

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA RADIOTERAPIA

Dr. Raúl Valenzuela Mangini
Instructor Asociado
Depto. de Neurología
Pontificia Universidad Católica de Chile

La radioterapia constituye una eficaz arma terapéutica en el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso central y de órganos vecinos en cabeza y cuello, siendo muchas veces la modalidad terapéutica más efectiva para estos tumores. Sin embargo, no está libre de complicaciones derivadas de la irradiación del sistema nervioso. Esta irradiación puede ser intencional (por ejemplo, en el tratamiento de tumores encefálicos) o bien no deseada pero inevitable o accidental (por ejemplo, en el tratamiento de adenomas hipofisarios o en el tratamiento de algunos tumores de nasofaringe).

El riesgo de presentar estas complicaciones depende de múltiples factores; entre los más importantes se encuentran dosis total, dosis por fracción, volumen irradiado, edad, uso concomitante de quimioterapia, factores potenciadores de daño por radioterapia como diabetes, hipertensión e idiosincráticos. Una técnica meticulosa que tome en cuenta estos hechos puede reducir el riesgo de complicaciones, aunque nunca eliminarlo totalmente.

Las manifestaciones de daño neurológico por radioterapia son variables de acuerdo a su localización anatómica y al tipo específico de alteración anatomopatológica. Estas se pueden sistematizar como se resume en la Tabla 1.

Tabla 1. CLASIFICACION DEL DAÑO NEUROLÓGICO SECUNDARIO A RADIOTERAPIA	
1. <i>Daño encefálico:</i>	a. Reacción aguda
	b. Reacción subaguda ("early delayed")
	c. Radionecrosis focal
	d. Leucoencefalopatía difusa necrotizante
	e. Microangiopatía mineralizante
	f. Atrofia difusa y deterioro intelectual
	g. Daño cerebrovascular
2. <i>Daño medular:</i>	a. Mielopatía transitoria aguda y subaguda
	b. Mielopatía tardía progresiva (radionecrosis)
	c. Síndrome de motoneurona inferior
3. <i>Neuropatías craneanas</i>	
4. <i>Otras neuropatías periféricas</i>	

5. Neoplasias inducidas por radioterapia

6. Efectos neuroendocrinos y alteraciones del crecimiento

El reconocimiento de estas complicaciones es importante para el adecuado manejo de los pacientes afectados, especialmente si consideramos que el diagnóstico diferencial más importante suele ser el de recidiva tumoral.

Daño encefalico

Reacción aguda

Consiste en un empeoramiento de los signos focales o en la aparición de un síndrome de hipertensión endocraneana, que puede manifestarse en los primeros días del tratamiento con radioterapia, especialmente si se usa altas dosis por fracción (300 cGy). En casos severos puede llevar a herniación aguda y muerte por enclavamiento. La patogenia corresponde a un aumento del edema cerebral asociado a la lesión cerebral en tratamiento, aunque esto no siempre es evidente en estudios de neuroimágenes. En general se obtiene buena respuesta con un aumento de la dosis de corticoides o el inicio de éstos, si el paciente no los estaba recibiendo.

Reacción subaguda

Consiste en un empeoramiento de los signos focales o en la aparición de hipertensión endocraneana con una latencia de algunas semanas hasta 6 meses después de completado el tratamiento radioterapéutico y puede ser difícil de diferenciar de una progresión tumoral. Otro síndrome, más frecuente en niños pequeños sometidos a radioterapia holocraneana es el de hipersomnolencia asociada a náuseas, vómitos, irritabilidad y, a veces, a papiledema transitorio. Ambos complejos sintomáticos se atribuyen a edema, desmielinización y daño glial reversible. Habitualmente se recuperan completamente en forma espontánea al cabo de 3-8 semanas, pero el uso de corticoides mejora los síntomas y aceleraría la recuperación. En el caso del síndrome de hipersomnolencia, los corticoides podrían tener efecto preventivo.

Radionecrosis focal

Es una de las formas de daño por radioterapia más ampliamente reconocidas y se manifiesta como un foco de necrosis que compromete predominantemente la sustancia blanca con pérdida de axones y alteraciones vasculares prominentes, que incluyen necrosis fibrinoide y hialinización de la pared de los vasos, microtrombosis, proliferación endotelial y proliferación fibroblástica de la adventicia. La patogenia es sólo parcialmente comprendida; juegan en ella un rol importante el daño vascular y de la oligodendroglia, pero últimamente también se ha reconocido una contribución significativa de la microglia y los astrocitos, a través de la producción y liberación de citokinas. Clínicamente, la radionecrosis se manifiesta como un proceso expansivo subagudo indistinguible de una recidiva del tumor cerebral. Las neuroimágenes de tipo anatómico (tomografía computada y resonancia magnética) tampoco permiten hacer la diferenciación. Los estudios de carácter funcional (por ejemplo, tomografía

por emisión de positrones) tendrían una mejor capacidad para este fin, sin embargo actualmente la única manera de confirmar el diagnóstico en forma confiable es la biopsia. En general se trata de un efecto tardío de la radioterapia, que ocurre con una latencia que generalmente fluctúa entre 6 y 24 meses, sin embargo, es posible encontrar casos con latencias superiores a los 20 años; es posible también observar este fenómeno con latencias breves (semanas) en relación al uso de algunas técnicas de radioterapia como la radiocirugía y la radioterapia intersticial (braquiterapia). Uno de los factores más críticos en cuanto a aumentar el riesgo de esta complicación, además de la dosis por fracción, es el volumen de cerebro irradiado, por lo menos en lo que se refiere a que este daño llegue a tener significación clínica.

La radionecrosis focal es un fenómeno relevante, ya que es causa importante de morbilidad y mortalidad, aun cuando el tumor original esté completamente curado. El tratamiento es habitualmente insatisfactorio, aunque se puede obtener mejoría significativa con la resección del foco necrótico y la consecuente disminución del efecto de masa. Esta opción no siempre es técnicamente factible y a veces se sigue de una reaparición del proceso necrotizante en los bordes de la resección. El uso de corticoides permite obtener mejoría importante de la sintomatología a través de la reducción del edema perilesional, sin embargo la mayoría de las veces no es posible reducir las dosis de estos sin reaparición de los síntomas. Como resultado de esta dependencia esteroideal aparece toda la morbilidad secundaria al uso crónico de estos medicamentos. Recientemente se ha descrito resultados promisorios con el uso de terapia anticoagulante en estudios con series pequeñas.

Leucoencefalopatía difusa necrotizante

Es muy frecuente el hallazgo de alteraciones radiológicas de la sustancia blanca en pacientes que han recibido alguna vez radioterapia encefálica. Estas consisten en hipodensidad focal o difusa en la tomografía computada y en imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 en la resonancia magnética. Estas lesiones son per se asintomáticas y más bien constituyen un hallazgo radiográfico. Una situación muy diferente es la de la leucoencefalopatía difusa necrotizante, condición grave, frecuentemente fatal, descrita en relación al uso combinado de radioterapia con administración concomitante o posterior de metotrexato intratecal o dosis altas sistémicas, aunque también puede ocurrir con administración aislada de cualquiera de estas terapias. 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. Clínicamente se presenta en forma subaguda como declinación intelectual 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 tomografía computada demuestra zonas hipodensas en placa que captan 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, resulta en estabilización o mejoría parcial del cuadro.

Microangiopatía mineralizante

Esta complicación ocurre con más frecuencia en niños menores de 10 años y especialmente menores de 5 años; la aplicación de radioterapia con o sin quimioterapia asociada, parece ser la condición indispensable para su patogenia. Puede coexistir con la leucoencefalopatía difusa necrotizante. Se puede presentar en forma asintomática como hallazgo radiológico de calcificaciones en los ganglios basales, núcleo dentado y en la unión córtico-subcortical, o bien como déficit intelectual, cefalea, trastornos conductuales o perceptuales, ataxia o crisis epilépticas focales, con una latencia entre unos pocos meses a 5 años. La anatomía patológica muestra calcificaciones en las paredes de los pequeños vasos, oclusión luminal y grados variables de necrosis microscópica.

Atrofia difusa y deterioro intelectual

Esta complicación se asocia especialmente a la irradiación holocraneana y su incidencia es mucho menor cuando se usa radioterapia focal. El riesgo aumenta cuando se usa dosis altas por fracción, cuando se usa quimioterapia asociada, como por ejemplo metotrexato intratecal o sistémico, y en las edades extremas de la vida, siendo especialmente notorio el aumento de la incidencia y la gravedad en niños menores de 5 años y aún más en menores de 3 años de edad. Sus manifestaciones clínicas abarcan un espectro que va desde cambios conductuales y trastornos sutiles del aprendizaje, a demencia o retardo mental asociados a trastornos de la marcha. Desde el punto de vista radiográfico puede haber desde un sutil aumento generalizado de la profundidad de los surcos hasta una franca atrofia difusa, con aumento del tamaño ventricular. Generalmente estos cambios ocurren después un año y tendrían un curso lentamente progresivo. En diferentes estudios prospectivos se ha visto que en niños entre 5 y 10 años se produce una disminución promedio del CI de 10 puntos, en niños menores esta cifra se duplica y en mayores esta declinación del CI se hace menor. En adultos tratados con radioterapia holocraneana que sobreviven 5 ó más años, la incidencia de demencia puede llegar hasta un 10%. No hay tratamiento eficaz para esta condición, aunque ocasionalmente se puede obtener mejorías parciales y habitualmente transitorias en aquellos pacientes con ventrículos dilatados en los que se instala una derivación ventriculoperitoneal.

Daño cerebrovascular

La radioterapia puede dañar los vasos extra e intracraneanos, proceso que corresponde en la mayoría de los casos a una aterosclerosis acelerada por el efecto de la irradiación sobre el endotelio, pero también puede haber una fibrosis de la adventicia, probablemente secundaria a lesión de los vasa vasorum. Los vasos extracraneanos son menos susceptibles a esta complicación que los intracraneanos, siendo las latencias promedio de aparición de 17 años y 5 años respectivamente. El patrón más frecuente de compromiso de vasos intracraneanos es la oclusión de la carótida interna supraclinoidea, la que si ocurre en niños suele asociarse a la formación de una fina red de colaterales con un aspecto denominado Moyamoya. Cuando las arterias comprometidas son extracraneanas, el diagnóstico es sugerido por la aparición precoz de arteriopatía en personas sin mayores factores de riesgo para aterosclerosis, por la circunscripción del daño a la zona del vaso incluida en los campos irradiados y por la localización de las lesiones en sitios inhabituales, como la porción proximal de la carótida

común. El manejo y tratamiento es similar al de la enfermedad cerebrovascular de tipo aterosclerótico.

Daño Medular

En la médula espinal se pueden producir los mismos procesos anatomopatológicos que los descritos para el encéfalo, pero las manifestaciones clínicas son más limitadas, dada la inexistencia de un equivalente medular al deterioro intelectual. El estudio de neuroimágenes de la médula es también más limitado que el del encéfalo, situación que ha cambiado en parte con la aparición de la resonancia magnética. En general, los conceptos descritos para el caso del encéfalo también son aplicables a la médula aunque teniendo en cuenta una mayor susceptibilidad de ésta al daño por radioterapia.

Mielopatía transitoria aguda y subaguda

Se atribuye a edema y desmielinización transitoria que se presenta habitualmente dentro de los 6 primeros meses. Se pueden manifestar como empeoramiento transitorio de un déficit previo, pero la manifestación más frecuente es la aparición de signo de Lhermitte (parestesia de tipo eléctrico que se irradia por la columna y extremidades, especialmente gatillada por la flexión de cuello). Este ocurre hasta en un 15% de los pacientes y suele remitir espontáneamente al cabo de 5-6 meses. El tratamiento consiste en corticoides para casos de empeoramiento de déficit neurológico.

Mielopatía tardía progresiva

La patogenia y anatomía patológica es similar a la de la radionecrosis encefálica. Se presenta con una latencia habitual de 9 a 18 meses, pero ocasionalmente incluso después de 5 años. El paciente desarrolla un síndrome insidioso que progresa lentamente hasta llegar a un máximo al cabo de unos 6 meses, se inicia con parestesias de extremidades inferiores seguidas de paraparesia y trastornos sensitivos ascendentes hasta el nivel medular que fue irradiado, junto a trastornos esfinterianos. Se considera especialmente características la aparición de un síndrome de hemisección medular. El diagnóstico debe hacerse sólo después de haber descartado otras alternativas, principalmente la de enfermedad neoplásica activa a nivel espinal. La mielografía suele ser normal o mostrar engrosamiento medular difuso, la resonancia magnética muestra tumefacción y áreas hiperintensas a T2, que posteriormente puede evolucionar a atrofia; el líquido cefalorraquídeo es habitualmente normal, pero puede haber aumento leve de proteínas o de células. No hay tratamiento satisfactorio, aunque el uso de corticoides ocasionalmente resulta en mejoría sintomática, habitualmente transitoria. Recientemente se ha descrito resultados promisorios con anticoagulación en casos aislados.

Síndrome de motoneurona inferior

Este raro síndrome de denervación selectiva motora se presenta con una latencia de 4 a 14 meses como debilidad uni o bilateral de piernas, de instalación subaguda, sin trastornos sensitivos ni esfinterianos y con atrofia, fasciculaciones y evidencia electrofisiológica de

denervación. En la mayoría de los pacientes el déficit se estabiliza al cabo de varios meses, pero no se recupera.

Neuropatías craneanas

La radioterapia puede producir daño de nervio periférico por una combinación de diferentes grados de desmielinización, pérdida axonal, gliosis y fibrosis perineural por daño de los vasa nervorum. El daño puede ser potenciado por el uso concomitante de quimioterapia con efectos neurotóxicos. Los nervios craneanos más importantemente afectados por radioterapia son el nervio óptico e hipogloso; también es frecuente el daño auditivo, pero este habitualmente se debe a lesión coclear y no del nervio propiamente tal. La neuropatía óptica puede presentarse como neuropatía óptica isquémica o como neuropatía óptica retrobulbar; no tiene tratamiento efectivo, pero hasta en un tercio de los casos se ve algún grado de mejoría espontánea.

Otras neuropatías periféricas

La patogenia es similar a las neuropatías descritas previamente. Las de mayor importancia clínica son las plexopatías braquiales en relación a la irradiación de neoplasias mamarias y las plexopatías lumbosacras en relación al tratamiento de tumores pélvicos. Si bien el tratamiento de estas plexopatías es sólo paliativo, su importancia radica en la diferenciación con plexopatía por compromiso neoplásico. Los siguientes elementos sugieren que la causa de una plexopatía es la radioterapia: predominancia como síntoma inicial de la parestesia sobre el dolor, ausencia de síndrome de Horner (para plexopatía braquial), progresión más lenta y presencia de miokimia en la electromiografía. El diagnóstico de compromiso neoplásico del plexo puede habitualmente confirmarse con el uso de tomografía computada o resonancia, las que pueden llegar a demostrar la presencia de una masa tumoral.

Neoplasias inducidas por radioterapia

Hay evidencia sustancial de que la radioterapia puede inducir tumores del sistema nervioso. Uno de los estudios más conocidos es aquél en que se siguieron 10.834 pacientes tratados con dosis craneanas totales de 1,5 Gy por tinea capitis y se encontró un aumento en 10 veces de riesgo de tumores de sistema nervioso, principalmente meningiomas, gliomas y tumores derivados de las vainas nerviosas. Además, la radioterapia puede inducir sarcomas óseos y meníngeos, como también neurofibrosarcomas en nervio periférico. La mayoría de los gliomas 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 y si el tratamiento se emplea a edades tempranas. Se ha determinado 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.

Efectos neuroendocrinos y alteraciones del crecimiento

La irradiación del eje hipotálamo hipófisis puede provocar déficit de hormonas hipofisarias, siendo la hormona de crecimiento la más sensible a este efecto, especialmente a nivel hipotalámico más que pituitario propiamente tal. Los niños más pequeños son más susceptibles a esta complicación. Las hormonas tirotrópica y ACTH son menos sensibles a este daño y muchas veces las disfunciones tiroideas se deben a irradiación inevitable de la tiroides propiamente tal, lo mismo se puede decir respecto a las hormonas gonadotropas. En relación a la talla baja consecuente, ésta se podría paliar con la administración de hormona exógena, lo que desgraciadamente no siempre es efectivo si el paciente ha recibido radioterapia craneoespinal, ya que habría también un efecto directo sobre el crecimiento óseo vertebral.

Referencias escogidas

1. Delatre JY, Posner JB. Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy. En Aminoff, M.J. (Ed) *Neurology and General Medicine*, 2ª edición, Churchill Livingstone, New York 1994; pp 421-446.
2. Dropcho EJ. Neurology complications of radiotherapy. En Samuels, M.A., Feske, S. (Eds) *Office Practice of Neurology*. 1ª edición, Churchill Livingstone, New York 1996; pp 919-925.
3. Ellenberg L, Mc Comb JG, Siegel SE et al. Factors affecting outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery* 1987, 21: 638-644.
4. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994, 44: 2020-2027.
5. Lee Y, Nauert C, Glass JP, et al Treatment-related white matter changes in cancer patients. *Cancer* 1986, 57: 1473-1482.
6. Ron E, Modan B, Boice JD et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988, 319: 1033-1039.
7. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995, 31: 1093-1112.