

## Síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado a quimioterapia. Gemcitabina como agente causal

Cristina Sánchez-Cendra, Diego Malón-Giménez, Juan A. Guerra-Martínez, Julia Calzas-Rodríguez, Beatriz Antón-Pascual, Aitor Olmo-Sánchez

Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Cristina Sánchez Cendra. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Camino del Molino, 2. E-28945 Fuenlabrada (Madrid).

E-mail: csanchez@salud.madrid.org

Aceptado tras revisión externa: 27.04.17.

Cómo citar este artículo: Sánchez-Cendra C, Malón-Giménez D, Guerra-Martínez JA, Calzas-Rodríguez J, Antón-Pascual B, Olmo-Sánchez A. Síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado a quimioterapia. Gemcitabina como agente causal. *Rev Neurol* 2017; 64: 574-5.

© 2017 Revista de Neurología

El síndrome de encefalopatía posterior reversible debe formar parte del diagnóstico diferencial de un cuadro neurológico compatible, especialmente con la presentación de la hipertensión aguda. Las metástasis cerebrales y la carcinomatosis leptomeningea son las entidades más frecuentes en pacientes con cáncer avanzado y síntomas neurológicos, pero a diferencia de éstas, este síndrome suele ser una entidad benigna, en la que la mayoría de los pacientes se recupera en un período de dos semanas con un tratamiento correcto. Varios agentes quimioterápicos se han relacionado con este síndrome, como derivados del platino, gemcitabina y agentes dirigidos, entre otros.

Mujer de 57 años sin antecedentes de interés, diagnosticada en el año 2011 de un carcinoma de mama bilateral sincrónico tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante con cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida, seguidos de 12 ciclos de paclitaxel semanal y tamoxifeno. En enero de 2016 se detectó progresión en forma de infiltración de la médula ósea, y se comenzó con exemestano y everolimus. En la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada de reevaluación de noviembre de ese mismo año se observó la aparición de ascitis, lo que coincidió con un aumento progresivo de los marcadores tumorales, momento en que se decidió cambiar el tratamiento a gemcitabina con vinorelbina por sospecha de nueva progresión. Una semana después de haber

recibido el primer ciclo del nuevo esquema, la paciente acudió a urgencias por un cuadro de dos horas de duración consistente en pérdida de de visión binocular y cefalea frontal opresiva, seguido de desconexión del medio, leves movimientos de sacudida en los brazos y baja respuesta a los estímulos. En el domicilio se registró tensión arterial elevada hasta 180/60 mmHg, aunque la paciente no era hipertensa conocida previamente. En el momento de su llegada se encontraba consciente y orientada, aunque no recordaba nada de lo ocurrido, y persistía cierto grado de visión borrosa, pero la cefalea había cedido. Se realizó una tomografía computarizada cerebral sin hallazgos, y en la analítica no se observaron alteraciones iónicas ni otras alteraciones en la bioquímica, hemograma ni coagulación. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal a 105 latidos/min, sin alteraciones en la repolarización.

Se procedió entonces al ingreso hospitalario, completando el estudio con un electroencefalograma y una ecografía Doppler de troncos supraaórticos, que resultaron normales, por lo que se descartaron epilepsia e ictus, y finalmente fue la resonancia magnética la que llevó al diagnóstico definitivo con una imagen compatible con un síndrome de encefalopatía posterior reversible. Tras optimizar el tratamiento de soporte y antihipertensivo, la paciente estuvo asintomática desde el punto de vista neurológico a partir del quinto día de ingreso y sin registrarse nuevos episodios con posterioridad.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible es una entidad clinicoradiológica infrecuente descrita por primera vez en 1996 [1]. La incidencia es desconocida [2], pero se sabe que todos los grupos de edad son susceptibles. El espectro clínico es variable según la localización anatómica de las lesiones y su extensión, pero suele consistir en cefalea, convulsiones, alteraciones del estado mental y trastornos visuales (negligencia visual, ceguera cortical y alucinaciones). La hipertensión arterial suele estar presente, sin poder determinarse con exactitud si es un mecanismo desencadenante o consecuencia del proceso, y se han presentado también casos con tensión arterial normal [3].

En los últimos años se han registrado cada vez más casos en los pacientes oncológicos [4] en relación con fármacos antineoplásicos: platinos, gemcitabina, citarabina, metotrexato, vincristina, fluoropirimidinas y, sobre todo, tera-

pias dirigidas (bevacizumab, sorafenib, sunitinib). Su fisiopatología no está definida con exactitud, pero se postula que la mayoría de estas moléculas no atraviesan la barrera hematoencefálica y provocan una citotoxicidad directa que, si se encuentran presentes otros factores predisponentes [5] (hipertensión no controlada, eclampsia, insuficiencia renal, anestesia general, inmunosupresores, enfermedades vasculares del colágeno e hipomagnesemia), genera la alteración del sistema de autorregulación cerebral por hipoperfusión-hipoxia, lo que lleva a una encefalopatía hipertensiva con salida de líquido hacia el parénquima cerebral (edema vasógeno). Ocurre especialmente en las áreas cerebrales posteriores que carecen de innervación simpática.

La tomografía computarizada casi siempre muestra imágenes normales o cambios inespecíficos, y es mediante resonancia magnética [6] como se observa una imagen de edema vasógeno en los lóbulos parietal y occipital, de distribución típicamente bilateral y simétrica. La situación radiológica no se correlaciona siempre con la clínica [7], pero ambas suelen evolucionar hacia la resolución completa en unas dos semanas si se instaura un tratamiento rápido que evite que la enfermedad progrese hacia un daño isquémico o hemorrágico con desenlace fatal [8]. Las medidas terapéuticas deben ir enfocadas por un lado a tratar el cuadro clínico (cefaleas, convulsiones, situación respiratoria y de alerta, hipomagnesemia, etc.), y por otro, a resolver la causa que originó el síndrome: retirada del fármaco sospechoso y control estricto de la hipertensión mediante monitorización. La recurrencia en esta entidad es infrecuente en ausencia de otros factores de riesgo una vez suspendido el agente causal [9].

En nuestro caso, antes los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, se realizó diagnóstico diferencial con otras causas de encefalopatía (enfermedad renal crónica, síndrome hemofílico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica, eclampsia, hipercalcemia/hipomagnesemia, transfusiones, lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, arteritis de Takayasu y exposición a contrastes). La mayoría se podía distinguir fácilmente del síndrome de encefalopatía posterior reversible al no ser reversible y presentar otros síntomas y cambios específicos en las analíticas y técnicas de neuroimagen, por lo que pasamos a considerar

el tratamiento quimioterápico como mecanismo causal. Recientemente se ha publicado el primer caso de encefalopatía posterior reversible atribuida a vinorelbina [10], si bien había recibido previamente gemcitabina y no se especifica el posible efecto residual. En nuestro caso establecimos la gemcitabina como fármaco causal, dado que desde el primer caso comunicado en 2001 [11] se han publicado muchos más casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible [12-14] con este tratamiento, en diferentes combinaciones y en monoterapia. La mejoría fue evidente a los pocos días mediante el control de la tensión con medicación antihipertensiva y tratamiento de soporte, sin nuevos episodios neurológicos ni crisis hipertensivas con posterioridad.

La causa precisa de este síndrome [15] sigue siendo enigmática, pero es importante reconocerlo de cara a poder iniciar un tratamiento adecuado y retirar el agente causal, dado que se trata de una patología reversible. Es necesario investigar acerca de los mecanismos de acción de la quimioterapia en el sistema nervioso central dado que cada vez más fármacos con mecanismos antitumorales dispares se relacionan con este síndrome.

#### Bibliografía

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- Alehan F, Erol I, Agildere AM, Ozcay F, Bask E, Cengiz N, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 406-13.
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-76.
- Ryan SA, Maceneaney P, O'Reilly SP, Moylan EJ, Power DG. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by carboplatin and etoposide. *Med Oncol* 2012; 29: 1287-91.
- Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2004; 77: 72-6.
- Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 86-91.
- Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, Klein K, Prchla C, Prayer D. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiology* 2009; 51: 373-83.
- Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-48.
- Roth CA, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 773-7.
- Chen YH, Huang CH. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by vinorelbine. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 222-5.
- Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F. Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2001; 19: 129-32.
- Larsen FO, Hansen SW. Severe neurotoxicity caused by gemcitabine treatment. *Acta Oncol* 2004; 43: 590-1.
- Rajasekhar A, George TJ Jr. Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of the literature. *Oncologist* 2007; 12: 1332-5.
- Truong QV, Abraham J, Nagaiah G, Newton M, Veltri L. Gemcitabine associated with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a case report and review of the literature. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10: 611-3.
- Aveillas-Chasín JM, Matías-Guiu JA, Bautista-Balbás L. Encefalopatía posterior reversible: más allá de la descripción original. *Rev Neurol* 2015; 61: 75-84.

### Enfermedad de Parkinson senil benigna

Cici E. Feliz-Feliz, Pedro J. García-Ruiz, Javier del Val-Fernández, Begoña Venegas-Pérez, Sara Bellido-Cuéllar, M. Ángeles Aranda-Calleja

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Cici E. Feliz-Feliz. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. E-28040 Madrid.

E-mail: cefeliz@fjd.es

Aceptado tras revisión externa: 29.04.17.

Cómo citar este artículo: Feliz-Feliz CE, García-Ruiz PJ, Del Val-Fernández J, Venegas-Pérez B, Bellido-Cuéllar S, Aranda-Calleja MA. Enfermedad de Parkinson senil benigna. *Rev Neurol* 2017; 64: 575-6.

© 2017 Revista de Neurología

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente [1]. Aunque su curso es inexorablemente progresivo, la velocidad de progresión resulta impredecible [2-9]. En general se acepta que algunas variantes clínicas son más agresivas, especialmente la rigidoacínética, que cursa precozmente con bloqueos de la marcha [9]. También parece que la edad de inicio influye en la evolución clínica y que la EP de inicio precoz evoluciona más lentamente que la de inicio tardío [2-8]. Sin embargo, en la práctica clínica es posible encontrar pacientes con edad de inicio tardía (arbitrariamente definida por comienzo > 70 años) con evolución relativamente estable a través de los años.

Hemos identificado a un grupo de pacientes con edad de inicio tardía y evolución benigna.

Se analizó a los pacientes con EP senil benigna definida por edad de inicio > 70 años y por ausencia de empeoramiento significativo e independencia funcional tras al menos cinco años de evolución clínica. Estos pacientes fueron comparados con un grupo de pacientes con EP típica. La información fue obtenida en la base de datos de nuestra unidad, y todos los pacientes fueron evaluados de forma prospectiva desde el diagnóstico hasta el presente. Analizamos variables demográficas, incluyendo la edad actual, la edad inicio, la edad en el momento del diagnóstico, el tiempo de evolución de la enfermedad, la puntuación según la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) total y motora, además de la presencia de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras, discinesias y bloqueos de la marcha).

También se comparó el grupo de EP senil benigna con un grupo de pacientes con EP senil típica de similar edad de inicio, evolución en años y edad actual.

El análisis estadístico incluyó test de varianza y posteriormente test de la *t* o test de Mann-Whitney, según que la variable fuera paramétrica o no paramétrica. Las variables cualitativas se compararon mediante test de Fisher o  $\chi^2$ .

El grupo de EP senil benigna incluía a 18 pacientes, y el grupo control, a 46. Las diferencias demográficas y puntuaciones a los siete años desde el inicio de la enfermedad se resumen en la tabla. Aunque existían diferencias en la puntuación total y motora de la UPDRS, no fueron significativas.

Observamos diferencias significativas en la proporción de complicaciones motoras. La frecuencia de fluctuaciones motoras y de bloqueos de la marcha eran claramente distintas, los pacientes con EP senil benigna presentaban complicaciones motoras en una proporción mucho menor que el grupo de EP típica, especialmente fluctuaciones motoras ( $p < 0,001$ ) y bloqueos de la marcha ( $p < 0,005$ ; test de Fisher). No hubo diferencias en la presencia de discinesias. También es notable la distribución por sexos: el grupo de EP senil benigna está formado mayoritariamente por mujeres (Fisher;  $p < 0,05$ ).

Finalmente, el grupo de EP senil típica mostró una situación clínica a los siete años estadísticamente peor que la EP senil benigna tanto en