

4

Leucoencefalopatías tóxicas

Manuel G. Uribe, Walter González

Definición

El término leucoencefalopatía tóxica se refiere al compromiso de la sustancia blanca como consecuencia de la exposición a tóxicos diversos y medicamentos; en el caso de estos últimos el fenómeno no se asocia necesariamente a dosis tóxicas de los mismos, sino a efectos colaterales de éstos (toda vez que muchas veces la ventana entre la dosis terapéutica y la tóxica es muy estrecha) o a reacción idiosincrática por parte del individuo. Como consecuencia de este proceso ocurre desmielinización. Aunque la prevalencia de las leucoencefalopatías tóxicas es desconocida, este síndrome parece observarse cada vez con más frecuencia en pacientes que, con antecedente de exposición a tóxicos, comienzan a desarrollar un síndrome mental. Así mismo, las diferentes técnicas de resonancia magnética con que se cuenta hoy día permiten determinar con mayor rapidez los efectos que los agentes leucotóxicos tienen sobre la sustancia blanca. De la misma manera, el uso de tolueno y otros solventes orgánicos en el lugar de trabajo ha hecho que se empiece a contemplar el tema de las leucoencefalopatías tóxicas como un riesgo ocupacional bastante serio.

Aproximación clínica al diagnóstico

Para sospechar el diagnóstico de *leucoencefalopatía tóxica* aparte de tener indicios de la posible exposición a un tóxico o medicamento de acuerdo con la anamnesis, es necesario recordar las funciones que cumple la sustancia blanca en el sistema nervioso central y qué efectos traería la lesión de la misma como consecuencia de diferentes procesos patológicos, *verbi gratia* la acción de un tóxico o medicamento.

Es así como las enfermedades que cursan con compromiso de la sustancia blanca suelen manifestarse con alteración de las funciones inherentes al lóbulo frontal, déficit de atención, alteraciones visoespaciales y trastornos en el estado de ánimo. Estas alteraciones ocurren así la sustancia gris permanezca intacta; ahora bien, ante la eventualidad de una lesión cerebral asociada a la exposición a tóxicos el compromiso de la sustancia blanca suele ser de mejor pronóstico que el de la sustancia gris. Este hecho podría tener su explicación en la fisiología y bioquímica de la excitación de la membrana internodal del axón y su conducción continua a través de la sustancia blanca; y el papel protagónico de los canales de sodio en este proceso, ya que en segmentos axonales en donde no hay remielinización después de una lesión la conducción nerviosa puede mantenerse mediante la formación de canales nuevos de sodio (Filley, 1998); también ocurre que puede haber compromiso de la sustancia blanca cerebral sin pérdida neuronal lo que hace más probable la recuperación, bien sea espontánea

o mediada por inmunomoduladores. De otro lado hay que entender que los procesos de desmielinización, independientemente de su etiología, no solamente comprometen el cerebro sino que pueden involucrar el tallo cerebral y el cerebelo tal y como ocurre en la leucoencefalopatía asociada con la exposición a tolueno.

Como consecuencia de lo expuesto el compromiso neurológico suele ser difuso pudiéndose presentar como una demencia de curso variable, la mayoría de las veces reversible una vez ha cesado la exposición al tóxico o se han discontinuado los medicamentos; el tiempo de recuperación es variable dependiendo del agente causal. En la mayoría de los casos no hay compromiso del lenguaje sin perjuicio de que el cuadro clínico incluya disartria y síndrome pseudobulbar.

Leucoencefalopatías tóxicas frecuentes

Leucoencefalopatía por inhalación de vapores de heroína

Se conoce también como leucoencefalopatía espongiiforme por heroína. La histopatología muestra desmielinización del cerebro, el tallo, el cerebelo y el cordón espinal. Puede iniciar hasta seis meses después de haber comenzado las inhalaciones y su recuperación puede tardar hasta dos años. La muerte ocurre hasta en 25% de los casos y en los sobrevivientes la recuperación suele ser total. Llama la atención que este cuadro clínico no se observa con otras formas de empleo de la heroína tales como el uso endovenoso. ¿Por qué solamente con la forma inhalada o “chasing the dragon”? Aunque la respuesta no es del todo clara, se piensa que el pirrolisato de heroína –producto de la combustión de los recipientes en que se calienta el alcaloide antes de ser inhalado– tiene algún papel en el mecanismo de lesión de estos vapores sobre la sustancia blanca. Aparentemente la dosis inhalada es directamente proporcional a la severidad de las lesiones. El síndrome predominante es una demencia subaguda y que puede llegar a cursar con trastornos del movimiento de tipo hiperkinético en su fase más aguda. Lo que se conoce del mecanismo de lesión del pirrolisato de heroína sobre la sustancia blanca se ha elucidado de estudios practicados con resonancia magnética funcional de cerebro (RMf): aumento del lactato (sugestivo de hipoxia cerebral), aumento de la colina (sugestivo de compromiso axonal), disminución del n-acetyl-aspartato (sugestivo de compromiso mitocondrial) (Figura 1).

Generalmente la recuperación clínica anticipa por varios meses a la normalización de los hallazgos en la resonancia magnética funcional; hacia los 24 meses después de suspendidas las inhalaciones los niveles de lactato y n-acetyl-aspartato han alcanzado sus picos normales. El diagnóstico de la leucoencefalopatía es fundamentalmente clínico, basado en la historia clínica; puede apoyarse en imágenes por resonancia nuclear en la cual se observan placas hiperintensas, difusas, principalmente periventriculares, especialmente con la técnica de Flair (Figura 2).

Leucoencefalopatía asociada a otras sustancias de abuso

Tolueno. Resulta de la inhalación de vapores volátiles de las pinturas en aerosol, de pegantes, tihner y lacas (metilbenceno). Se estima que 10-15% de los jóvenes en Estados Unidos utilizan inhalables. Esta sustancia, de naturaleza lipofílica, produce un cuadro clínico caracterizado por demencia, ataxia, temblor, hiposomnia y paráli-

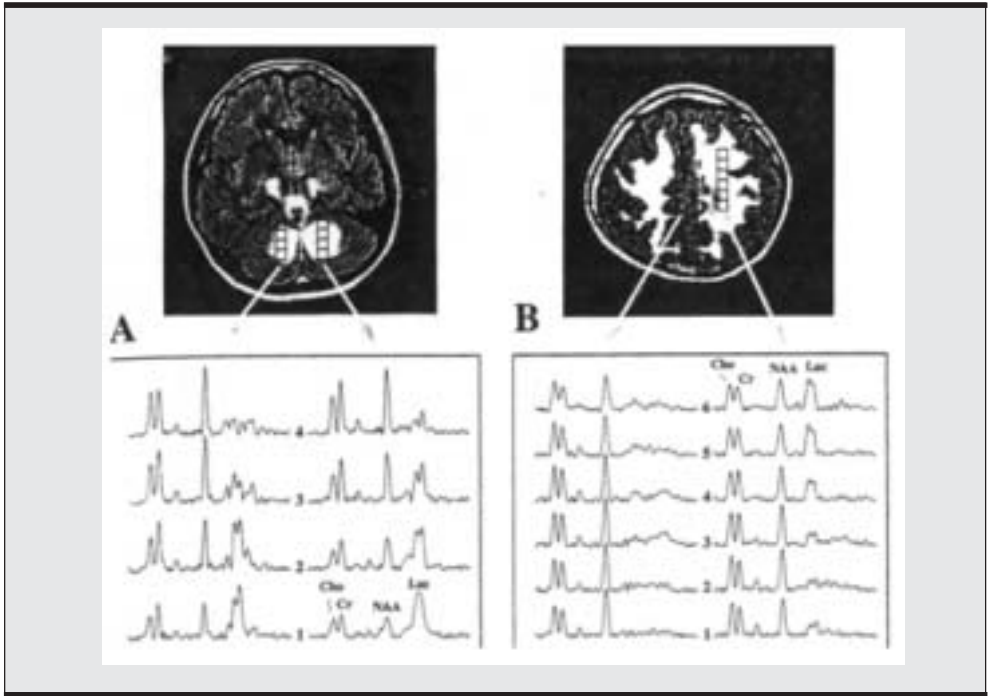


Figura 1. Imagen en FLAIR de **A** Cerebelo y **B** Sustancia gris y blanca cerebral. Se observa aumento de los niveles de lactato (Lac) y disminución de los niveles de n-acetil aspartato (NAA). Colina (CHO) y creatina (Cr). Modificado de *Neurology* 1999; 53: 1765-1773

sis de los músculos oculomotores. La histopatología muestra lesiones en el tallo cerebral y en la vía corticoespinal; también se describen hallazgos similares a los encontrados en las leucodistrofias tales como palidez difusa de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa, inclusiones intralaminares en las células mononucleares y aumento en la concentración de ácidos grasos de cadena larga. Las imágenes por RM evidencian atrofia cortical y cerebelosa difusa, pérdida de la diferenciación corticosubcortical y realce de la sustancia blanca.

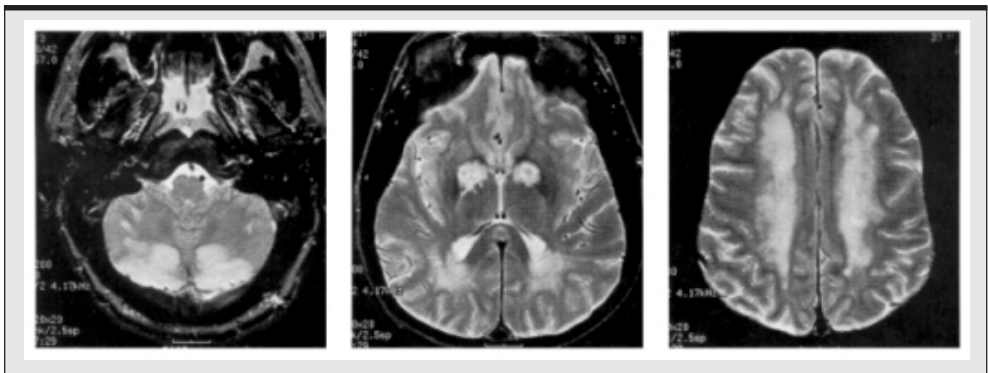


Figura 2. Imagen de Resonancia Magnética en T2 pesado, que evidencia aumento de la intensidad de señal en la sustancia blanca y corteza cerebelosa (izquierda), globus pallidus (centro) y sustancia blanca de los dos hemisferios (derecha). Modificado de *CMAJ* 2000; 162 (2); 236-238

Las concentraciones permitidas de tolueno en el ambiente ocupacional son de 200 ppm. Cuando ésta aumenta a 600 ppm puede presentarse confusión y delirio; a 800 ppm, euforia; por encima de 1000 ppm, otras complicaciones neurológicas incluida la leucoencefalopatía (Neurology, 1996). Cabe aclarar que en muchos casos de exposición a tóxicos desempeña un papel protagónico la idiosincrasia del individuo y, en tal sentido, debe primar la sospecha clínica y paraclínica del cuadro neurotóxico sobre los valores reportados en un momento dado. La resolución gradual de la toxicidad aguda por toluenos es posible siempre y cuando se suspenda la exposición del individuo al tóxico.

Etanol. Comparado con personas no alcohólicas se evidencia pérdida de la sustancia blanca tanto en las imágenes de resonancia magnética por difusión –que también muestran múltiples hiperintensidades subcorticales en alcohólicos crónicos– como en los cortes anatómicos. Desde el punto de vista histopatológico hay pérdida de la sustancia blanca especialmente en lóbulos frontales, hallazgo que parece correlacionarse con el déficit en memoria de trabajo, atención y función ejecutiva que suele observarse en estos individuos. En el caso del síndrome alcohol-fetal también se observa retardo en la mielinización cerebral y agenesia del cuerpo calloso; esta última también se ha observado en alcohólicos crónicos, sin que necesariamente estén cursando con la enfermedad de Marchiafava – Bignami.

Cocaína. Produce lesión de la sustancia blanca cerebral de etiología vasculítica. También se ha descrito lesión axonal secundaria al efecto de esta sustancia sobre el sistema serotoninérgico y su capacidad para inducir estrés oxidativo con el consecuente daño sobre la mielina.

Tóxicos del ambiente. La intoxicación por monóxido de carbono se ha asociado a desmielinización cerebral días y semanas después de haber ocurrido la exposición. También se ha descrito esta condición en individuos expuestos a arsénico, tetracloruro de carbono, benceno, xileno, estireno, tricloroetileno, percloroetileno y bisulfito de carbono.

Leucoencefalopatía por methrotexate

Esta condición clínica generalmente se asocia a la combinación del methrotexate con radioterapia a dosis que se acercan a los 2500 cGy. El cuadro puede ser muy variable en su presentación, predominando un síndrome mental de curso subagudo. La relación con leucoencefalopatía varía según la vía de administración siendo de 10% cuando la aplicación es por vía intravenosa y 40% cuando es intratecal. El diagnóstico es fundamentalmente clínico; puede apoyarse en tomografía cerebral siendo el hallazgo más relevante el de múltiples calcificaciones corticosubcorticales que pueden presentar la misma disposición anatómica de los giros de la corteza cerebral (calcificaciones giriformes) (Figura 3).

En la resonancia magnética cerebral pueden observarse hipeintensidades múl-

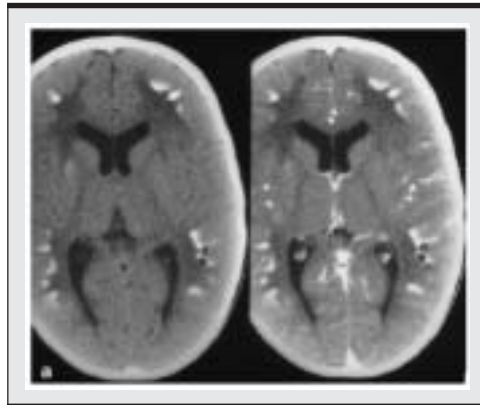


Figura 3. Tomografía de cráneo antes (izquierda) y después (derecha) del medio de contraste con realce de las calcificaciones subcorticales. Modificado de *Pediatr Radiol* 1998 (28): 86-91

tiples que corresponden a lesión de la sustancia blanca cerebral, especialmente evidente en la región occipital (Figura 4).

Llama la atención que las calcificaciones descritas pueden permanecer durante mucho tiempo después de haber cesado la exposición al fármaco y a la radioterapia y aun cuando haya habido resolución completa del cuadro desde el punto de vista clínico.

Leucoencefalopatía por 5-fluorouracilo

Los efectos de este medicamento sobre el sistema nervioso central se han reportado en menos de 5 % de los pacientes tratados. Estos efectos incluyen encefalopatía que se puede manifestar con alteración del estado de conciencia hasta coma, cambios comportamentales, convulsiones y trastornos auditivos. La leucoencefalopatía se ha descrito principalmente en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina-deshidrogenasa y de manera especial cuando la terapia es combinada con levamisole; de hecho se han observado casos con levamisole en monoterapia. Inicia con ataxia, caídas frecuentes, trastornos para la deglución y cambios mentales. Suele ser reversible una vez se discontinúa la terapia, aunque puede permanecer ataxia leve como secuela. El diagnóstico es fundamentalmente clínico; puede complementarse con

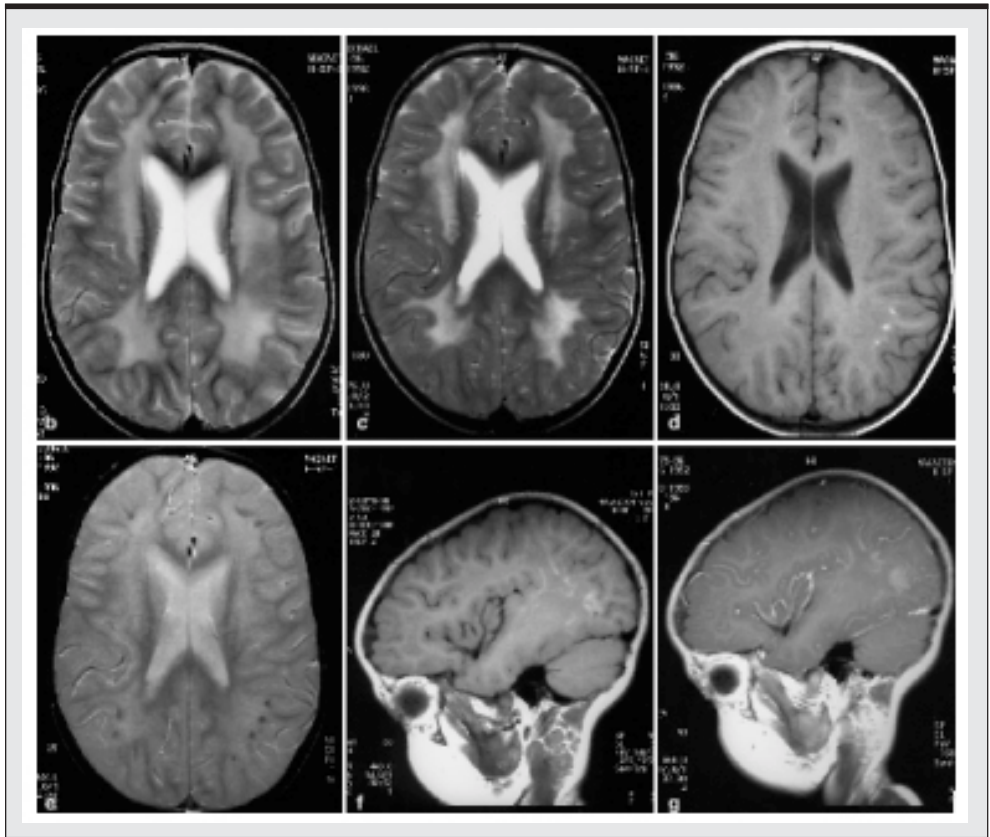


Figura 4. Imagen en T2 de RM. En b se observan hiperintensidades en la sustancia blanca bilateral. c tomada tres meses después, persisten hallazgos en sustancia blanca. Nótese el predominio por el compromiso de lóbulos occipitales y frontales. En f y g secuencias en T1 con contraste, se ve el compromiso principalmente occipital. Modificado de *Pediatr Radiol* 1998 (28): 86-91

resonancia nuclear magnética cerebral que muestra áreas de hiperintensidad periventriculares que captan el medio de contraste (gadolinio) (Figura 5).

Leucoencefalopatía asociada a otros fármacos

Ciclosporina. La toxicidad de la ciclosporina no es dosis dependiente siempre y cuando los niveles séricos no sean mayores a uno $\mu\text{m}/\text{dL}$. Por ser lipofílica tiene alta afinidad por la ciclofilina y calcineurina, que se encuentran en altas concentraciones en las neuronas corticales, alterando la fosforilación y función de sustratos proteicos que incluyen proteínas de citoesqueleto, sinapsina 1, GAP 43, proteinquinasa A, canales iónicos y factores de transcripción. La ciclosporina también lesiona el cerebro alterando la barrera hematoencefálica por daño endotelial e induciendo apoptosis sobre los oligodendrocitos. Se ha observado que la presencia de anemia hemolítica microangiopática es el factor predictivo más importante de neurotoxicidad en pacientes tratados. Los astrocitos parecen ser resistentes a los efectos tóxicos de la ciclosporina.

Tacrolimus. Es un inhibidor de la calcineurina. Utilizado en pacientes renales postrasplantados como terapia de rescate cuando no da los resultados esperados la terapia inmunosupresora con ciclosporina. En el estudio de Kemper y Sparta (Clin Transplant, 2003) en el Hospital de Zurich que incluyó veinte niños en los que se utilizó tacrolimus, nueve de ellos presentaron efectos secundarios. En tres se observaron efectos neuroconductuales, anorexia nerviosa, depresión, insomnio, agresividad, ansiedad, y en algunos pérdida de peso y amenorrea. Aparecen descritos otros efectos leves no significativos tales como temblor, mialgias y estupor transitorio. También se ha descrito leucoencefalopatía posterior, que puede llegar a ser letal.

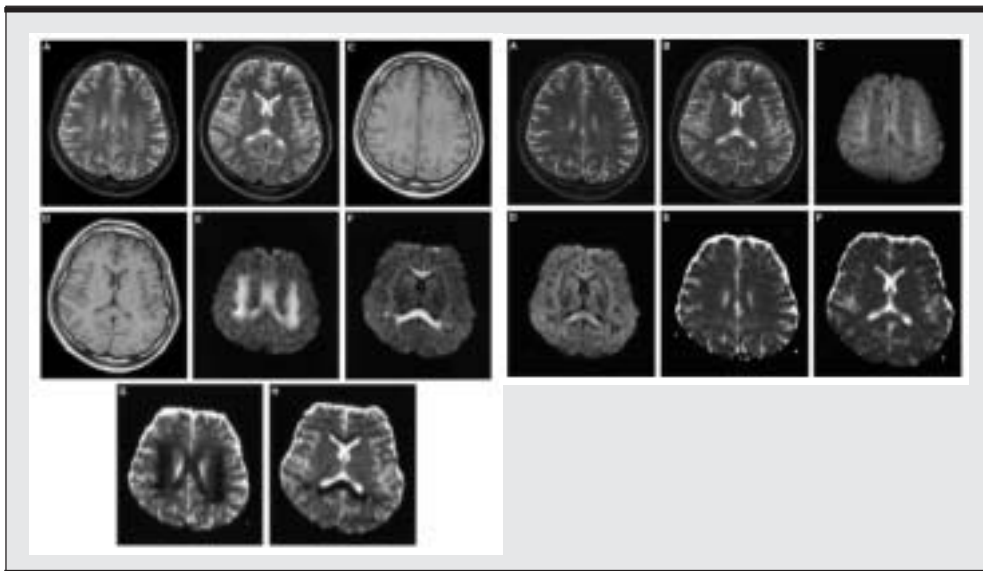


Figura 5. RM en T2 dos horas después de leucoencefalopatía por 5-FU. Se observa hiperintensidad en sustancia blanca bilateral y en la rodilla y esplenio del cuerpo calloso (Fig A y B DERECHA) con hipointensidades en T1. En la imagen de la izquierda control dos meses después muestra marcada disminución de los hallazgos en T1 y T2. Persistencia leve en sustancia blanca y cuerpo calloso. (Modificado de Acta Neurol Escand 2002; 106: 379-386).

Cisplatino. Sus principales efectos adversos son en el sistema nervioso periférico. Estos incluyen neuropatía periférica, que ocurre con dosis acumulativas de 200 mg/m² de superficie corporal. Se han reportado casos de ceguera cortical y convulsiones.

Vinblastina. Se ha obtenido un solo reporte de un paciente con convulsiones por sobredosis en terapia combinada con bleomicina. También se han reportado casos de encefalopatía en terapia combinada con cisplatino.

Inmunoglobulina intravenosa . Turner y Willis (J. Neurol, Neurosurg, Pysciatry, 2000) reportaron un caso clínico de un paciente con síndrome de Miller-Fisher que fue tratado con inmunoglobulina intravenosa y presentó un síndrome compatible con leucoencefalopatía posterior reversible con hallazgos típicos en la RM que resolvieron a las pocas semanas.

Eritropoyetina. Se observa en pacientes renales, especialmente nefrectomizados y que estén cursando con hemoglobina menor a 8 gr/dL, hematocrito inferior a 27,3% e hipertensión arterial asociada. Esta leucoencefalopatía tiende a ser más frecuente cuando las dosis de eritropoyetina se encuentran entre 160 y 300 UI/kg/semana. El cuadro clínico se caracteriza por síndrome confusional, inestabilidad para la marcha, hipoprosxia, crisis epilépticas generalizadas y agitación psicomotora. Tiende a revertir cuando se modifican las dosis de eritropoyetina o se logra un control adecuado de la hipertensión arterial.

Leucoencefalopatía asociada con radioterapia

El grado de neurotoxicidad por radiación craneana se correlaciona con la cantidad recibida. En 28% de los casos el cuadro clínico inicia con cambios de tipo neuropsiquiátrico y se caracteriza por tres fases con base en los hallazgos histopatológicos y de resonancia magnética cerebral, así: **Reacción aguda:** compromiso en parches de la sustancia blanca con edema; suele ser reversible. **Reacción sostenida y tardía:** edema difuso y desmielinización. **Reacción tardía severa:** pérdida de axones y mielina por trombosis y necrosis vascular.

Así mismo, se ha visto que los factores que predisponen a la lesión del sistema nervioso son: dosis mayores de 200 cGy, nuevas técnicas de radiación tales como radiocirugía estereotáxica, braquiterapia y radiación hiperfraccionada acelerada; proximidad del tumor a estructuras del sistema nervioso central, edema cerebral, tamaño de la zona irradiada; ser menor de cinco años, o mayor de sesenta; enfermedades vasculares de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia); sensibilidad de las estructuras nerviosas a la radiación: hipotálamo y retina, nervio óptico, corteza, hipófisis, tallo cerebral, pares craneales, nervios periféricos. Otro factor predictivo de daño sobre el sistema nervioso mediado por radiación es el antecedente de síndromes de inestabilidad genética (ataxia telangiectásica, Von Recklinghausen).

La holoterapia es el principal factor de riesgo para desarrollar leucoencefalopatía secundaria a radiación especialmente cuando se practica después de radioterapia focal. (Figura 6). El cuadro clínico de esta leucoencefalopatía se caracteriza por deterioro cognoscitivo progresivo, parkinsonismo, cambios de personalidad, alteraciones en la memoria, ataxia, temblor bilateral y convulsiones. Se observa pérdida de volumen cerebral en 56% de los pacientes que padecen esta condición, y cambios en la anatomía ventricular en 50% de los mismos (asimetría y dilatación). Solamente 53% de los afectados mejoran después de una derivación ventrículo peritoneal; esto probablemente se deba a la presencia de fibrosis en las granulaciones aracnoideas que inhiben la reabsorción del líquido cefalorraquídeo. Perrini, Scollato

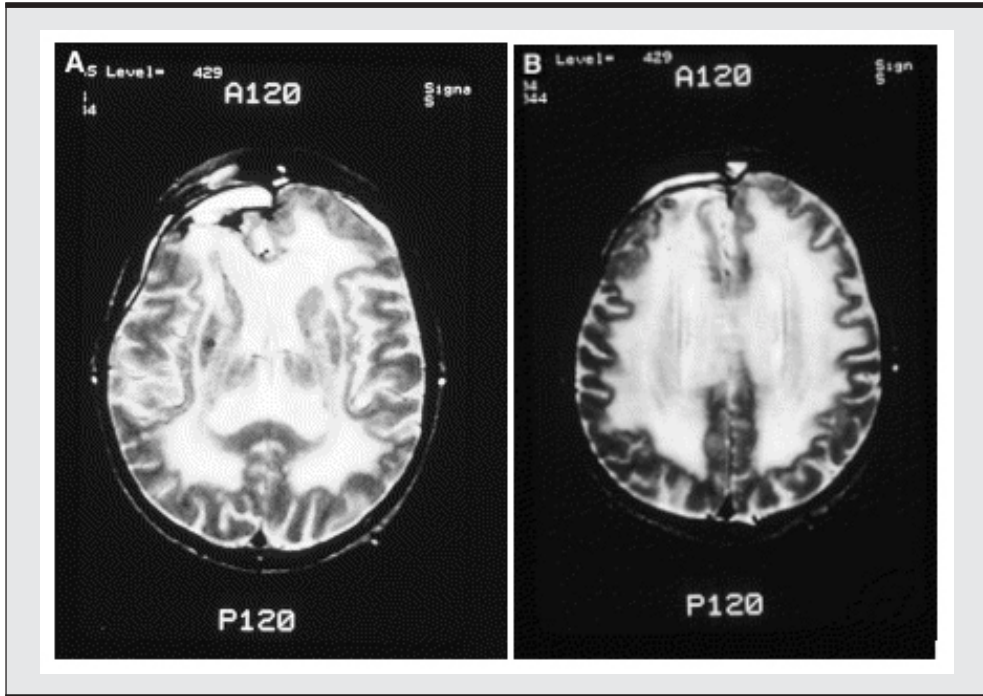


Figura 6. Imagen de RM cerebral en secuencia de T2, de un hombre de 63 años con glioblastoma multiforme frontal derecho resecado, quien presenta cambios mentales progresivos sin evidencia de recidiva tumoral. Se muestra aumento de señal de manera difusa en la sustancia blanca con atrofia cortical bilateral. (Modificado de *Neurol Clinics*. 2003. feb; 21 (1): 249-277).

y Cioffi (*Neurol Sci*, 2002) describieron dos pacientes con leucoencefalopatía secundaria a radioterapia asociada a hidrocefalia moderada, tratados con derivación ventriculoperitoneal, con mejoría temporal a los seis meses en la esfera mental casi por completo (Figura 7).

Leucoencefalopatía asociada a extractos herbales

Se trata de una encefalomiелitis diseminada aguda que ocurre desde pocos días hasta cuatro semanas después del contacto y se asocia especialmente a aplicaciones repetidas del extracto. La toxicidad de estos extractos parece estar mediada por sustancias inmunogénicas tales como proteínas, glicoproteínas y fosfolípidos. Se propone como factor desencadenante una reacción cruzada de estos compuestos proteicos con proteínas del cerebro. Los preparados derivados de la echinacea son los más asociados en la literatura a este tipo de lesión neurológica. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede apoyarse en imágenes por RM cerebral que muestran múltiples lesiones hiperintensas en las secuencias de T2, de tamaño variable, globosas, y especialmente localizadas en la región corticosubcortical y periventricular; característicamente realzan con el gadolinio (Figura 8).

Entre sus principales diagnósticos diferenciales, tanto desde el punto de vista clínico como imagenológico, se encuentra la encefalomiелitis diseminada aguda postvacunal y la esclerosis múltiple que raramente se presenta con un curso monofásico que suele ser la presentación clínica de la leucoencefalopatía asociada

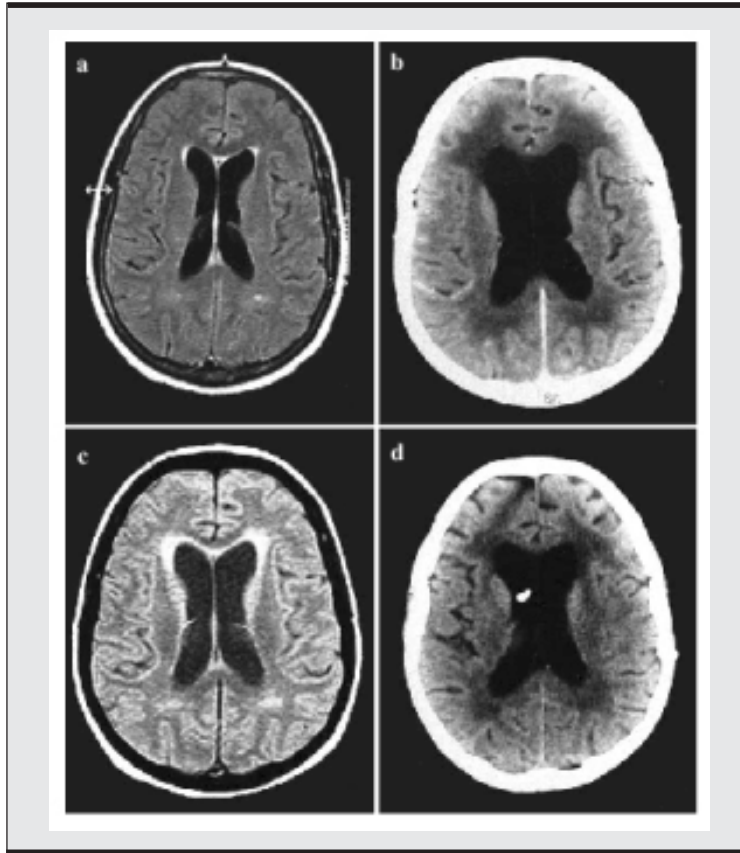


Figura 7. Imagen en FLAIR de RM axial en paciente **a:** Previo a radioterapia. **b:** TAC de cráneo posterior a radioterapia se observa dilatación ventricular e hipodensidad de sustancia blanca. **c:** Densidad de protones, se observa hiperintensidad de sustancia blanca periventricular. **d:** TAC de cráneo posterior a derivación, persiste dilatación ventricular. (Modificado de Neurol Sci 2002;23:237- 241).

a extractos herbales. Con base en lo anterior puede concluirse que la fitomedicina está lejos de ser inocua y podría ser tan eficaz y peligrosa como la medicina alopática. En tal sentido la opinión de los autores es que en nuestro medio los extractos herbales deberían ser sometidos a estudios tan rigurosos como los medicamentos, siguiendo el método científico tal y como ocurre en países tan desarrollados como Alemania y Francia. Así las cosas, también deberían someterse a la normatividad que controla el estudio, indicaciones, mercadeo y prescripción de los mismos.

Leucoencefalopatía por organofosforados

Aunque su fisiopatología no está del todo elucidada parece involucrar procesos autoinmunes. Algunos de estos casos fueron descritos por Rosselli, Toro, Vergara y colaboradores (Act Med Colomb, 1979) en Colombia y su presentación clínica incluye cambios mentales, convulsiones, neuritis óptica y mielitis transversa; insomnio, sonambulismo, depresión, labilidad emocional, ansiedad, compromiso de memoria. Su pronóstico es reservado y los hallazgos de RM cerebral no son específicos y se semejan a los que se han discutido a lo largo del capítulo.

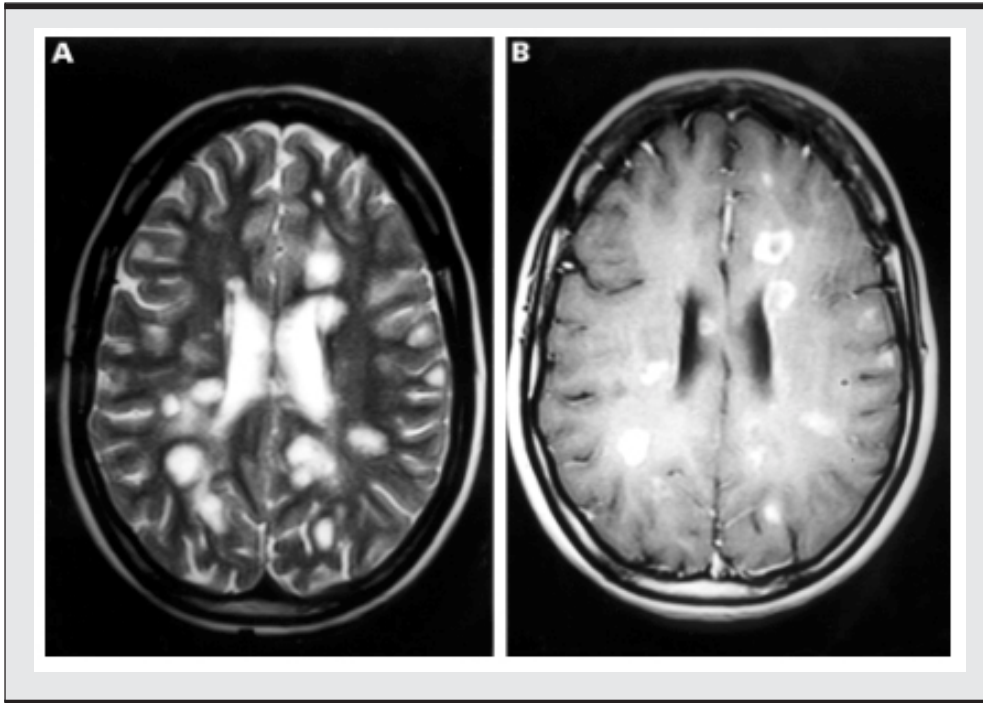


Figura 8. Imagen de RM en T2. A: Se evidencian múltiples imágenes hiperintensas en sustancia blanca periventricular y subcortical de ambos hemisferios. B: Realce con Gadolinio en secuencia T1; todas las lesiones toman el medio de contraste. (Modificado de J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:516-518)

Perspectivas terapéuticas de las leucoencefalopatías por exposición a tóxicos y medicamentos

Actualmente no existe un tratamiento específico para esta condición clínica y el advenimiento de terapias puntuales depende de la identificación de los mecanismos exactos de lesión y las estructuras involucradas (axón, mielina, astrocitos, oligodendrocitos). Sin embargo, en el ámbito experimental se han venido ensayando terapias no específicas tales como inducción de oligodendrocitos para remielinizar los axones desmielinizados y trasplante de células primitivas que se diferenciarían a oligodendrocitos. En el caso de leucoencefalopatía asociada a radioterapia resulta útil la derivación ventrículo peritoneal cuando hay hidrocefalia asociada. En el caso del tratamiento con ciclosporina, algunos modelos experimentales han sugerido que podría prevenirse la leucoencefalopatía mediante la administración profiláctica de IGF-I (Insulin like growth Factor-I) y CNTF (ciliary neurotrophic factor); los beneficios de este tipo de terapia en humanos no son claros hoy día. Para la leucoencefalopatía asociada con extractos herbales se recomienda un ciclo de 500 mg endovenosos al día de metil prednisolona por cinco días continuando con prednisona vía oral por 6-8 semanas, observándose mejoría a los dos meses. La leucoencefalopatía por methotrexate responde al tratamiento con leucovorin, mientras que para las que tienen una etiología vasculítica los esteroides y la anticoagulación podrían estar indicadas.

Lecturas recomendadas

- **Brüstle O, Jones K, Mckay R.** Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; 285: 754-756.
- **Cross NE, Glante MJ.** Neurologic complications of radiation therapy. *Neurologic Clinics* 2003; 21: 249-263.
- **McDonald J, Goldberg M, Gwaq B.** Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann Neurol* 1996; 40: 750-758.
- **Charnes M, Simon R, Greenberg D.** Etanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321: 442-453.
- **Filley C, Heaton RK, Rosenberg NL.** White matter dementia in chronic toluene abuse. *Neurology* 1990; 40: 532-534.
- **Hill MD, Cooper P, Perry JR.** Chasing the Dragon-Neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report. *Canadian Medical Association Journal* 2000; 162: 216-218.
- **Hormes J, Filley C, Neil L.** Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1996; 36: 698-702.
- **Hormes JT, Filley C, Rosenberg NL.** Neurologic sequelae of chronic solvent vapor abuse. *Neurology* 1986; 36: 698-702.
- **Kemper MJ, Sparta G, Neuheis T.** Neuropsychologic side effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 130-134.
- **Lewis M, Maddison P, Turner B.** Intravenous immunoglobulin causing reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 701.
- **Mukherjee P, McKinstry RC.** Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: Evaluation with Diffusion-Tensor MR Imaging. *Radiology* 2001; 219: 756-765.
- **Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL.** Neurocognitive Deficit in Medulloblastoma Survivors and White Matter Loss. *Ann Neurol* 1999; 46: 834-841.
- **Perrini P, Scolloto A, Cioffi F.** Case Report: Radiation Leukoencephalopathy associated with moderate hydrocephalus: intracranial pressure monitoring and resolves of ventriculo peritoneal shunting. *Neurol Sci* 2002; 23: 237-241
- **RK Garg.** Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24-28.
- **Rizzuto N, Morbin M, Ferrari S.** Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse. *Acta Neuropathol* 1997; 94: 87-90.
- **Roselli A, Toro G, Vergara I, Hurtado R, Restrepo M.** Leucoencefalopatía aguda difusa causada por exposición a organofosforados. *Acta Med Colomb* 1979; 4: 13-24.
- **Rosemberg NL, Kleinschmidt-Demasters BK, Davis KA.** Toluene abuse causes diffuse central nervous system white matter changes. *Ann Neurol* 1988; 23: 611-614
- **Rosenberg NL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Davis K.** Toluene abuse Causes Diffuse Central Nervous System White Matter Changes. *Ann Neurol* 1988; 23: 611-614.
- **Sueblinvong T, Noophun P, Pataradool K.** Posterior leukoencephalopathy following cisplatin, bleomycin and vinblastine therapy for germ cell tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28: 99-103.
- **Tha KK, Terae S, Sugiura M.** Difusión-weighted magnetic resonante imaging in early stage of 5-fluorouracil induced. *Acta Neurol Scandin* 2002; 106: 379-386.
- **Torocsik H, Curless RG, Post J, Tzakis AG, Pearse L.** FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants. *Neurology* 1999; 52: 1497 - 1497.
- **Uribe MG.** Neurotoxicidad mediada por sustancias de abuso. En: Uribe MG (Ed). Neurotoxicología. Bogotá: Exlibris Editores S.A. Asociación Colombiana de Neurología. 2001: 51-68
- **Varona M, Omayra C, Toro G.** Neurotoxicidad por solventes. En: Neurotoxicología. Uribe MG (Ed). Bogotá: Exlibris Editores S.A. Asociación Colombiana de Neurología. 2001: 37-141
- National Toxic Encephalopathy Foundation. <http://ntef-mcs.freeyellow.com/>
- www.neuropat.dote.hu/toxic.htm
- www.whale.to/drugs/adverse.html