Giordano M, Colella V, Mariani V, Puteo F, Caringella DA. Pseudotumor cerebri in an Italian girl with a kidney transplant. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:672.
10. Katz B. Disk Edema Subsequent to Renal Transplantation. *Surv Ophthalmol* 1997; 41:315-20.
11. Phillips PH, Repka MX, Lambert SR. Pseudotumor Cerebri in Children. *J AAPOS* 1998; 2:33-8.
12. Francis PJ, Haywood S, Rigden S *et al.* Benign intracranial hypertension in children following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1265-9.
13. Mourani CC, Mallat SG, Moukarzel MY, Akatcherian CY, Cochat P. Kidney transplantation after a severe form of pseudotumor cerebri. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:709-11.
14. Obeid T, Awada A, Huraib S, Quadri K, Abu-Romeh S. Pseudotumor cerebri in renal transplant recipients: a diagnostic challenge. *J Nephrol* 1997; 10:258-60.
15. Johnston IH, Duff J, Jacobson EE, Fagan E. Asymptomatic intracranial hypertension in disorders of CSF circulation in childhood – treated and untreated. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34:63-72.
16. Chapman K, Fishman MA, Glaze DG, Dashe JF. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri) in children. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 10 de dezembro de 2008.
17. Buscher R, Vij O, Hudde T, Hoyer PF, Vester U. Pseudotumor cerebri following cyclosporine A treatment in a boy with tubulointerstitial nephritis associated with uveitis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:558-60.
18. Taque S, Peudenier S, Gie S, Rambeau M, Gandemer V, Bridoux L. Central neurotoxicity of cyclosporine in two children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:276-80.
19. Ecker A. Irregular fluctuation of elevated cerebrospinal fluid pressure. *Arch Neurol Psychiatry* 1955; 74:641-9.
20. Spence J, Amacher A, Willis N. Benign intracranial hypertension without papilledema. role of 24 hour constant fluid pressure monitoring in diagnosis and management. *Neurosurgery* 1980; 7:326.