



**Figura 2** Denervación activa presente en músculo iliopsoas y vasto interno.

tación, aparecen en estadios avanzados, lo que favorece la demora al diagnóstico de esta entidad<sup>1-6</sup>.

El comienzo con sintomatología gastrointestinal es excepcional. Algunos autores sostienen que hasta el 30% de estos pacientes puede presentar dolor abdominal y la alteración del ritmo intestinal (alteración del sistema nervioso vegetativo) es excepcional<sup>1,3-7</sup>. Se diagnosticó a nuestra paciente de un cuadro de gastroenteritis; realmente son deposiciones por rebosamiento secundarias a la distensión rectosigma secundaria a la disautonomía por la afectación radicular L2-L3 que se demostró con el electromiograma (EMG).

El tratamiento de la espondilodiscitis es controvertido<sup>3-5</sup>. Algunos autores sólo prescriben antibióticos cuando el paciente presenta afectación del estado general o presenta hemocultivo positivo, como es en nuestro caso. Se observó una clara mejoría al tercer día de su ingreso.

La evolución suele ser favorable, aunque un porcentaje elevado de pacientes presenta secuelas radiológicas consistentes, la mayoría, en disminución del espacio intervertebral<sup>1,3,5,6</sup>.

doi:10.1016/j.anpedi.2009.08.011

El principal factor implicado en el pronóstico es el diagnóstico precoz, que puede llegar a retrasarse en algunos casos hasta en un año<sup>3,5</sup>; la media es de 2-4 semanas<sup>1,3</sup> por la inespecificidad de la clínica, como en nuestra paciente, en la que se demoró 40 días.

Ante un cuadro de alteración del tránsito intestinal de manera mantenida en el tiempo, en un lactante que previamente no ha presentado problemas de este tipo, uno de los diagnósticos diferenciales debe ser el de disautonomía e iniciar un estudio de su causa.

## Bibliografía

1. Karabouta Z, Bisbinas I, Davidson A, Goldsworthy LL. Discitis in toddlers: A case series and review. *Acta Paediatr.* 2005;94:1516-8.
2. Nussinovitch M, Sokolover N, Volovitz B, Amir J. Neurologic abnormalities in children presenting with diskitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1052-4.
3. Garron E, Viehweger E, Launay F, Guillaume JM, Jouve JL, Bollini G. Nontuberculous spondylodiscitis in children. *J Pediatr Orthop.* 2002;22:321-8.
4. Fernandez Marisol, Carrol Clark L, Baker Carol J. Discitis and vertebral osteomyelitis in children: An 18-year review. *Pediatrics.* 2000;105:1299-304.
5. Brown R, Hussain M, McHugh K, Novelli V, Jones D. Discitis in young children. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:106-11.
6. Rubio Gribble B, Calvo Rey C, García-Consuegra J, Ciria Calabria L, Navarro Gómez ML, Ramos Amador JT. Espondilodiscitis en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:147-52.
7. Crawford AH, Kucharzyk DW, Ruda R, Smitherman Jr HC. Diskitis in children. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;266:70-9.

P. López Esteban<sup>a</sup>, J. Martínez Pérez<sup>b,\*</sup>, B. Cabeza Martín<sup>b</sup>, A. Pérez Villena<sup>b</sup> y J. Álvarez-Coca González<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Neurofisiología Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup>Sección de Preescolares, Sección de Neurofisiología Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgemartinezperez@hotmail.com (J. Martínez Pérez).

## Hiperlipidemia transitoria secundaria al tratamiento con asparginasa y prednisona

### Transient hyperlipidemia secondary to treatment with asparaginase and prednisone

Sr. Editor:

La asparginasa es una enzima utilizada en neoplasias hematológicas, encargada de catalizar la reacción que

transforma el aminoácido no esencial L-asparagina en ácido aspártico y amoniaco, ambos implicados en la síntesis proteica y de material genético, con la subsiguiente depleción secundaria de los niveles de L-asparagina. La dependencia de L-asparagina exógena de las células tumorales, al carecer de asparginasa sintetas, convierte a la asparginasa en agente quimioterapéutico. Los efectos secundarios de la asparginasa se deben tanto al efecto dependiente de la dosis como a reacciones de hipersensibilidad. El tratamiento con asparginasa, fundamentalmente combinada con corticoides, se ha descrito como agente causante de hiperlipidemia grave en pacientes con

leucemias linfoblásticas agudas. Aportamos un caso de hiperlipidemia secundaria a la asociación de asparraginasas y prednisona en un niño diagnosticado de linfoma linfoblástico.

Niño de 9 años, sin antecedentes previos de interés, diagnosticado de linfoma linfoblástico pre-T mediastínico estadio III tras cuadro de síndrome de vena cava superior, en tratamiento quimioterapéutico según protocolo EURO-LB 02. Durante la fase de inducción recibe tratamiento con prednisona, vincristina, daunorrubicina, asparraginasas *Escherichia coli* y metotrexato intratecal. El día 36, con perfil lipídico, hormonas tiroideas y ecografía abdominal al inicio del tratamiento dentro de la normalidad, presenta ligero dolor abdominal intermitente de 48 h de evolución asociado a hiperlipidemia grave, con valores máximos de triglicéridos de 1.586 mg/dl, colesterolemia de 512 mg/dl, colesterol LDL de 283 mg/dl y mínimo de colesterol HDL de 20 mg/dl, aminotransferasas ligeramente elevadas (aspartato aminotransferasa de 66 mU/ml, alanina aminotransferasa de 155 mU/ml), junto con aumento de g-glutamyltransferasa de 442 mU/ml. Controles seriados de amilasa y lipasa normales. En ecografía abdominal se visualiza esteatosis hepática. Se realiza perfil lipídico a los familiares de primer grado con resultado normal. Recibe tratamiento de la hiperlipidemia con dieta baja en grasas y presenta durante las semanas siguientes normalización progresiva del perfil lipídico, sin precisar modificación del protocolo de tratamiento.

Los corticoides y la asparraginasas son tratamientos habituales en neoplasias hematológicas. Se han descrito alteraciones en el metabolismo lipídico en relación con el tratamiento con asparraginasas, sola o asociada a corticoides, con una incidencia según series de hasta un 67% en leucemias linfoblásticas agudas; en un 19% de los casos los niveles de triglicéridos eran mayores de 1.000 mg/dl<sup>1</sup>.

La hiperlipidemia secundaria al tratamiento con asparraginasas se ha relacionado con la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), enzima reguladora del metabolismo de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad<sup>1</sup>; esta disminución se plantea mediada por el aumento de la apoproteína Apo-CIII (inhibidora de LPL) así como de la disminución de Apo-CII (activadora de LPL)<sup>9</sup>. Otros mecanismos etiopatogénicos propuestos son el incremento de la síntesis endógena de lipoproteínas de muy baja densidad, así como de apoproteína Apo-B100 secundarios al tratamiento con asparraginasas<sup>2,5</sup>. Por otra parte, un efecto adverso conocido del tratamiento corticoideo es la dislipoproteinemia, mediada por un aumento en la síntesis hepática de lípidos, así como de su movilización de tejidos periféricos. La asociación de corticoides, con la dislipoproteinemia que conlleva, y de asparraginasas, con la subsiguiente disminución de la actividad de la LPL, aumenta el riesgo de hiperlipidemia grave. El riesgo de presentar hiperlipidemia se ha relacionado con la presencia de alteraciones previas del metabolismo lipídico, como la hiperlipidemia combinada familiar<sup>2</sup>, hallazgo que no encontramos en nuestro caso.

La evolución de la hiperlipidemia es transitoria, así como en el caso presentado, y no presenta recurrencias o lo hace en menor grado al reintroducir la asparraginasas en el mismo paciente<sup>2,3,5</sup>.

Cabe destacar uno de los efectos adversos conocidos del tratamiento con asparraginasas, la pancreatitis aguda, cuya relación con la hiperlipidemia secundaria es actualmente controvertida<sup>1,8</sup>; en todo caso, se recomienda vigilancia de la clínica de dolor abdominal así como controles seriados de amilasa y lipasa, teniendo en cuenta que valores normales de amilasa y lipasa pueden presentar falsos negativos en el contexto de hipercolesterolemia plasmática. En casos de pancreatitis leve se recomienda la interrupción temporal de la asparraginasas con reintroducción de ésta una vez normalizado el cuadro clínico; en casos de pancreatitis grave se recomienda la suspensión de la asparraginasas<sup>4</sup>.

Como complicación a la hiperlipidemia se ha descrito, a su vez, el síndrome de hiperviscosidad secundario<sup>6,7</sup>.

El tratamiento de la hiperlipoproteinemia consiste en una dieta baja en grasas y la plasmaféresis, que se reserva para los casos más graves<sup>4</sup>. Dado que las anomalías lipídicas son habitualmente transitorias, no se recomienda la suspensión del tratamiento antineoplásico.

En resumen, el tratamiento con asparraginasas con o sin corticoides puede dar lugar a hiperlipidemia e hipercolesterolemia graves, por lo que se ha de vigilar este efecto adverso ante la posibilidad de complicaciones potencialmente graves, como el síndrome de hiperviscosidad y la pancreatitis.

## Bibliografía

1. Parson SK, Shaper SX, Neufeld EJ, Kuhlman C, Young ML, Donnelly M, et al. Blood. 1997;89:1886-95.
2. Hoogerbrugge N, Jansen H, Hoogerbrugge PM. Transient hyperlipidemia during treatment of ALL with L-asparaginase is related to decreased lipoprotein lipase activity. Leukemia. 1997;11:1377-9.
3. Steiner PG. Transient severe hyperlipidemia in patients with acute lymphoblastic leukaemia treated with prednisone and asparaginase. Cancer. 1994;74:3234-9.
4. Ridola V, Buonuono PS, Maurizi P, Putzulu R, Annunziata ML, Pietrini D, et al. Severe acute hypertriglyceridemia during acute lymphoblastic leukemia induction successfully treated with plasmapheresis. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:378-80.
5. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukemia. Eur J Pediatr. 1988;147:64-7.
6. Athanassiadou F, Kourti M, Papageorgiou T, Stamou M, Makedou A, Boufidou A. Severe hyperlipidemia in a child with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase and prednisone. Pediatr Int. 2004;46:743-4.
7. Meyer B, Hagen W, Scheithauer W, Ohler L, Kornek GV. L-asparaginase-associated hyperlipidemia with hyperviscosity syndrome in a patient with T-cell lymphoblastic lymphoma. Ann Oncol. 2003;14:658-9.
8. Keung YK, Rizk R, Wu XY, Cobos E. Drug-induced hypertriglyceridemia with and without pancreatitis. South Med J. 1999;92:912-4.
9. Tozuka M, Yamauchi K, Hidaka H, Nadabayashi T, Okumura N, Karsuyama T. Characterization of hypertriglyceridemia induced by L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. Ann Clin Lab Sci. 1997;27:351-7.

V. Losa Frías<sup>a,\*</sup>, B. Martín-Sacristán Martín<sup>a</sup>, R. Díaz Conejo<sup>a</sup>, R. Ramos Corral<sup>b</sup> y M.R. Velasco Arribas<sup>a</sup>

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

\*Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: vane\_losa@hotmail.com (V. Losa Frías).

doi:10.1016/j.anpedi.2009.09.001

## Empeoramiento de la cefalea tras la administración de topiramato en un niño con migraña con aura

### Worsening topiramate-associated headache in a child with migraine with aura

Sr. Editor:

El topiramato (TPM) es un fármaco antiepiléptico efectivo y seguro para la profilaxis de la migraña en adultos<sup>1-3</sup>, adolescentes<sup>4,5</sup> y niños<sup>6,7</sup>, cuyo uso se ha incrementado en los últimos años<sup>8</sup>. Sin embargo, actualmente no existe ningún fármaco aprobado por la Food and Drug Administration para la profilaxis de la migraña en la edad pediátrica<sup>6</sup>.

Aportamos el caso de un niño que presentó un incremento acusado de sus síntomas de migraña bajo tratamiento con TPM; esta circunstancia es poco frecuente y aisladamente descrita en la edad pediátrica hasta la fecha.

Varón de 12 años, sin antecedentes personales de interés, que presenta crisis de migraña con aura desde los 8 años. La madre y la abuela presentan migraña con aura de similares características. Los dolores de cabeza son estereotipados, comienzan con visión borrosa y se suceden cronológicamente por fotopsias, parestesias en el hemicuerpo izquierdo de predominio en el miembro superior y cefalea estrictamente unilateral, hemicraneal derecha, de elevada intensidad y duración variable, pero siempre superior a 5 h, acompañada de náuseas y vómitos intensos. La exploración física es normal, salvo por la presencia de sobrepeso. Se realiza resonancia magnética cerebral que no revela hallazgos de interés. Se decide tratamiento con TPM a dosis de 50 mg/12 h mediante la dosificación progresiva habitual tras el registro de 3 episodios mensuales, graves e invalidantes en los últimos 3 meses. Al alcanzar la dosis de 25 mg/12 h, el paciente experimenta 8 crisis estereotipadas de migraña de intensidad aún mayor de la habitual en 15 días. El paciente refiere discreta modificación del dolor con los cambios posturales. Se realiza una analítica con factores de la coagulación y se repite una resonancia magnética cerebral, ambas con resultado normal. La retirada inmediata del tratamiento con TPM permite la restitución de la sintomatología a su situación basal. La ulterior profilaxis con flunarizina (dosis única nocturna de 5 mg) resulta en un control mejorado de los síntomas con una reducción en la frecuencia hasta una crisis bimensual tras 6 meses de seguimiento.

El TPM parece modular la actividad de varios neurotransmisores y de canales dependientes del voltaje. Produce una modulación negativa sobre los receptores del glutamato, el kainato y sobre los canales de sodio y calcio, y potencia la

acción del ácido gamma-aminobutírico e inhibe la anhidrasa carbónica<sup>9</sup>. No se conoce bien cuál de estos mecanismos puede contribuir más en la prevención de la migraña, aunque probablemente esta multiplicidad de mecanismos es la que determina una mayor eficacia sobre esta enfermedad en comparación con otros fármacos antiepilépticos<sup>9</sup>. Las dosis eficaces son inferiores a las habituales para tratar la epilepsia. Parece que el fármaco, a estas dosis, es capaz de reducir la hiperexcitabilidad cerebral propia de la migraña o de modular el *input* nociceptivo a nivel somatosensorial<sup>10</sup>. Un pequeño subgrupo de pacientes adultos migrañosos podría desarrollar un empeoramiento de los síntomas durante el tratamiento con TPM<sup>11</sup>. Sin embargo, este fenómeno de empeoramiento grave del dolor de cabeza no se ha documentado, hasta el momento, durante la edad pediátrica. Los trabajos más extensos en adolescentes<sup>4,5</sup> no documentan caso alguno de empeoramiento intenso de los ataques migrañosos con TPM (n = 51) y el original de Winner en niños de entre 6 y 15 años aporta sólo un paciente (n = 112)<sup>7</sup>. Aunque no se realiza una descripción de este último caso de empeoramiento, aparece reportado como un “efecto secundario grave”, por lo que es posible que se trate de un proceso similar al expuesto en el presente artículo. La escasez de casos infantiles y juveniles podría relacionarse con la mejor tolerabilidad de TPM en este grupo etario respecto a los adultos<sup>7</sup>. Los pocos pacientes adultos descritos de forma extensa tenían en común la aparición, como nuevo síntoma, de un empeoramiento del dolor con los cambios posturales (peor de pie que tumbado). Existe la posibilidad de que el empeoramiento de las cefaleas del niño comentado tras la administración del TPM pudiese estar en relación con una hipotensión de apertura de líquido cefalorraquídeo (ya que las cefaleas del paciente se modifican con los cambios posturales) y no fuesen realmente episodios de migraña, aunque esta característica puede observarse en pacientes migrañosos habituales y el empeoramiento de las características generales del dolor podría ser suficiente para introducir esta nueva variable. En opinión de Rozen, este síntoma podría deberse, quizás, a un fenómeno de hipotensión craneal propiciado por la inhibición por parte del TPM de algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica<sup>11</sup>. A favor de esta hipótesis existe un único caso en una mujer de 30 años de hipotensión de apertura de líquido cefalorraquídeo al realizar una punción lumbar que se normalizó tras la retirada del TPM<sup>11</sup>.

Como conclusión, aunque no pueden extraerse conclusiones firmes de un solo caso y harían falta estudios rigurosos que confirmaran si el TPM podría inducir un síndrome de hipotensión craneal, consideramos importante que el pediatra esté familiarizado con este fenómeno, dado que el TPM es un fármaco cada vez más empleado en la profilaxis de la