



MIELOPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA INTRATECAL EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, HALLAZGOS EN RESONANCIA  
MAGNÉTICA, SERIE DE CASOS.

Autor:

Andrés Felipe Salinas Castro

María Mónica Olarte Quiñones

Trabajo presentado como requisito para optar por el  
título de Radiólogos

Bogotá D.C - Colombia

2021

Mielopatía inducida por quimioterapia intratecal en pacientes con leucemia linfoide aguda,  
hallazgos en resonancia magnética, serie de casos.

Autor

Andrés Felipe Salinas Castro

María Mónica Olarte Quiñones

Tutores

Temático: José Luis Roa Benavides

Metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina

Universidad del Rosario – Facultad de ciencias de la salud

Radiología e imágenes diagnósticas

Universidad del Rosario

Bogotá D.C - Colombia

2021

### **Identificación del proyecto**

Institución académica: Fundación Cardioinfantil.

Dependencia: Radiología

Título de la investigación: Mielopatía inducida por quimioterapia intratecal en pacientes con leucemia linfocítica aguda, hallazgos en resonancia magnética, serie de casos.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil.

Tipo de investigación: Serie de casos

Investigador principal: Andres Felipe Salinas Castro- María Mónica Olarte Quiñones

Investigadores asociados:

Asesor clínico o temático: José Luis Roa Benavides

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago Medina

|            |   |    |
|------------|---|----|
| 1          | Contenido   |    |
| <b>1.</b>  | <b>Introducción</b>   | 8  |
| 1.1        | <i>Planteamiento del problema</i>   | 8  |
| 1.2        | <i>Justificación</i>  | 9  |
| <b>2.</b>  | <b>Marco Teórico</b>  | 9  |
| <b>3.</b>  | <b>Pregunta de investigación</b>  | 9  |
| <b>4.</b>  | <b>Objetivos</b>  | 11 |
| 4.1        | <i>Objetivo general</i>   | 11 |
| 4.2        | <i>Objetivos específicos</i>  | 11 |
| <b>5.</b>  | <b>Metodología</b>  | 11 |
| 6.1        | <i>Tipo y diseño de estudio</i>   | 11 |
| 6.2        | <i>Población y muestra</i>  | 11 |
| 6.3        | <i>Criterios de inclusión y exclusión</i>                                 | 12 |
| 6.3.1      | <i>Criterios de inclusión:</i>  | 12 |
| 6.3.2      | <i>Criterios de exclusión</i>   | 12 |
| 6.4        | <i>Tamaño de muestra</i>  | 12 |
| 6.5        | <i>Muestreo</i>   | 12 |
| 6.6        | <i>Definición y operacionalización de variables</i>                       | 12 |
| 6.6.1      | <i>Definiciones:</i>  | 12 |
| 6.6.2      | <i>Operacionalización de variables</i>                                    | 13 |
| 6.7        | <i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i> | 14 |
| 6.9        | <i>Plan análisis de datos</i>   | 14 |
| 6.10       | <i>Alcances y límites de la investigación</i>                             | 14 |
| <b>7.</b>  | <b>Aspectos éticos</b>  | 15 |
| <b>8.</b>  | <b>Administración del proyecto</b>  | 17 |
| 8.1        | <i>Presupuesto</i>  | 17 |
| 8.2        | <i>Cronograma</i>   | 18 |
| <b>9.</b>  | <b>Resultados</b>   |    |
| <b>10.</b> | <b>Discusión</b>  |    |
| <b>11.</b> | <b>Conclusiones</b>   |    |
| <b>12.</b> | <b>Referencias</b>  | 24 |
| <b>13.</b> | <b>Anexos</b>   | 26 |

*Anexo 1. Formato de recolección de datos.....*

*Anexo 2. Consentimiento informado.....*

## **Resumen**

### **Introducción:**

El uso de quimioterapia intratecal no está exento de generar efectos adversos, cuya aparición puede variar desde pocas horas, hasta varias semanas. En la médula espinal, la mielopatía progresiva es un efecto secundario poco común pero que puede tener un desenlace devastador. Se presentan tres casos, de pacientes femeninas de 5 y 6 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda y compromiso del sistema nervioso central, quienes acudieron a la Fundación Cardioinfantil para inicio de su tratamiento oncológico; posterior al uso de quimioterapia intratecal las tres pacientes desarrollan síntomas de mielopatía progresiva y se realiza RMN de columna lumbosacra como parte del estudio diagnóstico. Se concluye que el cuadro clínico se debe a toxicidad inducida por quimioterapia.

### **Materiales y métodos:**

Se presentan tres casos de pacientes femeninas de 5 y 6 años con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, quienes acudieron a la Fundación Cardioinfantil para inicio de quimioterapia intratecal con posterior desarrollo de síntomas sensitivos y motores.

### **Resultados:**

Posterior al uso de quimioterapia intratecal las tres pacientes desarrollan síntomas de mielopatía progresiva; se realiza RMN de columna lumbosacra evidenciando signos imagenológicos de mielopatía.

### **Discusión:**

La aparición de efectos neurotóxicos agudos en el sistema nervioso central asociados al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda tiene una incidencia de 5 - 18% . (15-17) siendo múltiples los agentes quimioterapéuticos implicados.

En el abordaje diagnóstico de esta complicación, las imágenes por RMN juegan un papel primordial y los hallazgos se caracterizan por la presencia de realce ávido con el medio de contraste de la raíz ventral lumbosacra y que se correlacionan con anomalías electromiográficas de la conducción nerviosa, hallazgos que son congruentes con lo evidenciado en los estudios de las tres pacientes presentadas.

**Abstract:****Introduction:**

The use of intrathecal chemotherapy is not exempt from generating adverse effects, the appearance of which can vary from a few hours to several weeks. In the spinal cord, progressive myelopathy is a rare but can have a devastating outcome. Three cases are presented, of female patients aged 5 and 6 with a diagnosis of acute lymphoid leukemia and central nervous system involvement, who came to the Fundación Cardioinfantil to start their cancer treatment; After the use of intrathecal chemotherapy, all three patients developed symptoms of progressive myelopathy and MRI of the lumbosacral spine was performed as part of the diagnostic study. It is concluded that the clinical picture is due to chemotherapy-induced toxicity.

**Materials and methods:**

We present three cases of female patients aged 5 and 6 years with a diagnosis of acute lymphoid leukemia, who attended the Fundación Cardioinfantil for the initiation of intrathecal chemotherapy with subsequent development of sensory and motor symptoms.

**Results:**

After the use of intrathecal chemotherapy, all three patients develop symptoms of progressive myelopathy; MRI of the lumbosacral spine was performed, showing imaging signs of myelopathy.

**Discussion:**

The occurrence of acute neurotoxic effects in the central nervous system associated with the treatment of acute lymphoid leukemia has an incidence of 5 - 18%. (15-17) being multiple chemotherapeutic agents involved.

In the diagnostic approach to this complication, MRI images play a key role and the findings are characterized by the presence of avid enhancement with contrast medium of the ventral lumbosacral root and that are correlated with electromyographic abnormalities of nerve conduction, findings which are congruent with what was evidenced in the studies of the three patients presented.

## 1. Introducción

### *1.1 Planteamiento del problema*

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una condición maligna que afecta la médula ósea, en la cual se genera proliferación descontrolada de las células progenitoras linfocíticas, siendo la forma más común de leucemia infantil. Se denomina aguda por la rápida progresión que típicamente presenta. Representa aproximadamente el 80% de los casos de leucemia en la población pediátrica y tan solo el 20% en adultos.(1)

Su presentación se distribuye de manera bimodal, con un primer pico usualmente entre 3 a 7 años y un segundo pico de incidencia alrededor de los 40 años.

A su vez la LLA puede clasificarse en dos subtipos dependiendo si las células se derivan de linfocitos B o linfocitos T.

El mecanismo por el cual se presenta la proliferación de células linfocíticas inmaduras está dado por diferentes alteraciones genéticas dentro de las cuales se incluyen translocaciones cromosómicas, que generan expansión de estas células primitivas, las cuales se acumulan en la médula ósea, alterando así el número de las diferentes líneas celulares hematológicas normales.

Esto conlleva a una serie de sintomatología caracterizada usualmente por anemia, adinamia, fiebre, hepato-esplenomegalia y diversas manifestaciones de sangrados con afectación progresiva de la calidad de vida de los pacientes.

En las últimas décadas, gracias a un mejor conocimiento de la biología celular, patogénesis y al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos, se ha logrado un progreso significativo en la supervivencia a largo plazo, siendo particularmente en la población pediátrica en donde se alcanza una tasa de supervivencia global a los cinco años del 80% en contraste con la población adulta en donde solo llega a ser de un 40% (1).

Para lograr estas tasas de supervivencia el tratamiento debe ser planeado de forma estricta basándose en el subtipo de leucemia, su extensión, factores de riesgo individual e inmunofenotipo, dividiéndose en tres grandes etapas: inducción, consolidación y mantenimiento. (2)

Cuando la enfermedad se ha extendido al sistema nervioso central (SNC) se hace necesario contemplar el uso de alternativas como la quimioterapia intratecal, cuando el beneficio es mayor que el riesgo, conociendo el efecto neurotóxico que puede llegar a generar. (3,6,8)

## *1.2 Justificación*

Para el tratamiento de la LLA se han desarrollado múltiples esquemas dentro de los cuales la quimioterapia intratecal juega un papel muy importante basándose en la utilización simple o combinada de diferentes medicamentos tales como metotrexate, citosina, arabinosida y/o corticoesteroides.(6)

Sin embargo, la quimioterapia intratecal no está exenta de generar efectos adversos cuya aparición puede variar desde pocas horas hasta varias semanas y puede ocurrir después de una o más dosis de medicamentos.

Dichos efectos incluyen encefalopatía aguda, subaguda o crónica, convulsiones, cefalea y meningitis química, manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, afasia y ceguera cortical.

No obstante, conociendo el riesgo que implica el uso de quimioterapia intratecal, esta sigue siendo un método terapéutico válido representando un mayor beneficio para el paciente.

En la médula espinal, la mielopatía progresiva es un efecto secundario poco común pero que puede tener un desenlace devastador (4, 7, 8). Así mismo, esta tiene una presentación típica en las imágenes de RM de la columna vertebral, hallazgos que de ser identificados de forma temprana pueden asegurar un manejo oportuno de la complicación evitando desenlaces fatales. (5, 10-14)

Estos hallazgos son alta intensidad de señal en los segmentos comprometidos de la médula espinal en las secuencias con información T2 y STIR así como realce de las raíces nerviosas de la cola de caballo posterior a la administración de medio de contraste.

## **2. Marco Teórico**

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una neoplasia maligna hematológica en la que las células progenitoras linfocíticas, también conocidas como linfoblastos, no maduran generalmente como resultado de anomalías cromosómicas; la proliferación de las células primitivas ocupa cada vez más espacio en la médula ósea a expensas de los elementos hematopoyéticos normales, lo que provoca una disminución de la producción de células sanguíneas normales y un fallo de la misma. Finalmente, los linfoblastos se extienden en la sangre periférica y pueden afectar el hígado, el bazo, el sistema nervioso central y los ganglios linfáticos (1).

Se han descrito factores de riesgo fuertemente asociados con el desarrollo de LLA como la exposición a radiación ionizante, al benceno, síndrome de Down, virus (Epstein-Barr y el HTLV1) y algunos síndromes congénitos como la Ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y la Neurofibromatosis.

Las características clínicas de la leucemia linfocítica aguda son inespecíficas. Los niños tienen comúnmente palidez, fiebre, hepatoesplenomegalia o hematomas al momento del diagnóstico; también son comunes otros síntomas como dolor óseo o articular, pérdida de peso, anorexia, sangrados, dolor y distensión abdominal (1).

El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de la médula ósea, complementado con la realización de inmunofenotipo, para determinar su origen como células T o B, el grado de maduración y establecer el pronóstico de los pacientes.

El tratamiento de los pacientes con LLA está adaptado al riesgo del paciente al diagnóstico y comprende tres fases: inducción, intensificación (consolidación) y mantenimiento, con una duración aproximada total de dos años, logrando que el pronóstico haya mejorado significativamente en las últimas décadas, logrando en la actualidad tasas de curación global que se aproxima al 90% de los pacientes en los países desarrollados (2).

Uno de los temas que más preocupan en la actualidad es la calidad de vida de los supervivientes a largo plazo y la toxicidad de los tratamientos, dentro de los cuales la quimioterapia intratecal juega un papel primordial.

La administración intratecal consiste en la inyección directa del fármaco en el sistema nervioso central. Esta forma de administración es necesaria, en ocasiones, para alcanzar concentraciones terapéuticas en el mismo, el cual está protegido por la barrera hematoencefálica que es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del sistema nervioso central que impide el intercambio libre de iones y moléculas orgánicas entre el plasma sanguíneo y el tejido nervioso protegiéndolo de agentes potencialmente neurotóxicos, sin embargo, también dificulta que algunos fármacos alcancen concentraciones terapéuticas (2).

Los fármacos más utilizados clásicamente para administración intratecal, en patologías neoplásicas en general y hematológicas en particular, han sido el metotrexato, la citarabina y los glucocorticoides. El tejido nervioso es especialmente sensible a cualquier agresión física o química, por ello, factores como el pH, el grado de ionización o la presencia de agentes antibacterianos en la preparación pueden estar relacionados con la toxicidad del fármaco administrado (3, 4).

Los efectos adversos de la quimioterapia intratecal pueden variar en su aparición desde pocas horas hasta varias semanas y pueden ocurrir después de una o más dosis. Dichos efectos incluyen encefalopatía aguda, subaguda o crónica, convulsiones, cefalea y meningitis química, manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, afasia y ceguera cortical (4, 5).

En la médula espinal, la mielopatía progresiva es un efecto secundario poco común pero que puede tener un desenlace devastador (4, 7, 8). Así mismo, esta tiene una presentación típica en las imágenes de RM de la columna vertebral, hallazgos que de ser identificados de forma temprana pueden asegurar un manejo oportuno de la complicación evitando desenlaces fatales. (5, 10-14)

### 3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los hallazgos en resonancia magnética de la mielopatía inducida por quimioterapia intratecal en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda, atendidos en la FCI, entre 2013 y 2015?

### 4. Objetivos

#### 4.1 Objetivo general

Describir el patrón de hallazgos patológicos en RM de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda que desarrollaron mielopatía post quimioterapia intratecal en la fundación Cardioinfantil en el periodo comprendido entre 2013-2015.

#### 4.2 Objetivos específicos

1. Describir los hallazgos en RM y cuales son las secuencias más apropiadas en la identificación de lesiones asociadas a mielopatía.
2. Describir la relación existente de los diferentes hallazgos imagenológicos con respecto al tiempo de evolución del cuadro clínico.

### 5. Metodología

#### 5.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo tipo serie de casos.

#### 5.2 Población y muestra

**Población de referencia:** Niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en la ciudad de Bogotá.

**Población objetivo:** Niños con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda que ingresan a la Fundación Cardioinfantil de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre 2013-2015 y que son sometidos a quimioterapia intratecal, presentando mielopatía como complicación.

### *5.3 Criterios de inclusión y exclusión*

#### *5.3.1 Criterios de inclusión:*

Población pediátrica con diagnóstico confirmado de leucemia linfocítica aguda, con compromiso neoplásico del sistema nervioso central, con antecedente de uso de Quimioterapia intra-tecal y presencia de neuropatía ascendente posterior a tratamiento de quimioterapia intratecal.

Utilización de resonancia magnética de cerebro y columna, como estudio diagnóstico.

#### *Criterios de exclusión:*

- Uso de quimioterapia intratecal en monoterapia.
- Desenlace fatal agudo post quimioterapia intratecal.
- Leucemia linfocítica aguda asociada a alguna comorbilidad de base.
- Asistencia irregular a los controles médicos.

#### *5.4 Tamaño de muestra*

Se incluyeron un total de tres pacientes que correspondió a total de sujetos que cumplieron los criterios de inclusión

#### *5.5 Muestreo*

No se realiza muestreo, se incluyen todos los niños que cumplieron las características descritas en los criterios de inclusión.

#### *5.6 Definición y operacionalización de variables*

##### *5.6.1 Definiciones:*

Edad: Cantidad de años y meses cumplidos desde el nacimiento al momento del estudio.

Genero: Conjunto de personas que tienen características generales comunes

Raza: Gran grupo de personas con características culturales propias y distintivas que perduran en la historia

Regimen de salud: Sistema que recoge a los trabajadores e independientes, así como a aquellas personas que no pueden pagar su afiliación, para tener cobertura en salud acoge a la salud.

Leucemia linfocítica aguda: Neoplasia linfocítica con Presencia de linfoblastos en aspirado de medula ósea.

### 5.6.2 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

| Nombre de la variable                    | Definición  | Naturaleza   | Escala   | Unidades o categorías                  |
|--|---|--------------|----------|--|
| EDAD                                     | Cantidad de años y meses cumplidos desde el nacimiento al momento del estudio.  | Cuantitativa | Discreta | Años                                   |
| GÉNERO                                   | Conjunto de personas que tienen características generales comunes.  | Cualitativa  | Nominal  | Femenino<br>Masculino                  |
| RAZA                                     | Gran grupo de personas con características culturales propias y distintivas que perduran en la historia   | Cualitativa  | Nominal  | Blanco<br>Negro Mestizo<br>Indígena    |
| ESTRATO SOCIOECONÓMICO                   | Aproximación a la diferencia socioeconómica jerarquizada  | Cualitativa  | Ordinal  | Estrato 1, 2, 3, 4, 5 y 6              |
| REGIMEN DE SALUD                         | Sistema que recoge a los trabajadores e independientes, así como a aquellas personas que no pueden pagar su afiliación, para tener cobertura en salud acoge a la salud. | Cualitativa  | Nominal  | Subsidiado<br>Contributivo<br>Especial |
| NATURAL                                  | Lugar de nacimiento   | Cualitativa  | Nominal  | 1. Bogotá<br>Fuera de Bogotá           |
| PROCEDENCIA                              | Lugar en el cual reside para el momento del estudio   | Cualitativa  | Nominal  | 1. Bogotá<br>2. Fuera de Bogotá        |
| LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA                  | Neoplasia linfóide con Presencia de linfoblastos en aspirado de médula ósea   | Cualitativa  | Nominal  | 1. SI<br>2. NO                         |
| PÉRDIDA DE FUERZA EN MIEMBROS INFERIORES | Imposibilidad para la movilización adecuada   | Cualitativa  | Nominal  | 1. SI<br>2. NO                         |

|                          |   |             |         |                            |
|--------------------------|---|-------------|---------|----------------------------|
|                          | de los miembros inferiores                          |             |         |                            |
| QUIMIOTERAPIA INTRATECAL | Terapia instaurada para el sistema nervioso central | Cualitativa | Nominal | 1. SI<br>2. NO             |
| SEGUIMIENTO CLÍNICO      | Evolución del cuadro clínico                        | Cualitativa | Nominal | 1. Positivo<br>2. Negativo |
| ELECTROMIOGRAFÍA         | Estudio de conducción nerviosa                      | Cualitativa | Nominal | 1. Positiva<br>2. Negativa |
| RESONANCIA MAGNÉTICA     | Reporte de radiología                               | Cualitativa | Nominal | 1. Positiva<br>2. Negativa |

### *5.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

Se identificaron y recolectaron los pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos en el periodo de 2013-2015 en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá. Se revisó la historia clínica completa de los pacientes incluidos y se recolectó la información de las variables decretas en la tabla 1, en una base de datos de Excel.

### *5.8 Plan análisis de datos*

Se describirán las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes seleccionados, tal y como el sexo, la edad, la raza, el régimen de salud, el lugar de nacimiento y de procedencia, así como la presencia de diagnóstico definitivo de leucemia linfoide aguda y el desarrollo de mielopatía como complicación al uso de quimioterapia intratecal y su aproximación diagnóstica a partir de resonancia magnética. Las variables cualitativas y cuantitativas, se describieron mediante frecuencias absolutas.

### *5.9 Alcances y límites de la investigación*

La mielopatía post quimioterapia intratecal, en pacientes pediátricos diagnosticados con Leucemia Linfoide Aguda que presentan extensión de la enfermedad al SNC es una condición de baja incidencia en la población colombiana.

De allí nace la importancia de caracterizar adecuadamente a estos pacientes de acuerdo a las variables establecidas, para constituir relaciones causales entre la edad, la raza, el género y la procedencia con el desarrollo de la neuropatía ascendente post quimioterapia.

Así mismo, la limitación radica en que son pocos los pacientes pediátricos que padecen de esta condición por tener una baja incidencia y prevalencia, por lo cual la literatura colombiana relacionada con el tema es reducida, se desconocen índices epidemiológicos y no se dispone de guías de manejo. En este caso la serie de casos solo permite inferencias en la población incluida en el estudio y no representa una muestra aleatoria de los casos, por lo que no debe ser usada como evidencia para el cambio de la conducta clínica o diagnóstica en pacientes con condiciones similares.

## **6. Aspectos éticos**

### **6.1 Uso de datos personales:**

La información de nuestra investigación será tomada sólo y exclusivamente de los registros electrónicos de las historias clínicas de la Fundación Cardioinfantil y para poder llevarla a cabo se tendrá en cuenta lo estipulado en la ley de protección de datos personales 1581 de 2012, ya que son datos personales sensibles de menores de edad, que requieren de una protección especial, sin poner en peligro ningún derecho fundamental, ni afectando la intimidad o que puedan generar alguna discriminación.

Para esto se solicitará autorización previa por medio escrito a los representantes legales de los pacientes, para el tratamiento de sus datos personales, informando específicamente la finalidad para lo que serán usados, garantizando información veraz, completa, exacta, actualizada, comprobable y comprensible, manteniendo la seguridad de la información, impidiendo la adulteración, pérdida, consulta, uso o acceso no autorizado o fraudulento, dando así cumplimiento a lo estipulado en la ley con respecto a los derechos de los titulares de los datos personales y a los deberes de nosotros como grupo de investigación responsables y encargados del tratamiento de la información.

## **6.2 Riesgo de la investigación**

Según lo establecido en la resolución 8430 de 1993, toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar, es por esto que establece tres categorías de riesgo de una investigación, entendiéndolo como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Nuestra investigación, al ser un estudio observacional tipo serie de casos, se enmarca en la categoría sin riesgo, ya que no se aborden aspectos sensibles de la conducta de los participantes, no hay intervenciones que impliquen procedimientos constitutivos de estándares básicos de cuidado físico y psicológico ni mucho menos intervenciones invasivas.

## **6.3 Vulnerabilidad**

Al ser menores de edad los sujetos de nuestro estudio, la resolución 8430 de 1993, los enmarca dentro de investigación con grupos vulnerables, es por esto, que se contará con el asentimiento de los niños y el consentimiento informado de los padres o tutores legales, para el desarrollo formal del trabajo.

## **6.4 Consentimiento informado**

El consentimiento informado, definido como el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos. Para efectos de nuestra investigación tiene los siguientes componentes:

- A. **Justificación y objetivos:** Identificar el patrón de hallazgos patológicos en resonancia magnética de pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda que desarrollaron Guillain Barre post quimioterapia intratecal en la fundación Cardioinfantil

B. **Molestias o riesgos esperados:** Ninguna

C. **Beneficios que puedan obtenerse:**

- Determinar las secuencias más apropiadas en el estudio por RM en la identificación de lesiones asociadas a mielopatía postquimioterapia.
- Establecer la relación existente de los diferentes hallazgos imagenológicos con respecto al tiempo de evolución del cuadro clínico.
- Verificar el impacto que tiene el diagnóstico imagenológico temprano a través de RM, en el pronóstico y manejo de los pacientes.

Este estudio fue sometido al comité de ética de Fundación Cardioinfantil, el 30 de octubre de 2019, presidente J. Sinay Arevalo, acta No. 36-2019.

## 7. Administración del proyecto

### 8.1 Presupuesto

| <b>RUBROS</b>   | <b>FUENTE DE FINANCIACIÓN</b> | <b>TOTAL</b>    |
|---|-------------------------------|-----------------|
| Relacione los gastos que ud puede tener, ejemplo investigadores, asesor, insumos, y otras | \$ 50000                      | \$ 50000        |
|   | \$ 0,00                       | \$ 0,00         |
|   | \$ 0,00                       | \$ 0,00         |
|   | \$ 0,00                       | \$ 0,00         |
| <b>TOTAL</b>  | <b>\$ 50000</b>               | <b>\$ 50000</b> |

## 8.2 Cronograma

| Actividades  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |  |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| Realización Protocolo de Investigación                             | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética |   |   |   |   |   | ■ |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Recolección de información   |   |   |   |   |   |   |   |   | ■ | ■  | ■  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| Análisis de los datos  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    | ■  | ■  | ■  |    |    |    |    |    |    |  |
| Redacción de informe final   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | ■  | ■  |    |    |    |  |
| Entrega de primer borrador de artículo                             |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | ■  | ■  |    |    |  |
| Entrega Artículo final   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | ■  | ■  |  |

## 8. Resultados:

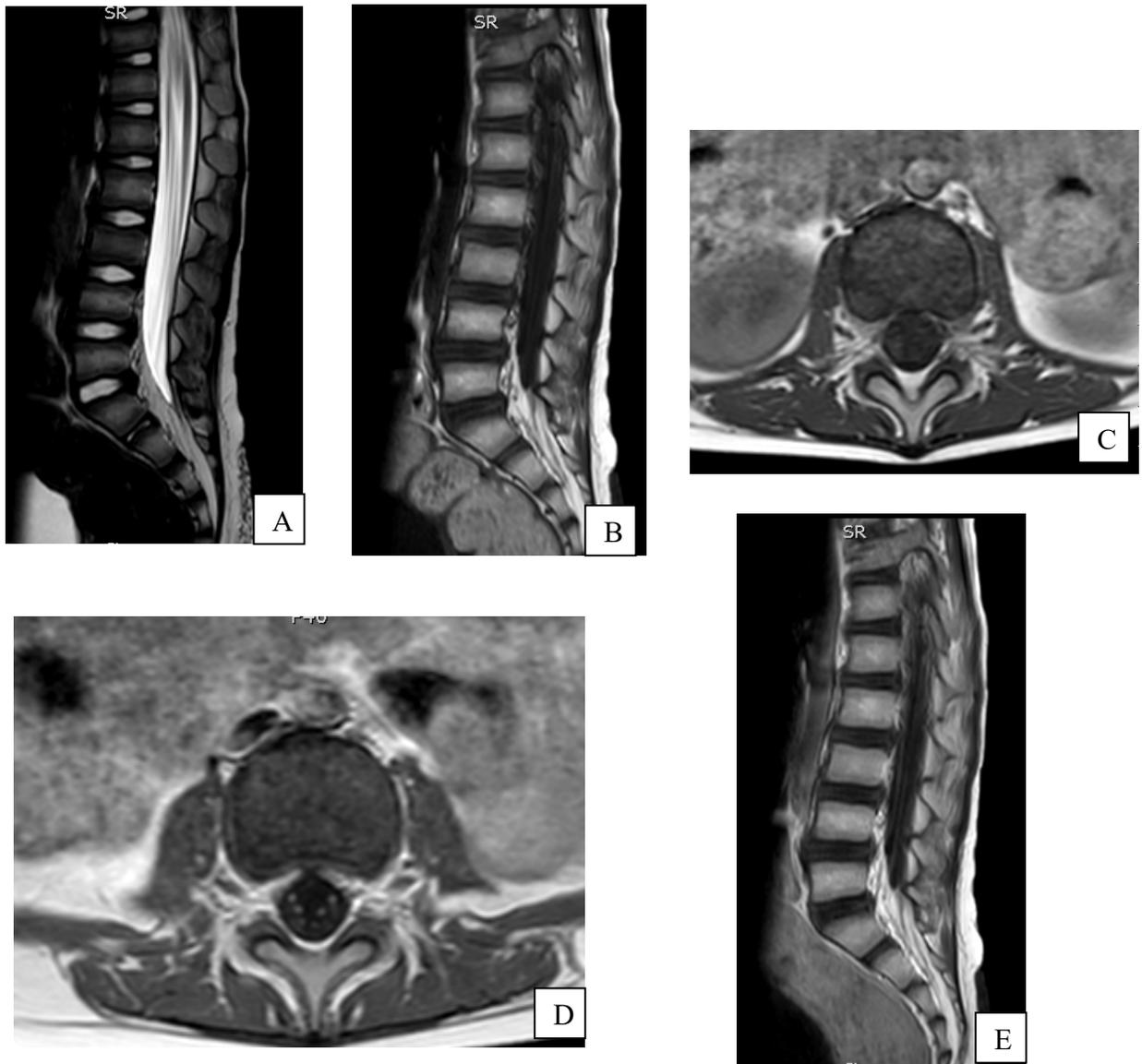
### 8.1

Presentación de casos:

*Caso 1:* Paciente escolar femenina de 6 años de edad, con diagnóstico de Leucemia linfocítica aguda fenotipo B, fenotipo común, riesgo estándar, quien recibió último ciclo de quimioterapia con metotrexate; ingresó tres semanas después por disminución progresiva de la fuerza en miembros inferiores. Valorada por el servicio de neurología pediátrica quienes consideran neuropatía secundaria a quimioterapia, electromiografía anormal con reporte de neuropatía motora axonal de miembros inferiores, y RM de columna lumbosacra (figura 1) que documenta realce de las raíces nerviosas de la cauda equina,

punción lumbar dentro de límites normales. Se inicia manejo con dexametasona endovenosa y ácido fólico.

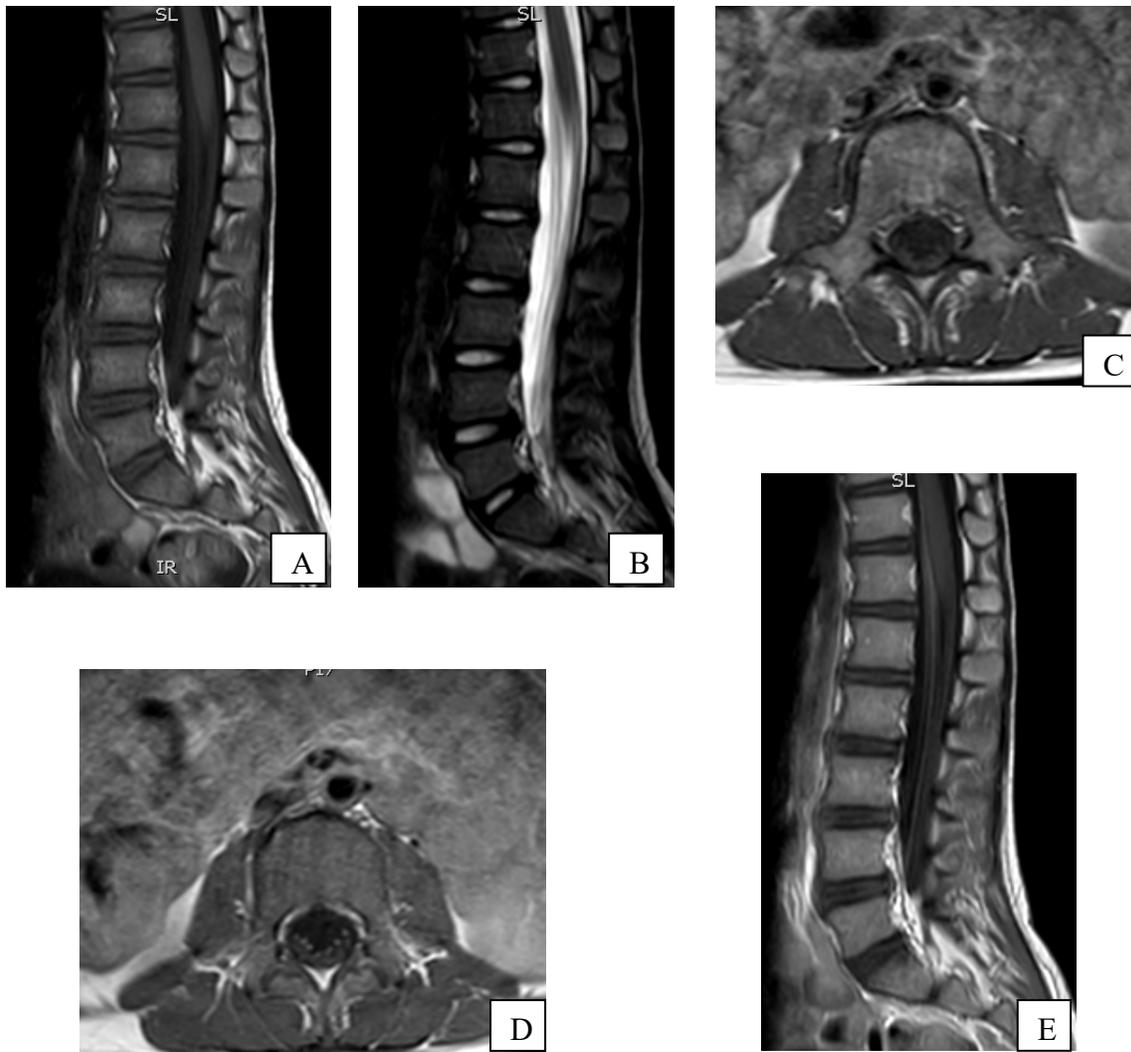
Paciente presenta mejoría clínica, se da egreso hospitalario con terapias de rehabilitación por un mes.



**Fig.1**  
RMN de columna lumbar en adquisiciones sagitales y axial simple (A-B-C) T2 y T1 demostrando apariencia usual de las raíces de la cola de caballo, tras la administración de medio de contraste (D-E) se identifica importante realce homogéneo e intenso de las mismas. Hallazgos que sugieren mielopatía.

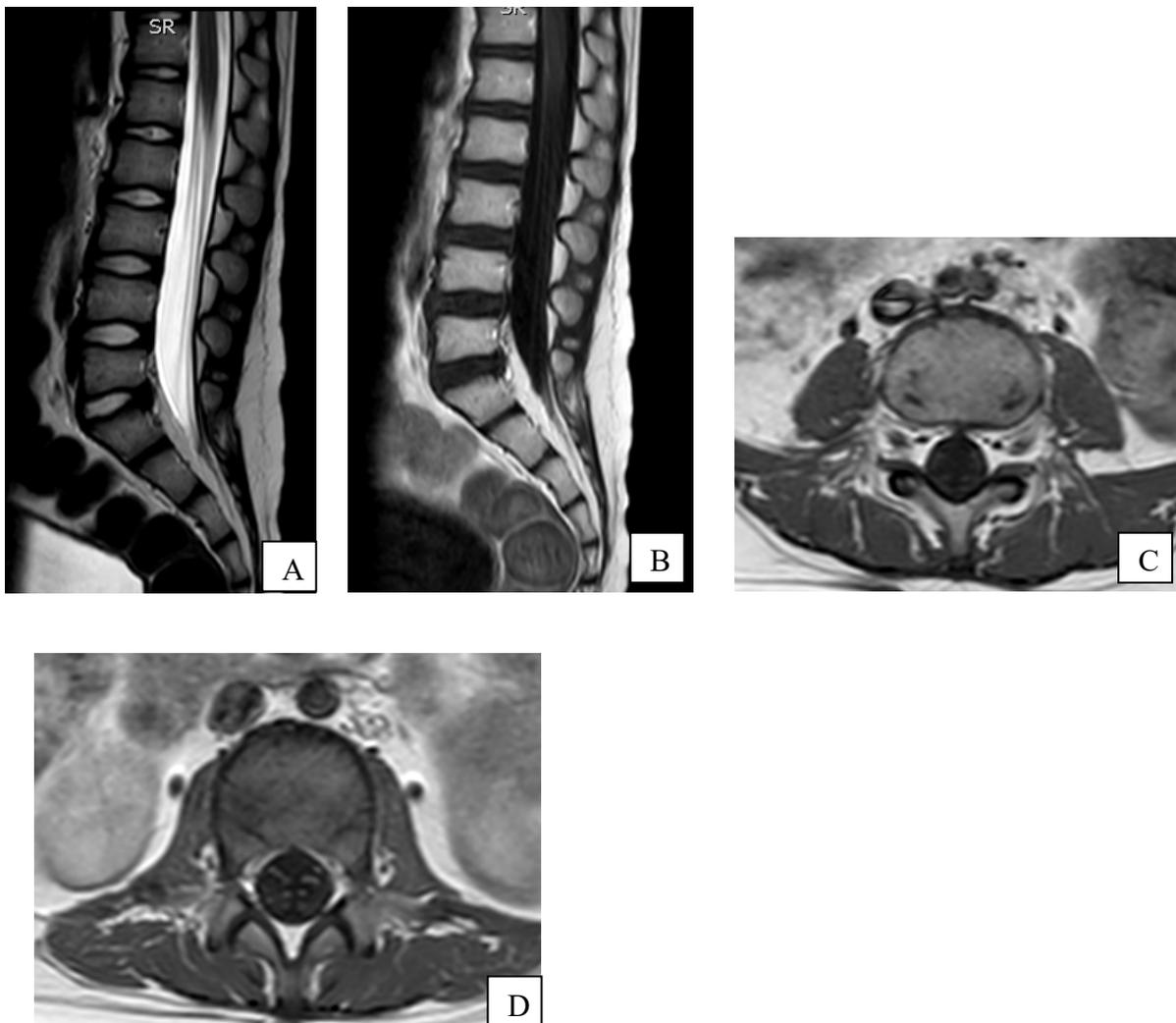
*Caso 2:* Paciente femenina de 5 años de edad con antecedente de leucemia linfocítica aguda, precursores B, riesgo intermedio, diagnosticada en Febrero de 2016, inicia tratamiento con quimioterapia intratecal con citarabina, metotrexato y dexametasona desde Marzo. Ingresa al servicio de urgencias en Enero de 2017 por presentar polineuropatía desmielinizante inflamatoria que se considera secundaria a toxicidad por metotrexato.

Se realiza RM de columna torácica, cervical y lumbosacra (figura 2) identificando realce anormal de las raíces de la cola de caballo. Los potenciales evocados somato sensoriales de miembros inferiores son anormales compatibles con alteración parcial de las vías mielinizadas de gran calibre de miembros inferiores por encima del segmento lumbar. Se inicia manejo con inmunoglobulina y dexametasona, sin embargo, paciente con pobre mejoría clínica.



**Fig 2.** RMN de columna lumbar: Adquisiciones sagitales y axiales en T2 y T1 (A-B-C) demostrando apariencia usual de las raíces de la cola de caballo. Posterior a la administración de medio de contraste (D-E) se identifica realce ávido y homogéneo de las raíces, hallazgos que sugieren mielopatía.

*Caso 3:* Paciente masculino de 7 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoide aguda, precursores B, riesgo intermedio, a quien se le realiza tratamiento con quimioterapia intratecal con metotrexate, citarabina y dexametasona en Diciembre de 2016 y 15 días después presenta cuadro de dolor en miembros inferiores, con disminución de la fuerza e imposibilidad para la marcha, sin fiebre ni síntomas gastrointestinales acompañantes, al examen físico fuerza 2/5 en miembros inferiores y disminución de reflejos osteotendinosos, considerándose polineuropatía inflamatoria por toxicidad secundaria a la quimioterapia. Se realiza RM de columna contrastada, demostrando realce de las raíces de la cola de caballo principalmente en su porción anterior, compatible con mielopatía (figura 3). Se realiza manejo con suspensión de la quimioterapia, gamaglobulina endovenosa y piridoxina oral, con evolución clínica estacionaria, se da egreso hospitalario con terapias de rehabilitación.



**Fig 3,** RMN de columna lumbar: Adquisiciones sagitales y axiales en T2 y T1 (A-C) demostrando apariencia usual de las raíces de la cola de caballo. Posterior a la

*administración de medio de contraste (B-D) se identifica realce intenso de las raíces, hallazgos que sugieren mielopatía.*

## **9. Discusión:**

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es una condición maligna que afecta la médula ósea, en la cual se genera proliferación descontrolada de las células progenitoras linfocíticas, siendo la forma más común de leucemia infantil. Se denomina aguda por la rápida progresión que típicamente presenta. Representa aproximadamente el 80% de los casos de leucemia en la población pediátrica y tan solo el 20% en adultos.(1)

Su presentación es bimodal, con un primer pico usualmente entre 3 a 7 años y un segundo pico de incidencia alrededor de los 40 años.

A su vez, la LLA puede clasificarse en dos subtipos dependiendo si las células se derivan de linfocitos B o linfocitos T.

El mecanismo por el cual se presenta la proliferación de células linfocíticas inmaduras, está dado por diferentes alteraciones genéticas dentro de las cuales se incluyen, translocaciones cromosómicas, que generan expansión de estas células primitivas, las cuales se acumulan en la médula ósea, alterando así el número de las diferentes líneas celulares hematológicas normales.

Esto conlleva, a una sintomatología caracterizada usualmente por anemia, adinamia, fiebre, hepato-esplenomegalia y diversas manifestaciones de sangrados con afectación progresiva de la calidad de vida de los pacientes.

En las últimas décadas, gracias a un mejor conocimiento de la biología celular, patogénesis y al desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos, se ha logrado un progreso significativo en la supervivencia a largo plazo. Siendo particularmente en la población pediátrica, en donde se alcanza una tasa de supervivencia global a los cinco años del 80%, en contraste con la población adulta en donde solo llega a ser de un 40%. No obstante dentro de los factores pronósticos se incluyen variables sociodemográficas como: grupo étnico, ingresos económicos familiares, sexo y nivel de escolaridad. (2, 4)

Para lograr estas tasas de supervivencia, el tratamiento debe ser planeado de forma estricta, basándose en el subtipo de leucemia, su extensión, factores de riesgo individual e inmunofenotipo, dividiéndose en tres grandes etapas: inducción, consolidación y mantenimiento.

Cuando la enfermedad se ha extendido al sistema nervioso central (SNC), se hace necesario contemplar el uso de alternativas como la quimioterapia intratecal, si el beneficio es mayor que el riesgo, conociendo el efecto neurotóxico que puede llegar a generar. (2)

La aparición de efectos neurotóxicos agudos en el sistema nervioso central (SNC) asociados al tratamiento de la leucemia linfocítica aguda está documentada y tiene una incidencia de 5 - 18% . (15-17) Múltiples agentes quimioterapéuticos han sido implicados, sin embargo, el tratamiento con metotrexato suele ser la causa principal. Los factores de riesgo incluyen el tratamiento con dosis altas, tratamiento intratecal, edad joven y radioterapia craneal asociada. Las manifestaciones de efectos neurotóxicos agudos incluyen convulsiones, ataques isquémicos transitorios, encefalopatía, ataxia y mielopatía. (18) La fisiopatología de la neurotoxicidad del metotrexato no está clara, se han propuesto varios mecanismos que incluyen aumento de la acumulación de adenosina, elevación de homocisteína y sus efectos excitadores sobre el receptor de n- metil- d- aspartato (NMDA). (19, 20)

La polirradiculoneuropatía ascendente después del tratamiento con metotrexato intratecal es una complicación rara, los factores predisponentes son una dinámica anormal del líquido cefalorraquídeo, una concentración elevada de metotrexato en el líquido cefalorraquídeo y, anteriormente, la presencia de conservantes neurotóxicos. Dentro del espectro de presentación, puede desarrollarse una etapa prodrómica de irritación meníngea grave que ocurre inmediatamente o varias horas después de la quimioterapia intratecal, genera síntomas relacionados con una aracnoiditis inducida químicamente como cefalea, náuseas, vómitos y dolor en extremidades inferiores. Una segunda etapa suele producirse de varios días a 4 semanas y, en raras ocasiones, varios meses después de instaurado el tratamiento quimioterapéutico intratecal. Se caracteriza por déficits motores progresivos que suelen comenzar en las extremidades inferiores, puede presentar disfunción vesical neurogénica, pérdida progresiva del conocimiento, coma e incluso muerte. (21, 22)

En el abordaje diagnóstico de esta complicación, las imágenes por resonancia magnética juegan un papel primordial y los hallazgos clásicos se caracterizan por la presencia de realce ávido con el medio de contraste de la raíz ventral lumbosacra, hallazgos que podrían indicar una vulnerabilidad selectiva a la quimioterapia intratecal y que se correlacionan con anomalías electromiográficas de la conducción nerviosa.

En la experiencia con nuestros pacientes, el estado neurológico era normal previo a la administración de la quimioterapia intratecal, desarrollando posteriormente síntomas de polineuropatía desmielinizante, con evidencia de hallazgos típicos descritos en la literatura en las imágenes de resonancia magnética. A pesar de un cuadro clínico similar, mostraron un inicio, una evolución y resultados diferentes, indicando la diversidad observada de esta rara complicación neurotóxica.

Actualmente, no existen opciones terapéuticas claras una vez que se han producido los déficits neurológicos, sin embargo, una vez instaurada la mielopatía, el primer paso consiste en suspender la quimioterapia e iniciar inmunoglobulina y corticoide, con lo que se observó diferentes grados de respuesta en los pacientes presentados.

## 10. Limitaciones:

Tamaño de la muestra.

Seguimiento a mediano plazo de los pacientes.

## 11. Conclusión:

El tratamiento quimioterapéutico oportuno se relaciona de forma directa con las tasas de supervivencia en LLA, sin embargo, el riesgo de desarrollar mielopatía progresiva está latente, consideración que debe ser tenida en cuenta al iniciar tratamiento por compromiso del SNC. En estos casos, los estudios de RM contrastada son fundamentales para asegurar un diagnóstico temprano permitiendo tratar la complicación, por ello deben ser tenidos en cuenta como parte inicial del estudio de síntomas neurológicos en estos pacientes. Se recomienda, realizar más estudios retrospectivos que permitan establecer la relación directa entre los síntomas inducidos por mielopatía y el patrón de hallazgos tempranos observados en RM.

## 12. Referencias

1. Chell J, Fernandes JA, Bell MJ. leukaemia in childhood. 2001;(August 1999):186–9
2. Cooper, S. L., & Brown, P. A. (2015). Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric clinics of North America*, 62(1), 61–73.
3. Ngo, D., Patel, S., Kim, E. J., Brar, R., Koontz, M. Z. Nelarabine neurotoxicity with concurrent intrathecal chemotherapy: Case report and review of literature. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2015 / 08 Vol. 21; Iss. 4.
4. Chukwu BF, Ukekwe IF, Ezenwosu OU, Ani CO, Ikefuna AN, Emodi IJ. Progressive myelopathy, a consequence of intra-thecal chemotherapy: Case report and review of the literature. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(3):432–5.
5. Counsel P, Khangure M. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: magnetic resonance imaging findings. 2007;172–6.
6. Pascual AM, Coret F, Casanova B, Láinez MJA. Anterior lumbosacral polyradiculopathy after intrathecal administration of methotrexate. 2008;267:158–61.
7. Saiki H. Paraplegia following intrathecal. 1971;370–4.

8. Lee HY, Im S, Kang M, Kim KM, Kim SH, Kim H, et al. Intrathecal Chemotherapy in an Adult Patient with Acute Lymphoblastic Leukemia. 2008;49(1):151–4.
9. Breuer C, Dawson M. Paraparesis following intrathecal cytosine arabinoside a Case Report with Neuropathologic Findings. 1977.
10. Dua SG, Jhaveri MD. MR imaging in nelarabine-induced myelopathy. *J Clin Neurosci*. 2016;2015–6.
11. Kamiya-matsuoka DCC, Cortes JE, Daver N, Woodman K. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in adults : a single institution experience. 2015;
12. H S Teh<sup>1</sup>, S A W Fadilah, C F Leong. Transverse myelopathy following intrathecal administration of chemotherapy. 2007;48(2):2005–8.
13. Koh S, Nelson MD, Kovanlikaya A, Chen LS. Anterior Lumbosacral Radiculopathy After Intrathecal Methotrexate Treatment. 1999;21(2):576–8.
14. Arushi G, Jitendra K, Sonali M, Deepak B, Paramjeet S, Pratibha S. Clinics in Oncology Progressive Neurotoxicity after Intrathecal Methotrexate and Cytarabine in a Child with Acute Myeloid Leukemia. 2018;3:2–4.
15. Fisher MJ, Khademan ZP, Simon EM, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7): 1686–1689.
16. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712–1722
17. Shuper A, Stark B, Kornreich L, et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol* 2000;15:573–580
18. Elida V, Ignacio D Angel S, Ignasi B, José S, Goya E. Side Effects of Oncologic Therapies in the Pediatric Central Nervous System: Update on Neuroimaging Findings. *RadioGraphics* 2011 31:4, 1123-1139
19. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995;345:544 –547
20. Drachtman RA, Cole PD, Golden CB, et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:319 –327
21. Rolf N, Boehm H, Kaendl AM, Lauterbach I, Suttorp M. Acute ascending motoric paraplegia following intrathecal chemotherapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: case reports and review of the literature. *Klin Padiatr* 2006;218(6): 350–354.
22. Weid NX von der, de Crousaz H, Beck D, Deonna T, Miklossy J, Janzer RC. Acute fatal myeloencephalopathy after combined intrathecal chemotherapy in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 192 – 198

## **13. Anexos**