

# Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de dos casos asociados a vincristina

J. Hualde Olascoaga<sup>a</sup>, T. Molins Castiella<sup>a</sup>, S. Souto Hernández<sup>a</sup>, F. Becerril Moreno<sup>b</sup>, M.E. Yoldi Petri<sup>c</sup>, M. Sagaseta de Ilurdoz<sup>a</sup> y J. Molina Garicano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Servicio de Farmacia Clínica.

<sup>c</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

La leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR) es un síndrome clínico-radiológico caracterizado por cefalea, vómitos, alteración de conciencia, problemas visuales y convulsiones, que presenta de forma concomitante lesiones radiológicas, fundamentalmente en las regiones posteriores de la sustancia blanca debido al edema cerebral existente.

Este cuadro se asocia a múltiples situaciones médicas, como hipertensión arterial aguda, cáncer, enfermedades hematológicas, enfermedad renal, transfusión de glóbulos rojos y múltiples fármacos, como inmunosupresores, y citostáticos, entre otras causas.

Presentamos dos casos en niños con leucemia aguda linfoblástica (LLA), asociados probablemente a utilización de vincristina.

## Palabras clave:

*Leucoencefalopatía posterior reversible. Resonancia magnética. Hipertensión. Edema cerebral.*

## REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY: REPORT OF TWO CASES AFTER VINCRISTINE TREATMENT

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is a clinical-radiological phenomenon associated with headache, vomiting, lethargy, visual disturbances and seizures, concomitant with radiological abnormalities predominantly within posterior cerebral white matter due to cerebral edema.

There are multiple triggers as acute hypertension, cancer, hematological disease, renal pathology, red cells transfusions and different drugs.

We present two patients with reversible posterior leukoencephalopathy under treatment for acute lymphoblastic leukemia because of the probable association with vinca alkaloids.

## Key words:

*Posterior reversible leukoencephalopathy. Magnetic resonance imaging. Hypertension. Cerebral edema.*

## INTRODUCCIÓN

En 1996, Hinchey et al<sup>1</sup> describieron una condición neurológica que llamaron síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR).

Este cuadro se define como una encefalopatía aguda o subaguda, transitoria, caracterizada por confusión, convulsiones y trastornos visuales asociada a hallazgos radiológicos específicos: señal hiperintensa en T2 por edema local predominantemente en sustancia blanca de regiones posteriores que se va resolviendo de forma progresiva<sup>2</sup>. Actualmente, se han descrito numerosas situaciones clínicas asociadas a LEPR, entre ellas fármacos inmunosupresores y citotóxicos<sup>3</sup>. Describimos dos casos en niños con leucemia aguda linfoblástica (LLA) probablemente asociados a utilización de vincristina.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Caso 1

La paciente es una niña de 7 años diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo con infiltración

**Correspondencia:** Dr. Molina Garicano.  
Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría.  
Hospital Virgen del Camino.  
Avda. de Barañáin, s/n. 31008 Pamplona. España.  
Correo electrónico: jmolinag@cfnavarra.es  
jhualde@yahoo.com

Recibido en abril de 2007.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2007.

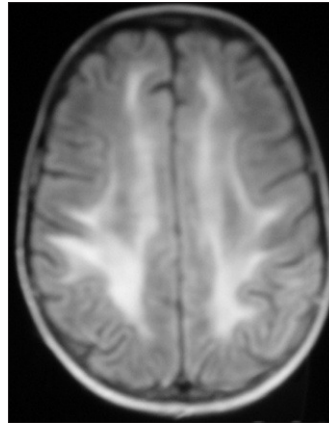
algodonosa en la retina en el momento del diagnóstico y normalidad del líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética (RM) cerebral. Se inicia tratamiento con vincristina, altas dosis de metotrexato, daunorrubicina, ciclofosfamida, corticoides y triple terapia intratecal. A los 14 días apreciamos una aplasia grave medular con signos de toxicidad de grado IV en la mucosa oral, anal y vaginal, íleo paralítico con enterocolitis mucosanguinolenta y lesiones cutáneas. Comienza con deterioro neurológico progresivo, convulsiones, somnolencia y ausencia de respuesta a estímulos, con pérdida de visión. En dos ocasiones, se detecta aumento de presión arterial (PA) con cifras de 140/95. El electroencefalograma muestra ondas lentas difusas, y la RM revela áreas hiperintensas focales bilaterales, con afectación de cerebelo (figs. 1, 2 y 3). Se suspende la quimioterapia y se inicia radioterapia de globos oculares (12 Gy) y craneoespinal (18/12 Gy) por sospecha de infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC).

Mejora progresivamente de las alteraciones neurológicas a partir de los 7 días del inicio del cuadro, y se sospecha el diagnóstico de LEPR, que posteriormente se confirmó por la evolución. Se reinicia quimioterapia y se evita la administración de metotrexato por la radioterapia previa. Las imágenes de RM se normalizaron por completo a las 8 semanas del diagnóstico, así como la exploración neurológica, recuperando totalmente la visión. Actualmente, la niña permanece en remisión completa a los tres años de suspensión del tratamiento con un rendimiento cognitivo normal.

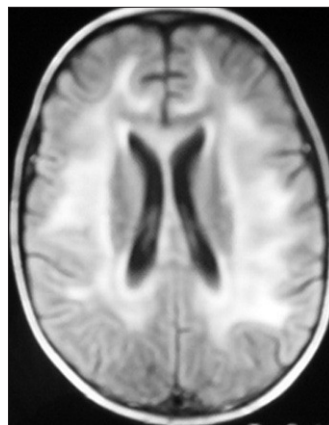
## Caso 2

La paciente es una niña de 6 años diagnosticada de LLA de riesgo normal. Se inicia tratamiento con vincristina, daunorrubicina, corticoides, dosis altas de metotrexato, asparaginasa, citarabina, mercaptopurina y triple terapia intratecal. Se alcanza la remisión completa con normalidad morfológica, de inmunofenotipo, citogenética y enfermedad residual menor del 0,1%. Tras la primera reducción de la fase de mantenimiento con vincristina, ciclofosfamida y corticoides se observa una aplasia grave con decaimiento, febrícula, vómitos, íleo paralítico, crisis convulsivas focales e hipertensión arterial (HTA) con cifras de 150/100 mmHg. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos, se suspende la quimioterapia y se instaura tratamiento de soporte y sintomático. Se realiza estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) y médula ósea, así como tomografía computarizada (TC) craneal y electroencefalograma (EEG), que son normales. En la RM craneal se observa en la secuencia FLAIR T2 un aumento de señal en la zona subcortical de varios surcos de la zona medial occipital izquierda (fig. 4).

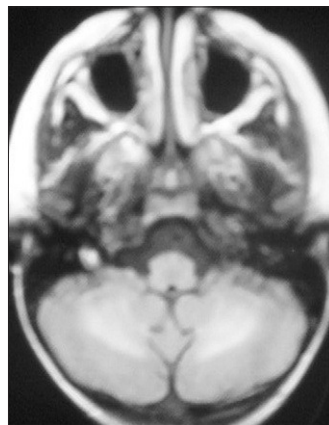
La evolución a los 7 días fue favorable, con normalización de la sintomatología neurológica, y el estudio de RM a las 4 semanas fue normal.



**Figura 1.** FLAIR. Lesiones hiperintensas en sustancia blanca sugerentes de edema.



**Figura 2.** FLAIR. Afectación cortical y de sustancia blanca en región parietooccipital sugestivas de LEPR.

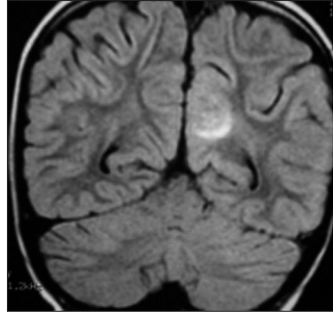


**Figura 3.** FLAIR. Lesiones en cerebelo de similares características.

Se reinició tratamiento con quimioterapia optando por sustituir la vincristina por vinblastina por posible desencadenante del cuadro.

## DISCUSIÓN

La LEPR es una complicación poco frecuente asociada al tratamiento quimioterápico del cáncer. Nuestro conocimiento sobre este síndrome está limitado por los esca-



**Figura 4.** Lesiones compatibles con LEPR en la paciente 2.

Los casos que se han comunicado y por un mecanismo fisiopatológico aún sin aclarar.

La hipertensión parece ser un importante factor de riesgo para desarrollar LEPR en niños con cáncer<sup>2,4,5</sup>, y es un signo presente también en nuestras dos pacientes.

La LEPR se ha asociado entre otros fármacos a ciclosporina A, tacrolimus, interferón alfa, cisplatino, citarabina y metotrexato<sup>2,6</sup>. Nuestras pacientes recibieron distintos citostáticos y, a pesar de no poder confirmarlo, optamos por suspender temporal o permanentemente el alcaloide de la vinca. La base para relacionar la vincristina al cuadro de LEPR fue la neuropatía periférica, el íleo paralítico que presentaron así como la enterocolitis y atonía vesical en uno de los pacientes (caso 1), quizá más como hipersensibilidad al fármaco que como una toxicidad. A pesar de ello, no podemos excluir otras causas desencadenantes como la ciclofosfamida y citarabina, u otros de los fármacos administrados. Sin embargo, a pesar de estas hipótesis, hay que destacar la importancia del diagnóstico precoz de este cuadro, y es importante diferenciarlo de una infiltración tumoral para poder actuar de forma adecuada, tal como lo planteamos en nuestra primera paciente<sup>7</sup>.

El mecanismo fisiopatológico responsable ha sido motivo de debate, y la hipótesis más aceptada es la que postula una alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral originado por aumentos bruscos de la PA con dilatación arteriolar pasiva, y generación de edema vasogénico. Este mecanismo puede favorecer condiciones de retención de fluidos (insuficiencia renal, puerperio, esteroides) y la presencia de agentes que directamente dañan la barrera hemato-encefálica (p. ej., ciclofosfamida)<sup>1,3,8-11</sup>.

Esta disfunción endotelial podría ocurrir con el tratamiento de inducción que utiliza administración repetida de quimioterapia sistémica e intratecal<sup>2</sup>.

Una hipótesis alternativa propone la generación de edema citotóxico secundario a isquemia cerebral por vasospasmo como respuesta a HTA.

Estos cambios son transitorios, y las regiones más comprometidas son las parietooccipitales<sup>8</sup> debido, probablemente, a la mayor susceptibilidad de estas regiones al edema vasogénico por el menor tono simpático de la circulación posterior. De todos modos, cualquier área ce-

rebral puede estar implicada, con inclusión de áreas frontales y de sustancia gris.

Clínicamente, la LEPR suele manifestarse como una encefalopatía de inicio agudo o subagudo, aunque la secuencia de aparición de los síntomas es muy variable. La sintomatología incluye cefalea, náuseas, vómitos, alteraciones en la visión, sobre todo visión borrosa, y síntomas neurológicos focales con empeoramiento progresivo en el grado de conciencia. Las convulsiones pueden constituir el primer síntoma o aparecer tardíamente, y casi siempre son focales occipitales<sup>12-14</sup>.

Ante la sospecha de LEPR, se deben realizar pruebas de imagen, en especial, RM ya que es la técnica radiológica más sensible para la demostración del edema cerebral y puede evidenciar lesiones pequeñas y focales no demostradas con la tomografía. Suele observarse alteraciones de la sustancia blanca supratentorial e infratentorial de límites poco definidos consecuencia del edema cerebral. También puede verse afectación cortical con borrado de surcos y alteraciones en otras zonas, como la afectación cerebelosa de nuestra primera paciente. La RM mostraría en secuencias T1 una señal hipointensa, y en T2, FLAIR y densidad protónica, hiperintensa. Deben incluirse imágenes de difusión de la RM, interesantes desde el punto de vista diagnóstico, pero sobre todo pronóstico, que permite distinguir el edema vasogénico del citotóxico. El edema vasogénico en región posterior es la anomalía de imagen clásicamente descrita y se asocia a un proceso reversible con pronóstico favorable por lesiones isquémicas precoces. En contraste, la progresión del edema vasogénico a citotóxico es un hallazgo atípico e indicativo de irreversibilidad, ya que implica conversión a infarto e incluso hemorragia cerebral<sup>2,14</sup>.

Clásicamente, las lesiones de la LEPR se definen por su carácter reversible y las anomalías neurológicas suelen desaparecer completamente con tratamiento precoz y adecuado. La estrategia terapéutica depende de la causa de la LEPR y de sus manifestaciones clínicas. Lo más importante consiste en el control de la presión arterial y de las convulsiones. Nuestros pacientes se recobraron de sus déficits neurológicos en un período de entre 7 y 10 días, con normalización, asimismo, de las imágenes de RM entre 4 y 8 semanas. Si la LEPR no se trata adecuadamente, se produce una progresión del edema cerebral con infartos, hemorragias y, por tanto, con déficits neurológicos permanentes o incluso la muerte.

Varios estudios<sup>2,15,16</sup> observan que la segunda exposición a las drogas que indujeron la LEPR puede volver a producir convulsiones, por lo que sugerimos que la reintroducción se haga cuidadosamente. En nuestro primer caso, optamos por readministrar los citostáticos sin variaciones tras la recuperación clínica, sin observarse alteraciones tras su administración. En cambio, en nuestra segunda paciente, la vincristina se sustituyó por vinblastina sin presentar nuevos efectos.

A pesar de haberse descrito clásicamente el buen pronóstico de esta entidad, la LEPR asociada a niños con cáncer presenta hallazgos en la RM atípicos y secuelas crónicas (predominantemente, epilepsia), con mayor frecuencia que en la asociada a otras situaciones clínicas, según la serie descrita recientemente por Morris et al<sup>2</sup>, hecho que no hemos observado en ninguno de nuestros pacientes.

Como conclusión, el interés de nuestros casos es la descripción de la LEPR con relación al tratamiento con alcaloides de la vinca, y esta asociación está escasamente descrita en la literatura médica revisada.

El diagnóstico precoz de la LEPR como complicación durante el tratamiento oncológico en niños puede facilitar el tratamiento apropiado, previniendo, por tanto, las secuelas neurológicas irreversibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med*. 1996;22:494-500.
2. Morris EB, Lanningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;4:152-9.
3. Casali-Rey JI, Dávalos EG, López-Amalfara A, Julio-Muñoz D, Pagano MA. Síndrome de encefalopatía posterior reversible: presentación de casos clínicos. *Rev Neurol*. 2003;37:224-7.
4. Eguchi K, Kashara K, Nagashima A, Mor T, Nii T, Ibaraki K, et al. Two cases of malignant hypertension with reversible diffuse leukoencephalopathy exhibiting a reversible nocturnal blood pressure riser pattern. *Hypertens Res*. 2002;25:467-73.
5. Froehlich T, Sandifer S, Varma PK, Testa FM. Two cases of hypertension-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to glomerulonephritis. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11:512-8.
6. Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshina T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:236-9.
7. Molina J, De Sagasetta IM, Yoldi ME, Gallinas F, Hernández T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a girl with central nervous system leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:469.
8. Alurralde AM, Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol*. 2004;38:541-4.
9. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, González RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998;51:1369-76.
10. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CHL. Posterior encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:1199-206.
11. Oliverio PJ, Restrepo L, Mitchel SA, Tornatore CS, Frankel S. Reversible tacrolimus-induced neurotoxicity isolated to the brain stem. *AJNR*. 2000;21:1251-4.
12. Romano LM, De Robles P, Ioli P, García-Saiz E. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible por cisplatino. Presentación de un caso. *Rev Neurol*. 2005;41:573-4.
13. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia*. 1998;39:295-9.
14. López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere AP. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol*. 2004;38:261-6.
15. Honkaniemi J, Kahara V, Dastidar P, Latvala M, Hietaharju A, Salonen T. Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology*. 2000;42:895-9.
16. Cho SG, Moon H, Lee JH. Behenoyl cytarabin-associated reversible encephalopathy in a patient with acute myeloid leucemia. *J Korean Med Sci*. 1999;14:89-92.