

Urgencias neurológicas en el paciente oncológico: ¿qué debemos buscar más allá de las metástasis?

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Elisabeth Cruces Fuentes, Silvia Torres Del Río, Carlos Vázquez Olmos, Elizabeth Núñez Peynado, Marta Tovar Pérez, María Carrillo García

Objetivos Docentes

Revisar las principales complicaciones neurológicas agudas y subagudas de origen no metastático en el paciente oncológico: epidemiología, presentación clínica y hallazgos radiológicos.

Revisión del tema

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones neurológicas agudas y subagudas son frecuentes en los pacientes con cáncer y su incidencia está aumentando debido a la mayor supervivencia de los pacientes gracias a los nuevos tratamientos antineoplásicos. Las metástasis son la complicación más frecuente afectando al 20-40% de los pacientes, mientras que la encefalopatía metabólica es la causa no metastática más frecuente de alteración del estado mental en los pacientes con cáncer. Otras complicaciones no metastáticas son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y la toxicidad iatrogénica debido a la radiación y a la quimioterapia.

ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

A. ISQUÉMICOS

El manejo del paciente oncológico con accidente cerebrovascular, en cuanto al diagnóstico y tratamiento, es el mismo que en el resto de pacientes. La causa de la isquemia puede ser debida al cáncer, a la toxicidad por la quimioterapia o de origen infeccioso.

- **Isquemia cerebral secundaria a coagulopatía debida al cáncer.**

La causa más común de trombosis cerebrovascular es la *hipercoagulabilidad* que acompaña al cáncer. El mecanismo fisiopatológico por el que se produce parece ser secundario a la liberación de factores procoagulantes junto a una disminución en la regulación de los factores anticoagulantes.

La trombosis puede ser *localizada* o puede ser por el desarrollo de una *coagulación intravascular diseminada (CID)*. En la *CID* se produce una pérdida de equilibrio entre la formación de trombos y la trombolisis. La activación de la coagulación produce la formación de microtrombos que provocan la oclusión de los vasos pequeños del cerebro. Al mismo tiempo, el consumo de plaquetas con la depleción de los factores de la coagulación, aumenta el riesgo de hemorragia. Por ello los pacientes con *CID* se caracterizan por presentar tanto ictus trombóticos como hemorrágicos en múltiples localizaciones, siendo la trombosis venosa el hallazgo radiológico más frecuente ([figura 1](#)). La *CID* es más frecuente en pacientes con cáncer de mama, leucemia y linfoma y clínicamente se manifiesta como una encefalopatía difusa donde puede haber signos focales transitorios incluyendo crisis parciales.

La *trombosis venosa cerebral* secundaria a hipercoagulabilidad ocurre en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente en leucemias tras la administración de L-asparaginasa, aunque con menor frecuencia también se produce en tumores sólidos tras quimioterapia. El dolor de cabeza es el síntoma inicial ([figura 2](#)).

- **Isquemia cerebral por compresión o infiltración vascular.**

En ocasiones, los infartos cerebrales pueden ser originados directamente por el propio tumor, bien por un mecanismo de compresión de estructuras vasculares o bien por infiltración de la pared vascular por las células neoplásicas, provocando vasoespasmo, estenosis u oclusión.

Las metástasis tumorales en el hueso craneal o la duramadre pueden infiltrar o comprimir senos venosos, provocando estasis y trombosis venosa.

La diseminación de la *carcinomatosis leptomenígea* a través de los espacios de Virchow-Robin da lugar a espasmos vasculares y trombosis. En TC y RM se apreciarán focos únicos o múltiples de isquemia y realce leptomenígeo.

La oclusión tumoral de los senos venosos se produce con mayor frecuencia en pacientes con neuroblastoma, cáncer de pulmón y linfoma. A diferencia de la trombosis venosa asociada a coagulopatía, la trombosis secundaria a la infiltración tumoral se produce de forma progresiva y se presenta con signos de hipertensión intracraneal progresiva.

La *linfomatosis intravascular*, ([figura 3](#)) es una neoplasia poco frecuente caracterizada por la proliferación de células linfoides atípicas en la luz vasos de pequeño y mediano calibre con predilección por en sistema nervioso central y la piel. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden consistir en alteraciones del estado mental, déficits neurológicos multifocales y progresivos, convulsiones, fiebre de origen desconocido y alteraciones cutáneas. Los hallazgos radiológicos también son inespecíficos aunque lo más frecuente es la existencia de oclusiones vasculares múltiples, a veces con señal típica de infarto pero sin seguir un territorio vascular y otras veces corresponden a áreas de edema en la sustancia blanca con realces anómalos. También puede visualizarse realces dures y leptomenígeos anómalos.

- **Isquemia cerebral asociada al tratamiento.**

El mecanismo por el que se produce *trombosis* con algunos agentes quimioterápicos parece ser debido al

daño endotelial, estasis venoso, vasculitis, vasoespasmo o la activación de la coagulación.

Es bien conocida la asociación de L-asparaginasa (usada en el tratamiento de la leucemia linfocítica) con la trombosis de los senos venosos duros. Otros fármacos que se asocian a eventos cerebrovasculares son el cisplatino, el metrotexato intratecal y el tamoxifeno utilizado en las mujeres con cáncer de mama. La trombosis arterial secundaria a QT es normalmente focal, no multifocal (figura 4 y 5).

La radiación cervical dará lugar a *arterioesclerosis* acelerada de los troncos supraaórticos y vasos intracraneales con un mayor riesgo de eventos isquémicos. En niños con leucemia linfoblástica tratados con radioterapia existe una complicación tardía, *el síndrome de Moyamoya*, que da lugar a estenosis de vasos intracraneales.

- **Isquemia cerebral embólica.**

El mecanismo más común de infarto cerebral embólico en los pacientes con cáncer es el secundario a *endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB)* que se da, sobre todo, en pacientes con adenocarcinomas mucinosos de pulmón o gastrointestinales y linfomas, siendo la causa más frecuente de ictus sintomático en estos pacientes. Clínicamente se presenta con signos y síntomas neurológicos focales, siendo la afasia la forma más común de presentación. En tromboembolismos multifocales se da confusión y letargia. La encefalopatía progresiva se dará en pacientes con múltiples microinfartos. Las pruebas de neuroimagen muestran infartos cerebrales múltiples de distintos tamaños, algunos con componente hemorrágico.

Otra causa de infarto embólico es la embolización arterial por un *émbolo tumoral*, se da con mayor frecuencia en tumores sólidos de pulmón o corazón, o tras la cirugía de los mismos (figura 6).

Por otro lado, los *émbolos sépticos* son secundarios normalmente a infecciones pulmonares por *Aspergillus* o infecciones urinarias, gastrointestinales o de catéteres por *Cándida*. Ocurre comúnmente en pacientes inmunodeprimidos sobre todo con leucemia o sometidos a trasplante medular.

B. HEMORRÁGICOS

Las hemorragias cerebrales de los pacientes con tumores sólidos suelen estar asociadas al *sangrado de metástasis* (figura 7). El mecanismo de producción es multifactorial e incluye: necrosis tumoral rápida, ruptura de vasos neoformados o invasión vascular tumoral. Los tumores que más frecuentemente presentan metástasis parenquimatosas hemorrágicas son el melanoma, el coriocarcinoma, el cáncer papilar de tiroides, el cáncer de células renales, el hepatocarcinoma y el cáncer de pulmón. Generalmente en las pruebas de imagen se observará más edema y efecto masa de lo que cabría esperar con un simple hematoma y el edema vasogénico es persistente. Otra posible clave es la visualización de múltiples focos hemorrágicos en una masa o de una hemorragia irregular, además del realce tras el contraste en las hemorragias tumorales.

Las *hemorragias subdurales* pueden ser secundarias a coagulopatía (trombocitopenia por quimioterapia o por coagulación intravascular diseminada) (figura 8) o a invasión metastásica de la duramadre.

INFECCIONES CEREBRALES

Las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) representan una amenaza grave en los pacientes oncológicos. Los mecanismos fisiopatológicos que las producen dependen de factores del paciente

(comorbilidades previas), del tumor (disfunción de la inmunidad humoral o celular causada por el propio tumor) y de los procedimientos terapéuticos (inmunosupresión secundaria a quimioterapia y corticoides, alteración de barreras defensivas por radioterapia, antibioterapia o presencia de accesos venosos, catéteres de derivación intraventriculares o intradurales).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones del SNC pueden ser sutiles o pueden imitar otras complicaciones. La fiebre es el signo más frecuente en los procesos infecciosos, no obstante puede estar ausente en pacientes de edad avanzada, aquellos que se encuentran inmunodeprimidos y en relación al uso de antipiréticos.

Generalmente se presenta de dos formas: como un cuadro de meningitis/encefalitis con cefalea, meningismo y alteraciones sensoriales, o con síntomas focales que reflejan un proceso parenquimatoso cerebral localizado: absceso cerebral, leucoencefalopatía, lesiones vasculares y procesos tales como "encefalitis límbica" o síndromes tronco encefálicos.

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas seguidas de las fúngicas.

Las infecciones virales no son infrecuentes y suelen deberse a reactivación de una infección latente, sobre todo en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

Las infecciones parasitarias son muy raras pero hay que tenerlas en cuenta en los pacientes con una historia de exposición. Además de los microorganismos habituales causantes de complicaciones infecciosas del SNC en la población general, en pacientes con cáncer cobran especial importancia los *patógenos oportunistas*.

Epidemiológicamente los pacientes con leucemia o linfoma representan el grupo más numeroso de pacientes oncológicos con infecciones del SNC. La inmunodeficiencia de linfocitos B que ocurre en pacientes con neoplasias malignas hematológicas (leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple), aumenta el riesgo infecciones bacterianas encapsuladas, como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Por otro lado, en pacientes con déficit de linfocitos T (SIDA y terapias corticoesteroides crónicas), aumenta el riesgo de infección por una amplia variedad de hongos, virus y parásitos.

Existen patógenos que se relacionan específicamente con ciertos cánceres y tratamientos, por ejemplo, los pacientes tratados con rituximab, fludarabina, bortezomib y / o alemtuzumab forman un grupo de riesgo para infecciones virales o fúngicas del SNC.

• **Infecciones bacterianas.**

1. La *meningitis bacteriana* (figura [9](#) y [10](#)) puede no mostrar alteraciones en la neuroimagen, aunque también puede presentar algunos hallazgos radiológicos que junto a la sospecha clínica apoyaría el diagnóstico:

- Alteración de la señal o densidad normal del líquido cefalorraquídeo (LCR). En la TC presenta una densidad intermedia o alta, y en RM un valor de ADC bajo con aumento de señal en secuencias de difusión (DWI), lo que nos sugiere la presencia de material purulento en el mismo.
- La hidrocefalia puede ser una manifestación de meningitis causada por la alteración de la reabsorción del LCR o la infección intraventricular.
- Realce leptomeníngeo. El uso de corticosteroides reduce el realce meníngeo de contraste tanto en TC como en RM, mientras que el realce difuso imitando la infección meníngeo puede ser visible también en alteraciones de la barrera hemato-encefálica por meningitis neoplásicas, meningitis químicas, después de convulsiones o por punciones lumbares repetidas.
- Edema cerebral que se visualiza como hipodensidad de sustancia blanca difusa con efecto masa y una posible pérdida de la definición de la diferenciación corticosubcortical.
- Ependimitis que se manifiesta con realce difuso del epéndimo y/o edema de sustancia blanca periventricular.
- La oclusión de las arterias lenticuloestriadas y de pequeñas vasos penetrantes de la circulación posterior pueden asociarse con accidentes cerebrovasculares dentro de las primeras semanas

después de la infección activa que pueden progresar a abscesos cerebrales.

2. La *encefalitis* ([figura 10](#)) se presenta con inflamación, edema cerebral y realce mal definido en territorios sin una clara distribución arterial. Puede progresar a absceso piógeno, formando una masa con un realce en anillo fino y un centro no realzante que restringe la difusión (contenido proteináceo purulento). El borde de la lesión es hipointenso en T2.

• **Infecciones fúngicas.**

Las características de afectación del SNC de algunos patógenos son:

- *Aspergillus Fumigatus* ([figura 11](#)): Es el hongo más frecuentemente implicado en las infecciones del SNC en pacientes oncológicos. Lo más característico de este patógeno es la invasión vascular que da lugar a múltiples infartos hemorrágicos, pudiendo formar además abscesos cerebrales únicos o múltiples. La neutropenia prolongada de más de 10 días con recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$ es el factor de riesgo más importante. Estos pacientes de alto riesgo deben ser controlados mediante la medida serológica del antígeno de *galactomanano* (puede detectarse hasta una semana antes de la aparición de síntomas clínicos o de alteraciones). La diseminación hematógena desde un foco pulmonar es la vía más frecuente de infección. Las manifestaciones clínicas en caso de *aspergillus* son de un cuadro de instauración brusca y progresión rápida de alteración del nivel de conciencia y convulsiones. Los estudios de neuroimagen se caracterizan por poder presentar micro o macro abscesos, meningitis y alteraciones vasculares (infartos isquémicos, hemorragias subaracnoideas o aneurismas micóticos). La rotura de aneurismas micóticos ocasiona hemorragia cerebral parenquimatosa o hemorragia subaracnoidea.

- *Candida Albicans*: Da lugar a un cuadro de meningitis con encefalopatía difusa y progresiva.

- *Cryptococcus neoformans*: Causa más común de meningitis en pacientes con VIH y tratamiento corticoesteroideo crónico. Penetra vía respiratoria y se disemina al cerebro vía hematógena. Provoca meningitis, espacios perivasculares dilatados (pseudoquistes gelatinosos) y criptococomas focales.

• **Infecciones virales.**

La *meningitis viral* tiene hallazgos similares a la bacteriana pero la restricción de la difusión es inusual. Algunas de las patologías más características son:

- *Encefalitis herpética*. Tiene predilección por el sistema límbico, y en particular por el lóbulo temporal mesial, el giro cingular y la corteza insular. Normalmente la afectación es bilateral y asimétrica. Puede existir realce parcial mal definido de la lesión y restricción de la difusión secundaria a la respuesta citotóxica ([figura 12](#)).
- *Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*. Es una enfermedad desmielinizante de mal pronóstico, que se debe a la infección de los oligodendrocitos por el virus JC. Característicamente se da en pacientes con SIDA, aunque también se produce en asociación con la administración de anticuerpos monoclonales como el natalizumab (tratamiento de la esclerosis múltiple y de la enfermedad de Crohn), el efalizumab (tratamiento de la psoriasis), el rituximab (un anticuerpo anti-CD20) y el mofetil micofenolato. En pacientes con cáncer el virus puede reactivarse a causa del tratamiento y la inmunosupresión. Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad, alteraciones del habla y trastornos cognitivos. La TC cerebral muestra lesiones hipodensas

parcheadas de la sustancia blanca que se vuelven confluentes con la progresión de la enfermedad o crecen hasta formar una gran placa en la sustancia blanca. Estas lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, no ejercen efecto masa y no realzan tras la introducción de contraste. La localización más común son los lóbulos parietales, occipitales y el cuerpo calloso. El cerebelo y el troncoencéfalo son afectados ocasionalmente. En estadios tempranos las lesiones desmielinizantes pueden presentar restricción de la dwi en los bordes y en fases tardías puede haber restricción en el centro de las lesiones. En la espectroscopia las lesiones se caracterizan por un incremento de colina y lactato, disminución de N-acetil-aspartato y alteración variable de mioinositol. Al administrar contraste se puede observar un realce tenue y localizado en la periferia de las lesiones o un realce nodular intralesional intenso en pacientes con un *Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)* ([figura 13](#)).

- **Infección parasitaria.**

El *Toxoplasma gondii* es el parásito más común. Afecta sobre todo a pacientes receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Es una infección oportunista que se da en pacientes muy inmunodeprimidos con un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/mm. La clínica es muy variable. Los pacientes inmunocompetentes suelen estar asintomáticos mientras que los inmunodeprimidos frecuentemente presentan cefalea, que se puede acompañar de fiebre, síntomas neurológicos focales y epilepsia. Los hallazgos en neuroimagen son múltiples lesiones con predilección en los ganglios basales, tálamos y unión corticomedular. Las lesiones presentan un tamaño entre 1-3 cm, se acompañan de edema vasogénico y presentan realce heterogéneo en anillo o nodular. La dwi en la periferia puede estar disminuida por la existencia de hemorragia en la pared del absceso, mientras que en el centro la dwi está aumentada, características que nos ayudan para diferenciarlas de los abscesos piógenos.

TOXICIDAD IATROGÉNICA

Las células que se dañan son los oligodendrocitos, las neuronas y las células endoteliales.

A. DEBIDA A LA RADIOTERAPIA.

La radioterapia (RT), como la mayoría de los tratamientos empleados contra el cán-cer, posee una citotoxicidad no específica. Los mecanismos fisiopatológicos por los que la RT daña el SNC parecen implicar fundamentalmente procesos de daño vascular y desmielinización, tanto por daño directo como por la inflamación y alteración de la permeabilidad que provoca sobre la barrera hematoencefálica. Clínicamente, las complicaciones de la radiación se han clasificado, según el momento de su presentación, en tres grandes grupos: agudas, subagudas y tardías. Habitualmente los efectos agudos y subagudos suelen ser más leves y reversibles, y no están asociados normalmente con alteraciones en las pruebas de imagen, frente a los crónicos que son irreversibles y conllevan hallazgos radiológicos específicos.

Reacciones agudas

Suelen desarrollarse durante o inmediatamente después del tratamiento entre la primera y sexta semana. Son secundarias al efecto directo de la radiación sobre el sistema nervioso, fundamentalmente al daño en el endotelio vascular que provoca alteraciones en la barrera hematoencefálica (BHE). Poco frecuentes y reversibles.

En algunos pacientes que reciben altas dosis de radiación puede darse un cuadro de *encefalopatía aguda* en las primeras 24 horas. Clínicamente consiste en un cuadro transitorio de cefalea intensa, somnolencia, náuseas, vómitos, empeoramiento de los déficits neurológicos previos y fiebre. La causa parece ser el edema cerebral vasogénico secundario a la alteración de la permeabilidad de la BHE, presentándose con clínica de hipertensión intracraneal leve que suele revertir con esteroides (dexametasona). Las pruebas de imagen suelen ser normales.

Reacciones subagudas

parecen desde la tercera semana hasta el sexto mes. Se cree que son manifestaciones del edema, la desmielinización y el daño glial y también son reversibles en la mayoría de los casos.

Se manifiesta como un cuadro de *encefalopatía subaguda* con estupor, cefalea, empeoramiento de los signos focales, deterioro cognitivo, cambios de personalidad o la aparición de hipertensión endocraneal. La RM suele ser normal.

En niños pequeños sometidos a radioterapia holocraneal aparece un síndrome frecuente llamado *síndrome de somnolencia postradioterapia*. Se caracteriza por la presencia de una somnolencia extrema acompañada en ocasiones por síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos, papiledema) y fiebre. Las imágenes de RM pueden mostrar hiperintensidades inespecíficas en la sustancia blanca que reflejan la desmielinización subyacente.

Reacciones tardías

Son las complicaciones más frecuentes y aparecen a partir del sexto mes. Su aparición depende de varios factores asociados tanto al tratamiento (dosis acumulativa, tamaño y cronograma de la fracción de radiación, tamaño del campo de radiación y tratamiento concomitante con quimioterapia), como a las características del paciente (edad, factores de riesgo vascular, y características del tumor).

- **Radionecrosis focal.**

Presenta una incidencia del 5-24%. Suele presentarse en la localización del tumor previo, afectando a la zona de edema vasogénico perilesional que parece ser más vulnerable a la radiación. La necrosis por radiación puede ocurrir tanto en el cerebro como en la médula espinal, afectándose en el cerebro principalmente la sustancia blanca. Puede aparecer a partir del sexto mes hasta los 3 años tras haber recibido la radioterapia, momento en el que la recidiva-recurrencia tumoral es más frecuente.

Corresponde a una respuesta inflamatoria crónica secundaria al daño endotelial producida por la radioterapia lo que produce hipoxia, sobreexpresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y aumento de la permeabilidad vascular.

Su clínica es inespecífica, frecuentemente con cefalea y manifestaciones de lesión ocupante de espacio: déficits neurológicos focales, signos de hipertensión intracraneal, convulsiones y deterioro cognitivo. Existen casos subclínicos e incluso asintomáticos.

Los hallazgos radiológicos morfológicos son inespecíficos, indistinguibles de la recurrencia tumoral. La RM muestra una lesión con efecto masa, con realce periférico fino de márgenes mal definidos, extenso edema perilesional y, en ocasiones con un patrón típico de “*pompas de jabón*” o “*queso suizo*”. Las secuencias de RM funcionales pueden ayudarnos a distinguirlas. En la espectroscopia, la recurrencia tumoral suele mostrar elevación de los índices colina/creatina y colina/N-acetil-aspartato (NAA). La secuencia de perfusión es la mejor forma de distinguirla de la recidiva, ya que el volumen sanguíneo cerebral (VSC) relativo estaría disminuido (vascularización deficitaria) y aumentado en la recidiva (angiogénesis tumoral). Los valores máximos del coeficiente de difusión aparente (ADC) son menores en la recurrencia tumoral que en la necrosis, dado que la difusión de los protones en el agua es mayor en la radionecrosis.

Los estudios PET con glucosa marcada, suelen mostrar imágenes hipermetabólicas en la recurrencia tumoral, al contrario de lo que sucede en la radionecrosis.

Sin embargo ninguna de estas pruebas es definitiva y en ocasiones únicamente la biopsia cerebral consigue aportar un diagnóstico definitivo. Los hallazgos histológicos muestran una necrosis coagulativa y desmielinización que afecta fundamentalmente a la sustancia blanca cerebral, producida como consecuencia de la necrosis fibrinoide de los vasos.

En ocasiones se pueden observar lesiones quísticas parenquimatosas que representan etapas tardías de la necrosis tisular. Son frecuentes en pacientes con carcinoma nasofaríngeo tratado con radioterapia. Tiene la apariencia de un quiste simple (señal homogénea hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y ausencia o mínimo realce).

- **Microangiopatía mineralizante con calcificación distrófica.**

La microangiopatía mineralizante consiste en calcificación distrófica de las paredes de las arteriolas precapilares, capilares, vénulas y las arterias lenticuloestriadas. Normalmente aparece tras el tratamiento con radioterapia, sola o combinada, con metotrexato intratecal. Esta complicación ocurre con más frecuencia en niños menores de 10 años y especialmente menores de 5 años. Puede coexistir con la leucoencefalopatía difusa necrotizante.

Se puede presentar de forma asintomática como hallazgo radiológico de calcificaciones puntiformes en los ganglios basales (zona más común), núcleo dentado y en la unión córtico-subcortical.

- **Atrofia difusa y deterioro intelectual.**

En los estudios por imagen se puede observar atrofia cerebral y lesiones en la sustancia blanca periventricular poco específicas. Esta complicación se asocia especialmente a la irradiación holocraneal y su incidencia es mucho menor cuando se usa radioterapia focal. Desde el punto de vista radiológico puede aparecer desde un sutil aumento generalizado de la profundidad de los surcos hasta una franca atrofia difusa, con aumento del tamaño ventricular.

- **Leucoencefalopatía difusa.**

En paciente que han recibido alguna vez radioterapia encefálica es muy frecuente encontrarnos alteraciones en la sustancia blanca profunda. La afectación es mayor si se da además quimioterapia. En la TC se visualizan hipodensidades focales o difusas en la sustancia blanca, y en las secuencias de RM potenciadas en T2-FLAIR se aprecian hiperintensidades simétricas y confluentes que no realzan. También se pueden ver microsangrados por el daño endotelial. El daño es irreversible y acumulativo. Se presenta clásicamente como un deterioro cognitivo progresivo que es debido al daño de los oligodendrocitos. En algunos pacientes con clínica más severa, puede llegar a producir demencia, alteraciones de la marcha e incontinencia urinaria. El mecanismo fisiopatológico parece ser debido a la lesión de oligodendrocitos y de células madre localizadas en el hipocampo y paredes de los ventrículos ([figura 14](#)).

- **Leucoencefalopatía difusa necrotizante**

Complicación grave y tardía que ocurre tras la RT, la administración de metotrexato intratecal o a dosis altas sistémicas, o lo más corriente, el uso combinado de ambos.

La anatomía patológica corresponde a múltiples focos de desmielinización, tumefacción axonal y necrosis de coagulación en la sustancia blanca, con microangiopatía asociada en grado variable. Esta

afectación puede ser estable, regresar o progresar a radionecrosis.

Clínicamente se presenta en forma subaguda como empeoramiento de las funciones intelectuales y cambios de personalidad, a lo que se siguen trastornos del lenguaje y la marcha, pérdida de control de esfínteres, espasticidad, coma y convulsiones.

La TC demuestra lesiones hipodensas en placa que pueden captar contraste y posteriormente calcificaciones subcorticales y dilatación ventricular.

No hay terapia efectiva, aunque a veces la suspensión del tratamiento intratecal, si el paciente aún lo estaba recibiendo, consigue la estabilización o mejoría parcial del cuadro.

- **Neoplasias inducidas por radioterapia**

Hay evidencia sustancial de que la radioterapia puede inducir tumores del sistema nervioso, principalmente *meningiomas*, *astrocitomas*, *sarcomas* y *tumores derivados de las vainas nerviosas*. La mayoría de los astrocitomas son de alto grado y ocurren con una latencia de 5 a 25 años, los meningiomas benignos habitualmente tienen una latencia promedio de 20 años y los de tipo maligno de 6 años.

El riesgo de esta complicación es mayor con dosis elevadas de RT y si el tratamiento se emplea a edades tempranas. Existen una serie de criterios para establecer que la causa de un determinado tumor es radiogénica: el tumor debe encontrarse dentro de la zona que fue irradiada, debe ser diferente del tumor que se trató originalmente, debe haber un período de latencia antes de su aparición y debe ocurrir en pacientes que no tengan riesgo genético de desarrollar dicho tumor.

- **Síndrome SMART (Stroke-like migraine attacks after radiation therapy)**

Se presenta años después de la RT con episodios prolongados y recurrentes de ataques similares a infartos cerebrales y disfunción neurológica, reversibles, que pueden asociar cefalea con o sin aura. Ocasionalmente los pacientes pueden presentar epilepsia.

En la RM los hallazgos característicos son un realce giral prominente y transitorio, pudiendo también visualizarse engrosamiento de la cortical con /sin dwi restringida. En la secuencia T2* pueden verse múltiples focos de microhemorragia. Típicamente el cuadro es reversible en varias semanas ([figura 15](#)).

- **Pseudoprogresión**

En los gliomas de alto grado, un porcentaje elevado de casos (20-30%) presenta un aumento de la captación de contraste y aumento de tamaño de la lesión en la RM después de completar la fase de quimiorradioterapia sin que exista aumento de la actividad tumoral. Este fenómeno, llamado pseudoprogresión, es debido a cambios inflamatorios e incremento de la permeabilidad vascular secundaria a la irradiación. El porcentaje de pseudoprogresión aumenta en pacientes con terapia combinada de radioterapia-Temozolamida respecto al tratamiento aislado de radioterapia. Este fenómeno suele suceder en los tres primeros meses aunque puede ocurrir desde las primeras semanas hasta seis meses después del tratamiento. Es transitoria. Es una situación compleja en la que es difícil realizar un diagnóstico definitivo de progresión tumoral. A nivel práctico, se recomienda continuar con tratamiento con 1 o 2 ciclos más de Temozolamida secuencial y repetir la RM cada 2-4 meses.

La mayoría de los pacientes están asintomáticos.

Los hallazgos de imagen son similares que en la radionecrosis focal, por lo que las secuencias funcionales nos pueden ayudar en distinguirlas ya que en la pseudoprogresión el VSC estaría disminuido la ERM mostraría una disminución del Colina, una ratio Colina/N-AcetilAspartato = 1,4, aumento de lípidos. El ADC estaría aumentado.

DEBIDA A QUIMIOTERAPIA

En comparación con las complicaciones del SNC relacionados con la radiación, los síndromes neurotóxicos tras quimioterapia sistémica o local (intratecal) no están tan bien caracterizados y no siempre se correlaciona con hallazgos anormales en la neuroimagen.

Existen factores bien conocidos que aumentan el riesgo de complicaciones: dosis escalada, combinación de fármacos frente a la monoterapia, altas dosis de quimioterapia con trasplante de células madre y la irradiación del cerebro, con quimioterapia después de la RT. Los citostáticos asociados con mayor frecuencia con toxicidad del SNC son metotrexato (MTX), citarabina (Ara-C) e ifosfamida.

- **Encefalopatías agudas y crónicas.**

Las encefalopatías agudas se asocian con protocolos quimioterápicos donde se incluyen el MTX y la ifosfamida, siendo raros en otros. Las subagudas ocurren tras la administración de MTX o cisplatino. Tanto las agudas como las subagudas son reversibles. Sin embargo, la encefalopatía crónica es frecuentemente irreversible. Se da con MTX y poliquimioterapias (CHOP). El principal riesgo con MTX es la asociación con RT holocraneal.

- **Síndrome cerebeloso.**

La aparición de dicho síndrome se da en pacientes tratados con altas dosis de Ara-C, frecuentemente utilizados en leucemias mieloides agudas y linfoma. Clínicamente se caracteriza por la aparición aguda de ataxia, disartria y nistagmo. Aunque suelen recuperarse tras la interrupción del fármaco, algunos pacientes pueden presentar disfunción cerebelosa permanente. La neuroimagen inicialmente puede ser normal, apreciándose atrofia cerebelosa meses después del tratamiento.

- **Leucoencefalopatía.**

Los agentes quimioterápicos más propensos a presentar leucoencefalopatía son: MTX (el más frecuente), vincristina, Ara-C, carmofur, talidomida, misonidazol, ifosfamida, carmustina y fludarabina. Puede ser asintomática o presentarse con déficits neurocognitivos, incluyendo el deterioro en la atención, la memoria y la disfunción ejecutiva. Otros síntomas son espasticidad, ataxia de la marcha e incontinencia urinaria.

En RM incluyen en secuencias T2 hiperintensidades simétricas de la sustancia blanca periventricular, con preservación de la sustancia blanca subcortical. La presencia de realce postcontraste de estas zonas se asocia con formas más severas de leucoencefalopatía y de leucoencefalopatía difusa necrotizante ([figura 16](#)).

- **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES).**

Suele aparecer varias semanas después del inicio de la quimioterapia. Los fármacos que mas frecuente lo dan son el cisplatino, el interferón, la eritropoyetina, el tacrolimus, la ciclosporina, la azatioprina y la L-Asparaginasa.

La RM muestra hiperintensidad corticosubcortical en T2 predominantemente en territorio posterior a nivel de los lóbulos occipitales y parietales aunque también puede verse en territorio anterior sobre todo en territorios frontera.

Clínicamente se acompaña de alteraciones neurológicas que van desde dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones, pérdida de la visión, incluso pérdida de conocimiento.

El mecanismo está relacionado con un estado de hiperperfusión, secundario al daño en la BHE y la extravasación de fluido sanguíneo que contiene macromoléculas, lo que da lugar a un edema vasogénico cortical o subcortical reversible. Si se deja evolucionar y no se trata, puede producirse edema citotóxico con secuelas, como la epilepsia. Tras suspender el tratamiento se resuelve espontáneamente ([figura 17](#)).

Imágenes en esta sección:

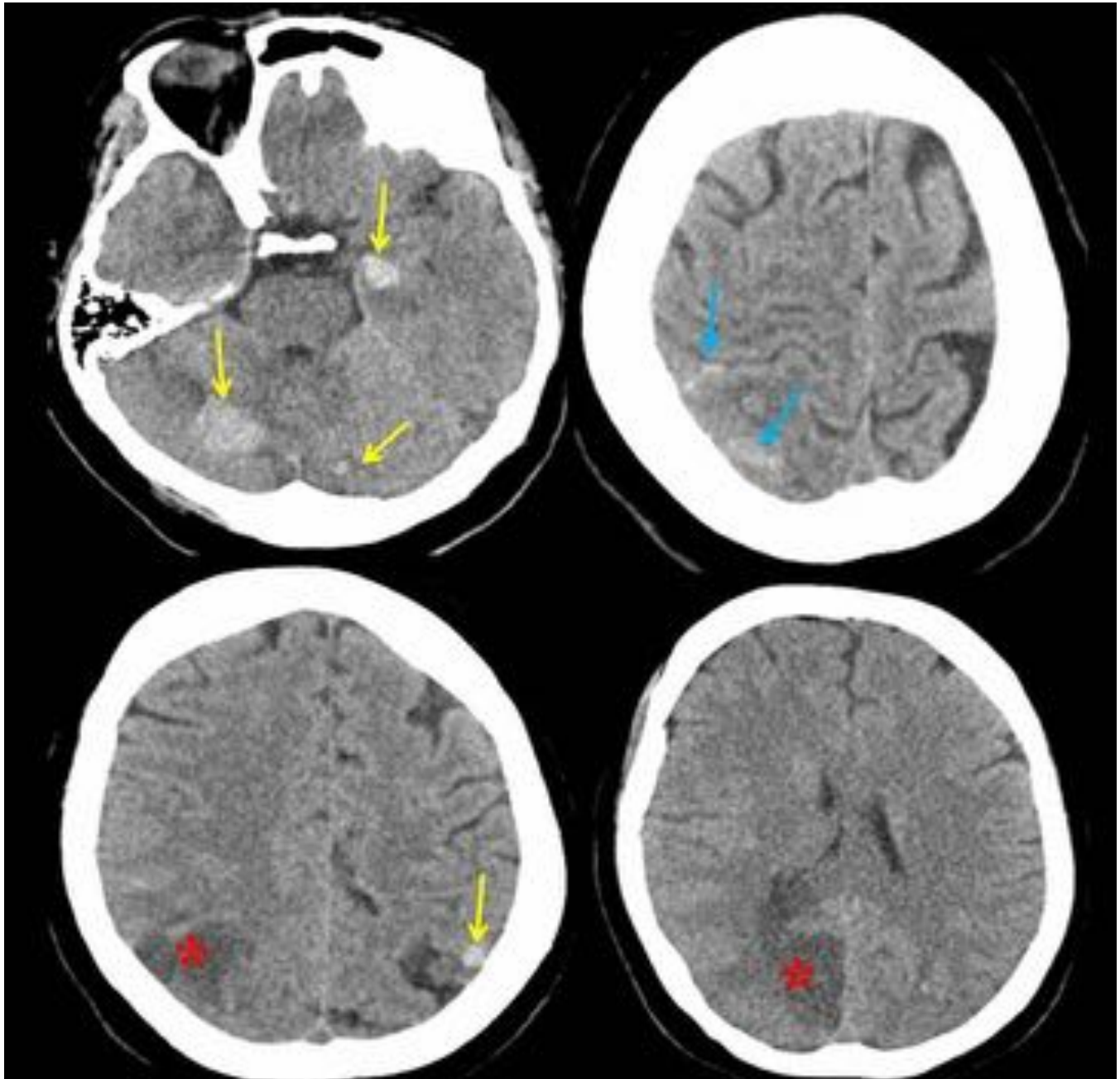


Fig. 1: Coagulación intravascular diseminada (CID). Mujer de 47 años diagnosticada de leucemia aguda promielocítica (LAM3) con desorientación y somnolencia. TC simple de cráneo. Múltiples lesiones hiperdensas, corticales y subcorticales (flechas amarillas) secundarias a hemorragias parenquimatosas que asocia componente de hemorragia subaracnoidea (flechas azules). Lesiones hipodensas cortico-subcorticales con efecto masa y borramiento de surcos debidas a infartos isquémicos (*).

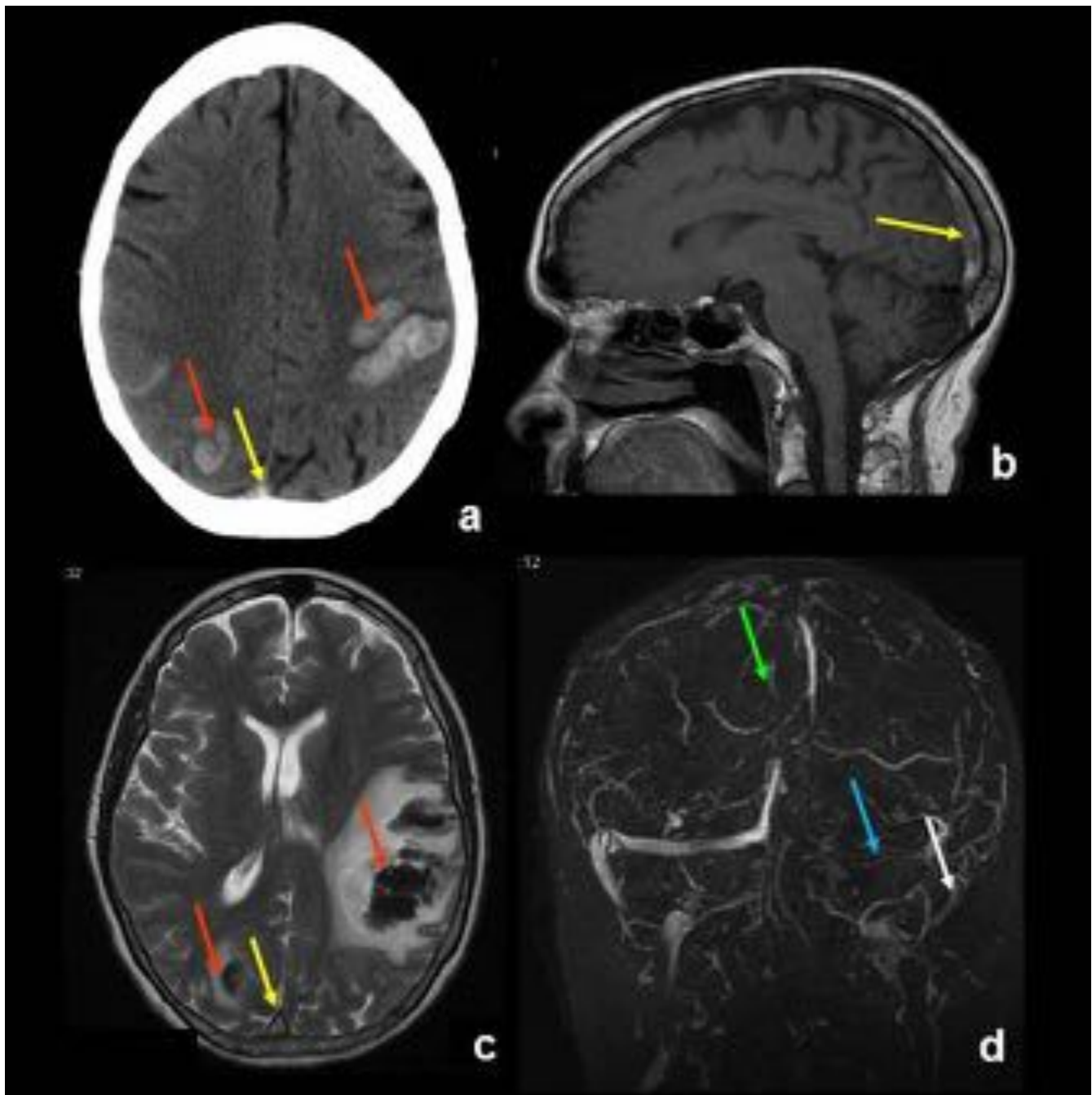


Fig. 2: Trombosis de senos venosos . Mujer con hemiplejía derecha y cefalea. Tc simple de cráneo (a). Hemorragias parenquimatosas agudas bilaterales (flechas rojas) y trombosis del seno longitudinal superior (flecha amarilla). RM sagital FSE T1 (b), axial FSE T2 (c) y VenoRM 2D TOF (d) con trombosis de los senos longitudinal superior (flechas amarillas y verde), transverso(flecha azul) y sigmoideo izquierdo (flecha blanca) y hemorragias parenquimatosas (flechas rojas).

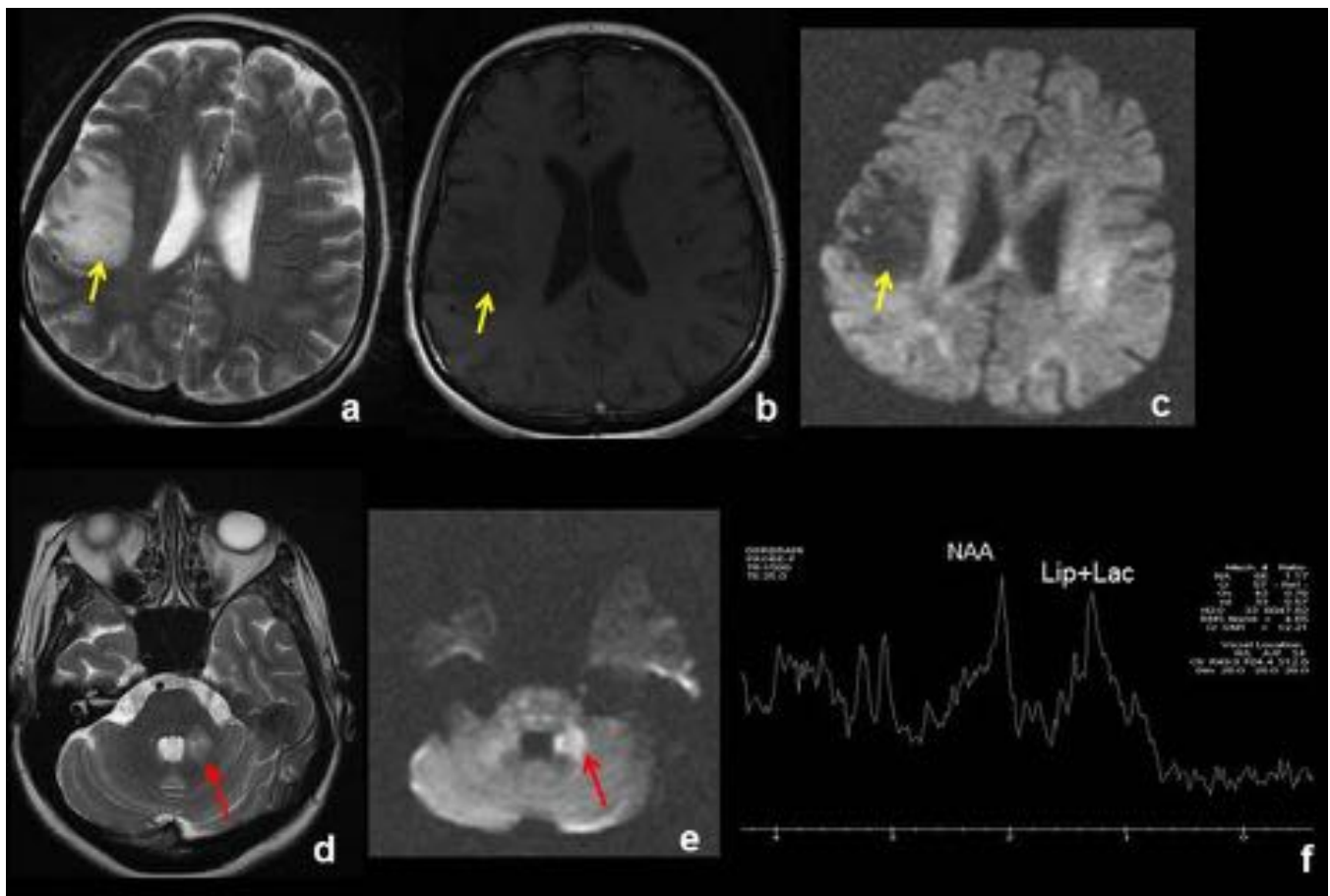


Fig. 3: Linfoma cerebral intravascular. Edema de la sustancia blanca subcortical frontoparietal derecha y engrosamiento cortical, hiperintenso en T2 (a), sin realce postcontraste (b) y con difusión aumentada (c). En la espectroscopia univoxel localizada en esta lesión (f), disminución del NAA y aumento del lípidos y lactato. Infarto isquémico de localización atípica en el pedúnculo cerebeloso medio izquierda (flecha roja) hiperintenso en T2 (d) y con difusión restringida (e).

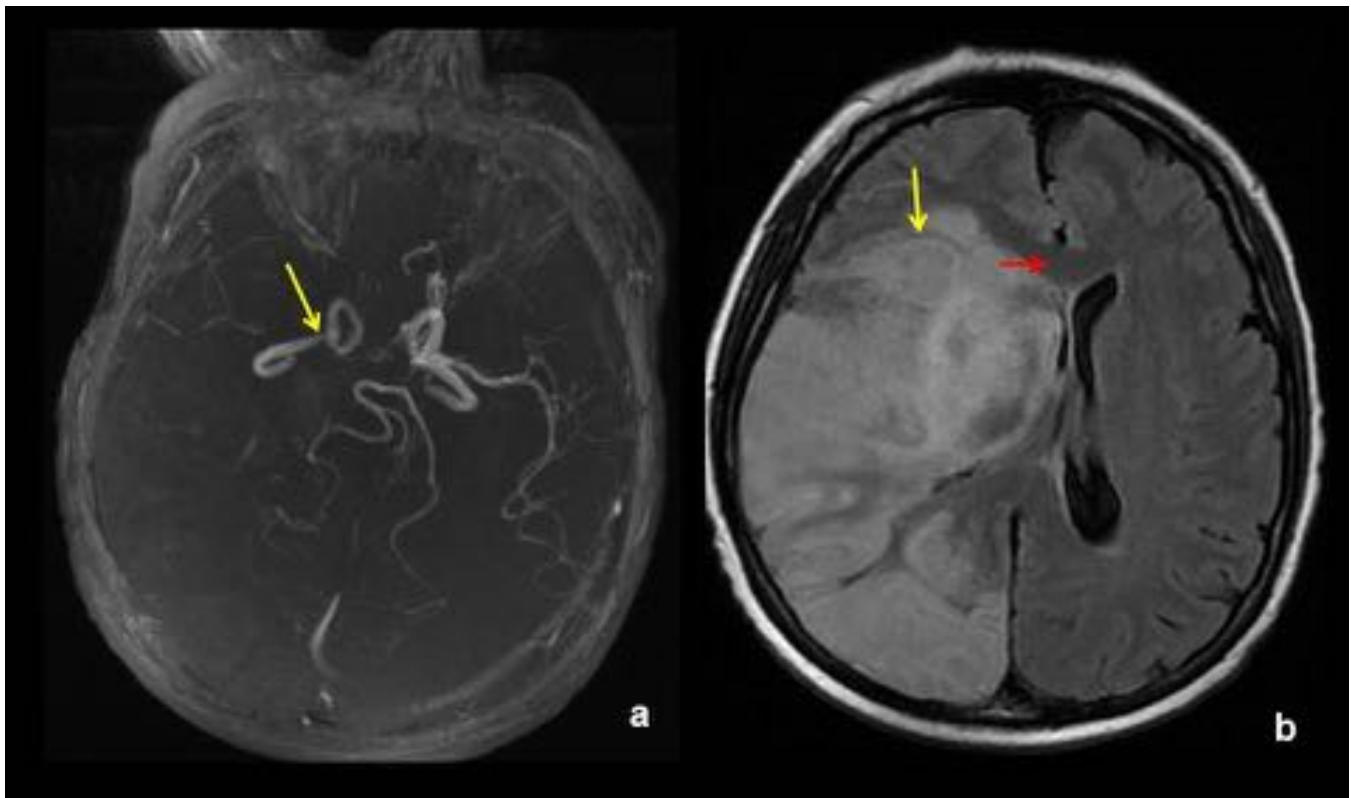


Fig. 4: Trombosis de la ACM derecha. Mujer de 48 años con cáncer de mama en tratamiento con QT. Ictus agudo isquémico maligno de la ACM y ACP derecha con edema citotóxico hiperintenso en FLAIR (b) e importante efecto masa que asocia hernia subfalcina (flecha roja). En la secuencia de AngioRM 3D-TOF de polígono de Willis (a) se observa una amputación en el segmento M1 de la ACM derecha.

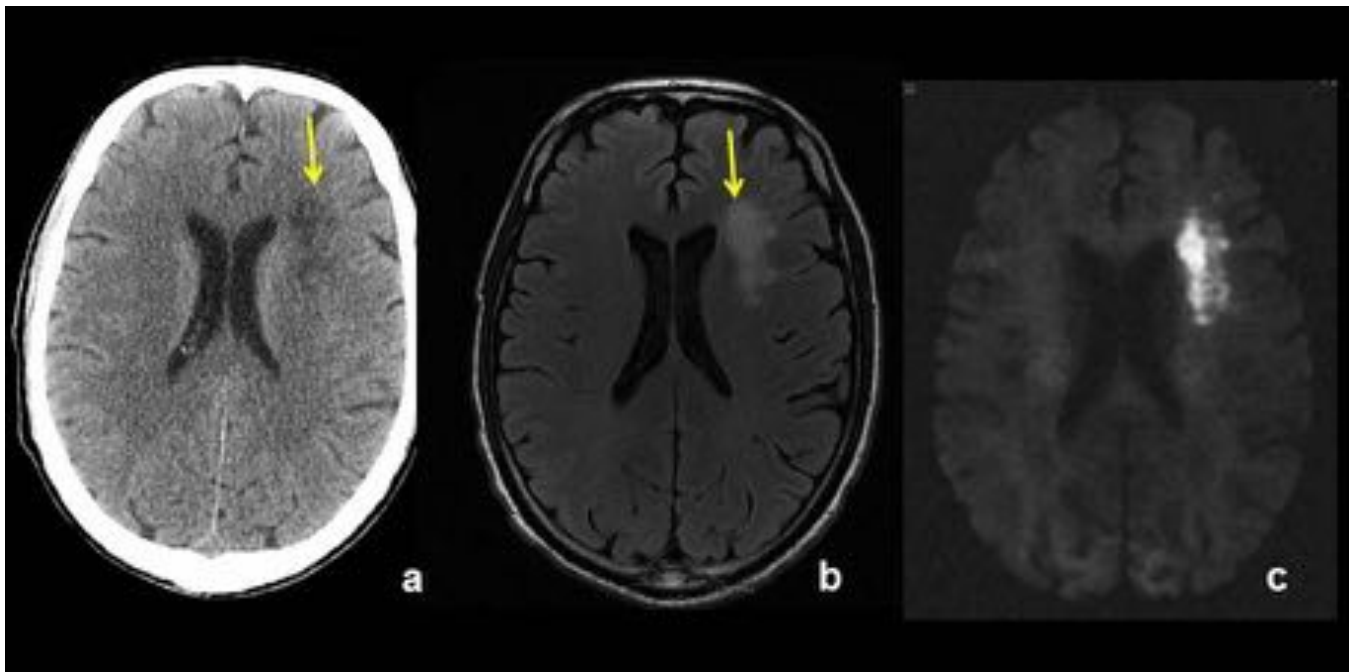


Fig. 5: Microangiopatía trombótica secundaria al tratamiento. Paciente con leucemia aguda tratado con ARA-C a altas dosis. Somnolencia, pérdida de memoria y afasia. En TC craneal simple (a): lesión

hipodensa en la sustancia blanca en centro semioval frontal izquierdo. En secuencias FLAIR de RM es hiperintensa (b) y asocia restricción de la difusión (c).

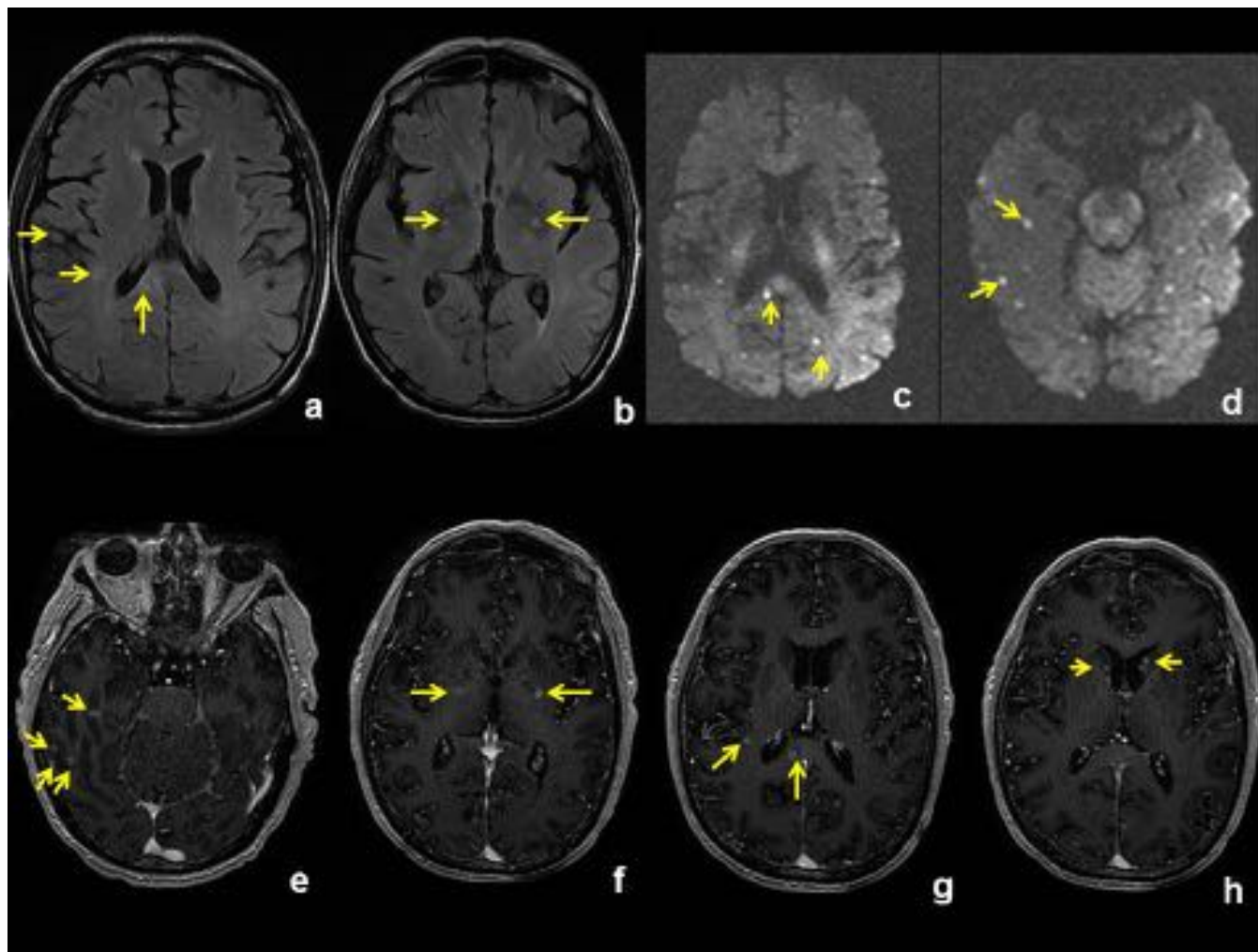


Fig. 6: Embolismos tumorales múltiples. Paciente con cáncer microcítico de pulmón metastásico. Cuadro de desconexión del medio con espasmos, rigidez y desorientación. Múltiples lesiones focales hiperintensas milimétricas bilaterales en FLAIR (a y b), con difusión restringida (c y d) y que realzan con contraste (e,f,g,h).

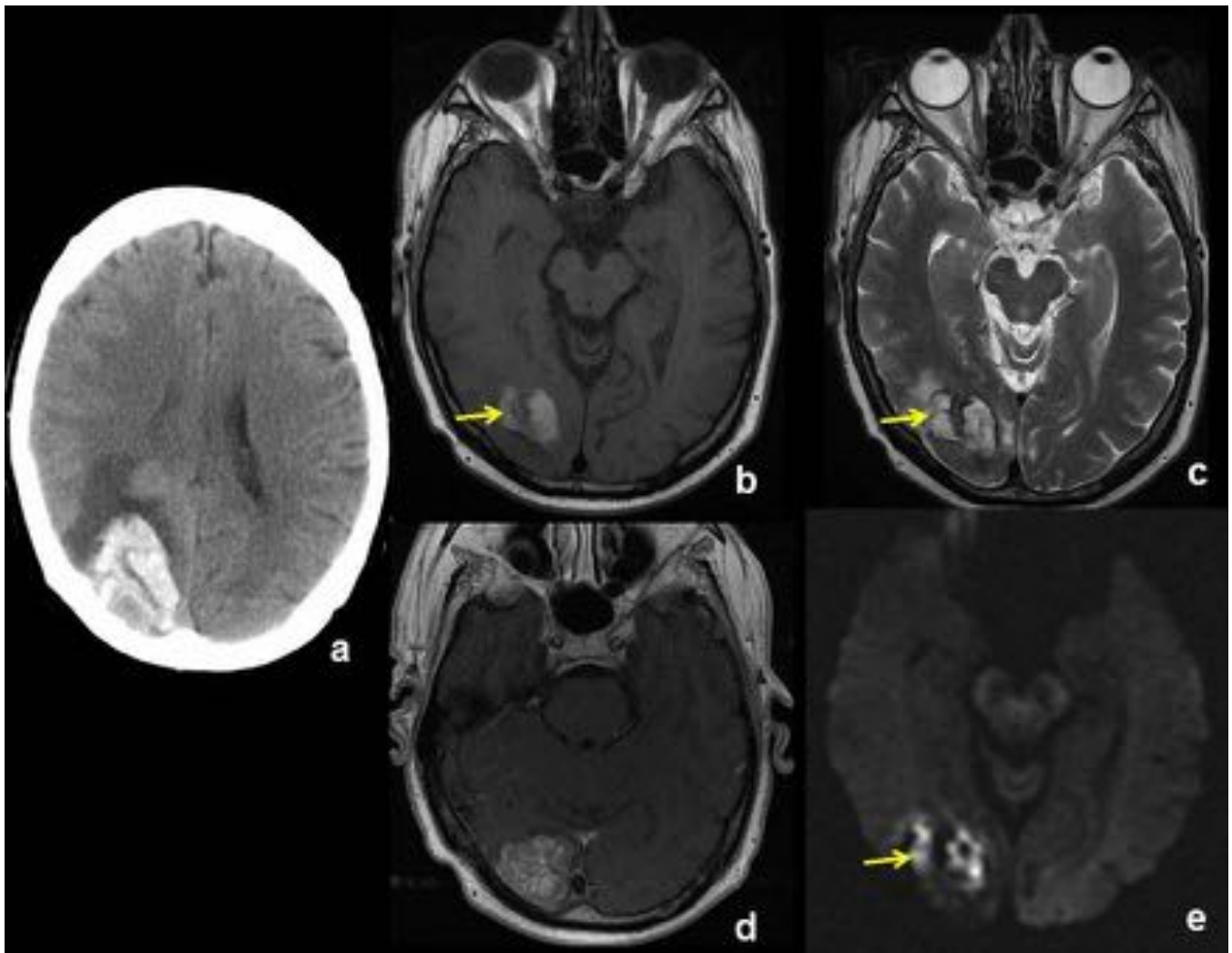


Fig. 7: Metástasis hemorrágica única. Paciente con cáncer de pulmón estadio IV. Lesión metastásica hemorrágica occipital hiperdensa en TC simple (a), hiperintensa en T1(b) y T2 (c) (estado subagudo tardío) con realce nodular en secuencias T1 postcontraste (d) y difusión mixta (e). Edema vasogénico en el parénquima cerebral adyacente.

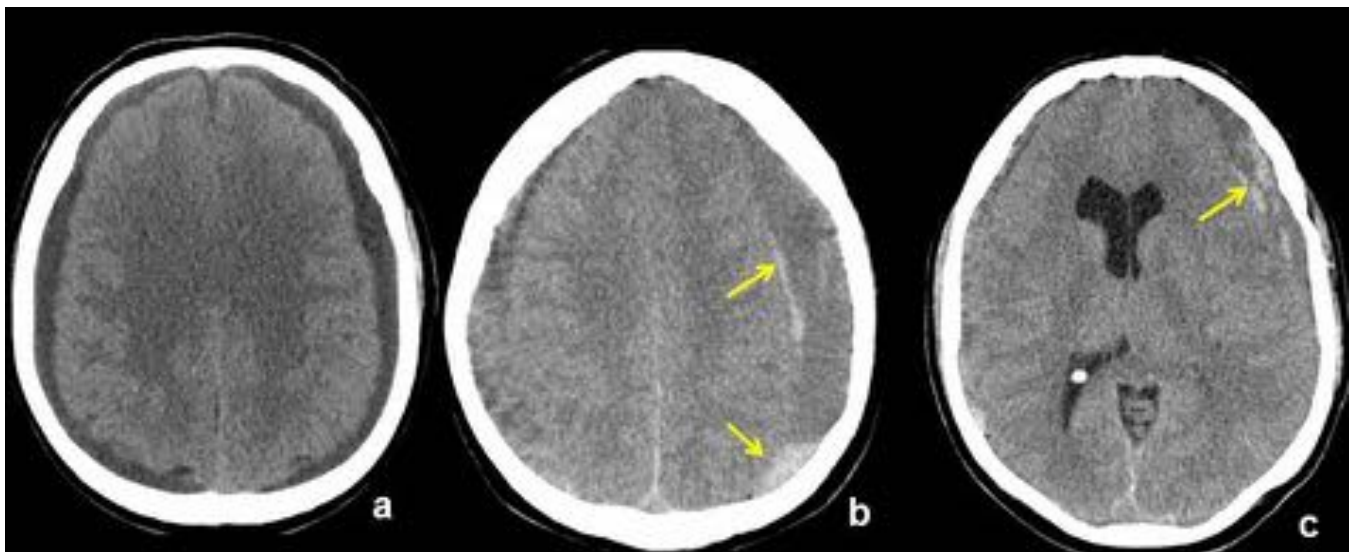


Fig. 8: Hematomas subdurales. Paciente con leucemia aguda y aplasia medular que consulta por cefalea y vómitos. TC simple. Hematomas supratentoriales crónicos con focos de sangrado agudo (flechas) por trombopenia.

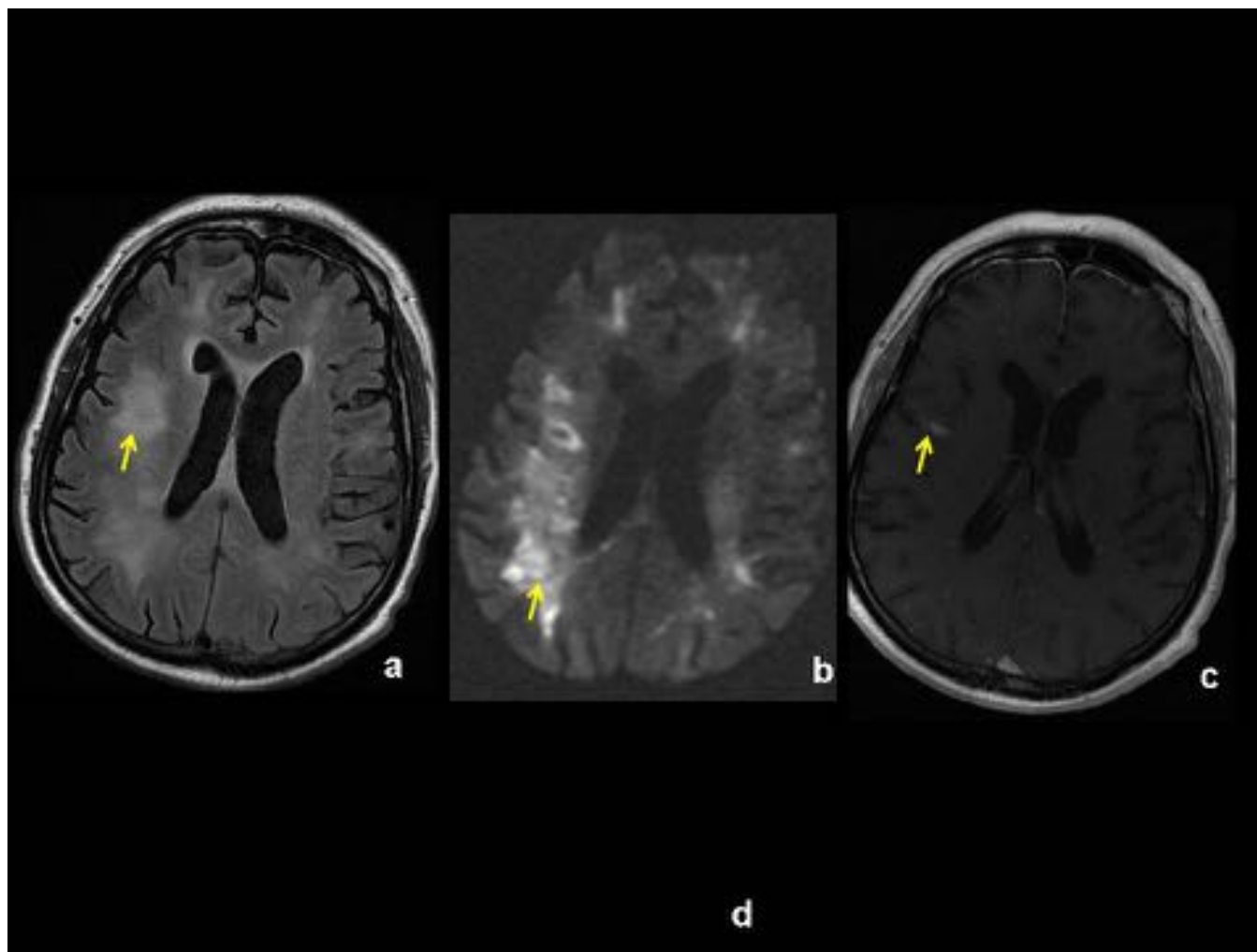


Fig. 9: Meningitis por Escherichia Coli y leucoencefalopatía isquémica secundaria a vasculitis de pequeño vaso infecciosa. Afectación de sustancia blanca extensa hiperintensa en FLAIR (a) con difusión restringida (b). Tras el contraste se aprecian realces lineales en el trayecto de los vasos corticales (c).

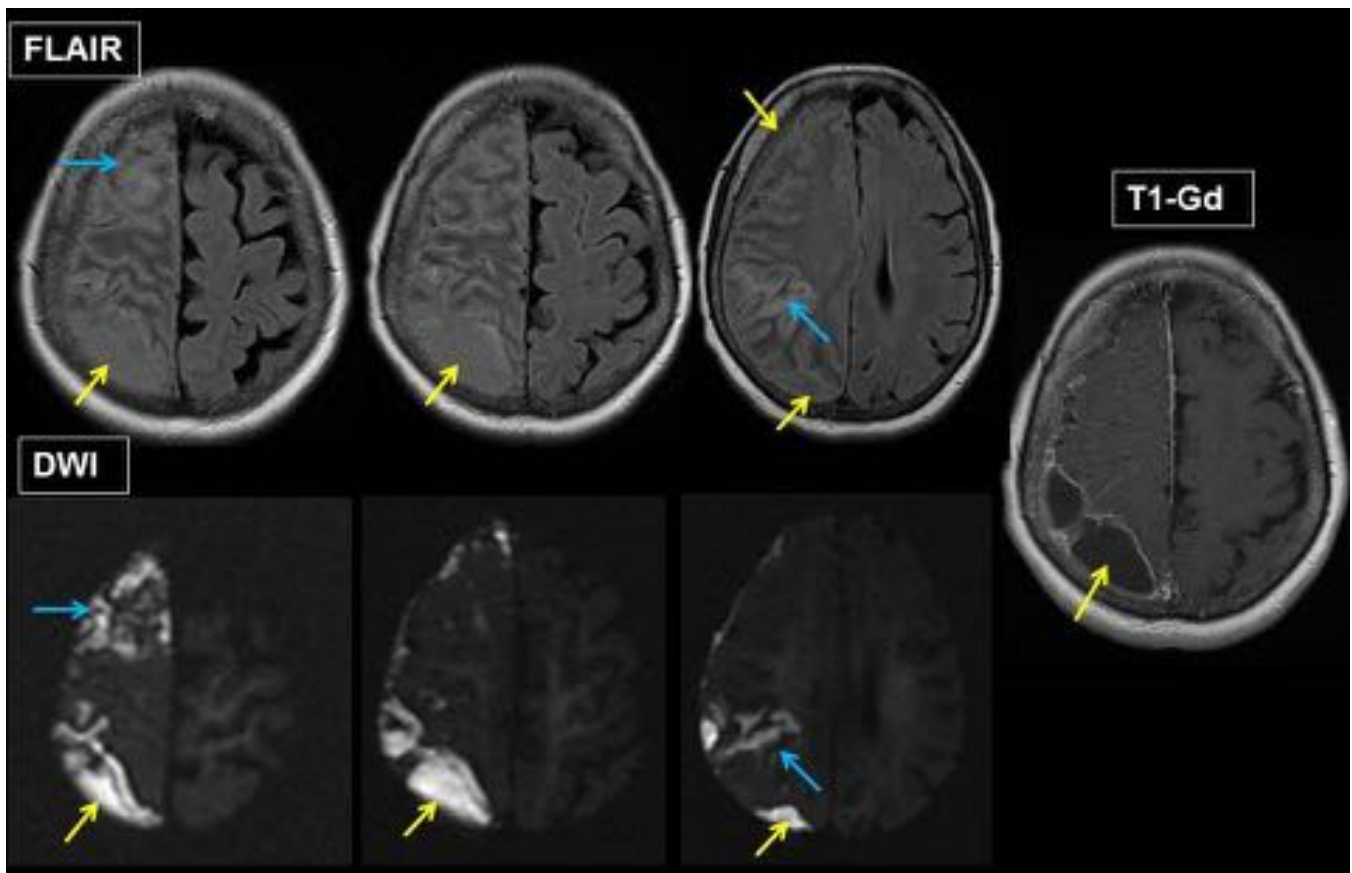


Fig. 10: Meningoencefalitis bacteriana. Empiomas subdurales en la convexidad superior del lóbulo parietal y frontal derecho (flechas amarillas) hiperintensos en FLAIR, con difusión restringida y realce periférico fino. Además se aprecia una afectación corticosubcortical parcheada del hemisferio cerebral derecho hiperintensa en secuencias T2 con dwi restringida que correspondían a infartos por vasculitis o encefalitis (flechas azules).

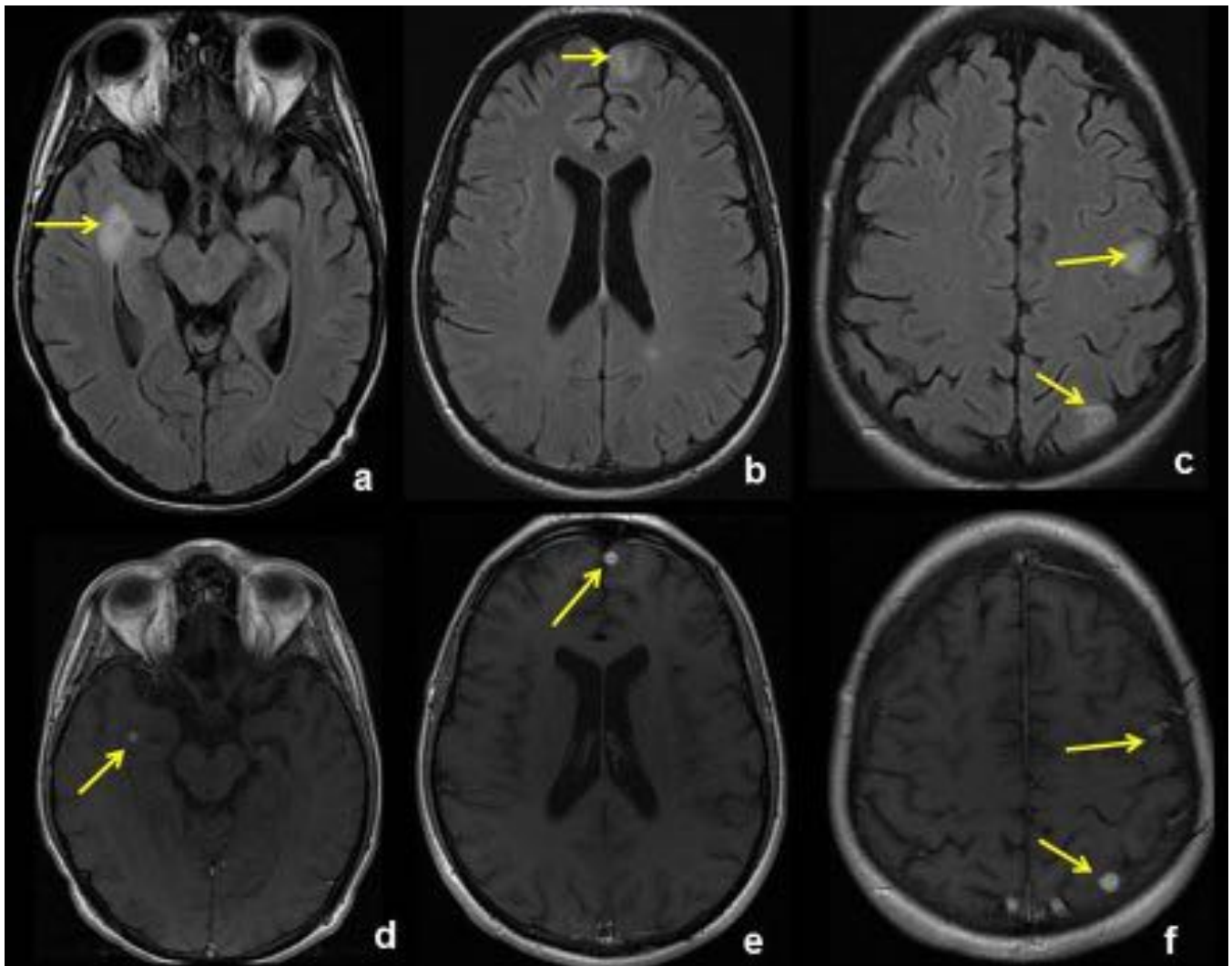


Fig. 11: Aspergilosis cerebral. Paciente trasplantado con aspergilosis pulmonar y hepatoesplénica que presenta somnolencia. En RM craneal se aprecian múltiples lesiones focales parenquimatosas hiperintensas en FLAIR (a,b,c) con realce homogéneo tras el contraste (d, e, f).

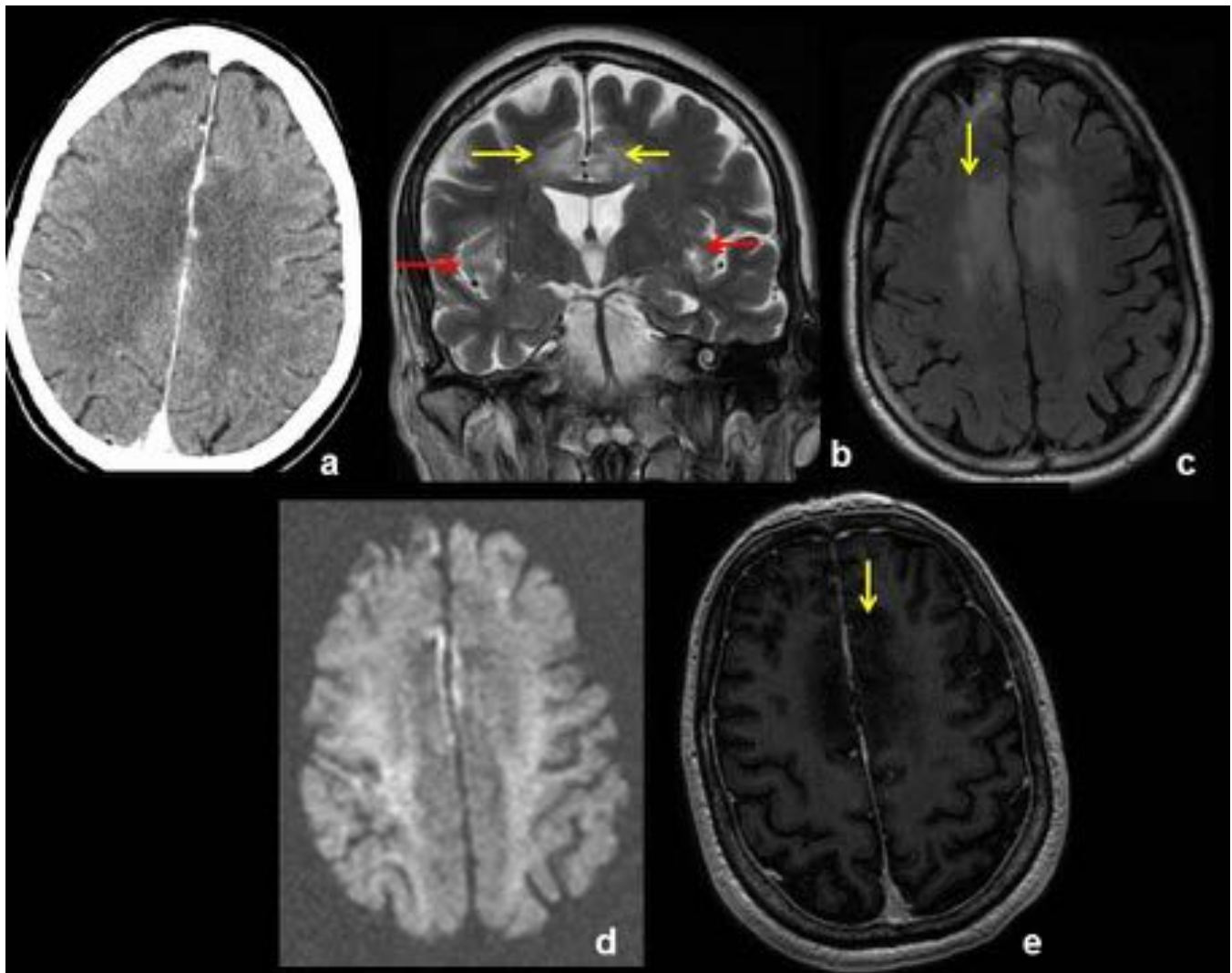


Fig. 12: Encefalitis herpética bilateral. Afectación corticosubcortical de las circunvoluciones del cíngulo y de ínsulas. En TC con contraste (a) es hipodensa. En RM es hiperintensa en T2 (b) y FLAIR (c), con restricción de la difusión focal (d) y sin realce tras el contraste (e).

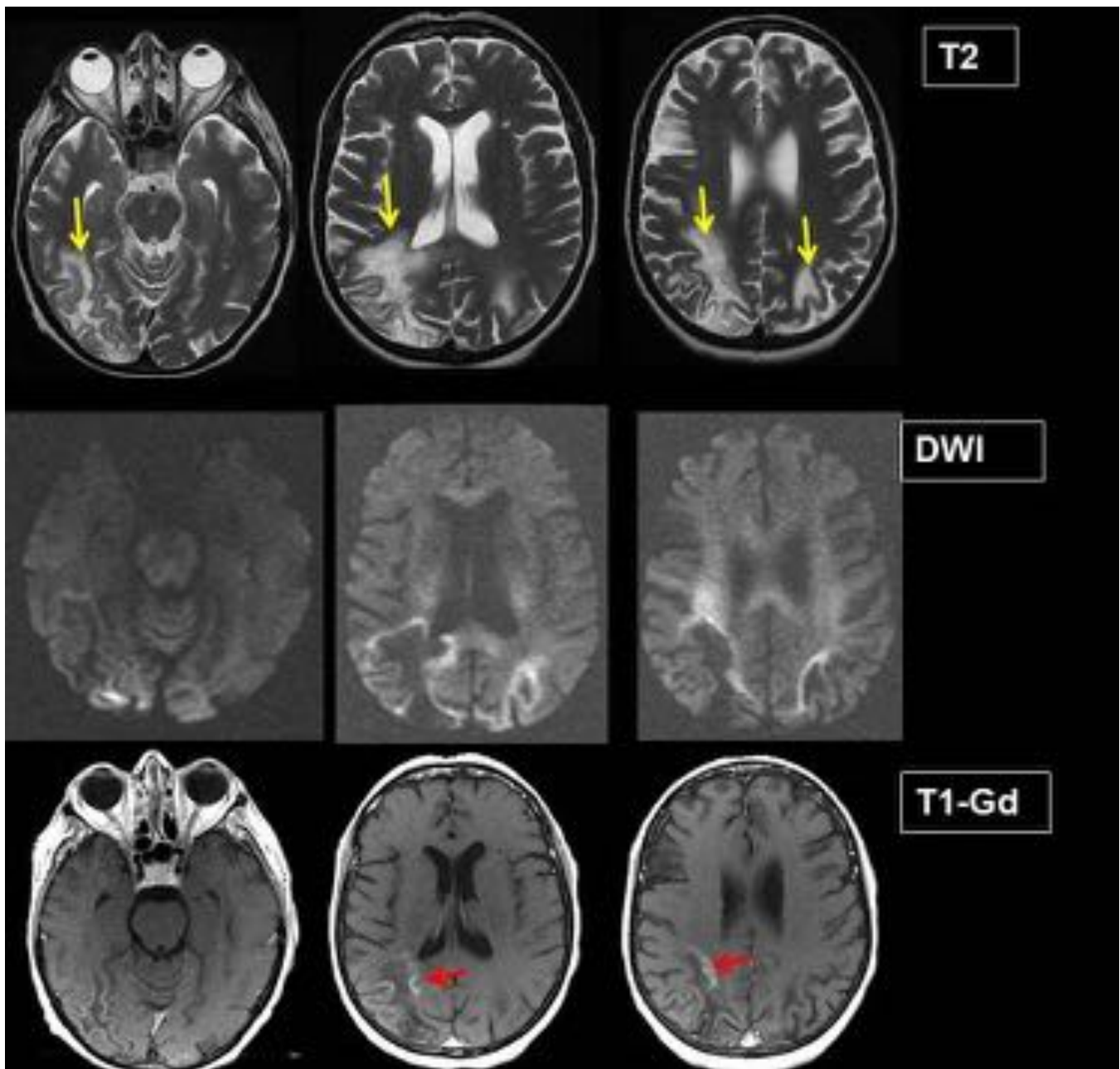


Fig. 13: Leucoencefalopatía multifocal progresiva y síndrome de respuesta inflamatoria inmune. Paciente con LLC refractaria en tratamiento con anticuerpo monoclonal (IgG1) (“Ofatumumab”) y deterioro neurológico. Afectación multifocal asimétrica de la sustancia blanca parietooccipital derecha y parietal izquierda, hiperintensas en secuencias T2 (flechas amarillas), restricción de la difusión periférica lineal y realce mal definido periférico de la afectación derecha (flechas rojas).

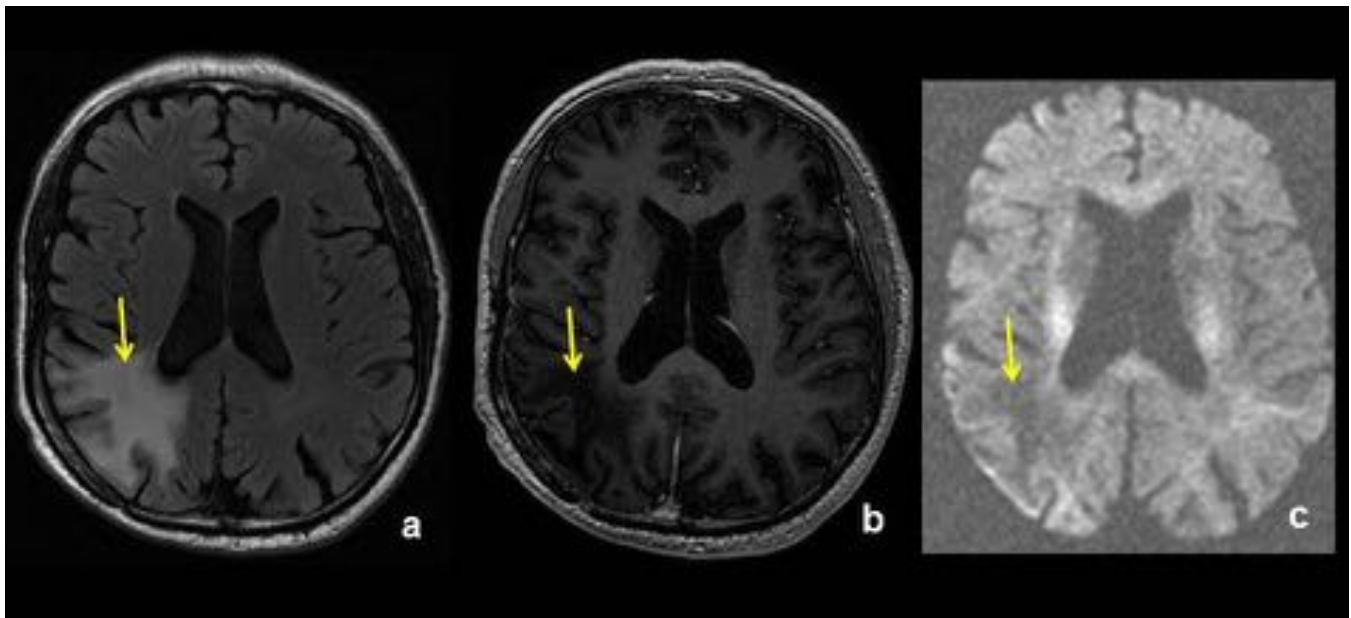


Fig. 14: Leucoencefalopatía secundaria a radioterapia. Paciente con astrocitoma temporoparietal derecho tratado con cirugía, QT y RT. Edema de la sustancia blanca subcortical parietal derecha, hiperintensa en FLAIR (a), sin realce tras el contraste (b) y con difusión facilitada (c).

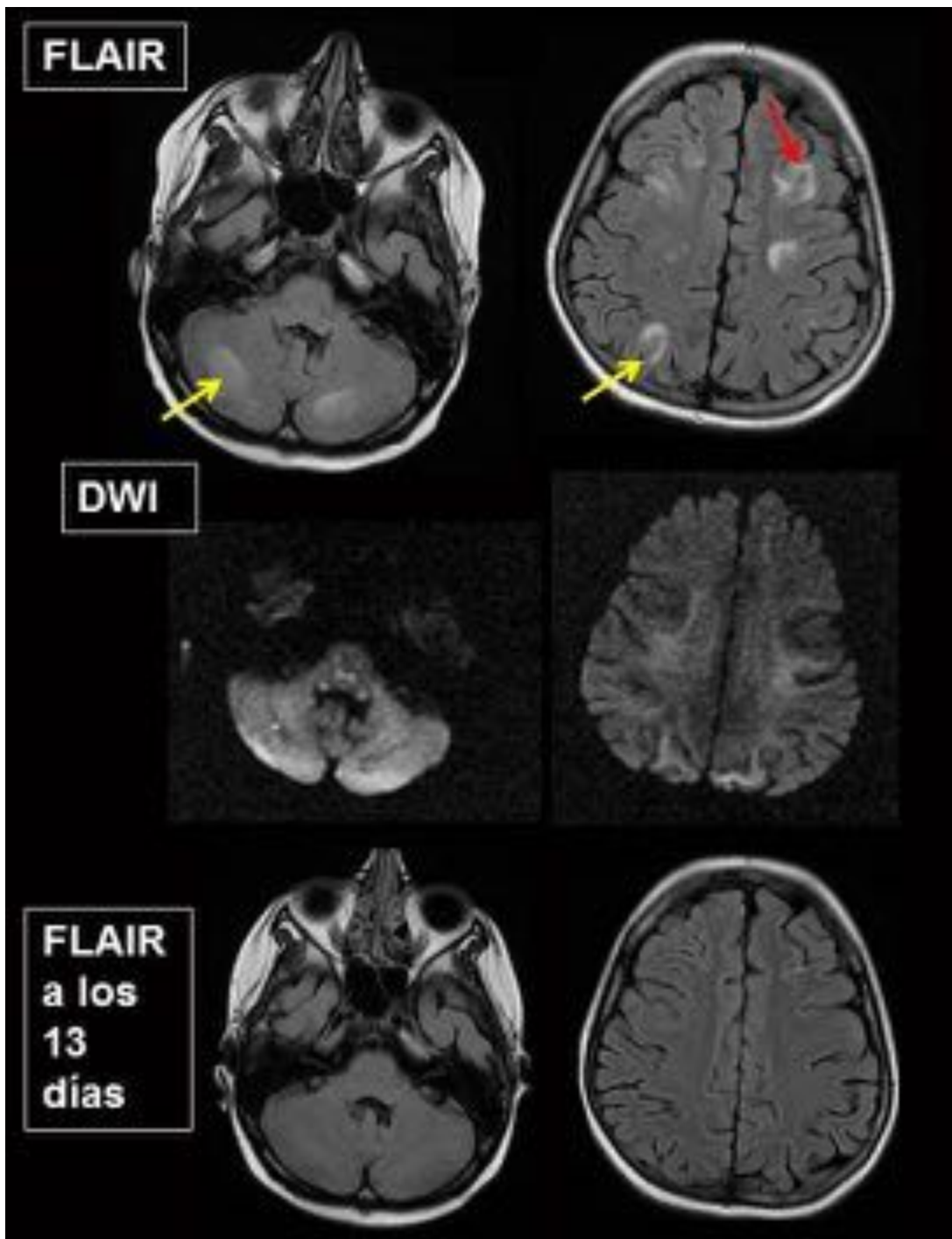


Fig. 15: PRES (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). Paciente con LAL-T en QT de inducción (Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa). Presenta cefalea y crisis tónico-clónicas. Se aprecian lesiones cortico-subcorticales bilaterales y simétricas en territorio anterior (flecha roja) y posterior (flecha amarilla), hiperintensas en FLAIR, sin realce ni restricción de la difusión. Desaparición de las lesiones en el control a los 13 días.

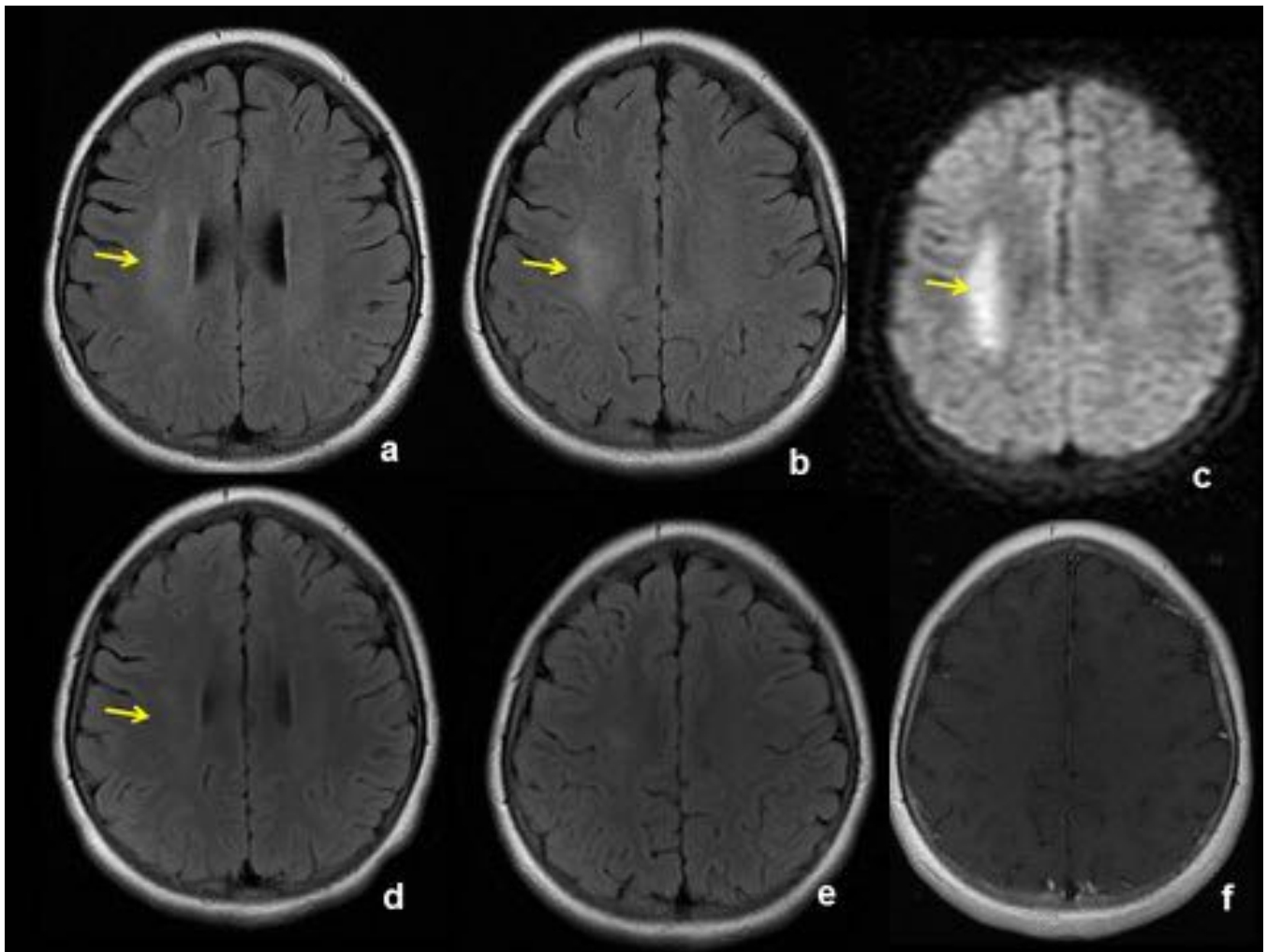


Fig. 16: Leucoencefalopatía tóxica por metrotexate intratecal administrado una semana antes. Paciente de 14 años con cuadro agudo de hemiparesia izquierda con resolución completa en 24 horas. Lesión en centro semioval derecho, hiperintensa en FLAIR (a y b), con difusión restringida (c) que no realza (f). En el control radiológico al mes los hallazgos se habían resuelto casi por completo (d y e).

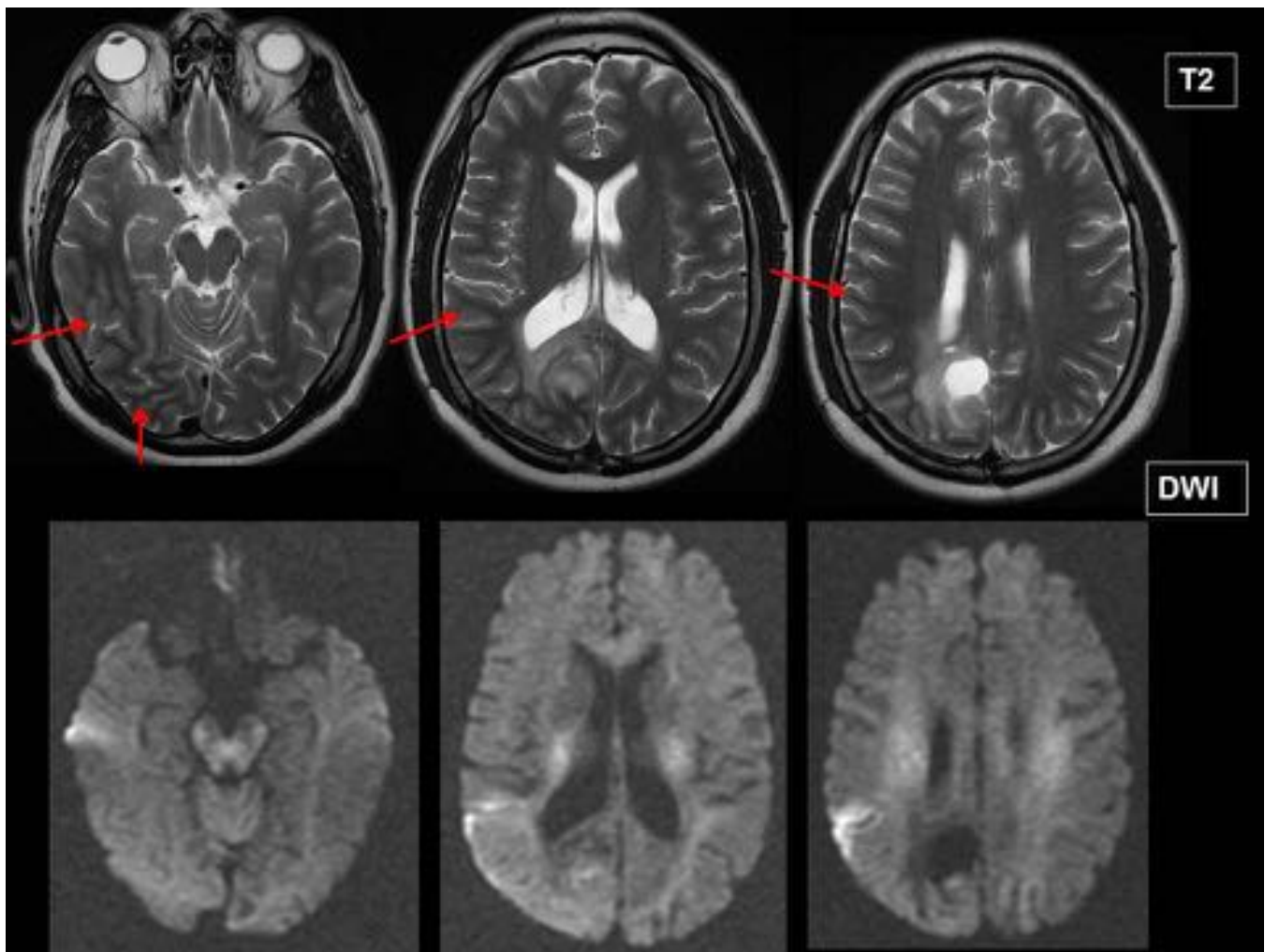


Fig. 17: Síndrome de SMART (stroke-like migraine attacks after radiotherapy). Paciente con astrocitoma parietal derecho intervenido y tratado con RT. Cefalea intensa y parestesias en las extremidades izquierdas. Engrosamiento y edema cortical (hiperintenso en T2) de los lóbulos temporal, occipital y parietal derechos. Se aprecian focos de difusión restringida cortical.

Conclusiones

Conocer las características clínico-radiológicas de las complicaciones neurológicas no metastásicas en los pacientes oncológicos, es de gran relevancia para su diagnóstico, ya que permite una actuación terapéutica rápida en las complicaciones potencialmente reversibles, mejorando así su calidad de vida y supervivencia.

Bibliografía / Referencias

1. Arrillaga-Romany IC, Dietrich J. Imaging findings in cancer therapy-associated neurotoxicity. *Semin Neurol.* 2012;32(4):476–86.
2. Barber I, Sánchez-toledo J, Enríquez G. Side Effects of Oncologic Therapies in the Pediatric Central

- Nervous System. Radiographics. 2011;31(4):1123–39.
3. Gilbert MR. Neurologic Complications of Cancer and its Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2010;12(1):50–9.
 4. Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol.* 2010;9(12):1214–27.
 5. Le EM, Loghin ME. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome?: A Neurologic Phenomenon in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2014;16:383.
 6. Mullins ME. Emergent neuroimaging of intracranial infection/inflammation. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(1):47–62.
 7. Pruitt AA. Central nervous system infections in cancer patients. *NeurolClin.* 2010; 30(3):867–88.
 8. Rabin B, Meyer J. Radiation-induced changes in the central nervous system and head and neck. *RadioGraphics.* 1996;16:1055–72.
 9. Rogers LR. Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Semin Neurol.* 2010;30(3):311–9.
 10. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FF, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. *Radiographics.* 2012;32(5):1343–59.
 11. Shanley D.J. Mineralizing microangiopathy: CT and MRI. *Neuroradiology.* 1995; 37:331–3.
 12. Schlegel U. Central Nervous System Toxicity of Chemotherapy. *Eur Assoc neurooncology Mag.* 2011;1(1):25–9.