

## Caso Clínico

# Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal

I. GARCÍA HERNÁNDEZ, C. REY GALÁN, A. CONCHA TORRE, M. LOS ARCOS SOLAS, J. MAYORDOMO COLUNGA

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias.*

### RESUMEN

El metotrexato es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa ampliamente utilizado en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y otros tumores sólidos en pacientes pediátricos. Se ha descrito que puede producir neurotoxicidad por mecanismos aún no bien aclarados. La toxicidad neurológica puede ser aguda, subaguda o crónica, según el tiempo de manifestación tras la administración del fármaco. La clínica suele ser reversible, pero ocasionalmente causa la muerte del paciente o importantes secuelas, por lo que conviene vigilar a los pacientes en riesgo. La resonancia magnética nuclear es útil en el diagnóstico, mostrando alteraciones en la difusión de manera precoz. Se han ensayado tratamientos farmacológicos pero ninguno ha demostrado su eficacia actualmente. Presentamos el caso de un adolescente de 15 años de edad con leucemia linfoblástica aguda tipo B que se encontraba en remisión completa y sin infiltración del sistema nervioso central tras la terapia de inducción y consolidación. Después de la administración de metotrexato intratecal desarrolla neurotoxicidad subaguda grave, con deterioro neurológico progresivo hasta un estado de coma persistente con graves alteraciones en la resonancia magnética y el trazado electroencefalográfico. La clínica no mejora con ningún tratamiento. El paciente falleció tras realizarse limitación del esfuerzo terapéutico de acuerdo con la familia.

**Palabras clave:** Quimioterapia intratecal; Metotrexato; Neurotoxicidad subaguda; Toxicidad neurológica grave; Leucemia linfoblástica aguda.

### ABSTRACT

Methotrexate inhibits dihydrofolate reductase and it is widely used in the treatment of leukemia, lymphoma and other tumors in paediatric patients. There has been described that can produce neurotoxicity for still not well clarified mechanisms. Neurological toxicity can be acute, subacute or chronic, according to the time of manifestation after the administration of the drug. Neurological symptoms often are reversible, but occasionally methotrexate can produce the death of the patient or cause important sequels. For this reason is important to monitor patients in risk. Magnetic resonance imaging is very useful in diagnosis, showing alterations in diffusion-weighted imaging of a precocious way. Several pharmacological treatments have been proved but none of them have demonstrated its efficiency until now. We present the case of a 15-year-old boy diagnosed of acute B-cell lymphoblastic leukemia in complete remission and without central nervous system leukemic involvement post-induction and consolidation therapy. After the administration of intrathecal methotrexate he develops severe subacute neurotoxicity. Neurological symptoms were deteriorating progressively up to a persistent coma with serious alterations in magnetic resonance imaging and electroencephalogram pattern. Clinic did not improve with any treatment. The patient died after limitation of therapeutic effort of agreement by the family.

**Key words:** Intrathecal chemotherapy; Methotrexate; Severe neurologic toxicity; Subacute neurotoxicity; Acute lymphoblastic leukemia.

*Correspondencia:* Irene García Hernández. Urb. Las Viñas. Barrio de Salas. Bloque 2B. Portal 1, piso 1º. 39120. Liencres, Cantabria. *Correo electrónico:* iregh80@gmail.com

© 2012 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

## INTRODUCCIÓN

El metotrexato se utiliza ampliamente en el tratamiento de la leucemia, el linfoma y otros tumores sólidos en la edad pediátrica. Administrado por vía intravenosa e intratecal, ha reemplazado a la radioterapia craneal en el tratamiento y la profilaxis de la leucemia con afectación del sistema nervioso central<sup>(1)</sup>. Su mecanismo de acción consiste en inhibir el enzima dihidrofolato reductasa, lo que ocasiona una depleción de folato y, en consecuencia, una incapacidad celular para sintetizar purinas y timidina, interrumpiéndose la síntesis de ADN y ARN<sup>(2)</sup>. La fisiopatología de la toxicidad neurológica por metotrexato no está clara<sup>(2)</sup>, aunque se ha sugerido la participación del daño axonal directo y la desmielinización, las alteraciones vasculares, el déficit de folato, y los desequilibrios de la adenosina y la homocisteína como factores causantes<sup>(3)</sup>.

Dicho fármaco, administrado por vía intravenosa o intratecal, puede producir toxicidad en el sistema nervioso central (SNC), que se manifiesta de forma aguda (en las primeras 24 horas tras la administración), subaguda (hasta 10 días después) o tardía (de semanas a meses tras el tratamiento)<sup>(2)</sup>. Las alteraciones neurológicas suelen ser reversibles, pero se han descrito casos de neurotoxicidad con secuelas neurológicas permanentes o de evolución fatal. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló neurotoxicidad subaguda grave por metotrexato, manifestando un deterioro neurológico progresivo e irreversible hasta su fallecimiento tras realizarse la limitación del esfuerzo terapéutico.

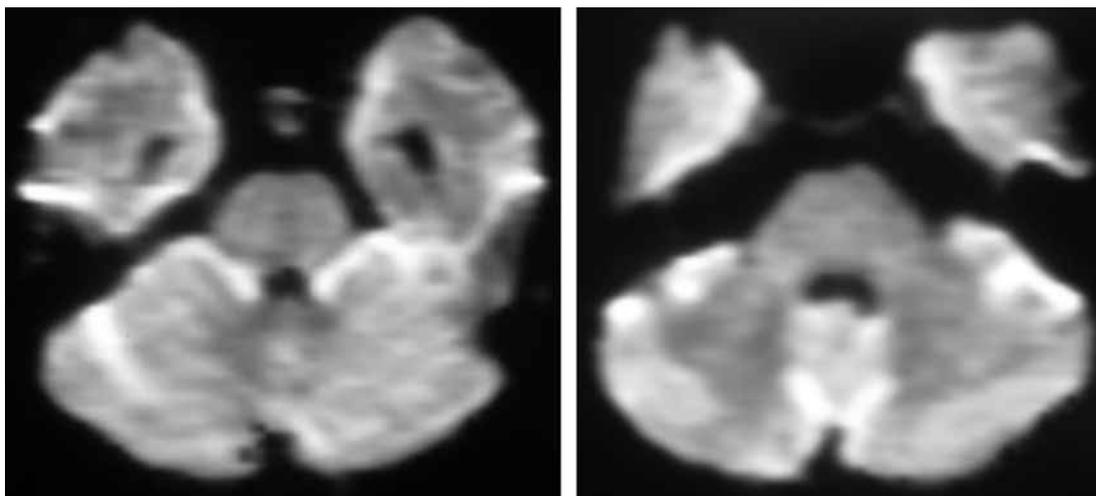
## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 15 años de edad que había sido diagnosticado hacía 12 meses de leucemia linfoblástica aguda tipo B RI. Se encontraba en remisión completa tras la terapia de inducción y consolidación según el protocolo de tratamiento PETHEMA LAL-RI/96. Antes del inicio del cuadro por el que ingresó estaba recibiendo el quinto tratamiento de reinducción con vincristina, L-asparaginasa y metilprednisolona, además de ciclos de quimioterapia intratecal con metotrexato (dosis de 12 mg en cada ciclo), arabinósido de citosina e hidrocortisona. Realizaba simultáneamente la profilaxis de *Pneumocistis carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol oral y estaba a tratamiento con ácido fólico. Desde hacía aproximadamente siete meses precisaba insulino terapia por presentar diabetes mellitus esteroidea (que debutó como cetoacidosis diabética grave).

A los cinco días tras recibir la quinta dosis de quimioterapia intratecal inició un cuadro clínico consistente en malestar general y dolor en ambos miembros inferiores con retención urinaria por el que fue ingresado en la planta de hospitalización. La clínica evolucionó progresivamente hacia pérdida de fuerza y parálisis con arreflexia en ambas extremidades inferiores. En los últimos días asoció también una disminución paulatina del nivel de conciencia y manifestaciones de afectación cerebelosa (ataxia y opsoclonus). En las pruebas de imagen realizadas al inicio del cuadro (TC y RMN craneal y medular) no se encontraron hallazgos patológicos. No presentó otra clínica asociada.

Ante la sospecha diagnóstica inicial de una etiología infecciosa por la clínica, las alteraciones analíticas (6.300 leucocitos, 92% neutrófilos, 6% linfocitos, 2% monocitos) y los hallazgos del estudio del LCR (pleocitosis linfocitaria -25 leucos/mm<sup>3</sup>- sin hipoglucorraquia y sin hiperproteorraquia) se inició tratamiento con aciclovir y antibióticos (ampicilina, cefotaxima y vancomicina), que se retiraron tras recibir resultado negativo de hemocultivos, cultivo LCR, urocultivo, coprocultivo y cultivo de secreciones nasofaríngeas. También recibió corticoterapia y gammaglobulina i.v. por la posibilidad de tratarse de un síndrome de Guillain-Barré. Este diagnóstico se descartó por los hallazgos del estudio del LCR sin presencia de bandas oligoclonales ni disociación albúmina-citológica. Ante la disminución de fuerza, la arreflexia y la retención urinaria con afectación de pares craneales podría haberse sospechado un botulismo, pero la historia clínica y los datos de afectación cerebelosa junto con la alteración grave del nivel de conciencia hacían menos factible esta posibilidad. Dados los antecedentes personales, la evolución clínica y los resultados de los estudios complementarios, se planteó el diagnóstico más probable de neurotoxicidad farmacológica, que en este caso podría deberse al metotrexato o también, aunque con menos frecuencia, a otros fármacos utilizados en el protocolo de tratamiento de la enfermedad del paciente (como la L-asparaginasa o la vincristina). No se evidenció ninguna mejoría clínica con las terapias administradas.

En cuanto a la evolución posterior, continuó el empeoramiento neurológico progresivo, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Presentó a continuación afectación de pares craneales (parálisis facial izquierda), pérdida del reflejo tusígeno y posteriormente descenso del nivel de conciencia hasta alcanzar una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 3. Asoció una pérdida paulatina de los reflejos troncoencefálicos. En el 9º día de ingreso en UCIP tuvo cuatro episodios con-



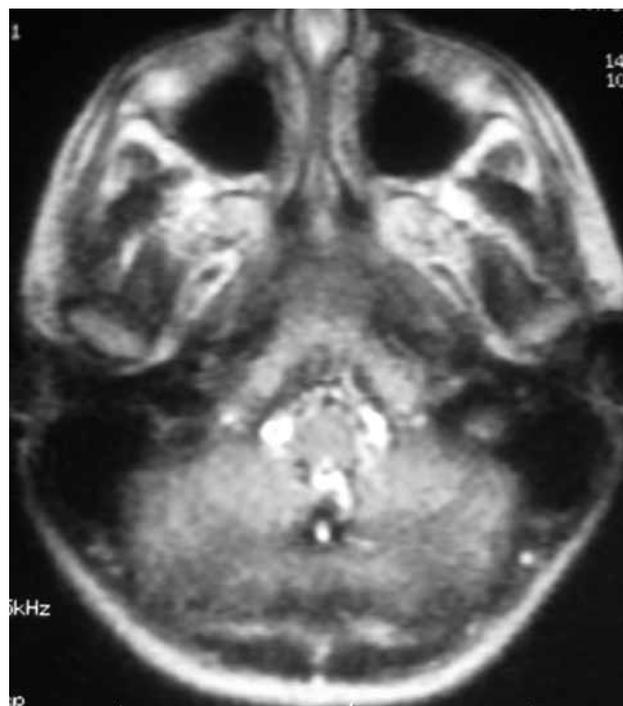
**Figura 1.** RMN a la semana del ingreso en UCIP. Secuencia de difusión.

vulsivos con movimientos clónicos generalizados (excepto en miembros inferiores), también descritos en la evolución grave de los cuadros clínicos de neurotoxicidad por metotrexato, que se trataron con midazolam i.v. en bolo y posteriormente en perfusión continua durante 4 días, retirándose sin presentar nuevas crisis convulsivas.

Precisó soporte con ventilación mecánica invasiva secundario al fallo neurológico, tratamiento inotrópico con dopamina y noradrenalina y soporte hematológico (administración de vitamina K y transfusión de concentrado de hemáties). Además del fallo neurológico, respiratorio y hemodinámico, presentó como complicación una sepsis nosocomial (con fiebre alta y elevación de reactantes de fase aguda) que se trató con ceftazidima y teicoplanina intravenosa ya que había recibido antibioterapia previa con ampicilina, cefotaxima y vancomicina, portaba catéter venoso central y recibió corticoterapia sistémica prolongada. También en esta ocasión los hemocultivos, urocultivos y cultivos de aspirado traqueal fueron negativos. Recibió nutrición enteral y parenteral suplementaria por dificultad para la tolerancia enteral a pesar de colocación de sonda transpilórica.

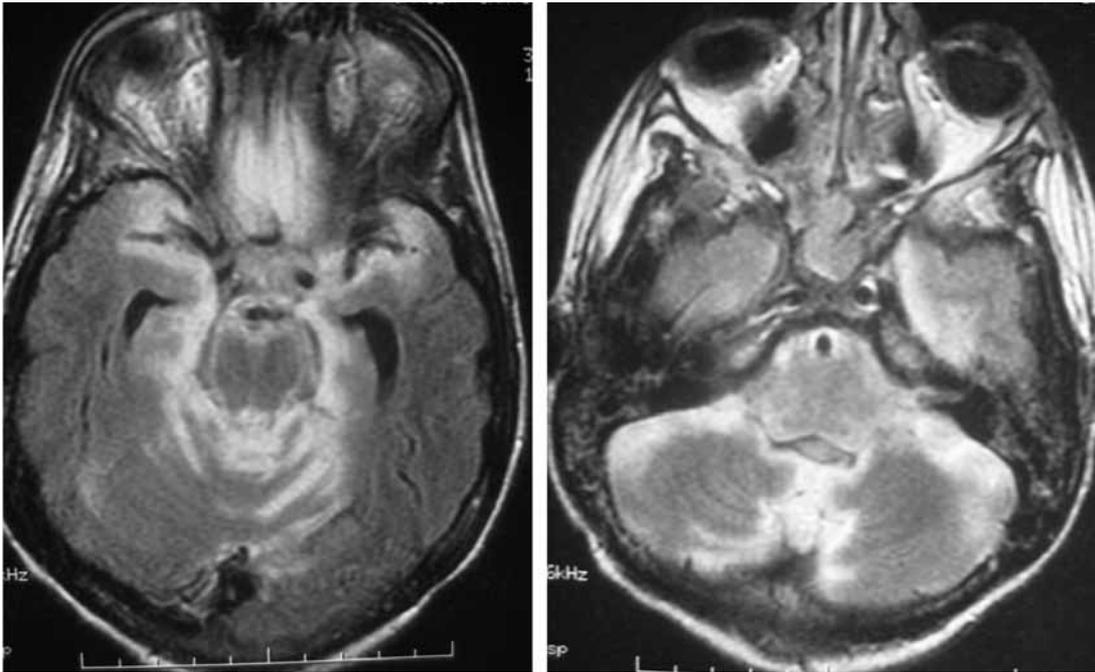
El electroencefalograma, que se realizó de forma periódica ante la evolución desfavorable, mostró una lentificación de la actividad de base que fue empeorando progresivamente pese a la retirada de la perfusión de benzodiazepinas, como expresión de un notable sufrimiento cerebral global. Al 27º día de ingreso, presentó un trazado de coma alfa, que no se modificó en electroencefalogramas posteriores.

Se realizaron potenciales evocados auditivos y somatosensoriales, manifestando una grave afectación bilateral de la vía auditiva y de la vía cordonal posterior para aferencias de los nervios tibiales posteriores.



**Figura 2.** RMN a la semana del ingreso en UCIP. Alteración de la señal en fosa posterior.

En la resonancia magnética nuclear (RMN) craneal realizada al séptimo día de ingreso se observó una alteración de la señal a nivel de fosa posterior con restricción de la difusión y afectación del vérmix cerebeloso (Fig. 1), confirmándose estos hallazgos en la secuencia T2 (Fig. 2). No se observaron alteraciones a nivel del encéfalo ni de los ventrículos. La médula espinal era normal. Dichos hallazgos eran com-



**Figura 3.** RMN a las 2 semanas del ingreso en UCIP.

patibles con la sospecha diagnóstica de neurotoxicidad grave secundaria al tratamiento con metotrexato.

Se repitió la RMN craneal una semana después, mostrando una grave afectación de la señal de la cortical vermiciana y ambos hemisferios cerebelosos, así como de ambas regiones silvianas, frontobasales bilaterales, frontales parasagitales y occipitales en torno a las cisuras calcarinas en T2, sin asociar alteraciones en la difusión (Fig. 3).

Dada la mala evolución neurológica, con empeoramiento de las lesiones radiológicas y del trazado electroencefalo-gráfico, se decidió en conjunto con la familia realizar limitación del esfuerzo terapéutico, retirándose el soporte inotrópico y respiratorio siendo *exitus* a las pocas horas tras la desconexión.

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado la eficacia del metotrexato intratecal en la profilaxis y el tratamiento de la leucemia con afectación del SNC<sup>(1)</sup>, pero es necesario vigilar la posible aparición de neurotoxicidad con su uso continuo<sup>(4)</sup>, principalmente en pacientes en los que se ha descrito un mayor riesgo de desarrollarla (edad superior a 10 años al inicio del tratamiento y que reciben altas dosis del fármaco)<sup>(5)</sup>. La administración intratecal de metotrexato parece tener más potencial neurotóxico que la administración intravenosa a dosis altas<sup>(4)</sup>.

La clínica de neurotoxicidad aguda consiste en náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, cuadro confusional y crisis epilépticas. La subaguda incluye crisis convulsivas, trastornos afectivos, y la aparición de un síndrome encefalopático frecuentemente reversible con hipertensión y déficits neurológicos focales. La aparición de mielitis y síndrome de Guillain-Barré también se ha descrito. La neurotoxicidad tardía incluye el empeoramiento de las funciones cognitivas y, con menos frecuencia, una leucoencefalopatía desmielinizante progresiva con espasticidad de miembros, demencia o coma<sup>(2)</sup>.

La RMN es de gran utilidad en el diagnóstico, y debe realizarse el estudio precoz de las secuencias de difusión que permiten valorar los cambios acuosos iniciales en las células y el estado de perfusión vascular en el parénquima circundante<sup>(6,7)</sup>. Las lesiones características aparecen ligeramente hipointensas en las secuencias de difusión, y muestran un coeficiente de difusión elevado, lo que resulta compatible con edema vasogénico<sup>(7)</sup>. Estos hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) fueron descritos en cuatro pacientes con leucemia linfoblástica aguda y clínica de focalidad neurológica que habían recibido tratamiento con metotrexato intratecal. Consistían, como ya se ha comentado, en alteraciones de la sustancia blanca en las secuencias de difusión sin una distribución vascular aparente. Este estudio demostró que los hallazgos radiológicos eran compatibles con edema citotóxico<sup>(8)</sup>. En los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, las manifestaciones neurológi-

cas pueden tener diferentes causas: infección, metástasis, hemorragia, trombosis venosa, infarto isquémico, etc.<sup>(6)</sup>. La RMN es la técnica más sensible y específica para diferenciar estas alteraciones. Además de las secuencias convencionales, incluyendo la administración de contraste, es útil la realización de secuencias de difusión, que se altera de forma precoz mostrando restricción de la difusión en la sustancia blanca sugerente de citotoxicidad. Dichas alteraciones aparecen incluso antes de que se observen cambios en las secuencias convencionales<sup>(6,8-10)</sup>.

Existen algunos pacientes con susceptibilidad para desarrollar este cuadro de neurotoxicidad farmacológica, también denominado "síndrome de encefalopatía reversible posterior"<sup>(11,12)</sup>, en nuestro caso no reversible. Aunque la mayoría de los casos en niños publicados en la literatura describen alteraciones neurológicas que remiten tras la retirada del fármaco<sup>(4-6,8,9,13-15)</sup>, existen algunos pacientes, como el nuestro, que han desarrollado neurotoxicidad fatal o secuelas permanentes<sup>(9,16,17)</sup>. Por esta razón, si aparecen signos clínicos o hallazgos radiológicos compatibles con neurotoxicidad por metotrexato debe interrumpirse su uso y puede ser razonable considerar la posibilidad de utilizar otras alternativas terapéuticas para la enfermedad del SNC<sup>(18,19)</sup>.

Se han probado varios tratamientos farmacológicos en casos aislados como la aminofilina<sup>(20)</sup>, la leucovorina<sup>(21,22)</sup> y la gammaglobulina<sup>(23)</sup>, siendo de dudosa eficacia cuestionada en los artículos<sup>(23)</sup>. También se ha ensayado el tratamiento con dextrometorfano, y parece haber sido útil en algún caso aislado<sup>(24)</sup>.

Aunque la neurotoxicidad por metotrexato se ha descrito con cierta frecuencia en pacientes pediátricos, no suele provocar lesiones neurológicas irreversibles ni ser mortal, como sucedió en nuestro caso<sup>(25)</sup>. Se han descritos diversas opciones de tratamiento de dudosa eficacia y la sospecha de esta entidad clínica justifica la suspensión del tratamiento con metotrexato para evitar una evolución fatal<sup>(16)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 257-68.
- De Braganca KC, Packer RJ. Neurotoxicity of chemotherapeutic and biologic agents in children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8: 114-22.
- Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy.* 2003; 49: 92-104.
- Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Aviner S, Steinmetz A, et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol.* 2000; 15: 573-80.
- Dufourg MN, Landman-Parker J, Auclerc MF, Schmitt C, Perel Y, Michel G, et al. Age and high-dose methotrexate are associated to clinical acute encephalopathy in FRALLE 93 trial for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia.* 2007; 21: 238-47.
- Kuker W, Bader P, Herrlinger U, Heckl S, Nagele T. Transient encephalopathy after intrathecal methotrexate chemotherapy: diffusion-weighted MRI. *J Neurooncol.* 2005; 73: 47-9.
- Dicuozzo F, Salvati A, Palma M, Lefons V, Lasalandra G, De LF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol.* 2009; 24: 1013-8.
- Haykin ME, Gorman M, van Hoff J, Fulbright RK, Baehring JM. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity. *J Neurooncol.* 2006; 76: 153-7.
- Ziereisen F, Dan B, Azzi N, Ferster A, Damry N, Christophe C. Reversible acute methotrexate leukoencephalopathy: atypical brain MR imaging features. *Pediatr Radiol.* 2006; 36: 205-12.
- Lee ST, Kim M. Diffusion-weighted MRIs in an acute leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy. *Neurology.* 2004; 62: 832-3.
- Linnebank M, Malessa S, Moskau S, Semmler A, Pels H, Klockgether T, et al. Acute methotrexate-induced encephalopathy—causal relation to homozygous allelic state for MTR c.2756A>G (D919G)? *J Chemother.* 2007; 19: 455-7.
- Linnebank M, Moskau S, Jurgens A, Simon M, Semmler A, Orlopp K, et al. Association of genetic variants of methionine metabolism with methotrexate-induced CNS white matter changes in patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol.* 2009; 11: 2-8.
- Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19: 178-84.
- Lee AC, Li CH, Wong YC. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate. *Med Pediatr Oncol.* 2003; 41: 101.
- Brugnoletti F, Morris EB, Laningham FH, Patay Z, Pauley JL, Pui CH, et al. Recurrent intrathecal methotrexate induced neurotoxicity in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia: Serial clinical and radiologic findings. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52: 293-5.
- Taberner García C. Neurocatástrofes farmacológicas. *Neurología* 2010; 25(Suppl. 1): 68-79.
- Ray M, Marwaha RK, Trehan A. Chemotherapy related fatal neurotoxicity during induction in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr.* 2002; 69: 185-7.
- Pui CH. Toward optimal use of intrathecal liposomal cytarabine. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48: 1672-3.
- Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 3142-9.
- Bernini JC, Fort DW, Griener JC, Kane BJ, Chappell WB, Kamen BA. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet.* 1995; 345: 544-7.
- Winick NJ, Bowman WP, Kamen BA, Roach ES, Rollins N, Jacaruso D, et al. Unexpected acute neurologic toxicity in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84: 252-6.

22. Cohen IJ, Stark B, Kaplinsky C, Weitz R, Matz S, Lerman P, et al. Methotrexate-induced leukoencephalopathy is treatable with high-dose folinic acid: a case report and analysis of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990; 7: 79-87.
23. Kinirons P, Fortune A, Enright H, Murphy RP. Acute pseudobulbar palsy due to methotrexate with rapid response to intravenous immunoglobulin. *J Neurol.* 2005; 252: 1401-3.
24. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, Melnyk S, Aisner J, et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19: 319-27.
25. Baehring JM, Fulbright RK. Delayed leukoencephalopathy with stroke-like presentation in chemotherapy recipients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 535-9.