

C a p í t u l o I

---

# SÍNDROMES NEUROLÓGICOS EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

**Gaspar Reynés Muntaner<sup>1</sup>**

**María Martín Ureste<sup>1</sup>**

**Luis Bataller Alberola<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

<sup>2</sup>SERVICIO DE NEUROLOGÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE. VALENCIA



## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS



## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

**SÍNDROMES NEUROLÓGICOS RELACIONADOS DIRECTAMENTE POR EL TUMOR**

Las lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central (SNC), sean primarias o metastáticas, pueden producir manifestaciones clínicas generales –como hipertensión endocraneal (HEC) y deterioro cognitivo– y síntomas focales relacionados con la localización específica de la lesión, ya sea en el encéfalo o en la médula espinal. Unas y otros pueden darse aisladamente o de forma conjunta. En ocasiones tales síntomas son muy evidentes, pero en otras se manifiestan de forma solapada, incluso durante meses, y es importante saber identificarlos.

La HEC puede ser provocada por una lesión ocupante de espacio en el encéfalo, al estar éste contenido en una estructura rígida, pero también puede ser debida a un tumor de pequeño tamaño que obstruye el paso de líquido cefalorraquídeo (LCR). Las principales manifestaciones de la HEC son bien conocidas: cefalea, vómitos persistentes –más frecuentes en las lesiones infratentoriales– y papiledema, que está provocado por el aumento de presión en el espacio subaracnoideo y perióptico. La cefalea suele ser de predominio frontal u occipital y a veces despierta al paciente por la noche. La evolución del cuadro lleva a un progresivo deterioro cognitivo, estupor y coma. En situaciones avanzadas suele acompañarse de hipertensión arterial, bradicardia y, finalmente, respiración de Cheine-Stokes y apnea.

No es raro, sin embargo, que las primeras manifestaciones de un tumor cerebral sean trastornos cognitivos generales, que suelen atribuirse al exceso de trabajo, problemas familiares, etc. Pueden consistir en irritabilidad, apatía, somnolencia, dificultad para la concentración, labilidad

emocional, depresión o cambios de la conducta más o menos evidentes, de forma que la consulta al médico puede demorarse hasta que se producen incidentes suficientemente preocupantes para el paciente o sus allegados. Incluso entonces no es raro que se diagnostiquen erróneamente. Las crisis comiciales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes con tumores cerebrales primarios y en más del 20% de los pacientes con metástasis cerebrales, especialmente las de melanoma. Las crisis parciales, seguidas o no de generalización, pueden sugerir la existencia y localización de un tumor, pero también pueden hacerlo otras manifestaciones comiciales más sutiles que, como ocurre con los síntomas generales a los que antes nos referíamos, pueden ser pasadas por alto tanto por el paciente y sus familiares como por el médico.

Las manifestaciones focales son aquellas que dependen de la localización del tumor y, por tanto, de la lesión de determinadas estructuras nerviosas. Brodmann y otros autores describieron numerosas áreas diferenciadas en la corteza cerebral con funciones específicas, que pueden alterarse cuando una lesión neoplásica o de otro tipo asienta en ellas. A pesar de las limitaciones de estos mapas corticales, su utilidad clínica es indudable. Se exponen a continuación, a grandes rasgos, las manifestaciones clínicas más características de las diferentes localizaciones de un tumor del SNC.

### **Tumores situados en los lóbulos frontales**

Cada lóbulo frontal está delimitado posteriormente por la cisura de Rolando e inferiormente por la cisura de Silvio. En los lóbulos frontales asientan importantes áreas motoras, conectadas a otras áreas de control sensitivo, tanto corticales como profundas. En el lóbulo dominante —el izquierdo, en las personas diestras— asienta el área de Broca, relacionada con funciones motoras del lenguaje y la deglución, que se ven alteradas en los tumores que afectan a esta zona. Las lesiones situadas en la parte posterior del lóbulo frontal producen parálisis de la hemicara y de las extremidades contralaterales. El área 8 del lóbulo frontal se relaciona con los movimientos laterales de ojos y cabeza en sentidos opuestos, de forma que la actividad comicial en esa zona puede desencadenar tales movimientos y su destrucción puede dificultarlos. Otras zonas del lóbulo frontal intervienen en diversas funciones vegetativas respiratorias, circu-



latorias y digestivas. La parte más anterior de este lóbulo regula la iniciación de acciones previamente planeadas y su lesión puede provocar persistencia en una determinada actividad motora o, por el contrario, su extinción prematura. Las lesiones en dicha zona provocan además cambios cognitivos y conductuales y, sobre todo, actitudes abúlicas, laconismo e incapacidad para mantener la atención en una actividad concreta. Otro trastorno propio de algunas lesiones frontales es la pérdida de la sensación de llenado vesical y rectal, lo que produce incontinencia.

## **Tumores situados en los lóbulos parietales**

Las lesiones en esta localización pueden dar síntomas variados, como trastornos sensitivos en el hemicuerpo contralateral –cuando se afecta la parte anterior del lóbulo– o alteraciones en la percepción del esquema corporal, lo que lleva al paciente a no percibir correctamente la posición o incluso la existencia de las extremidades contralaterales y a calcular mal su relación espacial con el entorno, lo que ocasiona que tropiece con los muebles o que no sea capaz de dirigir correctamente la mano para asir un objeto.

## **Tumores situados en los lóbulos temporales**

Las lesiones en esta localización pueden producir alteraciones en la percepción de los sonidos, que el paciente es incapaz de discriminar (agnosia auditiva). A veces puede producirse agnosia verbal auditiva, que cursa con incapacidad para comprender el lenguaje verbal o escrito y con habla parafásica, en la que las palabras se utilizan erróneamente. Pueden producirse también alucinaciones auditivas, olfatorias o gustativas. Son también frecuentes los trastornos de la memoria y las alteraciones emocionales como irritabilidad, depresión o euforia. La afectación de la zona posterosuperior del lóbulo temporal puede dar lugar a trastornos del equilibrio.

## **Tumores situados en los lóbulos occipitales**

En esta región del cerebro asientan las áreas corticales relacionadas con la percepción visual. Una lesión unilateral en esta zona puede producir una hemianopsia homónima del lado contrario, mientras que la lesión bilateral puede dar lugar a una ceguera cortical completa. Otras alteraciones posibles son las ilusiones visuales, en la que los objetos

adquieren formas, colores u otras propiedades que no se corresponden con la realidad, las alucinaciones visuales (percepción de formas u objetos inexistentes) o la agnosia visual, en la que el paciente es incapaz de identificar los objetos que ve. En el síndrome de Balint, que se da en lesiones bilaterales, se combinan la fijación de la mirada, con imposibilidad de explorar las zonas periféricas al objeto que se está mirando, la ataxia óptica, o dificultad para guiar la mano hacia un objeto y la falta de atención a los estímulos visuales.

### Otras localizaciones

En los tumores situados en el cerebelo, los síntomas más característicos son la ataxia de la marcha, la dismetría y el vértigo. Los tumores de tronco cerebral pueden cursar con una variedad de síntomas, como la dificultad para la marcha, cefalea, diplopia, disfagia, hipoacusia, etc. La afectación de los diversos nervios craneales puede tener su origen en el tronco cerebral o ser consecuencia de una afectación periférica, por ejemplo, por un tumor situado en la base del cráneo.

La afectación de la médula espinal se produce con mucha más frecuencia por compresión extrínseca de metástasis o tumores primarios ajenos al SNC que por tumores intrínsecos, que no representan más de un 5 % del total. Entre los más frecuentes figuran los meduloblastomas, los gliomas medulares y los ependimomas. La mayor parte de las metástasis que pueden comprimir la médula espinal son extradurales, pero pueden ser también intradurales, como es el caso de las carcinomatosis meníngeas. Los síntomas de compresión medular provocados por una tumoración suelen ser progresivos y, dependiendo de la zona afecta, de predominio sensitivo o motor. Si se afecta una raíz nerviosa, el paciente presenta dolor en la zona de distribución de la misma, que pueden agudizarse con los movimientos. Además de la sintomatología motora voluntaria y sensitiva, se pierde el control vesical. No es objetivo de este capítulo entrar en los detalles de todas estas manifestaciones pero, como en el caso de otras localizaciones tumorales, es preciso tener en cuenta que síntomas aparentemente banales –en este caso dolores cervicales, dorsales o lumbares– pueden ser la primera manifestación de lesiones neoplásicas primarias o secundarias que afectan o pueden afectar en poco tiempo a la médula espinal, con graves consecuencias para el paciente.



## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS RELACIONADOS INDIRECTAMENTE CON EL TUMOR

### ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Aproximadamente el 7% de los pacientes con un cáncer sistémico presentan síntomas de enfermedad cerebrovascular, que son debidas al efecto directo del tumor (embolismos tumorales, leucostasis en neoplasias hematológicas), efectos secundarios del tratamiento (arterioesclerosis inducida por RT, trastornos de la coagulación inducidos por quimioterápicos tales como L-asparaginasa, bleomicina o cisplatino) o a alteraciones de la coagulación inducidas por el tumor (estados de hipercoagulabilidad, endocarditis trombótica no bacteriana). Los ictus isquémicos o hemorrágicos son igualmente frecuentes en pacientes con cáncer y se manifiestan clínicamente como un síndrome cerebral deficitario. Algunos pacientes pueden presentar en el debut del ictus crisis convulsivas que requerirán tratamiento apropiado.

### INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las infecciones del SNC son más frecuentes en pacientes con cáncer que en la población general, siendo especialmente frecuentes en pacientes con linfomas, leucemias agudas o en pacientes portadores de derivaciones ventriculares. Debido al proceso neoplásico o a su tratamiento, el paciente con cáncer presenta una depresión de la función inmunitaria y por tanto los gérmenes causantes de infecciones del SNC difieren de los del huésped inmunocompetente. Los agentes que más frecuentemente causan una meningitis en los pacientes con cáncer son el *Criptococo* y la *Listeria*. El *Toxoplasma* y el *Aspergillus* son causa frecuente de absceso cerebral.

### SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Se consideran síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP), por definición, aquellas manifestaciones neurológicas que aparecen en pacientes con un cáncer sistémico no producidas por ninguna de las

entidades comentadas en este capítulo (metástasis, complicaciones del tratamiento, complicaciones tóxicas, metabólicas, vasculares o infecciosas). Se cree que la mayoría de los SNP se producen por un mecanismo autoinmune. El suero y LCR de estos pacientes presentan anticuerpos antineuronales que tienen utilidad diagnóstica. Los SNP son muy raros y muchas veces preceden al diagnóstico del tumor. Los SNP más frecuentes son: la encefalomiелitis, la degeneración cerebelosa, la encefalitis límbica, la neuropatía sensitiva subaguda, el opsoclonus-mioclonus, el síndrome de Eaton-Lambert, la dermatomiositis y la retinopatía paraneoplásica. Los tumores más frecuentemente implicados son el cáncer pulmonar de células pequeñas, los tumores ginecológicos y los linfomas.

Cuando los SNP aparecen en pacientes con un tumor ya conocido, se debe tener en especial consideración descartar otras complicaciones neurológicas más frecuentes del cáncer o de su tratamiento. En este contexto, el SNP puede preceder a una recidiva tumoral. El mejor tratamiento de los SNP es el tratamiento del tumor subyacente. En ocasiones la utilización de tratamientos inmunosupresores se ha mostrado eficaz (inmunoglobulina a dosis altas, corticoides, plasmaféresis y otros.)

## SÍNDROMES NEUROLÓGICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

La aparición de síntomas neurológicos en el paciente con cáncer puede deberse a los efectos no deseados de los tratamientos empleados.

La toxicidad neurológica puede presentarse con los síntomas generales de la HEC o con síntomas focales, comunes a los desarrollados por la presencia del tumor. Existe, pues, el riesgo de atribuirlos a la progresión de la enfermedad, sobre todo en pacientes con afectación conocida del SNC. Para evitarlo se precisa conocer los potenciales efectos secundarios de los fármacos y procedimientos empleados, realizar una anamnesis detallada que recoja el momento y la forma de aparición de la sintomatología y tener la habilidad y experiencia necesarias para establecer un diagnóstico de exclusión.





La frecuencia de las complicaciones neurológicas derivadas del tratamiento está aumentando, debido tanto a las crecientes opciones terapéuticas disponibles como al aumento en la supervivencia de los pacientes, que permite la aparición de los efectos tóxicos retardados.

## TOXICIDAD NEUROLÓGICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Muchos de los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer son neurotóxicos, ya sea para el SNC o provocando una neuropatía periférica. Los síndromes más frecuentes son:

- **Encefalopatía difusa:** Se manifiesta con cambios de personalidad, trastornos de conducta, alucinaciones, agitación, desorientación, confusión, estupor e incluso coma. A veces se acompaña de focalidad, convulsiones y afasia.
- **Síndrome cerebeloso:** Se presenta con ataxia, dismetría o disartria.
- **Meningitis aséptica:** Clínicamente similar a una meningitis infecciosa (cefalea, fiebre, rigidez de nuca) pero con LCR estéril.
- **Mielopatía:** Consiste en la toxicidad en un determinado nivel de la médula espinal por debajo del cual se produce debilidad muscular con pérdida de fuerza (paresia), nivel sensitivo y vejiga neurógena.
- **Neuropatía periférica:** Se manifiesta como una pérdida de sensibilidad de intensidad variable, sensación de acorchamiento, disestesia y paresia.
- **Neuropatía autonómica:** Cursa con estreñimiento, retención urinaria, hipotensión ortostática y ocasionalmente íleo paralítico.

Entre los citostáticos con mayor potencial neurotóxico se encuentran los derivados del platino –principalmente el cisplatino–, las fluoropirimidinas, los antimetabolitos (metotrexato), los taxanos y los alcaloides de la vinca. Dado que este tema será abordado en otro capítulo, no insistiremos en él.

La neurotoxicidad secundaria a la quimioterapia o a la radioterapia es un síntoma frecuente e invalidante, que puede limitar la vida del paciente incluso más que el propio tumor.

## TOXICIDAD NEUROLÓGICA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

Pese a sus efectos tóxicos, la radioterapia resulta insustituible en el abordaje de la afectación neoplásica del sistema nervioso.

### Toxicidad cerebral

Las reacciones agudas, que aparecen en las primeras horas o días tras la administración de radioterapia suelen afectar a pacientes ancianos, con gran volumen tumoral o afectación multicéntrica, extenso edema cerebral y signos de HEC. El tratamiento con corticoides reduce su incidencia aunque para la irradiación de volúmenes limitados no es necesario el tratamiento profiláctico. Su fisiopatogenia parece estar relacionada con la rotura de la barrera hematoencefálica por la radiación, que aumenta el edema cerebral. Clínicamente se aprecia un empeoramiento de los déficit focales o intensificación de la clínica de HEC, que mejora con los esteroides.

Síntomas similares, con deterioro cognitivo y somnolencia, pueden aparecer semanas o meses después de la irradiación como toxicidad subaguda. En estos casos los corticoides suelen mejorar los síntomas. Se puede interpretar equivocadamente esta situación como progresión de la enfermedad. El diagnóstico diferencial es difícil, ya que la resonancia magnética (RM) sólo muestra aumento de la captación de contraste, indistinguible de la progresión. Por ello, para un juicio diagnóstico correcto resulta de vital importancia la sospecha clínica y la constatación de una buena evolución. La lesión responsable parece ser la desmielinización de la oligodendroglía.

La encefalopatía tardía, que aparece a largo plazo (entre seis meses y varios años tras la irradiación) es la complicación más limitante de la radioterapia cerebral. Puede presentarse de forma difusa (leucoencefalopatía) o focal (radionecrosis). Entre los factores determinantes para su aparición se encuentran la dosis total administrada, pudiendo apare-



cer hasta en un 6% de los pacientes que han recibido al menos 4.500 cGy, y el fraccionamiento a altas dosis, cuyo máximo exponente es la radiocirugía. Los síntomas (cefalea, déficit focales, convulsiones) remedian a los de la neoplasia primaria; incluso la imagen por RM puede ser similar, mostrando un aumento de captación de contraste con edema circundante. Otras exploraciones funcionales, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) podrían diferenciar el tumor (hipermetabólico) de la necrosis (hipometabólica). No obstante, el diagnóstico diferencial es a menudo complicado y en ocasiones puede precisar biopsia.

En el tratamiento de la radionecrosis, los esteroides pueden ser de utilidad, así como la anticoagulación y el tratamiento con oxígeno hiperbárico, si bien en algunos casos llega a ser necesaria la resección quirúrgica.

La presentación clínica difusa suele ser similar a un cuadro de demencia, con alteraciones cognitivas y trastornos neuropsicológicos (pérdida de memoria reciente, déficit de atención, labilidad emocional, apatía) hallándose en la RM dilatación ventricular con atrofia cerebral e hiperintensidad de la sustancia blanca. Es más frecuente en pacientes sometidos a tratamientos combinados con quimioterapia sistémica y radioterapia holocraneal.

Otras complicaciones crónicas menos frecuentes son los accidentes vasculares, la disfunción endocrina por afectación del hipotálamo o de la hipófisis y los tumores radioinducidos (meningiomas, sarcomas, gliomas).

## Toxicidad medular

La irradiación medular es utilizada con menor frecuencia que la cerebral en el tratamiento de las metástasis, por lo que la mielopatía postirradiación es una complicación poco común.

Se presenta en varias formas, según el período transcurrido desde la irradiación:

- **Subaguda:** Aparece tras varias semanas o algunos meses. Se manifiesta en forma de parestesias fulgurantes desencadenadas por la

flexión del cuello (signo de Lhermitte) y en las extremidades, al andar o sentarse en una superficie dura. La resolución suele ser espontánea en los meses siguientes. El tratamiento con esteroides no ha demostrado beneficio.

- **Crónica y progresiva:** Aparece tras un período largo de latencia (mediana 20 meses). Su incidencia está relacionada con la dosis total y la dosis por fracción, estimándose en un 5% para una dosis de 5.700 a 6.100 cGy en fraccionamientos de 200 cGy. Los síntomas incluyen disminución de la percepción del dolor y la temperatura en miembros inferiores, debilidad, espasticidad y disfunción esfinteriana. Puede asociarse dolor en el nivel de la lesión. La RM muestra una médula normal o atrófica, incluso con captación de contraste. Los esteroides no mejoran los déficit neurológicos, produciéndose leves mejorías espontáneas de forma ocasional.

Tras una latencia de al menos seis meses puede producirse también un síndrome de neurona motora inferior, por lesión selectiva de las astas anteriores de la médula espinal, con debilidad muscular, atrofia, disminución de los reflejos osteotendinosos, flaccidez y fasciculaciones, sin producirse déficit sensoriales.

Asimismo se han descrito casos de mielitis tras repetidas administraciones de quimioterapia intratecal.

## TOXICIDAD NEUROLÓGICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

### Analgésicos opioides

Son un arma terapéutica fundamental en los pacientes con cáncer, pero pueden producir efectos adversos que recaen en gran parte sobre el sistema nervioso en forma de mareo, alteraciones cognitivas, alucinaciones, delirio, depresión respiratoria, mioclonos, convulsiones o hipealgesia, entre otros.

Es necesario, por tanto, conseguir un adecuado control del dolor minimizando al máximo la aparición de tales efectos indeseables, que empeo-



ran en gran medida la calidad de vida de los pacientes, en muchos casos ya disminuida.

Para ello, es importante ajustar la dosis en situaciones con riesgo aumentado de intoxicación, como la insuficiencia renal o hepática. Ante la aparición o empeoramiento de la sintomatología neurológica es obligado descartar como causa la intoxicación o intolerancia a los opiáceos, sin atribuirlos indefectiblemente a la progresión tumoral.

## Corticoides

Los corticoides suelen ser una constante en el tratamiento los pacientes con afectación del sistema nervioso, ya que son la base del tratamiento del edema cerebral. Son múltiples los efectos secundarios relacionados con la toma de esteroides, sobre todo si ésta se mantiene durante periodos prolongados de tiempo, como ocurre en la mayoría de los casos. Así pues, además de los efectos sistémicos (diabetes, osteoporosis, inmunosupresión) los corticoides pueden causar neurotoxicidad, fundamentalmente en forma de miopatía o alteraciones cognitivas.

La miopatía esteroidea consiste en una debilidad simétrica y proximal de las extremidades que aparece tras varias semanas de tratamiento continuado. Puede ser progresiva, aunque rara vez llega a producir discapacidad funcional importante ni alteración esfinteriana. Suele debutar con dificultad para levantarse tras la sedestación o para subir escaleras. Para su diagnóstico hay que descartar otras causas metabólicas (hipopotasemia, alteraciones tiroideas) u otros síndromes neurológicos: síndrome miasténico de Eaton – Lambert, polimiositis (en la que suele haber elevación de creatinfosfocinasa) y la compresión medular.

El tratamiento consiste en suprimir la causa desencadenante, mediante la reducción o interrupción del tratamiento con esteroides. Además, el ejercicio físico y un adecuado aporte proteico puede contribuir a la mejoría.

A pesar de sus potentes efectos beneficiosos, los esteroides también pueden ocasionar alteraciones cognitivas y síntomas psiquiátricos,

tales como psicosis, delirium, euforia o disforia; para su manejo resulta igualmente fundamental su retirada y la adición de antipsicóticos, según el caso.

### **Anticomiciales**

Con frecuencia forman parte del tratamiento de los pacientes con afectación cerebral. Son fármacos de manejo complicado, ya que pueden presentar múltiples interacciones y efectos secundarios. En el ámbito neurológico pueden producir estados confusionales o empeoramiento paradójico de las crisis, así como síntomas focales como parálisis del VI par.

### **Miscelánea**

Muchos otros fármacos menos utilizados pueden causar neurotoxicidad. Entre ellos están los aminoglucósidos (que bloquean la unión neuromuscular), los anticolinérgicos y los antidepresivos tricíclicos (que causan agitación, delirio, midriasis, retención urinaria o íleo paralítico).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Posner JB. Neurologic Complications of Cancer. Filadelfia: F.A. Davis Company, 1995
2. Adams RD, Victor M. Principles of neurology, 8ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, Inc., 2005
3. De Angelis L, Posner JB. Neurologic complications. En: Holland JF, Frei E, eds. Cancer Medicine. London: BC Decker, 2003; 2451-67
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL eds. Harrison's principles of internal medicine, 15ª ed. Madrid: Mc Graw- Hill, 2002