

Reporte de caso

Palazón-Cabanes Begoña,¹
Martínez-García Francisco
A,¹ Martínez-Lerma Eduardo
J,² Hernández-Abenza José,³
Meca-Lallana José E,¹ Martín-
Fernández Javier¹

¹Servicio de Neurología del
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca, Murcia,
España.

²Servicio de Urgencias del
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca, Murcia,
España.

³Servicio de Radiología de
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca, Murcia,
España.

¿Es segura la administración de gadolinio intratecal? Nuevo caso de encefalopatía tras la realización de una cisternografía por resonancia magnética

Is it safe intrathecal gadolinium administration? A new case of encephalopathy after performing an MR-cisternography

Resumen

Introducción: El gadolinio (Gd) se utiliza como material de contraste intravenoso en resonancia magnética (RM). Su uso intratecal para técnicas como la mielografía/cisternografía-RM es relativamente seguro, con efectos secundarios neurológicos muy ocasionales y habitualmente leves. Sólo hay descritas complicaciones neurológicas serias tras administración accidental de dosis elevadas del mismo.

Reporte de caso: Presentamos el caso de una mujer 53 años a la que se le practicó cisternografía-RM por sospecha de fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se inyectó 1 mL de gadobutrol (1 mmol de Gd) intratecal tras canalizar el espacio subaracnoideo mediante escopia. Tras 5 horas de observación presenta un cuadro de cefalea, afasia global fluctuante con posterior deterioro de conciencia y crisis generalizadas tónico-clónicas. En la TC craneal urgente se evidenció hiperdensidad difusa en el espacio subaracnoideo y burbujas de neumoencéfalo en espacio subaracnoideo e intraventriculares. La punción lumbar (PL) descartó hemorragia subaracnoidea y meningitis infecciosa. Se pautaron antiepilépticos y esteroides intravenosos de forma empírica, con resolución en menos de 24 horas, salvo amnesia anterógrada transitoria. Fue diagnosticada de encefalopatía por gadolinio intratecal.

Conclusión: A pesar de la seguridad de su administración intravenosa, el uso intratecal de Gd puede originar complicaciones neurológicas potencialmente graves, incluso a dosis bajas, aunque estas son raras y suelen ser transitorias.

Palabras clave

Cisternografía-RM,
encefalopatía por gadolinio,
gadolinio intratecal, mielografía-
RM.

Abstract

Introduction: Gadolinium (Gd) is used as an intravenous contrast material on magnetic resonance imaging (MRI). Its intrathecal use for techniques such as MR-myelography/cisternography is relatively safe, with very occasional and usually mild neurological side effects. There exist serious neurological complications reported in literature after accidental administration of high doses of intrathecal Gd.

Case report: We present the case of a 53-year-old female who received an MR-cisternography on suspicion of cerebrospinal fluid (CSF) leakage. One ml of gadobutrol (Gd 1 mmol) was injected in the subarachnoid space guided by fluoroscopy. After 5 h of observation she presented with headache, fluctuating global aphasia with subsequent deterioration of consciousness and generalized tonic-clonic seizures. Urgent cranial CT evidenced diffuse hyperdensity into the subarachnoid space and bubbles compatible with pneumoencephalus

in the subarachnoid and intraventricular spaces. The lumbar puncture (LP) ruled out a subarachnoid hemorrhage and infectious meningitis. Antiepileptic drugs and intravenous steroids were prescribed, with resolution within 24 h, except for transient anterograde amnesia. She was diagnosed with encephalopathy due to the administration of intrathecal gadolinium.

Conclusion: Despite the safety of intravenous administration of Gd, intrathecal Gd use can cause potentially serious neurological complications, even at low doses. These complications are considered rare and usually transient.

Keywords

Gadolinium encephalopathy, intrathecal gadolinium, MR-cisternography, MR-myelography.

Correspondencia:

Begoña Palazón Cabanes,
Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,
Murcia, España.
Correo electrónico: abega_ct@hotmail.com

Introducción

El gadolinio es un material de contraste para resonancia magnética (RM) ampliamente utilizado en la práctica clínica. Su administración intravenosa es relativamente segura, provocando efectos adversos sistémicos de forma excepcional en los estudios de imagen rutinarios.¹ Aunque un estudio demostró la seguridad y factibilidad de la administración intratecal de dosis bajas de Gd (0.25-0.50 mmol Gd), con buena tolerancia y mínimos efectos adversos,² la seguridad global de dicha vía

de administración para el Gd no ha sido establecida. La encefalopatía por gadolinio intratecal es una entidad neurológica grave, aunque habitualmente transitoria. Existen pocos casos publicados en la literatura, todos ellos tras la administración accidental de dosis excesivamente altas de gadolinio intratecal. Presentamos un caso de encefalopatía grave tras la administración de dosis relativamente bajas de este contraste.

Reporte de caso

Mujer de 53 años, con antecedentes de meningitis bacteriana aguda hace 20 años, sin secuelas e hipotiroidismo iatrogénico secundario a ablación tiroidea con yodo radiactivo (I131). En estudio por rinorrea de dos años de evolución, con estudio de beta-traza positivo para líquido cefalorraquídeo (LCR). Ante la sospecha de fístula de LCR, con TC y RM cerebral convencional sin hallazgos patológicos, se derivó a nuestro centro para realización de una cisternografía-RM. Tras canalizar el espacio subaracnoideo bajo escopia a nivel de L4-L5, se inyectó 1 mL de gadovist® (gadobutrol 1 mmol/ml) sin diluir en LCR, a una velocidad de 0.3 mL/minuto, con obtención de secuencias de RM cerebral a la hora y a las 2 horas de la administración del contraste. A los 30 minutos del procedimiento la paciente comenzó con cefalea holocraneal ortostática, que mejoraba con el decúbito y que se atribuyó a un síndrome postpunción, por lo que se inició sueroterapia (suero fisiológico al 0.9%) a un ritmo de 63 mL/h y se recomendó reposo en decúbito y observación. A las 5 horas tras la administración del Gd intratecal la paciente comenzó con un cuadro de afasia global fluctuante con posterior desconexión del medio y versión cefálica derecha evolucionando finalmente a crisis generalizada tónico-clónica. Ésta se siguió de varios episodios de afasia global fluctuantes y estupor, sugestivo de estatus epiléptico focal complejo. Fue trasladada de inmediato al servicio de urgencias, donde se inició tratamiento antiepiléptico

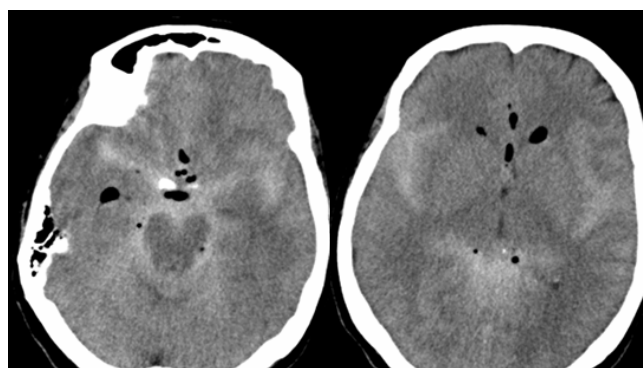


Figura 1. TC craneal simple urgente: Hiperdensidad difusa en el espacio subaracnoideo y presencia de burbujas de neumoencéfalo intraventriculares y en el espacio subaracnoideo.

con levetiracetam 1000 mg intravenoso, cediendo el estatus y empírico con metilprednisolona 1 gr intravenosa. En todo momento la paciente permaneció afebril y hemodinámicamente estable y el examen neurológico fue rigurosamente normal tras el cese del episodio ictal. La analítica de urgencias mostró una glucemia 104 mg/dL, creatina quinasa de 178 U/L y proteína C reactiva de 1.1 mg/dL, con el resto de parámetros bioquímicos, hemograma y tiempo de coagulación sin alteraciones. El ECG y la radiografía de tórax fueron normales. La TC craneal (**figura 1**) mostró una hiperdensidad difusa en espacio subaracnoideo y múltiples burbujas de neumoencéfalo en espacio subaracnoideo (cisura

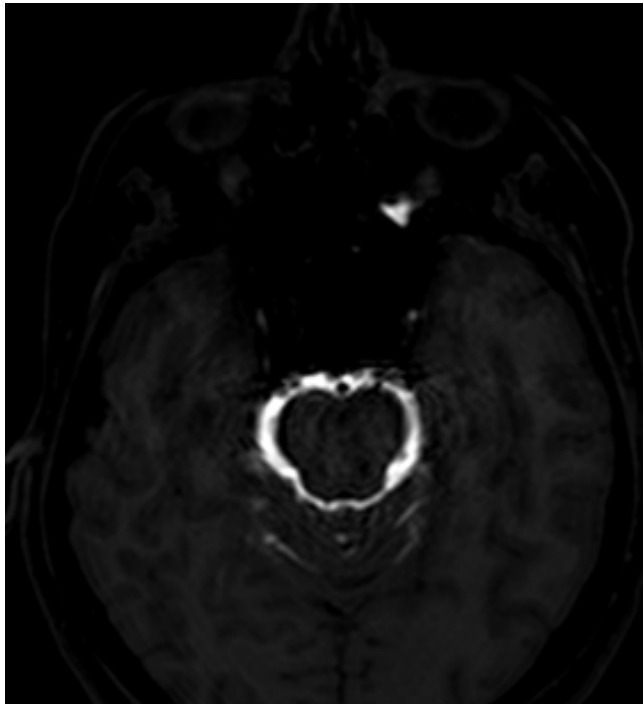


Figura 2. RM cerebral corte axial en secuencias T1 con gadolinio intratecal: Acúmulo de gadolinio en celdillas etmoidales posteriores izquierdas, compatible con fístula de líquido cefalorraquídeo.

interhemisférica, ambiens, pontocerebelosas y de Silvio derecha) así como intraventriculares (en astas frontales y temporales). La punción lumbar descartó la posibilidad de una hemorragia subaracnoidea y de una meningitis infecciosa aguda: se obtuvo un LCR sanguinolento, sin xantocromía tras centrifugación (PL traumática), con 28000 hematíes/uL, 54 leucocitos/uL con 54% polimorfonucleares, proteínas 66.7 mg/dL, glucosa 75 mg/dL, ADA 6U/L (normal 0-10 U/L), lactato de 3 mmol/L. Fue

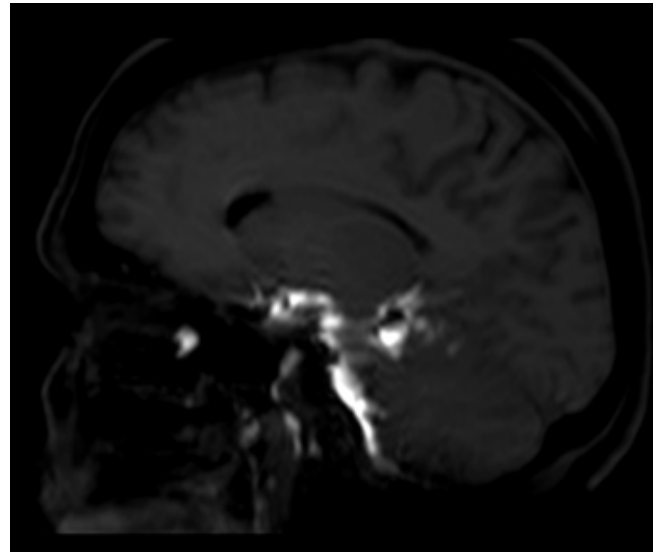


Figura 3. RM cerebral corte sagital en secuencias T1 con gadolinio intratecal: Acúmulo de gadolinio en celdillas etmoidales posteriores izquierdas, compatible con fístula de líquido cefalorraquídeo.

diagnosticada de una encefalopatía secundaria a la administración de gadolinio intratecal. A las 24 horas de su ingreso persistía una mínima cefalea y amnesia del episodio, sin nuevas crisis. En la resonancia magnética (RM) cerebral tras administración del gadolinio intratecal se evidenció una fístula de LCR frontal nasal, por probable discontinuidad en el plano esfenoidal, con evidencia de acúmulo de contraste en una celda medial posterior izquierda (*figuras 2 y 3*). Fue alta a domicilio para cirugía programada por otorrinolaringología. En una revisión a los 2 meses tras el alta se encontraba totalmente asintomática desde el punto de vista neurológico.

Discusión

El gadolinio (Gd) es un agente de contraste cuya inyección intravenosa ha sido ampliamente utilizada para la realización de estudios de imagen por resonancia magnética. Aunque se han descrito efectos adversos sistémicos, su frecuencia es baja (<1%) y leve, siendo la cefalea, las náuseas y los vómitos los efectos secundarios más frecuentemente documentados.^{2,3}

Recientemente, la administración intratecal de Gd ha llamado la atención a los profesionales médicos debido a las posibilidades diagnósticas que ofrecen la mielografía/cisternografía-RM. Entre las posibles utilidades de dicha técnica se incluyen: la evaluación de obstrucciones y comunicaciones de las vías del LCR (por ejemplo: quistes aracnoideos, obliteraciones o estenosis en el espacio subaracnoideo de origen

Artículo	S/E	Comorbilidad	D/Gd/A	Clínica	Tratamiento	Evolución
Park KW <i>et al.</i> ⁴	H/42	Estenosis canal lumbar intervenida.	6 mL de magnevist (x 6-12 dosis recomendada).	Confusión, afasia, vómitos, estupor, rigidez, fiebre y crisis epilépticas.	Antiepilépticos.	Mejoría del nivel de conciencia y focalidad NRL a las 96 horas. Asintomático a los 15 días.
Li L <i>et al.</i> ¹⁸	M/34	Trauma agudo y lesión del plexo braquial.	15 mL de Gd-DTPA (500 µmol/mL) (30 veces superior a dosis habitual en humanos).	Cefalea, náuseas, vómitos, coma y crisis generalizadas.	Metilprednisolona iv 1 g + clorpromazina 50 mg + naloxona 4 mg IV + drenaje de LCR.	Recuperación nivel de conciencia a los 8 días. Alta de hospitalización a los 22 días, asintomática.
Kapoor R <i>et al.</i> ¹⁹	M/61	Radiculopatía lumbar crónica.	8 mL gadodiamide.	Cefalea, cambio del estado mental, dos crisis generalizadas y agitación. Distrés respiratorio.	Intubación orotraqueal y UCI, Fenitoína 1 g, Levetiracetam Sulfato magnésico, metilprednisolona.	Al 8º día obedece órdenes verbales. 9º día extubación y alta hospitalaria al 10º día. Continúa con fenitoína por crisis focales.
Arit S <i>et al.</i> ²⁰	M/64		20 mL gadolinio dimuelumine (10 mmol).	Ataxia y delirium.		
Samarctzic D <i>et al.</i> ²¹	M/67	Alergia a contraste yodado Dolor lumbar crónico.	4 mL gadodiamide (Omniscan).	A las 3 h náuseas, confusión, desorientación.	Dexametasona 4 mg IV/6h.	Mejoría del nivel de conciencia a las 48 horas.

Tabla 1. Casos de encefalopatía por gadolinio intratecal documentados. Nota: "S/E", Sexo/Edad, "D/Gd/A", Dosis de gadolinio administrado, "H", Hombre, "M", Mujer, "NRL", Neurológica, "UCI", Unidad de cuidados intensivos, "IV", Intravenoso, "LCR", Líquido cefalorraquídeo.

neoplásico, etc.), el estudio de la dinámica del flujo del LCR en el espacio subaracnoideo (por ejemplo: hidrocefalia comunicante con presión normal) o la investigación de fístulas espontáneas o adquiridas de LCR, entre otras.^{2,4,5}

Además, aunque la administración intratecal de Gd no ha sido aprobada por la FDA, ya es considerada una alternativa a la cisternografía isotópica o a la mielografía-TC, evitando así las radiaciones ionizantes.^{6,7} La principal ventaja de la cisternografía-RM con gadolinio intratecal frente a las técnicas previas (como la cisternografía isotópica, la mieloTC o la RM espinal en secuencias T2 sin contraste) es su alta sensibilidad y especificidad en la localización de las fístulas por su gran correlación anatómica.⁵ De

hecho, su utilidad ha sido documentada en varias ocasiones.^{8,9} En este sentido, desde hace años, se han realizado estudios experimentales en modelos animales con el objetivo de establecer la tolerancia y los límites de dosis. En éstos se describen efectos neurotóxicos tras la administración de dosis altas de Gd intratecal o intraventricular, como alteraciones conductuales, crisis comiciales, ataxia, debilidad o temblor;^{10,11} sin embargo, ha quedado demostrado que tales efectos no se producen cuando la dosis total administrada de Gd-DTPA no supera los 15 µl (3.3 µmol/g de tejido cerebral).¹² También son varios los estudios piloto en Europa que han demostrado su seguridad en humanos.¹³⁻¹⁵ En estos estudios se ha visto que no existe evidencia de mala tolerancia ni de efectos adversos graves tras la administración de

dosis de 0.5-1.0 mL de Magnevist® (0.25-0.50 mmol de Gd).^{2,8,16} Aunque los estudios farmacocinéticos de los tres agentes principales de contraste para RM comercializados no han revelado diferencias importantes,¹⁷ estudios previos no recomiendan el uso indistinto de los diferentes preparados de gadolinio, ya que las investigaciones publicadas hasta la fecha se han realizado solamente con gadopentetato dimeglumina (Gd-DTPA).^{2,8,13}

En la literatura se han documentado varios casos, recogidos en la *tabla 1*, de encefalopatía tras la administración accidental de gadolinio intratecal a dosis excesivamente elevadas, que oscilan desde las 6 hasta las 30 veces superior a las recomendadas,^{4,18-21} con efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central que en algunos casos pueden llegar a ser muy graves. Un ejemplo es el caso publicado por Kapoor *et al.*,¹⁹ en el que se administraron 8 mL de gadodiamide originando un cuadro de deterioro del nivel de conciencia y distrés respiratorio que precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos e intubación orotraqueal. A pesar de esto, todos los casos reportados han sido transitorios y la mayoría de los pacientes han quedado sin secuelas neurológicas.

En nuestro caso, a pesar de que las dosis de gadolinio intratecal administradas sólo superaban en dos veces las recomendadas (1 mL de gadobutrol, equivalente a 1 mmol), la repercusión sobre el sistema nervioso central fue franca y las manifestaciones neurológicas graves.

El mecanismo de lesión no es bien conocido. Se postula que la hiperosmolaridad del agente de contraste (cuya presión osmótica es 6-7 veces mayor que la de presión osmótica del plasma en humanos), especialmente si no ha sido diluido, y la rapidez en la velocidad de administración juegan el papel

principal en la producción de la mayoría de síntomas neurotóxicos, especialmente en el deterioro del nivel de conciencia. En el caso publicado por Li *et al.*, se documentó por angioRM un vasoespasma generalizado de las grandes arterias cerebrales, que se atribuyó al daño causado por la naturaleza hipertónica del Gd-DTPA.¹⁸

No existe consenso acerca del tratamiento de elección en la encefalopatía por gadolinio, si bien en la mayoría de casos publicados se opta por el tratamiento sintomático y de soporte. La administración empírica de corticoesteroides intravenosos puede ser de ayuda para limitar el daño cerebral secundario.^{4,18} Así mismo, algunos autores recomiendan el drenaje continuo y precoz de LCR a través de un catéter como medida esencial para la supervivencia de los pacientes.¹⁸

Entre las limitaciones de nuestro caso destacan: primero, la falta de niveles seriados de Gd sérico y en LCR por lo que desconocemos si existe correlación con la clínica y la evolución de la paciente. Además el agente utilizado fue diferente a los reportados en casos previos, pudiendo tener un efecto adverso sobreañadido que no nos ha sido posible documentar.

Conclusión

Hay que destacar que a pesar de la seguridad de su administración intravenosa, el uso intratecal de Gd puede originar complicaciones neurológicas potencialmente graves, incluso a dosis relativamente bajas. Afortunadamente, los casos de encefalopatía por gadolinio son excepcionales y suelen tener buen pronóstico vital y neurológico.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Maramattom BV, Manno EM, Wijidicks EF, Lindell EP. Gadolinium encephalopathy in a patient with renal failure. *Neurology* 2005; 64: 1276-8.
2. Tali ET, Ercan N, Krumina G, Rudwan M, Mironov A, Zeng QY, et al. Intrathecal gadolinium (gadopentate dimeglumine) enhanced magnetic resonance myelography and cisternography: results of a multicenter study. *Invest Radiol* 2002; 37: 152-9.
3. Niendorf HP, Hausteijn J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 1991; 22: 222-8.
4. Park KW, Im SB, Kim BT, Hwang SC, Park JS and Shin WH. Neurotoxic manifestation of an overdosage intrathecal injection of gadopentate dimeglumine. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 505-8.
5. Algin O, Turkbey B. Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography: a comprehensive review. *AJNR. Am J Neuroradiol* 2013; 34: 14-22.
6. Papadopoulou A, Ahlhelm FJ, Lilmer S, Kappos L, Sprenger T. Detection of cerebrospinal fluid leaks by intrathecal contrast-enhanced magnetic resonance myelography. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1576-1577.
7. Parissis D, Ioannidis P, Karacostas D. Intrathecal gadolinium for magnetic resonance myelography in spontaneous intracranial hypotension: valuable but may be risky. *JAMA Neurol* 2014; 70: 802.
8. Jinkins et al. Intrathecal gadolinium-enhanced MR cisternography in the evaluation of clinically suspected cerebrospinal fluid rhinorrhea in humans: early experience. *Radiology* 2002; 222: 555-559.
9. Akbar JJ et al. The Role of MR Myelography with intrathecal Gadolinium in localization of spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 535-540.
10. Di Chiro G, Knop RH, Girton ME, Dwyer AJ, Doppman JL, Patronas NJ et al. MR cisternography and myelography with Gd-DTPA in monkeys. *Radiology* 1985; 157: 373-7.
11. Ray DE, Cavanagh JB, Nolan CC, et al. Neurotoxic effect of gadopentate dimeglumine: behavioral disturbance and morphology after intracerebroventricular injection in rats. *AJNR. Am J Neuroradiol* 1996; 17: 365-71.
12. Skälpe IO, Tang GJ. Magnetic resonance imaging contrast media in the subarachnoid space: a comparison between gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine in an experimental study in pigs. *Invest Radiol* 1997; 32: 140-8.
13. Albayram S, Kilic F, Ozer H, et al. Gadolinium-enhanced RM cisternography to evaluate dural leaks in intracranial hypotension syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 116-21.
14. Yoo HM, Kim SJ, Choi CG, et al. Detection of CSF leak in spinal CSF leak syndrome using MR myelography: correlation with radioisotope cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 649-54.
15. Selcuk H, Albayram S, Ozer H, et al. Intrathecal gadolinium-enhanced RM cisternography in the evaluation of CSF leakage. *AJNR. Am J Neuroradiol* 2010; 31: 71-75.
16. Zeng Q, Xiong L, Jinkins JR, et al. Intrathecal gadolinium-enhanced MR myelography and cisternography: a pilot study in human patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1109-15.
17. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999; 10: 477-484.
18. Li L, Gao FQ, Zhang B, Luo BN, Yang ZY, Zhao J. Overdosage of intrathecal gadolinium and neurological response. *Clinical radiology* 2008; 63: 1063-1068.
19. Kapoor R, Liu J, Devasenapathy A, Gordin V. gadolinium encephalopathy after intrathecal gadolinium injection. *Pain Physician* 2010; 13: E321-E362.
20. Arit S, Cepek L, Rustenbeck HH, Prange H, Reimers CD. Gadolinium encephalopathy due to accidental intrathecal administration of gadopentate dimeglumine. *J Neurology* 2007; 254: 810-812.
21. Samarctzic D, Thamburaj K. Magnetic Resonance Characteristics and Susceptibility Weighted Imaging of the Brain in Gadolinium Encephalopathy. *J Neuroimaging* 2015; 1: 36-39.