

Síndrome "stroke-like" en leucemia linfoblástica aguda pediátrica

Stroke-like syndrome in acute pediatric lymphoblastic leukemia

Ferraro CL, Soria ME, Morán LE, Prada S, Palomar N, Escobar N, Manente R, Schwab G, Wittmund L, Gutiérrez ME, Basack N, Attie M, Drelichman G.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

crislucianaferraro@hotmail.com
leucemia.linfomas@gmail.com

Fecha recepción: 2/12/2021
Fecha aprobación: 13/12/2021



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 3: 84-88
Septiembre - Diciembre 2021

Palabras claves: leucemia, síndrome "stroke like", pediatría.

Keywords: leukemia, stroke like syndrome, pediatrics.

Introducción

Las leucemias agudas representan el cáncer más frecuente en la edad pediátrica tanto en Argentina como en el resto del mundo. El tratamiento de esta enfermedad es una de las principales causas de morbilidad relacionada con el cáncer en niños.

Su tratamiento consiste en distintas combinaciones de poliquimioterapia, siendo el MTX uno de los pilares del mismo, con capacidad de atravesar tanto la barrera hematoencefálica (BHE) como la hematotesticular (BHT), llegando así al SNC y testículos. A su vez, es conocida la neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica relacionada al mismo. Dicha neurotoxicidad se expresa con una gran variabilidad clínica, tal como la trombosis venosa (asociada al uso de L-asparaginasa) y la leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR). Existe otra entidad cuyo diagnóstico diferencial se balancea entre estas dos, conocida como síndrome "stroke like" por MTX, en el cual el paciente habitualmente se presenta con un cuadro

clínico compatible con un accidente isquémico vascular transitorio, variando la clínica según el área afectada⁽¹⁾.

Desde diciembre del 2002 hasta diciembre del 2020 ingresaron a la Unidad de Hematología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez 432 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. La incidencia acumulada del síndrome "stroke like" en el servicio fue de 0.46%. El objetivo de esta publicación es presentar dos casos clínicos de síndrome "stroke like" por MTX, enfatizando la importancia de realizar un diagnóstico oportuno a fin de poder descartar otras etiologías que requerirían un abordaje terapéutico distinto.

Caso 1

Paciente de 17 años, sexo masculino con antecedente desde los 14 años de artritis idiopática juvenil (AIJ). Por cuadro de fiebre, palidez generalizada y adenopatías submaxilares se le realiza hemograma que

informa hemoglobina de 6.4 mg/dL, 8.810 glóbulos blancos/mm³ con 86% de blastos y 24.000 plaquetas/mm³. En la citometría de flujo de la médula ósea se observa: 92% de células leucémicas con un patrón CD45-, CD19+, CD34+- (45%), Tdt +, CD10+, CD20+, CD38+, CD123-, CD79a+, Igcit-, Igsup-, CD33-, CD13-, MPO-. CD66c-, CD3cit- y CDsup-. Estudio citogenético sin metafases. Biología molecular: BCR-ABL p190 y p210, TEL-AML, MLL-AF9 y E2A-PBX1 negativas. Se confirma diagnóstico de LLA B común riesgo intermedio, status I de SNC. Realiza tratamiento según protocolo ALLIC- GAT-LA 2010.

Luego de 7 días de recibida la cuarta dosis de MTX a 2 g/m² en infusión continua de 24 horas e infusión intratecal de MTX 12 mg con dexametasona acorde a esquema, el paciente presenta parestesias en hemicuerpo izquierdo, lúcido orientado, afebril, con tono y fuerza conservados y sin evidencia de alteración de la sensibilidad. Hemograma con hemoglobina 13.2 mg/dL, glóbulos blancos 4.100/mm³ y plaquetas

66.000/mm³, laboratorio completo sin parámetros de relevancia (coagulograma normal, fibrinógeno 280 mg/dl, con PDF y dímero D normales).

Se realiza RNM de cerebro que evidencia en la sustancia blanca profunda de lóbulo parietal derecho un área ovalada bien circunscrita de restricción en la técnica de difusión. Dicha lesión se muestra hipointensa en el coeficiente de difusión aparente (ADC) y carece de expresión en técnica de FLAIR, sin otros cambios de relevancia. En angioRNM de vasos intracerebrales no se evidencia compromiso vascular, trombosis o estenosis en vasos de mediano y gran calibre (Figura 1).

A las 24 hs de iniciado, el cuadro evoluciona con resolución completa de la sintomatología sin secuelas. Durante la reinducción y el mantenimiento continúa con infusión intratecal de MTX sin presentar nuevos eventos. Actualmente se encuentra en etapa de mantenimiento con mercaptopurina y MTX vía oral sin secuelas ni complicaciones.

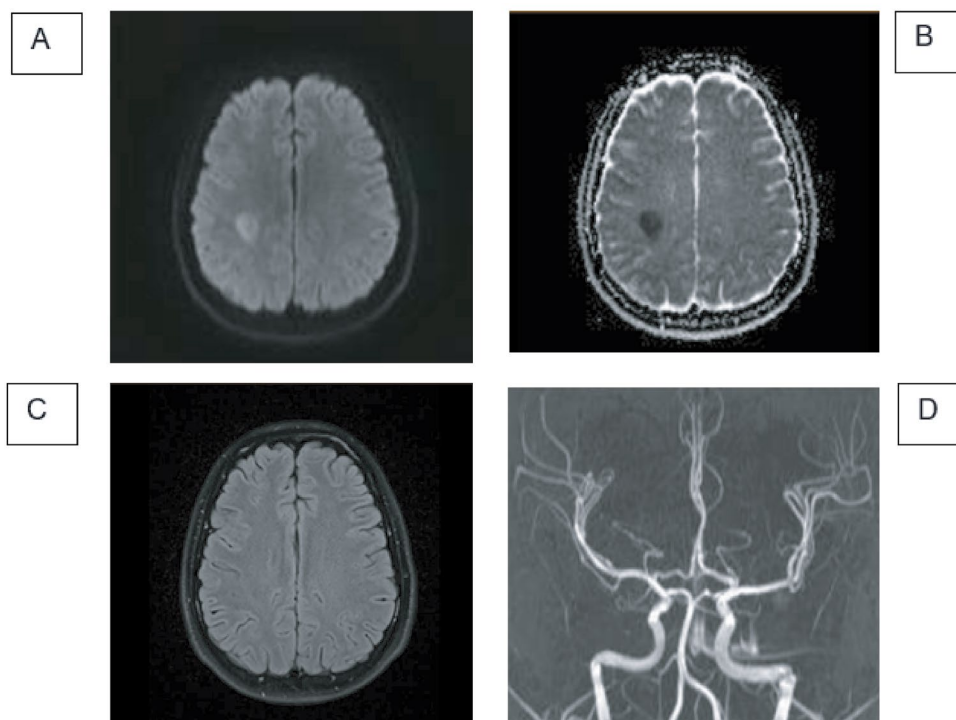


Figura 1. En la imagen A) se evidencia área ovalada bien circunscrita en región parietoccipital derecha de restricción en la técnica de difusión, dicha lesión se muestra en la imagen B) correspondencia hipointensa en el coeficiente de difusión aparente (ADC), que carece de expresión en técnica de FLAIR de la imagen C). En angioRNM de vasos intracerebrales de imagen D) no se evidencia compromiso vascular, trombosis o estenosis en vasos de mediano y gran calibre.

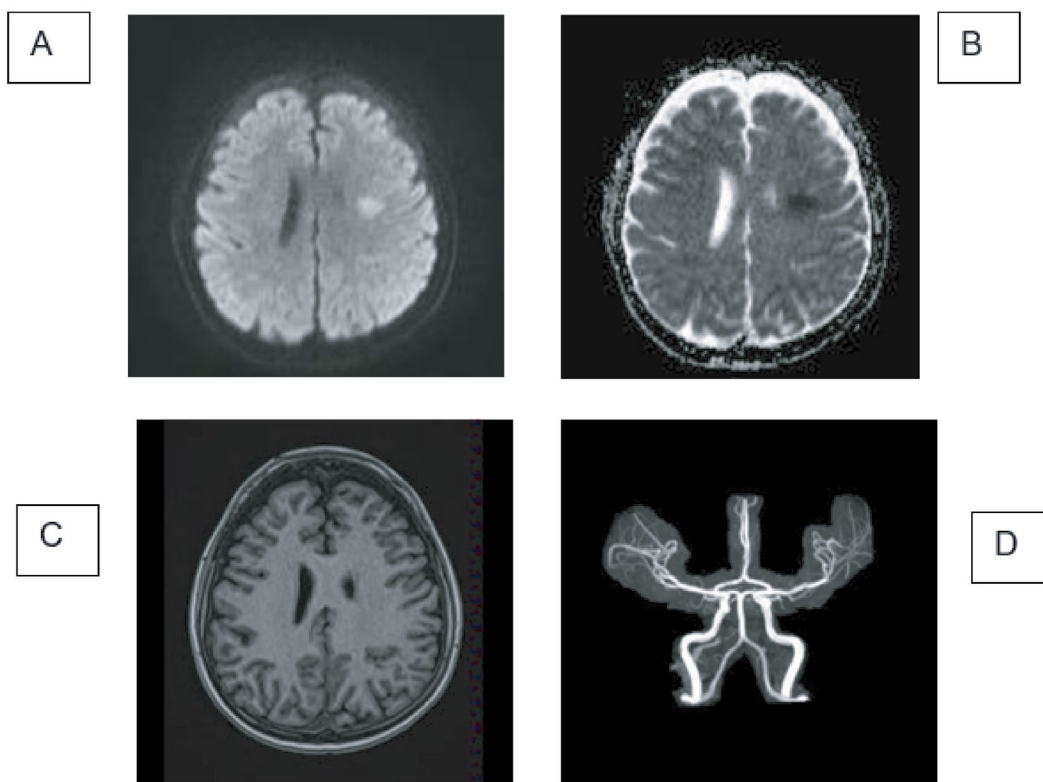


Figura 2. En la imagen A) se evidencia área ovalada bien circunscrita en región parietal izquierda de restricción en la técnica de difusión, dicha lesión se muestra en la imagen B) correspondencia hipointensa en el coeficiente de difusión aparente (ADC), que carece de expresión en técnica de FLAIR de la imagen D). En angioRNM de vasos intracerebrales de imagen D) no se evidencia compromiso vascular, trombosis o estenosis en vasos de mediano y gran calibre

Caso 2

Paciente de sexo masculino de 10 años de edad con diagnóstico de LLA T riesgo intermedio, status 1 de SNC y antecedente de hiperleucocitosis y compromiso mediastinal al debut. Citogenético normal. Biología molecular: BCR-ABL p190 y p210, TEL-AML, MLL-AF9 y E2A-PBX1 negativos. Realiza protocolo ALLIC- GATLA 2010.

Luego de ocho días de haber recibido la cuarta dosis de MTX a 5 g/m² en infusión de 24 horas acompañado de aplicación intratecal de 12 mg de MTX con dexametasona acorde a esquema, presenta episodio de disartria transitoria con recuperación *ad integrum* en 24 hs. Se realiza RMN que evidencia en secuencia de difusión un área bien circunscrita de restricción, hipointensa en mapa ADC, correspondiente en la sustancia blanca profunda de la circunvolución precentral izquierda. La imagen se corresponde a edema citotóxico por evento isquémico, no

evidenciándose trombosis, estenosis ni aneurismas en angioRNM (Figura 2).

Evoluciona con reagudización del cuadro, con afasia y hemiparesia braquiocrural derecha. Se realiza tomografía computarizada (TAC) de cerebro que descarta componente hemorrágico. Inicia manejo con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a 110 U/kg, hasta corroborar informe definitivo de angioRNM. Ecocardiograma doppler cardíaco y de vasos de cuello, hemograma y coagulograma dentro de límites normales. A las 48 horas presenta resolución completa de la sintomatología, con recuperación *ad integrum* y examen neurológico normal, suspendiendo luego la HBPM.

Durante la reinducción y el mantenimiento continúa con infusión intratecal de MTX sin presentar nuevos eventos. Actualmente se encuentra en etapa de mantenimiento con mercaptopurina y MTX vía oral sin secuelas ni complicaciones.

Discusión

Tanto el SNC como los testículos representan un santuario para las células leucémicas debido a la penetración limitada de las distintas drogas anti-neoplásicas sistémicas a través de la BHE y BHT. La concentración insuficiente a la que se llega en SNC explica por qué, en ausencia de una profilaxis intratecal (IT) adecuada, existe un riesgo aumentado de recaída local⁽²⁾.

Desde principios de los años 80, el uso de MTX intratecal ha sido la terapia estándar en la LLA. Administrado por vía intravenosa e intratecal, ha reemplazado el uso de radioterapia craneal en el tratamiento y como profilaxis en la leucemia sin afectación del SNC, disminuyendo el riesgo de recaída local⁽³⁾.

El MTX es un antagonista del ácido fólico. La estructura química de éste es muy similar a la del MTX, salvo en 2 puntos: el grupo 4 hidroxilo del anillo pteridínico del ácido fólico se reemplaza por un grupo amino y el nitrógeno de la posición 10 está metilado en el MTX. Esto le confiere mayor afinidad por la enzima dihidrofolato reductasa, encargada de transformar el ácido dihidrofólico en tetrahidrofólico, elemento que se ve reducido en cantidad debido al bloqueo reversible producido en esta enzima. En consecuencia, se genera una incapacidad celular para sintetizar purinas y timidina, interrumpiendo la síntesis de ADN y ARN. Sumado a esto, el MTX intracelular detiene la síntesis de purinas al bloquear la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa. De esta forma se produce un arresto madurativo en fase S, limitando el proceso de proliferación celular⁽⁴⁾. La neurotoxicidad por MTX es un efecto adverso frecuente con gran variabilidad clínica en su forma de presentación. La administración intratecal de metotrexato parece tener más potencial neurotóxico que la administración intravenosa a dosis altas⁽⁵⁾.

La patogénesis de la neurotoxicidad central del MTX es multifactorial, pero su relación con la homeostasis del folato a nivel del SNC es conocida. El uso de rescates con ácido fólico ha demostrado disminución de la toxicidad en los pacientes que reciben esta droga. Sin embargo, también se han descrito niveles elevados de homocisteína en plasma y LCR. Al ser un agonista de los receptores N-metil-d-aspartato (NMDA), presenta efecto de excitación neuronal.

Al momento se desconoce la existencia de una relación clara entre la forma de administración del

fármaco y el desarrollo de neurotoxicidad, como así tampoco el por qué algunos pacientes vuelven a presentar clínica frente a la reexposición. Podrían existir polimorfismos genéticos que le confieren al paciente una susceptibilidad individual para el desarrollo de esta patología. Variantes en *GSTP1*, *MTHFR* y *SHMT1* han sido estudiadas pero aún no se han realizado estudios de asociación genómica con genoma o exoma completo⁽¹⁾.

Las características clínicas pueden presentarse en forma aguda, subaguda o crónica⁽²⁾. La neurotoxicidad crónica, o tardía, puede manifestarse como leucoencefalopatía tóxica de expresión variable y estable a lo largo del tiempo. La aguda y subaguda usualmente se manifiestan de horas a semanas posteriores a la administración intratecal. Los síntomas de estas dos últimas incluyen cefalea, mareos, trastornos conductuales, convulsiones, déficit neurológico y síntomas tipo "stroke like"⁽⁶⁾.

El síndrome "stroke like" se caracteriza por ser de presentación subaguda. Típicamente incluye hemiparesia o debilidad focal acompañada de trastornos del habla y/o conductuales. Dichos síntomas pueden fluctuar en el curso de horas a días⁽²⁾. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas y coincidente con el advenimiento de la intensificación del tratamiento en la LLA, se ha reconocido la necesidad de unificar criterios diagnósticos y consensuar definiciones de los efectos tóxicos más frecuentemente asociados a estos regímenes de tratamiento. Por este motivo, el grupo de trabajo de Ponte Di Legno, definió al síndrome "stroke like" secundario a MTX como un síndrome en el que la neurotoxicidad ocurre dentro de los 21 días de la administración intravenosa o intratecal de MTX y debe incluir las siguientes 3 características: **signos clínicos de déficit neurológico** (paresia o parálisis), **afasia o disartria, alteración del sensorio y/o convulsiones** (ésta última siempre acompañada de al menos uno de los otros síntomas). Cambios característicos en sustancia blanca se encuentran en la resonancia magnética (RM). El curso clínico es fluctuante, con resolución completa de los mismos al cabo de, en promedio, una semana, habiéndose descartado otras etiologías posibles como infarto cerebral, hemorragia intracranial y trombosis del seno venoso⁽⁷⁾.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es necesario realizar los siguientes estudios complementarios para arribar al diagnóstico: hemograma y

coagulograma completo que incluya dosaje de fibrinógeno, productos de degradación de fibrina (PDF) y dímero D, RM con difusión y FLAIR y angioRM. En un estudio retrospectivo realizado en el hospital St Jude⁽⁸⁾ en el que se presentan 9 pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma, tratados entre los años 2010 y 2015, que presentaron en algún momento del curso de su tratamiento eventos neurológicos de estas características. Cuatro fueron diagnosticados retrospectivamente con síndrome “*stroke like*” por MTX, 2 con trombosis de seno venoso y 3 con infarto cerebral. En los casos de síndrome “*stroke like*”, el valor de fibrinógeno fue normal, a diferencia de los casos de infarto cerebral y trombosis del seno venoso, en los que se halló anormalmente bajo.

Por otro lado, si bien los PDF estaban dentro de la normalidad en los casos de síndrome “*stroke like*”, sí se hallaron anormalmente elevados en los casos de infarto cerebral, al igual que los valores de dímero D. La RNM mostró, en los 9 pacientes, lesiones bilaterales en el centro semioval con restricción de la difusión. Si bien la RNM presentaba áreas hiperinten-

sas en sustancia blanca en la secuencia de difusión, tanto en los casos de síndrome “*stroke like*” como en los de infarto cerebral, las primeras fueron lesiones circunscritas al centro semioval y se resolvieron espontáneamente.

Conclusión

Si bien el síndrome “*stroke like*” es una patología poco frecuente, autolimitada y de resolución rápida, el diagnóstico oportuno y diferencial frente a otras etiologías es clave para la elección del tratamiento óptimo. Para ello los antecedentes, la clínica y la RNM con difusión son claves para arribar al diagnóstico correcto. La continuidad del tratamiento con MTX intratecal y endovenoso no están contraindicados, si bien se han reportado casos de reaparición de síntomas frente a la reexposición; todos fueron autolimitados y resolvieron sin secuelas. El beneficio de la continuidad del tratamiento supera los riesgos, y las secuelas no parecen existir en este tipo de presentación de neurotoxicidad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Deepa Bhojwani, Noah D. Sabin et al. Methotrexate-Induced neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2014;32(9): 949-959.
2. Bond J, Hough R, Moppett J, Vora A, Mitchell C y Goulden N. ‘Stroke-like syndrome’ caused by intrathecal methotrexate in patients treated during the UKALL 2003 trial. *Leukemia.* 2013 Apr;27(4):954-6.
3. Ching-Hon Pui, Scott C Howard. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008;9:257-68.
4. Goicoechea García C. Farmacología del metotrexato. *Reumatol Clin Supl.* 2016;11(1):3-7.
5. 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.
6. Rogers P, Pan WJ, Drachtman RA, Haines C. A Stroke Mimic: Methotrexate-induced Neurotoxicity in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017 Apr;52(4):559-561.
7. Kjeld Schmiegelow, Andishe Attarbaschi et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol.* 2016; 17: e231-39.
8. Kentaro Watanabe, Yuki Arakawa et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity. *Int J Hematol.* 2018 Dec;108(6):630-636.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.