



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y
Neurocirugía de Chile
Chile

Guirao-Bringas, Patricia; Díaz-Pérez, Gustavo
Atrofia cerebelosa y uso crónico de fenitoína. Revisión de la literatura y presentación de un caso
clínico
Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 50, núm. 1, marzo, 2012, pp. 42-50
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527728005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Atrofia cerebelosa y uso crónico de fenitoína. Revisión de la literatura y presentación de un caso clínico

Cerebellar atrophy and long-term phenytoin therapy. Literature review and case presentation

Patricia Guirao-Bringas¹ y Gustavo Díaz-Pérez^{1,2}

Introduction: The most important chronic toxic adverse effect caused by phenytoin takes place in the cerebellum and may lead to irreversible cerebellar atrophy. **Objective:** Draw attention to the occurrence of cerebellar atrophy in patients undergoing long-term phenytoin therapy. Emphasize the need for and feasibility of early diagnosis. Update pathogenetic hypotheses. **Development:** Brief history of Phenytoin since it was first used in the treatment of epileptic seizures; acute, subacute, and chronic adverse effects, with emphasis on cerebellar atrophy. The case presented developed during long-term phenytoin treatment of an epileptic patient. The hypotheses so far raised on pathophysiological mechanisms involved in causing atrophy are described. Complete current review of literature is included and most relevant authors are listed. **Conclusions:** Cerebellar atrophy following long-term phenytoin therapy takes place in a minor, as yet indeterminate, number of patients; its occurrence, however, must be borne in mind in the case of patients under long-term therapy. CT and MR contributions to early diagnosis are underlined, as well as the current and potential support of new neuroimaging techniques. Recent hypotheses regarding pathophysiological mechanisms involved, direct toxic action, anoxia, and dysafferentation are discussed. The debate on future use of phenytoin as first-line drug is supported.

Key words: Atrophy, cerebellum, epilepsy, phenytoin, toxicity, neuroimaging.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (1): 42-50

Introducción

La fenitoína permanece como uno de los fármacos antiepilépticos más ampliamente usados en el mundo, se usa como droga de primera línea para el tratamiento en epilepsia, tanto esencial como secundaria, aunque en Europa, la tendencia actual es a ubicarla como una droga de segunda línea. El

efecto benéfico de la fenitoína sobre el control de las crisis epilépticas ha sido reconocido universalmente. En algunas circunstancias, se prescribe para la prevención de posibles crisis, en pacientes que tienen o han adquirido alguna causa predisponente a tener crisis, es también usada en otras patologías como neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética.

Recibido: 7/10/2011

Aprobado: 5/03/2012

Sin financiamiento externo.

¹ Unidad de Neurología. Departamento de Medicina. Campus Occidente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago Chile.

² Instituto de Neurocirugía. Santiago de Chile.

Esta droga es bien tolerada en un importante número de pacientes, los conocimientos actuales han facilitado su administración por vía oral, su forma inyectable, se restringe especialmente a status epiléptico u otras situaciones de excepción. Su bajo costo permite que sea alcanzable por la mayoría de los pacientes y por las instituciones, lo que es relevante para los países en desarrollo. La fenitoína tiene, sin embargo, variados efectos adversos, síntomas de intolerancia, toxicidad, inmunológicos y teratogénicos, que se fueron conociendo después de largo tiempo de uso¹⁻⁵.

Entre los efectos adversos crónicos y tóxicos más importante de la fenitoína, está el producido sobre el cerebelo, pudiendo ocasionar una atrofia cerebelosa irreversible. La frecuencia de atrofia cerebelosa es escasa en relación con el consumo masivo de la fenitoína y en un porcentaje aun no determinado. A diferencia de los síntomas agudos causados por la fenitoína la atrofia cerebelosa no es reversible una vez producida, pero se puede detener su avance cuando se logra diagnosticar y se suspende la droga a tiempo⁶⁻⁸.

El hecho que uno de los autores haya tenido la oportunidad de diagnosticar en una paciente con epilepsia tratada crónicamente con fenitoína, el desarrollo de un síndrome cerebeloso crónico con atrofia cerebelosa, demostrada en la tomografía craneana (TAC) nos motivo a comunicarlo y a realizar una puesta al día del tema. En Chile, no encontramos casos publicados. Existen en general escasas publicaciones y variadas controversias en relación con los mecanismos patogénicos involucrados.

Objetivos

Con este trabajo pretendemos recordar la eventual presentación de atrofia cerebelosa en pacientes expuestos en forma crónica a la fenitoína, a tener presente su ocurrencia y poder realizar un diagnóstico precoz con el fin de detener su avance. Revisar las actuales hipótesis y controversias existentes en relación con los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

Desarrollo

La fenitoína sódica fue sintetizada por primera vez por Biltz H en 1908, e incorporada al arsenal terapéutico de las enfermedades neurológicas en el año 1937 por Merrit HH, y Putnam TJ, desde esa fecha el uso de este medicamento ha sido aprobado por todos los países y extendido mundialmente. Corresponde químicamente al 5-5 difenilimidazolidina- 2,4 diona; su fórmula química es $C_{15}H_{12}N_2O_2$. El mecanismo de acción, consiste en tener efecto estabilizador de membrana, a través de inhibición de canales de sodio, reduciendo el flujo iónico, tanto en reposo como durante el potencial de acción, impidiendo que haya actividad neuronal repetitiva provocada por pasaje de corriente intracelular. Aunque es en un importante número de pacientes bien tolerada, tiene variados efectos adversos, síntomas de intolerancia, toxicidad, inmunológicos y teratogénicos^{1,6,7}.

Los efectos adversos pueden clasificarse, según el momento de su presentación en agudos, sub-agudos y crónicos. Los efectos adversos agudos se pueden presentar a los pocos días o semanas de estar consumiendo la droga y consistir en rash cutáneo urticariano de la cara y el cuerpo, un síndrome cerebeloso agudo; signos y síntomas que se intensifican si no se diagnostican a tiempo y se persiste en su administración. Todos los cuales regresan habitualmente con la supresión del fármaco, sin usar otro medicamento o cuando más, un antialérgico. En ocasiones se puede llegar a un síndrome de Stevens Johnson. Entre los efectos adversos sub-agudos están la hipertrofia gingival, hirsutismo e hipertrichosis. Los efectos adversos tóxicos crónicos de la fenitoína son el engrosamiento de la calota craneana, producido por aumento de la actividad osteoblástica inducida por la fenitoína; que no causa mayores trastornos excepto estéticos, osteomalacia, que puede provocar fracturas patológicas, preferentemente de la columna vertebral y atrofia cerebelosa que es el efecto tóxico crónico más relevante de la fenitoína, pudiendo llegar a causar una atrofia irreversible^{1,9}.

Atrofia cerebelosa por fenitoína

Es a ésta a la cual nos vamos a referir con más detalle y es el móvil y tema principal de este tra-

bajo. Se describe que el cerebelo tiene una mayor sensibilidad a ser comprometido por esta droga; según lo postula F. Fonnum y cols, el cerebelo es el órgano blanco para ser dañado por varias sustancias tóxicas, entre ellas, la fenitoína¹⁰⁻¹³.

La atrofia cerebelosa, a diferencia de los síntomas agudos, causados por la fenitoína, que ya describimos, no es reversible una vez producida, pero se puede detener su avance, cuando se logra diagnosticar y se suspende la droga a tiempo. Esta atrofia puede sospecharse y detectarse clínicamente, por la aparición de síntomas y signos cerebelosos, aunque en la forma crónica son menos intensos y más lentos en producirse. Así por ejemplo, la palabra escandida se nota sólo en algunas frases o palabras, la ataxia está sólo esbozada en algunos pasos, lo mismo la dismetría y el temblor intencional; el nistagmus aparece sólo en un examen detenido y los reflejos pueden seguir normales, incluso, se describen casos de atrofia cerebelosa asintomática hasta bien avanzado el proceso atrofico.

La atrofia cerebelosa es fácilmente distinguible y cuantificable en una tomografía axial computada de cerebro (TAC) y sus hallazgos pueden preceder a los síntomas clínicos, por lo cual es recomendable y se sugiere efectuar estos exámenes en pacientes que toman fenitoína por algún tiempo, por ejemplo dos o más años, y repetirlos cada dos años aproximadamente, a fin de detener el daño en forma precoz cuando no se ha revelado clínicamente. Los signos tomográficos de atrofia cerebelosa se han descrito ya en la década de los 80 por Koller y cols, en diferentes etapas y localizaciones (vermis y hemisferios). Otros exámenes mucho más demostrativos de atrofia cerebelosa son la resonancia nuclear magnética convencional (RM); la RM con difusión; la RM espectroscópica, la RM volumétrica, y más recientemente, la resonancia nuclear magnética con tensor de difusión de imágenes (RM-DT)¹⁴⁻¹⁹.

La frecuencia de atrofia cerebelosa en pacientes epilépticos tratados con fenitoína, no ha sido determinada estadísticamente. Al menos no la hemos encontrado en nuestra búsqueda. Aunque el tema es abordado por varios autores, no precisan cifras estadísticas de frecuencia. Solamente un autor de los consultados, De Marcos, relata haber observado

que un 35% de sus pacientes epilépticos tratados con fenitoína por más de 2 años presentaban un cierto grado de atrofia cerebelosa, pero esta cifra no es confirmada estadísticamente y no precisa en que examen la observaba²⁰.

Como ya lo hemos dicho la atrofia cerebelosa, debe tenerse presente y buscarse con mayor acuciosidad en pacientes tratados con fenitoína por tiempo prolongado y más aún si éstos pertenecieran a grupos de riesgo a presentar reacciones idiosincrásicas^{6,7}.

Caso clínico

Paciente mujer nacida en 1961, portadora de epilepsia, casada, labores de casa. Antecedentes familiares: madre viva, sana, padre fallece de infarto del miocardio, un hermano y un hijo, sanos. Sin antecedentes de enfermedades heredo degenerativas. Antecedentes personales: parto y desarrollo psicomotor normal. Escolaridad básica completa.

A la edad de 12 años inicia su enfermedad epiléptica (1973), con crisis convulsivas generalizadas tónico clónicas, e inicia tratamiento con fenitoína sódica 300 mg al día. Siguió, no obstante con crisis una cada 3 meses. Los electroencefalogramas mostraron signos lentos basales y paroxísticos irritativos bilaterales.

En 1983, a 10 años de evolución de la enfermedad es transferida a otro hospital donde queda registrado un examen neurológico normal, persistía con crisis, continúa con fenitoína 300 mg/día y se agrega fenobarbital 100 mg/día. Por persistir igual frecuencia de crisis le retiran fenobarbital y asocian ácido valproico. En noviembre de 1986, la paciente tiene un parto normal con niño sano. Después del parto, las crisis se hacen frecuentes y se deja tratamiento con fenitoína 400 mg día. En control de diciembre de 1989, se realiza un TAC de cerebro que es informado: "Sin lesiones encefálicas".

En mayo 1998 a 25 años de tratamiento continuado de fenitoína, por primera vez en la ficha clínica se anota que la paciente ha comenzado a presentar cierta inestabilidad y desequilibrio. Niveles plasmáticos en rangos terapéuticos. Ese mismo

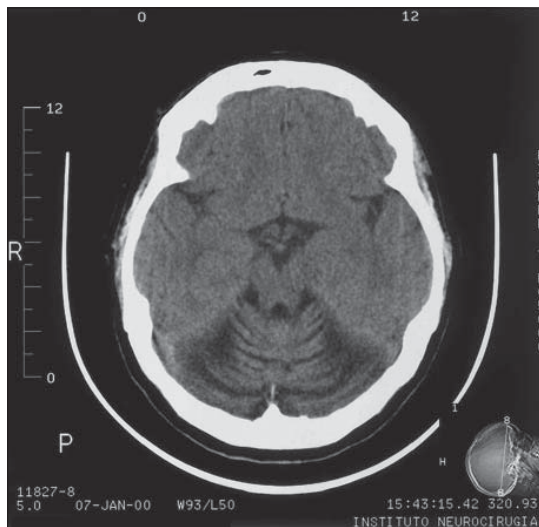


Figura 1. Tomografía axial computarizada de cerebro revela aumento de la folias cerebelosas. 7 enero 2000.

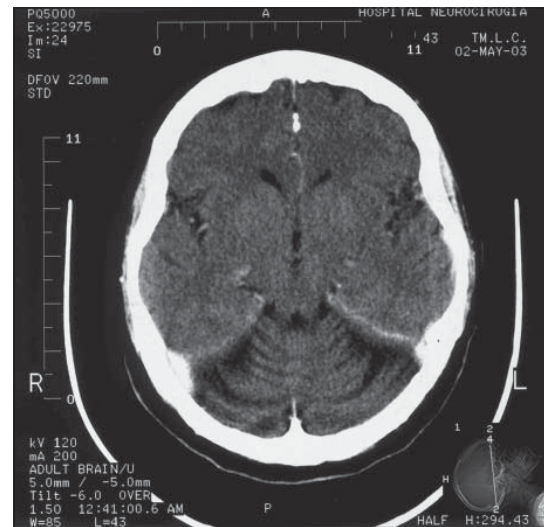


Figura 2. TAC de cerebro demuestra aumento de las folias cerebelosas, sin variación con TAC anterior. 2 mayo 2003.

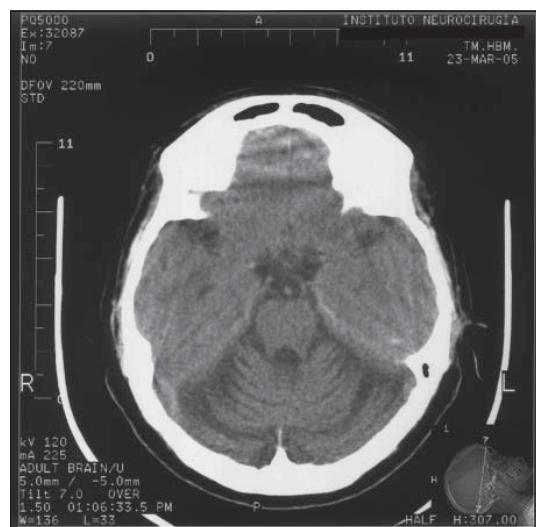


Figura 3. TAC de cerebro informa: "Atrofia cerebelosa" semejante a TAC anterior de mayo 2003. 23 marzo 2005.

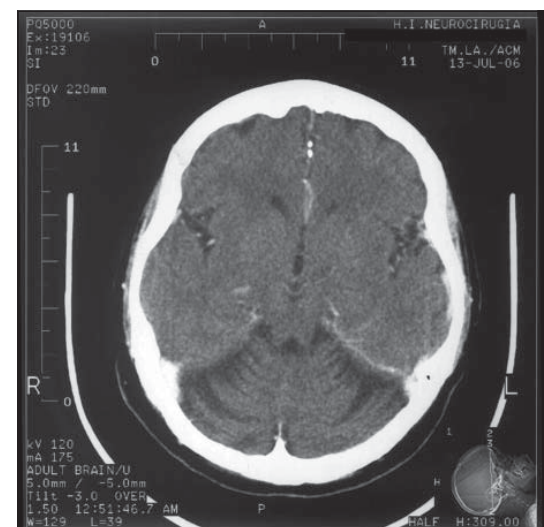


Figura 4. T.A.C. de cerebro. 13 de julio 2006

año examinada por uno de los autores, éste encuentra en el examen: nistagmus horizontal grado II, dismetría leve bilateral, hipotonía, esbozo de palabra escandida, leve ataxia de la marcha y romberg inestable, configurando un síndrome cerebeloso. Se modifica tratamiento a carbamazepina 600 mg día y fenobarbital 100 mg día. No hay en la historia clínica antecedentes de status epiléptico, ni cuadros clínicos de intoxicación aguda por fármacos. Se realiza acucioso diagnóstico diferencial (todos los

posibles a nuestro alcance), que descartan otras causas de atrofia cerebelosa.

Las evaluaciones realizadas con tomografía computarizada de cerebro evidenciaron atrofia cerebelosa, que corresponden a las imágenes que se presentan a continuación (Figura 1).

En control de marzo 2001, en el examen neurológico, persiste discreta palabra escandida, leve ataxia de la marcha y nistagmus horizontal grado II (Figuras 2 a 4).

En el seguimiento posterior de la paciente (hasta la fecha), se ha observado que después de haber retirado la fenitoína en 1998, no ha habido progresión del síndrome cerebeloso y no han aparecido otros nuevos hallazgos en el examen neurológico. El control con imágenes no ha demostrado aumento de la atrofia cerebelosa. En cuanto al comportamiento de su epilepsia presenta crisis generalizadas con una frecuencia máxima de 2 al año. Continúa tratamiento con carbamazepina 600 mg al día y fenobarbital 100 mg día. Puede desempeñarse normalmente en las labores de casa y no acusa otras molestias.

Controversias y comentarios

La atrofia cerebelosa se ha encontrado en pacientes que han ingerido fenitoína por varios años como tratamiento de sus crisis convulsivas, incluso en dosis terapéuticas habituales, con niveles plasmáticos normales. También se ha descrito en pacientes que no han presentado un cuadro agudo de intoxicación ni anoxias prolongadas; o en pacientes que han sido tratados por otra patología no epiléptica sin que hayan tenido nunca una crisis^{12,21-23}.

Gerhan Ney refiere que se ha encontrado gran disminución de las células de Purkinje y de la capa granulosa del cerebelo, en pacientes epilépticos tratados con fenitoína que no han tenido crisis generalizadas convulsivas ni períodos de anoxia. Por esta razón, podría invocarse directamente a la acción tóxica de la fenitoína, la cual puede comprometer selectivamente a las células de Purkinje y a los gránulos²⁴.

McLain ha reportado 5 pacientes que desarrollaron atrofia cerebelosa, mientras tomaban fenitoína en forma preventiva sin haber presentado crisis. Esto indicaría que la atrofia sería provocada directamente por la acción tóxica del fármaco. Kuruvilla establece un hecho semejante. Por su parte, Zuin describe el caso de un paciente epiléptico de 21 años, con crisis esporádicas, que desarrolló atrofia cerebelosa después de una intoxicación aguda grave, con 7 gramos de fenitoína. Z. Alioglu reporta un caso de atrofia después de una gran sobredosis de

fenitoína. Esto apoyaría el efecto tóxico directo de la fenitoína^{8,12,25,26}.

No obstante, autores como Dam, Spelmeyer y Zimerman, en diferentes publicaciones, abogan y postulan que la atrofia cerebelosa puede ser provocada por la anoxia que ocurre durante una fase de las crisis convulsivas generalizadas de la epilepsia, sobre todo cuando las crisis son muy frecuentes y especialmente en caso de status epiléptico. Esto se apoya en que se ha encontrado atrofia cerebelosa en pacientes epilépticos con crisis generalizadas tónico-clónicas que no han tomado fenitoína o antes de que esta droga comenzara a usarse en ellos²⁷.

Crooks, por su parte, postula que es muy posible que tanto la anoxia como la acción tóxica de la fenitoína actúen en forma sinérgica o concomitante en algunos casos, y tal vez en presencia de otros factores^{22,24}.

En biopsias cerebelosas Saleman y col, también citados por Ney, compararon biopsias en 5 pacientes con epilepsia rebelde y crisis frecuentes con otro grupo sin crisis, encontrando marcada pérdida de células de Purkinje en el grupo con crisis²⁴.

Experimentos en animales a los cuales se les administró fenitoína por largo tiempo para estudiar la toxicidad de la droga, no han sido concluyentes, según comunica Ohmori H. Contrariamente a ello otros dos autores, Kohenge y Kut, citados por Ney, reportaron pérdida selectiva de células de Purkinje en ratas intoxicadas con fenitoína^{24,28}.

Como se puede apreciar, hay varios trabajos que apoyan las dos teorías descritas y ambas pueden ser válidas para explicar la atrofia, pues en algunas circunstancias, tanto la anoxia como la toxicidad, están involucradas.

El aporte de las neuroimágenes ha sido muy relevante no sólo para el diagnóstico precoz, cuyos hallazgos pueden preceder a las manifestaciones clínicas, sino que también para cuantificar y evolucionar adecuadamente la atrofia en el tiempo. Koller y col¹⁸, han descrito los signos neuroradiológicos de atrofia cerebelosa en diferentes etapas y localizaciones con bastante precisión, como sigue:

1. En el vermis cerebeloso, la atrofia localizada se puede catalogar como "leve" cuando se distin-

guen 2 ó 3 surcos en la línea media, y “moderada” a “severa” cuando se evidencian más de tres surcos.

2. En los hemisferios cerebelosos, la atrofia se cataloga de leve si es posible visualizar las folias cerebelosas, y hay surcos entre ellas. Se considera moderada o mediana a severa, cuando además de lo anterior, hay un volumen reducido del tamaño del cerebelo y consiguiente aumento de las cisternas de la fosa posterior: cisternas pericerebelosa, cuadrigeminal, ponto-cerebelosa y cisterna magna^{14,15,29}.

Otorgamos especial atención a los futuros aportes de la RM-DT y tractografía de fibras; ya que según expresan los autores, esta técnica demostraría el grado de integridad y orientación de las fibras axonales de la sustancia blanca en vivo. Además permitiría detectar diferencias en el tipo de deterioro causado por mecanismos patológicos diferentes, ya sea por neurotoxicidad directa o por la anoxia producida sobre las células de Purkinje y los gránulos del cerebelo. También permitiría saber si la anoxia compromete primero y más a las fibras aferentes al cerebelo y secundariamente a las células de Purkinje.

Estas conclusiones, muy interesantes, nos parecen que deberían ser sometidas a mayores estudios y confirmadas por diferentes y nuevas investigaciones, antes de ser asimiladas. El uso de estas técnicas en otras enfermedades neurológicas degenerativas con daño de la sustancia blanca, han entregado resultados alentadores. De tal modo que si por medio de ellas se pudiera distinguir el mecanismo patológico por el cual el daño fue producido, sería un gran adelanto. Si se lograra concluir que tal aserto es factible, se podría aclarar el dilema de si la destrucción de las células de Purkinje y de los gránulos del cerebelo, en los pacientes epilépticos tratados con fenitoína, se debe a efecto tóxico directo de la fenitoína o secundario a la anoxia cerebral³⁰⁻³³.

Es importante tener en cuenta el factor idiosincrasia del paciente para desarrollar o no tales efectos adversos. Livanaïman y cols, citados por Ney, reportan 131 pacientes con epilepsia tratados con fenitoína, que no tuvieron ningún daño, ya sea

clínico o de imágenes, después de 3 años de su uso regular^{7,24}.

Finalmente, siempre tenemos que diferenciar las muchas y variadas causas que pueden provocar atrofia cerebelosa, entre las cuales se pueden citar las siguientes: secuelas de TEC, alcoholismo, estados de hipoxia, efecto paraneoplásico, carcinomatosis, drogas como la ciclosporina e isoniácida; cerebelitis virales, secuelas post vaccinales, mal de boxeadores, encefalopatías de diferentes etiologías y enfermedades neurodegenerativas. Todas estas deben descartarse antes de atribuir la atrofia cerebelosa a la fenitoína, aún cuando los pacientes la estén ingiriendo^{34,35}.

No obstante algunas conclusiones negativas para la fenitoína, como las anteriormente expuestas, tenemos que resaltar que el uso masivo y universal de la fenitoína, con su efecto benéfico controlador de las crisis epilépticas, ha sobrepasado con creces la frecuencia de sus efectos adversos, lo cual ha justificado su uso. Sin embargo, actualmente se dispone de otros fármacos para utilizar como tratamiento de primera línea, pero ellos tienen mayor costo. Y nos adherimos a Shorvon, quien plantea como desafío para el siglo XXI, el encontrar aún mejores fármacos para controlar las crisis. Esperamos que además sean de un costo que permita usarlos como primera línea en los países en desarrollo³⁶.

Conclusiones

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos postulados en la generación de la atrofia se observan diferentes argumentos que apoyan la teoría anoxica, la teoría toxica y la conjunción de ambas. Destacamos la importante contribución de las neuroimágenes en el diagnóstico, antecediendo a las manifestaciones clínicas, permitiendo una adecuada cuantificación de la atrofia y un seguimiento confiable. Por otra parte, la incorporación de nuevas técnicas neuroradiológicas promete un notable aporte al esclarecimiento de los mecanismos patogénicos. Desde el punto de vista clínico, se debe tener presente que un paciente expuesto a

fenitoína por largo tiempo puede eventualmente presentar atrofia cerebelosa. Debemos estar atentos a ello para realizar un diagnóstico precoz. Por último, sugerimos ampliar la discusión sobre el uso futuro de la fenitoína como droga de primera línea.

Agradecimientos: A la Sra. Elizabeth Montenegro bibliotecóloga, Facultad de Medicina por su profesionalidad. A la Srta. Sofia Molina E., secretaria docente, Unidad de Neurología por su apoyo profesional.

Resumen

Introducción: El efecto adverso tóxico crónico más relevante que puede ocasionar la fenitoína es producido sobre el cerebelo pudiendo causar una atrofia cerebelosa irreversible. **Objetivo:** Llamar la atención sobre la ocurrencia de atrofia cerebelosa en pacientes expuestos a la fenitoína en forma crónica. Resaltar la importancia y posibilidad de efectuar un diagnóstico precoz. Actualizar las hipótesis planteadas en su patogenia. **Desarrollo:** Breve síntesis histórica de la fenitoína desde su incorporación a la terapéutica de las crisis epilépticas, sus efectos adversos agudos, sub-agudos y crónicos, haciendo énfasis en la atrofia cerebelosa. Se presenta un caso clínico desarrollado durante el tratamiento a largo plazo con fenitoína en una paciente epiléptica. Describimos las hipótesis planteadas hasta ahora sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la producción de la atrofia. Se realiza una revisión actualizada y completa de la bibliografía y se citan los autores más pertinentes. **Conclusiones:** La Atrofia cerebelosa causada por el uso crónico de la fenitoína se produce en un porcentaje bajo de pacientes, aún no determinado; sin embargo, su ocurrencia se debe tener siempre presente en las personas tratadas con fenitoína en forma prolongada. Muy demostrativos de atrofia cerebelosa son algunos exámenes como la TAC y la RNM, cuyos hallazgos pueden preceder a las manifestaciones clínicas, lo que permite realizar un diagnóstico precoz. La aparición de nuevas técnicas neuroradiológicas, como la RNM con tensor de difusión (RNM-DT) prometen contribuir a dilucidar los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Se revisan las hipótesis actuales postuladas en la patogenia, como acción toxica directa, anoxia y desaferentación.

Palabras clave: Atrofia, cerebelo, fenitoína, toxicidad, epilepsia, neuroimágenes.

Referencias

1. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 3: 69-92.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30 (4): 389-99.
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, *et al.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1094-120.
4. Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR, Carter JA. The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia* 2008; 49 (9): 1491-503.
5. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in treatment of convulsive seizures :toxic symptoms and their prevention. *Arch Neurol Psychiatry* 1939; 42: 1053-8.

6. Del Negro A, Dantas CD, Zanardi V, Montenegro MA, Cendes F. Dose-dependent relationship of chronic use of phenytoin and cerebellar atrophy in patients with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58 (2A): 276-81.
7. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007; 48 (7): 1223-44.
8. Zuin DR, Neme R, Porta L, Vera J, López OL. Acute cerebellar atrophy caused by diphenylhydantoin intoxication resulting from drug interaction. *Rev Neurol* 2003; 36 (2): 195-6.
9. Chow KM, Szeto CC. Cerebral atrophy and skull thickening due to chronic phenytoin therapy. *CMAJ* 2007; 176 (3): 321-3.
10. Fonnum F, Lock EA. Cerebellum as a target for toxic substances. *Toxicol Lett* 2000; 112-113: 9-16.
11. Ghatak NR, Santoso RA, McKinney WM. Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology* 1976; 26 (9): 818-20.
12. McLain LW Jr, Martin JT, Allen JH. Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. *Ann Neurol* 1980; 7 (1): 18-23.
13. Brostoff JM, Birns J, McCrea D. Phenytoin toxicity: an easily missed cause of cerebellar syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33 (2): 211-4.
14. Koller WC, Glatt SL, Perlik S, Huckman MS, Fox JH. Cerebellar atrophy demonstrated by computed tomography. *Neurology* 1981; 31 (4): 405-12.
15. Luef G, Burtscher J, Kremser C, Birbamer G, Aichner F, Bauer G, *et al.* Magnetic resonance volumetry of the cerebellum in epileptic patients after phenytoin overdoses. *Eur Neurol* 1996; 36 (5): 273-7.
16. Nanri K, Koizumi K, Mitoma H, Taguchi M, Ishiko T, Otsuka T, *et al.* Classification of cerebellar atrophy using voxel-based morphometry and SPECT with an easy Z-score imaging system. *Intern Med* 2010; 49 (6): 535-41.
17. Kim S, Melhem ER. Does diffusion-tensor MR imaging provide accurate tracing of specific white matter tracts that correspond to actual anatomic and functional units in the central nervous system? *Radiology* 2008; 249 (3): 725-7.
18. Lee SK, Mori S, Kim DJ, Kim SY, Kim SY, Chu M, *et al.* Diffusion tensor MRI and fiber tractography of cerebellar atrophy in phenytoin users. *Epilepsia* 2003; 44 (12): 1536-40.
19. Tran T, Ross B, Lin A. Magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis. *Neurol Clin* 2009; 27 (1): 21-60.
20. De Marcos FA, Ghizoni E, Kobayashi E, Li LM, Cendes F. Cerebellar volume and long-term use of phenytoin. *Seizure* 2003; 12 (5): 312-5.
21. Tan EK, Chan LL, Auchus AP. Phenytoin cerebellopathy without epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2001; 104 (1): 61-2.
22. Crooks R, Mitchell T, Thom M. Patterns of cerebellar atrophy in patients with chronic epilepsy: a quantitative neuropathological study. *Epilepsy Res* 2000; 41 (1): 63-73.
23. Rapport RL 2nd, Shaw CM. Phenytoin-related cerebellar degeneration without seizures. *Ann Neurol* 1977; 2 (5): 437-9.
24. Ney GC, Lantos G, Barr WB, Schaul N. Cerebellar atrophy in patients with long-term phenytoin exposure and epilepsy. *Arch Neurol* 1994; 51 (8): 767-71.
25. Kuruvilla T, Bharucha NE. Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication. *Epilepsia* 1997; 38 (4): 500-2.
26. Alioglu Z, Sari A, Velioglu SK, Ozmenoglu M. Cerebellar Atrophy Following Acute Phenytoin intoxication. *J Neuroradiol* 2000; 27: 52-5.
27. Dam M. Number of Purkinje cells in patients with grand mal epilepsy treated with diphenylhydantoin. *Epilepsia* 1970; 11 (3): 313-20.
28. Ohmori H, Ogura H, Yasuda M, Nakamura S, Hatta T, Kawano K, *et al.* Developmental neurotoxicity of phenytoin on granule cells and Purkinje cells in mouse cerebellum. *J Neurochem* 1999; 72 (4): 1497-506.
29. Masur H, Elger CE, Ludolph AC, Galanski M. Cerebellar atrophy following acute intoxication with phenytoin. *Neurology* 1989; 39 (3): 432-3.
30. Uluğ AM, Moore DE, Bojko AS, Zimmerman RD. Clinical use of diffusion-tensor imaging for diseases causing neuronal and axonal damage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20 (6): 1044-8.
31. Moon WJ, Kim HJ, Roh HG, Oh J, Han SH. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in Parry-Romberg syndrome. *AJNR Am J Neuro-*

- radiol 2008; 29 (4): 714-5.
32. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29 (1): 151-3.
33. Kitamura K, Nakayama K, Kasaka S, Yamada E, Shimada H, Miki T, *et al.* Diffusion tensor Imaging of the cortico-ponto-cerebellar pathway in patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease. Neuroradiology 2008; 50 (4): 285-92.
34. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Hosoya T. Cerebellar atrophy attributed to cerebellitis in two patients. Magn Reson Med Sci 2005; 4 (2): 103-7.
35. Van der Knaap MS, Arts WF, Garbern JY, Hedlund G, Winkler F, Barbosa C, *et al.* Cerebellar leukoencephalopathy: most likely histiocytosis-related. Neurology 2008; 71 (17): 1361-7.
36. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. Epilepsia 2009; 50 Suppl 3: 93-130.

Correspondencia:

Dra. Patricia Guirao-Bringas
Unidad de Neurología. Campus Occidente.
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Las Palmeras 299 Interior Quinta Normal.
Santiago. Chile. (56-02-6814471)
E-mail: pguirao@med.uchile.cl
pguiraob@gmail.com.