Compresión medular metastásica y carcinomatosis leptomeníngea (*)

Dr. Josep Dalmau

Department of Neurology, Memorial Sloam Kettering Cancer Center, New York, NY, U.S.A.
(*) Conferencia presentada durante la I Jornada de Neuro-Oncología, ION-SOLCA, 19 de Julio de 1997

Compresión Medular Metastásica

Aproximadamente 5-10% de pacientes con cáncer desarrollan síntomas de compresión medular debido a la invasión metastásica del espacio epidural. En un hospital de cáncer sin embargo, 1 de cada 12 pacientes consultados al neurólogo tienen síntomas de compresión medular. Los tumores más frecuentemente implicados son cáncer de pulmón, mama, próstata, riñón y linfoma no-Hodgkiniano. La compresión medular puede ser el primer síntoma de un cáncer sistémico (generalmente pulmón). Los principales mecanismos de compresión medular metastásica son dos: 1) en la mayoría de casos la metástasis afecta al cuerpo vertebral e invade el espacio epidural ocasionado compresión medular, y 2) más infrecuentemente, pero típico de neuroblastomas y linfomas, un tumor paravertebral invade el espacio epidural a través del agujero de conjunción. En raras ocasiones la compresión medular resulta de metastásis hematógena directa al espacio epidural (típico de pacientes con linfoma), o formación de nódulos tumorales subaracnoideos en pacientes con carcinomatosis meníngea. Las metástasis intramedulares se pueden producir por invasión hematógena medular o infiltración parenquimatosa desde el espacio subaracnoideo; son infrecuentes y ocurren en el contexto de metástasis múltiples en el sistema nervioso y enfermedad sistémica avanzada (melanomas, cáncer de pulmón).

Correspondencia y Separatas
Dr. Josep Dalmau
Departamento de Neurología
Memorial Sloam Kettering Cancer Center
New York, NY, U.S.A

© Los derechos de autor de los artículos de la Revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA, Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Cualquiera que sea el mecanismo de compresión epidural metastásica su sospecha en un paciente con déficits neurológicos progresivos debe considerarse una consulta neurológica urgente. La compresión directa de estructuras nerviosas (médula espinal, cola de caballo, o raíces nerviosas) y la compresión de vasos sanguíneos ocasionando isquemia de estas estructuras, pueden evolucionar en horas hacia déficits neurológicos irreversibles (paraplejia, déficit sensitivos, pérdida de control de esfínteres) con devastadoras consecuencias físicas, psicológicas y en el pronóstico de la enfermedad neoplásica. La necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoces se justifica en el hecho de que el factor pronóstico más importante indicador de que el paciente va a conservar la deambulación es el grado de afectación motora en el momento de iniciar el tratamiento de compresión medular. El 75% de los pacientes capaces de deambular al inicio del tratamiento, retienen su capacidad deambulatoria; sin embargo, sólo el 10% de pacientes parapléjicos al inicio del tratamiento recuperan la deambulación. Otros factores pronóstico son: la sensibilidad del tumor a la radioterapia, la localización de la lesión, el grado de compresión medular (evaluado con RNM o mielografía) y la duración de los déficits neurológicos.

El dolor local de espalda es el indicador más importante de metástasis epidural en pacientes con cáncer y es el síntoma inicial en el 95% de los casos. Al inicio, el dolor suele ser local, afectando a uno o varios niveles vertebrales, aumenta al estornudar o toser (maniobras de Valsalva), y progresa en intensidad durante días o semanas. Asociado desde un inicio al dolor local, o apareciendo después, el paciente puede desarrollar dolor radicular que cuando irradia a extremidades lo hace de manera asimétrica o unilateral. Cuando la afectación radicular es a nivel de tronco o región lumbar alta el paciente suele describir la sensación de opresión o "cinturón" a nivel de tórax o abdomen. después de semanas o meses en que el dolor es el único síntoma aparecen debilidad motora, alteración sensitiva, ataxia y alteración de esfínteres. Típi-

camente la exploración neurológica muestra debilidad motora en extremidades, pérdida de sensibilidad con nivel sensitivo cuyo dermatoma sugiere (no siempre) el nivel de la compresión, hiperreflexia, y signo de Babinski uni o bilateral. Al solicitar al paciente que tosa conviene evaluar si hay aumento del dolor local o radicular y observar el fallo de contracción de la musculatura abdominal. La palpación abdominal puede mostrar una vejiga neurógena y el tacto rectal una falta de contracción del esfínter anal.

Situaciones atípicas que pueden confundir el diagnóstico clínico son la presencia de ataxia de extremidades inferiores como síntoma predominante, y la ausencia de dolor (5% de pacientes). En este último caso, la presencia de un cuadro clínico de déficit neurológico progresivo similar al descrito anteriormente debe hacer sospechar la posibilidad de compresión medular. Por otra parte conviene recordar que hay síndromes dolorosos de falsa localización; los mas clásicos son el síndrome C7-T1 en el cual además de una percusión vertebral local dolorosa, los pacientes presentan dolor típicamente referido al espacio interescapular, y el síndrome L1 en que el dolor es referido a cresta ilíaca o articulación sacroilíaca uni o bilateralmente. Los pacientes con compresión epidural por debajo de T10 y afectación del epicono medular (S1-S2) y raíces nerviosas descendentes (L3-S1) presentan un síndrome disociativo clásico: vejiga espástica con afectación flácida de extremidades. Este síndrome puede confundirse con una afectación del plexo lumbosacro.

La exploración de elección es la RNM. Si esta exploración no puede realizarse o esta contraindicada (paciente portador de marcapasos etc) debe obtenerse una mielografía o TAC medular con administración de contraste subaracnoidal (TAC-mielografía). En pacientes con cáncer antes de practicar una mielografía o punción lumbar deben solicitarse pruebas de coagulación y recuento de plaquetas (vease hematomas espinales).

Antes de iniciar cualquier tratamiento se debe obtener una completa evaluación neuroradiológica. Muchos pacientes tienen afectación de varios niveles vertebrales contiguos ocasionando compresión medular proximal más amplia de lo que la exploración clínica sugiere, o bien hay varios niveles de afectación vertebral distantes entre si. Por esta razón la RNM o mielografía (si no hay un bloqueo total) permiten una evaluación completa y establecen la zona o zonas a irradiar.

La radiografía simple de columna vertebral o gammagrafía ósea **nunca deben utilizarse** para demostrar, ni para excluir, compresión medular metastásica. La información obtenida con estas exploraciones debe analizarse conjuntamente con los hallazgos clínicos. Sin embargo si la radiografía simple muestra más de un 50% de colapso vertebral o erosión pedicular las posibilidades de compresión medular epidural, independientemente de la presencia de signos neurológicos, son del 90% y 30% respectivamente.

En todo paciente con sospecha clínica de compresión medular y déficit neurológico en progresión, debe administrarse dexametasona, 100 mg e.v. en bolo de 10-15 minutos, y proceder a la evaluación neuroradiológica. Típicamente, el dolor mejora o desaparece a las pocas horas de administrar la dexametasona; asi mismo puede observarse mejoría de algunos déficits neurológicos. Si los estudios neuroradiológicos confirman compresión medular la dexametasona debe continuarse a dosis decrecientes durante el tiempo que dura la radioterapia; si no se confirma la compresión medular la dexametasona puede retirarse al día siguiente.

En la mayoría de pacientes el tratamiento de elección es la radioterapia dirigida a la zona delimitada por las exploraciones neuroradiológicas. La dosis es de 3000 cGy en fracciones de 200 cGy/d a (15 dias en 3 semanas). La cirugía debe considerarse en las siguientes situaciones: 1) si el deterioro neurológico continúa durante la radioterapia, 2) el tumor es radioresistente (melanoma, cáncer de riñón), 3) la compresión se localiza en una zona previamente irradiada, 4) la condición clínica del paciente y la evaluación de enfermedad sistémica demuestra metástasis restringida a uno o dos cuerpos vertebrales contiguos (susceptible de vertebrectomía y sustitución metacrílica del cuerpo vertebral), y 5) la compresión medular es la primera manifestación de un tumor primario no localizado o de histología desconocida. En este caso sin embargo, la histología también puede obtenerse mediante punción biopsia dirigida por TAC. La laminectomía descompresiva no esta indicada en la mayoría de ocasiones debido a que 1) el tumor casi siempre se localiza en el cuerpo vertebral invadiendo el espacio epidural por vía anterior, lo cual lo hace inabordable con una laminectomía simple, 2) el tratamiento con radioterapia del tumor residual dificulta entonces la cicatrización de la laminectomía, y 3) laminectomías amplias crean desestabilización de la columna vertebral, lo cual en pacientes con metástasis óseas es muy difícil o imposible de solucionar.

Carcinomatosis Leptomeníngea

La infiltración de las leptomeninges o espacio subaracnoideo por cáncer se denomina carcinomatosis leptomeníngea o "meningitis carcinomatosa". La invasión neoplásica del espacio subaracnoideo se produce, en ge-

neral, por vía hematógena. Una vez que el tumor alcanza las leptomeninges hay una diseminación multifocal o difusa facilitada por el líquido cefalorraquídeo. Con preferencia, las zonas leptomeningeas de depósito neoplásico son: cisternas basales, cisuras de Silvio y región hipocámpica y cola de caballo. Debido al carácter difuso de la diseminación leptomeníngea, el cuadro clínico resultante es casi siempre la combinación de síntomas multifocales; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos básicos son tres: 1) Obstrucción y alteración del flujo del líquido cefalorraquídeo, ocasionando hidrocefalia, 2) infiltración de raíces nerviosas y nervios craneales a su paso por el espacio subaracnoideo, y 3) infiltración neoplásica parénquimatosa (cerebro, tronco encefálico y/o médula espinal) siguiendo los espacios perivasculares de Virchow-Robin y ocasionando déficits neurológicos focales; las crisis convulsivas también obedecen a este mecanismo. Estos tres mecanismos explican la sintomatología de la carcinomatosis leptomeníngea: cefalea, dolor local o radicular (preferentemente en zona lumbosacra), déficits motores o sensitivos de distribución radicular, afectación de pares craneales, alteración de funciones superiores y más infrecuentemente, alteración del control de esfínteres. La pérdida o disminución asimétrica de algunos reflejos musculares es un signo precoz; en ocasiones puede observarse la combinación de un síndrome piramidal con exaltación de algunos reflejos y signo de Babinski (debido a afectación parenquimatosa cerebral o medular) y disminución o pérdida de otros reflejos (debido a radiculopatía). En un paciente con cáncer, la presencia de náusea persistente, asociada o no a vómitos, y no explicada por otras causas debe hacer sospechar carcinomatosis leptomeníngea.

Un 5-10% de pacientes con cáncer desarrollan carcinomatosis leptomeníngea; la incidencia sin embargo, depende del tipo de cáncer. El 5-8% de tumores sólidos desarrollan carcinomatosis leptomeníngea; los más implicados son: cáncer de pulmón (adenocarcinoma y especialmente cáncer de células pequeñas), mama, melanoma, y adenocarcinomas de tracto digestivo. Para los linfomas no-Hodgkinianos la incidencia es aproximadamente del 10%. En leucemias la incidencia varía en función de la población (niños más frecuente que adultos) y tipo de leucemia (linfoblástica más frecuente que mieloblástica). Sin embargo, la afectación leptomeníngea puede ser la primera manifestación de una leucemia mieloblástica. La utilización rutinaria de profilaxis del sistema nervioso con quimioterapia intratecal e irradiación craneal, ha disminuido la incidencia de meningitis linfoblástica del 50% al 15%. La diseminación leptomeníngea se observa también en tumores primarios del sistema nervioso; meduloblastoma, pinealoblastoma, germinoma, ependimoma, y glioblastoma multiforme son los más implicados.

El diagnóstico de carcinomatosis leptomeníngea se basa en el examen del líquido cefalorraquídeo y en la RNM. Sólo un 3% de pacientes con carcinomatosis leptomeníngea tienen un líquido cefalorraquídeo normal. La presencia de aumento de presión de líquido cefalorraquídeo (50% de casos), pleocitosis, hipoglucorraquia moderada o intensa (75%) y aumento de proteínas (75%) son inespecíficos. La demostración no ambigua de carcinomatosis leptomeníngea se basa en la demostración de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo. La primera punción lumbar demuestra citología neoplásica positiva en el 50% de los casos. Esta cifra aumenta hasta el 90% en la tercera punción lumbar y en laboratorios experimentados. La citometría de flujo puede facilitar el diagnóstico de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo; su sensitividad es del 70%, pero su especificidad del 95%.

La determinación de marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo puede utilizarse como ayuda en la evaluación global diagnóstica y si son positivos o elevados, facilitan el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no sustituyen a la citología, y su negatividad no excluye la carcinomatosis leptomeníngea. Algunos marcadores son característicos de determinados tumores: • 2- microglobulina (linfoma), antígeno carcinoembriogénico (tumores de tracto digestivo, ovario, mama, pulmón), • -fetoproteína (carcinoma embrionario), •-gonadotropina coriónica (coriocarcinoma y carcinoma embrionario). Otros marcadores no son específicos de un determinado tipo histológico de tumor, pero reflejan alteraciones metabólicas en relación a la presencia de células neoplásicas (en ocasiones causas no neoplásicas (en el líquido cefalorraquídeo; el más sensitivo y específico es la •-glucuronidasa (90% de sensibilidad y especificidad).

La RNM sin y con administración de contraste es muy sensitiva en la demostración de infiltración metastásica y captación de contraste por las leptomeninges. Puede demostrar además metástasis parenquimatosas (muy frecuentes en melanoma) y nódulos debido al acúmulo de células neoplásicas en el espacio subaracnoideo, generalmente en la región lumbosacra (cola de caballo). La captación de contraste por leptomeninges no es sin embargo patognomónica de carcinomatosis leptomeníngea; procesos inflamatorios y hipotensión intracraneal (después de punciones lumbares repetidas) pueden ocasionar captación de contraste en meninges.

En ocasiones la citología de líquido cefalorraquídeo continúa negativa con 3 o más punciones lumbares. En este caso la evaluación individual de cada paciente debe orientar el diagnóstico. En pacientes con un tipo histoló-

gico de tumor con tendencia a metástasis leptomeníngea, con enfermedad sistémica avanzada, clínica típica de carcinomatosis leptomeníngea, líquido cefalorraquideo anormal (pero con citología negativa) y RNM sugestiva de carcinomatosis leptomeníngea, debe asumirse este diagnóstico y tratarse como tal. En otras situaciones, como cuando las manifestaciones clínicas y RNM sugieren meningitis crónica, pero se desconoce la presencia de un tumor, y el estudio del líquido cefalorraquídeo no es diagnóstico, se recomienda biopsia meníngea.

En general la estrategia terapéutica consiste en radioterapia local dirigida a las zonas sintomáticas. La radioterapia difusa cráneoespinal no se recomienda debido al efecto mielosupresor del tratamiento. Para tratar el resto de células neoplásicas en el líquido cefalorraquideo puede utilizarse administración intratecal de quimioterapia. Esta es preferible administrarla a través de un catéter intraventricular con reservorio subcutáneo (Ommaya). La implantación de este tipo de catéter tiene escasas complicaciones, y se asocia a dos ventajas: 1) asegura la administración de quimioterapia en el líquido cefalorraquídeo y facilita su distribución siguiendo su dinámica de flujo, y 2) es menos molesta que la administración por punción lumbar. La preservación de la dinámica (y ausencia de obstrucción) del líquido cefalorraquídeo debe confirmarse antes de iniciar la quimioterapia mediante la administración de un radioisótopo y examen ventriculográfico. Los agentes quimioterapéuticos más frecuentemente utilizados por vía intratecal son: 1) metotrexate, 10 mg 2 veces por semana durante 4 semanas, generalmente seguido por administración semanal y mensual. Con este tratamiento el 50% de pacientes mejoran o muestran estabilización de síntomas. 2) Thiotepal a dosis de 10 mg dos veces por semana, es igualmente efectivo. 3) Ara-C, es principalmente utilizado para linfomatosis o leucemia meníngea a dosis de 30 mg/día, durante 3 días seguidos; un 50-70% de pacientes con leucemia meníngea responden a este tratamiento. La evaluación del tratamiento debe realizarse mediante análisis del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar, ello es debido a que la incidencia de citologías falsamente negativas es mayor en el líquido ventricular.

Aunque la colocación del catéter ventricular tiene escasas complicaciones, en ocasiones (5%) pueden ocurrir infecciones, o migración de la punta del catéter en cuyo caso este drena en el parénquima en lugar del ventrículo y puede ocasionar necrosis y encefalopatía.

Los déficits neurológicos severos (parálisis de pares craneales o déficits radiculares) tienen escasa respuesta al tratamiento. Esto asociado al hecho de que la supervivencia de estos pacientes es corta (media de 6 meses) y la quimioterapia intratecal puede ser tóxica obliga a individualizar la decisión terapéutica en cada paciente. Los factores a considerar para esta decisión son: 1) tipo de tumor (radio y quimiosensibilidad), 2) curso de la enfermedad sistémica (duración y agresividad) y grado de extensión (metástasis) y 3) grado de severidad de los déficits neurológicos y estado funcional del paciente. En general, la radioterapia local dirigida a las zonas sintomáticas o responsables de dolor es recomendable para la mayoría de pacientes, puesto que reduce el dolor y mejora la calidad de vida. La administración de pocas dosis de quimioterapia, vía punción lumbar, puede aconsejarse en pacientes con una esperanza de vida corta. La quimioterapia, vía Ommaya, debe aconsejarse en pacientes con capacidad funcional aceptable, tumor quimiosensible, escasa enfermedad sistémica -o tumor sistémico que responde al tratamiento-, y esperanza de vida (en función de la enfermedad sistémica) superior a los 6 meses. En este grupo de pacientes la duración y cualidad de vida pueden mejorar de manera importante y con frecuencia la enfermedad sistémica, y no las complicaciones neurológicas, son la causa de muerte.

Del Editor:

PUBLICACION DUPLICADA

El standard de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGIA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la diseminación de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar concientes de que esta conducta es inaceptable.