

## ENCEFALOPATÍA SUBAGUDA SECUNDARIA A METOTREXATO EN UN PREESCOLAR. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Brayan Infante (1), Mariana Stanchieri (2)

Recibido: 15/04/2024  
Aceptado: 30/05/2024

### RESUMEN

El metotrexato es usado en el tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de forma intratecal e infusión endovenosa. Dentro de sus efectos adversos se describen nefrototoxicidad, hepatotoxicidad, mielosupresión, mucositis, y en menor frecuencia neurotoxicidad. Se presenta el caso de preescolar femenino de 4 años, conocida con diagnóstico de LLA en fase de consolidación I de protocolo nacional 2005; quien posterior a 8 días de recibir metotrexato endovenoso a altas dosis, presentó convulsiones y trastornos del lenguaje. Se realizaron estudios complementarios descartando probables etiologías infecciosas y metabólicas, sin embargo, resonancia magnética cerebral (RMN) simple y electroencefalograma (EEG), demostraron hallazgos de probable causa citotóxica, se emplearon anticonvulsivantes y leucovorina como terapia farmacológica. La neurotoxicidad por metotrexato, está ampliamente descrita en la literatura, apoyando su diagnóstico a través de la RMN; por lo cual es importante tener en cuenta este diagnóstico en pacientes que reciben dicho medicamento y presentan clínica neurológica.

*Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 20 - 23*

**Palabra Clave:** encefalopatía, metotrexato, leucemia, sistema nervioso central, resonancia magnética.

### SUBACUTE ENCEPHALOPATHY SECONDARY TO METHOTREXATE IN A PRESCHOOLER. CASE REPORT.

#### SUMMARY

Methotrexate is used in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), intrathecally and intravenously infused. Among its adverse effects are nephrotoxicity, hepatotoxicity, myelosuppression, mucositis, mucositis, pancytopenia; less frequently, neurotoxicity. We present the case of a 4-year-old female preschooler, known to be diagnosed with ALL in consolidation phase I of the 2005 national protocol; who after 8 days of receiving intravenous methotrexate at high doses, presents seizures and language disorders. Complementary studies are carried out, ruling out probable infectious and metabolic etiologies; however simple brain magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalogram (EEG) present findings of a probable cytotoxic cause, anticonvulsants and leucovorin were used as drug therapy. Methotrexate neurotoxicity is widely described in the literature, supporting its diagnosis through MRI; Therefore, it is important to take this diagnosis into account in patients who receive this drug and present neurological symptoms.

*Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 20 - 23*

**Keywords:** encephalopathy, methotrexate, leukemia, central nervous system, magnetic resonance imaging.

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en pediatría, a su vez, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) predomina en estas; existen esquemas quimioterápicos para su tratamiento, la mayoría emplean metotrexato intratecal y endovenoso en altas dosis, para prevenir metástasis a sistema nervioso central (SNC). Dicho fármaco, actúa sobre el proceso de remetilación de la homocisteína en metionina, es decir, en la replicación celular (1,2).

Se describen múltiples efectos adversos: trastornos gastrointestinales, hepáticos, hematológicos, dermatológicos, nefrototoxicidad e incluso neurotoxicidad inducida por metotrexato (MTX), su incidencia es variable, las manifestaciones abarcan estatus epiléptico, síndrome similar a ictus, encefalopatía reversible y trombosis del seno venoso. Suelen tener un carácter subagudo, de 5 a 14 días posterior a la administración del medicamento. Generalmente revierten sin dejar secuelas neurológicas, se han asociado diversos factores de riesgo para desarrollar este tipo de complicación (3,4).

En vista de la frecuencia de uso del metotrexato en los protocolos de quimioterapia en pacientes pediátricos con LLA, se describe este caso para la identificación, diagnóstico oportuno y manejo de uno de los probables efectos adversos producidos por esta droga, a nivel del SNC.

## CASO CLÍNICO

Preescolar femenino de 4 años de edad, con diagnóstico de LLA común de riesgo estándar con enfermedad mínima residual negativa posterior a la inducción, ingresó al Hospital

- (1) Médico Cirujano, Especialista en Puericultura y Pediatría Universidad Central de Venezuela. Teléfono: 0424-2508965. Correo electrónico: brayan.infante@hotmail.com. ORCID: 0000-0003-1801-8498
- (2) Especialista en Puericultura y Pediatría. Infectólogo pediatra. Adjunto del Departamento de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Teléfono: 0414-3723525. Correo electrónico: maristan1701@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-1157-5761

Autor correspondiente:  
Brayan Infante, teléfono: 0424-2508965.  
Correo electrónico: brayan.infante@hotmail.com

Universitario de Caracas para cumplimiento de fase de consolidación I de protocolo nacional 2005, contemplaba altas dosis de MTX.

Al ingresar, se encontraba en estables condiciones generales, sin pertinentes al examen físico y paraclínicos sin alteraciones. Previo a cumplimiento de quimioterapia, se realizó punción lumbar, con reporte de líquido cefalorraquídeo (LCR) normal; se descartó infiltración de enfermedad a SNC.

Para dar continuidad a protocolo, se administró metotrexato intratecal (12 mg) 24 horas posteriores a su ingreso, así mismo, altas dosis de MTX vía endovenosa (VEV) (4.5 g/m<sup>2</sup>) en infusión de 24 horas. 5 días posteriores a su ingreso, previas medidas de hiperhidratación y verificar alcalinización; al finalizar 24 horas de la infusión de MTX, se cumplieron dosis de leucovorina VEV (15 mg/m<sup>2</sup>/día por 48 horas), continuando la hidratación y alcalinización, para asegurar el depuración del Metotrexate.

6 días post HD-MTX, se realizaron laboratorios, se evidenció toxicidad por MTX en varios órganos y sistemas (hematológico, hígado, renal, mucosas, piel): glóbulos blancos (GB): 0,9 x10<sup>3</sup>/uL, neutrófilos: 8 %, conteaje absoluto de neutrófilos (CAN): 72, hemoglobina (Hb) 7.7g/dL, plaquetas: 35 x10<sup>3</sup>/uL, TGO 401 U/L, TGP 227 U/L, bilirrubina total 3.44 mg/dL, creatinina 1.2 mg/dL; así mismo, se evidenciaron lesiones de mucositis grado III y tóxicodermia: exantema maculopapular, eritematoso, pruriginoso en cuero cabelludo, y zonas violáceas en pliegues cervicales y axilares.

9 días post HD-MTX, presentó crisis tónico-clónica generalizada, en contexto afebril, con supravversión ocular, relajación de esfínteres, posteriormente progresó a movimientos de automatismo en porción distal de miembros superiores, aproximadamente 15 minutos de duración, cediendo con diazepam e impregnación con difenilhidantoína, motivo por el cual, el servicio de hematología decidió prolongar el uso de leucovorina por 72 horas adicionales. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo, sin alteraciones (Figura 1), se tomaron muestras para hemocultivos de bacterias y hongos y muestra de LCR para citoquímico, citomofológico y cultivo, para el descarte de etiología infecciosa.

11 días post HD-MTX, presentó lenguaje incoherente, disartria, y amaurosis, con posterior lateralización de la mirada hacia la derecha, postura tónica generalizada y movimientos clónicos de miembro superior derecho, aproximadamente 5 minutos de duración; se tomaron muestras glicemia y electrolitos séricos para descarte de causa metabólica, resultando normales; asimismo, fue evaluada por servicio de oftalmología, reportando ausencia de signos de edema de papila, u otras alteraciones. Servicio de neuropediatría sugiere mantener el tratamiento antimetabólico con difenilhidantoína y solicitaron

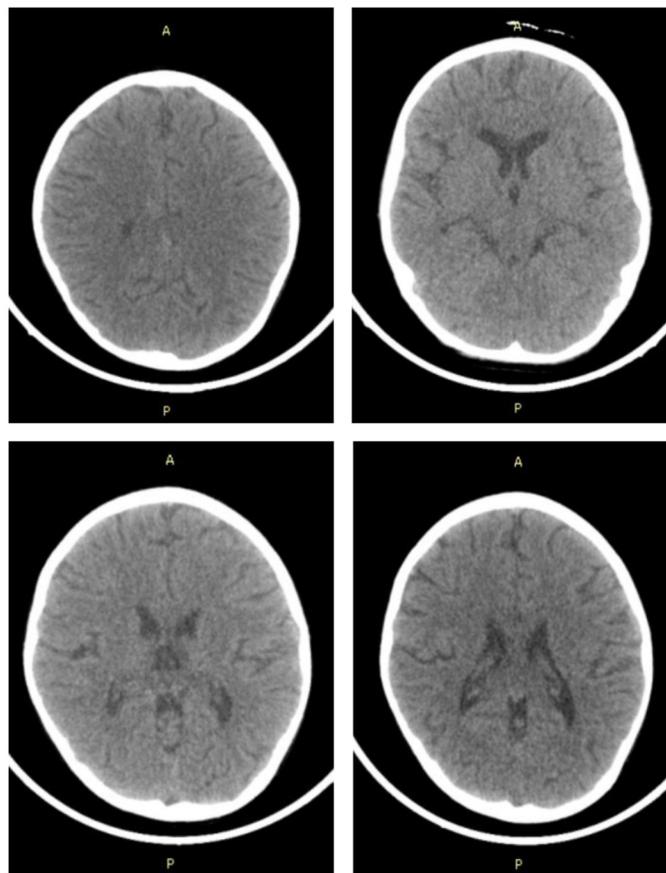


Figura 1. TAC simple de cráneo. Estudio sin alteraciones.

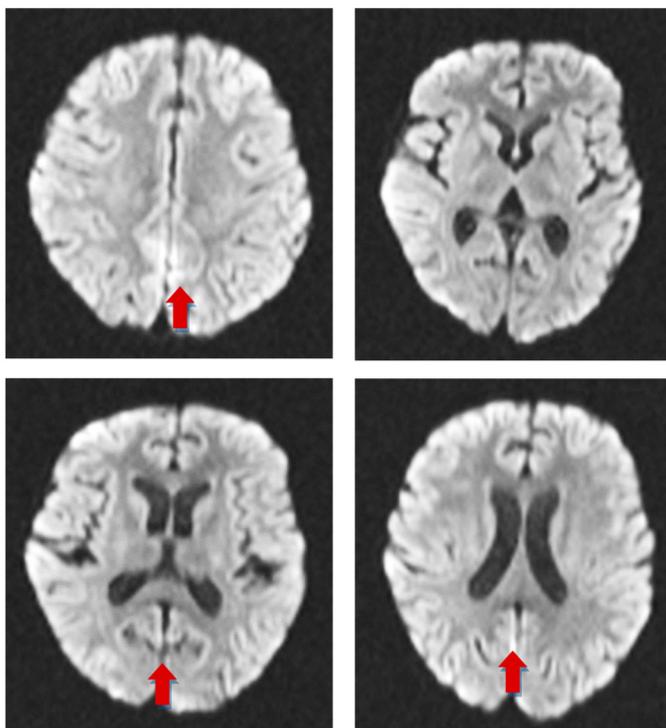


Figura 2. RMN cerebral simple en área de difusión. Áreas de restricción de señal occipital hacia la línea media en la cortical en valores de difusión.

realizar resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral simple y EEG.

Posterior a 24 horas, se recibieron resultados de hemocultivos y muestra de LCR, resultando negativo. De forma progresiva se produjo recuperación completa del estado neurológico. En vista de normalidad de glicemia, electrolitos séricos, TAC y cultivos, se descartó etiología infecciosa, isquémica y hemorrágica, planteando probable neurotoxicidad secundaria a MTX.

19 días post HD-MTX, se realizó RMN cerebral simple, reportando: áreas de restricción de señal occipital hacia la línea media en la cortical y por delante del surco pre central del lado derecho, en valores de difusión; cambios en relación a tipo edema y encefalopatía. Concluyó como incipientes signos de edema de tipo citotóxico (Figura 2). Así mismo, se realizó EEG, en el cual se evidenció enlentecimiento de patrón, concordante con patrón de encefalopatía. Confirmando diagnóstico de encefalopatía subaguda por MTX.

21 días post HD-MTX, en vista de culminar fase de consolidación I, paciente encontrarse hemodinámica y neurológicamente estable, y con adecuados valores en exámenes paraclínicos, se decidió su egreso.

Luego de 2 semanas sin tratamiento, el paciente acudió a control por servicio de hematología, donde se tomó muestra de LCR y médula ósea (MO) con resultados: color incoloro, aspecto límpido, coágulo ausente, Pandy negativo, células 0 mm<sup>3</sup>, hematíes 0 mm<sup>3</sup>, cloro 120,6 meq/L, proteínas 16,83 mg/dL, glucosa 57 mg/dL y marcadores monoclonales sin evidencia de infiltración leucémica. Se decide continuar protocolo de quimioterapia, incluyendo MTX intratecal y altas dosis del mismo, previa hiperhidratación, alcalinización y posterior rescate con leucovorina, bajo monitoreo estricto.

## DISCUSIÓN

El ácido 4-amino-10-metilfólico (MTX), es un antagonista del ácido fólico, usado en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, su finalidad es prevenir y tratar las lesiones de tipo infiltración de SNC; el mecanismo de acción se basa en la inhibición de dihidrofolatoreductasa, impidiendo la transformación del ácido fólico en ácido tetrahidrofólico, esencial para la remetilación de la homocisteína en metionina, causando el bloqueo de la replicación celular (1,2).

Están descritos efectos adversos: hepatotoxicidad, hematotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad cutánea y neurotoxicidad. Los factores de riesgo para neurotoxicidad son: uso frecuente, infusión a altas dosis (> 1,5 g/m<sup>2</sup>), administración intratecal, raza hispana, uso de citarabina y ciclofosfamida simultaneo, radioterapia y polimorfismos genéticos (1,3-6). La mayoría de los factores mencionados estaban presentes en el paciente presentado en el caso.

Suele ser más frecuente en mayores de 10 años, con una incidencia entre 3 a 7 % (2-4). Este aspecto, en contraposición con la edad de la paciente presentada en el caso, dado

que, en los casos descritos por Martins et al, Marín et al, Bhojwani, Bansal, Wayne y Teshima et al, corresponden a pacientes con edades comprendidas entre los 11 a 17 años (1-4). La encefalopatía suele ser de curso benigno, en la mayoría de los casos se presenta en la fase de intensificación o de consolidación (2).

La neurotoxicidad puede ser aguda, subaguda o crónica, la presentación subaguda es más frecuente, ocurre de 2 a 14 días después de la infusión de MTX, con manifestaciones clínicas heterogéneas: convulsiones, cambios en la visión, déficits motores, cefalea, alteraciones del comportamiento, labilidad emocional; puede estar acompañada de fiebre de alto grado. A diferencia de la paciente presentada, en los casos descritos en la literatura, predominan alteraciones motoras, entre ellas, la hemiparesia se hace destacar, y las alteraciones de lenguaje (1-4,7). En los casos donde se presentan convulsiones, el patrón y las características son variables (5), tal como sucedió en la paciente presentada.

Se teoriza que la lesión ocurre por alteración de la homeostasis del folato en el SNC, aumentando los niveles de homocisteína, generando toxicidad endotelial y como agonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR). Otros mecanismos implicados son la toxicidad por adenosina (1-4).

El diagnóstico es clínico, confirmado mediante la realización de RMN, donde se evidencian lesiones hiperintensas en tiempo de difusión en relación con áreas de edema vasogénico (leucoencefalopatía), suelen ser simétricas (1-3). En la RMN de la paciente presentada, se evidenciaron lesiones similares a nivel occipital, coincidente con la clínica, la lesión no presentaba la simetría descrita por la mayoría de los autores (3). Desde el punto de vista electroencefalográfico, se describen alteraciones dadas por desaceleración difusa o focal sin focos irritativos (8). Por otra parte, se describe la realización de angioresonancia en estos pacientes (3,4,7).

Estos eventos suelen ser transitorios, con recuperación neurológica completa, resolviendo en una semana. 82% a 92% de los pacientes no desarrollan recurrencia (1-3).

Ante la presencia de convulsiones, se emplean anticonvulsivantes (3), tal como se indicó en la paciente presentada. El manejo es multidisciplinario, incluyendo neurología, hematología, oftalmología y psicología (3). Existen casos con desenlace fatal (5,9).

Está descrito en la literatura el uso de aminofilina y el dextrometorfano como antidotos, no empleados en el caso (1-3). Sin embargo, la mejor forma de prevenir la neurotoxicidad es con la pre-hidratación y alcalinización, seguida de un adecuado y oportuno rescate con leucovorina. La realización de niveles séricos de MTX, a las 24, 36 horas posterior del inicio de la infusión, es indispensable para poder administrar altas dosis de MTX. La única droga con aprobación para su uso es la leucovorina (3,4,10,11), la cual se cumplió al culminar la infusión de MTX y se decidió prolongar su administración en vista de los efectos adversos presentados. Existe evidencia sobre la adecuada dosificación de leucovorina como elemen-

to clave para prevenir neurotoxicidad, entre las primeras 24 – 36 horas de culminar el MTX, sin comprometer la efectividad del tratamiento para LLA (12-14).

En vista de que se descartaron otras etiologías, y la rápida resolución de los síntomas, se estableció el diagnóstico de encefalopatía subaguda por MTX en el paciente presentado.

## CONCLUSIONES

La encefalopatía por metotrexato es un efecto adverso inusual, siendo importante descartar otras etiologías. En el presente caso, se pudo corroborar de forma clínica y paraclínica, la asociación entre la administración de metotrexato y el cuadro neurológico.

## REFERENCIAS

- Martins CF, Loureiro B, Magalhaes C, Rodrigues I, Costeira M, Maia, A, et al. Methotrexate Associated Toxicity: an alarming benign entity. *Int J Pediatr* 2020; 6(1). [Internet]. [Citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23937/2469-5769/1510058>.
- Marín F, Astorquiza L, Font D, Palmieri F, Cheistwer A. Encefalopatía subaguda reversible por metotrexato: notificación de un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(5): e550–3. [Internet]. [Citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e550>.
- Bhojwani D, Bansal R, Wayne A. Managing therapy-associated neurotoxicity in children with ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021; (1):376–83. [Internet]. [Citado el 4 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/hematology.2021000269>.
- Teshima K, Kume M, Kondo R, Shibata K, Abe K, Aono H, et al. Methotrexate-induced transient encephalopathy in an adolescent and young adult patient with acute lymphoblastic leukemia. *Intern Med*. 2021; 60(13):2115–8. [Internet]. [Citado el 6 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.5937-20>.
- Cabra A, Rugilo C. Neurotoxicidad Fatal Por Metotrexato. Tema libre presentado en el Congreso Nacional de Diagnóstico por Imagen, Sociedad Argentina de Radiología, 2018.
- Mateos M, Marshall G, Barbaro P, Quinn M, George C, Mayoh C, et al. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2022; 107(3):635–43. [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.268565>.
- Ayalon I, Friedman S, Binenbaum Y, Oppenheimer N, Shiran S, Grisar-Soen G, et al. A case of methotrexate neurotoxicity presented as status epilepticus, encephalopathy, and high fever. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019; 7:0–3. [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2324709619862311>.
- Vallo, K. Methotrexate induced central nervous system toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia: analysis of seven consecutive cases. Facultad de medicina de Universidad de Laussane. 2018 [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: [https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB\\_27B901E10182.P001/REF.pdf](https://serval.unil.ch/resource/serval:BIB_27B901E10182.P001/REF.pdf)
- Dabagh S, David H, Young S, Doan A, Bhojwani D. Severe, fatal methotrexate-related neurotoxicity in 2 adolescent patients with ALL. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020; 42(8): e839–44. [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0000000000001706>.
- Galeana J, Cruz A, Martínez J, Cupul L, Rodríguez, C. Neurotoxicidad subaguda por metotrexato y uso de dextrometorfano. Reporte de caso. *Rev Salud Quintana Roo*. 2017; 10 (37) 23-26. [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/salquintanaroo/sqr-2017/sqr1737d.pdf>.
- Zachariah M, Nazir H, Wali Y. Methotrexate induced encephalopathy in acute lymphoblastic leukemia in Omani children. *Hematol Transfus Int J*. 2017; 5(6). [Internet]. [Citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15406/htij.2017.05.00137>.
- Cohen I. Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate for childhood acute lymphatic leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26 (3):156–63. [Internet]. [Citado el 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200403000-00004>.
- Cohen I. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 9(6):1057–65. [Internet]. [Citado el 16 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-017-3304-y>.
- Cohen I. Lack of neurotoxicity after rapid clearance of high dose methotrexate followed by minimal dose folinic acid. *Support Care Cancer*. 2022;30(3):1899–900. [Internet]. [Citado el 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06464-7>.