

PSEUDOMIGRÂNEA COM PLEOCITOSE LIQUÓRICA

MONITORIZAÇÃO INTERMITENTE DA PRESSÃO INTRACRANIANA

Relato de caso

*Elcio Juliato Piovesan¹, Marcos Christiano Lange², Liciane Maia Piovesan³,
Pedro André Kowacs¹, Lineu Cesar Werneck⁴*

RESUMO – A pseudomigrânea com pleocitose é uma desordem benigna e auto limitada, caracterizada por sintomas recorrentes, sugestivos de migrânea associada a comprometimento neurológico focal e a alterações no líquido cefalorraquidiano. Monitorizamos a pressão intracraniana em um paciente com este diagnóstico durante os seus períodos sintomáticos e assintomáticos. O paciente foi submetido a três punções lombares com análise citoquímica demonstrando aumento de leucócitos, predominando monomorfonucleares, sem a identificação de agente etiológico. Durante a primeira e a terceira punção lombar o paciente apresentava sintomas neurológicos e cefaléia com características de migrânea, sua pressão intracraniana era de 400 e 440 mmH₂O respectivamente. Em um momento assintomático realizamos nova punção lombar ao qual demonstrou pressão intracraniana de 190 mmH₂O. Os mecanismos fisiopatológicos desta desordem permanecem ainda desconhecidos, existindo algumas evidências que ela esteja relacionada a fenômenos autoimunes, que durante os períodos sintomáticos produzem uma redução no fluxo sanguíneo cerebral assemelhando-se a depressão alastrante. Os achados neste relato de caso sugerem a possibilidade de influência das oscilações da pressão intracraniana nos possíveis mecanismos fisiopatológicos da pseudomigrânea com pleocitose.

PALAVRAS-CHAVE: hipertensão intracraniana, pleocitose, pseudomigrânea.

Pseudomigraine with CSF hypercytosis: intermittent measurement of the intracranial pressure. Case report

ABSTRACT - Pseudomigraine with pleocytosis is a self-limited and rather benign disorder, characterized by recurrent bouts of migrainous headaches, associated to focal neurological symptoms and to cerebrospinal fluid abnormalities. We have submitted an individual with pseudomigraine to three lumbar punctures. The first and the third lumbar punctures, carried out during symptomatic periods, revealed a cerebrospinal fluid with aseptic lymphomonocytic pleocytosis, and an opening pressure of 400 and 440 mmH₂O, respectively. The cerebrospinal fluid pressure measured during an asymptomatic period was normal (190 mmH₂O). Although the underlying mechanisms of this disorder remain elusive, there is some evidence that suggests an involvement of autoimmune mechanisms leading to a reduction of the cerebral blood flow, similar to that seen in the cortical spreading depression. In this report, we raise the possibility of a contributory role to be played by the elevated cerebrospinal fluid pressure on the pathophysiology of this disorder.

KEY WORDS: intracranial pressure, migraine-like syndrome, pleocytosis, pseudomigraine.

A ocorrência de cefaléia intensa, com algumas das características da migrânea, associada a déficits neurológicos temporários e a pleocitose linfocítica no líquido cefalorraquidiano (LCR) é sugestiva da pseudomigrânea (PM)¹. Os mecanismos fisiopatológicos não são claros, acreditando-se que exista um

processo autoimune envolvendo fenômenos reacionais linfocíticos². Estudos utilizando técnicas de SPECT mostraram que a PM está relacionada a uma redução no fluxo sanguíneo cerebral, assemelhando-se aos mecanismos da depressão alastrante de Leão^{1,3}.

Ambulatório de Cefaléias, Especialidade de Neurologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba PR, Brasil (UFPR): ¹Neurologista; ²Estudante de Medicina (Bolsista de Iniciação Científica CNPq); ³Médico; ⁴Professor Titular de Neurologia

Recebido 4 Dezembro 2000, recebido na forma final 23 Fevereiro 2001. Aceito 28 Fevereiro 2001.

Dr. Elcio Juliato Piovesan - Ambulatório de Cefaléias, Serviço de Neurologia, Hospital de Clínicas da UFPR – Rua General Carneiro 181 – 80069-900 Curitiba PR - Brasil. E-mail: piovesan@avalon.sul.com.br

Apesar da hipertensão intracraniana estar relacionada a PM, atributos fisiopatológicos a ela nunca foram relacionados⁴. Na literatura não se observa um controle meticoloso da pressão intracraniana nos diferentes estágios deste síndrome. Acompanhamos a evolução da pressão intracraniana durante períodos sintomáticos e assintomáticos de um paciente com pleocitose no LCR, a fim de contribuir para o entendimento da fisiopatologia na PM.

CASO

Paciente masculino de 23 anos, solteiro, soldado do exército, iniciou os sintomas há 10 dias com sensação de amortecimento nos dedos da mão esquerda, que no decorrer de 10 minutos envolveu progressivamente a mão, o braço, o pé, a perna, e a face esquerdos, com consequente amortecimento em todo o hemisfério esquerdo (Fig 1). Aos 20 minutos de evolução apresentou hemiparesia esquerda. Ao final de 50 minutos iniciou a cefaléia de fortíssima intensidade, pulsátil, holocraniana, com náusea e vômitos, fotofobia e fonofobia. Foi internado em outro serviço onde tomografia de crânio e eletroencefalograma foram normais. Ao final de 18 horas de internamento, os sintomas motores e sensoriais desapareceram, a cefaléia cedeu sem tratamento específico e o paciente recebeu alta com diagnóstico de crise convulsiva parcial simples, tendo sido prescrito carbamazepina 200mg de 8/8 horas.

Quatro dias após o paciente reiniciou os mesmos sintomas sensoriais, motores e cefaléia. Desta vez a cefaléia era mais intensa e acompanhada de síndrome vertiginosa intensa. Ao exame neurológico observamos diminuição de força muscular em dimídio esquerdo (grau IV+), hipo-

estesia térmica e dolorosa na mesma topografia e marcha hemiparética esquerda. O paciente complementou a investigação com exames de eletrocardiograma, doppler de carótidas e transtorácico, lipidograma, VDRL, pesquisa de anticorpo anticardiolipina (IgG e IgM), proteína C e S que foram normais ou negativas.

O paciente recebeu antiinflamatórios não hormonais e após 24 horas do internamento encontrava-se assintomático. Apesar da idade e de não possuir antecedentes familiares, recebeu o diagnóstico provisório de enxaqueca hemiplegica esporádica. Foi iniciado bloqueador de canal de cálcio (Verapamil 80mg dia).

Quatro dias após a nossa avaliação, o paciente iniciou novo quadro com sintomas em dimídio esquerdo, disestesia e diminuição da força muscular (grau III-), seguido de síndrome vertiginosa, disbasia e distasia. Na evolução apresentou cefaléia, acompanhada de náusea e vômitos. O paciente foi novamente internado e realizada angioresonância magnética encefálica, que não demonstrou anormalidades. Apesar de estar afebril e sem sinais de envolvimento radicular ou meníngeo, o paciente foi submetido a punção lombar. A raquimanometria inicial mostrou pressão de abertura de 400 mmH₂O, líquido límpido e pressão de fechamento de 280mmH₂O. A análise citobioquímica apresentava: 4 hemácias/mm³; 26 células/mm³ (98% monomorfonucleares); proteína de 64 mg/dl e glicose de 72mg/dl. A bacterioscopia, cultura, VDRL, pesquisa de fungos, cisticercose, herpes simples e pesquisa de HIV foram negativas.

Doze horas após o internamento, o paciente apresentava-se assintomático. Uma segunda punção lombar demonstrou pressão de abertura de 190 mmH₂O, LCR límpido com 32 células/mm³ (95% de linfócitos), proteína de 60mg/dl e glicose de 62mg/dl, sendo que todas as soro-

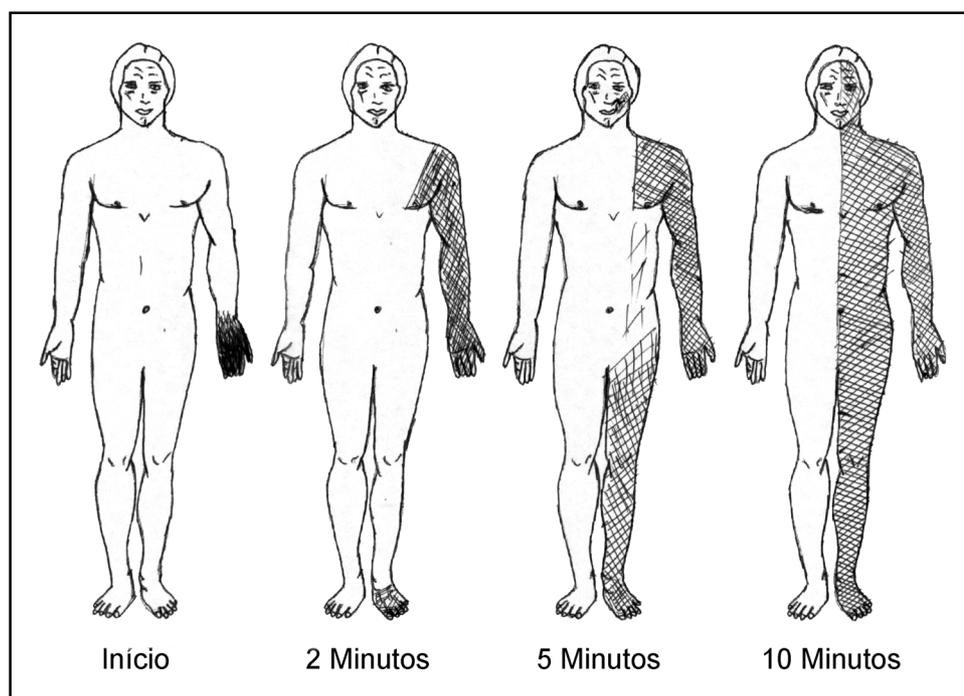


Figura. Evolução dos sintomas somatosensoriais.

logias foram repetidas e mostraram-se negativas. Vinte e quatro horas após a melhora dos sintomas o paciente apresentou novo episódio com manifestações somatosensitivas, semelhantes as anteriores, seguidas de cefaléia. Duas horas após o novo quadro uma terceira punção lombar mostrou pressão de 440 mmH₂O na abertura e 320mm H₂O no fechamento. A análise do LCR mostrou 3 hemácias/mm³, 35 células/mm³ (94% de monomorfonucleares) proteína de 54mg/dl e glicose de 73mg/dl, não tendo sido repetidas as sorologias.

O paciente foi tratado com reposição hídrica e corticoterapia (dexametasona 4mg endovenoso de 8 em 8 horas) por um período de 3 dias, recebendo alta médica totalmente assintomático. Foi acompanhado por um período de 14 meses e não repetiu episódios semelhantes.

DISCUSSÃO

Em 1981, Bartleson descreveu os primeiros pacientes com sintomas neurológicos, acompanhados de cefaléia, compatíveis com migrânea e alterações no LCR (pleocitose linfocítica)⁴. Posteriormente esta mesma condição passou a ser designada como pseudomigrânea com pleocitose^{5,6}. A base para os critérios diagnósticos foram propostos após contínua observação de padrões clínicos e laboratoriais em 33 pacientes⁴.

As manifestações clínicas, caracterizam-se por repetidos episódios envolvendo diferentes estruturas corticais, o que produz uma grande variação no espectro semiológico. O número de episódios pode variar de um até 11, podendo ter uma duração total de até 12 semanas⁴ e somente um quarto dos pacientes apresentam episódio único¹. Usualmente os sintomas são de cefaléia com características da migrânea, hemiparesia, alterações sensoriais, disfasia, síndrome vertiginosa e até confusão mental.

As manifestações neurológicas geralmente antecedem o quadro de cefaléia¹. Os sintomas neurológicos focais são temporários com duração média de até três dias⁷, raramente chegando a uma semana⁵. A progressão do aparecimento dos sintomas neurológicos lembra o fenômeno de depressão alastrante de Leão³. Como existe uma variação no espectro dos sintomas parece que diferentes regiões dentro do mesmo hemisfério são comprometidas. O paciente pode apresentar distúrbios somatosensitivos, hemiparesia, disfasia e até afasia (geralmente associado com hemiparesia a direita), disbasia, distasia e alteração dos níveis de consciência¹. Por vezes quando presente, a distasia, disbasia e alterações cognitivas podem ser facilmente confundidas com a migrânea basilar¹.

A cefaléia é unilateral, de forte intensidade, pulsátil, associada a náusea e até vômitos. Pode ser acompanhada de fotofobia e fonofobia, quando é precedida de sintomas neurológicos pode ser facilmente confundida a migrânea com aura¹. Os principais elementos que não permitem caracterizar esta cefaléia como uma migrânea são o padrão transitório da desordem (não mais que 12 semanas) e os sintomas neurológicos duradouros. Na PM as manifestações neurológicas tem duração muito maior que uma hora, podendo chegar a até 3 dias, enquanto a aura da migrânea usualmente apresenta uma duração máxima de 60 minutos⁸. Eventualmente a aura pode prolongar-se, caracterizando desta maneira a migrânea com aura prolongada. Nestes pacientes a aura pode ter duração de até uma semana, entretanto a história é formada por um conjunto de crises com auras típica (60 minutos de duração) intercalados esporadicamente com auras de evolução prolongada⁹.

Um outro diagnóstico diferencial deve ser feito com a migrânea hemiplégica. Esta é uma das variantes da migrânea que aparece sob as formas familiar e esporádica e ambas se iniciam na infância desaparecendo na fase adulta jovem⁸. A base para este diagnóstico na forma familiar é a presença da doença em grande número de membros da mesma família. A aura caracteriza-se por uma duração longa, geralmente associada a alterações somatosensitivas e fraqueza muscular, com duração de algumas horas até alguns dias, podendo chegar até a hemiplegia^{10,11}.

Alguns pacientes com PM antecedem sua cefaléia com períodos de confusão mental, vertigem, dificuldade visual e até disartria, podendo desta maneira sugerir uma migrânea basilar⁸ ou a forma variante confusional^{8,12}. Poucos elementos auxiliam no diagnóstico diferencial inicial da migrânea basilar. É consenso entretanto que esta forma geralmente se inicia em crianças e adolescentes jovens¹³. Nestas circunstâncias o diagnóstico pode ser facilmente confundido (como ocorreu neste relato de caso).

O principais achados laboratoriais são a pleocitose com predomínio de células monomorfonucleares⁵ o que diferencia-se dos pacientes com migrânea com e sem aura onde não se observa pleocitose no LCR^{3,14-16}. Entretanto estudos detalhados de Fishman mostraram que podemos encontrar um discreto aumento das células (5 à 15 células monomorfonucleares) até 24 horas após crises severas de migrânea¹⁷.

A pleocitose encontrada na PM está associada a aumento da proteína do LCR e da pressão intracraniana. O número de células no LCR pode variar en-

tre 16 até 350 por mm^3 , sendo 86% delas constituídas por monomorfonucleares. A pressão de abertura oscila entre 100 mm à 400 mm de H_2O , com uma média de 227 mmH_2O . As proteínas totais variam entre 35 à 247 mg/dl com média de 100 mg/dl ⁴. As descrições da literatura não relatam mensurações da pressão intracraniana durante os paroxísmos de dor e durante os períodos assintomáticos. Em nosso estudo medimos a pressão intracraniana durante três momentos (Tabela). Na primeira e na terceira punção lombar, o paciente apresentava-se com cefaléia intensa e com níveis pressóricos intracranianos elevados. Durante o período assintomático o paciente apresentava níveis pressóricos intracranianos normais.

Se por um lado o LCR destes pacientes caracteriza-se por grandes alterações, do outro os exames de imagem, como ressonância magnética, tomografia axial computadorizada e angiografia cerebral mostram-se normais^{4,5}. Pacientes com migrânea que eventualmente realizam angiografia cerebral, podem em conseqüência deste procedimento desenvolver pleocitose (polimorfonucleares)^{18,19}. O eletroencefalograma demonstra alentecimento localizado, compatível com a localização dos sintomas experimentados pelo paciente⁴.

Algumas outras enfermidades podem produzir, cefaléia, pleocitose líquórica e sintomas neurológicos, mimetizando a PM. As principais incluem a doença de Lyme²⁰, neurosífilis²¹, neurobrucelose²², infecções por micoplasma²³, meningite granulomato-

sa²⁴, meningite neoplásica¹⁹, desordens autoimunes do sistema nervoso central²⁵, meningite de Mollaret²⁶ e meningite pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)²⁷. A síndrome autossômica dominante com migrânea recorrente, coma e edema cerebral focal acompanhado de pleocitose e ataxia cerebelar é facilmente diferenciada porque a pleocitose é formada predominantemente por células polimorfonucleares²⁸.

A etiologia e a fisiopatologia são desconhecidas, entretanto a origem infecciosa ou inflamatória tem sido proposta baseada nos sintomas prodrômicos virais e a sua associação de febre e da linfocitose líquórica^{1,6,29-31}. Até o presente momento nenhum germe foi isolado. Sekul descreveu alguns casos de meningite asséptica com ocasional déficit neurológico focal após a administração de altas doses de imunoglobulina intravenosa, sugerindo desta maneira uma ativação humoral do sistema imune e um aumento secundário dos linfócitos do LCR².

Estas hipóteses podem explicar a cefaléia e a linfocitose, porém ainda não explicam os sintomas neurológicos focais. Uma progressão lenta dos déficits em alguns pacientes sugerem que os mecanismos são semelhantes aos encontrados na depressão alastrante de Leão e portanto supostamente similares aos mecanismos envolvidos na aura das migrâneas.

O SPECT em portadores de PM, durante suas crises mostraram uma redução no fluxo sanguíneo ce-

Tabela. Características clínicas e evolução da pressão intracraniana.

	Primeira punção	Segunda punção	Terceira punção
Sintomas neurológicos	Disestesia e hemiparesia dimídio esquerdo; vertigem; disbasia; distasia	assintomático	disestesia e hemiparesia em dimídio esquerdo
Presença de cefaléia	sim	não	sim
Pressão intracraniana	Abertura de 400mm fechamento de 280mm	abertura de 190mm fechamento de 140mm	abertura de 440 mm e fechamento de 320mm
Características do LCR	Límpido	límpido	límpido
Características citológicas	4 hemácias/ mm^3 26 células/ mm^3 98% monomorfo	0 hemácias/ mm^3 32 células/ mm^3 95% monomorfo	3 hemácias/ mm^3 35 células/ mm^3 94% monomorfo
Características bioquímicas	Proteína 64mg/dl e glicose de 72mg/dl	proteína 60mg/dl e glicose de 62mg/dl	proteína 54mg/dl glicose 73 mg/dl
Culturas	Negativa	negativa	negativa
Bacterioscopia VDRL, fungos	Negativa	negativa	negativa
Herpes simples e HIV	Negativa	negativa	negativa

rebral^{29,32}. A utilização do Doppler transcraniano, durante estes mesmos períodos, também demonstrou assimetria na velocidade do fluxo sanguíneo ao nível da artéria cerebral média do lado afetado³³. A demonstração pelo SPECT de verdadeira desordem funcional alastrante, aliada a presença de alterações no EEG, no Doppler e o surgimento de sinais neurológicos progressivos sugerem que os mecanismos envolvidos nesta patologia são muito semelhantes aos da migrânea³⁴.

Apesar de todos os argumentos expostos acima esta patologia não pode ser considerada uma variante da migrânea. Os critérios propostos pela International Headache Society (IHS) não são preenchidos em nenhuma de suas subformas⁸. Além disso diferindo da migrânea, existe um fator causador, transitório, ainda que não identificado. Seguindo as orientações da IHS pacientes que apresentam sintomas sugestivos de migrânea pela primeira vez em estreita relação temporal com um dos distúrbios listados nos grupos 5-11, serão codificados em um destes grupos. Logo pacientes que desenvolvem um novo tipo de cefaléia, incluindo a migrânea, em íntima relação temporal com uma alteração intracraniana não vascular são codificados no grupo 7 (cefaléia associada a distúrbio intracraniano não vascular), dígito 4 (outras doenças inflamatórias não infecciosas) (IHS 7.4)⁸.

O tratamento para esta doença é desnecessário, uma vez que ela é autolimitada. Em seus paroxismos entretanto podem ser usados analgésicos e antieméticos¹. A utilização de medicamentos profiláticos não produz resposta significativa. Uma vez que os mecanismos fisiopatológicos indicam relação com processos autoimunes, a utilização de imunossupressores pode ser uma alternativa.

Neste caso, registramos pela primeira vez, se bem que de forma isolada, que os sintomas algícos e neurológicos focais durante os paroxismos da PM estão relacionados a um aumento da pressão intracraniana. Este aumento poderia traduzir descontrole em outros mecanismos intracerebrais, os quais ainda não são conhecidos. Não podemos concluir, somente com este relato de caso, que o aumento da pressão intracraniana está associado aos sintomas apresentados pelos pacientes portadores de PM. Entretanto esta evidência deve ser melhor investigada a medida que novos casos sejam identificados.

REFERENCIAS

- Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology* 1995;45:1648-1654.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
- Leão AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7:359-390.
- Bartleson JD, Swanson JW, Whisnant JP. A migrainous syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis. *Neurology* 1981;31:1257-1262.
- Walter CT, Grogan WA. Migraine with tardy pleocytosis [letter]. *Neurology* 1986;36:733.
- Martí Massó JF, Obeso JA, Carrera N, de la Puente E. Pseudomigrana con líquido cefalorraquídeo inflamatorio: un síndrome benigno. *Med Clin (Barc)* 1984;83:665-667.
- Day TJ, Knezevic W. Cerebrospinal-fluid abnormalities associated with migraine. *Med J Aust* 1984;141:459-461.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (Suppl 7).
- Olesen J, Cutrer FM. Migraine with aura and its subforms. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds.). *The headaches*. 2. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:345-357.
- Heyck H. Varieties of hemiplegic migraine. *Headache* 1973;12:135-142.
- Bradshaw P, Parsons M. Hemiplegic migraine, a clinical study. *Q J Med* 1965;133:65-85.
- Hosking G. Special forms: variants of migraine in childhood. In Hockaday JM (ed.) *Migraine in childhood*. Boston: Butterworths, 1988:35-53.
- Hockaday JM. Basilar migraine in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1979;21:455-463.
- Kovacs K, Bors L, Tothfalusi L, et al. Cerebrospinal fluid investigations in migraine. *Cephalalgia* 1989;9:53-57.
- Von Storch TJC, Merritt HH. The cerebrospinal fluid during and between attacks of migraine headaches. *Am J Med Sci* 1935;190:226-231.
- Lee CH, Lance JW. Migraine stupor. *Headache* 1977;17:32-38.
- Fishman RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. Philadelphia: Saunders, 1980:323.
- Whitty CWM. Familial hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1953;16:172-177.
- Symonds C. Migrainous variants. *Trans Med Soc Lond* 1951;67:237-250.
- Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-596.
- Lopez de Munain A, Garcia-Arenzana JM, Marti-Masso JF. Luetic meningitis: na atypical form of presentation simulating a pseudomigraine with inflammatory CSF [letter]. *Rev Clin Esp* 1990;187-259.
- Roldan-Montaud A, Jimenez-Jimenez FJ, Zancada F, Molins-Arjona JA, Fernandez-Ballesteros A, Gutierrez Vivas A. Neurobrucellosis mimicking migraine. *Eur Neurol* 1991;31:30-32.
- Dalton M, Newton RW. Aseptic meningitis. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:446-451.
- Robr-Le Floch J, Myers P, Gauthier G. Cerebral ischemic accidents and tuberculous meningitis. *Rev Neurol (Paris)* 1992;148:779-782.
- Feng PH, Cheah PS, Lee YK. Mortality in systemic lupus erythematosus: a 10-year review. *Br Med J* 1973;4:772-774.
- Hermans PE, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. *Am J Med* 1972;52:128-140.
- Hollander H, Stringari S. Human immunodeficiency virus-associated meningitis: clinical course and correlations. *Am J Med* 1987;83:813-816.
- Munte LF, Muller-Vahl H. Familial migraine coma: a case study. *J Neurol* 1990;237:59-61.
- Gómez AF, Canãdilhas J, Marti-Massó JF, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis: a report of 50 cases. *Brain* 1997;120:1105-1113.
- Pascual J. Migraña con pleocitosis: otra enfermedad autoinmune? *Rev Neurol (Barc)* 1995;23:792-793.
- Serrano PJ, Arnal C, Carnero C, Mínguez A, et al. Síndrome de migraña con pleocitosis de LCR: aportación de nuevos casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol (Barc)* 1994;23:756-759.
- Fuentes B, Díez-Tejedor E, Frank A. Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: a spreading depression mechanism? The role of SPECT [letter]. *Headache* 1998;38:324.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Headache* 1997;37:516-518.
- Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117:199-210.