Ictus lacunar como complicación muy tardía de la radioterapia: valor de las técnicas de medicina nuclear

Fernando Ortega-Valín, Julio F. Jiménez-Bonilla, Adrián García-Hernández, Eloy Rodríguez-Rodríguez, Elena Sánchez-Salmón

Introducción. La radioterapia es un tratamiento de gran utilidad en las neoplasias del sistema nervioso central. El rango temporal de sus complicaciones es muy amplio, ya que aparecen incluso muchos años más tarde de haberla finalizado. Estas complicaciones tardías se comportan clínica y radiológicamente de forma similar a una recidiva; un estudio funcional diagnóstico con isótopos radiactivos puede ayudar a tomar una decisión terapéutica.

Caso clínico. Varón que presentó de forma brusca sintomatología neurológica deficitaria en la misma localización donde 25 años antes había recibido radioterapia por un astrocitoma pilocítico. La resonancia magnética sugería un ictus lacunar, pero un hallazgo en la secuencia de perfusión obligaba a ser más preciso en el diagnóstico. Una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) con C^{11}-metionina mostró un aumento de captación compatible con neoplasia. La evolución espontánea regresiva de los síntomas inclinó a tomar una actitud conservadora. Una resonancia magnética realizada tres meses más tarde confirmó el ictus lacunar.

Conclusiones. La reaparición de síntomas neurológicos años más tarde de la radioterapia de una neoplasia cerebral supone un dilema diagnóstico. Las técnicas diagnósticas actuales son muy precisas, pero presentan falsos positivos. Las distintas técnicas de medicina nuclear, en concreto la PET-TC con C^{11}-metionina, suponen una ayuda diagnóstica. Con este caso se pretende llamar la atención sobre una de las complicaciones tardías de la radioterapia y los distintos diagnósticos diferenciales. Los avances diagnósticos y terapéuticos han aumentado la esperanza de vida de los pacientes oncológicos, con lo que estas complicaciones tardías se prevén más frecuentes.

Palabras clave. Efectos tardíos. Infarto isquémico. L-metil-C^{11}-metionina. Radionecrosis. Radioterapia. Tomografía por emisión de positrones. Vasculopatía.

Servicio de Neurología (F. Ortega-Valín, A. García-Hernández, E. Rodríguez-Rodríguez); Servicio de Medicina Nuclear (J.F. Jiménez-Bonilla); Servicio de Radiología (E. Sánchez-Salmón). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria, España.

Correspondencia:
Dr. Fernando Ortega Valín. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla, 25. E-39008 Santander (Cantabria).

E-mail:
lacayo.tosilos@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:
21.10.20.

Cómo citar este artículo:
Ortega-Valín F, Jiménez-Bonilla JF, García-Hernández A, Rodríguez-Rodríguez E, Sánchez-Salmón E. Ictus lacunar como complicación muy tardía de la radioterapia: valor de las técnicas de medicina nuclear. Rev Neurol 2020; 71: 455-9. doi: 10.33588/rn.7112.2020386.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción

El progresivo avance en las técnicas de radioterapia y otros medios terapéuticos para las enfermedades neoplásicas del sistema nervioso central ha permitido reducir la mortalidad debida a estas enfermedades. La supervivencia prolongada nos está permitiendo observar efectos muy tardíos de la radioterapia cada vez en más pacientes. Se consideran complicaciones tardías de la radioterapia las que se manifiestan después de los seis meses de finalizar la radiación.

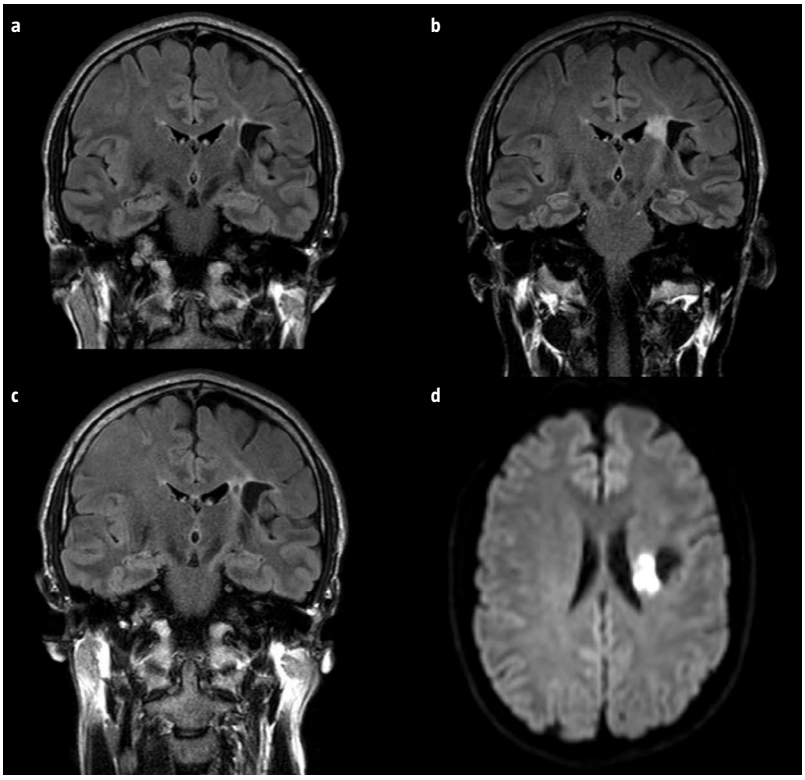
Las complicaciones tardías de la radioterapia se conocen ampliamente y generalmente aparecen a los meses o pocos años de haber recibido esta terapia. Suponen un reto diagnóstico, ya que la manifestación clínica y radiológica puede confundirse con la recidiva de la neoplasia original, una neoplasia radioinducida o una radionecrosis tardía. El carácter dinámico y funcional de la medicina nuclear más novedosa, al contrario del carácter anatómico de la radiología clásica, es de gran utilidad en este dilema.

Presentamos el caso de un paciente que presentó un déficit neurológico compatible con un ictus lacunar en la zona donde 25 años antes había recibido radioterapia como tratamiento de un astrocitoma pilocítico en la infancia.

Caso clínico

Varón de 36 años, fumador, sin otros factores de riesgo vascular y que 25 años antes había recibido radioterapia por un astrocitoma pilocítico parietal izquierdo. Había seguido controles clínicos y radiológicos por neurocirugía durante 23 años sin que hubiese tenido signos de progresión. Los signos residuales consistían en una mínima paresia facial derecha y un área de encefalomalacia. Desconocemos el esquema de tratamiento y la dosis de irradiación utilizada, puesto que se realizó en otro hospital. El cuadro actual se inició bruscamente con parestesias y torpeza en los miembros derechos, que progresaron en las 24 horas siguientes. La explora-

Figura 1. Resonancia magnética de 1,5 T, secuencias en plano coronal en T_2 y FLAIR, previa al ictus (a), en la fase aguda (b) y tres meses después de éste (c): se observa hiperintensidad no presente con anterioridad que, con el paso del tiempo, ha desaparecido y ha surgido una zona de gliosis; no hay previamente lesiones vasculares en la zona irradiada. Secuencia en difusión (d): intensa restricción de la difusión correspondiente con infarto en fase aguda.



ción neurológica mostraba una leve paresia facial central derecha y una leve paresia distal de la mano derecha, con predominio en la musculatura extensora. No presentaba asimetría de reflejos ni déficit sensitivo.

El hemograma fue normal, incluida la cifra de plaquetas. La bioquímica hemática fue rigurosamente normal, incluyendo reactantes de fase aguda, triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-HDL. La bioquímica y los tóxicos en la orina no mostraron datos patológicos. El electrocardiograma estaba en ritmo sinusal. El electroencefalograma fue normal, salvo el signo de brecha. La tomografía computarizada (TC) craneal mostró una lesión quística hipodensa, sin efecto expansivo, de localización insular y en la corona radiada izquierda, con pequeñas calcificaciones periféricas, sin captación patológica de contraste y sin defectos de repleción o alteraciones en el calibre o la morfología de los vasos del polígono de Willis. No existían signos de trombosis venosa. En la resonancia magnética (RM) de cráneo realizada siete días después del inicio, aparte de la lesión quística residual ya conocida, se observó entre el borde medial del quiste y la pared lateral del ventrículo lateral izquierdo una hiperintensidad en T_2 y FLAIR, mal definida, de 19 × 13 × 10 mm, sin claro realce ni expansividad, con intensa restricción en la difusión (Fig. 1). En la secuencia de perfusión se observó un dudoso foco de aumento de volumen, que podía interpretarse como un signo de lesión tumoral. Para despejar dudas, se realizó una tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) con C^{11}-metionina en el día 19 desde el inicio, que mostró un foco importante de actividad metabólica en la región adyacente del ventrículo lateral izquierdo junto a la cavidad quística. Las características metabólicas sugerían actividad tumoral muy sugestiva de recidiva (Fig. 2).

No obstante, el paciente evolucionó favorablemente sin tratamiento, recuperando lentamente la fuerza casi por completo en las dos primeras semanas, por lo que nos decidimos por una opción conservadora. Realizamos una RM de control a los tres meses en la que se evidenció una lesión hiperdensa en secuencias T_2 y mapas de coeficiente de difusión aparente, compatible con infarto en fase crónica, de menor tamaño que en el estudio previo y sin realce con contraste ni efecto expansivo. Además, existía una tenue área de hiperseñal en las secuencias FLAIR tanto ascendente como descendente, sugestiva de degeneración walleriana (Fig. 1c). En ese momento se inició tratamiento con 100 mg/día de ácido acetilsalicílico y 40 mg/día de atorvastatina.

Discusión

La radioterapia es un tratamiento con efectos adversos locales que ocurren tanto en íntima relación temporal con la administración como en las semanas siguientes o de forma diferida, y que llegan a manifestarse incluso hasta 20 años después del tratamiento, como ocurre en el caso presentado. Los hallazgos histológicos de la vasculopatía posradiación son muy variados, afectan fundamentalmente a la capa media [1] y son más conocidos en las arterias de tamaño grande y mediano que en las arterias perforantes de pequeño calibre.

Los daños endoteliales en las arterias pequeñas y capilares ya se observan a las 48 horas de la irradiación. Esta misma lesión se piensa que es la que inicia y favorece el daño ateroesclerótico en las arte-

rias de mayor tamaño [2], pero no se conoce la secuencia en la que se producen los daños años más tarde de la irradiación.

Las arteriolas sufren una microangiopatía mineralizante con calcificaciones distróficas incluso visibles en la TC craneal, como sucede en el caso presentado, y que pueden detectarse tan precozmente como a los 10 meses de la irradiación [2].

Con la mejora de los tratamientos oncológicos y el consecuente incremento de la supervivencia, estamos asistiendo a una mayor frecuencia de ictus en pacientes radiados y sin otros factores de riesgo vascular [3]. La patología vascular cerebral puede ensombrecer el óptimo resultado del tratamiento oncológico.

En diversas publicaciones se ha establecido un incremento de riesgo de ictus entre 1,5 y 4 veces, además de un efecto adicional a los factores de riesgo tradicionales. Este incremento del riesgo vascular es aún más evidente en los niños, ya que éstos no tienen los comunes factores de riesgo vascular y, en ellos, los ictus son una patología mucho menos frecuente que en los adultos.

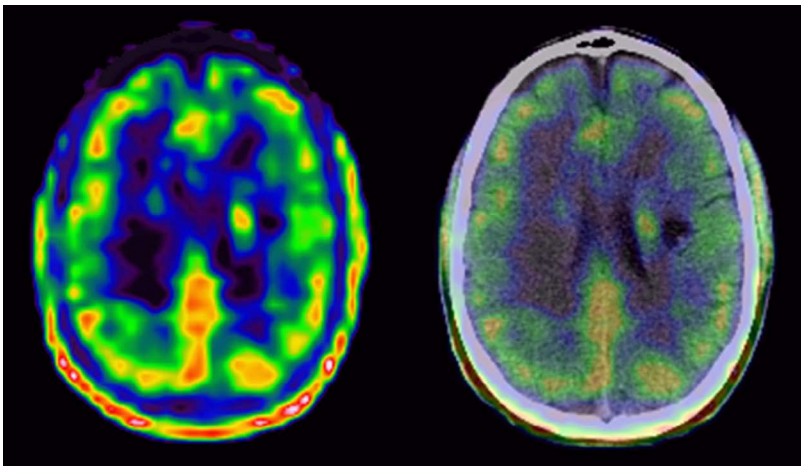
El mayor riesgo se relaciona con el tiempo transcurrido desde la radioterapia [4], especialmente después de cinco años. La dosis recibida también es un factor de riesgo, pero, al parecer, de menos impacto [4]. En la bibliografía también se encuentra como factor de riesgo de ictus lacunar el haber recibido la radioterapia antes de los 5 años de edad [1,3].

En este caso, la intensa restricción de la difusión orientó a un ictus isquémico, mientras que el aumento de volumen en la perfusión sugería una recidiva, poco probable por la histología benigna inicial del tumor intervenido. La manifestación más habitual de la radionecrosis tardía en la RM consiste en una lesión hiperintensa en T_2/FLAIR con realce de contraste, intensidad de señal variable en las secuencias de difusión y sin cambios en las de perfusión.

La distinción entre recidiva y radionecrosis sólo puede realizarse con el análisis anatomopatológico [5] y, en la mayor parte de los casos, es muy difícil, al estar entremezclados signos anatomopatológicos de una y otra enfermedad [5]. La probabilidad de que la alteración de la señal en la RM se deba a una radionecrosis se relaciona con la dosis total de irradiación y con el tiempo transcurrido desde el tratamiento. Se considera que la radionecrosis es la causa probable de una alteración de señal en el área irradiada si aparece en los primeros años tras el tratamiento radioterápico, aunque puede aparecer más tardíamente.

En nuestro caso, es poco probable la radionecrosis por la gran cantidad de años transcurridos desde el final de la radioterapia. Tampoco conocemos el esquema de tratamiento y la dosis de radiación recibida, con lo que no podíamos calcular el riesgo con más precisión.

Figura 2. Proyección axial de un estudio de tomografía por emisión de positrones a los 40 minutos de la administración intravenosa del radiotrazador (C^{11}-metionina; dosis: 23 mCi i.v.), corrigiendo su atenuación mediante transmisión/tomografía computarizada: foco de importante actividad metabólica localizada en la región adyacente al ventrículo lateral izquierdo, junto a la cavidad quística de la región subcortical frontal izquierda.



Las técnicas más novedosas de medicina nuclear pueden mostrar la actividad metabólica de la celularidad, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el estado hemodinámico de una lesión morfológica detectada con TC o RM. La PET-TC con C^{11}-metionina es capaz de detectar lesiones tumorales con más sensibilidad y especificidad que las secuencias convencionales de RM [6,7], y contribuye a diferenciarla de la radionecrosis, junto con determinadas secuencias de la RM. En una situación similar a la que se encontraba nuestro paciente, el radiotrazador C^{11}-metionina es de gran utilidad. La PET-TC con C^{11}-metionina aporta valiosa información para el diagnóstico y la extensión de los tumores cerebrales, al tratarse de lesiones hipercaptantes. Las enfermedades no tumorales, como los infartos en fase aguda y subaguda, y menos frecuentemente la radionecrosis, en ocasiones pueden ofrecer imágenes similares [8] a las tumorales, lo que genera un dilema diagnóstico y terapéutico, como ocurre en el caso presentado.

Tanto el análisis visual como la técnica semicuantitativa con determinados parámetros de la PET, como el valor de captación estandarizado y la *ratio* tisular de tumor a normal (que se calculan compa-

rando la actividad lesional con un promedio corporal y un área espejo, respectivamente) ayudan a diferenciar las lesiones tumorales de las que no lo son [7,9]. Se han descrito distintos valores de corte para diferenciar la lesión tumoral de la que no lo es, y no existe un valor único. Cada centro debe obtenerlo con su instrumentación y características [8].

El radiotrazador más utilizado inicialmente fue la F^{18}-fluorodesoxiglucosa, pero otros más modernos, como el $C^{15}O_2$, el $C^{15}O$ y la C^{11}-metionina, permiten también extraer valiosa información metabólica que ayuda en el diagnóstico diferencial, y el último de ellos es el que ha demostrado ser más útil.

La captación de C^{11}-metionina es indicativa de alta tasa de síntesis proteica o ruptura de la barrera hematoencefálica, como ocurre en las lesiones tumorales, que muestran captación activa. En la fase aguda y subaguda del ictus también puede existir hipercaptación, aunque generalmente en menor grado, reflejo de la capa reactiva con proliferación astroglial, fagocitosis, difusión a través de la barrera hematoencefálica y neovascularización con aumento reactivo de flujo, tal y como se ha descrito en otras enfermedades no tumorales [6,7]. En los pocos casos descritos de radionecrosis con captación de C^{11}-metionina, el mecanismo de captación supuestamente es similar al de los infartos.

En la serie de Minemura et al [6] no se realizaron parámetros de extracción o metabolismo de oxígeno en los dos casos con infarto de los 16 sin enfermedad tumoral, pero, en el estudio comparativo entre enfermedades tumorales y las que no lo son, claramente las primeras son hipocaptantes de oxígeno. Dada la escasa casuística de este trabajo, sacar conclusiones prácticas es un ejercicio meramente especulativo.

En la práctica clínica habitual no se suelen realizar distintas técnicas de medicina nuclear: o bien se realizan secuencias más precisas de RM, o bien una RM de seguimiento, o bien se aborda quirúrgicamente la lesión para intentar aclarar su naturaleza. Aun así, puede ocurrir que tampoco se alcance la certeza diagnóstica en un adecuado período de tiempo.

El tratamiento de los ictus lacunares en este contexto no se conoce, pero, por analogía, se tratan con antiagregantes plaquetarios y eliminando o controlando los factores de riesgo vascular habituales, aunque no hay un estudio que evalúe la eficacia de esta medida.

El tratamiento de la radionecrosis tardía es sintomático, generalmente con esteroides. No obstante, en la bibliografía existen estudios con bevacizumab (dirigido a la neoangiogénesis), oxígeno hiperbárico (estimula la angiogénesis) y edaravona (un potente antioxidante), pero hasta el momento no han aportado evidencia clínica convincente y fiable [10].

En el caso de recidiva tumoral, el tratamiento es individualizado.

Con la presentación de este caso clínico queremos llamar la atención sobre una complicación muy tardía de la radioterapia y su adecuado estudio diagnóstico y terapéutico ahora que la PET-TC tiene un uso más generalizado y existen diversos isótopos con valor diagnóstico. Con los avances técnicos de la radioterapia y el aumento de supervivencia por cáncer, en los próximos años es probable que asistamos a una mayor influencia de los efectos tardíos de la radioterapia en la causa de ictus de arterias de distintos tamaños. Las técnicas diagnósticas y terapéuticas más actuales son de gran valor en la toma de decisiones. El análisis del contexto clínico sigue siendo muy importante para evitar los posibles falsos positivos y negativos. Finalmente, a pesar de todo, en algunos pacientes persiste un margen de incertidumbre.

Bibliografía

1. Lo AC, Howard AF, Nichol A, Sidhu K, Abdulsatar F, Hasan H, et al. Long-term outcomes and complications in patients with craniopharyngioma: the British Columbia Cancer Agency experience. Int J Radiation Oncol Biol Phys 2014; 88: 1011-8.
2. Grenier Y, Tomita T, Marymont MH, Byrd S, Burrowes DM. Late postirradiation occlusive vasculopathy in childhood medulloblastoma. Report of two cases. J Neurosurg 1998; 89: 460-4.
3. Fouladi M, Langston J, Mulhern R, Jones D, Xiong X, Yang J, et al. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors: a late sequela of therapy. J Clin Oncol 2000; 18: 824-31.
4. Gujral DM, Shan BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. Clin Oncol 2016; 26: 94-102.
5. Shah R, Vattoth S, Jacob R, Palot Manzil F, O'Malley JP, Borghei P, et al. Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. Radiographics 2012; 32: 1343-59.
6. Minemura K. Sasajima T. Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K. Indications for differential diagnosis of nontumor central nervous system diseases from tumors. J Neuroimaging 1997; 7: 8-15.
7. Nakajima R, Kimura K, Abe K, Sakai S. 11C-methionine PET/CT findings in benign brain disease. Jpn J Radiol 2017; 3: 279-88.
8. Nagano-Saito A, Kato T, Wakabayashi T, Nishino M, Ohshima M, Ito K, et al. High- and moderately high-methionine uptake demonstrated by PET in a patient with a subacute cerebral infarction. Ann Nucl Med 2001; 15: 387-91.
9. Martínez-Amador N, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Rodríguez I, De Arcocha-Torres M, Quirce R, Gómez-De la Fuente FJ, et al. Value of the visual and semiquantitative analysis of carbon-11-methionine PET/CT in brain tumors' recurrence versus post-therapeutic changes. Nucl Med Commun 2017; 38: 1125-32.
10. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7: CD011492.

Lacunar stroke as a very late complication of radiotherapy: value of nuclear medicine techniques

Introduction. Radiation therapy is a very useful treatment for central nervous systemS neoplasms. The time range of its complications is very wide; they appear even many years after its completion. These late complications behave clinically and radiologically similar to a relapse; a functional diagnostic study with radioactive isotopes can help to make a therapeutic decision.

Case report. A male suddenly presented deficient neurological symptoms in the same site where he received radiation therapy 25 years earlier for a pilocytic astrocytoma. The MRI findings suggested a lacunar stroke but a finding in the perfusion sequence forced us to be more precise in the diagnosis. A PET-CT ^{11}C-methionine was performed which showed an increased uptake compatible with neoplasia. The spontaneous regressive evolution of the symptoms inclined us to take a conservative attitude. Lacunar ictus was confirmed on MRI three months later.

Conclusions. The reappearance of neurological symptoms years after radiotherapy of a brain neoplasm poses a diagnostic dilemma. Current diagnostic techniques are very accurate but present false positives. The various nuclear medicine techniques, in particular PET-CT ^{11}C-methionine, are a diagnostic aid. With the presentation of this case we intend to draw attention to one of the late complications of radiation therapy and the various differential diagnoses. Diagnostic and therapeutic advances have increased the life expectancy of cancer patients, so these late complications are expected to be more frequent.

Key words. Ischemic infarction. Late effects. L-methyl-^{11}C-methionine. Positron emission tomography. Radionecrosis. Radiotherapy. Vasculopathy.