

# Estrabismo recidivante y papiledema asociados a pseudotumor cerebri inducido por minociclina, a propósito de un caso

## *Recurrent strabismus and papilledema associated with minocycline-induced pseudotumor cerebri, a case report*

DURÁN CARRASCO O<sup>1</sup>, ACOSTA ACOSTA B<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ GIL R<sup>1</sup>, PINTO HERRERA MC<sup>1</sup>, HERNÁNDEZ MARRERO D<sup>1</sup>, GIL HERNÁNDEZ MA<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El pseudotumor cerebri (PTC) es una entidad caracterizada por el incremento de la presión intracraneal sin etiología neurológica que lo justifique. Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos frecuentemente empleados en patologías dermatológicas que pueden estar asociados a esta patología.

**Caso Clínico:** Presentamos el caso de una mujer de 18 años que acude urgente aquejando estrabismo en su ojo derecho de 1 mes de evolución, asociado a disminución de agudeza visual (AV) rápidamente progresiva y cefalea. Como antecedentes, ha empezado tratamiento desde hace 2 meses con minociclina, y hace 4 años fue intervenida quirúrgicamente en su ojo derecho por presentar una endotropía alternante de aproximadamente 30 dioptrías prismáticas.

**Discusión:** Los fármacos, entre ellos la minociclina, pueden causar hipertensión intracraneal (HIC). Tras una prueba de imagen y la evaluación del líquido cefalorraquídeo se puede hacer el diagnóstico de pseudotumor cerebri. El edema de papila habitualmente asociado a HIC puede asociarse a estrabismo, que también podría ser debido a la lesión de nervios oculomotores. Sin embargo, también se debe tener en cuenta la posibilidad de recidiva de un trastorno de motilidad ocular preexistente secundario a deterioro sensorial.

**Conclusión:** El estrabismo puede tratarse de una manifestación oftalmológica de un PTC además del papiledema, cuyo manejo a largo plazo puede requerir corrección quirúrgica de la desviación.

**Palabras Claves:** Minociclina, papiledema, pseudotumor cerebri, estrabismo.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

<sup>2</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

Correspondencia:

Durán Carrasco Oswaldo

Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria. Carretera Del Rosario, 145.

38009-Santa Cruz De Tenerife, España.

oswaldurancarrasco@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Pseudotumor cerebri (PTC) is an entity characterized by increased intracranial pressure without any justifiable neurological etiology. Tetracyclines are a group of antibiotics frequently used in dermatological pathologies that may be associated with this pathology.

**Clinical Case:** We present the case of an 18-year-old woman who came to the emergency room suffering from a 1-month evolution strabismus in her right eye, associated with a rapid decrease in visual acuity (VA) and a headache. As a background, she had started treatment with minocycline 2 months before the symptoms, and 4 years ago she underwent surgery on her right eye for presenting an alternating esotropia of approximately 30 prismatic diopters.

**Discussion:** Drugs including minocycline can cause intracranial hypertension (ICH). After an imaging test and evaluation of the cerebrospinal fluid, the diagnosis of pseudotumor cerebri can be made. The papilledema usually associated with ICH can be associated with strabismus, which could be due to injury of the oculomotor nerves. However, the possibility of recurrence of a pre-existing ocular motility disorder secondary to sensory impairment should also be considered.

**Conclusion:** Strabismus can be an ophthalmological manifestation of a PTC in addition to papilledema, whose long-term management may require surgical correction of the deviation.

**Key words:** Minocycline, papilledema, pseudotumor cerebri, strabismus.

## INTRODUCCIÓN

El pseudotumor cerebri (PTC) es una entidad caracterizada por el incremento de la presión intracraneal (PIC) sin etiología neurológica que lo justifique y con líquido cefalorraquídeo (LCR) de características bioquímicas normales (1). Esta entidad es característica en pacientes jóvenes, apareciendo clásicamente durante la adolescencia, se presenta hasta 2,7 veces más frecuentemente en mujeres, y típicamente se trata de pacientes con sobrepeso. Tiene una prevalencia de 0,9 casos/100.000 habitantes a nivel mundial (2).

Por lo general los pacientes consultan por cefalea de frecuencia e intensidad variables y por alteraciones visuales. Entre estas últimas destaca el papiledema, usualmente de carácter autolimitado, pudiendo ocasionalmente dejar secuelas permanentes en la agudeza visual (AV) y el campo visual (CV) (3). Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos frecuentemente empleados en patologías dermatológicas de gran prevalencia, como el acné o la rosácea y pueden elevar el riesgo de PTC y papiledema (4).

En 1978 se describió el primer caso de PTC asociado a la ingesta de minociclina en el que el papiledema formaba parte clave del cuadro clínico descrito; desde entonces es una

patología para tener en consideración de frente a un paciente joven con alteración visual y de motilidad ocular de aparición aguda (5,6).

## CASO CLÍNICO

Nos encontramos frente al caso de una mujer de 18 años que acude a urgencias de nuestro centro refiriendo «desviación de ojo derecho» (OD) de un mes de evolución, acompañado de cefaleas de intensidad variable. Como antecedentes personales destaca la existencia de hipotiroidismo y acné, en tratamiento con minociclina desde hace dos meses aproximadamente.

Entre sus antecedentes oftalmológicos, la paciente se encuentra en seguimiento desde los 12 años, por endotropía (ET) alternante parcialmente acomodativa de 30 dioptrías prismáticas (Dp) tanto de lejos como de cerca, con dominancia de ojo izquierdo (OI), con versiones y ducciones normales en ambos ojos (AO). Inicialmente la mejor agudeza visual corregida (MAVC) es de 0,8 en OD y 1 en OI en escala decimal (Snellen), presentando una ligera ambliopía de OD sin anisometropía relevante.

Tras dos años de seguimiento y, ante la negativa familiar al tratamiento quirúrgico,



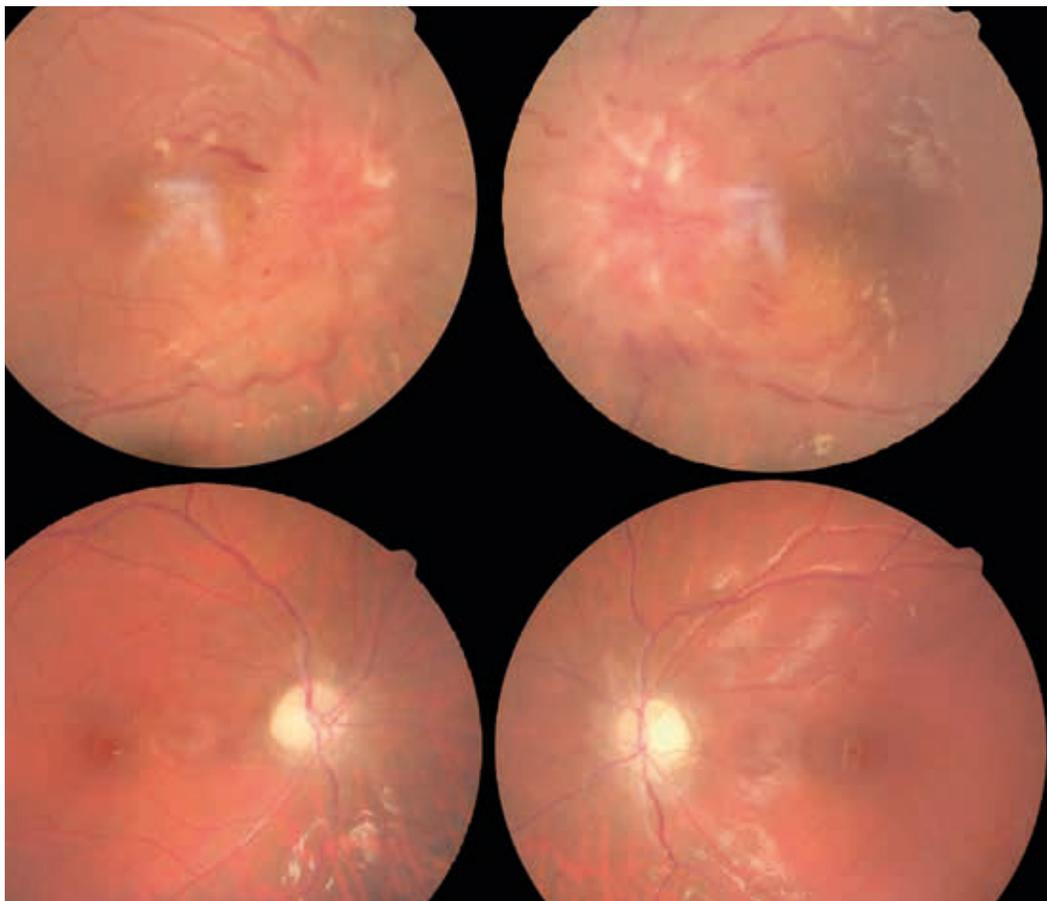
*Fig. 1: Motilidad externa al inicio del cuadro de PTC: se aprecia ligero estrechamiento de hendidura palpebral probablemente secundario a intervención quirúrgica previa, con ET de aproximadamente 30 Dp en PPM.*

se realizó inyección de toxina botulínica en ambos rectos mediales (RM), obteniendo una mejoría parcial de la desviación (18 Dp lejos; 30 Dp cerca). Dos años más tarde, se realiza retroceso de RM de 4 mm y resección de recto lateral (RL) de 8 mm de OD, alcanzándose ortotropía relativa en posición primaria de la mirada (PPM).

En el momento de la consulta urgente la paciente presenta una MAVC de 0,1 en OD y 0,5 en OI (Snellen), con un defecto pupilar aferente relativo (DPAR) sutil en OD, y ET de 30 Dp OD sin limitación de versiones ni duciones (fig. 1). En el fondo de ojo se observa importante edema de papila bilateral asociado a hemorragias en astilla y estrella macular en proceso de formación (fig. 2). La Tomografía de coherencia óptica (OCT) muestra un

importante engrosamiento de la capa de fibras nerviosas de retina (CFNR) y en el ojo izquierdo se puede intuir fluido subretiniano que se dirige al haz papilo-macular (fig. 3).

Se efectuó una tomografía axial computarizada (TAC) y una resonancia magnética (RMN) cerebral de manera urgente, con resultado normal. Posteriormente se lleva a cabo una punción lumbar (PL) por parte del servicio de neurología, en la que se observa un LCR de características bioquímicas normales con presión de salida de 50 cm H<sub>2</sub>O. Con este cuadro se diagnostica a la paciente de PTC; posiblemente secundario a minociclina, por lo que se decide la inmediata suspensión del tratamiento antibiótico e instaurar tratamiento con acetazolamida 250 mg cada 8 horas por vía oral.



*Fig. 2: Fundoscopia: En la parte alta de la figura podemos observar el gran edema de papila bilateral, las hemorragias peripapilares y una incipiente estrella macular. En la parte inferior se aprecia la atrofia papilar con la resolución de las hemorragias y estrellas maculares.*

Tras 12 meses de seguimiento desde el debut del PTC, la paciente se mantiene en tratamiento con acetazolamida oral (250 mg cada 8 horas al inicio y posteriormente 250 mg cada 12 horas). En la última exploración la MAVC ha mejorado hasta 0,6 OD y 0,8 (Snellen); prospectivamente, en la exploración de la motilidad ocular externa (MOE) persiste una ET de OD de 30 Dp de desviación (lejos y cerca).

Una vez que evidenciamos una desviación estable durante un año de seguimiento, sin mostrar mejoría durante este tiempo y sin modificarse con su corrección óptica, se decidió realizar una nueva intervención quirúrgica para la corrección del estrabismo descrito. La técnica quirúrgica consistió en el retroceso de 4 mm del recto medial del OI y una resección de 7 mm del recto lateral del mismo ojo.

Un mes después de la cirugía la paciente presenta ortotropía en PPM, y una endoforia residual de 2 Dp de cerca, al disociar (fig. 4). Independientemente de la mejoría en cuanto

a la AV, el fondo de ojo muestra una evidente atrofia papilar (fig. 2), la secuela funcional bilateral asociada a dicha atrofia se puede observar como un defecto difuso de campo visual (fig. 5).

## DISCUSIÓN

Aunque la fisiopatología del PTC aún no está del todo aclarada, se cree que pueden reducir la absorción del LCR a nivel de las vellosidades aracnoideas por un posible efecto sobre el monofostato de adenosina cíclico (AMPC) (7).

La causa más frecuente de PTC es la idiopática, aunque la obesidad y el aumento reciente de peso se han relacionado comúnmente con la aparición del PTC. Esta entidad también puede presentarse de manera secundaria a síndromes congénitos, déficits nutricionales, cuadros autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido,

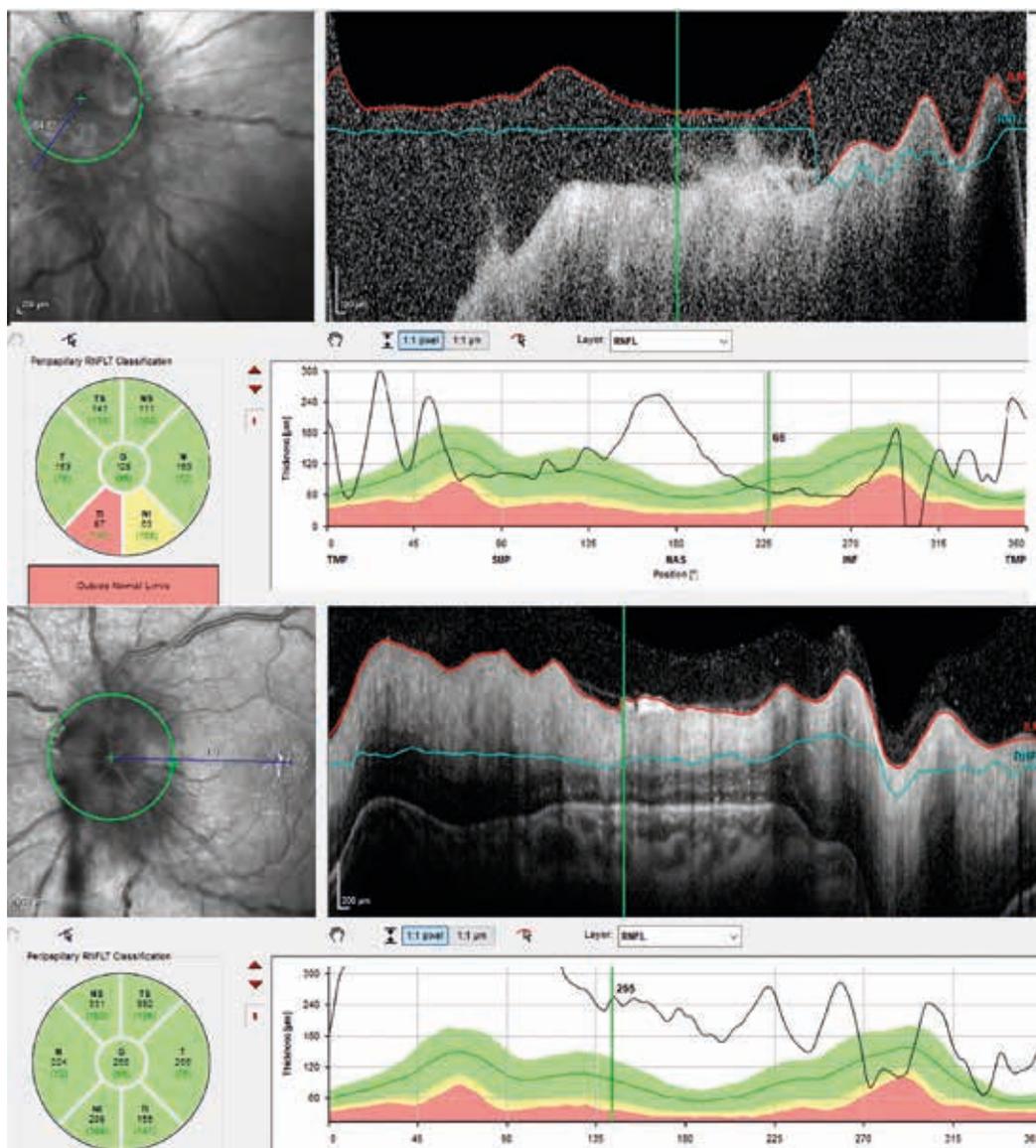


Fig. 3: OCT de CFNR al momento del diagnóstico inicial que muestra el gran engrosamiento de capa de fibras nerviosas que presentaba la paciente en ese momento.

enfermedad de Addison entre otros). Gran cantidad de fármacos han sido relacionados con PTC, tales como ciclosporina, hormona del crecimiento, vitamina A, isotretinoína, anticoncepción oral, sulfonamidas, gentamicina y tetraciclinas, como ocurre en nuestro caso clínico (8). Respecto a la asociación entre el inicio de tratamiento y la presentación clínica, Kesler y col. (9) encontraron una media de 2,7 meses desde el inicio del tratamiento hasta el comienzo de la clínica de HTIC, período similar al que presenta nuestra paciente.

El diagnóstico del PTC es principalmente clínico. Los síntomas más frecuentes en el PTC son la cefalea (75%) y la disminución

de AV, siendo ambos el motivo más frecuente de consulta, como ocurre en nuestro caso clínico. La diplopía está presente hasta en un 41% de los casos (10,11), y está habitualmente asociada a parálisis del VI par craneal o a la descompensación de una foria o microtropía preexistente, hallazgo evidenciado en nuestra paciente al haber sido intervenida de estrabismo previamente. Ocasionalmente se han encontrado síntomas neurológicos descritos como «ictus-like» o incluso cabe la posibilidad de desarrollar PTC de manera asintomática (10%) (12).

Si consideramos que el signo más destacable es el edema de papila (unilateral o, más



Fig. 4: Motilidad externa después de la última intervención quirúrgica y tras mejoría del papiledema secundario al PTC: se aprecia ligero estrechamiento de hendidura palpebral probablemente secundario a intervención quirúrgica previa, y ortoforia relativa en PPM.

frecuentemente, bilateral) acompañado de edema macular, asociado a exudados algodonosos y hemorragias en astilla, el oftalmólogo tiene un papel clave en el diagnóstico de esta entidad y es el responsable de dirigir al paciente hacia la terapéutica definitiva (13).

Ante la sospecha de HTIC, deben realizarse pruebas de imagen a nivel cerebral, ya sea una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RMN) con el fin de descartar la existencia de patología tumoral u ocupante de espacio y valorar la posibilidad de una trombosis de senos venosos a nivel cerebral. Las pruebas de imagen suelen ser normales en la mayoría de los casos, tal como ocurrió con nuestra paciente, sin embargo, se pueden observar signos indirectos que orienten a un pseudotumor cerebri como son: La

silla turca vacía, el aumento del espacio subaracnoideo, y ocasionalmente la presencia de una malformación de Chiari tipo I (14).

Una vez se descarta la existencia de masas cerebrales debe efectuarse una PL, con determinación de presión de salida de LCR, así como estudio de las características bioquímicas del líquido y serología para descartar patología infecciosa del sistema nervioso central. El LCR debe presentar características bioquímicas normales, con una presión de salida superior a 20 cm H<sub>2</sub>O. En nuestra paciente la presión de salida estaba claramente elevada (50 cm H<sub>2</sub>O) y las características bioquímicas anodinas tal cual lo describen los *Criterios de Dandy modificados* (fig. 6) (15).

El tratamiento consiste en suspender el fármaco causal y utilizar inhibidores de la an-

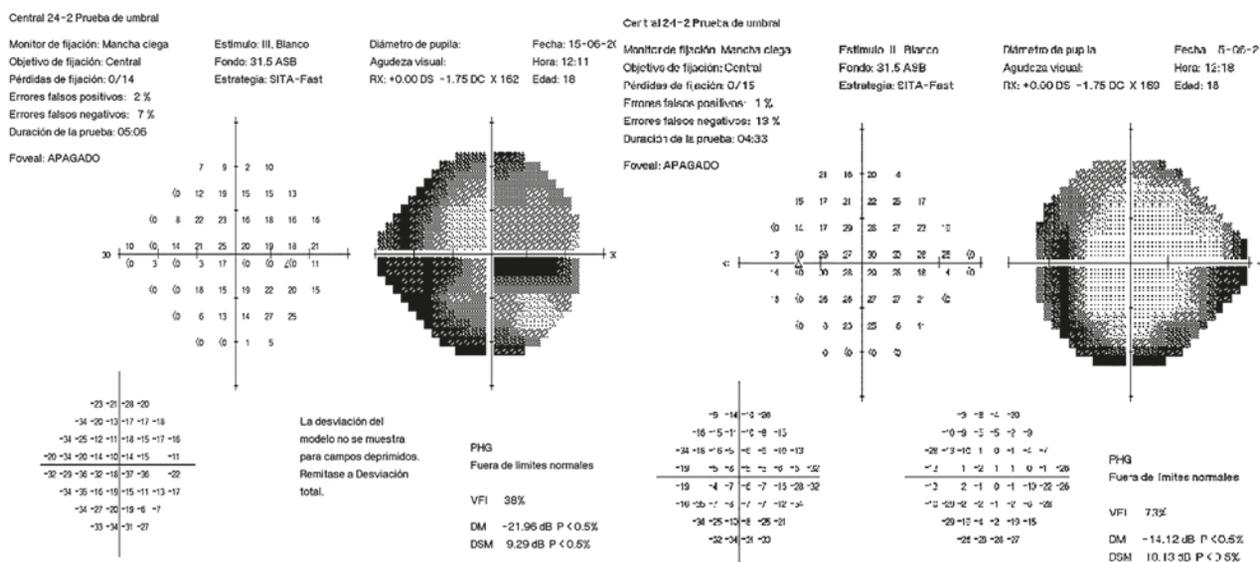


Fig. 5: Campimetría Humphrey: se observa defecto difuso de predominio periférico mayor en ojo derecho, como consecuencia de la atrofia papilar residual

hidrasa carbónica como primera elección (16) habitualmente por vía oral iniciando con dosis de 250 a 500 mg cada 12 horas de forma ascendentes hasta un máximo de 4 g al día. En el caso de nuestra paciente se administró acetazolamida en dosis de 250 mg cada 8 horas de forma inicial y posteriormente se redujo a 250 mg cada 12 horas, siempre por vía oral. Los efectos secundarios tales como diarrea, vómitos, disgeusia, parestesias entre otros, se vuelven intolerables en torno a una dosis de 1,5 g al día. El topiramato se ha utilizado en el manejo de las cefaleas con una dosis de 25-50 mg dos veces al día (17). Los corticoides han sido empleados en casos en los que no se ha tenido respuesta con el tratamiento mencionado, pero han sido descritos de forma contradictoria como causantes de PTC por algunos autores (12). Como último recurso, ante la falta de respuesta al tratamiento médico, puede ser necesaria la cirugía (17).

Postulamos que mientras la minociclina no se reinicie, es poco probable que se presenten recidivas del edema de papila en el caso de nuestra paciente, puesto que se ha visto que éstas se presentan principalmente

durante el primer año después del diagnóstico, sin embargo, es posible que el defecto a nivel de la campimetría se mantenga, pues la literatura sugiere que dichos cambios son posibles hasta en un 41% de los casos, asociando hasta en un 25% de los pacientes una desviación media igual o mayor a -5 dB en los campos visuales subsiguientes (12,17).

## CONCLUSIÓN

Frente a un caso de recidiva súbita de estrabismo, es esencial la realización de una anamnesis completa, así como un examen oftalmológico exhaustivo del paciente pues el diagnóstico y tratamiento en este tipo de casos empieza en nuestra consulta. Además, cabe recordar que, aunque el papiledema es la principal manifestación oftalmológica de un PTC, la alteración de la motilidad ocular externa es una posibilidad que debe tenerse en cuenta dentro de la clínica de dicha entidad, con un probable antecedente de estrabismo asociado, y la potencial necesidad de una nueva intervención.

### Criterios diagnósticos de Dandy modificados

Clínica de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, pérdidas de visión transitorias, edema de papila).
Ausencia de signos de focalidad neurológica, salvo la parálisis uni o bilateral de vi par craneal.
Aumento de la presión del LCR con composición química y citológica normal.
Ventrículos simétricos de tamaño normal o pequeño inicialmente valorados con actualmente con tomografía

Fig. 6: Criterios diagnósticos de Dandy modificados para el diagnóstico de HTIC idiopática o PTC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Phillips PH. Pediatric pseudotumor cerebri. *Int Ophthalmol Clin.* 2012 Summer; 52(3): 51-9.
2. Gordon K. Pediatric pseudotumor cerebri: descriptive epidemiology. *Can J Neurol Sci.* 1997 Aug; 24(3): 219-21.
3. Altinbas A, Hoogstede HA, Bakker SL. Intracraniale hypertensie met ernstige en blijvende visusdaling en gezichtsvelduitval na gebruik van orale tetracycline [Intracranial hypertension with severe and irreversible reduced acuity and impaired visual fields after oral tetracycline]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Aug 20; 149(34): 1908-12.
4. Monaco F, Agnetti V, Mutani R. Benign intracranial hypertension after minocycline therapy. *Eur Neurol.* 1978; 17(1): 48-9.
5. Giles CL, Soble AR. Intracranial hypertension and tetracycline therapy. *Am J Ophthalmol.* 1971 Nov; 72(5): 981-2.
6. Eldweik L, McClelland C, Stein JD, Blachley TS, Lee MS. Association between cycline antibiotic and development of pseudotumor cerebri syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug; 81(2): 456-462. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.041.
7. Dominic MR. Adverse Reactions Induced by Minocycline: A Review of Literature. *Curr Drug Saf.* 2021 Jan 19.
8. Betancourt-Fursow de Jiménez YM, Jiménez-Betancourt CS, Jiménez-Leon JC. Pseudotumor cerebral pediátrico [Paediatric pseudotumour cerebri]. *Rev Neurol.* 2006 Apr 10; 42.
9. Kesler A, Goldhammer Y, Hadayer A, Pianka P. The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy. *Acta Neurol Scand.* 2004 Dec; 110(6): 408-11.
10. Müller, Gilardoni, Capone Mori, Thali, Bucher, Zöhrer, Koehler. minocycline-induced pseudotumor cerebri. a case report and literature review. *BMJ.* 2017; 10,1136.
11. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, Digre KB, Dotan SA, Musson KH, Eggenberger ER. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1998 Jul; 126(1): 116-21.
12. Thurtell MJ, Newman NJ, Bioussé V. Visual loss without papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol.* 2010 Mar; 30(1): 96-8.
13. J Rodríguez Pupo, Y Díaz Rojas, Y Rojas Rodríguez, E Núñez Arias, A García Gómez Hipertensión intracranial idiopática: principales aspectos neurofisiológicos, diagnósticos y terapéuticos, *CCM.* 2015; 1560-4381.
14. Orssaud C, Dureau P, Zerah M, Cinalli G, Sainte Rose C, Kahn AP, Dufier JL. L'hypertension intracrânienne bénigne de l'enfant [Benign childhood intracranial hypertension]. *J Fr Ophtalmol.* 2001 Jan; 24(1): 54-9.
15. Burkett JG, Ailani J. An Up to Date Review of Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 May 2; 18(6): 33.
16. Mollan SP, Ali F, Hassan-Smith G, Botfield H, Friedman DI, Sinclair AJ. Evolving evidence in adult idiopathic intracranial hypertension: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Sep; 87(9): 982-92.
17. González Gili LO, Buffone IR, Carrara LE, Coto MB, Fortunatti EA, Dejtera M, García Elliot MF, Giacone A, Luncio AC, Masnicoff SD, Oviedo Crosta MB, Parroua M, Romano M. Pseudotumor cerebral secundario al consumo de minociclina en un paciente pediátrico [Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient]. *Arch Argent Pediatr.* 2016 Apr; 114(2): e78-83.