

NEUROTOXICIDAD POST-TRATAMIENTO EN EL ENCÉFALO PEDIÁTRICO: “PUESTA AL DÍA”

Juan Francisco Martínez Martínez (HCUVA). Antonio Navarro Baño (HCUVA). Yésica Martínez Paredes (HCUVA). Carmen María Fernández Hernández (HCUVA). Cristina Serrano García (HCUVA). Ernesto Domenech Abellán (HCUVA).

Arrixaca
Hospital Universitario
“Virgen de la Arrixaca”

Objetivo docente.

Revisar los principales escenarios clínicos y patrones de imagen en resonancia magnética (RM) derivados de la toxicidad de los tratamientos a los que se somete al paciente pediátrico.

Revisión del tema.

Dificultades en el diagnóstico de la toxicidad al tratamiento.

- Rápido avance y cambios en los protocolos de tratamiento; principalmente en el campo de la oncología y hematología.
- Síntomas neurológicos inespecíficos; diagnóstico diferencial con trastornos metabólicos, persistencia/progresión de enfermedad oncológica, etc.
- Incremento de supervivencia en niños; observación de efectos tardíos no habituales hasta hace poco.



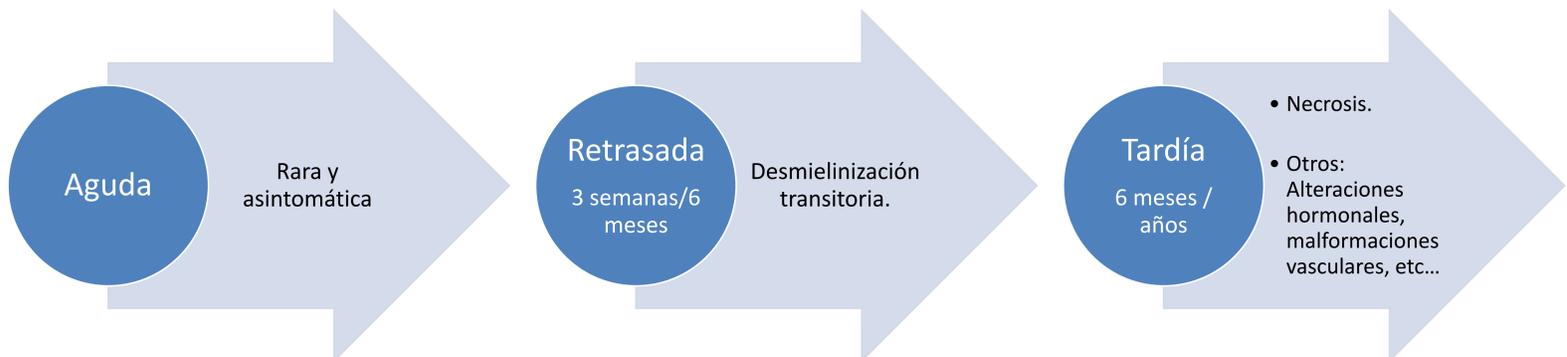
Foto: uso libre.

Clasificación de la neurotoxicidad en función del agente terapéutico implicado:

Radioterapia.	<ul style="list-style-type: none">• Aguda.• Retardada.• Tardía.
Quimioterapia.	<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)• Leucoencefalopatía tóxica aguda.
Radioterapia y Quimioterapia concomitante.	<ul style="list-style-type: none">• Lesiones focales transitorias.• Daño difuso en la sustancia blanca
Efectos específicos de fármacos.	<ul style="list-style-type: none">• Metotrexato.• Vigabatrina.• L-asparaginasa.• Metronidazol.

1. Neurotoxicidad radioterápica.

Su presentación va a depender del tipo de radioterapia administrada (todo el encéfalo, conformacional tridimensional, estereotáxica, etc) y de la dosis recibida.



1.1 Neurotoxicidad radioterápica aguda (aparición antes de 3 semanas).

Es rara y casi siempre asintomática.

1.2 Neurotoxicidad radioterápica retrasada (aparición 3 semanas / 6 meses).

Clínica: A menudo se trata de niños clínicamente asintomáticos o con déficit de atención leve/somnolencia. Suele tener un curso benigno con resolución espontánea [1].

Hallazgos en RM: La desmielinización es el proceso anatomopatológico subyacente. Se identifica en secuencias potenciadas en T2 un aumento de la intensidad de señal de la sustancia blanca de forma difusa, frecuentemente de predominio periventricular (Fig 1).

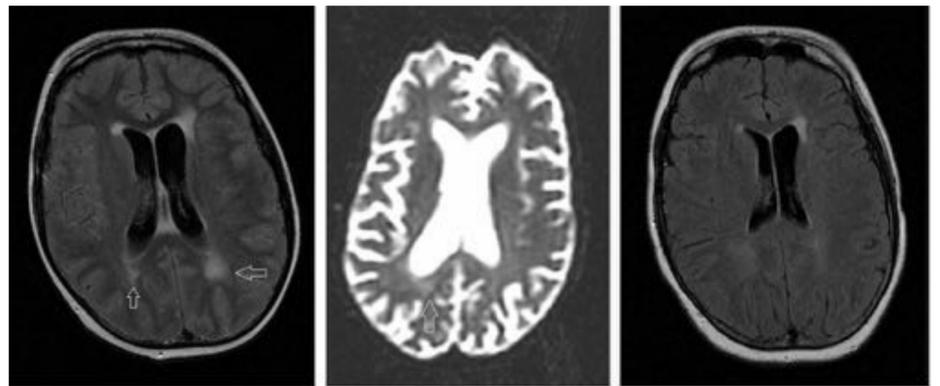


Figura 1. Neurotoxicidad radioterápica retrasada en un niño con antecedente de irradiación holocraneal por leucemia linfoblástica aguda. A) Secuencia axial FLAIR de RM que muestra señal hiperintensa difusa que afecta a la sustancia blanca periventricular. B) Mapa de ADC que no muestra restricción de la difusión. C) control evolutivo que evidenció marcada mejoría con recuperación clínica completa.

1.3 a) Neurotoxicidad radioterápica tardía (6 meses / años).

Clínica: Presentación asintomática, síntomas neurológicos focales, convulsiones, déficits de pares craneales, incluso la muerte en los escenarios más severos [2].

Hallazgos en RM: La necrosis es el proceso anatomopatológico implicado, habitualmente vamos a encontrar las lesiones separadas del tumor primario, mostrándose como una lesión hiperintensa en T2 con o sin efecto de masa, edema vasogénico circundante y realce de heterogéneo tras la administración de contraste.

Las imágenes de perfusión de la necrosis por radiación generalmente muestran ausencia de perfusión elevada en comparación con una lesión neoplásica aunque no se han establecido los valores de corte del volumen sanguíneo cerebral normalizado para distinguir claramente las dos entidades [3].

La espectroscopia es otra herramienta para examinar la sospecha de necrosis; demuestra altos picos de lípidos y lactato con concentraciones variables de colina, N-acetilaspártato y creatina [4].

Es muy importante una evaluación exhaustiva de los cambios en los estudios de seguimiento porque las lesiones necróticas pueden aumentar de tamaño simulando una lesión tumoral para habitualmente estabilizarse o resolverse pasado un tiempo (fig 2).

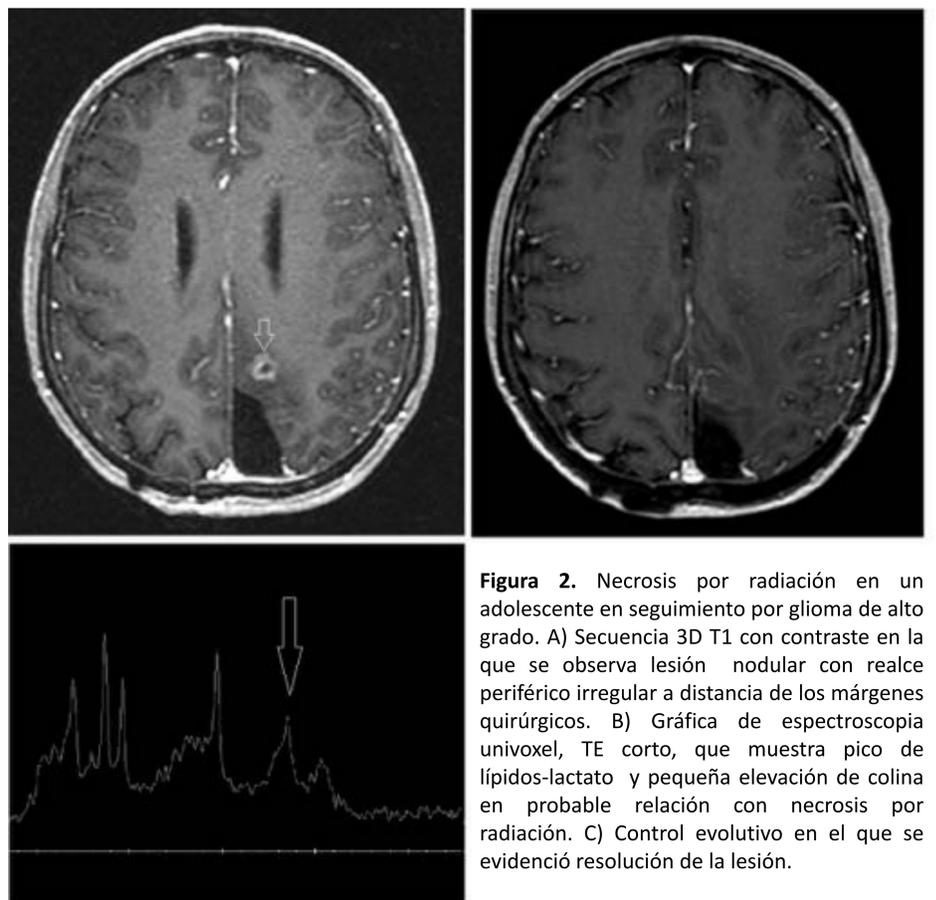


Figura 2. Necrosis por radiación en un adolescente en seguimiento por glioma de alto grado. A) Secuencia 3D T1 con contraste en la que se observa lesión nodular con realce periférico irregular a distancia de los márgenes quirúrgicos. B) Gráfica de espectroscopia univoxel, TE corto, que muestra pico de lípidos-lactato y pequeña elevación de colina en probable relación con necrosis por radiación. C) Control evolutivo en el que se evidenció resolución de la lesión.

1.3 b) Otros efectos tardíos:

- **Malformaciones vasculares:**

Las malformaciones cavernosas cerebrales se han descrito como las anomalías vasculares más frecuentes, con una incidencia del 57% en la RM de pacientes supervivientes de leucemia infantil tratados con radioterapia craneal [5]. Su detección mejora utilizando secuencias eco de gradiente potenciadas en T2 o imágenes de susceptibilidad magnética. Pueden ser asintomáticas o manifestarse con convulsiones o hemorragia. El tratamiento quirúrgico debe reservarse para aquellos pacientes que presenten convulsiones refractarias, hemorragia recurrente o deterioro neurológico [6] (fig 3).

- **Calcificaciones.**

La microangiopatía mineralizante se produce consecuencia del daño de los pequeños y medianos vasos inducido por la radiación, con hialinización, necrosis fibrinoide, proliferación endotelial y deposición de calcio. La TC es la mejor prueba de imagen para su diagnóstico, mostrando la deposición de calcio principalmente localizada en los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical.

- **Neoplasias secundarias.**

Muestran un incidencia acumulativa variable que varía del 4% al 15% según la duración del seguimiento. Los más frecuentes son los meningiomas, que en comparación con los tumores primarios, tienen un curso más agresivo y una mayor incidencia de recurrencia [7].

- **Atrofia cerebral.**

- **Trastornos hormonales por alteración del eje hipotalámico-hipofisario.**

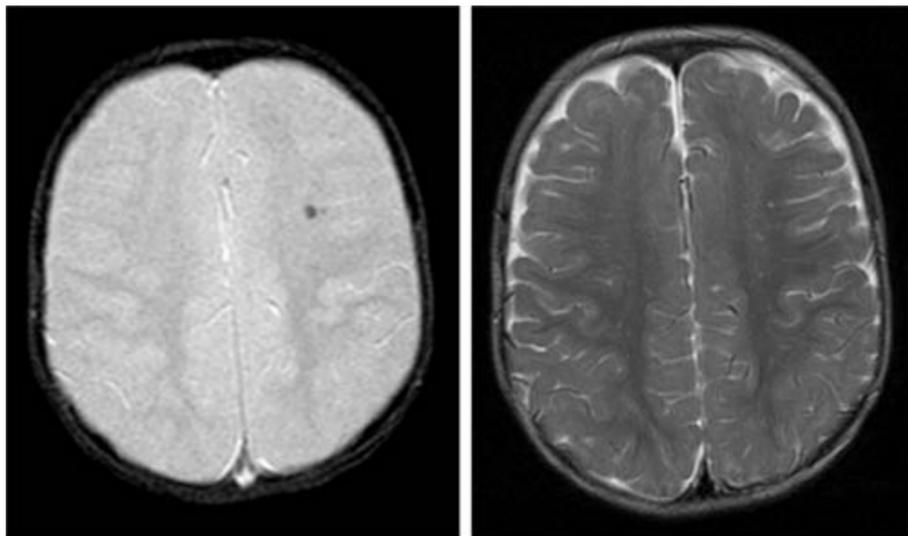


Figura 3. Niño con antecedente de irradiación por leucemia linfoblástica aguda que desarrolló varias malformaciones cavernosas cerebrales. A) Secuencia axial eco de gradiente que muestra pequeño artefacto de susceptibilidad en región córtico-subcortical lo que sugiere cavernoma secundario. B) Secuencia axial potenciada en T2 donde se pone de manifiesto la dificultad para la localización de estas lesiones tan evidentes en secuencias T2* o SWI.

2. Neurotoxicidad quimioterápica.

La neurotoxicidad relacionada con la quimioterapia en los niños es una afección rara, a menudo se presenta clínicamente con síntomas neurológicos agudos graves. Los principales agentes quimioterapéuticos asociados con efectos tóxicos del sistema nervioso central son; metotrexato, citarabina, vincristina, asparaginasa y corticosteroides [8].

Los patrones clínicos y radiológicos pueden ser extremadamente heterogéneos debido a la gran variedad y combinaciones de medicamentos. Sin embargo las entidades más importantes por prevalencia y repercusión son el síndrome de encefalopatía posterior reversible y la leucoencefalopatía tóxica aguda.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

Suele desarrollarse especialmente durante la fase de inducción del tratamiento o durante la terapia inmunosupresora asociada al trasplante de precursores hematopoyéticos (ciclosporina y tacrolimus). De etiología desconocida, está relacionado con los mecanismos de regulación de la perfusión cerebral.

Clínica: Dolor de cabeza, convulsiones, trastornos visuales y alteración del estado mental.

Hallazgos en RM: Aumento de señal en imágenes potenciadas en T2 y mapas de coeficiente de difusión aparente (ADC), sin realce de contraste, en relación con edema vasogénico. Las alteraciones de la señal afectan con mayor frecuencia a los lóbulos parietal y occipital, pero también pueden afectar los lóbulos frontales y el cerebelo, especialmente en los niños[9].

De forma poco frecuente puede mostrar hemorragia o restricción de la difusión, hallazgos que frecuentemente se correlacionan con daño cerebral irreversible. El realce de las lesiones tras la administración de contraste por la ruptura de la barrera hematoencefálica puede verse con mayor frecuencia en la población pediátrica [10] (fig 4).

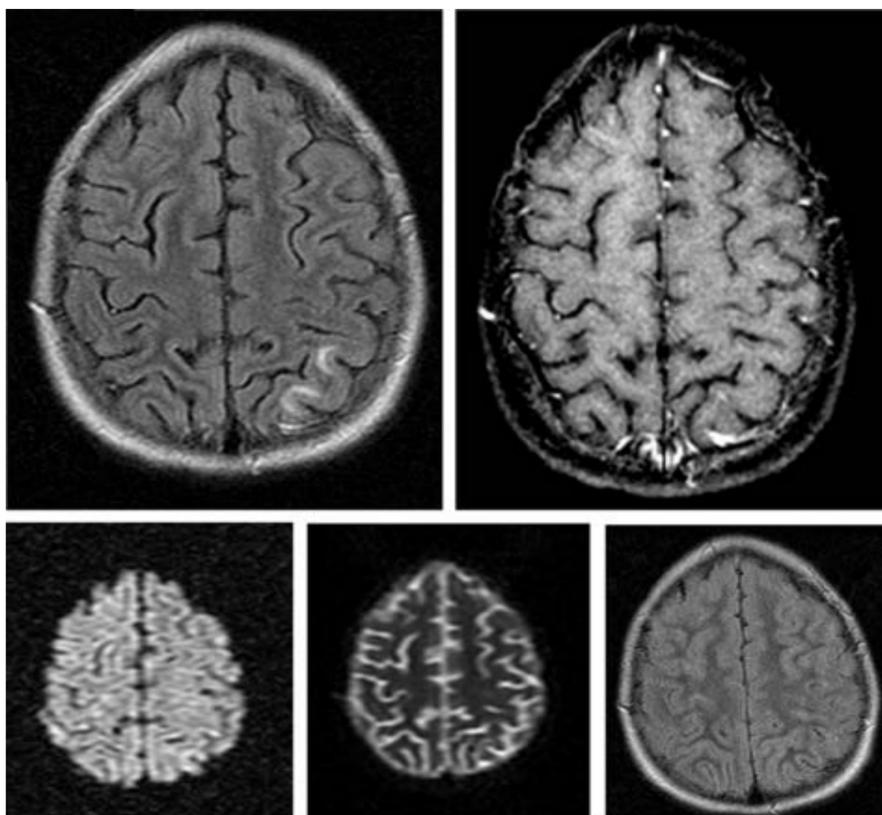


Figura 4. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en una niña de 7 años en tratamiento de inducción (vincristina, daunorrubicina, asparaginasa) y corticoideo. A) Secuencia axial FLAIR donde se evidencia aumento de señal con patrón giral de predominio subcortical parietal izquierdo. B) Mínimo foco de realce en secuencia 3D T1 tras la administración de contraste. C y D) Difusión y mapa de ADC que evidencia aumento de la señal de la lesión en relación con edema vasogénico. E) Secuencia axial FLAIR de control en la que se observa resolución de la lesión 2 semanas después.

Leucoencefalopatía tóxica aguda.

Daño de la sustancia blanca que puede ser causado por un amplio espectro de insultos tóxicos exógenos o endógenos:

- Agentes quimioterapéuticos (metotrexato, 5-fluorouracilo, fludarabina).
- Agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus).
- Toxinas ambientales (monóxido de carbono).
- Trastornos metabólicos congénitos.

Clínica: desde asintomática con daño reversible hasta daño neurológico severo, con un pronóstico muy variable.

Hallazgos en RM: El patrón se caracteriza por hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 en la sustancia blanca de centros semioviales y corona radiada de forma simétrica y bilateral. Muestra típicamente difusión restringida en las imágenes iniciales, lo que sugiere edema citotóxico, y generalmente carece de realce de contraste.

3. Neurotoxicidad quimioterápica y radioterápica combinada.

El riesgo de desarrollar complicaciones en el sistema nervioso central aumenta cuando la quimioterapia se asocia con la irradiación cerebral, lo que sugiere un posible papel aditivo de los agentes quimioterapéuticos a la radiación para determinar un efecto tóxico.

Lesiones focales transitorias.

Se han observado recientemente en pacientes tratados con radioterapia (especialmente radioterapia hiperfraccionada acelerada) y en dosis altas de quimioterapia con dosis mieloablativas.

Suelen aparecer 7-8 meses después del inicio del tratamiento en regiones supra o infratentoriales, pero con mayor frecuencia involucran a la protuberancia y el cerebelo, en lugares alejados del sitio del tumor primario.

En la mayoría de los pacientes, estas lesiones se resuelven espontáneamente dentro de un período de tiempo variable, pero también pueden permanecer estables o progresar a atrofia o necrosis por radiación[11].

Hallazgos en RM: Lesiones milimétricas focales isointensas a la sustancia gris en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensas en secuencias potenciadas en T2, que muestran realce nodular (descrito como "copos de nieve") o curvilíneo.[11].

Las imágenes potenciadas en difusión pueden ser útiles para diferenciar las lesiones focales transitorias de la recurrencia de la enfermedad, mostrando un aumento de la difusión en las lesiones focales transitorias y la restricción de la difusión en la recurrencia (fig 5). Sin embargo, esto no siempre es cierto porque la restricción de la difusión también se ha descrito en lesiones focales transitorias. Además, no todos los meduloblastomas muestran valores bajos de coeficiente de difusión aparente [12].

Lesión difusa de la sustancia blanca.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de leucoencefalopatía son las dosis de radiación altas, la administración de metotrexato y la edad del paciente.

Clínica: desde un sutil deterioro cognitivo progresivo hasta graves trastornos neurológicos.

Hallazgos en RM: hiperintensidad en la sustancia blanca periventricular que se va extendiendo a la región subcortical siguiendo un patrón centrifugo con respecto de las fibras U subcorticales y con realce ausente o marcado (fig 6).

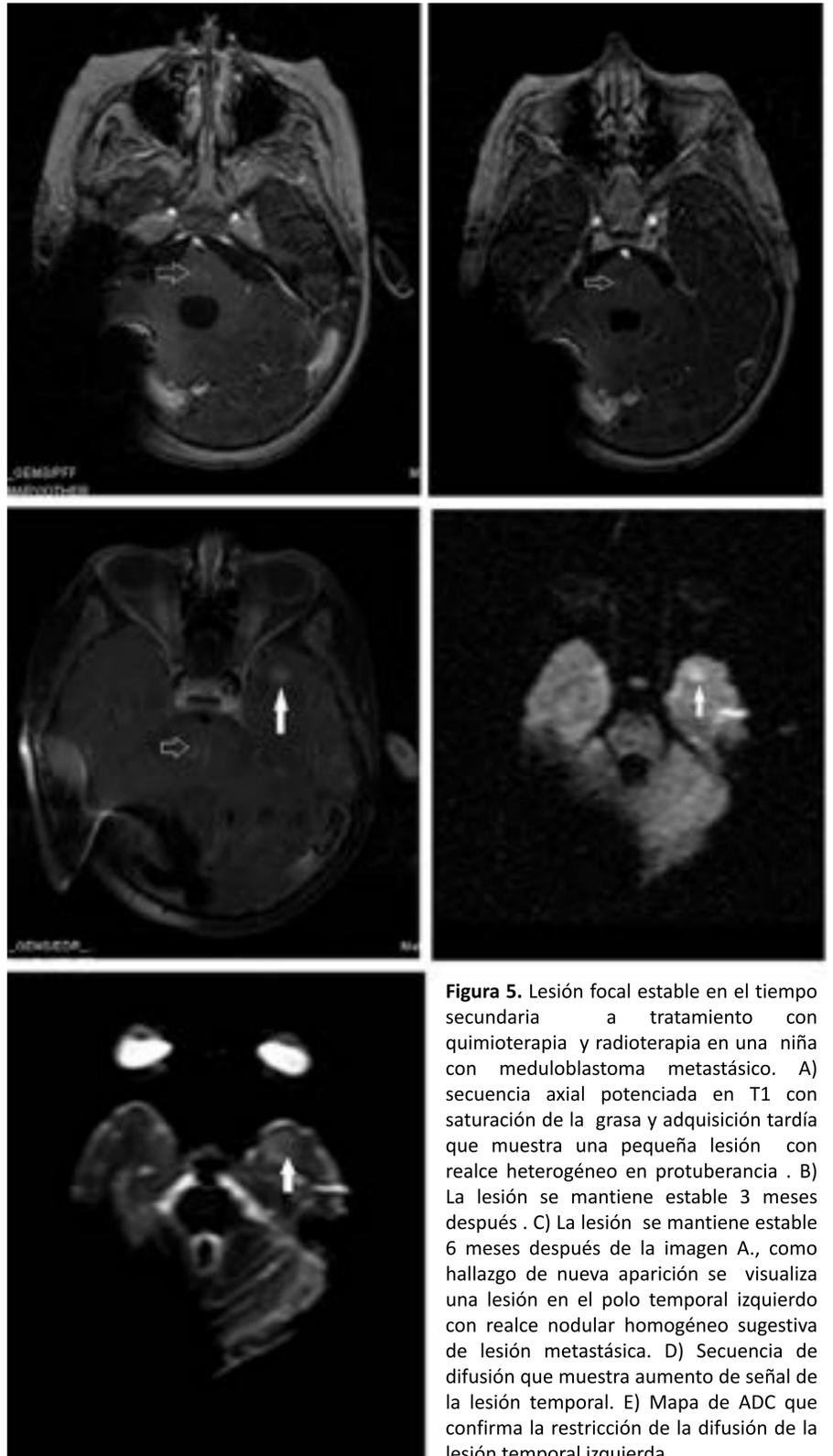


Figura 5. Lesión focal estable en el tiempo secundaria a tratamiento con quimioterapia y radioterapia en una niña con meduloblastoma metastásico. A) secuencia axial potenciada en T1 con saturación de la grasa y adquisición tardía que muestra una pequeña lesión con realce heterogéneo en protuberancia. B) La lesión se mantiene estable 3 meses después. C) La lesión se mantiene estable 6 meses después de la imagen A., como hallazgo de nueva aparición se visualiza una lesión en el polo temporal izquierdo con realce nodular homogéneo sugestiva de lesión metastásica. D) Secuencia de difusión que muestra aumento de señal de la lesión temporal. E) Mapa de ADC que confirma la restricción de la difusión de la lesión temporal izquierda.

3. Neurotoxicidades específicas.

Neurotoxicidad por metotrexato.

El metotrexato es un componente de la quimioterapia usado habitualmente en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Inhibe la replicación celular al bloquear la enzima dihidrofolato reductasa, evitando así la conversión de ácido fólico en ácido tetrahidrofólico. Se puede administrar tanto por vía intravenosa como por vía intratecal para tratar la enfermedad y prevenir la recurrencia en el sistema nervioso central. Los mecanismos fisiopatológicos exactos de la neurotoxicidad inducida por metotrexato no están claros.

Los factores de riesgo del desarrollo de toxicidad incluyen altas dosis de quimioterapia, administración intratecal, radiación asociada y corta edad [13].

Clínica:

- **Aguda:** Afasia, déficits sensoriales, ataxia y convulsiones. Estos síntomas similares a los de los ictus se han relacionado más con la administración intratecal.
- **Tardía:** Trastornos cognitivos, más relacionados con la administración intravenosa.

Hallazgos en RM:

- **Toxicidad aguda:** similar a la leucoencefalopatía tóxica, con hiperintensidades bilaterales en sustancia blanca periventricular y centro semioval en secuencias potenciadas en T2, asociadas con focos de restricción de la difusión en fases tempranas, que representan edema citotóxico, probablemente resultado de un efecto neurotóxico directo del metotrexato sobre las células. Sin embargo, las regiones de restricción de difusión después de la administración intratecal de metotrexato no se asocian necesariamente con daño cerebral irreversible y muerte celular y, por lo tanto, no deberían empeorar el pronóstico [14]. Si se compara con la leucoencefalopatía tóxica aguda resultante de otros medicamentos, el patrón de neurotoxicidad relacionado con la administración de metotrexato a menudo muestra la participación del esplenio del cuerpo calloso.
- **Toxicidad tardía:** Después de la administración intravenosa de metotrexato, el patrón corresponde a una leucoencefalopatía periventricular difusa y progresiva, que es altamente inespecífica, como ya se ha demostrado en los hallazgos secundarios al tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia.

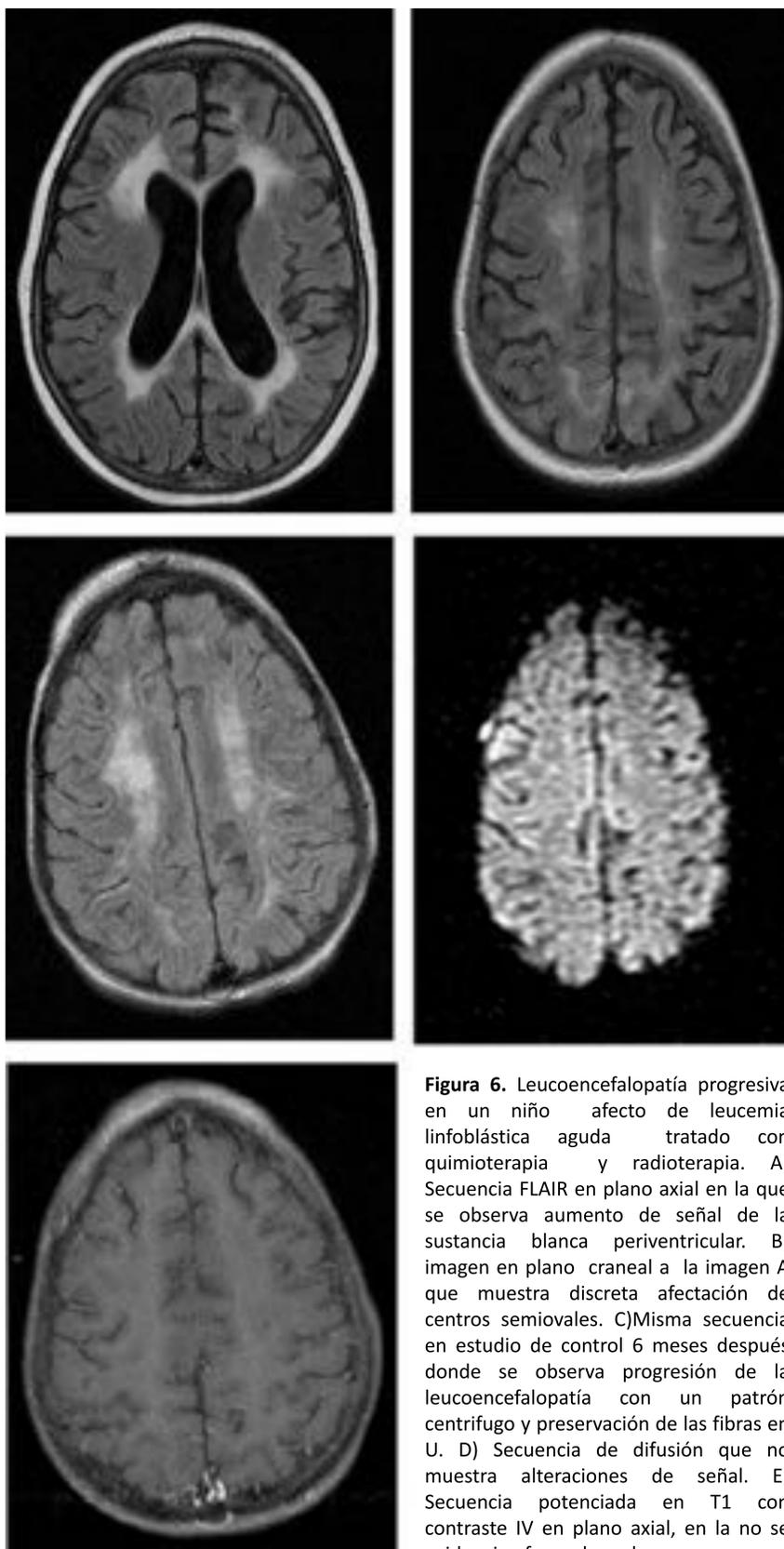


Figura 6. Leucoencefalopatía progresiva en un niño afecto de leucemia linfoblástica aguda tratado con quimioterapia y radioterapia. A) Secuencia FLAIR en plano axial en la que se observa aumento de señal de la sustancia blanca periventricular. B) imagen en plano craneal a la imagen A que muestra discreta afectación de centros semiovais. C) Misma secuencia en estudio de control 6 meses después donde se observa progresión de la leucoencefalopatía con un patrón centrifugo y preservación de las fibras en U. D) Secuencia de difusión que no muestra alteraciones de señal. E) Secuencia potenciada en T1 con contraste IV en plano axial, en la que no se evidencian focos de realce.

Complicaciones relacionadas con L-asparaginasa.

La L-asparaginasa es un componente importante de la terapia en niños afectados por leucemia linfoblástica aguda.

Las complicaciones cerebrales más graves relacionadas con este tratamiento son eventos hemorrágicos y tromboembólicos que resultan de alteraciones inducidas por L-asparaginasa en el sistema de coagulación [15].

La trombosis venosa cerebral es una complicación aguda de la fase de inducción del tratamiento con L-asparaginasa que se observa en alrededor del 30% de los eventos adversos neurológicos agudos en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Clínica: Convulsiones, déficits neurológicos focales, cefalea, vómitos, alteración del estado mental.

En caso de trombosis sinusal, la TC sin contraste puede detectar la hiperdensidad del seno trombosado. La TC con contraste puede mostrar un signo característico llamado "delta vacío". Sin embargo, la TC con contraste no supera una sensibilidad del 60% en el diagnóstico de trombosis venosa cerebral. La RM es mucho más sensible que la TC en la evaluación de la trombosis venosa cerebral, especialmente para la detección de infarto parenquimatoso temprano.

Hallazgos en RM: En la fase aguda de la trombosis el trombo puede tener una señal isointensa y difícil de valorar en imágenes potenciadas en T1, sin embargo en fase subaguda suele mostrar hiperintensidad. La venografía por RM donde se puede demostrar un vacío de flujo en el seno se considera la técnica de elección con una alta sensibilidad y especificidad incluso en la fase aguda de la trombosis (fig 7).

Neurotoxicidad asociada a la vigabatrina.

La vigabatrina un agente antiepiléptico que inhibe el catabolismo del GABA aumentando sus niveles en cerebro. Se usa para el tratamiento de los espasmos infantiles y crisis parciales complejas refractarias en niños y adultos.

Hallazgos en RM: El patrón de toxicidad se caracteriza por la participación preferencial de estructuras cerebrales profundas, ganglios basales, cuerpo calloso, los núcleos dentados y el tallo cerebral, más raramente, el cerebelo y el tálamo.

Las lesiones cerebrales muestran una intensidad de señal alta en las imágenes potenciadas en T2, con difusión restringida consecuencia del edema citotóxico. Por lo general, estas anomalías son transitorias, muestran una resolución espontánea (sin interrupción de la medicación) en aproximadamente 12 meses y no se han asociado con ninguna secuela clínica. [14]. En consecuencia, cuando se detectan alteraciones cerebrales relacionadas con el tóxico, la administración de vigabatrina puede continuarse bajo vigilancia con RM.

Neurotoxicidad asociada al metronidazol.

El metronidazol un agente antibiótico de uso frecuente en el tratamiento de infecciones anaeróbicas y protozoarias. La terapia con dosis altas (más de 2 g por día) y durante períodos prolongados, o en niños con insuficiencia hepática, puede inducir neurotoxicidad, cuyo mecanismo patogénico aún no se comprende del todo.

Clínica: Síntomas neurológicos graves, como signos cerebelosos (ataxia, disartria), neuropatía periférica, convulsiones y encefalopatía.

Hallazgos en RM: hiperintensidades y aumento de la difusión en estructuras cerebrales profundas como núcleos dentados del cerebelo, esplenio del cuerpo calloso, ganglios basales y tronco encefálico. La participación del núcleo dentado en los niños puede depender de varias condiciones patológicas (condiciones metabólicas, trastornos mitocondriales, neurofibromatosis) que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial [15].

También se han descrito anomalías en la espectroscopia como la presencia de un pico de lactato inespecífico.

Habitualmente se observa resolución completa de las alteraciones varias semanas después de suspender el tratamiento.

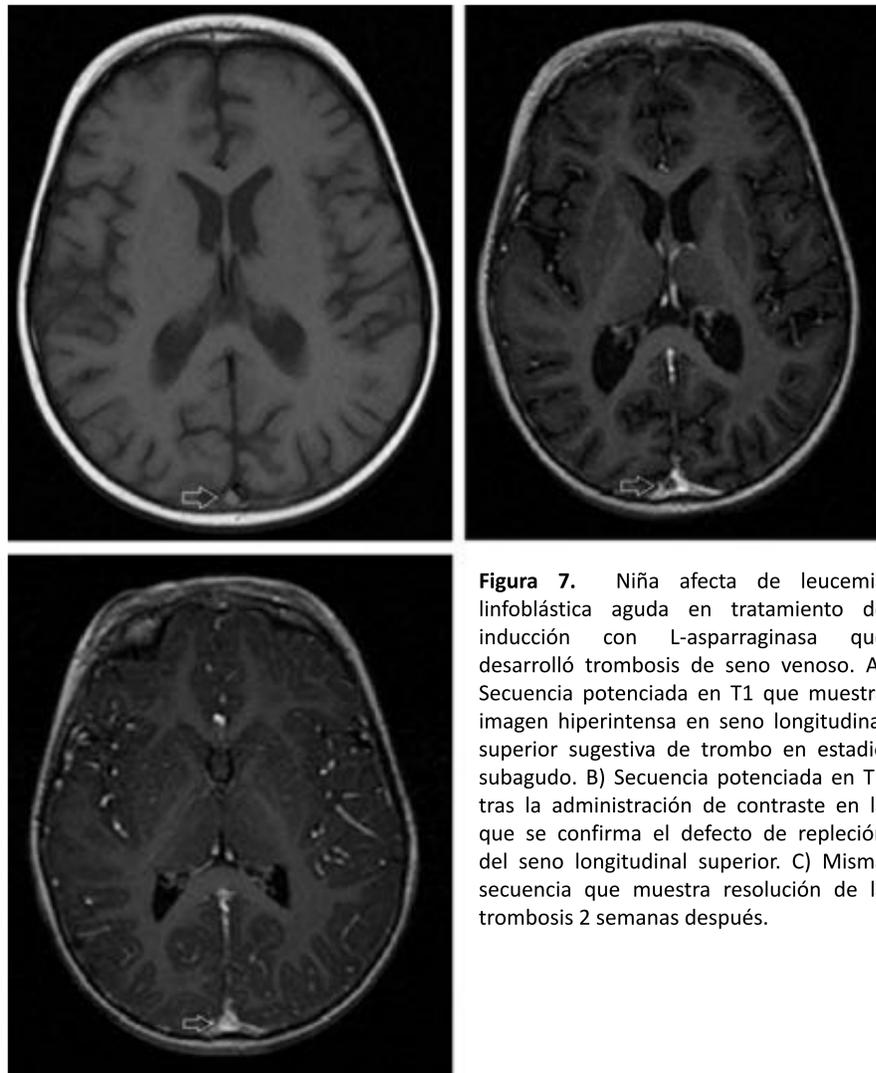


Figura 7. Niña afecta de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento de inducción con L-asparaginasa que desarrolló trombosis de seno venoso. A) Secuencia potenciada en T1 que muestra imagen hiperintensa en seno longitudinal superior sugestiva de trombo en estadio subagudo. B) Secuencia potenciada en T1 tras la administración de contraste en la que se confirma el defecto de repleción del seno longitudinal superior. C) Misma secuencia que muestra resolución de la trombosis 2 semanas después.

Conclusiones:

El radiólogo tiene un papel crucial en la identificación de los diferentes patrones de neurotoxicidad que puede presentar el paciente pediátrico, ha de estar actualizado debido a la constante evolución de los tratamientos y en comunicación con el resto de especialistas.

Bibliografía:

1. Ball WS Jr, Prenger EC, Ballard ET (1992) Neurotoxicidad de la radio / quimioterapia en niños: correlación patológica y MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 13: 761-776.
2. Murphy ES, Merchant TE, Wu S et al (2012) Necrosis after craniospinal irradiation: results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:e655–e660.
3. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S et al (2000) Post-therapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:901–909
4. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG et al (2013) Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol* 15:515–534
5. Faraci M, Morana G, Bagnasco F et al (2011) Magnetic resonance imaging in childhood leukemia survivors treated with cranial radiotherapy: a cross sectional, single center study. *Pediatr Blood Cancer* 57:240–246
6. Di Giannatale A, Morana G, Rossi A et al (2014) Natural history of cavernous malformations in children with brain tumors treated with radiotherapy and chemotherapy. *J Neuro Oncol* 117:311–320
7. Hijjiya N, Hudson MM, Lensing S et al (2007) Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297:1207–1215
8. Vázquez E, Delgado I, Sánchez-Montañez A et al (2011) Side effects of oncologic therapies in the pediatric central nervous system: update on neuroimaging findings. *Radiographics* 31:1123–1139
9. McKinney AM, Short J, Truwit CL et al (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 189:904–912
10. Donmez FY, Guleryuz P, Agildere M (2014) MRI findings in childhood PRES: what is different than the adults? *Clin Neuroradiol* 26:209–213.
11. Spreafico F, Gandola L, Marchianò A et al (2008) Brain magnetic resonance imaging after high-dose chemotherapy and radiotherapy for childhood brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1011–1019
12. Thust SC, Blanco E, Michalski AJ et al (2014) RM abnormalities in children following sequential chemotherapy, hyperfractionated accelerated radiotherapy and high-dose thiotepa for high-risk primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system. *J Med Imaging Radiat Oncol* 58:683–690.
13. Iyer RS, Chaturvedi A, Pruthi S et al (2011) Medication neurotoxicity in children. *Pediatr Radiol* 41:1455–1464.
14. Wheless JW, Carmant L, Bebin M et al (2009) Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia* 50:195–205
15. McErlean A, Abdalia K, Donoghue V et al (2010) The dentate nucleus in children: normal development and patterns of disease. *Pediatr Radiol* 40:326–339