

# ATAXIA CEREBELOSA PERSISTENTE DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN TOXICA DE DIFENILHIDANTOINA

ANDRES M. VILLA, ROBERTO ER SICA

RESUMEN - La intoxicación crónica con difenilhidantoina (DFH) es bien conocida como causa de ataxia irreversible en pacientes epilépticos debida a atrofia cerebelosa con pérdida de células de Purkinje. No es así con la intoxicación aguda, puesto que sus signos y síntomas son reversibles. Presentamos un paciente con convulsiones parciales complejas, secundarias a un quiste temporal, que habia sido tratado irregularmente con DFH durante dos años con dosis variables que oscilaban en los 100 mg/día. Dada la refractariedad de su cuadro convulsivo en una entrevista previa a su ingreso se le indico un aumento brusco de la dosis del fármaco que alcanzo a los 400 mg/día. Ello ocasiono un síndrome pancerebeloso severo que motivo su internación. Posteriormente a la suspensión de la DFH y la exéresis del quiste temporal mejoro su cuadro convulsivo, aunque quedo con ataxia de miembros inferiores y asinergia de tronco, cuadro con el que fue dado de alta. Un año después, el paciente se encontraba libre de convulsiones, pero su síndrome cerebeloso no se habia modificado. El estudio por imágenes no evidencio atrofia cerebelosa.

PALABRAS-LLAVE: difenilhidantoina, intoxicación aguda, síndrome cerebeloso, epilepsia.

## **Persistent cerebellar ataxia due to acute diphenylhydantoin intoxication**

SUMMARY - Diphenylhydantoin (DFH) is known to yield cerebellar ataxia in chronically treated epileptic patient due to cerebellar atrophy with loss of Purkinje cells. Little attention has been paid in the literature to the acute DFH intoxication bearing cerebellar symptoms. We report a patient afflicted with complex partial seizures due to a left temporal cyst, who has been treated during the last two years with DFH 100 mg/day. Due to the refractory characteristics of his seizures he was put on DFH 400 mg daily, and developed a pancerebellar syndrome. After surgical removal of the cyst his seizures entirely faded away and his cerebellar signs improved. Nevertheless his neurological examination still showed trunkal and lower limbs ataxia. After one year of follow up his neurological picture did not change, while he was seizures free. TC and MRI did not show cerebellar atrophy.

KEY WORDS: diphenylhydantoin, acute intoxication, cerebellar syndrome, epilepsy.

**La intoxicación crónica con difenilhidantoina (DFH) es bien conocida como causa de atrofia cerebelosa y consecuente ataxia irreversible<sup>1,2</sup>. Ello es sabido desde los trabajos de Dam<sup>1,2</sup> y Selhorst y Kaukman<sup>3</sup>. Sin embargo, poca atención se ha prestado a la intoxicación aguda con DFH, puesto que sus signos y síntomas son reversibles. La descripción de Imamura e Ejima<sup>4</sup> de un paciente con intoxicación aguda que ocasiono ataxia cerebelosa irreversible, con atrofia cerebelosa radiológicamente definida, es la única en la literatura hasta hoy.**

**El fin de esta comunicación es presentar un nuevo paciente con administración crónica de DFH que debido a un incremento brusco de su ingesta manifestó, clínicamente, lesión cerebelosa que se hizo irreversible.**

Division Neurologia, Hôpital Ramos Mejia, Buenos Aires. Aceite: 7-junho-1994.

Dr. Andres Maria Villa - Division Neurologia, Hospital Ramos Mejia - Urquiza 609 - 1221 Buenos Aires - Argentina.

## CASO

HB, un paciente de 48 años con historia de convulsiones ingreso por presentar un síndrome pancerebeloso severo. Los episodios comisiales eran crisis parciales complejas debidas a una lesión quística ubicada en el polo anterior del lóbulo temporal izquierdo. Por tal motivo habia sido medicado con drogas anticonvulsivantes, fenobarbital, carbamacepina y DFH, habiendo sido esta ultima administrada desde aproximadamente 2 años atrás en forma irregular y en dosis variables que oscilaban en alrededor de 100 mg por día. Recientemente y dada la refractariedad del cuadro convulsivo se habia indicado un aumento brusco de la ingesta de DFH a 400 mg/día. Al ingreso el paciente se encontraba lucido, con ataxia de los cuatro miembros, de tronco y nistagmus. No presentaba signos físicos de intoxicación crónica de DFH, tales como hiperplasia gingival, alteraciones cutáneas, hipertricosis o cambios hemáticos. El resto del examen neurologico era normal. No se hallaron antecedentes de enfermedad cerebelosa en su familia ni historia de compromiso cerebeloso en el enfermo previo a la administración de DFH a dosis elevadas. Una TC y una RMN de encéfalo, a su ingreso, mostraron una lesión de características quísticas a nivel del polo anterior del lóbulo temporal izquierdo; la fosa posterior (cerebelo y tronco) era normal. El dosaje sérico de DFH mostró niveles de 44 ug/ml (valores terapéuticos: 10 a 20 ug/ml). Se suspendió esta droga reemplazándola por carbamacepina 600 mg/día, con consecuente mejoría del cuadro cerebeloso, desapareciendo el nistagmus y casi totalmente la ataxia de miembros superiores 48 horas después de la interrupción.

Fue intervenido quirúrgicamente extrayéndosele un tumor cuya anatomía patológica fue la de quiste leptomenigeo sin células neoplasicas. La evolución clinica post-operatoria fue buena, remitiendo las crisis convulsivas por completo. El paciente fue dado de alta sin convulsiones y con distaxia severa de tronco y extremidades inferiores y moderado compromiso de miembros superiores, medicado exclusivamente con carbamacepina a la dosis señalada arriba.

Luego de un año de su egreso el paciente persistió con asinergia de tronco y distaxia severa de miembros inferiores. El resto de su examen neurologico era normal y no presentaba convulsiones. El dosaje sérico de carbamacepina fue de 7 ug/ml(niveles terapéuticos 4 a 10 ug/ml). Una nueva TC mostró que el cerebelo no habia cambiado en relación al primer estudio, manteniendo las características de normalidad que habían sido vistas antes.

## COMENTARIOS

**Las células de Purkinje de la corteza cerebelosa son selectivamente afectadas por una variedad de noxas entre las que se incluyen la hipoxia, agentes tóxicos o medicamentosos, como es el caso de la DFH, produciendo en ellas cambios patológicos no especificos<sup>1,4,11</sup>.**

El paciente presentado aqui era portador de una epilepsia secundaria a una lesión focal temporal izquierda, de mala respuesta al tratamiento medico, que obligo a intentar su control con varias drogas antiépilepticas. La aparición de síntomas y signos cerebelosos severos se hizo previamente a su ingreso y luego de un incremento brusco de la ingestión de DFH que de 100 mg/día fue llevada a 400 mg/día. En el momento de su internación el nivel de DFH era de 44 ug/ml, bien por encima del nivel terapéutico máximo aceptado que es de 20 ug/ml'. Luego de la suspensión de la DFH quedo con carbamacepina 600 mg/día como monoterapia. Cuarenta y ocho horas después de ello su examen clinico-neurologico mostró mejoría notable de sus manifestaciones cerebelosas; sin embargo, persistió la asinergia de tronco y distaxia de miembros inferiores. Estas características hicieron suponer, dada la falta de historia de enfermedad cerebelosa y sus imágenes de fosa posterior normales, que su síndrome pancerebeloso de ingreso habia sido secundario a la toxicidad de la DFH. Un año después su examen neurologico persistía sin cambios.

Es interesante hacer notar que la disfuncion cerebelosa por toxicidad de la DFH es un efecto adverso idiosincratco generalmente reversible luego de la suspencion de la droga Nuestro paciente, si bien mejoro su cuadro clínico con la suspensión de la DFH, quedo con la secuela descripta.

Existen comunicaciones de cerebelopatía toxica en pacientes con administración crónica de DFH<sup>4,5,17,8,11</sup>. Resultados experimentales en animales, después de la administración crónica oral de DFH, han generado controversia respecto al mecanismo fisiopatogenico de producción de la

**degeneración cerebelosa, ya que no pudieron diferenciar si la despoblación de células de Purkinje era producida por la epilepsia misma u ocasionada por el empleo de DFH<sup>14</sup>.**

**Existe una sola comunicación en la literatura, de Imamura<sup>1</sup> y Ejima<sup>1</sup>, quienes describieron un paciente, con una epilepsia secundaria a una craniectomía, tratado con 600 mg de DFH por día, que presento intoxicación aguda manifestada clínicamente por un síndrome confesional, nistagmus, alteración de la palabra y que posteriormente a la suspensión del fármaco normalizo su disartria y su nistagmus pero quedo con temblor postural y severa ataxia de miembros inferiores, sin mejoría un año después; en ese paciente, el estudio por imágenes demostró la presencia de atrofia pancerebelosa. Nuestro paciente difiere en este aspecto, ya que la RMN y TC iniciales así como la hecha un año después no descubrieron alteración anatómica del cerebelo.**

**Las características clínicas desarrolladas por nuestro enfermo sugieren que el brusco aumento de la dosificación de hidantoínas, hecha sobre una ingesta previa crónica e irregular, fue la causa de sus manifestaciones cerebelosas y el origen de su secuela posterior**

**Es conocido que la epilepsia produce reducción del número de células de Purkinje<sup>1</sup>. Ello permite suponer que la DFH podría aumentar ese déficit, llevando la lesión al umbral clínico y dejándola allí, dado que no es de esperar reproducción de esas células.**

## **REFERÊNCIAS**

1. Dam M. Number of Purkinje cells in patients with grand mal epilepsy treated with diphenylhydantoin. *Epilepsia* 1970, 11: 199-205.
2. Dam M. Number of Purkinje's cells after diphenylhydantoin intoxication in pigs. *Arch Neurol* 1970, 22:64-67.
3. Haberlond. C. Cerebellar degeneration with clinical manifestation in chronic epileptic patients. *Psychiatr Clin* 1962, 143: 29-44.
4. Home PLD. Long term anticonvulsant therapy and cerebellar atrophy. *J Ir Med Assoc* 1973, 66: 147-152.
5. Imamura T., Ejima A. Cerebellar atrophy and persistent cerebellar ataxia after acute intoxication of phenytoin. *No To Shinkei* 1992, 44: 149-153.
6. Kokenye R. Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. *Neurology* 1965, 15: 823-829.
7. Minoque SJ. Cerebellar degeneration with epilepsy. *Med J Aust* 1945, 1: 430-433.
8. Nityar R. Ghatak R. Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology* 1976, 26: 818-820.
9. Porter RJ, Theodore W.H. *Neurologic Clinic*. Philadelphia: Saunders, 1986, Vol 4, No 3, p. 591-597.
10. Selhorst JB, Kaukman B. Diphenylhydantoin induced cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1972, 22: 435-455.
11. Utterback RA. Parenchymatous cerebellar degeneration complicating diphenylhydantoin (Dilantin) therapy. *Arch Neurol* 1958, 80: 180-181.