

Radionecrosis cerebral en un adulto

Cerebral radionecrosis in an adult

Duniel Abreu Casas¹ <https://orcid.org/0009-0006-1254-5333>

Alfredo Daniel Alemán Bacallao^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1755-1699>

Mercedes Rita Salinas Olivares¹ <https://orcid.org/0000-0003-0909-5133>

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: alemanbacallao25@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente de 37 años de edad con el antecedente de haber recibido radioterapia por una lesión tumoral en la región frontal derecha, el cual acudió a consulta en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba por presentar cefalea intensa y hemiparesia izquierda. Luego de realizados los exámenes necesarios, se estableció el diagnóstico clínico-imagenológico de lesión por radionecrosis en el hemisferio contralateral, que fue corroborado en el estudio anatomopatológico una vez que se extirpó el tumor; seguidamente, se indicó inmunoterapia. La evolución del paciente fue satisfactoria, pues se logró el control de la enfermedad y la resolución de los síntomas.

Palabras clave: neoplasia del ventrículo cerebral; glioma; sistema nervioso central; radionecrosis; radioterapia; inmunoterapia.

ABSTRACT

The case report of a 37-year-old patient with history of having received radiotherapy due to a tumor lesion in the right frontal region is presented, who attended to the Institute of Neurology and Neurosurgery in Cuba because of intense headache and left hemiparesis. After carrying out the necessary examinations, the clinical-imaging



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

diagnosis of a radionecrosis lesion in the contralateral hemisphere was established, which was corroborated in the pathological examination once the tumor was removed; then, immunotherapy was indicated. The patient had a favorable clinical course because the control of the disease was achieved as well as the resolution of symptoms.

Keywords: cerebral ventricle neoplasm; glioma; central nervous system; radionecrosis; radiotherapy; immunotherapy.

Recibido: 20/09/2023

Aprobado: 08/01/2024

Introducción

Entre la amplia variedad de opciones para el tratamiento de pacientes con gliomas de alto grado y otros tumores cerebrales se incluyen la intervención quirúrgica, la radiación ionizante, la quimioterapia antineoplásica, las terapias antiangiogénicas y las inmunoterapias activas o pasivas. Al respecto, los procedimientos con radiaciones, tales como la radioterapia de haz externo, la radiocirugía estereotáctica y la braquiterapia producen efectos a corto y largo plazos en el tejido cerebral, que comprenden inflamación, lesión vascular y necrosis.^(1,2)

En ese orden de ideas, se define la radionecrosis (RN) como la muerte del tejido causada por el efecto secundario de las radiaciones, que afectan principalmente a la sustancia blanca cuando ocurre en el sistema nervioso central, con un impacto significativo en la calidad de vida de la persona. El primer caso que se produjo después de la irradiación por neoplasia intracraneal fue descrito por Fischer y Holfelder en 1930. El mecanismo fisiopatológico subyacente de esta afección aún no está claro, lo que dificulta la indicación de tratamientos efectivos.^(3,4)

Se presenta de forma general entre 6 y 24 meses después de las radiaciones, con una incidencia que oscila entre 5 y 40 %; varía según las diferencias en la dosis y el fraccionamiento de la radiación, el volumen de la lesión diana y el tiempo de notificación de esta.^(1,5,6)



De hecho, el aumento de realce del contraste y la lesión sin progreso en la secuencia T1 de resonancia magnética se asocian a una mayor incidencia de RN. Según varios autores,⁽⁷⁾ la resección quirúrgica y la evaluación histopatológica, siempre y cuando las condiciones de los pacientes lo permitan, es el método diagnóstico y terapéutico de elección.

El control de los efectos de la irradiación cerebral (como la radionecrosis sintomática grave) en pacientes con tumores de alto grado representa un desafío para el equipo médico, debido a las manifestaciones de esta entidad. En Cuba, tanto el Instituto de Neurología y Neurocirugía como el Instituto de Oncología y Radiobiología cuentan con experiencia en el tratamiento de estos pacientes, pero su incidencia continúa siendo muy baja. Los nuevos avances tecnológicos y el desarrollo de diferentes terapias, a partir de estudios aleatorizados controlados, suponen nuevos retos con vistas a trazar una estrategia efectiva para cada paciente de forma individual.

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de un paciente de 37 años de edad, diestro, con antecedentes de alcoholismo, a quien, 4 años atrás, se le había diagnosticado una lesión en la región frontal derecha, tras presentar un cuadro de cefalea intensa, opresiva, holocraneana, acompañada de desorientación, alteraciones conductuales, somnolencia y pérdida del apetito.

Exámenes físicos

- Examen físico neurológico: Se constató leve hemiparesia izquierda con predominio crural.
- Evaluación neurooftalmológica: Mostró la motilidad ocular normal, las pupilas isocóricas y reactivas; en el fondo de ojo se observó papiledema incipiente bilateral.
- Análisis neuropsicológico del circuito frontotemporal: Indicó deficiencia en memoria, atención, fluidez oral y perseverancia.



Estudios imagenológicos y conducta terapéutica

En la tomografía computarizada cerebral se definió una lesión ocupante en la región frontal derecha que en los cortes axiales medía 6,19 por 5,38 cm, la cual cruzaba la línea media e infiltraba el cuerpo calloso y desplazaba las arterias cerebrales anterior y pericallosa. Se observaron áreas de necrosis frente al quiste intratumoral, edema en dedos de guante y luxación de las estructuras de línea media de 1,94 cm (fig. 1).

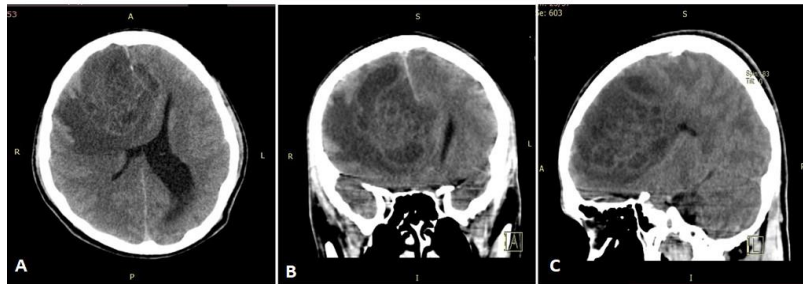


Fig. 1. Tomografía de cráneo simple antes de la operación: vistas axial (A), coronal (B) y sagital (C)

Se decidió operar al paciente para extirpar la lesión. Se realizó una lobectomía frontal derecha bajo visualización microscópica y guía ultrasónica a través de craneotomía frontotemporal, sin complicaciones peroperatorias.

El estudio de resonancia magnética posquirúrgico (fig. 2) mostró la resección macroscópica total del tumor. El análisis anatomopatológico arrojó el diagnóstico de oligodendroglioma anaplásico de grado 3, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

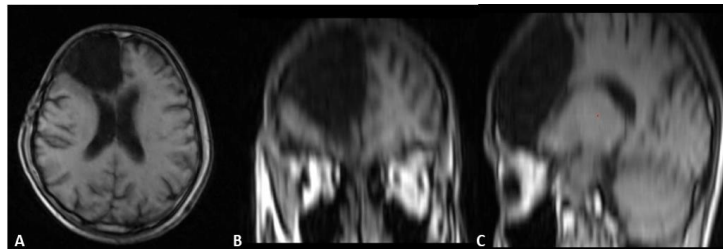


Fig. 2. Resonancia magnética de cráneo posquirúrgica en ponderación T1, cortes axial (A), coronal (B) y sagital (C); área de lobectomía frontal derecha sin lesión tumoral residual

Se indicó tratamiento coadyuvante con radioterapia durante 6 semanas, 5 días a la semana, en fracciones de 2 Gy en cada sesión, para un total de 60 Gy al concluir las 30 sesiones, además de la quimioterapia concomitante con temozolamida.

El paciente evolucionó favorablemente sin alteraciones neurológicas al efectuar el examen físico. Durante el primer año se llevó a cabo un seguimiento clínico trimestral y luego anual; también se realizó estudio imagenológico mediante RM a los 6 meses, al año y a los 3 años posteriores al alta.

A los 4 años de la intervención quirúrgica, el paciente acudió a consulta por presentar cefalea holocraneana de moderada intensidad, asociada a astenia y pérdida de peso. Al examen físico se encontraba consciente, orientado, bradipsíquico, bradilálico, abúlico y apático, con pupilas isocóricas y reactivas, sin defecto motor ni sensitivo.

En la RM de cráneo se observó un área de encefalomalacia posquirúrgica en la región frontal derecha, sin variación respecto a estudios anteriores. En el hemisferio cerebral izquierdo se halló una lesión intraxial difusa que desplazaba el ventrículo lateral ipsilateral, con poco realce tras administrar contraste yodado. También se encontró desplazamiento de la línea media, infiltración del cuerpo calloso, borramiento del espacio subaracnoideo e infiltración de los ganglios basales (fig. 3A-C).

Ante los nuevos hallazgos clínicos e imagenológicos, se decidió efectuar tratamiento quirúrgico que consistió en la resección completa del área lesionada, con apoyo microscópico y neuronavegación, a través de craneotomía frontal izquierda de 6 por 6 cm, sin complicaciones. En el estudio de RM posquirúrgica a las 48 horas (fig. 3D-F) se comprobó la resección total de la lesión.



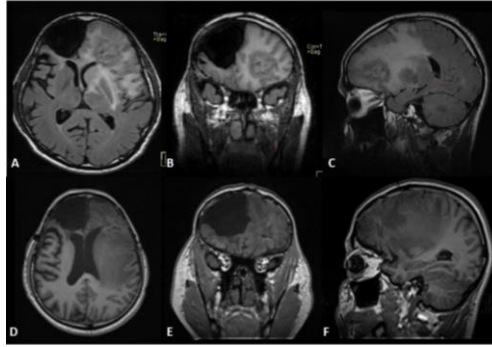


Fig. 3. Resonancia magnética de cráneo, imágenes ponderadas en FLAIR, cortes axial (A), coronal (B) y sagital (C), que muestran lesión por radionecrosis en la región frontal izquierda. Estudio de resonancia posquirúrgica: D) axial, E) coronal y F) sagital, revela la resección del área de radionecrosis.

En el estudio anatomopatológico se analizaron fragmentos constituidos por corteza cerebral y sustancia blanca cortical coloreados con hematoxilina/eosina, donde predominaron las alteraciones siguientes: cavitación de la sustancia blanca, gliosis atípica alrededor de pequeños vasos sanguíneos con paredes colagenizadas, astrocitos multinucleados con núcleos bizarros, hialinización vascular con proliferación endotelial vascular, área de necrosis con vasos fantasmas y numerosos macrófagos. No se observó neoplasia residual ni recidivante. Se concluyó que se trataba del efecto adverso tardío de la radioterapia a distancia (hemisferio contralateral): lesión por radionecrosis.

El paciente tuvo una estadía hospitalaria de 14 días y evolucionó de manera favorable, con un examen neurológico negativo al momento del alta. Luego de 4 semanas de la intervención quirúrgica, se inició la inmunoterapia con nimotuzumab (200 mg/dosis), una vez a la semana durante 6 periodos. La evolución fue satisfactoria, pues se logró el control de la enfermedad.

Comentarios

La radioterapia está establecida para pacientes con disímiles tipos de tumores cerebrales, por lo que representa una opción terapéutica posible, además de la intervención quirúrgica y la quimioterapia.



Cabe señalar que las radiaciones causan interrupción de la barrera hematoencefálica y lesión en las células endoteliales, seguido de edema e hipoxia tisular; desencadenan el aumento de la expresión del factor inducible por hipoxia (FIH)-1a, que estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular. Este último ha sido identificado como el factor proangiogénico más potente; los altos niveles de expresión traen como resultado una neovascularización con vasos anormales y frágiles que promueven el edema cerebral, la desmielinización neuronal y la necrosis fibrinoide vascular.⁽⁸⁾

La RN es una complicación generalmente tardía de la toxicidad por radiación; en este paciente se diagnosticó a los 4 años de haber recibido las radiaciones. Suele producirse en un período de 1-2 años luego del inicio de dicho tratamiento; aunque se han descrito casos de aparición precoz en los primeros 6 meses tras la exposición, relacionado fundamentalmente con la radiocirugía, estos son más leves y transitorios. En la bibliografía consultada^(1,5,9,10) se informan casos graves por radionecrosis cerebral de aparición muy tardía. Décadas después de haber sido tratado el paciente con dicha lesión, estos cuadros suelen ser progresivos e irreversibles, para los cuales no existen tratamientos eficaces.

Entre los factores de riesgo para presentar la radionecrosis, que guardan relación con el tiempo de aparición de esta, cabe destacar la dosis total de irradiación, el volumen de tejido irradiado, el sexo masculino, los antecedentes de irradiación previa, la combinación de radio— y quimioterapia.⁽⁵⁾ Se acepta que las dosis inferiores a 60 Gy en fracciones diarias de 2 Gy son seguras, con una incidencia de RN de 5 %, lo cual es considerado como el protocolo habitual para el tratamiento de pacientes con gliomas de alto grado (Stupp).⁽⁹⁾

Ahora bien, el diagnóstico de la radionecrosis cerebral y su diferenciación de la progresión tumoral real constituyen un desafío, pues ambas entidades presentan características clínicas e imagenológicas similares, tales como la focalidad neurológica, el edema y la captación de contraste en el lecho tumoral. Los avances en neuroimagen han apoyado en el diagnóstico, a pesar de la alta tasa de negativos falsos/positivos falsos. En una RM convencional se describen habitualmente como lesiones en “queso suizo” o en “pompas de jabón”.



También la perfusión y la espectroscopia por RM, la tomografía con emisión de positrones marcada con flourodesoxiglucosa y la ecografía con contraste intraoperatorio se encuentran entre los estudios que ofrecen las mejores ventajas diagnósticas. La biopsia de la lesión sospechada es el estándar dorado en el diagnóstico, pero esto no siempre es factible y su interpretación, en ocasiones, puede ser confusa; por tanto, las imágenes seriadas de seguimiento son de suma importancia.^(6,7,9)

La radionecrosis cerebral generalmente aparece en el lecho tumoral o sus cercanías. Las neuronas, aunque no parece que sufran un daño directo importante tras la radiación, igualmente participan en los procesos responsables de la afectación tardía de la radioterapia a través de cambios en las sinapsis y procesos de disfunción axonal. Las células microgliales también desempeñan una función en la producción de los efectos tóxicos de la radioterapia mediante la generación de radicales libres y procesos de estrés oxidativo. Esto pudiera explicar la aparición de lesiones por radionecrosis en sitios distantes del área irradiada, incluso en el hemisferio contralateral, como se presentó en este caso, las cuales son poco frecuentes y de difícil diagnóstico.⁽¹⁰⁾

Resulta importante señalar que la mayoría de los pacientes con radionecrosis son asintomáticos y resuelven espontáneamente. Entre los síntomas que presentan se hallan las convulsiones, las deficiencias cognitivas y náuseas, en dependencia del área irradiada; estos afectados pueden requerir tratamiento médico y/o quirúrgico.^(3,4) En el caso presentado se constata una lesión grave en el hemisferio cerebral contralateral que aparece a los 4 años de haber sido irradiado, la cual fue diagnosticada a partir de un cuadro de focalización neurológica frontal izquierdo.

El control de estos pacientes resulta complejo y las opciones terapéuticas son limitadas e incluyen esteroides, intervención quirúrgica, bevacizumab y oxigenoterapia hiperbárica. Varios autores^(4,7,9) realizaron una revisión de intervenciones para el tratamiento de pacientes con radionecrosis cerebral después de la radioterapia o radiocirugía, en bases de datos de revisiones sistemáticas: The Cochrane Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, en los cuales se incluyeron ensayos controlados aleatorios, de intervención prospectiva comparativa y cuasialeatorios, siempre que estos estudios incluyeran un grupo de comparación (placebo o corticosteroides).⁽³⁾ Se demostró una falta de



evidencia que ayuda a cuantificar los riesgos y beneficios de las intervenciones para el tratamiento de los pacientes con radionecrosis cerebral después de la radioterapia o radiocirugía.

Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado de 14 pacientes, el bevacizumab mostró una respuesta radiológica que se asoció con una mejoría mínima en la cognición o la gravedad de los síntomas. Aunque fue un ensayo aleatorizado por su diseño, el pequeño tamaño de la muestra limitó la calidad de los datos. En un ensayo donde se empleó edaravona (potente antioxidante) más corticosteroides frente a solo corticosteroides se informó una mayor reducción del edema circundante con el tratamiento combinado pero ningún efecto sobre la lesión de radionecrosis captante. No hubo evidencia para apoyar ninguna intervención no farmacológica para el tratamiento de los pacientes con dicha afección, razón por la cual se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para generar pruebas más sólidas.⁽³⁾

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) ha dado como resultado la mitigación de dicha lesión inducida por radiación en varios órganos, como la vía óptica, el cerebro y el riñón. El ramipril, uno de los inhibidores de la ECA, reduce la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial, lo que se correlaciona con mejores resultados de parálisis en ratas irradiadas. Erpolat *et al*,⁽⁸⁾ en un estudio experimental, evaluaron el efecto de este inhibidor en la prevención y el tratamiento de la lesión cerebral inducida por radiación y compararon su eficacia con la del bevacizumab en la reducción de la RN en tejido cerebral de rata. Se concluyó que el ramipril podría ser un agente prometedor para los pacientes con radionecrosis, pero se requieren estudios clínicos para investigar las dosis efectivas y seguras del compuesto, a pesar de ser un fármaco económico y bien tolerado que puede atravesar la barrera hematoencefálica. El uso profiláctico de bevacizumab y ramipril pareció ser más eficaz que la administración terapéutica.

La mejor forma de tratar a los pacientes con radionecrosis con efecto de masa y alteraciones neurológicas es la resección quirúrgica, pues mejora el cuadro clínico de dichos pacientes.⁽⁹⁾ Esta estrategia fue empleada en este caso con apoyo de corticoterapia e inmunoterapia posquirúrgica con nimotuzumab y se logró el control



clínico-radiológico de la enfermedad hasta el momento (2 años después de la operación).

Resulta difícil predecir la aparición de efectos adversos de la radioterapia a corto y largo plazos, aunque se empleen dosis que se encuentran en los márgenes terapéuticos seguros. El diagnóstico de la radionecrosis cerebral y su diferenciación de la progresión tumoral real resulta complejo a pesar de los nuevos avances tecnológicos. El control debe ser individualizado para cada paciente según la gravedad de la enfermedad e implementado por un equipo multidisciplinario. La intervención quirúrgica constituye un método diagnóstico y terapéutico efectivo en la enfermedad grave, que se puede combinar con la inmunoterapia para un mejor control clínico-radiológico.

Referencias bibliográficas

1. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, Boxerman JL, Kaufmann TJ. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? Challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. J Neurooncol. 2017 [citado 12/05/2023];134(3):495-504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7893814/>
2. Wernicke AG, Taube S, Smith AW, Herskovic A, Parashar B, Schwartz TH. Cs-131 brachytherapy for patients with recurrent glioblastoma combined with bevacizumab avoids radiation necrosis while maintaining local control. Brachytherapy. 2020 [citado 12/05/2023];19(5):705-12. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1538472120301318?via%3DiHub>
3. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 [citado 12/05/2023];7(7):CD011492. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513335/>



4. Raggabi A, Bourazza A, Lalya I. Prise en charge de la radionécrose cérébrale: expérience du Service de Neurologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Pan Afr Med J. 2019 [citado 12/05/2023];33. Disponible en: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/188/full/>
5. Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. Curr Oncol. 2019 [citado 12/05/2023];26(3):e328-e33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6588068/>
6. Lupattelli M, Ali E, Ingrosso G, Saldi S, Fulcheri C, Borghesi S, et al. Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: Imaging Tools and Dosimetric Predictive Factors for Radionecrosis. J Pers Med. 2020 [citado 12/05/2023];10(3):59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565332/pdf/jpm-10-00059.pdf>
7. Rascón Ramírez FJ, Sallabanda Díaz K, Salazar Ascencio OA, Trondin A, Avecillas Chasín JM. Radionecrosis gigante recurrente imitando un glioma de alto grado: el uso de ácido 5-aminolevulínico como técnica para su diferenciación. Gliomat. 2015 [citado 12/05/2023];1(3):51-3. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/297038197 Radionecrosis recurrente imitando glioma de alto el uso de 5-aminolevulinico como tecnica para su diferenciacion](https://www.researchgate.net/publication/297038197_Radionecrosis_recurrente_imitando_glioma_de_alto_el_uso_de_5-aminolevulinico_como_tecnica_para_su_diferenciacion)
8. Erpolat OP, Demircan NV, Saribas GS, Kuzucu P, Senturk E, Elmas C, et al. A Comparison of Ramipril and Bevacizumab to Mitigate Radiation-Induced Brain Necrosis: An Experimental Study. World Neurosurg. 2020 [citado 12/05/2023];144:e210-e20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875020318489>
9. Rascón Ramírez FJ, Salazar Asencio OA, Trondin A. Recurrent Agressive Brain Radionecrosis or High-Grade Glioma: How to Treat? Int J Brain Disord Treat. 2019 [citado 12/05/2023];5(1):1-4. Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/ijbdt/international-journal-of-brain-disorders-and-treatment-ijbdt-5-027.php?jid=ijbdt>



10. Sayan M, Şahin B, Zoto Mustafayev T, Sare Kefelioğlu ES, Vergalasova I, Gupta A, et al. Risk of symptomatic radiation necrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery for brain metastases. Neurocirugía. 2021 [citado 12/05/2023];32(6):261-7. Disponible en: <https://www.revistaneurocirugia.com/es-risk-symptomatic-radiation-necrosis-in-articulo-S1130147320301111>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el estudio presentado.

Contribución de los autores

Conceptualización: Duniel Abreu Casas

Investigación: Duniel Abreu Casas, Alfredo Daniel Alemán Bacallao, Mercedes Rita Salinas Olivares.

Metodología: Alfredo Daniel Alemán Bacallao

Supervisión: Duniel Abreu Casas

Visualización: Duniel Abreu Casas

Redacción – borrador original: Duniel Abreu Casas, Alfredo Daniel Alemán Bacallao

Redacción – revisión y edición: Duniel Abreu Casas, Alfredo Daniel Alemán Bacallao

Duniel Abreu Casas: 45 %

Alfredo Daniel Alemán Bacallao: 35 %

Mercedes Rita Salinas Olivares: 20 %

