

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible por cisplatino. Presentación de un caso

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) fue descrito por primera vez en 1996 por Hinchey [1]; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico del SLPR no se ha definido completamente [2-5]. Se asocia a numerosas enfermedades médicas, afecta predominantemente a la sustancia blanca cerebral, en especial en las áreas posteriores de los hemisferios cerebrales, con hallazgos clínicos y radiológicos característicos.

El cisplatino es un fármaco oncológico utilizado para el tratamiento de una gran variedad de neoplasias. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, ototoxicidad, nefrotoxicidad y mielosupresión. Generalmente, la neurotoxicidad afecta al sistema nervioso periférico, y se expresa como una neuropatía; también se ha comunicado la afección del sistema nervioso central (SNC) manifestada como SLPR, pero en menor frecuencia.

Presentamos el caso de una mujer de 65 años de edad, sin historia de hipertensión arterial, epilepsia o enfermedad renal, en tratamiento con cisplatino por mesotelioma pleural; ingresó al cuarto día posterior al 2.º ciclo (dosis de 160 mg/m² y acumulada de 320 mg/m², intervalo interdosis de 53 días), por tres episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas y confusión posterior. En el examen neurológico inicial presentaba síndrome confusional y ceguera cortical. Parámetros vitales estables (presión arterial 160/100 mmHg). El laboratorio de ingreso fue normal, con ligera hipopotasemia (3,10 mEq/L; VR: 3-5). Una tomografía computarizada de cerebro sin contraste a las 12 h de evolución mostró hipodensidad corticosubcortical occipital bilateral (Fig. 1). Se realizó carga endovenosa de 14 mL (700 mg) de difenilhidantoina, y posterior mantenimiento con 300 mg diarios.

La paciente no repitió el episodio convulsivo, pero persistió con fotopsias durante 72 h.

Al tercer día se realizó una resonancia magnética de cerebro con contraste, que mostró zonas de hiperintensidad en T₂ corticosubcorticales en ambos lóbulos occipitales, sin realce tras la administración de material de contraste (Fig. 2). Un electroencefalograma al cuarto día mostró actividad normal y líquido cefalorraquídeo (LCR) sin alteraciones. La paciente experimentó una mejoría clínica espontánea completa, y se le dio de alta al quinto día.

La paciente falleció un mes después a causa de un tromboembolismo pulmonar masivo.

Desde la década de los ochenta se han registrado casos de encefalopatía, convulsiones y ceguera cortical asociada al tratamiento con cisplatino [6-14], pero caracterizado como SLPR, desde 1996, y con nuevos casos posteriores publicados [15-18].

Se han descrito dos presentaciones clínicas con relación a la neurotoxicidad central.

Como SLPR, comprendiendo sus hallazgos clínicos (alteración del sensorio, convulsiones



Figura 1. Tomografía computarizada craneal: áreas levemente hipodensas bilaterales en ambos lóbulos occipitales.



Figura 2. Resonancia magnética craneal: hiperintensidad mal definida en T₂, en lóbulos occipitales.

y ceguera cortical) y radiológicos característicos (lesiones hipointensas en T₁ e hiperintensidad en T₂ corticosubcortical en predominio de áreas posteriores) y, ocasionalmente, como déficit focal (hemiparesia y/o afasia) con o sin convulsiones y con imágenes normales [18].

Las convulsiones pueden constituir la primera manifestación, generalmente como crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales occipitales, y en menor frecuencia, el estado de mal epiléptico [13,18-21]. La frecuencia registrada de convulsiones asociadas al uso de cisplatino varía en 2,7-10% [12,22].

El efecto no parece relacionarse con la dosis, y ésta varía en 90-885 mg/m² [18].

La hipomagnesemia propia al cisplatino [18,23], y la hipertensión arterial, fiebre, neutropenia, hipopotasemia, hiponatremia y alteración en la función renal presentes en el contexto SLPR, se han comunicado como factores asociados en su fisiopatología.

El desarrollo del SLPR ocurre en la gran mayoría de los casos en combinación con otros

quimioterápicos, y son más frecuentes con vinblastina y bleomicina [18].

Siempre deben plantearse cuadros diferenciales al SLPR, como accidentes cerebrovasculares, trombosis de seno venoso, hipertensión arterial, enfermedad renal, infecciones, enfermedades desmielinizantes-autoinmunes y por otros fármacos [3,5].

En el caso expuesto, el paciente tiene reversión clínica del SLPR, pero fallece antes de poder documentar el carácter reversible de las imágenes en el SNC. No obstante, se discute el carácter 'reversible' del síndrome, ya que hay casos documentados de secuelas permanentes [24,25], como la afección selectiva y característica de áreas posteriores y de sustancia blanca.

L.M. Romano^a, P. de Robles^a,
P. Ioli^a, E. García-Saiz^b

Acceptado tras revisión externa: 04.05.05.

^a Servicio de Neurología. ^b Servicio de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Privado de Comunidad. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Lucas Martín Romano. Córdoba 4545. Mar del Plata, Buenos Aires (Argentina). Fax: 00 54 0223 499 00 99. E-mail: lucasromano@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- Alurralde MA, di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38: 541-4.
- Garg R. Posterior leucoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24-8.
- Christopher M, Filley M. Toxic leucoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 425-32.
- López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere A. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol* 2004; 38: 261-6.
- Berman JJ, Mann MP. Seizures and transient cortical blindness associated with cisplatin (II) diamminedichloride (PDD) therapy in a thirty-year-old man. *Cancer* 1980; 45: 764-6.
- Pippitt CH, Muss HB, Homesley HD, Jobson VW. Cisplatin-associated cortical blindness. *Gynecol Oncol* 1981; 12: 253-5.
- Walsh TJ, Clark AW, Parhad IM, Green WR. Neurotoxic effects of cisplatin therapy. *Arch Neurol* 1982; 39: 719-20.
- Kattah JC, Potolicchio SJJ, Kotz HL, Kolsky MP, Thomas D. Cortical blindness and occipital lobe seizures induced by cisplatin. *Neuroophthalmology* 1987; 7: 99-104.
- Cattaneo MT, Filipazzi V, Piazza E, Damiani E, Mancarella G. Transient blindness and seizure associated with cisplatin therapy. *Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114: 528-30.
- Bruck W, Heise E, Friede RL. Leucoencephalopathy after cisplatin therapy. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 263-5.
- Gorman DJ, Kefford R, Stuart-Harris R. Focal encephalopathy after cisplatin therapy. *Med J Aust* 1989; 9: 100-4.
- Philip PA, Carmichael J, Harris AL. Convul-

- sions and transient cortical blindness after cisplatin. *Br Med J* 1991; 302: 416.
14. Young DC, Mitchell A, Kessler J, Christman JE. Cortical blindness and seizures possibly related to cisplatin, vinblastine, and bleomycin treatment of ovarian dysgerminoma. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93: 502-4.
 15. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamitsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 415-7.
 16. Lyass O, Lossos A, Hubert A, Gips M, Peretz T. Cisplatin induced non-convulsive encephalopathy. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 100-4.
 17. Sueblinvong T, Noophun P, Pataradool K, Suwanwela N, Phanthumchinda K, Tresukosol D. Posterior leukoencephalopathy following cisplatin, bleomycin and vinblastine therapy for germ cell tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 2: 99-103.
 18. Steeghs N, De Jongh FE, Sillevs-Smitt PAE, Van den Bent J. Cisplatin induced encephalopathy and seizures. *Anti-Cancer Drugs* 2003; 14: 443-6.
 19. Wennberg RA. Clinical and MRI evidence that occipital lobe seizures can be the major manifestation of the reversible posterior leukoencephalopathy. *Epilepsia* 1998; 39: 1381-3.
 20. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia* 1998; 39: 295-9.
 21. Obeid T, Shami A, Karsou S. The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure* 2004; 13: 277-81.
 22. Nomura K, Ohno R, Hamaguchi K, Hata T, Hatanaka H, Matsuyama H. Clinicopathological report of cisplatin encephalopathy. *Clin Neurol* 1995; 35: 64-9.
 23. Bellin SL, Selim M. Cisplatin induced hypomagnesemia with seizures: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 104-13.
 24. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 361-4.
 25. Antunes NL, Small TN, George D, Boulard F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 241-3.

Síntomas de epilepsia parietal probablemente asociados al uso de topiramato en un caso de epilepsia temporal

La epilepsia del lóbulo parietal presenta una sintomatología característica somatosensorial (alteraciones sensitivas, dolor, etc.) y, en ocasiones, motora, debido a la propagación de la actividad a áreas adyacentes [1]. En este caso describimos el empeoramiento de la clínica en una paciente con epilepsia del lóbulo temporal, consistente en la aparición de sintomatología típica de epilepsia parietal y que coinci-

de en el tiempo con la introducción de topiramato (TPM) en el tratamiento.

Mujer de 27 años, diagnosticada desde los 14 de epilepsia parcial compleja. Las crisis consisten en desconexión del medio con una duración de 1 o 2 minutos; en ocasiones, precedidas de aura olfatoria. En la resonancia magnética (RM) presenta una lesión de 3 cm de diámetro en lóbulo temporal derecho, con diagnóstico probable de tumor neuroepitelial disembrionárico. El tratamiento consiste en lamotrigina (600 mg/día) y levetiracetam (3.000 mg/día) con mal control de las crisis, por lo que se añade TPM como tercer fármaco, hasta llegar a una dosis de (400 mg/día). Según se incrementa la dosis de TPM, la paciente experimenta unos episodios de parestesias en miembros superiores, con predominio izquierdo y sensación extraña 'de contractura' en la mandíbula, esófago y estómago. Se decide incrementar la dosis de TPM hasta llegar a 600 mg/día, y las parestesias son cada vez más frecuentes e intensas por la cara, los brazos, las manos y, en ocasiones, las piernas; pueden durar varias horas y, a veces, días. A las alteraciones sensitivas se añaden, en algunos casos, alteraciones motoras, como contracturas en la cara y brazos y sensación de espasmo esofágico. Se desencadenan más frecuentemente con el inicio del sueño y, en ocasiones, son muy intensas e incluso dolorosas, y provocan episodios de ataque de pánico. Por último, se añade al tratamiento ketazolam (45 mg/día), y mejoran levemente los síntomas sensitivos y motores.

Se realiza un electroencefalograma (EEG) con privación de sueño, durante el cual se produce un episodio de parestesias en cara, brazos y piernas; se observa actividad rápida de baja amplitud en regiones centroparietales bilaterales (electrodos C3, C4, P3 y P4) con predominio derecho, que se incrementa al entrar la paciente en fases de sueño ligero I y II. Los EEG interictales sólo presentan actividad lenta difusa derecha con predominio en áreas temporales.

Se realiza un estudio magnetoencefalográfico (MEG), durante el cual la paciente experimenta parestesias en miembros superiores (más intensas en el brazo izquierdo) y en la cara. Se registra actividad epileptiforme ictal bilateral (puntas y ondas agudas) sobre una actividad rápida en canales centroparietales con predominio derecho. Los dipolos correspondientes a esta actividad epileptiforme se localizan en áreas parietales bilaterales con predominio derecho, con inclusión de circunvolución poscentral, parietal superior, supramarginal y angular.

Finalmente, se decide retirar el tratamiento con TPM e iniciar la evaluación quirúrgica de la paciente. Se realiza un nuevo estudio de RM, en el que no se observan cambios significativos ni en la lesión del lóbulo temporal derecho ni en áreas parietales.

Se observa una mejoría clínica con remisión de los episodios de parestesias, y persisten las crisis de pérdida de conciencia.

La paciente diagnosticada de epilepsia del lóbulo temporal permaneció durante años con un mismo tipo de crisis de desconexión del medio,

pero su sintomatología experimenta un cambio y se hace clínicamente compatible con crisis somatosensoriales del lóbulo parietal, ya que en la epilepsia parietal se describen las parestesias uni o bilaterales, la sensación térmica, de corriente eléctrica y, en ocasiones, sensación dolorosa [1]. Incluso se han descrito casos en los que se asocian ataques de pánico [2,3].

En la epilepsia parietal el EEG interictal, en la mayoría de los casos, no presenta alteraciones y el EEG ictal muestra habitualmente ondas agudas en región centroparietal [1,4].

En este caso, el registro ictal EEG y MEG indican alteración parietal; además, la localización de los dipolos MEG en áreas parietales se corresponde con las áreas anatómicas descritas como responsables de los síntomas somatosensoriales, predominantes en epilepsia parietal [1].

Todo esto puede hacer pensar que la introducción del TPM podría ser la causa de estos síntomas, ya que uno de los principales efectos adversos del tratamiento con dicho fármaco son las parestesias y alteraciones sensitivas, que se producen hasta en el 39,6% de los pacientes [5-7], y este efecto es dosisdependiente [8].

En nuestro caso, se describen crisis clínicas del lóbulo parietal en una paciente con epilepsia del lóbulo temporal; estos síntomas de afectación parietal se confirman por los hallazgos en el trazado MEG y EEG ictales (actividad rápida, puntas y ondas agudas) y podrían atribuirse al uso de TPM, ya que aparecieron y se incrementaron al añadir el fármaco y remitieron al retirarlo.

L. Hernán-Pérez Torralba^a, C. Amo^c, J. Alonso-Fernández^a, M.P. Basurte-Villamor^b

Acceptado tras revisión externa: 23.06.05.

^a Centro de Salud Valdebernardo. Área I-IMSALUD.

^b Centro Clínico de Neurociencias Basurte-Villamor. Madrid, España. ^c Department of Neurology-MEG. Scripps Clinic. San Diego, CA, EE. UU.

Correspondencia: Dra. Laura Hernán-Pérez Torralba. Cine, 34, 6.ª A, esc. izq. E-28024 Madrid. E-mail: l.hernan@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993; 34: 493-521.
2. Alemyahu S, Bergey GK, Barry E, Krumholz A, Wolf A, Fleming CP, et al. Panic attacks as ictal manifestations of parietal lobe seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 824-30.
3. Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2002; 49: 11-33.
4. Siegel AM. Parietal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 2003; 93: 335-45.
5. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-56.
6. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539-43.
7. Krymchantowski A, Tavares C. Weight varia-