

CARTAS AL EDITOR

Trombosis venosa cerebral en pacientes oncológicos en tratamiento con L-asparaginasa



Cerebral sinovenous thrombosis in children due to L-asparaginase

Sr. Editor:

La leucemia representa el 30% de la patología oncológica en la infancia. El 97% son agudas y de estas un 77% linfoblásticas (LAL) y un 20% mieloblásticas. El 3% restante son mieloides crónicas. La LAL predomina en niños menores de 15 años y tiene un pico de máxima incidencia entre los 2 y los 4 años. En estos pacientes pueden aparecer distintas afecciones cerebrales secundarias a isquemia, hemorragia, infección o infiltración del SNC. Las trombosis venosas producen el 30% de los episodios agudos cerebrales. El riesgo estimado de trombosis en niños en tratamiento por LAL es del 5%¹.

Los fármacos que aumentan el riesgo trombótico son los corticoides y sobre todo la L-asparaginasa.

Caso 1. Niña de 5 años, diagnosticada de LLA-B común, en remisión completa, en tratamiento quimioterápico según protocolo SHOP-2005 de alto riesgo en fase de intensificación; comienza con cefalea progresiva y vómitos 10 días después de la administración de L-asparaginasa. Se realiza una angio-TAC, objetivándose trombosis de seno venoso longitudinal y transversal, iniciándose anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Caso 2. Niña de 12 años, diagnosticada de LLA-T, tratada según protocolo nacional SHOP-2005, de alto riesgo; estando en tratamiento de mantenimiento presentó una recidiva, iniciándose Protocolo de Recidivas LAL-SHOP-2008. Una semana después de iniciar la inducción comienza con cefalea progresiva, vómitos, inatención y bradipsiquia, realizándose una resonancia magnética (RM) cerebral, donde se objetiva trombosis del seno longitudinal superior (fig. 1). Se inicia HBPM, que se suspende al mes y medio en el contexto de shock séptico.

Caso 3. Niño de 8 años, diagnosticado de LLA pre-B común. Desde los 5 años presentaba crisis parciales simples en tratamiento con Depakine® y hemiparesia mínima derecha residual, secundaria a lesión atrófica subcortical izquierda de etiología presumiblemente isquémica

perinatal. Durante la fase de inducción, a los 2 días de la administración del ciclo, presenta crisis tonicoclónicas generalizadas distintas de sus crisis previas, por lo que se realiza una RM, objetivándose trombosis de seno longitudinal y transversal, y un infarto hemorrágico cortical. Se instauró HBPM durante 6 meses.

En los 3 pacientes se objetivó posteriormente mediante neuroimagen recanalización de los senos, permaneciendo asintomáticos y sin presentar recidivas. Se realizaron estudios de trombofilia, siendo normales en los 3.

La L-asparaginasa es un agente quimioterapéutico obtenido de distintas cepas de *Escherichia coli* y *Erwinia chrysanthemil*². Se incluye en el protocolo de tratamiento de LAL en la fase de inducción en el grupo de riesgo estándar y en las fases de inducción, intensificación y mantenimiento en los pacientes de alto riesgo³. Un 1-2% de los pacientes tratados con L-asparaginasa desarrollan patología hemorrágica o isquémica en el SNC. La mayoría de los episodios ocurren durante la fase de inducción, ya que existe relación entre el desarrollo de complicaciones vasculares neurológicas y la dosis administrada. El periodo de desarrollo de lesiones cerebrovasculares se sitúa entre los días 4 y 49 tras la administración.

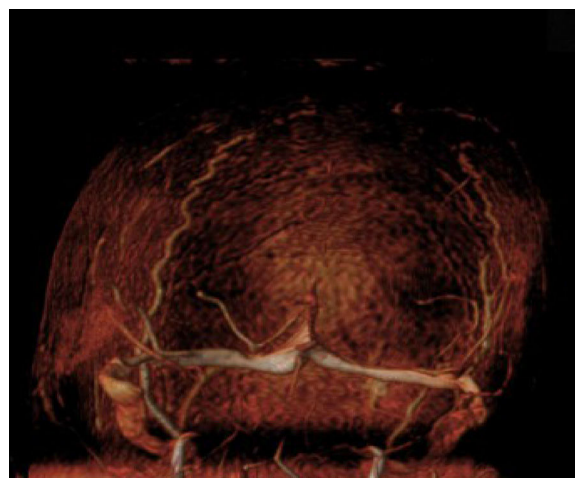


Figura 1 Trombosis venosa cerebral en paciente con leucemia linfoblástica aguda tratada con L-asparaginasa. RM venografía con contraste: ausencia de señal de flujo en el seno sagital superior.

Las manifestaciones clínicas de TVC son variables e inespecíficas, e incluyen cefalea, vómitos, alteración de conciencia, déficits focales y convulsiones¹. Para su diagnóstico precoz, es importante tener un alto índice de sospecha y realizar una prueba de imagen cerebral urgente ante la presencia de estos síntomas.

La TAC computarizada muestra signos directos o indirectos de TVC en el 70-80%.

Las técnicas de elección para el diagnóstico, ante la sospecha, son la RM cerebral y las técnicas de venografía por RM o TAC-venografía. La angiografía convencional, gold estándar para el diagnóstico, en la actualidad se reserva para los casos en los que no se llegue a un diagnóstico de certeza mediante los estudios previos⁴.

Además de los estudios de neuroimagen, hay que realizar otros estudios para aclarar la etiología, sobre todo de hipercoagulabilidad, con implicaciones en la duración del tratamiento y posterior profilaxis.

Con respecto al tratamiento, hay que abordar 3 vertientes: tratamiento sintomático, tratamiento etiológico y terapia antitrombótica. El tratamiento antitrombótico es uno de los puntos más controvertidos. No existe ningún ensayo aleatorizado sobre el tratamiento con fármacos antitrombóticos en la edad pediátrica, por lo que las recomendaciones se basan en estudios observacionales, extrapolación de estudios en adultos y consejo de expertos⁵. Los objetivos del tratamiento antitrombótico son la prevención de la propagación del trombo, la recanalización del seno o vena ocluida y la prevención de nuevos episodios. A pesar de la ausencia de ensayos clínicos pediátricos, se recomienda la anticoagulación entre 3-6 meses, ya que parece disminuir la mortalidad, el riesgo de secuelas y de recidiva^{5,6}.

La presencia de una TVC contraindica seguir con la administración de L-asparaginasa.

Bibliografía

1. Imamura T, Morimoto A, Kato R, Izumi M, Murakami A, Matuo S, et al. Cerebral thrombotic complications in adolescent leukemia/lymphoma patients treated with L-asparaginase-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46:729-35.
2. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría. LAL/SHOP-2005. Sociedades españolas de Oncología y Hematología Pediátrica.
3. Wani NA, Kosar T, Pala NA, Qureshi UA. Sagittal sinus thrombosis due to L-asparaginase. *J Pediatr Neurosci*. 2010;5:32-5.
4. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al., American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:1158-92, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>.
5. Coutinho JM, de Bruijn SFTM, deVeber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke*. 2012;43:e41-2.
6. Ross CS, Brown TM, Kotagal S, Rodriguez V. Cerebral venous sinus thrombosis in pediatric cancer patients: Long-term neurological outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:299-302, <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31827e8dbd>.

J. Díaz Díaz^{a,*}, N. Nuñez Enamorado^a,
A. Martínez de Aragón^b, M. Barrios López^c,
A. Camacho Salas^a y R. Simón de la Heras^a

^a Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Radiología Infantil, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Hemato-oncología Pediátrica, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: judy.medi@hotmail.com (J. Díaz Díaz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.015>

Trombosis venosa séptica profunda secundaria a osteomielitis aguda, artritis séptica y piomiositis por *Staphylococcus aureus* en 3 niños de Costa Rica[☆]



Septic deep venous thrombosis secondary to acute osteomyelitis, septic arthritis and piomyositis due to *Staphylococcus aureus* in 3 Costa Rican children

Sr. Editor:

Hemos leído el interesante artículo de Cilla Lazarriga et al.¹ acerca de un niño con osteomielitis aguda estafilocócica

complicada con trombosis venosa profunda (TVP). Presentamos a 3 niños similares en quienes las cepas fueron resistentes a oxacilina, hubo elevación importante de marcadores de inflamación aguda y los estudios de coagulación no demostraron una etiología precisa.²

Varón de 11 años; fue hospitalizado por dolor de rodilla derecha con limitación a la deambulación y fiebre de 4 días. En el examen físico tenía fiebre, taquicardia, limitación a la movilidad de la rodilla, edema doloroso, eritema y calor local desde el tercio inferior del muslo derecho hasta el tercio superior de la región pretibial.

El ultrasonido reveló derrame sinovial supratelar derecho y líquido grumoso. Un ultrasonido Doppler (USD) detectó TVP poplítea y femoral superficial derechas. Requirió osteotomía y, mediante artrotomía, se extrajo líquido articular purulento. Se inició terapia con clindamicina, amikacina y enoxaparina subcutáneas. En ambos hemocultivos y en el líquido articular se aisló *Staphylococcus aureus* (S. aureus) productor de leucocidina Panton-Valentine (PVL+). Ante una evolución tórpida, se cambió antibioticoterapia a vancomicina y requirió lavado quirúrgico en 2 ocasiones, documentándose una colección subperióstica por SAMR. Completó 28 días de vancomicina, 10 de

[☆] Presentado como abstract en el XV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE 2013). São Paulo, Brasil. 26 a 29 de junio del 2013.