



CARTAS CIENTÍFICAS

Actividad de *Erwinia*-asparraginasa tras reacción anafiláctica a Peg-asparraginasa



Activity of *Erwinia*-asparaginase after anaphylactic reaction to Peg-asparaginase

Sr. Editor:

La L-asparaginasa (L-ASP) es uno de los pilares en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica¹. Con su uso se pretende deplecionar los niveles plasmáticos de asparagina induciendo indirectamente a la apoptosis del linfoblasto mediante el bloqueo de la síntesis proteica². Esta depleción sistémica del aminoácido se logra con unos niveles adecuados de actividad L-ASP, que en la actualidad se han establecido en un valor superior a 100 UI/l^{3,4}.

Existen varias preparaciones de L-ASP con diferentes características farmacocinéticas: 2 derivadas de *Escherichia coli* (*E. coli*), la nativa (*E. coli*-ASP) y la pegilada (PEG-ASP); y una única de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia*-ASP). La mayor parte de los protocolos actuales recomiendan el uso de la derivada de *E. coli* en su forma pegilada, quedando la de *Erwinia* a una segunda o tercera línea en los casos de hipersensibilidad, fenómeno que acontece hasta en un 22% de los pacientes⁵. Pero la reacción de hipersensibilidad no es la única reacción mediada por el sistema inmune que limita el uso de la L-ASP, también se han descrito las conocidas como inactivaciones silentes (8-10% de los casos)².

Nuestro objetivo con el presente trabajo ha sido doble: por un lado, mostrar que la incorporación de la determinación de la actividad L-ASP es viable en la rutina diaria hospitalaria y, además, presentar como tras una reacción de hipersensibilidad a la PEG-ASP se puede emplear la *Erwinia*-ASP manteniendo niveles adecuados, siempre que se cumpla estrechamente el régimen posológico establecido para esta L-ASP.

Se trata de un paciente varón de 10 años, diagnosticado de LLA y que fue tratado según el protocolo de United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia (UKALL). Veinte meses después se objetiva una recaída que se decide tratar según el protocolo para primera recaída LAL/SEHOP-PETHEMA 2015 versión 1.0. Tras la primera administración de PEG-ASP el paciente desarrolla una reacción de hipersensibilidad, por lo que se decide, acorde a lo descrito en las guías clínicas, sustituir la PEG-ASP por la *Erwinia*-ASP. A pesar de que se trata de una proteína de otro origen, existe el potencial riesgo de presentar una reacción inmune cruzada, manifestándose bien en forma de una nueva de hipersensibilidad o

Tabla 1 Valores valle de actividad L-ASP plasmática

Día valle	L-ASP (UI/l)
+2	385,14
+2	126,71 ^a
+3	28,83
+2	370,62
+2	221,05

L-ASP: L-asparaginasa.

^a Muestra no conservada en condiciones óptimas.

bien mediante una inactivación silente. Motivo por el que se decide monitorizar los niveles de actividad enzimática asparaginasa en todos los valles (cada 48 h, [tabla 1](#)).

Tras la primera administración de *Erwinia*-ASP no se produjo una reacción de hipersensibilidad. Únicamente se detectó un valor sub-óptimo (< 100 UI/l) de actividad en el tercer valle (28,8 UI/l), que se atribuyó a un retraso de 24 h (a las 72 h en lugar de a las 48 h), por tratarse del día de Navidad. En los siguientes ciclos los valores de actividad se normalizaron. Por tanto, hasta la fecha se descarta la aparición de la inactivación silente.

Estos resultados muestran que *Erwinia*-ASP puede ser empleada de manera eficaz tras una reacción de hipersensibilidad a la PEG-ASP. De este trabajo podemos concluir, al menos con nuestros datos que para *Erwinia*-ASP es importante cumplir rigurosamente la administración del fármaco cada 48 h para asegurar unos niveles adecuados de la actividad. Y como conclusión final queremos destacar que la monitorización de estos niveles le aportan al clínico una herramienta con la que confirmar el correcto uso de la asparaginasa.

Bibliografía

- Pieters R, Hunger P, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-Asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2011;117:238–49.
- Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, Perissinotti AJ, Marini B. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;18:1–10.
- Moscardó Guillem C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Astigarraga Aguirre I, Rives Solà S, Sánchez de Toledo Codina J, et al. Update on L-asparaginase treatment in paediatrics [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:329.e1-329.e11.
- Würthwein G, Lanvers-Kaminsky C, Hempel G, Gastine S, Möricke A, Schrappe M, et al. Population Pharmacokinetics to Model the Time-Varying Clearance of the PEGylated Asparaginase Oncaspar® in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42:955–63.

5. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo DM, Bierings MB, van den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:2026–33.

Maria Micaela Viña Romero^{a,*}, Sara García Gil^b,
Gloria Julia Nazco Casariego^b, Javier Merino Alonso^a
y Fernando Gutiérrez Nicolás^b

^a *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España*

^b *Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kellyviro@gmail.com
(M.M. Viña Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.03.013>
1695-4033/

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Cerebelitis aguda fulminante, ¿una entidad infradiagnosticada?



Fulminant acute cerebellitis: An under-diagnosed condition?

Sr. Editor:

La cerebelitis aguda (CA) es un síndrome inflamatorio que da lugar a una disfunción cerebelosa aguda (ataxia, nistagmo o dismetría) asociada a menudo a fiebre, cefalea, náuseas y alteración del nivel de consciencia^{1,2}. Suele ocurrir como trastorno infeccioso, postinfeccioso o posvacunación, aunque hay casos en los que no se evidencia ningún desencadenante³⁻⁵.

Por consenso, se denomina ataxia cerebelosa aguda a aquellos casos en los que no hay traducción en la neuroimagen, y CA a aquellos casos en que sí encontramos alteraciones en la misma³, siendo la RM cerebral la prueba diagnóstica de elección. La TC craneal en el momento agudo es útil para descartar otra etiología causante de la clínica y para detectar el desarrollo de una hidrocefalia aguda o compresión severa del tronco del encéfalo.

La CA es infrecuente y su diagnóstico es difícil, ya que la presentación clínica y su curso son muy variables. La intervención temprana es imprescindible para optimizar los resultados, por lo que ante una clínica sugestiva de patología de la fosa posterior debe sospecharse esta patología.

La inflamación del cerebelo puede comprimir el tallo cerebral e inducir alteraciones del nivel de consciencia, que pueden enmascarar la etapa inicial de signos cerebelosos, pudiendo presentarse incluso como coma y disfunción autonómica. Esta entidad, en la que predominan los síntomas de hipertensión intracraneal (HTIC) sobre los cerebelosos, y que se asocia a importante componente inflamatorio, se conoce como cerebelitis aguda fulminante¹ y es una entidad a tener en cuenta en los casos de HTIC de aparición brusca¹. En esta entidad hay más riesgo de secuelas permanentes e incluso de evolución fatal^{1,4,6}.

Debido a su curso variable, cada caso debe manejarse individualmente⁴. En los casos leves sin progresión de la clínica, ni imágenes radiológicas propias de los casos fulminantes, una actitud conservadora con monitorización

estrecha suele ser suficiente. En casos moderados y graves, los corticoides son la primera línea de tratamiento para reducir el efecto masa provocado por la inflamación e incluso puede ser necesario un drenaje ventricular externo (DVE) frente a la hidrocefalia.

A continuación se presentan 3 pacientes diagnosticados de CA, con edades comprendidas entre los 7 y 12 años, ninguno con antecedentes personales ni familiares de interés.

El primer paciente consultó por vómitos y decaimiento, presentando a su llegada un cuadro vagal con disminución de la consciencia, hipotonía y deterioro neurológico, realizándose TC craneal donde se apreció hipodensidad subcortical en el hemisferio cerebeloso izquierdo (fig. 1A). Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, donde se solicitó una RM cerebral (fig. 1B), planteándose el diagnóstico diferencial entre un proceso isquémico de fosa posterior, encefalitis y CA, por lo que se monitorizó (incluyendo la presión intracraneal) y se inició tratamiento antiagregante, aciclovir y corticoides. A las 12 h de su ingreso presentó un aumento de la presión intracraneal y anisocoria, por lo que se realizó TC craneal (fig. 1C), y tras los hallazgos se decidió craniectomía descompresiva con colocación de un DVE, con estabilidad posterior. Se inició rehabilitación, presentando tendencia a la mejoría neurológica pero con secuelas presentes en el control a los 4 meses: disartria, hipotonía, ausencia de bipedestación y hemiparesia derecha. RM cerebral de control: resolución del efecto masa pero marcada atrofia cerebelosa.

Tanto el segundo como el tercer paciente consultaron por cefalea de aproximadamente una semana de evolución que se había intensificado, limitando las actividades diarias e impidiendo el sueño junto con vómitos. Tanto la exploración física como la TC craneal fueron normales, por lo que ingresaron para analgesia. Dada la ausencia de mejoría se decidió realizar RM cerebral (fig. 2), tras la cual fueron diagnosticados de CA y fueron monitorizados y tratados con corticoides. Evolucionaron favorablemente, con mejoría clínica y ausencia de complicaciones, por lo que fueron dados de alta con pauta descendente de corticoides sin presentar secuelas en seguimientos posteriores. RM cerebral de control: resolución del efecto compresivo.

En los 3 casos que presentamos la sintomatología debida a la HTIC fue la que dominó el cuadro (cefalea y vómitos). La RM cerebral fue el método diagnóstico. No hemos