

Neurotoxicidad subaguda por metotrexato en pacientes con enfermedad oncohematológica. Reporte de tres casos

E. Fernanda Delgado^a , R. Antonella Ruggeri^a , Carina Calvo^b

RESUMEN

El metotrexato es un fármaco análogo del ácido fólico ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, leucemias y linfomas. Su uso puede ocasionar la aparición de múltiples efectos adversos entre los que se encuentran aquellos relacionados con la presencia de toxicidad neurológica, que puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica. La neurotoxicidad subaguda es aquella que ocurre típicamente entre los 2 y los 14 días posteriores a la administración y puede manifestarse con una amplia gama de síntomas neurológicos. En la mayoría de los casos, no recurre con futuras exposiciones al medicamento.

Presentamos tres casos de neurotoxicidad subaguda por metotrexato con manifestaciones clínicas diferentes en pacientes oncohematológicos que se internaron entre los años 2018 y 2020. Dos de ellos presentaron recurrencia frente a la nueva administración del fármaco y todos evidenciaron lesiones en resonancia magnética nuclear.

Palabras clave: metotrexato; síndromes de neurotoxicidad; leucemia; linfoma.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02649>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02649.eng>

Cómo citar: Delgado EF, Ruggeri RA, Calvo C. Neurotoxicidad subaguda por metotrexato en pacientes con enfermedad oncohematológica. Reporte de tres casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(2):e202202649.

^a Servicio de Internación Pediátrica para Pacientes Inmunocomprometidos; ^b Servicio de Hematología Pediátrica; Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti, Mendoza, Argentina.

Correspondencia para E. Fernanda Delgado: ferdelgado9@gmail.com

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 15-3-2022

Aceptado: 7-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato es un fármaco análogo del ácido fólico que se utiliza en la práctica médica desde hace más de 50 años. Actualmente juega un rol importante en el tratamiento de ciertas enfermedades malignas como leucemias y linfomas.¹

La administración de metotrexato de manera intravenosa e intratecal ha reemplazado a la irradiación craneal que antes se utilizaba para tratamiento y profilaxis del compromiso de sistema nervioso central. De esta manera, se evitan los efectos adversos directos que suponía la irradiación, así como el retraso del crecimiento y el aumento de la incidencia de segundas neoplasias.²

El uso de metotrexato puede asociarse a neurotoxicidad aguda, subaguda y crónica. La toxicidad subaguda ocurre típicamente desde los 2 y los 14 días posteriores a la administración y puede manifestarse con síntomas diversos, como episodios de déficit neurológico (similares a un accidente cerebrovascular isquémico), encefalopatía, convulsiones, afasia y, aunque poco frecuentes, se han descrito casos letales.³ La mayoría de los pacientes que presentan neurotoxicidad subaguda pueden recibir nuevamente el fármaco sin riesgos. Un porcentaje menor puede presentar recurrencia con una subsiguiente administración del fármaco.^{4,5}

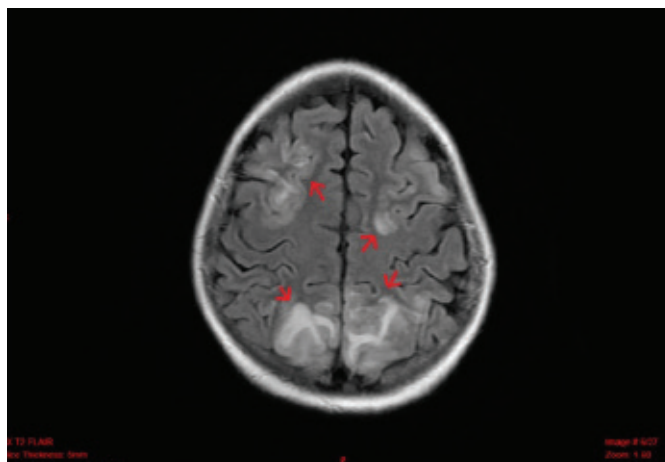
Presentamos a continuación tres casos de neurotoxicidad subaguda por metotrexato con presentaciones clínicas diferentes en pacientes

oncohematológicos que se internaron en el Hospital Humberto Notti en el período de 2018 a 2020.

CASO N.º 1

Paciente de sexo masculino de 13 años con diagnóstico de linfoma B de riesgo R3 según la estadificación propuesta por el protocolo alemán BFM (Berlín-Frankfurt-Munster). Inició tratamiento acorde a protocolo de Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) 2017, prefase citorreductora (V) y en contexto de lisis tumoral presentó falla renal aguda con requerimiento dialítico, que motivó su ingreso a unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Permaneció en UTIP con necesidad de hemodiálisis donde continuó tratamiento oncológico. Recibió bloque RAA con administración de metotrexato intratecal en dosis correspondiente acorde a edad e intravenoso a 2 g/m²/infusión en 4 horas con 3 dosis de leucovorina a 15 mg/m²; 4 días después presentó 2 episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro que no evidenció lesiones y, posteriormente, una resonancia magnética nuclear (RMN) que informó áreas hiperintensas corticosubcorticales en el sector posterior de la circunvolución pericallosa parietal izquierda. Comenzó tratamiento anticonvulsivante con buena evolución clínica y continuó con quimioterapia sin modificaciones en la administración de metotrexato.

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear corte axial T2 FLAIR. Lesiones hiperintensas corticosubcorticales en las circunvoluciones de lóbulos parietales y occipitales de ambos hemisferios. Caso N.º 1



Cinco meses posteriores al diagnóstico, el paciente recibió su quinto ciclo de quimioterapia (bloque RBB) con administración de metotrexato intratecal e intravenoso a 2 g/m²/infusión en 4 horas con 3 dosis de leucovorina a 15 mg/m². Presentó 10 días después 2 episodios de ceguera aguda breve con resolución *ad integrum*, risa inmotivada y episodio convulsivo tónico-clónico generalizado, que luego focalizó en miembro superior izquierdo. Se realizó TAC de cerebro que informó edema celular corticosubcortical parasagital posterior, biparietal y frontal en hemisferio cerebral izquierdo con borramiento parcial de los espacios subaracnoideos, y se cotejó con RMN de cerebro que evidenció en T2 múltiples lesiones hiperintensas corticosubcorticales en las circunvoluciones de lóbulos frontales, parietales y occipitales de ambos hemisferios con ligero edema vasogénico (Figura 1).

El niño evolucionó favorablemente con resolución completa de síntomas sin secuelas neurológicas y se encuentra en remisión de su enfermedad oncológica al momento de esta publicación.

CASO N.º 2

Paciente de sexo masculino de 11 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) B de riesgo intermedio que se encontraba recibiendo quimioterapia según protocolo GATLA 2010 en fase de consolidación (M4), por lo cual recibió metotrexato endovenoso a 2 g/m²/

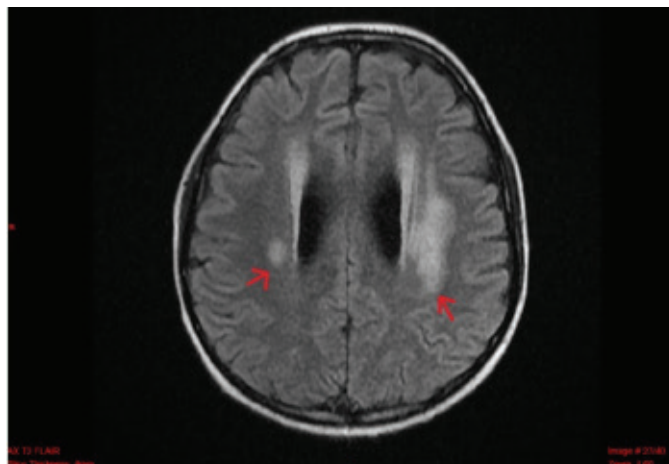
infusión en 24 horas e intratecal en dosis acorde a su edad. Recibió 3 dosis de leucovorina según protocolo a 15 mg/m². Presentó luego de 5 días un evento de desviación de la comisura bucal con disartria y parestesia de miembro superior e inferior izquierdo con una duración aproximada de 30 minutos y resolución completa. Al día siguiente, 6 días posteriores a la administración de metotrexato, presentó un nuevo episodio de hemiparesia facio-braquio-crural izquierdo que resolvió luego de 48 horas. Se realizaron TAC de cerebro y RMN que arrojaron resultados normales.

Evolucionó favorablemente con examen neurológico normal y continuó con tratamiento quimioterápico sin modificaciones. Se realizó RMN de cerebro de control 2 meses después del evento, que informó áreas hiperintensas en la sustancia blanca periventricular con predominio posterosuperior en el hemisferio derecho. Se encuentra actualmente en remisión de su enfermedad oncológica sin secuelas neurológicas.

CASO N.º 3

Paciente de sexo masculino de 11 años con diagnóstico de LLA B de riesgo intermedio que se encontraba recibiendo tratamiento quimioterápico según protocolo GATLA 2010 en fase de consolidación (M3), por lo cual recibió metotrexato endovenoso a 2 g/m²/infusión en 24 horas e intratecal en dosis acorde a su edad. Recibió 3 dosis de leucovorina a 15 mg/m²

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear corte axial T2 FLAIR. Cambios importantes en la intensidad de señal en núcleo lenticular y sustancia blanca periventricular hasta centro semioval a predominio franco izquierdo. Caso N.º 3



según protocolo. Presentó, 6 días después de la administración, afasia motora de Broca, hemiparesia facio-braquio-crural derecha y alteraciones del nivel de conciencia. Se realizó TAC y RMN de cerebro que no presentaban alteraciones y evolucionó favorablemente en 24 horas con resolución completa.

Dos semanas más tarde, se administró nuevamente metotrexato intravenoso e intratecal (fase de consolidación M4). Diez días después, el niño presentó movimientos coreoatetósicos en miembros superior e inferior izquierdo con parestesias en hemirrostro izquierdo de 2 horas de duración, con resolución completa en 24 horas.

Se realizó RMN de control 2 meses después del evento, que evidenció cambios importantes en la intensidad de señal en T2 y FLAIR en núcleo lenticular y sustancia blanca periventricular hasta centro semioval a predominio franco izquierdo (*Figura 2*). Por recurrencia del evento y RMN patológica, se decidió suspender el tratamiento intratecal con metotrexato. El niño presentó recaída medular 10 meses posteriores al diagnóstico (*very early relapse*), inició protocolo quimioterápico de recaída de alto riesgo y falleció por progresión de la enfermedad 2 meses después.

DISCUSIÓN

La incidencia de neurotoxicidad por metotrexato durante el tratamiento de una enfermedad oncohematológica es de aproximadamente el 3 %^{4,6} y puede clasificarse en aguda, subaguda o crónica en relación con el tiempo desde la administración. Se considera neurotoxicidad aguda a aquella que ocurre dentro de las primeras horas de administración (en la mayoría de los casos de 2 a 4 horas) y las manifestaciones clínicas más comunes son somnolencia, confusión, fatiga, desorientación y convulsiones. También puede presentarse como un cuadro de aracnoiditis aguda en casos de administración intratecal. La neurotoxicidad crónica se desarrolla a lo largo de meses a años luego de la exposición a metotrexato y puede presentarse como confusión, somnolencia o irritabilidad, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje, convulsiones, ataxia y demencia.⁷

Neurotoxicidad subaguda es aquella que se presenta luego de días a semanas de la exposición al fármaco y clínicamente puede manifestarse como hemiparesia, ataxia, afasia, convulsiones, confusión, trastornos de la

afectividad, movimientos coreoatetósicos.^{8,9} En caso de ser secundario a administración intratecal, se han reportado casos de mielopatía grave con alteraciones del sensorio, dolor de miembros inferiores, paraplejia y vejiga neurogénica.¹⁰

En la neurotoxicidad subaguda, la mayoría de los pacientes presentan mejoría espontánea de los síntomas dentro de las siguientes 48 a 72 horas con resolución clínica completa.⁸ Múltiples publicaciones establecen que el riesgo de recurrencia con futuras exposiciones es bajo y no justificaría suspender su administración.^{5,6,8} Cuando se realizan estudios de RMN, la correlación radiológica se corresponde con leucoencefalopatía consistente en imágenes de sustancia blanca hiperintensas en T2 y FLAIR.⁹

El mecanismo por el cual el metotrexato ocasiona neurotoxicidad aún no se encuentra del todo dilucidado. Una de las teorías propuestas es que, como resultado de la inhibición de la dihidrofolato-reductasa que es necesaria para la conversión de homocisteína en metionina, se ocasionan niveles altos de homocisteína tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo. Esta puede ocasionar toxicidad directa al endotelio vascular y sus metabolitos son agonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).^{11,12}

Se han propuesto ciertos factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad por metotrexato. Recientemente MK Mateos *et al.*, publicaron un trabajo realizado en pacientes con leucemia donde se observaron como factores de riesgo la edad superior a 10 años al diagnóstico y la elevación plasmática de aspartato-aminotransferasa (AST) cinco veces por encima del valor normal (toxicidad grado 3) durante el tratamiento de inducción/consolidación.¹³

No existe consenso sobre el tratamiento de la neurotoxicidad subaguda por metotrexato, pero hay cierta evidencia respecto del uso de dextrometorfano, un fármaco opioide derivado de la morfina que actúa como antagonista no competitivo del receptor NMDA y ha demostrado producir mejoría de los síntomas neurológicos atribuidos a toxicidad subaguda por metotrexato al ser administrado de manera oral en dosis de 1 a 2 mg/kg.^{14,15} ■

REFERENCIAS

1. Vezmar S, Becker A, Bode U, Jaehde U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*. 2003; 49(1-2):92-104.
2. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in pediatric leukaemia.

- Lancet Oncol.* 2008; 9(3):257-68.
3. García Hernández I, Rey Galán C, Concha Torre A, Los Arcos Solas M, Mayordomo Colunga J. Neurotoxicidad subaguda letal por metotrexato intratecal. *Bol Pediatr.* 2012; 52(219):37-42.
 4. Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, Sandlund JT, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12(8):1176-81.
 5. Bhojwani D, Sabin N, Pei D, Yang JJ, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32(9):949-59.
 6. Millan N, Pastrana A, Gutter M, Zubizarreta PA, et al. Acute and subacute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2018; 65:86-93.
 7. Bleyer WA. Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation: a new classification. *Cancer Treat Rep.* 1981; 65(suppl 1):89-98.
 8. Walker RW, Allen JC, Rosen G, Caparros B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 1986; 4(12):1845-50.
 9. Inaba H, Khan R, Laningham F, Crews KR, et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008; 19(1):178-84.
 10. Gagliano R, Costanzi J. Paraplegia following intrathecal methotrexate: Report of a case and review of the literature. *Cancer.* 1976; 37(4):1663-8.
 11. Quinn CT, Greiner JC, Bottiglieri T, Arning E, Winick NJ. Effects of intraventricular methotrexate on folate, adenosine and homocysteine metabolism in cerebrospinal fluid. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26(6):386-8.
 12. Quinn CT, Greiner JC, Bottiglieri T, Hyland K, et al. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15(8):2800-6.
 13. Mateos MK, Marshall GM, Barbaro PM, Quinn MCJ, 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.
 14. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, James SJ, et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19(5):319-27.
 15. Vijayanathan V, Gulinello M, Ali N, Cole PD. Persistent cognitive deficits, induced by intrathecal methotrexate, are associated with elevated CSF concentrations of excitotoxic glutamate analogs and can be reversed by an NMDA antagonist. *Behav Brain Res.* 2001; 225(2):491-7.