

SÍNDROME SMART:

revisión de cinco casos y revisión de la literatura

Leire Hernández Martínez¹, Patricio Maximiliano Latorre Brajovic¹, Eva Prado Miranda¹, Cristina Casado Pérez¹, Patricia Martín Medina¹, Ana Ramos González¹,

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

OBJETIVO DOCENTE

- Estudio retrospectivo desde el año 2013 hasta el año 2019 que recoge cinco casos de síndrome SMART (Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy) de nuestro hospital.
- Breve revisión de la literatura: descripción de la fisiopatología, clínica y hallazgos radiológicos característicos, así como diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento, curso y pronóstico.

REVISIÓN DEL TEMA

INTRODUCCIÓN

El síndrome SMART es una complicación infrecuente y tardía de la radioterapia (RT) cerebral.

Las terapias actuales de los tumores cerebrales conducen a una supervivencia más prolongada, observándose con mayor frecuencia efectos a largo plazo. Los síntomas neurológicos de nueva aparición tras el tratamiento de una neoplasia cerebral hacen pensar en primer lugar en la recurrencia tumoral. Cuando esta posibilidad se ha descartado, se deben considerar los efectos adversos del tratamiento como causa de la clínica.

Actualmente, la incidencia global del síndrome SMART se desconoce, dado el número limitado de casos publicados. Desde que se describió por primera vez en 1995, se han notificado cerca de 40 casos de SMART en toda la literatura.

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

Pacientes	Indicación de la radioterapia (RT)	Intervalo entre el fin de la RT y diagnóstico SMART (años)	Edad al diagnóstico del SMART (años)	Clínica de presentación	Afectación RM (lóbulo/s cerebrales)	Outcome
Paciente 1 Varón	Meduloblastoma de fosa posterior	25	42	Cefalea, alteración sensitiva y visual	Parietal, temporal y occipital derecho	Recaída del SMART contralateral a los 5 años. Infartos corticales
Paciente 2 Varón	Metástasis pulmonar	19	68	Focalidad neurológica y crisis convulsivas	Frontal, parietal y temporal derecho	Recuperación del basal
Paciente 3 Mujer	Germinoma pineal	24	32	Cefalea y focalidad neurológica	Parietal y occipital izquierdo	Cefalea y pérdida de la agudeza visual
Paciente 4 Varón	Meduloblastoma de fosa posterior	29	28	Cefalea y alteración visual	Parietal y occipital izquierdo	Recuperación del basal
Paciente 5 Mujer	Astrocitoma grado II	12	43	Cefalea, afasia mixta y hemianopsia homónima derecha	Parietal, temporal y occipital izquierda	Afasia mixta y hemianopsia homónima derecha

Tabla 1. Serie de casos de síndrome SMART recogidos en nuestro centro desde el año 2013 hasta el año 2019.

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 1

Varón de 42 años con antecedentes de meduloblastoma intervenido a los 16 años (1988), tratado con RT holocraneal. Consulta 25 años después (2013) por cefalea frontal derecha opresiva, sensación de parestesias en MSI y disminución de agudeza visual con hemianopsia homónima izquierda. Durante su ingreso presenta alteraciones del comportamiento y fiebre mantenida sin claro foco a pesar de antibioterapia. Entre otras, se descarta etiología infecciosa, vascular, comicial y tóxica.

La RM craneal muestra una alteración de señal T2 del córtex parieto-temporo-occipital derecho, con una captación leptomenígea tras la administración de contraste paramagnético.

En la RM de control a los 3 meses se objetiva la resolución prácticamente completa de las alteraciones, diagnosticándose de síndrome de SMART dada la evolución de los hallazgos.

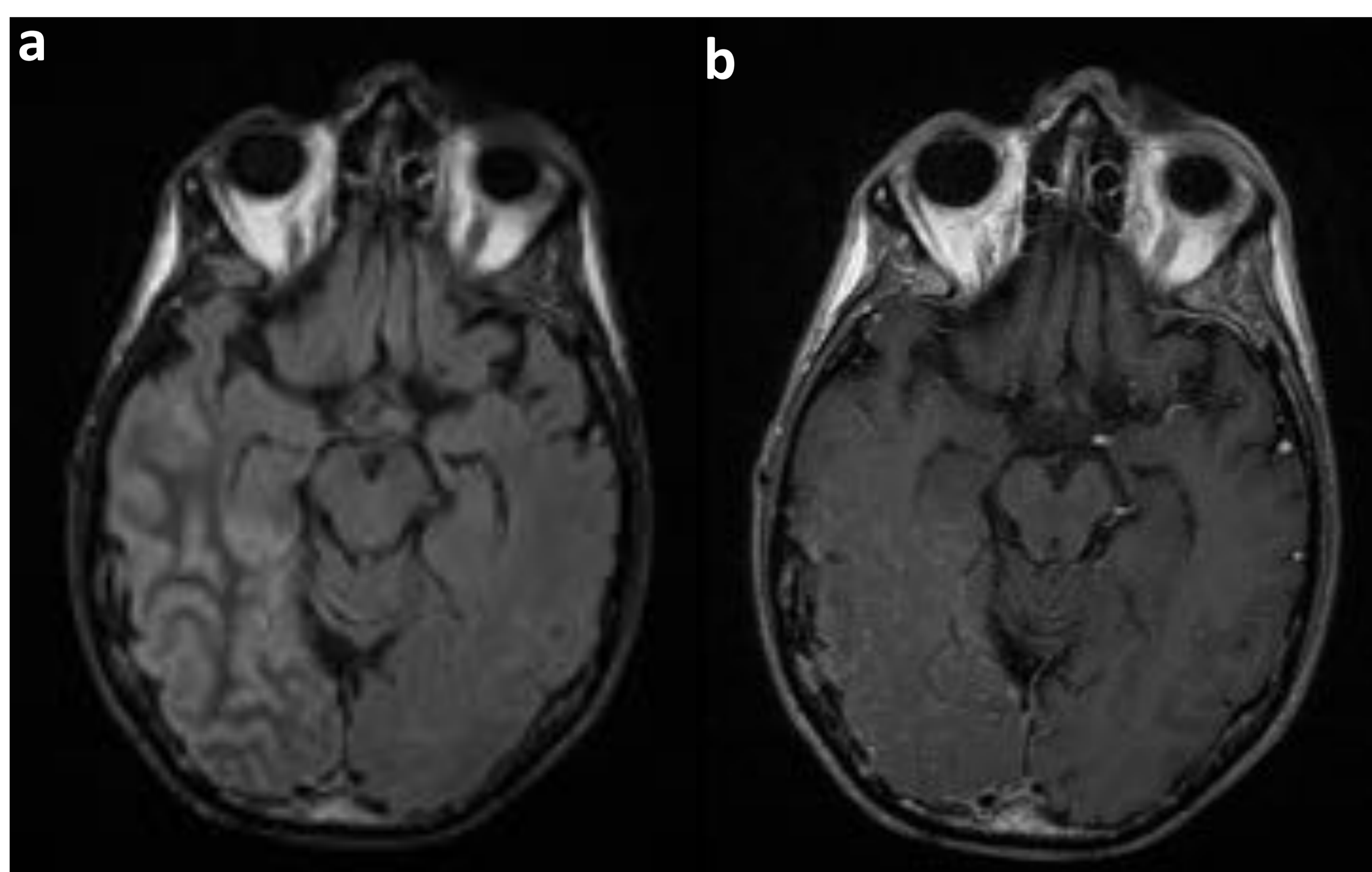


Fig 1. Paciente 1: RM al ingreso en 2013. a) FLAIR con contraste, b) T1 con contraste. Extensa afectación del córtex parieto-temporo-occipital derecho, hiperintensidad y captación.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

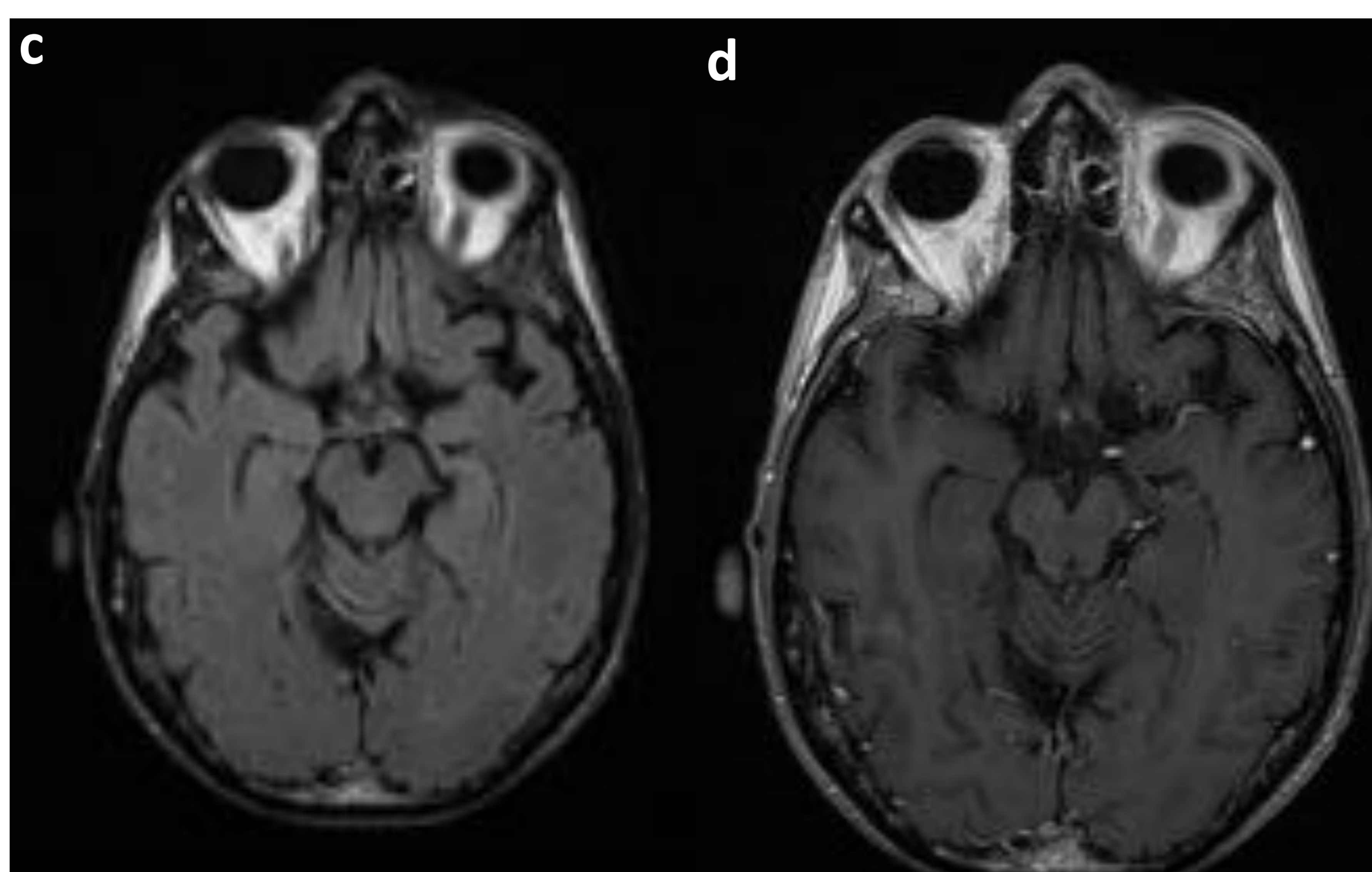


Fig 2. Paciente 1: RM de control a los 3 meses. a) FLAIR con contraste, b) T1 con contraste. Resolución de la afectación cortical, sin captaciones patológicas de contraste.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 1

Acude nuevamente en 2019 por un cuadro agudo de cefalea hemicraneal izquierda, alteración del lenguaje y hemianopsia homónima derecha, sin fiebre y sin alteraciones analíticas.

La RM craneal muestra hallazgos compatibles con un nuevo síndrome SMART de localización parieto-temporo-occipital izquierda (contralateral a SMART previo). Además, se identifican focos de infarto agudo con afectación cortical y subcortical en la región occipital izquierda.

La RM de control a los pocos meses muestra una mejoría parcial de los hallazgos radiológicos. Clínicamente, el paciente refiere disminución de la cefalea, persistiendo únicamente alguna dificultad en el lenguaje (principalmente para la nominación) y estado de ánimo fluctuante.

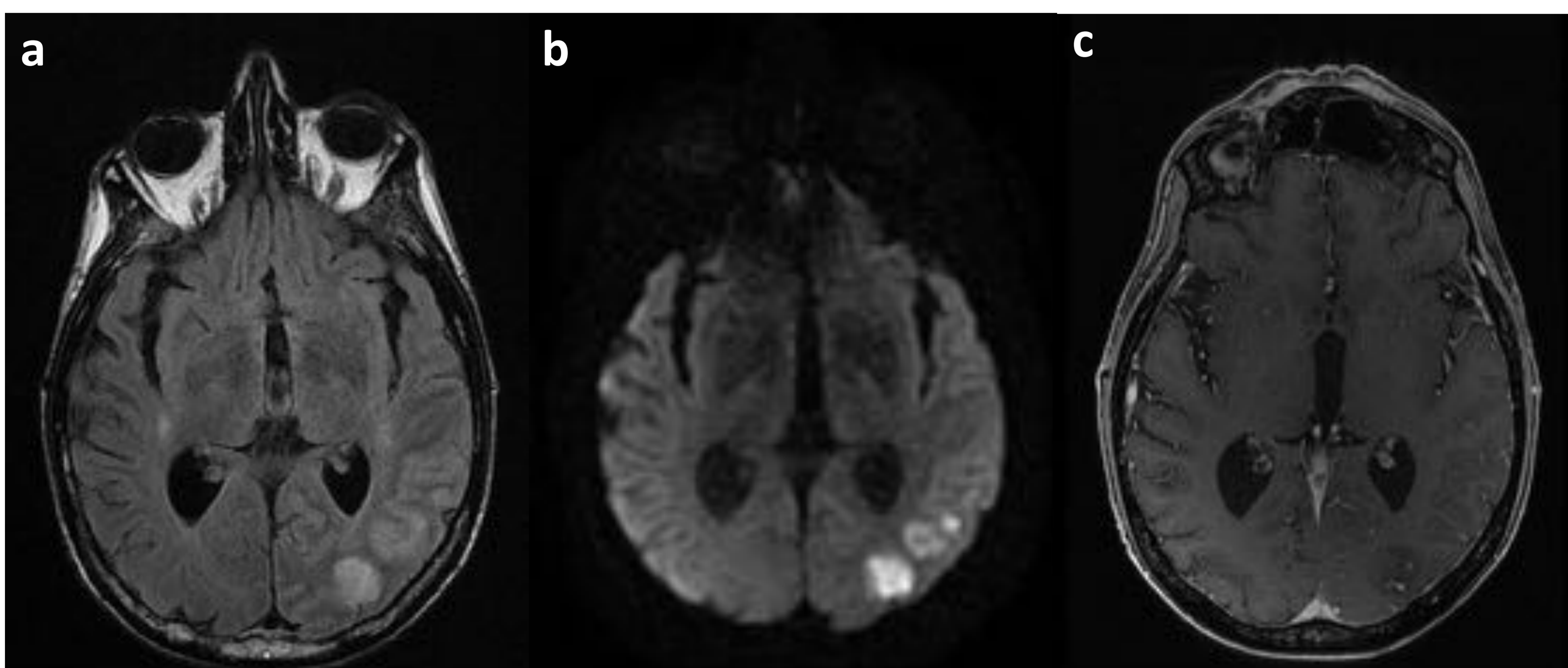


Fig 3. Paciente 1: RM al ingreso en 2019. a) FLAIR, b) Difusión, c) T1 con contraste.

Córtex temporo-occipital izquierdo hiperintenso en secuencia FLAIR, con restricción en difusión (DWI). Lesiones isquémicas agudas en la región occipital izquierda con afectación cortical y subcortical.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

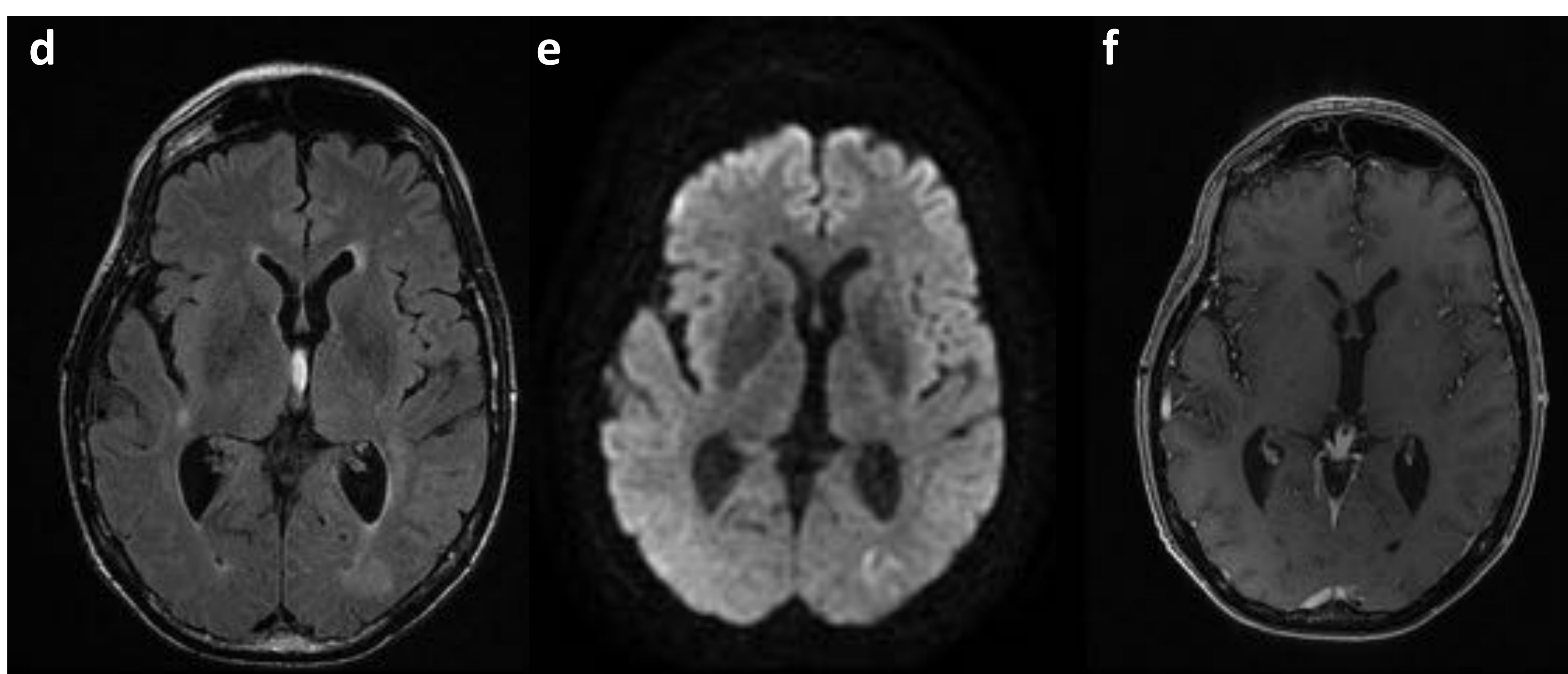


Fig 4. Paciente 1: RM de control. d) FLAIR, e) Difusión, f) T1 con contraste.

Discreta mejoría radiológica con disminución de la hiperintensidad de señal cortical izquierda, así como del realce / ingurgitación leptomeníngea. Resolución parcial de las áreas de restricción en DWI, persistiendo pequeñas zonas de hiperintensidad en FLAIR y DWI.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 2

Varón de 68 años con antecedentes de metástasis cerebelosa de carcinoma pulmonar en 1999, tratada con cirugía y RT posterior con irradiación holocraneal. Hidrocefalia comunicante con implante de válvula ventrículo-peritoneal en 2000. Permanece con una leve hemiparesia derecha y síndrome cerebeloso residual. Acude 17 años después (2015) por episodios de focalidad hemisférica derecha consistente en pérdida de fuerza en miembro superior izquierdo, desviación de la comisura bucal y disartria, así como crisis comiciales secundariamente generalizadas.

En la RM craneal existe un engrosamiento e hiperintensidad de señal T2 cortical hemisférica derecha, con captación de contraste cortical y leptomeníngeo. Los hallazgos por imagen sugieren como primera posibilidad síndrome SMART. Actualmente se encuentra en situación neurológica estable, con deterioro cognitivo moderado-severo, institucionalizado en situación de dependencia global. No disponemos de RM de control.

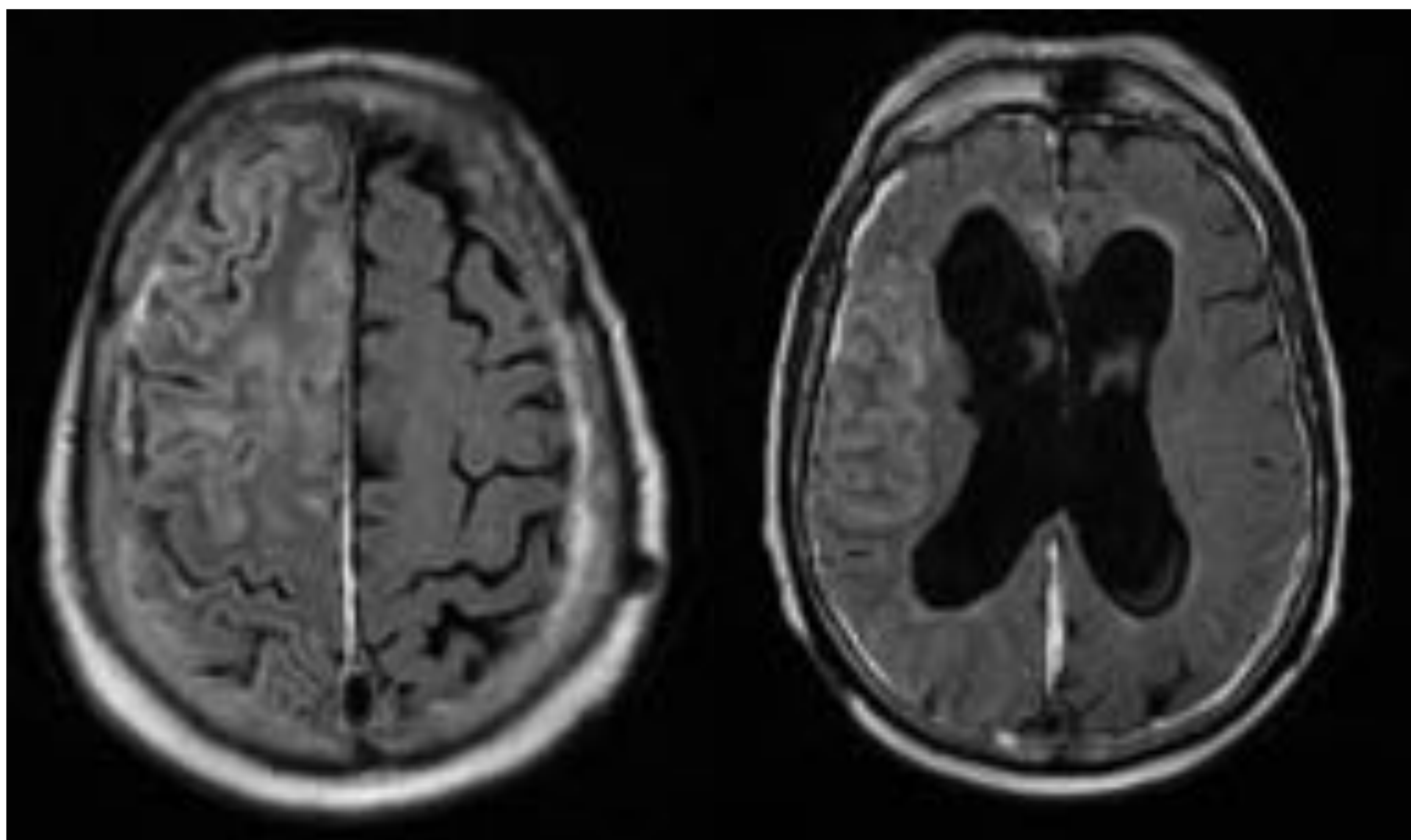


Fig 5. Paciente 2: RM al ingreso en 2015. Secuencias potenciadas en T1 con gadolinio. Captación giriforme que afecta al córtex del hemisferio cerebral derecho.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 3

Mujer de 32 años intervenida en Ecuador a la edad de 8 años de un germinoma pineal con quimioterapia y RT. Posteriormente se colocó válvula de derivación ventrículo-peritoneal con múltiples complicaciones y en última instancia se realizó ventriculostomía premamilar endoscópica. En mayo de 2016 presentó un ictus isquémico en territorio de ACM derecha de etiología indeterminada que dejó como secuela una hemianopsia homónima izquierda, sin déficit motor. Acude en 2017 por un cuadro subagudo de cefalea parietooccipital izquierda, que no cede con analgesia convencional y focalidad hemisférica izquierda (hemianopsia homónima derecha y afasia mixta de predominio sensitivo).

En la RM se observa una hiperintensidad y captación cortical en las secuencias FLAIR con contraste y en las secuencias T1 con contraste, asociado también a restricción a la difusión cortical (hallazgos por imagen sugestivos de SMART).

En a RM de control a los 6 meses ha desaparecido el engrosamiento y la restricción cortical, así como la captación de contraste. Actualmente la paciente refiere cefalea ocasional, sin mejoría del problema visual.

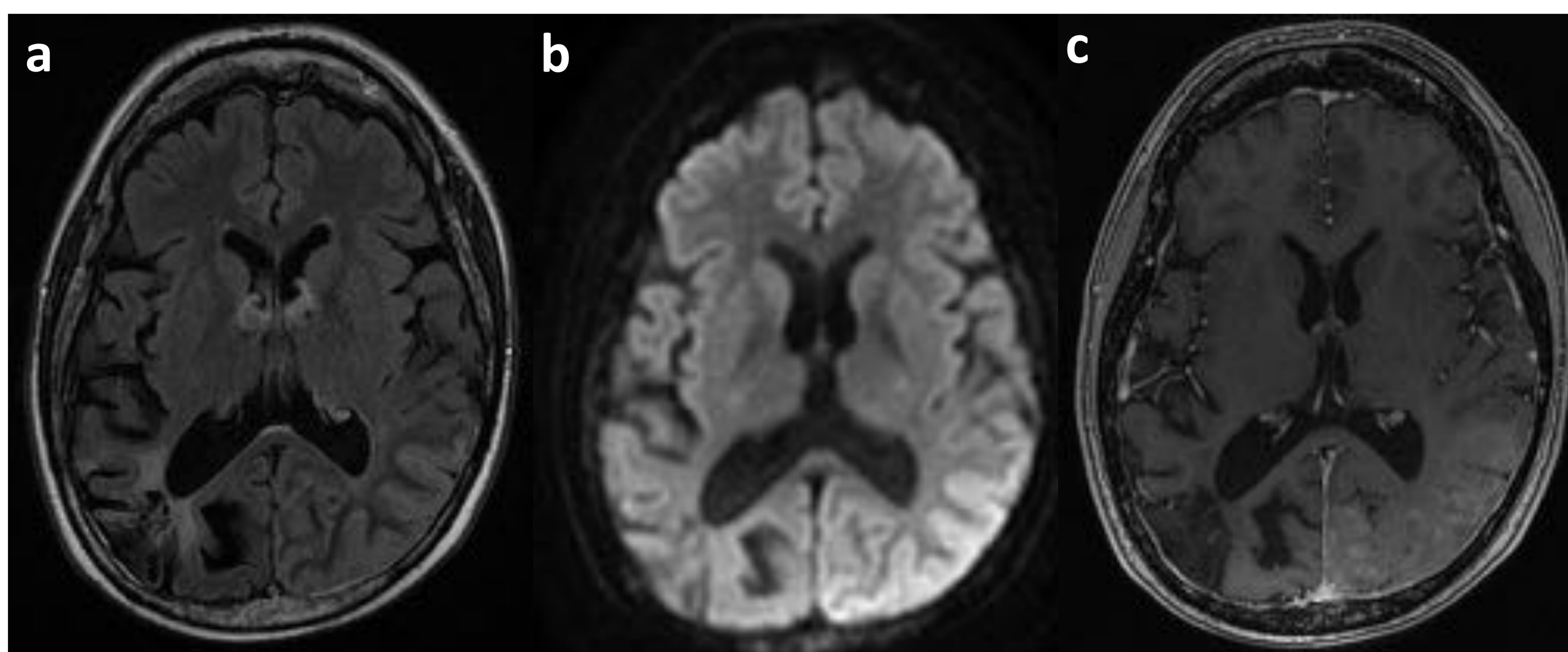


Fig 6. Paciente 3: RM al ingreso en 2017. a) FLAIR, b) Difusión, c) T1 con contraste. Hiperintensidad y captación giral que afecta al córtex parieto-occipital izquierdo, con restricción en DWI. Lesión residual parieto-occipital derecha en relación con infarto previo con dilatación secundaria del asta occipital.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

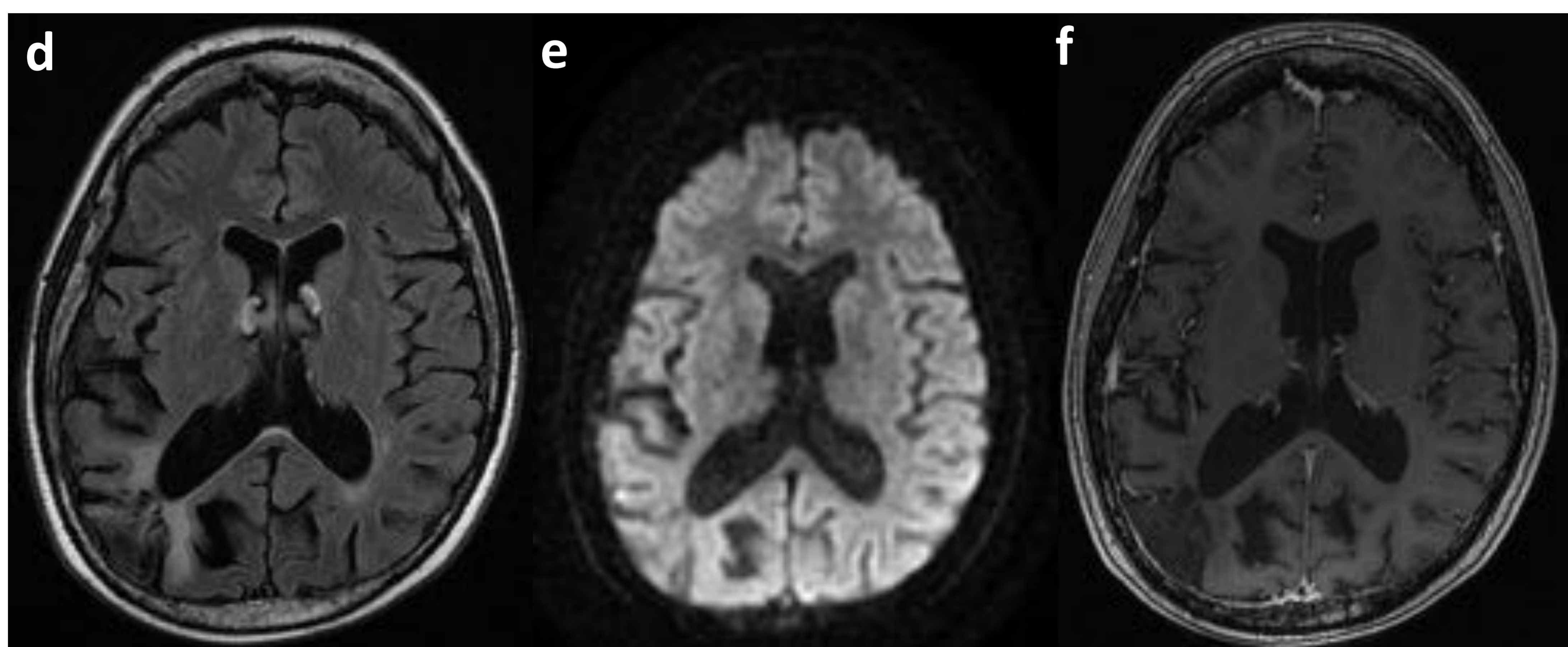


Fig 7. Paciente 3: RM de control a los 6 meses. c) FLAIR, d) Difusión, e) T1 con contraste. Resolución de la afectación cortical parieto-occipital izquierda.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 4

Varón de 28 años con antecedente de meduloblastoma en fosa posterior intervenido y radiado en la infancia (1990). Meningiomas radioinducidos múltiples, tratados con radioterapia esterotáxica y cirugía. En abril de 2018, presenta un cuadro de alteraciones visuales (empeoramiento de situación previa, ya que presenta un déficit visual severo con ceguera cortical por una lesión bi-occipital: meningioma derecho y lesión malácica izquierda), con cefalea holocraneal continua de nueva aparición.

En la RM aparece una hiperintensidad de señal en FLAIR que afecta al córtex occipital y parietal izquierdos, con captación de contraste cortical y leptomenígea asociada. Dada la correlación temporal impresiona de probable SMART. En la RM de control al año se observa resolución del patrón de captación giral. Actualmente el paciente niega nuevos episodios de cefalea, aunque persiste sin cambios la pérdida de visión.

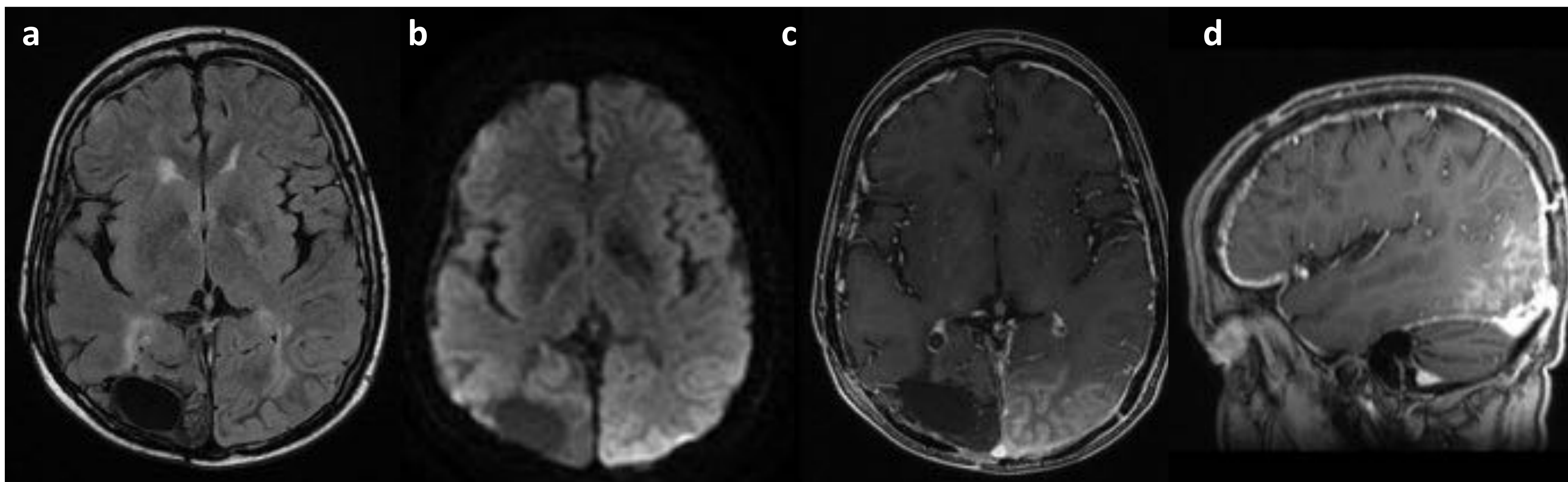


Fig 8. Paciente 4: RM al ingreso en 2018. a) FLAIR, b) DWI, c) y d) T1 con contraste en el plano axial y sagital, respectivamente. Engrosamiento del córtex parieto-occipital izquierdo, con captación de contraste cortical y leptomenígea asociada. Cambios post-quirúrgicos en la región parieto-occipital derecha.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

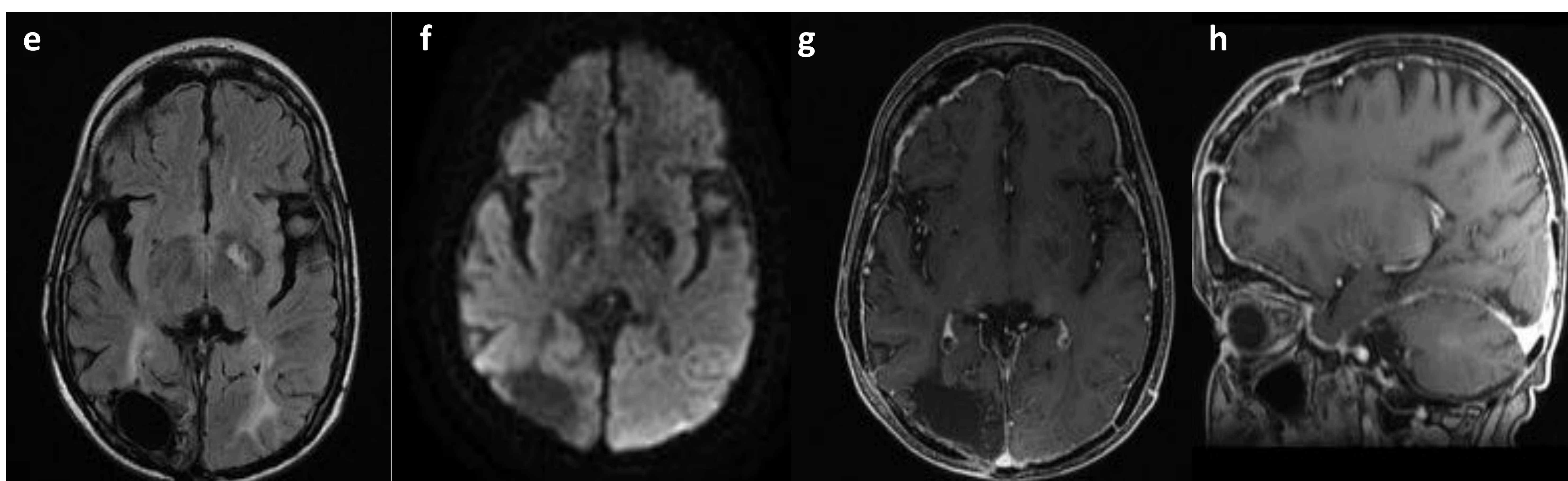


Fig 8. Paciente 4: RM de control al año. e) FLAIR, f) DWI, g) y h) T1 con contraste en el plano axial y sagital, respectivamente. Resolución del patrón giral en la corteza parieto-occipital izquierda, en el contexto de síndrome SMART.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS DE SÍNDROME SMART EN NUESTRO CENTRO

• PACIENTE 5

Mujer de 42 años con antecedentes de astrocitoma grado 2 intervenido y radiado en 2006, con enfermedad estable desde entonces, en tratamiento con lamotrigina por crisis focales controladas desde 2016. En 2019 presenta un cuadro agudo y progresivo de cefalea holocraneal asociada a alteración del lenguaje tipo afasia mixta de predominio motor, inatención y hemianopsia homónima derecha. En urgencias se realiza tomografía computarizada craneal sin alteraciones y punción lumbar normal. Durante su ingreso se realiza RM craneal donde se evidencia hiperintensidad de la corteza parieto-temporo-occipital izquierda que restringe en DWI, con captación de contraste cortical y leptomeníngea. En la RM de control a los 4 meses han desaparecido los datos de afectación cortical asociados al SMART. Clínicamente enfermedad estable.

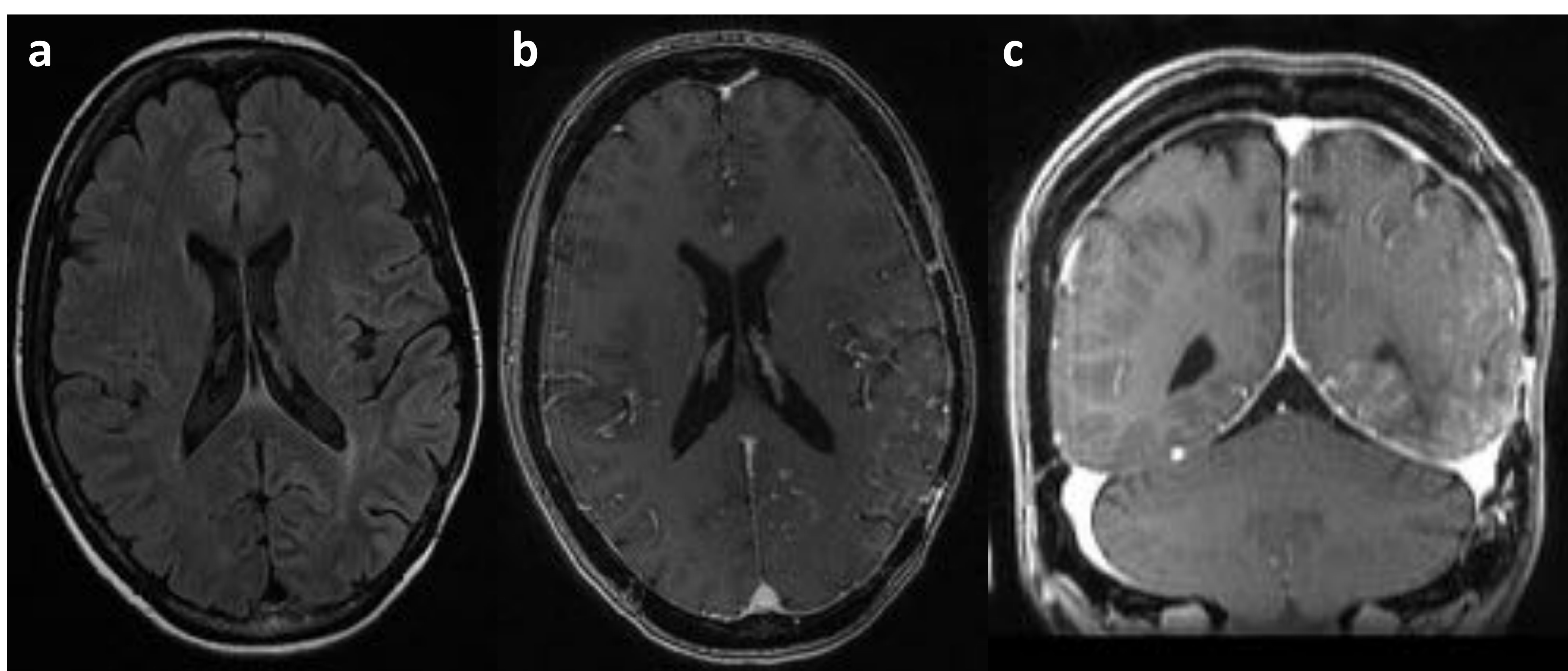


Fig 9. Paciente 5: RM al ingreso en 2019. a) FLAIR, b) y c) T1 con contraste en el plano axial y coronal, respectivamente. Extensa alteración cortical parieto-temporo-occipital izquierda, consistente en hiperintensidad en secuencia FLAIR y captación cortical y leptomeníngea en las secuencias potenciadas en T1 con contraste.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

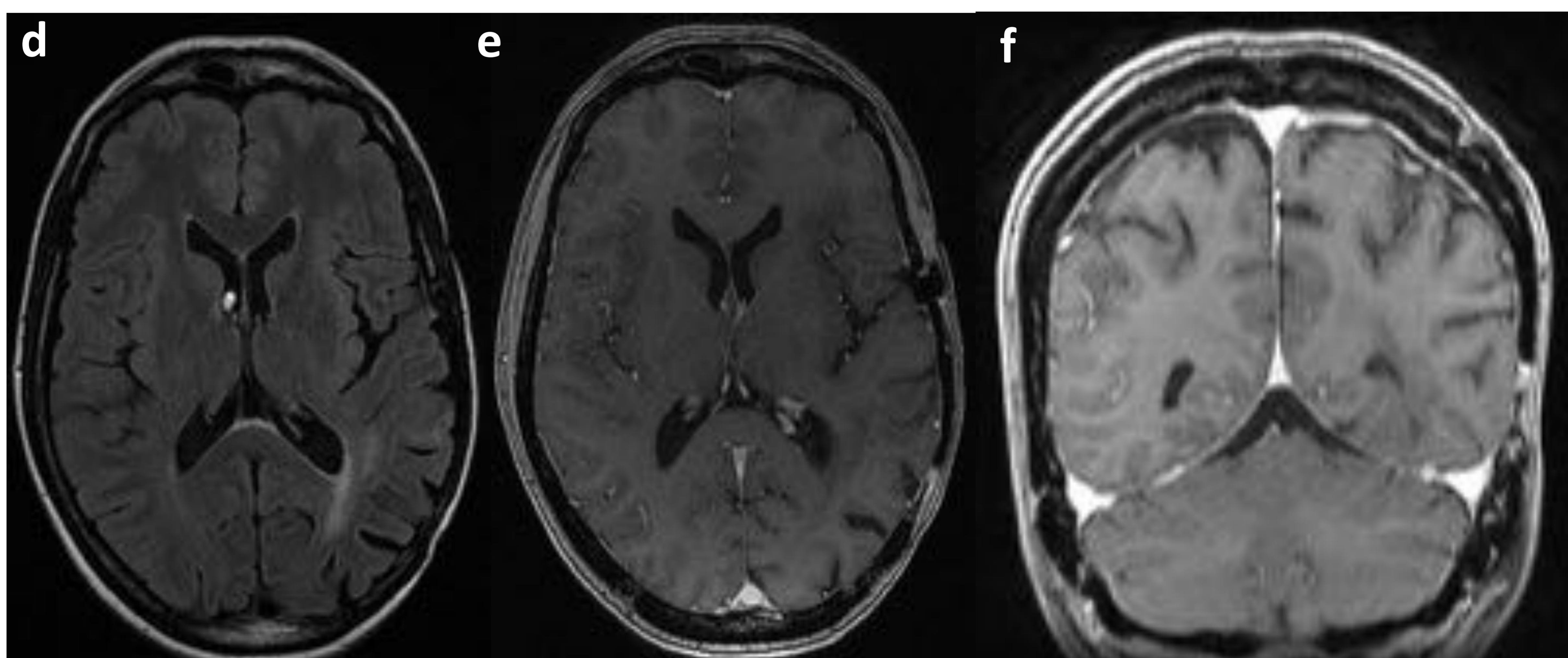


Fig 9. Paciente 5: RM de control a los 4 meses. d) FLAIR, e) y f) T1 con contraste en el plano axial y coronal, respectivamente. Resolución de la afectación cortical asociada a síndrome SMART.

Referencia: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid/ES

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

El síndrome SMART afecta a ambos sexos, pero se observa con mayor frecuencia en varones, con una relación hombre:mujer de 2.2:1.

Hasta la fecha, la **fisiopatología** del síndrome SMART es multifactorial y poco conocida. Se postula un daño endotelial y de la barrera hematoencefálica, así como una alteración neuronal causada por la radioterapia. La corteza parieto-occipital es especialmente vulnerable a la radiación, lo que podría explicar por qué los hallazgos se observan preferentemente en estas regiones.

La totalidad de los pacientes con síndrome SMART recibieron radioterapia cerebral como tratamiento de un tumor cerebral muchos años antes del inicio del cuadro. Se postula que no existe una asociación entre el SMART y un tipo de tumor en particular, aunque en la mayoría de casos son tumores primarios del SNC localizados en las regiones más posteriores del cerebro (lóbulos parietal-temporal-occipital, fosa posterior y glándula pineal), con una pequeña proporción de tumores de origen metastásico.

El intervalo temporal entre la radioterapia y el diagnóstico de SMART varía de 1 a 35 años. Aunque la mayoría de pacientes descritos en la literatura recibieron una dosis superior a 50 Gy, también se han visto casos de SMART con dosis inferiores a 15 Gy, por lo que se cree que la dosis de radiación no juega un papel relevante en la aparición del síndrome.

En nuestra serie de cinco casos (tres varones y dos mujeres), la edad media de presentación de los síntomas relacionados con el síndrome SMART es de 43 años. Todos los pacientes recibieron radioterapia holocraneal por diferentes tumores cerebrales: dos meduloblastomas de fosa posterior, un germinoma pineal, un astrocitoma grado II y una metástasis de origen pulmonar. El intervalo temporal entre el fin de la radioterapia y el diagnóstico del síndrome varía entre 12 y 29 años (media de 22 años). La dosis de radiación que recibieron es desconocida. Los hallazgos neurorradiológicos coinciden con las zonas previamente irradiadas.

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

- **Características clínicas:**

Los pacientes con SMART generalmente presentan sintomatología relacionada con disfunción cortical y déficit neurológicos. La clínica de presentación más frecuente es la cefalea, normalmente de curso subagudo/crónico, que puede asociarse con náuseas, fotosensibilidad y déficits neurológicos focales. Los déficits neurológicos focales con frecuencia incluyen convulsiones, afasia, trastornos visuales transitorios o permanentes, hemiparesia, hemiparestesia, pérdida auditiva y alteración de la conciencia.

Tabla 2: Características clínicas del síndrome SMART
Síntomas/signos relacionados con disfunción cortical:
Crisis epiléptica
Migraña (con o sin náuseas, emesis y fotosensibilidad)
Síntomas/signos relacionados con déficits neurológicos:
Afasia (disartria, dificultad para encontrar las palabras)
Déficits visuales (pérdida completa de visión, hemianopsia)
Hemiparesia
Hemiparestesia
Pérdida de audición
Posibles síntomas adicionales
Deterioro cognitivo
Temblor intencional
Fatiga

Tabla 2. Características clínicas del síndrome SMART.

En los casos recogidos de nuestro hospital, el 80% (4/5 casos) debutaron con cefalea y focalidad neurológica, el 60% (3/5 casos) con alteraciones visuales y solamente el 20% (1/5 casos) con crisis epiléptica.

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

- **Características neurorradiológicas:**

La RM cerebral juega un papel muy importante en el diagnóstico del síndrome SMART, mostrando hallazgos característicos y muy similares en todos los individuos afectados.

El sello distintivo de este síndrome incluye el realce giriforme (cortical y leptomeníngeo) tras la administración de gadolinio, unilateral y transitorio, así como la hiperintensidad (y a menudo engrosamiento) en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR. El comportamiento en las secuencias DWI es variable, pudiendo mostrar o no restricción a la difusión.

Generalmente, las lesiones involucran las zonas incluidas en la radioterapia cerebral, predominantemente en la corteza de los lóbulos temporal, parietal y occipital.

La mayoría de los hallazgos por imagen se resuelven en un periodo de 2 a 5 semanas, aunque pueden persistir hasta 12 semanas.

Todos nuestros pacientes demostraron típicamente captación giriforme unilateral tras la administración de gadolinio, así como una hiperintensidad de señal anormal con escaso efecto de masa en T2 y FLAIR.

El 100% de los pacientes presenta afectación del lóbulo parietal. El lóbulo occipital se encuentra afectado en 4/5 casos (80%) y el lóbulo temporal en 3/5 casos (60%). Únicamente se recoge afectación del lóbulo frontal en uno de los casos (20%).

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

- **Diagnóstico:**

El diagnóstico del síndrome SMART se basa en la historia médica y las características clínico-radiológicas.

Se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos, recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3: Criterios diagnósticos del síndrome SMART

- (1) Historial remoto de irradiación craneal externa terapéutica para malignidad
- (2) Manifestaciones clínicas prolongadas y reversibles, en su mayoría años después de la irradiación, que pueden incluir migraña, convulsiones, hemiparesia, hemiparestesia, defecto visuoespacial, afasia, confusión, etc .
- (3) Realce cortical unilateral y transitorio, tras la administración de gadolinio, con una hiperintensidad de señal anormal en T2 y FLAIR de la región cerebral afectada
- (4) Recuperación completa o parcial con una duración de recuperación que varía de horas a días a semanas
- (5) No hay evidencia de tumor residual o recurrente
- (6) No es atribuible a otra enfermedad

Tabla 3. Criterios diagnósticos del síndrome SMART.

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

- **Diagnóstico diferencial:**

Varias entidades pueden presentarse con características clínico-radiológicas similares, por lo que deberán ser consideradas en la evaluación inicial del paciente con sospecha de síndrome SMART.

El síndrome PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) representa una duda diagnóstica frecuente, particularmente cuando existe una sintomatología común con cefalea y los hallazgos por imagen presentan una localización posterior y son típicamente reversibles. El contexto clínico adecuado y la distribución unilateral de los hallazgos apoyaría el diagnóstico de síndrome SMART, aunque hay que recordar que hasta el 12% de los pacientes con PRES presentan distribución unilateral en la resonancia magnética.

Tabla 4: Diagnóstico diferencial del síndrome SMART

<p>MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) CADASIL (Cerebral Autosomal Aominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) FHM / SHM (Familial Hemiplegic Migraine / Sporadic Hemiplegic Migraine) PMP (Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis) Vasculopatía por radiación Trombosis venosa Vasculitis Status epiléptico parcial Meningoencefalitis Hemorragia subaracnoidea Isquemia Shunts vasculares Meningitis carcinomatosa Recurrencia tumoral</p>

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del síndrome SMART.

REVISIÓN DEL TEMA

DISCUSIÓN

- **Tratamiento, curso y pronóstico:**

Dado el escaso número de casos descritos en la literatura hasta la fecha, no existe un consenso claro sobre el enfoque terapéutico eficaz para el síndrome SMART. La mayoría de los sujetos reciben tratamiento sintomático, principalmente antiepilépticos. El uso de corticoides también ha sido recomendado en algunas publicaciones recientes.

Suele ser una enfermedad autolimitada, con recuperación completa de la situación clínica basal del paciente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, si bien la reversibilidad de los síntomas es la regla general para los pacientes con síndrome SMART, una serie de casos de *Black et al.*,⁽²⁾ demostró que el 45% de su cohorte de pacientes tenía una recuperación neurológica parcial.

En nuestros casos, dos pacientes (40%) recuperaron por completo la situación clínica basal inicial, mientras que tres pacientes (60%) solamente la recuperaron de manera parcial, persistiendo con síntomas neurológicos residuales como cefalea, afasia y déficit visual. Los hallazgos neurorradiológicos se resolvieron en la mayoría de los casos en un periodo de 3 a 6 meses.

CONCLUSIONES

- El síndrome SMART debe considerarse siempre que se observe un engrosamiento y captación giriforme de la corteza parieto-occipital en un paciente con cefalea de tipo migrañoso, convulsiones o cualquier otro tipo de focalidad neurológica, que ha tenido antecedentes remotos de radiación cerebral.
- Los hallazgos por imagen pueden plantear dudas con la recidiva tumoral o la diseminación leptomeníngea; para ello, será fundamental el seguimiento del paciente, con una tendencia a la regresión de los hallazgos clínico-radiológicos en el caso del síndrome SMART.
- El diagnóstico apropiado de este síndrome es esencial para evitar procedimientos agresivos innecesarios como biopsias o angiografías cerebrales.
- Dada la escasez de estudios publicados en la literatura, todavía es una entidad muy desconocida, sin terapias eficaces hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kerklaan JP, Lycklama á Nijeholt GJ, Wiggeraad RG, Berghuis B, Postma TJ, Taphoorn MJ. SMART syndrome: a late reversible complication after radiation therapy for brain tumours. *J Neurol*. 2011;258(6):1098–1104.
- (2) Black DF, Morris JM, Lindell EP, Krecke KN, Worrell GA, Bartleson JD, *et al*. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely reversible: A case series. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2298-303.
- (3) Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ Jr. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. *J Child Neurol*. 2014;29(3):336–341.
- (4) Zheng Q, Yang L, Tan LM, Qin LX, Wang CY, Zhang HN. Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy Syndrome. *Chin Med J* 2015;128:2097-101.
- (5) Rigamonti, A., Lauria, G., Mantero, V. *et al*. SMART (stroke-like migraine attack after radiation therapy) syndrome: a case report with review of the literature. *Neurol Sci* 37, 157–161 (2016).
- (6) Singh AK, Tantiwongkosi B, Moise AM, Altmeyer WB. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. *Neuroradiol J*. 2017;30(6):568–573.
- (7) Jia W, Saito R, Kanamori M, Iwabuchi N, Iwasaki M, Tominaga T. SMART (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) syndrome responded to steroid pulse therapy: Report of a case and review of the literature. *eNeurologicalSci*. 2018;12:1–4.
- (8) Makary MS, Awan U, Puduvalli VK, Slone HW. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Clinical and imaging characteristics. *J Clin Imaging Sci* 2019;9:5.