

Leucoencefalopatía posterior reversible. Presentación de dos casos

LUCÍA V. FERNÁNDEZ,^{*†} ARNOLDO GROSMAN,^{*†} JORGE URMAN,^{**}
GABRIELA URMAN,^{**} SOLEDAD CORSO,[†] MAIA LEIVI,[†] ANGÉLICA DE LUQUE^{##}

* Carrera de Especialista en Pediatría, Universidad de Buenos Aires

Hospital Español de Buenos Aires

** Carrera de Especialista en Pediatría, Universidad Maimónides

† División de Pediatría y Neonatología, Hospital Español de Buenos Aires

Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Español de Buenos Aires

Correspondencia:

Dra. Lucía V. Fernández

lufernandez08@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Introducción

La atención de pacientes pediátricos con enfermedades oncohematológicas representa un desafío para los médicos asistenciales, entre otras razones por la variedad de las complicaciones que pueden surgir, ya sea como parte de la patología de base o asociadas a su tratamiento.

Se describe al síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR) como una entidad clínico-radiológica secundaria a diversas causas, entre ellas, la encefalopatía hipertensiva, la preeclampsia y el tratamiento inmunosupresor.¹⁻³ Clínicamente se caracteriza por cefaleas, náuseas, vómitos y convulsiones²⁻⁴ e imágenes compatibles con edema a predominio posterior⁴ en la resonancia magnética (RM) de cerebro. El curso clínico es variable y oscila entre la completa resolución clínica y de las imágenes, y la progresión a isquemia, infarto masivo y muerte.

A pesar de que no se conoce el mecanismo fisiopatológico responsable, se sugiere la participación de un daño axonal directo, desmielinización, alteraciones vasculares, déficit de folato y pérdida de la autorregulación cerebral, y se reconocen como factores de riesgo a los cuadros que impliquen retención de fluidos (sobrecarga de líquidos, tensión arterial un 25% por encima del percentil 50 para la edad y la talla, insuficiencia renal, tratamiento con corticoides, puerperio). En los casos de LEPR relacionados con toxicidad por tratamientos inmunosupresores, se ha identificado al metotrexato como uno de los principales agentes responsables. Los factores predisponentes comunicados son la falta en la hiperhidratación y alcaliniza-

ción urinaria necesaria para la administración de este fármaco, el uso inadecuado de leucovorina de rescate y la coadministración de otros agentes antineoplásicos. Sin embargo, el desarrollo de LEPR no se relaciona con la vía de administración ni con los niveles de los fármacos. La exposición previa a la droga no parece tener un efecto protector.^{4,5}

Este síndrome, pese a no ser tan frecuente en la práctica clínica, debe incluirse como diagnóstico diferencial ante la aparición de síntomas compatibles.⁶

Durante los tratamientos quimioterapéuticos, se han descrito complicaciones frecuentes en el sistema nervioso central que requieren una rápida detección y un tratamiento apropiado para evitar daños permanentes.⁷

Presentamos dos casos clínicos atendidos en la División de Pediatría y Neonatología del Hospital Español de Buenos Aires, que corresponden a pacientes bajo tratamiento quimioterapéutico.

Caso clínico 1

Niña de 12 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de tipo B, de alto riesgo, que recibía tratamiento quimioterapéutico. Había sufrido un episodio de insuficiencia renal aguda secundaria a toxicidad por antibióticos.

La paciente se internó para pasaje de quimioterapia correspondiente al quinto bloque RA3-GATLA consistente en etopósido, L-asparaginasa por 5 días y tratamiento intratecal con citarabina y metotrexato. A los 5 días de haber recibido el bloque, sufrió un cuadro de comienzo brusco caracterizado por vómitos y

cefalea frontal intensa, seguido de tres episodios convulsivos de tipo tónico-clónico generalizado de menos de 2 minutos de duración cada uno, con recuperación de la conciencia y período posictal breve. Al momento del examen clínico, no tenía signos de toxiinfección sistémica y los registros de tensión arterial estaban dentro de los límites para la edad. Los resultados de los análisis de laboratorio (hemograma, fórmula leucocitaria, plaquetas, ionograma, función renal, calcio, fósforo, magnesio, proteína C reactiva) estaban dentro de los límites normales y una tomografía computarizada de cerebro no mostró hallazgos destacables. Se inició tratamiento anticonvulsivante y se decidió su pase a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos para continuar la monitorización. Allí no se repitieron

los episodios convulsivos. Las cefaleas de tipo opresivo a predominio frontal persistieron. Se realizó una RM de cerebro que evidenció múltiples lesiones en parche, difusas supratentoriales e infratentoriales con afectación de la sustancia blanca profunda y el cuerpo calloso, hiperintensas en FLAIR y T2 a predominio occipital subcortical. Se apreció atrofia en el parénquima cerebral (Figura 1). Además, se efectuó una polisomnografía cuyo resultado fue normal. La paciente evolucionó favorablemente sin sufrir nuevos episodios convulsivos, por lo que se decidió su pase a Sala y se continuó el tratamiento anticonvulsivante. A los 10 días del episodio, se realizó una RM de control que reveló la remisión parcial de las lesiones en todos los cortes (Figura 2). El diagnóstico final fue LEPR.

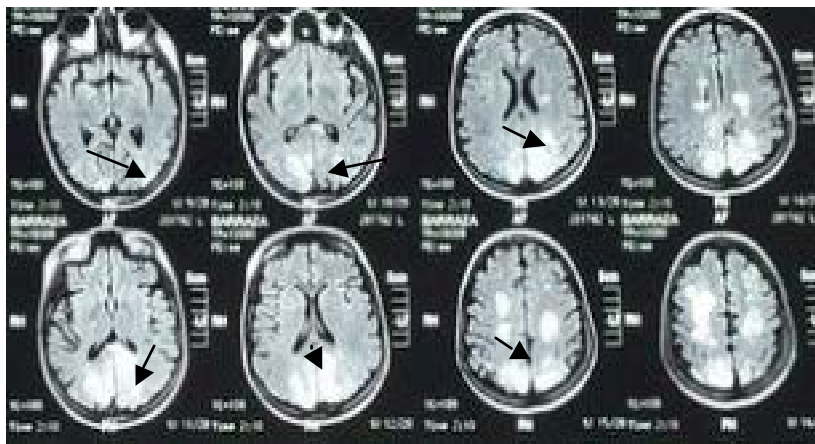


Figura 1. Resonancia magnética de cerebro en cortes axiales. Se observan lesiones hiperintensas a predominio de subcorticales en secuencias FLAIR, en ambas regiones occipitales, parietales y frontales, sugestivas de edema.



Figura 2. Resonancia magnética de cerebro en cortes axiales, secuencias T2 y FLAIR. Imagen de control a los 10 días del episodio. Se observan imágenes sugerentes de leucoencefalopatía posterior reversible con disminución de los hallazgos descritos en las primeras imágenes tomadas.

Caso clínico 2

Varón de 5 años de edad con linfoma de Burkitt diagnosticado por biopsia de intestino, luego de presentar un cuadro de invaginación intestinal secundaria.

Se internó para recibir el segundo ciclo de quimioterapia consistente en vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina endovenosa, y metotrexato intratecal. A los 15 días de la infusión, tuvo un cuadro de cefalea, náuseas e hipertensión a lo que se agregó una crisis de ausencia e hipotonía y, posteriormente, una convulsión tónico-clónica generalizada.

Los resultados de los análisis de laboratorio fueron normales; la tomografía computarizada cerebral no mostró signos de sangrado activo y la punción lumbar con examen citoquímico arrojó resultados normales, virología negativa y cultivo negativo. Los controles de la tensión arterial fueron normales para la edad durante toda la internación. Además, se efectuaron una polisomnografía, cuyo resultado fue normal, y una RM de cerebro que mostró imágenes occipitales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, en la sustancia blanca cortico-subcortical de ambas regiones parieto-occipitales. También, se informaron lesiones

focales en la sustancia blanca, cortico-subcortical del lóbulo parietal derecho, que no restringían con técnica de difusión, ni presentaron refuerzo luego del contraste endovenoso (Figuras 3, 4 y 5).

Se inició tratamiento anticonvulsivante, el paciente permaneció internado en la Sala de Pediatría sin sufrir nuevos episodios. La evolución clínica favorable sumada a las imágenes descritas en la RM llevaron al diagnóstico final de LEPR.

Discusión y Conclusiones

Presentamos dos pacientes pediátricos de edad y sexo diferentes, y distinta patología de base, que sufrieron una complicación neurológica poco frecuente, LEPR, en distintos momentos de su tratamiento con metotrexato.⁸ En ambos casos, al igual que lo reportado por otros autores, el comienzo del cuadro neurológico fue súbito y se caracterizó por cefalea seguida de convulsiones con buena respuesta al tratamiento sintomático.⁹ Dentro de los diagnósticos diferenciales, se descartaron causas metabólicas, vasculares e infecciosas de LEPR. Se realizaron RM que mostraron, en ambos casos, lesiones compatibles con dicha encefalopatía. La evolución clínica de los pacientes fue

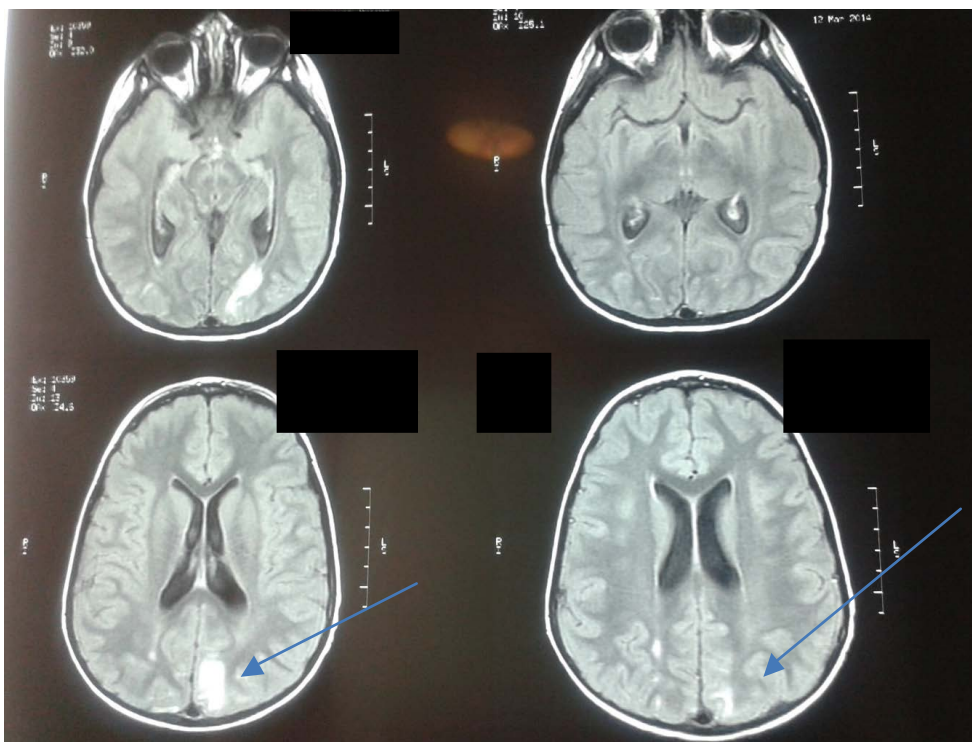


Figura 3. Resonancia magnética de cerebro, secuencias FLAIR. En los cortes axiales, se identifica una señal hiperintensa en la región subcortical occipital bilateral a predominio izquierdo, que sugiere edema.

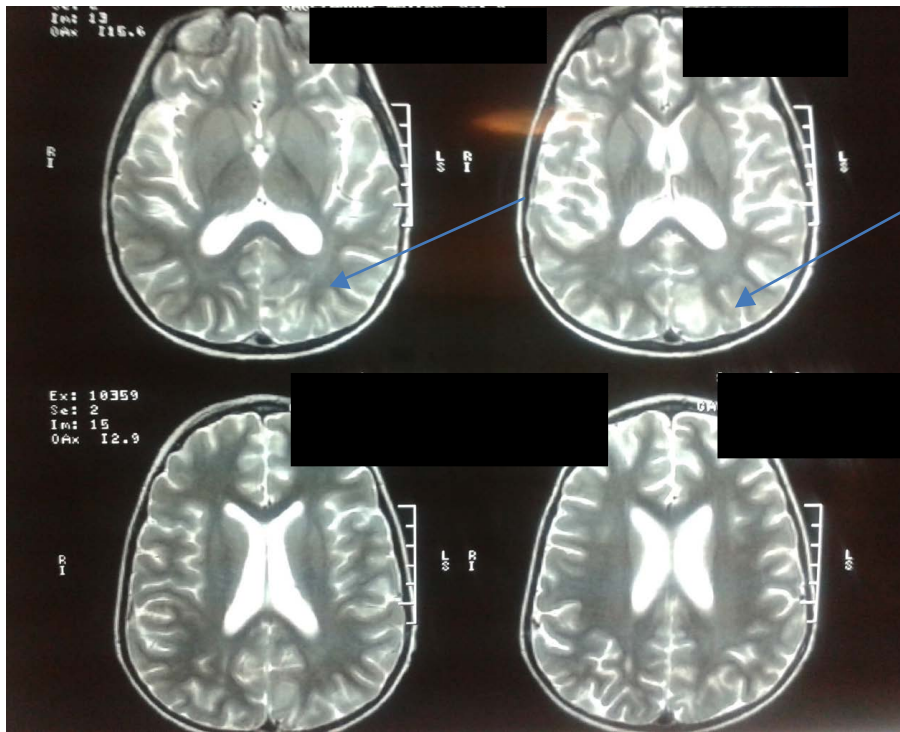


Figura 4. Resonancia magnética de cerebro, cortes axiales, secuencias T2. Señal hiperintensa a nivel subcortical occipital en paciente con leucoencefalopatía posterior reversible.



Figura 5. Resonancia magnética de cerebro, cortes axiales, secuencias T2. Señal hiperintensa en la sustancia blanca subcortical, en la región occipital izquierda de lesión focal de aspecto nodular en la sustancia blanca que no restringe con técnica de difusión, tampoco refuerzan luego del contraste endovenoso, compatibles con leucoencefalopatía posterior reversible.

favorable, y ambos continuaron con su tratamiento quimioterapéutico que incluyó la nueva administración de metotrexato, sin reaparición del cuadro. Si bien, en el segundo caso, no se efectuó una RM de control, los hallazgos de la primera RM y el cuadro clínico sugirieron firmemente el diagnóstico de LEPR.

No existen dudas de la eficacia de los distintos esquemas de quimioterapia para el tratamiento de leucemias y tumores sólidos en pediatría. Dentro del amplio espectro de efectos adversos relacionados con la administración de estos fármacos, se han reconocido distintas entidades neurológicas entre las que se encuentra la LEPR. Aunque, en la mayoría de los casos publicados, aparece como una entidad reversible sin secuelas permanentes a largo plazo, hay reportes de casos con lesiones irreversibles y hasta mortales;³ de ahí, la importancia de su reconocimiento. En nuestra experiencia, la aparición del primer caso hizo posible realizar un diagnóstico más rápido y eficaz ante la aparición de los síntomas en el segundo caso.

Como los síntomas suelen resolver, en forma espontánea, sin secuelas y el riesgo de recurrencia es bajo, la administración futura de metotrexato, incluso en altas dosis, no está contraindicada.¹⁰

Bibliografía

1. Patel A, Ayto R, MacDonald D. Posterior reversible encephalopathy after intrathecal methotrexate therapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2013; 161(5): 607.
2. Alurralde AM, Di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso clínico y revisión de fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38 (6): 541-544.
3. Hernández Ch, Núñez AF, Meza TL, Escobar RH, Barriga FC, Huete IL. Leucoencefalopatía reversible posterior: cuatro casos clínicos. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 93-98.
4. Parasole R, Petruzzello F, Mena G, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(6): 1063-1071.
5. Incecik F, Herguner M, Altunbasak S. Evaluation of nine children with reversible posterior encephalopathy syndrome. *Neurology India* 2009; 57 (4): 475-478.
6. Caminero AB. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Neurología* 2005; 20(7): 327-331.
7. Terry AN, Hemphill JC, Aminoff MJ, Wilterdink JL. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. En: UpToDate post, Last Literature Review Version 18.3: Consulta: septiembre de 2010. www.uptodate.com.
8. Hinchey J, Chaves C, Apiggnani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *New Eng J Med* 1996; 334(8): 493-500.
9. De Havenon A, Joos Z, Longenecker L, Shah L, Ansari S, Digre K. Posterior reversible encephalopathy with spinal cord involvement. *Neurology* 2014; 83: 2002-2006.
10. García Hernández C, Rey Galán A, Concha Torre M, Los Arcos Solas J, Mayordomo C. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexate intratecal. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León* 2012; 52(219): 37-42.