

Reporte de caso

Hugo Ricardo Belli Mendoza,¹
Elvis Cauich Estrella,¹ Giovanni
Alejandro Cih Ojeda,¹
Jacqueline Ruiz Granada,²
Maria Valeria Jiménez Baez³

¹Ciclos Clínicos. Instituto mexicano del seguro social. Hospital General Regional No. 17 Cancún Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México.

²Departamento de neurología. Instituto mexicano del seguro social. Hospital General Regional No. 17 Cancún Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México.

³Coordinación de Investigación en Salud. Instituto mexicano del seguro social Delegación Estatal en Quintana Roo. División de Ciencias de la Salud Universidad de Quintana Roo, México

¿Es segura la administración de gadolinio intratecal? Nuevo caso de encefalopatía tras la realización de una cisternografía-RMN

Is it safe the intrathecal gadolinium administration? A new case of encephalopathy after performing a MRI-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: Mujer 53 años a la que se le practicó cisternografía-RM por sospecha de fistula 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 neumocéfalo 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. Afortunadamente, son raras y suelen ser transitorias.

Palabras clave

encefalopatía por gadolinio, gadolinio intratecal, cisternografía-RM, 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 are described serious neurological complications just after accidental administration of high doses of intrathecal Gd.

Case report: A 53-year-old female showed symptoms compatible with cerebrospinal fluid (CSF) leak after performing MR-cisternography. A 1 ml of gadobutrol (Gd 1 mmol) was injected in the subarachnoid space guided by fluoroscopy. After 5 hours of observation she presented with headache, fluctuating global aphasia with subsequent deterioration of consciousness and generalized tonic-clonic seizure. Urgent head CT evidenced a diffuse hyperdensity distributed in the subarachnoid space and bubbles of pneumoencephalus in subarachnoid and intraventricular space. The lumbar puncture (LP) ruled out a subarachnoid hemorrhage and infectious meningitis. Antiepileptic drugs and intravenous steroids were prescribed, with resolution within 24 hours, with the exception of transient anterograde amnesia. She was diagnosed with encephalopathy due to intrathecal gadolinium.

Conclusion: Although the safety of intravenous administration of Gd, its intrathecal use can cause potentially serious neurological complications, even at low doses. Fortunately, they are rare and usually transient.

Keywords

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

Correspondencia:

Hugo Ricardo Belli Mendoza.
Región 230, Manzana 22, Lote 8, Calle 62, C.P. 77516 Cancún, Quintana Roo
Correo: belli0788@hotmail.com
Tel. (998) 8925757

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 ² 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, 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 hipotirodismo 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 con Levetiracetam 1000mg intravenoso, cediendo el estatus y empírico con metilprednisolona 1gr 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 104mg/dl, creatinquinasa de 178 U/L y proteína C reactiva de 1.1mg/dl, con el resto de bioquímica, hemograma y coagulación sin alteraciones. El ECG y la radiografía de tórax fueron normales. El TC craneal urgente (*figuras 1a y 1b*) mostró una hiperdensidad difusa en espacio subaracnoideo y múltiples burbujas de neumoencéfalo en espacio subaracnoideo (cisura 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 hematias/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 3mmol/L. Fue 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 acumulo 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.



Figura 1 (1a y 1b). TC craneal simple urgente: Hiperdensidad difusa en el espacio subaracnoideo y presencia de burbujas de pneumoencefalo intraventriculares y en el espacio subaracnoideo

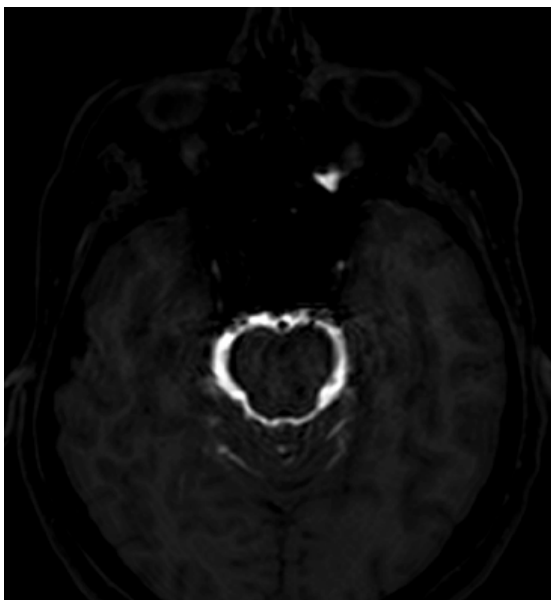


Figura 2 RM cerebral corte axial en secuencias T1 con gadolinio intratecal: Acúmulo de gadolinio en celdillas etmoidales posteriores izquierdas, compatible con fístula de líquido cefalorraquídeo.

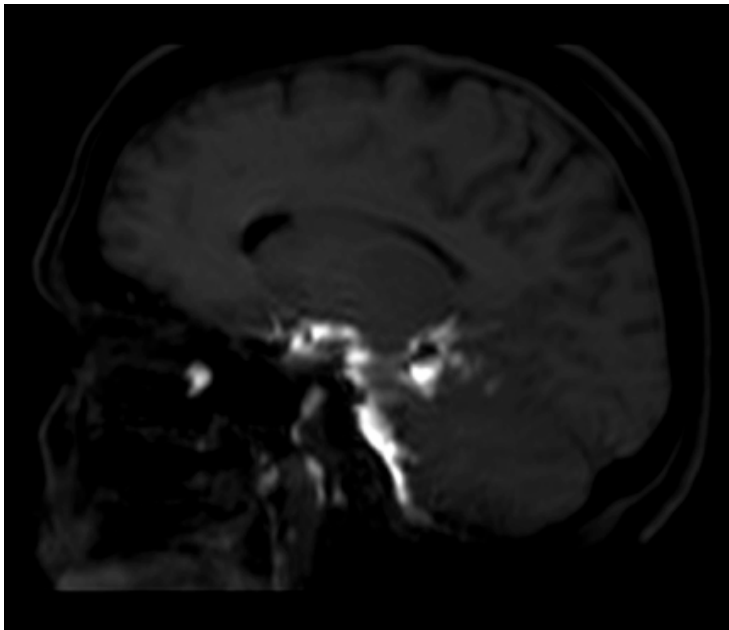


Figura 3 RM cerebral corte sagital en secuencias T1 con gadolinio intratecal: Acúmulo de gadolinio en celdillas etmoidales posteriores izquierdas, compatible con fístula de líquido cefalorraquídeo.

ARTICULO	SEXO/ EDAD	COMORBILIDAD	DOSIS DE GD ADMINISTRADA	CLÍNICA	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN
Park KW et al. [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 et al. [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 1g + clorpromazina 50mg + naloxona 4mg iv + drenaje de LCR	Recuperación nivel de conciencia a los 8 días. Alta de hospitalización a los 22 días, asintomática
Kapoor R et al. [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 1g, Levetiracetam Sulfato magnésico, metilprednisolona.	Al 8º día obedece ordenes verbales. 9º día extubación y alta hospitalaria al 10º día. Continúa con fenitoína por crisis focales.
Arit S et al. [20]	M/64		20 ml gadolinio dimelumine (10mmol)	Ataxia y delirium		
Samarctzic D et al. [21]	M/67	Alergia a contraste yodado Dolor lumbar crónico	4 ml gadodiamide (Omniscan)	A las 3h náuseas, confusión, desorientación	Dexametasona 4mg iv/6h	Mejoría del nivel de conciencia a las 48 horas.

Tabla 1. Casos de encefalopatía por gadolinio intratecal documentados. Abreviaturas: **Gd:** gadolinio; **H:** hombre **M:** mujer, **NRL:** neurológica, **UCI:** unidad de cuidados intensivos; **iv:** intravenoso; **LCR:** líquido cefalorraquídeo.

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 su gravedad 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 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 fistulas por su gran correlación anatómica⁵. De hecho, su utilidad ha sido documentada en varias series^{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 (3.3µmol/g de tejido cerebral)¹². También son varios los estudios piloto en Europa que han demostrado su seguridad en humanos¹³⁻¹⁵. En estos estudios se ha visto que no existe evidencia de mala tolerancia ni de efectos adversos graves tras la administración de dosis de 0.5-1.0ml de Magnevist® (0.25-0.50 mmol de Gd)^{2,8,16}. Aunque que los estudios farmacocinéticos de los tres agentes principales de contraste para RM comercializados no han revelado diferencias importantes entre ellos¹⁷, 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 al¹⁹, 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 (SNC) fue franca y las manifestaciones neurológicas graves.

El mecanismo lesional 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.

Como 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, Wijdicks 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, Hausteiner 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(12):1576-1577
7. Parisis D, Ioannidis P, Karacostas D. Intrathecal gadolinium for magnetic resonance myelography in spontaneous intracranial hypotension: valuable but may be risky. *JAMA Neurol* 2014; 70(6):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. Skalpe 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