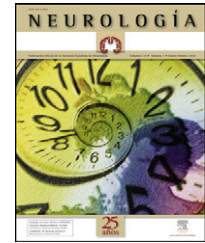


NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Infarto cerebral tras quimioterapia con cisplatino-gemcitabina: probable causa-efecto

Cerebral infarction after cisplatin-gemcitabine chemotherapy: probable cause-effect

Sr. Editor:

La relación cáncer-evento vascular (EV) es bien conocida, ya que éste supone un aumento de la actividad protrombótica, mediante la liberación de agentes como el factor de necrosis tumoral y ciertas interleucinas (especialmente la 6 y la 1), potentes activadores de la cascada de la coagulación¹. Sin embargo, la relación de los agentes quimioterápicos con los EV, especialmente con los infartos cerebrales, es menos conocida. No obstante, existen varias publicaciones que relacionan ciertos agentes quimioterápicos con la aparición de EV, si bien su incidencia es muy baja (para el ictus, una serie de 10.936 pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia mostró una incidencia de 0,137%²), y varias publicaciones destacan la relación entre cisplatino y dichos eventos²⁻⁵.

El mecanismo por el que los agentes quimioterápicos favorecen la aparición de EV no es bien conocido en la actualidad. En el caso del cisplatino se postulan múltiples mecanismos, como disfunción endotelial, apoptosis, toxicidad vascular directa, arterioesclerosis, embolización tumoral, hipomagnesemia, etc., aunque ninguna de ellas totalmente determinante^{4,5-8}.

Presentamos el caso de un varón de 58 años, exfumador (fumador en la juventud), en tratamiento con sangrías periódicas por hemocromatosis. En los meses previos al primer ingreso en nuestro servicio había presentado una trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar secundario. En el chequeo diagnóstico se detectó una masa pulmonar posteriormente confirmada como «carcinoma pulmonar de células grandes». El estudio de extensión constató la presencia de metástasis óseas. Por su parte, un estudio de neuroimagen (RM craneal) descartó extensión cerebral (fig. 1A). En base a estos diagnósticos se indicó tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular y tratamiento quimioterápico con cisplatino + gemcitabina + bifosfonatos. Dos semanas más tarde ingresó en nuestro servicio por disartria y desviación de

comisura bucal de instauración brusca y que persistieron más de 24 h. En este momento la RM craneal confirmó un infarto subagudo insular derecho (fig. 1B). Se realizó un estudio Doppler color de troncos supraaórticos e intracraneal, sin encontrarse datos hemodinámicamente relevantes. Se realizó también una monitorización electrocardiográfica durante 48 h sin objetivarse trastornos del ritmo cardiaco. Por su parte, el estudio de hipercoagulabilidad constató la existencia de una mutación en el factor V de Leyden y resistencia a la proteína C activada, por lo que se decidió aumentar la dosis de heparina que recibía previo al ingreso. A los 15 días el paciente acude nuevamente a urgencias por nuevo evento ictal, expresado por alteración de nivel de consciencia, movimientos clónicos y pérdida de fuerza en miembro superior izquierdo. En el momento de realizar la exploración neurológica se demostró una marcada bradipsiquia, una hemianopsia homónima izquierda con extinción sensitiva acompañante y asimetría facial (NIHSS: 4). Una nueva RM craneal confirmó la presencia de nuevas lesiones isquémicas de distribución cortical y subcortical en el territorio de las arterias cerebrales media y posterior derechas (fig. 1C). El resto de los estudios, incluido el ecocardiograma, fueron nuevamente normales.

Hasta la fecha, la relación entre ictus y quimioterapia no ha sido totalmente definida, especialmente en aquellos pacientes que cuentan con factores de riesgo vascular, como pueden ser las alteraciones de la hipercoagulabilidad (en nuestro caso, la mutación del factor V de Leiden y la resistencia a la proteína C reactiva). Se sabe que ciertos fármacos quimioterápicos, como el cisplatino, favorecen la aparición de infartos cerebrales en pacientes con tumores, así como que los pacientes con neoplasias pueden presentar un estado protrombótico per se^{1,3-4,8}. La relación de la gemcitabina con los infartos cerebrales es menos conocida, si bien es cierto que en 1/6.000 pacientes pueden presentar microangiopatía trombótica, cuya causa no está bien establecida, aunque se conoce que produce un aumento de la actividad procoagulante, reduce la síntesis de anticoagulantes, estimula la agregación plaquetaria y favorece el daño endotelial⁹⁻¹⁵.

En el paciente aquí comentado, ambos eventos ictales coincidieron cronológicamente con la administración de quimioterapia por vía intravenosa con cisplatino y gemcitabina (el primero a los 17 días del primer ciclo de quimioterapia y el segundo el mismo día en que recibió el segundo ciclo de quimioterapia). No parece asumible una situa-

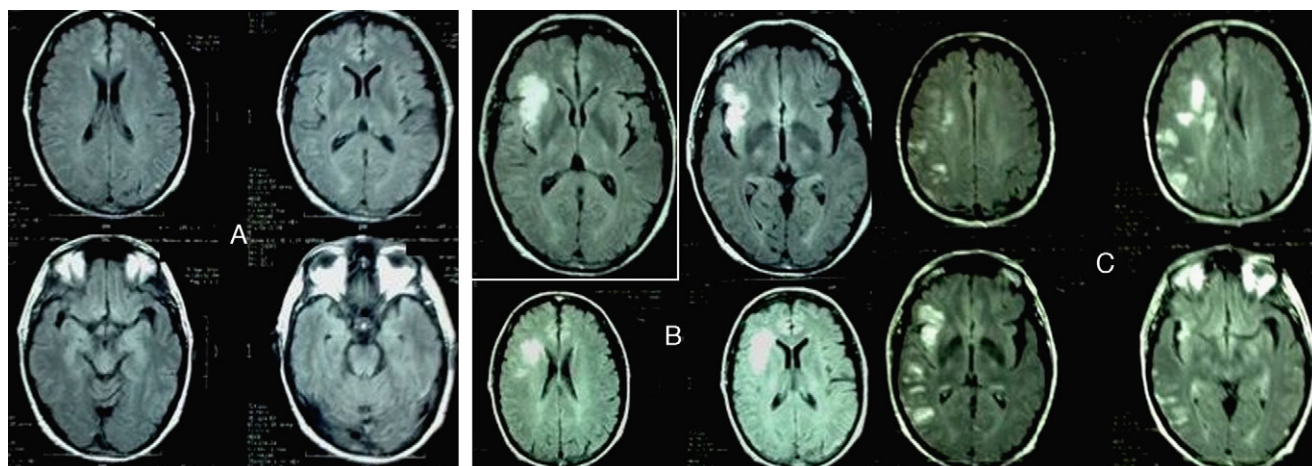


Figura 1 A) RM craneal con secuencia FLAIR basal realizada en el momento del diagnóstico del paciente. B) RM craneal con secuencia FLAIR realizada en el primer ingreso donde se muestra infarto en territorio de la ACMD. C) RM craneal con secuencia FLAIR correspondiente al tercer ingreso.

ción de microangiopatía trombótica (no tenía alteraciones de la función renal, trombopenia ni evidencia de anemia hemolítica microangiopática). No obstante, la aparición de nuevo evento trombótico cerebral inmediatamente después del segundo ciclo de quimioterapia hace pensar, de forma razonable, que la gemcitabina ha desempeñado un papel importante en éste, ya que la mayoría de los infartos asociados a quimioterapia con cisplatino aparecen con varios días de desfase desde la dosis administrada. Por otra parte, cabe destacar que, tal y como sugiere la literatura, aunque los eventos vasculares son infrecuentes en los pacientes sometidos a quimioterapia (varios estudios con diferentes tipos de cáncer y ciclos de quimioterapia han demostrado una incidencia que varía entre el 2 y el 8% de los pacientes tratados^{11,16}), en caso de ocurrir, se debe suspender la misma. En nuestro caso, la decisión de continuar con un nuevo ciclo de quimioterapia se tradujo en un nuevo evento isquémico. Además, el cambio del quimioterápico administrado se ha traducido en el cese de aparición de eventos iciales (se ha instaurado nuevo ciclo quimioterápico que no contiene cisplatino ni gemcitabina hace más de un mes y no se ha traducido en nuevo evento isquémico).

En nuestra opinión, la existencia de factores de riesgo vascular, como puede ser la existencia de mutaciones en el estudio de hipercoagulabilidad, han de tenerse en cuenta de cara al inicio del tratamiento quimioterápico, realizando una valoración apropiada de los riesgos-beneficios del mismo y, caso de que el paciente sufra un evento vascular, deberá ser determinante para la suspensión de la quimioterapia.

Bibliografía

1. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:109–11.
2. Li SH, Chen WH, Tang Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: A retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108:150–6.
3. Gamble GE, Tyrrell P. Acute stroke following cisplatin therapy. *Clin Oncol*. 1998;10:274–5.
4. Czaykowski PM, Moore MK, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Urol*. 1998;160:2021–4.
5. Etgen T, Weidenhöfer G, Kubin T. Cisplatin-associated occlusion of the internal carotid artery. *Onkologie*. 2009;32:754–7.
6. Serrano-Castro PJ, Guardado-Santervas P, Olivares-Romero J. Ischemic stroke following cisplatin and 5-fluorouracil therapy: a transcranial Doppler study. *Eur Neurol*. 2000;44:63–4.
7. Dursun B, He Z, Somerset H, Oh DJ, Faubel S, Edelstein CL. Caspases and calpain are independent mediators of cisplatin-induced endothelial cell necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291:F578–587.
8. Pretnar-Oblak J, Zaletel M, Jagodic M, Zaletel M. Thrombosis of internal carotid artery after cisplatin-based chemotherapy. *Eur Neurol*. 2007;57:109–10.
9. Barcelo R, Munoz A, Lopez-Vivanco G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*. 2005;104:1110–1.
10. Blaise S, Appeltants H, Carpentier PH, Debru JL. Digital ischaemia and gemcitabine. Two new cases. *J Mal Vasc*. 2005;30:53–7.
11. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer*. 2005;103:994–9.
12. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer*. 2004;100:2664–70.
13. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, Van Hinsbergh VW, Berkhof J, Kakkar AK, et al. Potential role of platelets in endothelial damage observed during treatment with cisplatin, gemcitabine, and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol*. 2003;21:2192–8.
14. Teixeira L, Debourdeau P, Zammit C, Estival JL, Pavic M, Colle B. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy. *Presse Med*. 2002;31:740–2.
15. Phelan PJ, Liew A, Magee C. A case of progressive hypertension preceding gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy complicated by acute kidney injury and stroke. *Ren Fail*. 2009;31:743–4.

16. Goodnough LT, Saito H, Manni A, Jones PK, Pearson OH. Increased incidence of thromboembolism in Stage IV breast cancer treated with a five-drug chemotherapy regimen. *Cancer*. 1984;54:1264–8.

J. Fernández Domínguez^{a,*}, R. García Rodríguez^a,
M. Valle Pereda^b y V. Mateos Marcos^a

^a Servicio de Neurología, Centro Médico de Asturias,
Oviedo, España

^b Servicio de Oncología Médica, Centro Médico de Asturias,
Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jessferdom@gmail.com
(J. Fernández Domínguez).

doi:[10.1016/j.nrl.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.02.001)

Siderosis meníngea. Estudio de un caso y revisión de la literatura médica

Meningeal siderosis. A case study and a literature review

Sr. Editor:

La siderosis del sistema nervioso es un cuadro clínico originado por el depósito de hemosiderina en la superficie de la piamadre y en las células adyacentes del sistema nervioso central. Su acción nociva destruye las neuronas superficiales, especialmente las del cerebelo, tronco cerebral y médula, provocando proliferación de la glía y fibrosis¹. Las manifestaciones clínicas pueden ser amplias, siendo las más frecuentes la sordera, la ataxia y la exaltación de los reflejos profundos². Las restantes manifestaciones se presentan en menos de la mitad de los casos³.

La siderosis superficial del sistema nervioso es un cuadro poco frecuente. Hasta 1999 sólo se registraban en la literatura médica 95 casos³. La edad del diagnóstico oscila entre 14 y 77 años y la defunción oscila entre 1 y 38 años tras el diagnóstico².

La etiología queda sin resolver en muchos casos. En aquellos casos en que se demuestra el origen del sangrado, las causas más frecuentes son la patología dural (47%), como los seudomeningoceles, y los tumores (35%). Las intervenciones quirúrgicas como causantes del problema que nos ocupa también han sido descritas⁴: destacan la hemisferectomía y la intervención de tumores cerebrales. Presentamos el caso clínico de un varón de 47 años, intervenido hace 21 años de un meningioma intrarraquídeo a nivel T4-T5 (alta en julio de 1988) que un año después de la intervención empezó a presentar crisis de cefaleas, en forma acuminada con gran agitación psicomotriz pero sin rinorrea, lagrimeo ni ptosis.

Las crisis fueron cada vez más frecuentes e intensas, motivando la incapacidad laboral a finales de 2004: los triptanes fueron ineficaces así como la profilaxis con propranolol y amitriptilina. Se prescribió tratamiento profiláctico con metisergida y flunaricina, obteniéndose crisis más esporádicas, menos duraderas y menos intensas. En marzo del año 2008 se retiró la metisergida.

Los controles radiológicos (tórax y abdomen) y sistema vascular periférico fueron siempre normales.

En enero de 2009 el paciente acudió de urgencias por una crisis de cefalea intensísima iniciada 2 días antes. La

exploración neurológica fue normal, no presentando signos menígeos. Se le administró prednisolona 40 mg cada 12 h por vía intravenosa. El dolor remitió a las 12 h de iniciado el tratamiento.

La resonancia magnética (RM) cerebral (Philips Intera 1,5 T) mostró una manifiesta hipointensidad lineal siguiendo las superficies leptomenígeas verminas y cerebelosas, y de forma menos extensa las superficies leptomenígeas cerebrales, compatible con siderosis superficial por depósito de productos de degradación de la sangre. Discreto ensanchamiento de los surcos verminianos superiores y cerebelosos por atrofia focal. Dichos hallazgos eran más manifiestos en las secuencias T2 GE (fig. 1).

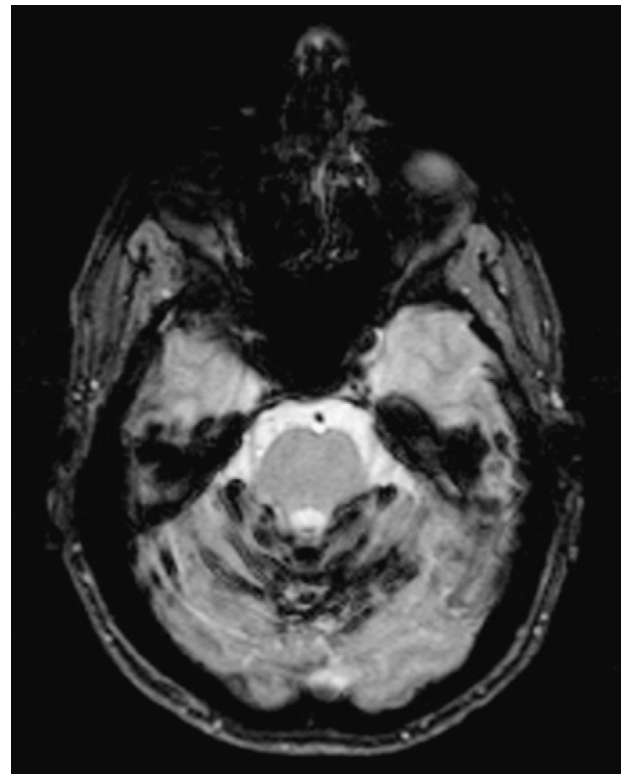


Figura 1 Resonancia magnética cerebral. Marcada hipointensidad lineal que tapiza la superficie del vermis superior y hemisferios cerebelosos en una secuencia T2 GE muy sensible al efecto de susceptibilidad magnética de la hemosiderina.