

Leucoencefalopatía Post-Radioterapia: Reporte de Caso y Revisión de Literatura.

Radiation-Induced Leukoencephalopathy: Case Report And Literature Review.

Domenica Piana,¹ Eduardo Guzmán, MD²

Resumen

La leucoencefalopatía por radiación se presenta clínicamente como un trastorno cognitivo asociado cronológicamente a la radioterapia. Los hallazgos característicos son: edema vasogénico reversible, desmielinización y necrosis vascular asociada a trombosis. El método diagnóstico de elección es la resonancia magnética (IRM) y el tratamiento es con corticoides. Presentamos el caso de una paciente con metástasis cerebrales que desarrolla una leucoencefalopatía post-radioterapia.

Palabras clave: leucoencefalopatía, desmielinización.

Abstract

Radiation-induced leukoencephalopathy presents clinically as a cognitive disorder chronologically associated with radiotherapy. The characteristic findings are: acute reversible edema, demyelination and vascular necrosis associated with thrombosis. The diagnostic test of choice is magnetic resonance imaging (MRI) and the treatment is with corticosteroids. We present a case of a patient with brain metastases who developed a post-radiotherapy leukoencephalopathy.

Keywords: leukoencephalopathy, demyelination..

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 27, N° 3, 2018

Introducción

La leucoencefalopatía se caracteriza por cambios en la sustancia blanca cerebral que suelen ser bilaterales y simétricos.¹ Cuando es causada por radiación suele ser periventricular y asociarse a atrofia y aumento del tamaño ventricular.² Ocurre en cerca de un tercio de los pacientes luego de la irradiación cerebral.³ Clínicamente se caracteriza por confusión, trastornos en la memoria y cambios de personalidad, sin embargo, podrían presentarse alteraciones sensoriales, motoras, visuales, etc.³ Su diagnóstico se realiza por IRM, principalmente visualizando las hiperintensidades en T2 y FLAIR,^{1,4,5} y se utiliza dexametasona o metilprednisolona para su tratamiento.^{6,7}

Reporte de Caso Clínico

Mujer de 61 años con antecedentes patológicos personales de cáncer de mama diagnosticado 4 años atrás, asociado a metástasis cerebrales y mediastínicas. Se realiza la primera IRM cerebral hace un año, en la que se detectan cinco lesiones metastásicas por las que recibe radioterapia dirigida. La paciente refiere que durante los

6 meses previos había presentado cefalea pero no convulsiones pese a la localización cortical de la lesión de mayor tamaño (Figura 1) en el lóbulo frontal izquierdo. No se observaron signos neurológicos focales al examen físico a pesar de las lesiones tanto cerebrales como cerebelosas (Figura 2).

Aproximadamente dos semanas posteriores a la radioterapia presenta otalgia e hipoacusia derechas que progresivamente se hacen bilaterales; simultáneamente detectó alteraciones en la memoria. La disfunción cognitiva podría atribuirse tanto a la recurrencia de las lesiones como a la misma radioterapia. La evaluación neuropsicológica reportó un deterioro cognitivo que sugiere afectación de funciones ejecutivas frontales, trastorno de atención y de memoria. En la IRM cerebral de control -luego de la radiación- se evidencia la disminución del tamaño de las lesiones (Figura 3), y se determinó que la sintomatología era consecuencia de la irradiación cerebral. La paciente recibió 37.5 Gy como dosis total de radiación, fraccionada en 2.5 Gy por día durante 15 días.

¹Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

²Centro de Imágenes Interhospital, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Domenica Piana Castillo
domenicapianacastillo@gmail.com

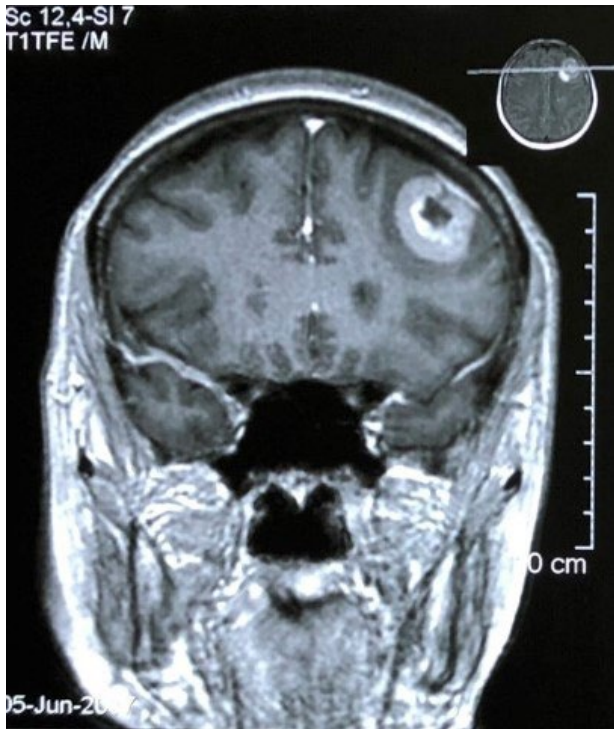


Figura 1. Corte coronal de IRM secuencia T1 que muestra lesión cortical en el lóbulo frontal izquierdo.

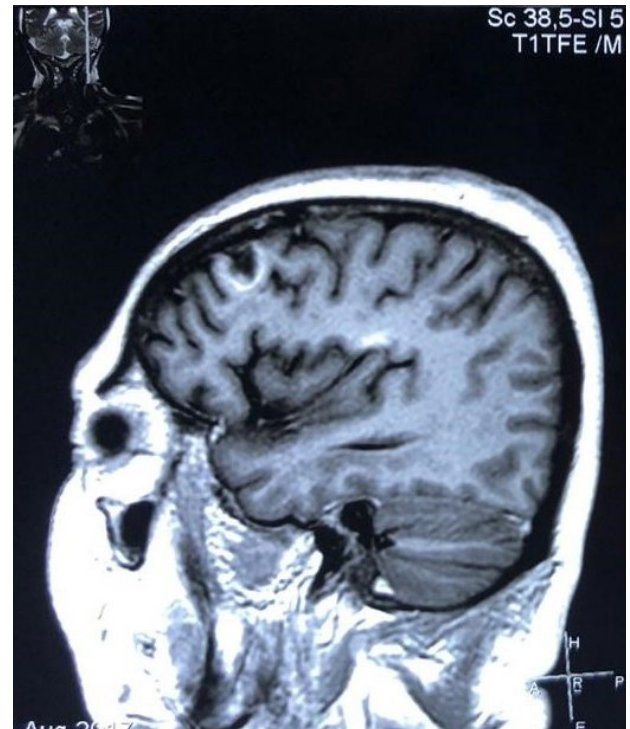


Figura 3. Corte sagital de IRM secuencia T1 que muestra disminución del tamaño de la lesión en el lóbulo frontal izquierdo.

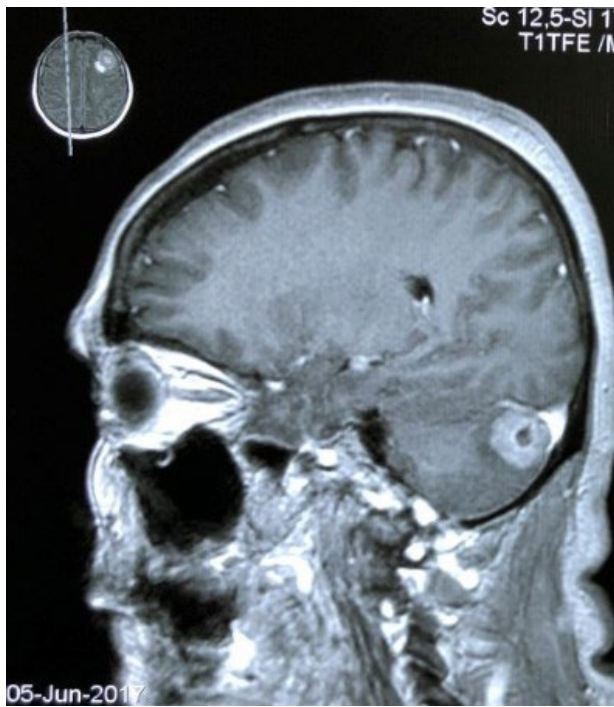


Figura 2. Corte sagital de IRM secuencia T1 que muestra lesión en hemisferio cerebeloso derecho.

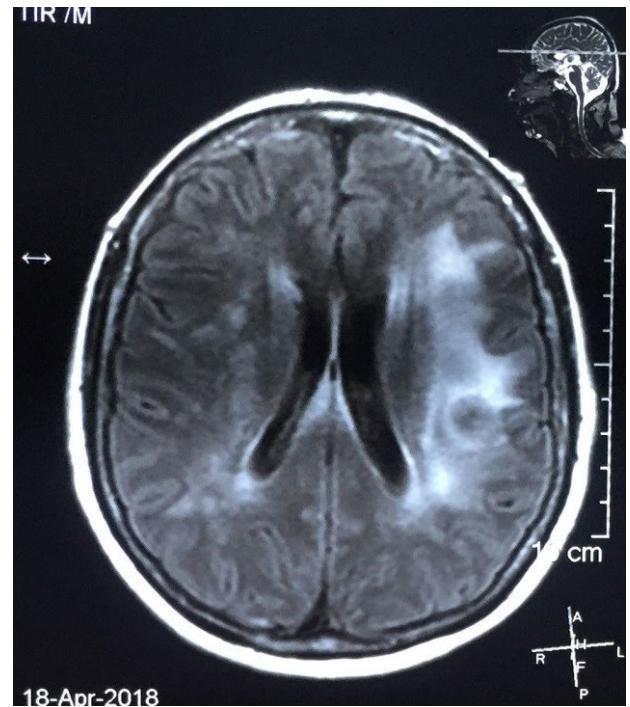


Figura 4. Corte axial de IRM secuencia FLAIR con leucoencefalopatía bilateral predominantemente izquierda.

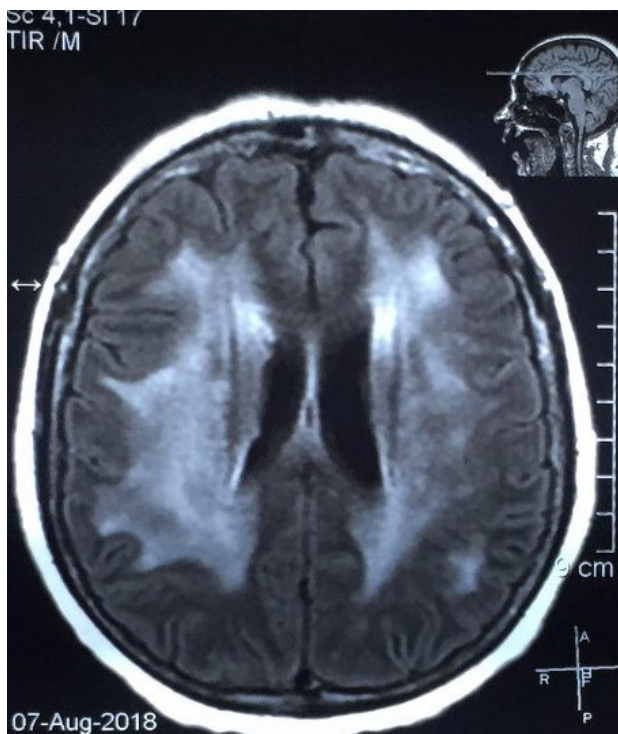


Figura 5. Corte axial de IRM secuencia FLAIR en el que se muestra una leucoencefalopatía bilateral con aumento del tamaño ventricular.

En la IRM cerebral 9 meses luego de la radiación se observan cambios en la sustancia blanca (Figura 4) predominantemente del hemisferio cerebral izquierdo, que luego se manifiestan como hiperintensidades bilaterales (Figura 5). Estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de leucoencefalopatía post-radioterapia.

Discusión

La leucoencefalopatía se define como cambios en la sustancia blanca cerebral.⁸ Su fisiopatología se caracteriza por una progresión desde el edema hasta la desmielinización.⁴ Este edema agudo vasogénico es causado por disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) y toxicidad directa de oligodendrocitos con la consecuente desmielinización⁹⁻¹³ representada por hipodensidades en TC e IRM potenciada en T1 y por hiperintensidades en T2 y FLAIR.^{1,14,15} No hay reposición de estas células por la muerte simultánea de las células madre subependimarias.¹⁶⁻¹⁸ Finalmente, existe un daño irreversible por necrosis coagulativa secundaria a lesión del endotelio vascular cerebral.^{6,11,19} Es característico que no afecte las fibras de asociación subcorticales ni el cuerpo calloso y que principalmente sea periventricular y simétrica.^{17,20,21}

El grado de leucoencefalopatía se puede determinar según los Criterios de Terminología de Eventos Adversos (versión 3.0):

1. Leve aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia, con hiperintensidades periventriculares en T2.
2. Moderado aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia, con hiperintensidades en T2 que se extienden hacia el centro oval.
3. Importante aumento del espacio subaracnoideo y ventriculomegalia, con hiperintensidades difusas en T2.^{3,22}

Clínicamente se puede manifestar como cambios emocionales y de personalidad, disfunción motora, convulsiones, demencia, incontinencia urinaria y/o coma, aunque en la mayoría no hay síntomas.^{6,9,11,12,23-25} El principal efecto adverso esperado de la radioterapia cerebral es la alteración en la memoria porque provoca disfunción hipocámpal.^{4,24,26} No existe una clara relación entre la severidad de la sintomatología y la extensión de la leucoencefalopatía.⁷

Se ha comprobado que la quimioterapia con MTX,²⁷ cisplatino y/o 5-FU,²⁸ en combinación con la radioterapia, aumenta significativamente el riesgo de leucoencefalopatía, considerada un efecto adverso tardío (luego de meses) post-radiación.^{6,8,9,11,19,20,29,30} Además, la terapia combinada puede condicionar la aparición más temprana de los cambios en la sustancia blanca cerebral.¹¹ Así mismo, a mayor edad, volumen cerebral irradiado y dosis de radiación, hay más riesgo.^{3,18} Se relaciona con dosis mayores a 30-40 Gy²⁰ y se recomienda fraccionarlas para menor toxicidad tal como se procedió en esta paciente; se prefiere también la irradiación localizada.³¹

Conclusión

La leucoencefalopatía es un efecto adverso de la radioterapia, común en pacientes oncológicos. Tal como el caso de la paciente, suele manifestarse con deterioro de las funciones cognitivas superiores y se diagnostica por IRM junto a la historia clínica con la que se determina la causa. El tratamiento fue con dexametasona. Se cree que habrá una mayor extensión de los cambios causados por la leucoencefalopatía como se ha evidenciado con el incremento de las hiperintensidades en FLAIR entre las imágenes obtenidas 9 meses post-radiación y las actuales.

Referencias

1. Hauser, S. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. McGraw-Hill Education; 2017.
2. Cummings M, Dougherty DW, Mohile NA, Walter KA, Usuki KY, Milano MT. Severe radiation-induced leukoencephalopathy: Case report and literature review. *Adv Radiat Oncol.* 1 de enero de 2016;1(1):17-20.
3. Junko Ebi, Hisashi Sato, Masaru Nakajima, Fumio Shishido. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2013;

4. Filley CM, McConnell BV, Anderson CA. The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 16 de mayo de 2017;29(4):308-18.
5. Mamlouk MD, Handwerker J, Ospina J, Hasso AN. Neuroimaging Findings of the Post-Treatment Effects of Radiation and Chemotherapy of Malignant Primary Glial Neoplasms. *Neuroradiol J*. 26(4):396-412.
6. Carlos Conill, Sandra Jorcano, Teresa Pujol, Josep Malveyh. Evolución clinicoradiológica de la leucoencefalopatía por radioterapia. *Med Clínica*. 2004;
7. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol Lond Engl*. mayo de 2014;10(7):1277-97.
8. Sindhvani G, Arora M, Thakker VD, Jain A. MRI in Chemotherapy induced Leukoencephalopathy: Report of Two Cases and Radiologist's Perspective. *J Clin Diagn Res JCDR*. julio de 2017;11(7):TD08-TD09.
9. Acute Toxic Leukoencephalopathy | American Journal of Neuroradiology [Internet]. [citado 13 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ajnr.org/ajnr-case-collections-diagnosis/acute-toxic-leukoencephalopathy>
10. Jorg Dietrich, Vinai Gondi, Minesh Mehta. Delayed complications of cranial irradiation. *UpToDate*. 2018;
11. Wefel JS, Kayl AE, Meyers CA. Neuropsychological dysfunction associated with cancer and cancer therapies: a conceptual review of an emerging target. *Br J Cancer*. 4 de mayo de 2004;90(9):1691-6.
12. Conill C, Berenguer J, Vargas M, López-Soriano A, Valduvico I, Marruecos J, et al. Incidence of radiation-induced leukoencephalopathy after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases. *Clin Transl Oncol*. 1 de septiembre de 2007;9(9):590-5.
13. Begolly S, Olschowka JA, Love T, Williams JP, O'Banion MK. Fractionation enhances acute oligodendrocyte progenitor cell radiation sensitivity and leads to long term depletion. *Glia*. 1 de abril de 2018;66(4):846-61.
14. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute Toxic Leukoencephalopathy: Potential for Reversibility Clinically and on MRI With Diffusion-Weighted and FLAIR Imaging. *Am J Roentgenol*. 1 de julio de 2009;193(1):192-206.
15. Anne G. Osborn, Karen L. Salzman, Miral D. Jhaveri. *Diagnostic Imaging: Brain*. 3.a ed. Canada: Elsevier; 2015.
16. Monaco EA, Faraji AH, Berkowitz O, Parry PV, Hadelsberg U, Kano H, et al. Leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy plus radiosurgery versus radiosurgery alone for metastatic lung cancer. *Cancer*. 1 de enero de 2013;119(1):226-32.
17. Panagiotakos G, Alshamy G, Chan B, Abrams R, Greenberg E, Saxena A, et al. Long-Term Impact of Radiation on the Stem Cell and Oligodendrocyte Precursors in the Brain. *PLoS ONE* [Internet]. 11 de julio de 2007;2(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1913551/>
18. Tada E, Yang C, Gobbel GT, Lamborn KR, Fike JR. Long-term impairment of subependymal repopulation following damage by ionizing irradiation. *Exp Neurol*. noviembre de 1999;160(1):66-77.
19. Rauch PJ, Park HS, Knisely JPS, Chiang VL, Vortmeyer AO. Delayed Radiation-Induced Vasculitic Leukoencephalopathy. *Int J Radiat Oncol*. 1 de mayo de 2012;83(1):369-75.
20. Nicolae Sarbu, Robert Y. Shih, Robert V. Jones, Iren Horkayne-Szakaly, Laura Oleaga, James G. Smirniotopoulos. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2016;36.
21. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Manzil FFP, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation Necrosis in the Brain: Imaging Features and Differentiation from Tumor Recurrence. *RadioGraphics*. 31 de agosto de 2012;32(5):1343-59.
22. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Criterios de Terminología de Eventos Adversos. *Guías Distinguidas*. 2014;1.
23. Shibamoto Y, Baba F, Oda K, Hayashi S, Kokubo M, Ishihara S-I, et al. Incidence of Brain Atrophy and Decline in Mini-Mental State Examination Score After Whole-Brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastases: A Prospective Study. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 15 de noviembre de 2008;72(4):1168-73.
24. Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol*. 2003;
25. Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain. *Am J Neuroradiol*. 1 de enero de 1991;12(1):45-62.
26. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP, Tewatia D, Rowley H, Kuo JS, et al. Hippocampal-Sparing Whole Brain Radiotherapy: A «How-To» Technique, Utilizing Helical Tomotherapy and LINAC-based Intensity Modulated Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 de noviembre de 2010;78(4):1244-52.

27. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 20 de marzo de 2014;32(9):949-59.
28. Akitake R, Miyamoto S, Ichi, Nakamura F, Horimatsu T, Ezoe Y, Muto M, et al. Early Detection of 5-FU-induced Acute Leukoencephalopathy on Diffusion-Weighted MRI. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de enero de 2011;41(1):121-4.
29. Szerlip N, Rutter C, Ram N, Yovino S, Kwok Y, Maggio W, et al. Factors impacting volumetric white matter changes following whole brain radiation therapy. *J Neurooncol*. 1 de mayo de 2011;103(1):111-9.
30. Sabin ND, Cheung YT, Reddick WE, Bhojwani D, Liu W, Glass JO, et al. The Impact of Persistent Leukoencephalopathy on Brain White Matter Microstructure in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy Only. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 13 de septiembre de 2018 [citado 13 de octubre de 2018]; Disponible en: <http://www.ajnr.org/content/early/2018/09/13/ajnr.A5791>
31. Eric L Chang, Jeffrey S Wefel, Kenneth R Hess, Pamela K Allen, Frederick F Lang, David G Kornguth, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The Lancet*.