

Neurotoxicidad diafragmática asociada a vincristina en un paciente con linfoma de Hodgkin: Reporte de un caso

Julieta Miguez Arrúa¹, María Luz Rodríguez², Karina Gómez², Gabriela Martínez¹, Karina D'Aloí¹

Resumen

La vincristina (VCR) es un citostático que se utiliza para tratar diversas neoplasias. La neurotoxicidad se observa en el 10-100% de los pacientes. Se describe el caso de un adolescente con parálisis diafragmática asociada a VCR con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin recaído y asma. En su tercer ciclo de quimioterapia presenta temblor, dolor y debilidad de miembros, dificultad respiratoria y enuresis. Se confirma parálisis diafragmática bilateral, suspendiéndose la VCR. Resuelve los síntomas en 164 días, requiriendo rehabilitación. *Conclusión.* Existen pocos reportes de parálisis diafragmática por VCR. El asma resultó ser un distractor para el diagnóstico temprano.

Abstract

Vincristine (VCR) is a cytostatic used to treat a variety of neoplasms. Neurotoxicity is observed in 10-100% of patients. We describe the case of an adolescent with diaphragmatic paralysis associated with VCR, with relapsed Hodgkin's lymphoma and asthma. In his third cycle of chemotherapy he presented tremor, pain and weakness of limbs, respiratory difficulty and enuresis. Bilateral

diaphragmatic paralysis was confirmed and VCR was suspended. Symptoms resolved in 164 days, requiring rehabilitation. Conclusion. There are few reports of diaphragmatic paralysis due to CRV. Asthma proved to be a distractor for early diagnosis.

Introducción

El uso de VCR está ampliamente extendido en oncología. Esta droga inhibe la formación del huso mitótico, induciendo a la apoptosis. La neurotoxicidad Inducida por Vincristina (NIV) se presenta habitualmente como neuropatía periférica, con una prevalencia de 10 a 100 %¹.

El uso de VCR se ve limitado por la toxicidad severa y no por las dosis acumuladas². En la Tabla 1 se presentan las manifestaciones más frecuentemente reportadas de NIV.

En un trabajo retrospectivo de 2023 se reportó un 34 % de incidencia de NIV. La neuropatía autonómica afectó a adultos y niños sin diferencias significativas, y la afectación craneal fue más frecuente en pediatría³.

En adultos, el ajuste de dosis y la suspensión de la VCR depende de la severidad de la neurotoxicidad (Tabla 2).

¹ Servicio Hematología y Oncología Infantil Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Servicio Cuidados Paliativos Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Correspondencia: Dra. Julieta Miguez Arrua. julie.mma151@gmail.com

Trabajo recibido el 8 abril 2024 y aprobado el 22 abril 2024

Tabla 1. Manifestaciones de neurotoxicidad inducida por vincristina

Tipo	Sitio de daño	Síntomas
Neuropatía sensorial	Nervio sensorial	Parestesia en forma de entumecimiento, hormigueo, dificultades en la palestesia y termoalgesia, dolor.
Neuropatía motora	Nervio motor	Debilidad motora, dificultad para la marcha, calambres, reflejos tendinosos debilitados, trastornos de la motricidad fina.
Neuropatía autonómica	Nervio autonómico	Constipación, íleo, retención urinaria, incontinencia, hipotensión.
Neuropatía óptica	II par craneal	Visión borrosa, discromatopsias, ceguera transitoria/permanente.
Parálisis de nervio oculomotor	III par craneal	Ptoxis, oftalmoplejía.
Parálisis del nervio abducens	VI par craneal	Ptoxis, estrabismo, diplopía.
Parálisis de nervio facial	VII par craneal	Limitación de los movimientos de la cara y masticadores.
Parálisis del nervio acústico	VIII par craneal	Pérdida auditiva.
Ototoxicidad	Cóclea	Disminución de las frecuencias y de la supresión de amplitudes contralaterales.
Parálisis del nervio hipogloso	XII par craneal	Pérdida de los movimientos de la lengua
Parálisis de cuerdas vocales	Nervio laríngeo	Estridor, tos persistente, distrés respiratorio
Encefalopatía posterior reversible	Disfunción cerebral	Desorientación, hemiplejía, afasia global, convulsiones
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	Edema axonal cerebral	Hiponatremia, convulsiones, trastornos mentales

 Modificado de "Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review".⁽²⁾

Tabla 2: Ajuste de dosis de vincristina según tipo de neuropatía

Neuropatía	Dosis de vincristina
Arreflexia	100%
Dificultad para colocar botones o escribir	67%
Neuropatía motora moderada	50%
Neuropatía sensorial severa	Omitir

Adaptado de BC Cancer Drug Manual⁴.

El objetivo de este trabajo es reportar un caso de parálisis diafragmática asociada NIV en un paciente con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin recaído (LH Rec).

Descripción del caso

Paciente masculino de 15 años con diagnóstico de LH Rec estadio IV B (compromiso supra e infradiafragmático, esplénico, lesión pulmonar y fiebre) en noviembre de 2021. Realizó tratamiento según Protocolo GATLA EHP-2012 para alto riesgo: 2 ciclos OEPA (Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorubicina), 4 ciclos COPDAC (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Dacarbazina) y radioterapia en sitios inicialmente comprometidos.

Como antecedentes, a los 2 años fue diagnosticado de LH y recibió 6 ciclos AVBD (Doxorubicina, Vincristina, Bleomicina, Dacarbazina). Durante el tratamiento de la recaída se diagnosticó tuberculosis latente y fue tratado con moxifloxacina. Además, presentaba asma

bronquial en tratamiento con budesonide.

Durante el tratamiento de la recaída, luego de recibir 3 dosis de VCR presentó exacerbación de los síntomas de asma por lo cual se indicó montelukast y salmeterol/fluticasona, con aceptable respuesta, pero sin resolución completa del cuadro, retrasando 3 semanas la continuación del tratamiento quimioterápico.

Luego de finalizar el primer ciclo COPDAC y habiendo recibido 8 dosis de VCR, el paciente presentó temblor fino en reposo de manos, dolor y debilidad en miembros inferiores (Toxicidad Grado II según CTCAE v5.0), por lo que se inició tratamiento con morfina y gabapentin (Tabla 3).

Tabla 3: Grados de toxicidad por vincristina

Neuropatía periférica sensitiva y motora	
Grado 1	Asintomático. Diagnóstico clínico u observacional únicamente.
Grado 2	Síntomas moderados. Limitación de las actividades diarias. Requiere intervención.
Grado 3	Síntomas severos. Limitación de las actividades diarias de autocuidado.
Grado 4	Consecuencias que ponen en riesgo la vida, requerimiento de intervención inmediata.
Grado 5	Muerte

Modificado de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0

Durante los controles posteriores el paciente presentó empeoramiento del cuadro respiratorio, agregándose episodios de nicturia e incontinencia urinaria diurna; describía pérdidas de escaso volumen de orina sin pujo o urgencia miccional previa durante las actividades habituales. Presentaba, además, empeoramiento del temblor de las manos, dolor y debilidad de miembros inferiores. Ante esta clínica y la persistencia del cuadro respiratorio se sospechó progresión de la NIV.

Se realizaron los siguientes estudios complementarios:

- Ecografía pre y post miccional, volumen premiccional 134 ml, postmiccional 8 ml.
- Ecografía diafragmática: hemidiafragmas íntegros y sin motilidad detectable al momento del estudio, despegamiento pleural costofrénico de 20 mm.
- Resonancia magnética nuclear con gadolinio de columna completa: sin lesiones.

Se asumió el cuadro como NIV Grado IV (tetraparesia, temblor fino de reposo de ambas manos, nicturia e incontinencia urinaria, parálisis diafragmática bilateral). Se decidió suspender el tratamiento con VCR. Se optimizó el tratamiento con gabapentín, amitriptilina y morfina para manejo del dolor e inició kinesioterapia respiratoria.

El control ecográfico diafragmático realizado a los 28 días presentaba mejoría, con resolución de la parálisis del hemidiafragma derecho y leve disminución de la motilidad del izquierdo.

En la evolución, presentó mejoría progresiva de los síntomas hasta su resolución ad integrum. Resolvió primero los síntomas urinarios, luego los respiratorios y en último lugar el temblor fino, el dolor y la debilidad. El tiempo completo de recuperación desde el primer síntoma de NIV constatado fue de 164 días.

Finalizó el tratamiento en agosto de 2022, sin secuelas.

Discusión y conclusiones

Los alcaloides de la vinca incluyen a la vincristina, la vinblastina y el vinorelbine. Todos inducen neuropatía sensorial y motora, aunque es la VCR la que ocasiona la neurotoxicidad más severa, posiblemente debido a las diferencias en la potencia de las drogas y la afinidad en el sitio de unión. Si bien para vinblastina y vinorelbine la limitante es la mielotoxicidad, para la VCR es la severidad de la neurotoxicidad⁵.

Aunque el dolor neuropático está ampliamente reportado en pacientes que reciben VCR, existen pocos casos en la literatura sobre parálisis diafragmática. En 2007, Gilliland describe a un hombre de 76 años con diagnóstico de linfoma de células grandes B que 18 días luego del primer bloque con VCR es internado por un cuadro de disnea asociado a parálisis hemidiafragmática izquierda que persistió 5 meses luego del cuadro inicial, y no resolvió al momento de la publicación del caso⁶. Dhingra, describe en 2013 a una paciente de 4 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y desnutrición severa que luego de la cuarta dosis de vincristina es ingresada por taquipnea; se constató elevación del hemidiafragma derecho por radiografía, con confirmación del cuadro neuropático por electromiografía; la paciente fue tratada con piridoxina y piridostigmina, con mejoría parcial, sin resolución completa al momento del reporte⁷. Stevens, reporta en 2014 a un paciente de 77 años con linfoma de célula grandes B con antecedente de 4 años antes del diagnóstico de neuropatía periférica idiopática, con parálisis diafragmática bilateral luego del cuarto bloque de quimioterapia con VCR⁸. En todos los casos reportados se suspendió la administración de VCR, y en uno se decidió el completo cese del tratamiento quimioterápico. Todos los pacientes requirieron sostén clínico, y en una se decidió por tratamiento farmacológico. No hubo fallecidos. Ninguno de los casos reportados asoció parálisis diafragmática bilateral con dolor neuropático de miembros inferiores, temblor fino de reposo de manos y/o enuresis. En el caso del paciente descrito el antecedente del asma bronquial resultó ser un distractor a la hora de pensar en toxicidad por VCR y no resulta posible definir si el primer síntoma respiratorio, diagnosticado 20 días antes de la aparición del resto de la clínica como una exacerbación asmática, correspondió o no a toxicidad por la droga o simplemente a un cuadro respiratorio en un paciente hiperreactivo. Ante la aparición de la debilidad de miembros inferiores, el temblor y la enuresis en contexto de falta de resolución del cuadro respiratorio la posible toxicidad por VCR se hizo evidente.

Es importante reportar estos casos para reconocer las formas de presentación infrecuentes de NIV, lo que podría evitar su progreso, disminuyendo la morbilidad.

Agradecimientos

Se agradece la asistencia al personal de los Servicios involucrados en el cuidado del paciente: Hematología y Oncología Infantil, Cuidados Paliativos, Neumonología, Diagnóstico por imágenes, Kinesiología, Neurología, Urología.

Bibliografía

1. Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer* 2014; 22(2): 359–366.
2. Madsen M, Due H, Ejkskjær N, et al. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019 Sep; 84(3): 471-485.
3. Alwhaibi A, Alshamrani A, Alenazi M, et al. Vincristine-Induced Neuropathy in Patients Diagnosed with Solid and Hematological Malignancies: The Role of Dose Rounding. *J Clin Med*. 2023 Aug 31;12(17):5662.
4. Lobert S, Vulevic B, Correia J. Interaction of vinca Alkaloids with Tubulin: A Comparison of Vinblastine, Vincristine, and Vinorelbine. *Biochemistry* 1996; May 28; 35(21): 6806-14.
5. Joseph M Connors MD. BC Cancer Agency Lymphoma Tumour Group. Personal Communication. 18 March 2004
6. Gilliland P, Holguin M. Phrenic nerve paralysis due to vincristine. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(12): 2452-3.
7. Dhingra D, Sethi G, Mantan M. Unilateral Phrenic Nerve Palsy: A Rare Manifestation of Vincristine Neurotoxicity. *Indian J Pediatr* 2014; 81, 957–958.
8. Stevens W, Sporn P. Bilateral Diaphragm Weakness after Chemotherapy for Lymphoma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014: 189(7): 12.