

160

NEUROTOXICIDAD FATAL POR METOTREXATO.



Hospital de Pediatría
Garrahan



HOSPITAL BRITANICO
DE BUENOS AIRES

160

NEUROTOXICIDAD FATAL POR METOTREXATO.

Angela Maria CABRA ALVARADO₁
Carlos Adrian RUGILO₂

1. Jefe de Residentes del servicio de Diagnóstico por imágenes del Hospital Británico de Buenos Aires.

2. Jefe del servicio de Resonancia del Hospital Garrahan de Buenos Aires y Médico Staff del servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina.

.

160

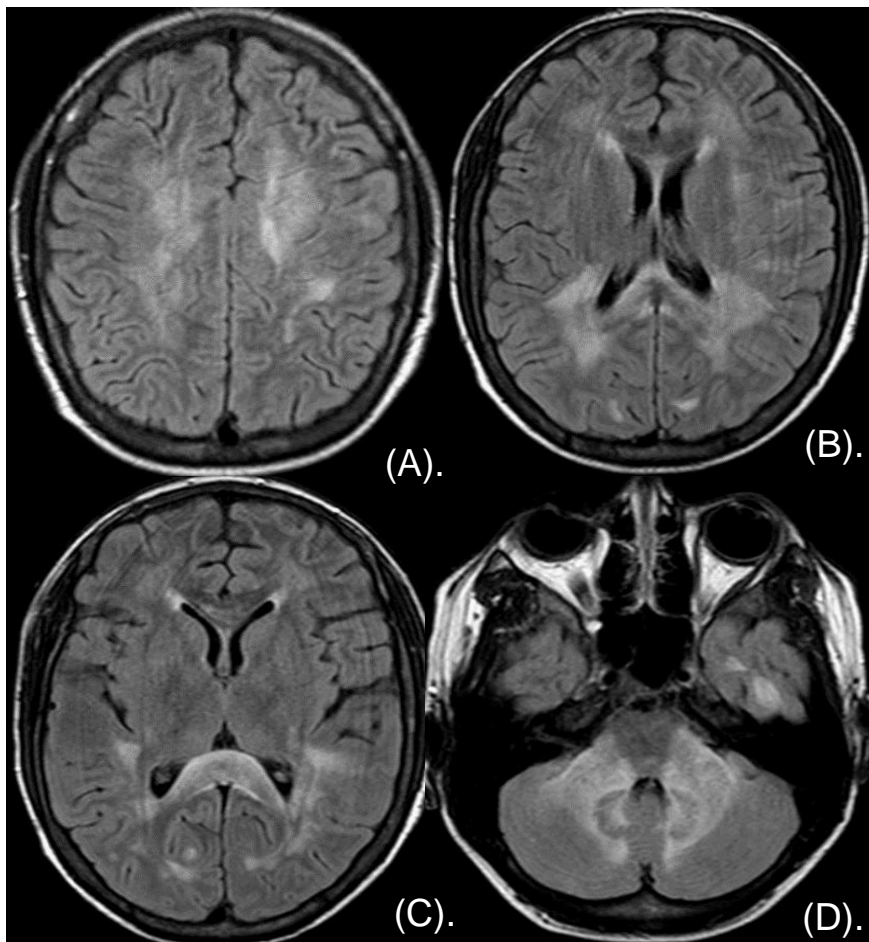
NEUROTOXICIDAD FATAL POR METOTREXATO.

Presentación del caso:

Varón de 16 años, antecedente de leucemia linfoblástica aguda (LLA), en tratamiento quimioterápico con metotrexato (MTX) intratecal, tras realizar cuatro ciclos presenta una convulsión tónica clónica asociada a afasia, ataxia y midriasis. Se le realizó punción lumbar con resultados normales, descartando etiología infecciosa. Durante su evolución y 24 horas después el paciente presenta postura de descerebración (extensión rígida de todas las extremidades con rotación interna, dedos de los pies flexionados hacia abajo, la cabeza y el cuello hacia atrás), indicando lesión neurológica grave por lo que el paciente queda en cuidados paliativos, ocurriendo su deceso una semana después.

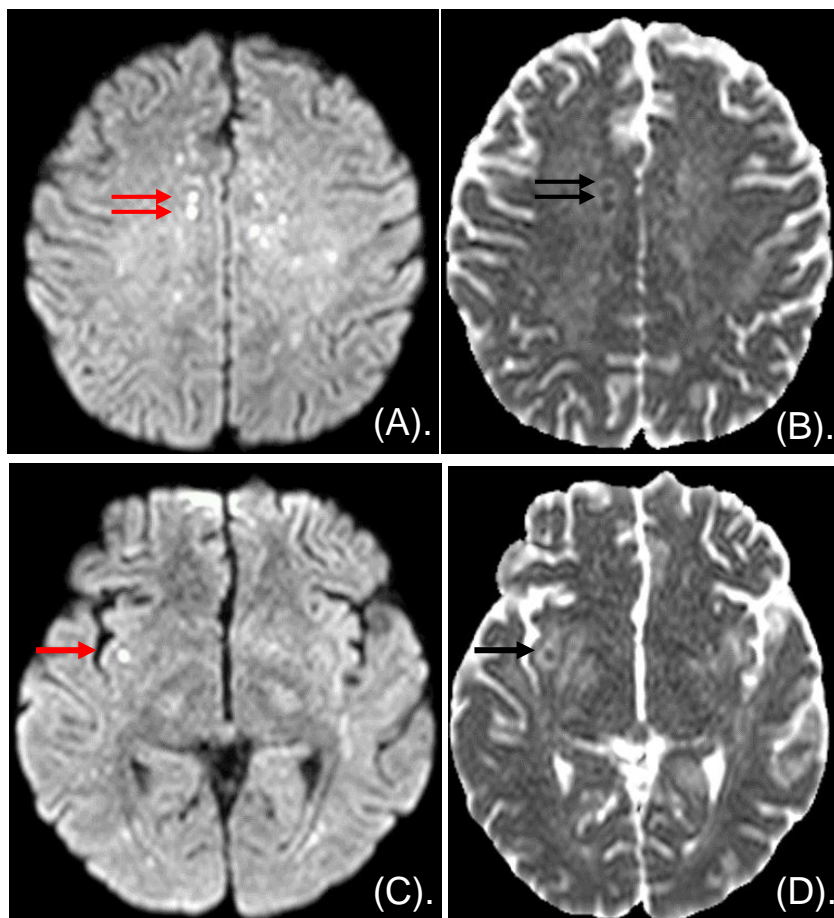
Resonancia magnética (RM) de Cerebro :

160



Cortes axiales en secuencia ponderada en recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR). Se observan imágenes hiperintensas configurando un patrón confluyente, bilateral y simétrico, afectando la sustancia blanca bihemisférica con mayor afectación en centros semiovais (A), periventricular (B), esplenio del cuerpo calloso (C) y ambos hemisferios cerebelosos (D).

160



Corte axiales en secuencia de difusión DWI (A y C) y en el mapa de coeficiente de difusión aparente ADC (B y D). En la sustancia blanca se observaron imágenes puntiformes hiperintensas en DWI (flechas rojas) e hipointensas en ADC (flechas negras); atribuible a restricción al movimiento de las moléculas de agua por leucoencefalopatía tóxica aguda

Discusión:

Actualmente la administración intratecal de metotrexato es el tratamiento profiláctico de elección en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda; se utiliza para prevenir y tratar el compromiso del sistema nervioso central; sin embargo entre los efectos adversos del MTX se encuentra la neurotoxicidad, dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar leucoencefalopatía por MTX se encuentran edad temprana, dosis alta, vía intratecal y asociación con la radiación craneal; asimismo se ha encontrado que está directamente relacionada con dosis de quimioterapia, tiempo de exposición e inclusive hay estudios que mencionan una base genética del paciente con mutaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima implicada en el metabolismo del folato.

160

Las manifestaciones clínicas

asociadas son variables:

1. Encefalopatía aguda (48 horas posterior a MTX): cefalea, emesis, afasia, hemiparesia y convulsiones.
2. Encefalopatía subaguda (5-14 días posterior a MTX): confusión, déficit neurológicos focales, hemiparesia, alteraciones del lenguaje, visión borrosa, convulsiones.
3. Encefalopatía crónica: (meses a años) demencia progresiva, ataxia, hemiparesia, convulsiones, deterioro cognitivo, cuadriparesia espástica y coma; siendo esta última irreversible en la mayoría de los casos.

Fisiopatología:

- El MTX es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR),

160

altera la síntesis de macromoléculas esenciales "proteínas y lípidos de la mielina", lo que provoca inhibición en el recambio de la mielina y la leucoencefalopatía.

- La inhibición de la DHFR lleva a la deficiencia de SAdenosilmetionina, molécula importante para mantener la mielina, lo que causa desmielinización.
- Asimismo la inhibición de la DHFR también conlleva un déficit de folato y carbamida, hecho que causa un aumento en los niveles de homocisteína, la cual tiene un efecto tóxico directo en el endotelio vascular.
- Finalmente, el MTX promueve la liberación de adenosina en los fibroblastos y células endoteliales vasculares; los niveles aumentados de adenosina dilatan los vasos sanguíneos cerebrales, modifican la liberación pre y postsináptica de neurotransmisores, disminuyendo la conexión neuronal y causando edema citotóxico transitorio.

160

Hallazgos imagenológicos:

En la RM cerebral se visualizan hiperintensidades en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR a nivel de la sustancia blanca subcortical y periventricular, principalmente en centros semiovais, esplenio del cuerpo calloso, cápsula interna, lóbulos frontal, parietal y hemisferios cerebelosos.

Es una leucoencefalopatía multifocal que no sigue un territorio de distribución vascular típico ni suele presentar realce con gadolinio.

La difusión (DWI) es una herramienta rápida y no invasiva, que se puede utilizar en la detección temprana de neurotoxicidad ya que es extremadamente sensible en el diagnóstico de edema citotóxico (isquemia hiperaguda).

160

Conclusión:

Si bien en la literatura mundial son pocos los casos reportados de esta forma agresiva y letal de neurotoxicidad por metotrexato, la gravedad de esta patología y la alta frecuencia del uso de este fármaco como tratamiento profiláctico de elección en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, hace que sea de vital importancia comprender los mecanismos por los cuales es causada esta leucoencefalopatía tóxica así como reconocer e interpretar precozmente los hallazgos radiológicos en la neurotoxicidad por MTX para sugerir la suspensión del medicamento y para que el paciente pueda recibir un tratamiento oportuno.

Bibliografía:

- Ayda A. Youssef, et al. Child with acute methotrexate related neurotoxicity: Can diffusion weighted MRI help??. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2015) 46, 1149–1153
- I. García hernández, et al. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal. Boletín de la sociedad de pediatría de asturias, cantabria, castilla y león, 2012.
- Michael J. Fisher, et al. Diffusion-Weighted MR Imaging of Early Methotrexate-Related Neurotoxicity in Children. AJNR Am J Neuroradiol 26:1686–1689, August 2005.
- T. Moliné, J. Docampo, A. Muñoz, et al. Leucoencefalopatía aguda inducida por metotrexato: hallazgos por resonancia magnética. Rev Argent Radiol. 2015;79(4):218-223.