



ORIGINAL BREVE

Hemiparesia y parálisis facial transitorias causadas por metotrexato

E. Rueda Arenas^a, J. García Corzo^{b,*} y L. Franco Ospina^c

^a Servicio de Oncología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad Industrial de Santander, Servicio de Oncología Pediátrica Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

^b Departamento de Pediatría, Unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Clínica Chicamocha, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander Bucaramanga, Colombia

^c Departamento de Radiología, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 21 de enero de 2013; aceptado el 30 de abril de 2013

Disponible en Internet el 17 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Metotrexato;
Neurotoxicidad;
Hemiparesia

KEYWORDS

Methotrexate;
Neurotoxicity;
Hemiparesis

Resumen El metotrexato es usado en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda; puede causar neurotoxicidad, incluyendo una presentación muy infrecuente con hemiparesia. Se describen los casos de 2 adolescentes quienes durante la aplicación de la fase M del protocolo presentaron hemiparesia, paresia facial y disartria que revirtieron de forma rápida, descartándose compromiso leucémico del sistema nervioso central e ictus. Se revisa brevemente la fisiopatología de la neurotoxicidad del metotrexato, las características de la presentación con paresia focal y los hallazgos en la resonancia magnética nuclear.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hemiparesis and facial palsy caused by methotrexate

Abstract Methotrexate used in the treatment of acute lymphocytic leukemia, can cause neurotoxicity, including a rare presentation with hemiparesis. We describe two teenagers, who during the implementation of the M phase of the protocol, suffered hemiparesis, facial paresis and dysarthria which quickly reversed. Leukemia involvement of the central nervous system and stroke, were ruled out. We briefly review the pathophysiology of methotrexate neurotoxicity, the characteristics of the focal paresis presentation and magnetic resonance image findings.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El metotrexato usado en leucemia linfocítica aguda (LLA) puede causar neurotoxicidad, pero los clínicos no suelen estar familiarizados con una rara presentación con hemiparesia. Se presentan los casos de 2 adolescentes en

* Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: jrgarciacor@hotmail.com,
jrgarciacor@gmail.com (J. García Corzo).

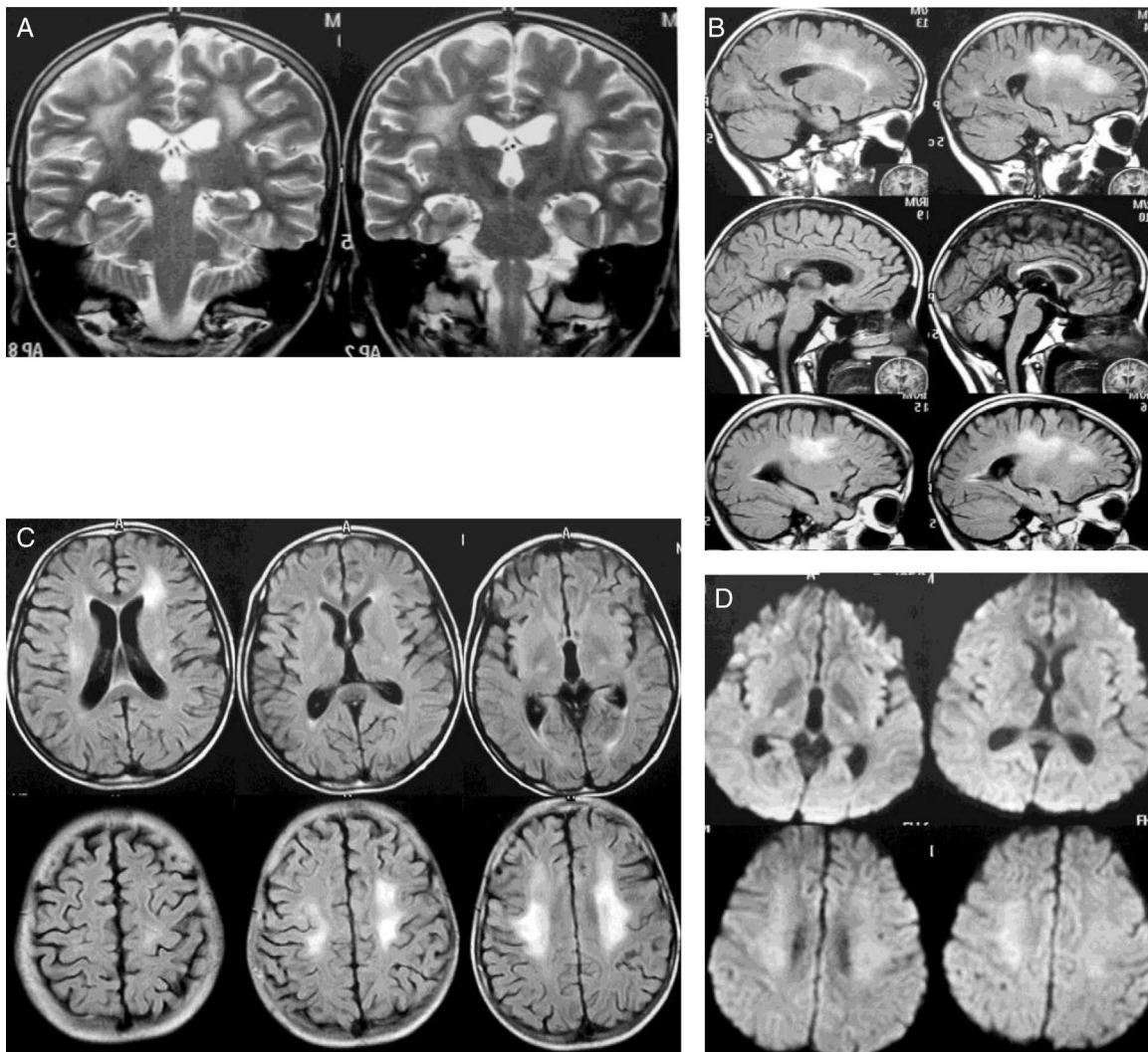


Figura 1 La RM inicial presenta compromiso extenso de la sustancia blanca paraventricular incluyendo regiones frontoparietales altas (mayor al lado izquierdo) y de la región insular con extensión al territorio posterior de cápsulas en este lado. Se aprecia tanto en secuencias T1 más gadolinio (A), donde se observan focos de disminución de la intensidad, como en secuencias T2 (coronal T2 [B]) y FLAIR (C) donde es muy notoria la hiperintensidad multifocal, y finalmente la restricción de la difusión en DWI (D). Aunque más extenso y multifocal que en el otro caso, el comportamiento de la señal y la restricción de la difusión muestran similar aspecto.

tratamiento para LLA con el protocolo BFM-Asociación Colombiana de Hemato-Oncología Pediátrica 2006 (BFM-ACHOP-2006) (modificación del *German Berlin-Frankfurt-Munster protocol*), quienes recibieron metotrexato y desarrollaron hemiparesia y parálisis facial.

Caso 1

Mujer de 12 años diagnosticada de LLA de precursores B, fenotipo común (1 de septiembre de 2010). Sin compromiso del sistema nervioso central (SNC) y riesgo estándar recibió 28 días prednisona, 4 dosis de vincristina, 2 de daunorrubicina, 8 de L-asparaginasa, 3 de metotrexato y dexametasona intratecal (IT). En la intensificación recibió 2 dosis de ciclofosfamida, 16 de citarabina, 28 días 6-mercaptopurina y 2 dosis de metotrexato IT. El 1 de diciembre de 2010 inició la fase M (fase de dosis altas

de metotrexato a 2 g/m^2), una sexta dosis de quimioterapia IT y ácido folínico. Dos semanas más tarde recibió la segunda dosis de fase M, presentando 12 días después hemiparesia derecha, disartria y paresia facial central derecha, descartándose compromiso leucémico del SNC (citoquímico de líquido cefalorraquídeo [LCR] con 0 células, proteínas y glucosa normal y citología sin presencia de blastos). Fue dada de alta con mantenimiento corto con 6-mercaptopurina y metotrexato oral. El 26 de enero de 2011 recibió la tercera dosis de fase M sin complicaciones. Catorce días después, con resolución de la paresia, inició la cuarta dosis. El 2 de marzo presentó hemiparesia izquierda con predominio en el miembro superior. En la resonancia magnética (RM) cerebral había extenso compromiso de la sustancia blanca paraventricular, principalmente izquierda (fig. 1). La paciente mejoró rápida y completamente. Cuatro meses después la RM mostró reducción importante de las alteraciones en la sustancia blanca (fig. 2). Durante el protocolo

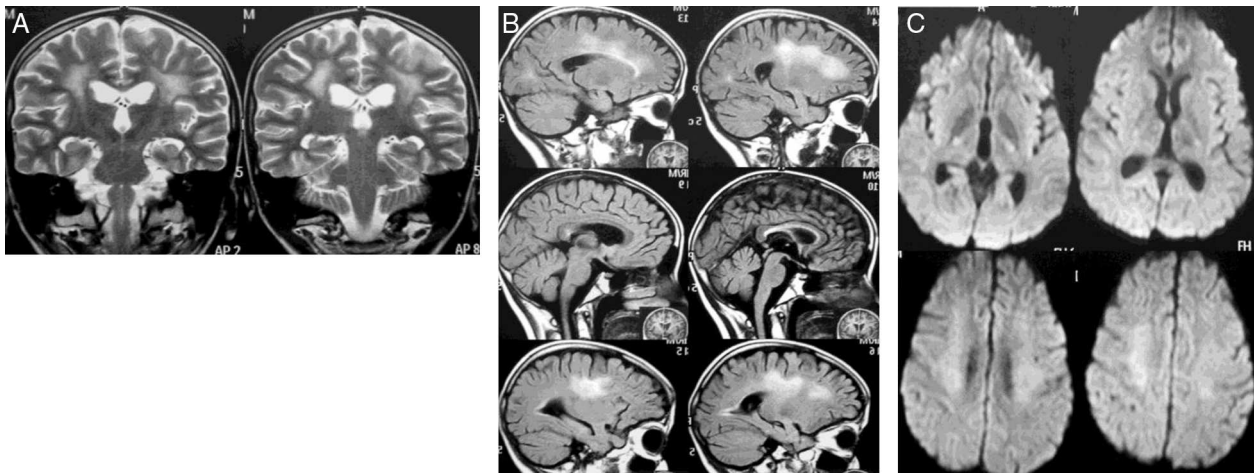


Figura 2 En el estudio de control, 4 meses después del primero, se obtuvieron imágenes por RM encontrando reducción importante de las alteraciones de señal mejor definidas en secuencias T2 (coronal T2 [A], FLAIR sagital [B]), lo mismo que la restricción de la difusión (DWI) (C), mejoría más notoria del compromiso multifocal izquierdo persistiendo distribución simétrica en la sustancia blanca frontoparietal de las hiperdensidades, que representan cambios de edema y restricción de la difusión.

III (fase de reinducción y reintensificación) presentó sepsis y falleció.

Caso 2

Mujer de 13 años diagnosticada de LLA de precursores B, fenotipo común (8 de noviembre de 2010), sin compromiso del SNC, alto riesgo por mala respuesta en la médula ósea (MO). Recibió en inducción prednisolona por 28 días, 4 dosis de vincristina, 4 de daunorrubicina, 8 de L-asparaginasa y 3 de quimioterapia IT, con remisión completa en la MO. Recibió la segunda parte del protocolo I (fase de intensificación) con 2 dosis de ciclofosfamida, 16 de citarabina, 28 días mercaptopurina y 2 dosis más de quimioterapia IT triple. El 18 de febrero de 2011 inició la fase M. El 15 de abril recibió la última dosis de fase M que se había aplazado por neutropenia afebril y rescate con ácido folínico sin complicaciones. Consulta a la semana por paresia en la mano izquierda y posterior hemiparesia ipsilateral, disartria y paresia facial central izquierda. La RM mostró alteración de las señales en la sustancia blanca bilateralmente (fig. 3). Recibió

dexametasona IV a 10 mg/m²/d, con recuperación en 24h. La RM a los 5 meses mostró reducción en la extensión de las lesiones (fig. 4) Finalizó el tratamiento en diciembre de 2012, sin secuelas motoras, con buen rendimiento académico, y se encuentra en consultas de seguimiento.

Discusión

En estos casos se descartó el compromiso leucémico en el SNC (citoquímico y citología de LCR normales) e ictus. Esta presentación es una forma rara de toxicidad subaguda del metotrexato; la sintomatología inicia 5-14 días después de administrado el metotrexato IV o IT con cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, corea, alteración de la conciencia, visión borrosa, hemiparesia que puede ser alternante, parálisis facial, disfasia con adecuada comprensión del lenguaje, visión borrosa y angustia, con rápida progresión y recuperación, usualmente sin secuelas¹⁻⁵, como en las 2 pacientes reportadas.

El metotrexato inhibe la dihidrofolato reductasa (DHFR) impidiendo el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato,

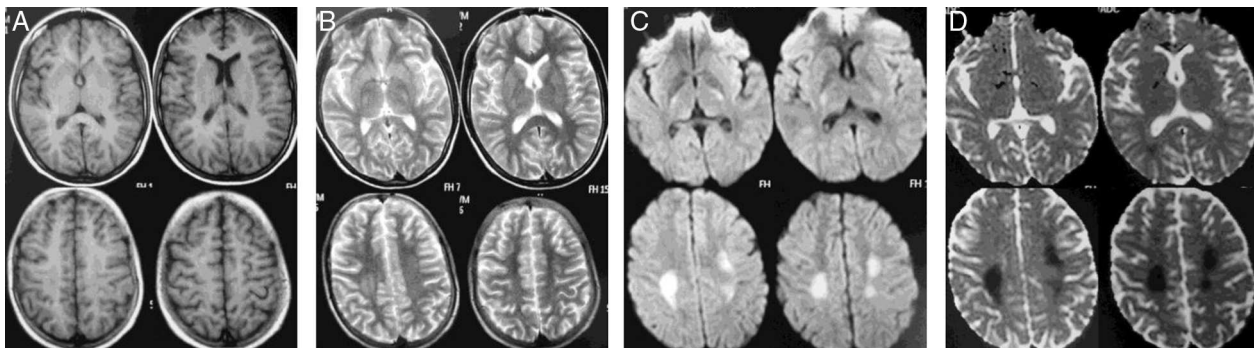


Figura 3 Imágenes de RM que muestran alteración de la señal en la región paraventricular alta de la sustancia blanca, de aspecto más o menos simétrico, con hipointensidad en T1 (A) e hiperintensidad en T2 (B) y que se hace más evidente en las secuencias para difusión (DWI, b1000) (C) y coeficiente aparente de difusión (ADC) (D) como zonas de restricción de la difusión.

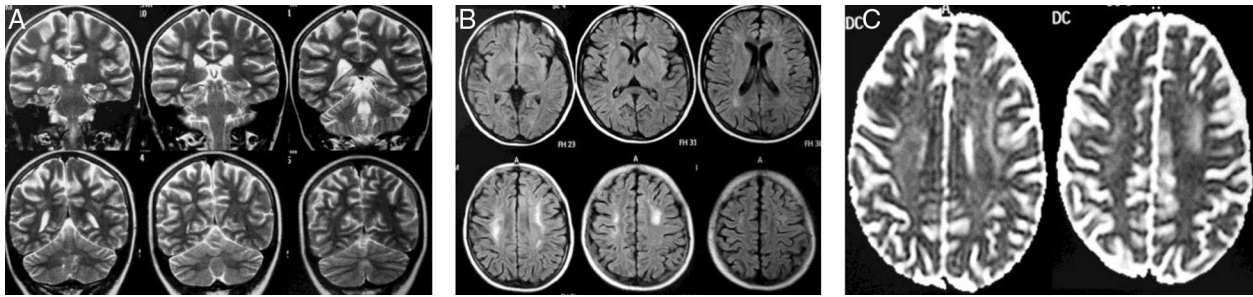


Figura 4 El control por RM 5 meses después del estudio inicial muestra una importante reducción en la extensión e intensidad de lo previamente descrito, definibles en las secuencias de T2 (coronal T2 [A], axial FLAIR [B]) e imágenes para difusión (DWI) (C). Nótese la persistencia de un área hiperintensa a nivel de la sustancia blanca paraventricular bilateralmente en imágenes FLAIR. En T1 y T1 más gadolinio (no incluidas) los cambios fueron imperceptibles.

que depleciona 5,10 metilentetrahidrofolato, metionina, S-adenosil metionina (SAM), etc. La fisiopatología de su neurotoxicidad no es bien conocida, se ha involucrado un aumento de la homocisteína generando lesión endotelial,^{6,7} metabolitos de la homocisteína, que son aminoácidos que actúan como neurotransmisores excitatorios^{8,9} y disminución de SAM afectando reacciones de trasmetilación de neurotransmisores y de la proteína básica de mielina y reduciendo la producción de lípidos de membranas neuronales causando desmielinización^{10,11}.

En el Hospital St. Jude entre 2000 y 2006 la incidencia de encefalopatía subaguda por metotrexato en leucemia fue del 0,8%¹². La susceptibilidad podría deberse a una mayor vulnerabilidad en el sitio de acción del metotrexato¹³, menor funcionamiento de bombas de eflujo en la barrera hematoencefálica con acumulación del fármaco¹³ y genotipos que afectan las enzimas de la vía del folato y de la metionina, habiéndose descrito polimorfismos asociados a neurotoxicidad por metotrexato en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa, metionina reductasa y transcobalamina 2^{7,14}.

Se ha encontrado relación con altas dosis de metotrexato y la adolescencia, o con una edad cercana a ella, como en las pacientes que reportamos¹⁵. Generalmente los eventos de hemiparesia no ocurren al inicio de la quimioterapia, y el reporte más temprano ocurrió al día 20 de inducción^{4,5,15}. La infiltración leucémica del SNC no tiene asociación^{1,4,12,15,16}.

La RM muestra frecuentes anomalías en la sustancia blanca en niños en tratamiento para LLA con metotrexato¹⁷. Creemos que una razón por la que no ocurren síntomas con más frecuencia podría ser el corticoide empleado en el tratamiento antileucémico. Los corticoides son usados para el tratamiento de la encefalomiелitis aguda diseminada (enfermedad que cursa con desmielinización y puede causar hemiparesia)¹⁸ y esto podría explicar por qué los síntomas son infrecuentes.

La RM es el examen de elección ante sospecha de neurotoxicidad. Los cambios han sido descritos desde 1 h después del inicio de los síntomas, evidenciando hiperintensidad simétrica en las imágenes de difusión ponderada (DWI), con disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC) de la sustancia blanca, sin compromiso de la corteza y sustancia gris profunda¹⁹. Diferentes trabajos señalan alteraciones similares que preceden a las variaciones en las imágenes de inversión-recuperación con atenuación de fluido (FLAIR)²⁰.

Las alteraciones en las DWI son indicativas de edema citotóxico e identifican áreas de la sustancia blanca lesionadas antes de que sean evidentes en otras secuencias.

En la mayoría de los casos de hemiparesia las alteraciones neurológicas y los hallazgos por pruebas de imagen se resuelven sin intervención específica^{3,15,16,20}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yim YS, Mahoney DH, Oshman DG. Hemiparesis and ischemic changes of the white matter after intrathecal therapy for children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1991;67:2058–61.
2. Bota DA, Dafer RM. Acute methotrexate neurotoxicity with choreiform movements and focal neurological deficits: A case report. *South Med J*. 2009;102:1071–4.
3. Agarwal A, Vijay K, Thamburaj K, Ouyang T. Transient leukoencephalopathy after intrathecal methotrexate mimicking stroke. *Emerg Radiol*. 2011;18:345–7.
4. 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.
5. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: Findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1688–95.
6. Kishi S, Griener J, Cheng C, Das S, Cook EH, Pei D, et al. Homocysteine, pharmacogenetics and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:3084–91.
7. Mahadeo KM, Dhall G, Panigrahy A, Lastra C, Ettinger LJ. Subacute methotrexate neurotoxicity and cerebral venous sinus thrombosis in a 12-year-old with acute lymphoblastic leukemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Homocysteine-mediated methotrexate neurotoxicity via direct endothelial injury. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27:46–52.
8. Quinn CT, Griener JC, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen BA. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2800–6.

9. Becker A, Vezmar S, Linnebank M, Pels H, Bode U, Schlegel U, et al. Marked elevation in homocysteine and homocysteine sulfinic acid in the cerebrospinal fluid of lymphoma patients receiving intensive treatment with methotrexate. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:504–15.
10. Surtees R, Clelland J, Hann I. Demyelination and single-carbon transfer pathway metabolites during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. *J Clin Oncol.* 1998;16:1505–11.
11. Vezmar S, Schüsseler P, Becker A, Bode U, Jaehde U. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of all patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:26–32.
12. 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.
13. Froklage FE, Reijneveld JC, Heimans JJ. Central neurotoxicity in cancer chemotherapy: pharmacogenetic insights. *Pharmacogenomics.* 2011;12:379–95.
14. Linnebank M, Moskau S, Jürgens 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.
15. 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.
16. Packer RJ, Grossman RI, Belasco JB. High dose systemic methotrexate associated acute neurologic dysfunction. *Med Pediatr Oncol.* 1983;11:159–61.
17. Reddick WE, Glass JO, Johnson DP, Laningham FH, Pui CH. Voxel-based analysis of T2 hyperintensities in white matter during treatment of childhood leukemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:1947–54.
18. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS, International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2007;68 16 Suppl 2:S23.
19. Eichler AF, Batchelor TT, Henson JW. Diffusion and perfusion imaging in subacute neurotoxicity following high-dose intravenous methotrexate. *Neuro Oncol.* 2007;9:373–7.
20. Reddick WE, Laningham FH, Glass JO, Pui CH. Quantitative morphologic evaluation of magnetic resonance imaging during and after treatment of childhood leukemia. *Neuroradiology.* 2007;49:889–904.