Complicaciones cerebrovasculares en cáncer (*)

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

Introducción

Si se excluyen los clásicos factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, el 15% de pacientes con cáncer tienen hallazgos patológicos cerebrovasculares relacionados con la enfermedad neoplásica. La mitad de estos pacientes tienen sintomatología clínica antes de fallecer. La enfermedad cerebrovascular en pacientes con cáncer tiene 4 características básicas: 1) los factores de riesgo clásicos quedan sobrepasados por otros mecanismos fisiopatológicos propiamente neoplásicos y que dependen de: A) el tipo de tumor, B) estadío de la enfermedad neoplásica, C) existencia de otras complicaciones como coagulopatía o immunosupresión, y D) estudios diagnósticos y tratamientos neoplásicos utilizados previamente, 2) a diferencia de los pacientes no neoplásicos en que predominan los infartos cerebrales sobre las hemorragias (8:1), en pacientes con cáncer la proporción de hemorragias es casi similar a la de infartos (1:1), 3) la presentación del cuadro clínico tanto en las hemorragias como infartos es "menos focal" de lo que ocurre en pacientes no neoplásicos y simula con frecuencia una encefalopatía metabólica o un proceso difuso, y 4) el conocimiento del tipo de tumor y la situación clínica general (estadío de enfermedad, tratamiento, etc.) ayuda a establecer el diagnóstico y mecanismo fisiopatológico y facilita el tratamiento. La tabla 1 indica los principales mecanismos fisiopatológicos y tipo de tumor más frecuentemente involucrados.

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

Hemorragias cerebrales. En los pacientes con leucemia suelen ocurrir en dos situaciones clínicas, 1) en el momento del diagnóstico de la leucemia aguda, linfoblástica, mieloblástica o promielocítica. En las dos primeras la principal causa de sangrado es la hiperleucocitosis (recuentos superiores a 100.000); actualmente el tratamiento de emergencia con quimioterapia y radioterapia holocraneal ha reducido considerablemente esta complicación. En la leucemia promielocítica la liberación de sustancias procoagulantes y fibrinolíticas, se asocia con mucha frecuencia a coagulación intravascular diseminada. El tratamiento de urgencia de la leucemia promielocítica y el uso de heparina ha reducido las hemorragias cerebrales en este tipo de leucemia del 70% al 20%. 2) El otro contexto clínico que favorece las hemorragias cerebrales en leucemias (y linfomas) es el estado avanzado de la enfermedad asociada a trombocitopenia y sepsis. Las leucemias agudas no linfoblásticas tienen mayor tendencia a esta complicación probablemente debido a que la reserva de médula ósea de estos pacientes es menor que en las leucemias linfoblásticas. Otra causa frecuente de hemorragia cerebral en el mismo contexto de enfermedad avanzada, es la conversión de un infarto isquémico en hemorrágico; esta complicación es típica de las embolias sépticas por Aspergillus o Mucor. En el primer caso los pacientes casi siempre tienen Arpergillosis pulmonar y en el segundo, suele haber afectación de senos paranasales. Los síntomas de estos pacientes pueden ser de encefalopatía difusa y convulsiones asociados o no a déficits focales cerebrovasculares.

En pacientes con tumores sólidos, las metástasis de tumores germinales (especialmente coriocarcinoma) y melanoma tienen gran tendencia hemorrágica. Por razones desconocidas cuando estas metástasis sangran lo hacen de forma múltiple, y la clínica puede ser de instauración gradual, progresiva, simulando una encefalopatía difusa o metabólica en el 60% de casos. El diagnóstico

suele realizarse con TAC o RNM demostrando varios hematomas con o sin otras lesiones que captan contraste. En la ausencia de lesiones captantes de contraste, el diagnóstico debe sospecharse en pacientes con determinados tipos de tumores (coriocarcinoma, melanoma, pulmón, riñón), localización atípica del hematoma y ausencia de otros factores de riesgo. El tratamiento y pronóstico inmediato de los pacientes que se estabilizan son similares que en las hemorragias no metastásicas.

Los hematomas subdurales intracraneales y espinales son mucho más infrecuentes que las hemorragias parenquimatosas. Los pacientes más afectados son aquellos con leucemia y coagulopatía. En pacientes con linfoma y tumores sólidos esta complicación es más rara, y suele observarse cuando hay infiltración de la duramadre con hemorragia y acumulación de fluido en el espacio subdural. Los tumores de próstata y estómago son los más implicados. El diagnóstico es por RNM o TAC. La evacuación quirúrgica del hematoma debe asociarse al examen histopatológico de las meninges, el cual suele evidenciar la presencia de células neoplásicas.

Debido a la sospecha frecuente de carcinomatosis meníngea o meningitis infecciosa el médico se ve a menudo en la situación de tener que practicar una punción lumbar. Muchos pacientes tienen una coagulopatía ya sea por fallo de la función hepática o trombocitopenia secundaria a la afectación de médula sea por el tumor o quimioterapia. En esta situación la punción lumbar puede complicarse con un hematoma epidural o más raramente, con un hematoma subdural espinal. El hematoma epidural se observa en pacientes con coagulopatía y trauma externo o iatrógeno (punción epidural). El hematoma subdural se asocia generalmente a trombocitopenias inferiores a 20.000. Tan importante como la cifra absoluta de plaquetas es el perfil de seguimiento de las plaquetas; si en los días previos ha habido un descenso rápido e importante de plaquetas la punción lumbar debe contraindicarse aunque la cifra de plaquetas sea superior a 20.000. La sintomatología de hematoma espinal se desarrolla a las pocas horas de la punción lumbar y se caracteriza por dolor intenso local o radicular, paraparesia progresiva y alteración del control de esfínteres. El diagnóstico es por RNM. El hematoma puede progresar en dirección proximal ocasionando una parálisis ascendente. El pronóstico es grave puesto que en el contexto citado la cirugía suele estar contraindicada y además suele servir de poca ayuda. Los pacientes con trastornos de coagulación y trombocitopenia que requieran una punción lumbar, deben recibir transfusión de plaquetas antes y durante la punción lumbar.

Las complicaciones isquémicas pueden dividirse en venosas o arteriales. En pacientes con leucemia y linfoma la **trombosis venosa** es la causa más frecuente de infarto cerebral. El tratamiento de leucemias con L-asparraginasa puede ocasionar alteración de los factores de coagulación, entre ellos antitrombina III y fibrinógeno, y trombosis de senos venosos. Típicamente estos pacientes desarrollan cefalea, hipertensión endocraneal (trombosis de seno longitudinal superior), déficits focales y crisis convulsivas. Los infartos suelen ser bilaterales y con frecuencia convertirse en hemorrágicos. El diagnóstico es por TAC (signo de delta vacío) y especialmente RNM. Algunos pacientes se recuperan espontáneamente, pero si hay progresión de síntomas puede utilizarse heparina y dexametasona.

En pacientes con tumores sólidos, la trombosis venosa y de seno longitudinal suelen ocurrir en el contexto de enfermedad avanzada y se debe en general a la infiltración metastásica del seno venoso; los tumores mas involucrados son neuroblastomas y adenocarcinomas (mama y pulmón). Otro mecanismo de trombosis venosa en tumores sólidos es la hipercoagubilidad paraneoplásica; el tumor más implicado es cáncer de mama.

La causa más frecuente de **trombosis y embolias arteriales** en pacientes con tumores sólidos es la endocarditis trombótica no bacteriana. Los tumores más involucrados son adenocarcinomas de pulmón y tracto digestivo. Casi la mitad de los pacientes desarrollan una encefalopatía difusa; el resto presentan signos focales progresivos o que se estabilizan. Algunos pacientes pueden presentar déficits transitorios sugestivos de accidentes isquémicos transitorios. La presencia de endocarditis trombótica no bacteriana es difícil de demostrar, incluso con ecocardiografía transesofágica. El diagnóstico se basa muchas veces en la sospecha clínica, demostración de embolias múltiples (la mitad de pacientes tienen embolias sistémicas) y embolias cerebrales (angiografía cerebral). El tratamiento es anticoagulación con heparina; los dicumarínicos no suelen ser eficaces. Los estudios anatomopatológicos demuestran oclusión de vasos de tamaño medio y pequeño con lesiones isquémicas y hemorrágicas.

El embolismo tumoral espontáneo es una causa muy infrecuente de infarto cerebral; los tumores involucrados son mixoma cardiaco y coriocarcinoma. Sin embargo, el embolismo tumoral es una causa frecuente de accidentes cerebrovasculares en el postoperatorio de cirugía de metástasis y tumores pulmonares.

En pacientes con leucemias y linfomas las causas más frecuentes de infartos isquémicos son coagulación intravascular diseminada y embolismo séptico (Aspergillus y Mucor, comentados anteriormente). En pacientes con tumores sólidos (especialmente cáncer de mama) la coagulación intravascular diseminada es también causa

de infarto cerebral pero es más infrecuente que la endocarditis trombótica no bacteriana. Ambos mecanismos pueden ir asociados. Debido a la afectación multifocal de vasos de pequeño calibre, los síntomas de coagulación intravascular en el cerebro suelen ser de encefalopatía difusa, muy difícil de diferenciar de una encefalopatía metabólica. El diagnóstico clínico es difícil de establecer ya que en estos pacientes a diferencia de la coagulación intravascular diseminada por sepsis, los estudios de coagulación y productos de degradación del fibrinógeno suelen estar poco alterados o ser normales. La mayoría de pacientes fallecen a causa de este proceso. La autopsia demuestra microinfartos múltiples, debido a trombos de fibrina en múltiples órganos (cerebro, riñón, glándula suprarenal, bazo y pulmón). En pacientes en los que se demuestra clínicamente este proceso, o en los que hay una importante sospecha diagnóstica, el tratamiento a utilizar es heparina a dosis de anticoagulación.

Tabla No. 1

Mecanismos de las complicaciones cerebrovasculares en pacientes con cáncer

Efectos directos del tumor	
Embolismo tumoral	Infarto embólico
(mixoma, coriocarcinoma)	Aneurisma oncótico
Metástasis dural	Trombosis de seno longitudinal superior
(neuroblastoma, adenocarcinomas)	Hematoma subdural
Infiltración vascular neoplásica	Hemorragia tumoral o metastásica
(melanoma, coriocarcinoma, cáncer de pulmón)	
Leucostasis	Hemorragia cerebral
(leucemias agudas)	
Efectos relacionados con sepsis	
Embolismo séptico	Infarto embólico
(leucemias, linfomas)	
Vasculitis (varicela-zoster)	Infarto trombótico
Alteraciones de la coagulación	
Coagulación intravascular diseminada	Infarto trombótico
(principalmente leucemias; linfomas	Trombosis de senos venosos
y tumores sólidos)	Hemorragia intracraneal
Endocarditis trombótica no bacteriana	Infarto embólico
(tumores sólidos)	
Trombocitopenia	Hemorragia intracraneal y espinal
(leucemia avanzada, quimioterapia)	
Síndrome de hiperviscosidad	Hemorragia cerebral
(linfoma, macrogobulinemia, etc)	Infarto trombótico
Microangiopatía trombótica	Infartos cerebrales
(cáncer de pulmón)	
Estudios diagnósticos y terapéuticos	
Punción lumbar	Hematoma subdural y epidural
Radioterapia	Ateromatosis carotídea y trombosis
Quimioterapia: L-asparraginasa	Trombosis de seno longitudinal
Suramina	Hemorragia intracraneal