

# Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico

## *Methotrexate-induced stroke-like syndrome: A pediatric case report*

Dra. Florencia Marin<sup>a</sup>, Dra. Lucía Astorquizaga<sup>a</sup>, Dra. Daniela Font<sup>a</sup>, Dra. Florencia Palmieri<sup>a</sup> y Dr. Ariel Cheistwer<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia; la leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más frecuente. Desde principios de los 80, la adición de metotrexato intratecal a los esquemas de quimioterapia ha sido beneficiosa para prevenir la recidiva en el sistema nervioso central y evitar el uso de radioterapia. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, por lo que posee múltiples efectos adversos (neurotoxicidad aguda, subaguda o crónica) después de la infusión intratecal o de dosis altas por vía intravenosa.

Se presenta un paciente de 11 años con diagnóstico de LLA de línea T (LLA-T), que presenta hemiparesia faciobraquial y afasia de expresión de instauración aguda 8 días después de la administración intratecal de metotrexato. Luego de excluir otras patologías más frecuentes de origen vascular y la evolución típica del cuadro, con resolución espontánea *ad integrum* de los síntomas, se arribó al diagnóstico de encefalopatía subaguda reversible por metotrexato.

**Palabras clave:** metotrexato, accidente cerebrovascular, leucemia linfoblástica.

### ABSTRACT

Leukemias are the most frequent malignant neoplasms in childhood; acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent. The addition of intrathecal methotrexate to chemotherapy regimens has been beneficial in preventing relapse to the central nervous system and avoiding the use of radiation therapy. Due to its mechanism of action, by inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase, when it is used systemically, it has multiple expected adverse effects such as mucositis, myelosuppression and it has also been observed after intrathecal administration or high intravenous doses, acute, subacute neurotoxicity where stroke like syndrome is found. We present an 11-year-old patient diagnosed with T-ALL, who manifested after 8 days of intrathecal administration of methotrexate, faciobrachial hemiparesis and acute onset expression aphasia. The diagnosis of subacute encephalopathy reversible by methotrexate was reached by excluding other

more frequent pathologies and the typical evolution, with spontaneously *ad integrum* resolution of the symptoms.

**Key words:** methotrexate, stroke, lymphoblastic leukemia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e550>

**Cómo citar:** Marín F, Astorquizaga L, Font D, Palmieri F, Cheistwer A. Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e550-e553.

### INTRODUCCIÓN

La administración en dosis altas (> 1,5 g/m<sup>2</sup>) intratecal de metotrexato o por vía intravenosa (IV) es fundamental para el tratamiento de algunas enfermedades oncohematológicas como la leucemia linfoblástica aguda o el linfoma de Hodgkin.<sup>1,2</sup> Este procedimiento puede causar diferentes complicaciones neurológicas, ya sean agudas, subagudas o crónicas, algunas indistinguibles clínicamente de un accidente cerebrovascular (ACV).

La neurotoxicidad secundaria puede generar déficits focales como hemiplejía, alteración de la consciencia, labilidad emocional, cefalea, convulsiones y trastornos del habla, entre otros. En la encefalopatía subaguda reversible, los síntomas suelen aparecer 1 a 2 semanas luego de la infusión intratecal o intravenosa del fármaco acompañados por imágenes típicas en la resonancia magnética nuclear (RMN) con angiorresonancia normal.<sup>3,4</sup>

Las manifestaciones clínicas fluctúan y resuelven en menos de una semana. La evolución favorable acompañada de estudios de coagulación normales y la resolución completa de las imágenes en la RNM luego de un mes apoyan al diagnóstico de encefalopatía subaguda secundaria a metotrexato.<sup>5</sup>

### CASO CLÍNICO

El paciente de 11 años con diagnóstico de LLA-T de mediano riesgo por la edad y un recuento de glóbulos blancos al debut de 65 000/mm<sup>3</sup> consultó por episodio de dificultad en el habla. Se

a. Unidad 6 de Clínica Pediátrica, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:  
Dra. Florencia Palmieri: flor.palmieri@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 18-1-2021  
Aceptado: 18-3-2021

encontraba en fase de reinducción y 8 días atrás había recibido metotrexato por vía intratecal a dosis de 12 mg (10 mg/m<sup>2</sup>).

Al ingresar en sala de internación se lo evaluó en buen estado general, con afasia de expresión intermitente y el resto del examen neurológico sin particularidades, con tono, fuerza muscular, sensibilidad, reflejos osteotendinosos y cutaneomucosos conservados. Entre los estudios iniciales se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de sistema nervioso central (SNC) con contraste, en la cual se observó una restricción en el tiempo de difusión con hiperintensidad correspondiente en el mapa de coeficiente de difusión aparente en la sustancia blanca profunda de la circunvolución precentral izquierda, sin expresión en la recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR). Dicho hallazgo se interpretó como una lesión isquémica con edema citotóxico (Figura 1). Además, se llevó a cabo una angiorresonancia, en la cual no se observaron cambios en las arterias intracerebrales ni en los senos venosos.

A las pocas horas, el paciente presentó desmejoría clínica con una parálisis facial derecha

y hemiparesia braquial izquierda, por lo que se realizó una tomografía axial computada (TAC) de SNC (Figura 2), con la cual se descartó accidente cerebro vascular (ACV) hemorrágico agudo.

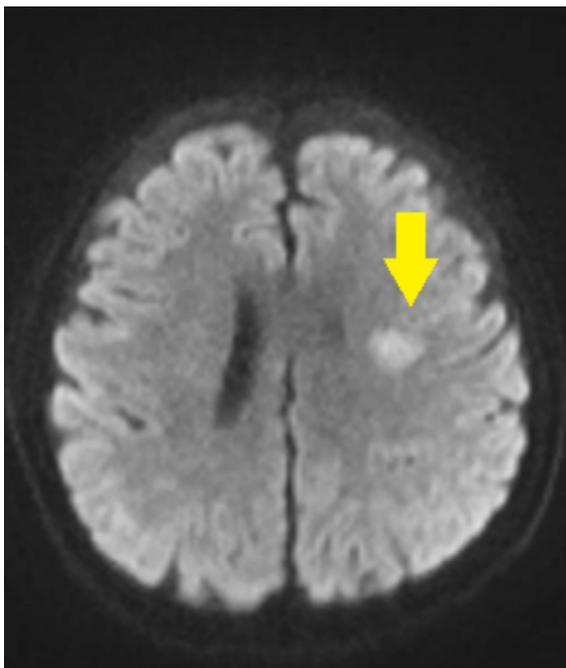
Ante el episodio neurológico con clínica e imagen compatible con ACV isquémico (imagen única, unilateral, en la sustancia blanca profunda, con edema citotóxico y restricción en la difusión) sin complicación hemorrágica, se indicó heparina de bajo peso molecular en dosis de tratamiento.

Se realizó coagulograma, ecografía doppler de vasos de cuello y ecocardiograma para descartar etiologías cardioembólicas y vasculares asociadas, los cuales se encontraron dentro de límites normales. Descartada la fuente tromboembólica, se suspendió la heparina y se indicó aspirina como tratamiento para el ACV no tromboembólico.

El paciente evolucionó favorablemente con reversión total del cuadro dentro de las primeras 24 horas. Debido a la relación temporal con la administración de metotrexato, la imagen característica en la RMN y la resolución completa de los síntomas, se asumió el cuadro como secundario a neurotoxicidad por metotrexato.

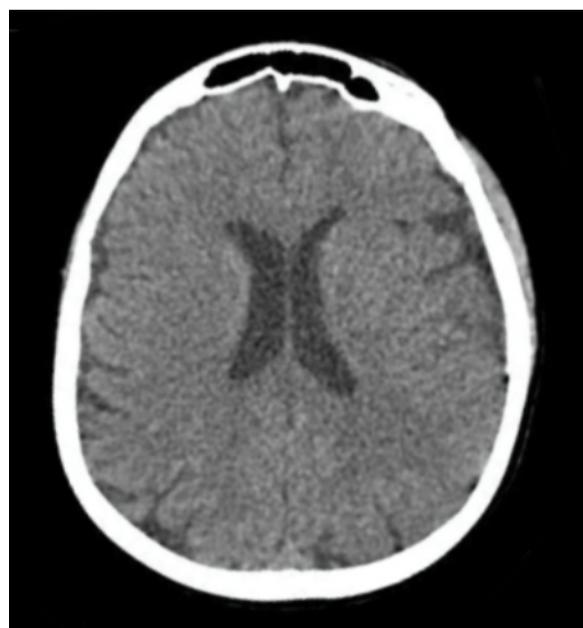
Posteriormente, debido al antecedente neurológico y por haber comenzado con protocolo II, que utiliza medicación con alto riesgo trombógeno (l-asparaginasa y corticoides),

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro con difusión, corte axial, a las 12 horas posteriores al inicio de los síntomas



Se observa una imagen hiperintensa compatible con restricción en la difusión (flecha).

FIGURA 2. Tomografía axial computada de cerebro a las 24 horas de iniciado el cuadro clínico



No se evidencian sitios de hemorragia aguda.

se suspendió la administración de aspirina y se indicó heparina de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica mientras permanezca en reinducción debido al riesgo de sangrado secundario a punciones y plaquetopenia en dicho contexto.

El paciente no volvió a recibir metotrexato en altas dosis, ya que había concluido con el total de infusiones intratecales según el protocolo. Actualmente, el paciente presenta buena evolución clínica, está en fase de mantenimiento y recibe tratamiento profiláctico con aspirina. Esta última se indicó por el antecedente de ACV isquémico no relacionado a una disección arterial ni a una causa trombótica, por 2 años e independientemente de su resolución.

## DISCUSIÓN

En aquellos pacientes con diagnóstico de LLA, la administración de metotrexato es un pilar del tratamiento.<sup>6</sup> Se notifican múltiples efectos adversos, entre ellos la neurotoxicidad, y esto puede ocurrir tanto luego de la infusión intravenosa<sup>6,7</sup> como de la administración intratecal,<sup>4</sup> (esta última es la más frecuente). La encefalopatía subaguda reversible es un efecto adverso excepcional y se ha visto que se desarrolla principalmente en pacientes de 10 años o más, coincidente con la edad del paciente presentado.<sup>3,5</sup> Al ser un efecto adverso inusitado, no hay evidencia sólida de su incidencia, aunque se cree que podría ser de hasta un 3%.<sup>1,6</sup> El mecanismo de lesión es multifactorial, pero se estima que está relacionado con el aumento de metabolitos de la homocisteína, que pueden causar estimulación de receptores NMDA.<sup>3</sup>

Esta encefalopatía suele ser de curso benigno, en la mayoría de los casos se presenta en la fase de intensificación o de consolidación, aparece entre la primera o segunda semana posteriores a la infusión de metotrexato; los síntomas revierten a los pocos días.<sup>3</sup> Este fue el caso del paciente aquí presentado, en quien los síntomas comenzaron de manera progresiva luego del décimo día de administración de 12 mg de metotrexato intratecal, con resolución completa del cuadro a las 48 horas.

La encefalopatía subaguda reversible por metotrexato se caracteriza por presentar lesiones hiperintensas en tiempo de difusión de RMN, muchas veces indistinguibles de las lesiones isquémicas secundarias a ACV.<sup>5</sup> Cabe destacar que la angiorresonancia resulta normal, sin evidencia de imágenes compatibles con

vasoespasmos o defectos de perfusión. En el caso presentado, la RMN realizada al inicio de los síntomas mostró una lesión en la región de la circunvolución precentral izquierda (que forma parte del área de Broca), lo que se condice con la sintomatología del paciente con alteración predominante del lenguaje expresivo. Se descartaron otras etiologías tales como ACV isquémico secundario a embolia, trombosis de los senos venosos tanto por el antecedente de uso de fármacos procoagulantes (l-asparaginasa) como por la propia enfermedad neoplásica; anomalías en la coagulación, plaquetopenia o malformaciones vasculares con desarrollo de ACV hemorrágico o masa ocupante de espacio como absceso cerebral.<sup>8,9</sup>

Llamativamente, la lesión no presentaba la simetría observada en las neuroimágenes descritas por la mayoría de los autores.<sup>5,7,10</sup> Una vez descartadas otras etiologías, y en vista de la rápida resolución de los síntomas, se asumió dicho cuadro como encefalopatía subaguda por metotrexato.

Hasta el momento, no están descritas recurrencias con la administración de nuevas dosis,<sup>3</sup> por lo que el antecedente de dicha patología no contraindica su uso intratecal o intravenoso en ciclos posteriores.

En algunos estudios se realizó un tratamiento empírico con dextrometorfano (antagonista de los receptores NMDA) con buenos resultados, pero no se cuenta con ensayos clínicos placebo-control para recomendar su uso.<sup>11</sup>

En síntesis, frente a un cuadro de afectación neurológica aguda con signos de foco como hemiparesia, disfasia, confusión o labilidad emocional en pacientes que recibieron metotrexato en dosis altas 1 o 2 semanas previas al inicio de los síntomas, se recomienda enfáticamente la realización de una RMN de cerebro con angiorresonancia. Una vez descartada patología vascular, se debe considerar el diagnóstico de encefalopatía subaguda por metotrexato. Si bien se trata de una entidad poco frecuente y autorresolutiva, es valioso tenerla en cuenta dado que el metotrexato se utiliza en las patologías oncohematológicas más frecuentes de la infancia.

## REFERENCIAS

1. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9):949-59.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ma ed. México DF, McGraw-Hill; 2007.

3. Bond J, Hough R, Moppett J, Vora A, et al. 'Stroke-like syndrome' caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. *Leukemia*. 2013; 27(4):954-6.
4. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6):e231-9.
5. Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, Uehara T, et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol*. 2018; 108(6):630-6.
6. Rogers P, Pan W, Drachtman R, Haines C. A stroke mimic: methotrexate-induced neurotoxicity in the emergency department. *J Emerg Med*. 2017; 52(4):559-61.
7. do Valle DA, Kakehasi FM, de Melo RMPA, Siqueira CM, et al. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016; 38(4):364-7.
8. Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Stroke Mimics. *J Emerg Med*. 2017; 52(2):176-83.
9. Castro de Castro P, Vázquez López M. Accidentes cerebrovasculares en el niño y en el adolescente. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. 2008; 35:262-70.
10. Millan N, Pastrana A, Guitter MR, Zubizarreta PA, et al. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2018; 65:86-93.
11. Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. *Pediatr Neurol*. 2014; 50(6):625-9.