

11233



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E**

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL CANCER SISTÉMICO

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA**

Presenta: Dr. Ramón Tapia Acosta

Asesor: Dr. Noel Isaías Plascencia Alvarez

México, D.F. Octubre 2005

m. 341245



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**


DR MAURICIO DISILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN




DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO
DE NEUROLOGÍA


DR. NOEL ISAIÁS PLASCENCIA ALVAREZ
ASESOR DE TESIS




DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
CO-ASESOR DE TESIS

INDICE:

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y METODOS	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo ~~reconocional~~.

NOMBRE: Ramón Tapia Acosta

FECHA: Febrero 21, 2005.

FIRMA: 

RESUMEN

Los pacientes con diagnóstico de cáncer extraneurológico en algún momento de su evolución presentan alteraciones neurológicas de forma directa o secundaria con manifestaciones de sistema nervioso central (SNC) o periférico. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, abierto y no comparativo para conocer causas y manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con cáncer del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de junio del 2002 a mayo del 2003. **Resultados:** De 1734 casos de cáncer atendidos en el hospital en el periodo estudiado, se encontraron 54 pacientes con complicaciones neurológicas, 23 (46.5%) hombres y 31 (57.4%) mujeres, con promedio de edad de 55.2 años, se excluyeron 4 mujeres y 2 hombres por no cumplir los criterios de inclusión. Las mujeres fueron más afectadas (1.5:1). Las complicaciones encontradas fueron metástasis a SNC (23 casos), carcinomatosis meníngea (2 casos), compresión de médula espinal por afección de columna vertebral (2 casos). Se hizo el diagnóstico de la complicación con tomografía computarizada en el 61.7% de los casos para, con resonancia magnética en 66.3 %; con LCR en 90% y en el 100% con los estudios neurofisiológicos. **Discusión:** La frecuencia de complicaciones reportadas en la literatura es de 15 a 20% en necropsias y nosotros encontramos un 2.6% con manifestaciones clínicas que son variadas y están en relación a la severidad, el sitio afectado y el tipo de cáncer. **Conclusiones:** Las metástasis fueron las más comunes, el estudio más útil fue el LCR y el cáncer con mayor frecuencia de complicaciones.

SUMMARY

Many patients with diagnosis of non-neurologic cancerin may develop neurological alterations in different manners with manifestations of central or peripheral nervous system. **Material and methods:** This is an observational, prospective, opened and not comparative study to know causes and neurological manifestations in patients with cancer of the National Medical Center 20 de Noviembre from June 20 of 2002 to May of 2003. **Results:** Among 1734 cancer patients attended in the period of the study, we included 54 patients, 23 (46.5%) men and 31 (57.4%) women, with an average age of 55.2; 4 women and 2 men were excluded. Women were more affected (1.5:1). The most common complications were metastasis to central nervous system (14 cases) followed by meningeal carcinomatosis (2 cases) and compression of spinal cord (2 cases) because of spine affection. The diagnosis was made by CT scan in 61.7% of cases, MRI in 66.3% cerebrospinal fluid in 90% and 100% with neurophysiologic studies. **Discussion:** Reports in medical literature mention a frequency of cancer of 15-20% in necropsies, but we found only 2.6% in our studied population, with varied clinical manifestations related to the severity, location and type of primary cancer. **Conclusions:** Metastasis were the most common complications, the most useful study for diagnosis was cerebrospinal fluid analisis and brest cancer had the treatest number of complications.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer es una enfermedad que genera gran angustia y alarma por su elevada incidencia, morbilidad y mortalidad, ya que es la principal causa de muerte en adultos entre los 35 y 65 años en todo el mundo. (1). Se estima que un 15 a 20 % de pacientes con cáncer tienen complicaciones neurológicas durante el curso de la enfermedad. (2)

Estas complicaciones son diversas y pueden afectar al sistema nervioso central (SNC) y/o al sistema nervioso periférico. Los tumores más frecuentemente involucrados son: pulmón, mama, piel, colon, recto, próstata, cabeza y cuello, además de leucemias y linfomas. (3)

Los hallazgos clínicos son muy diversos e incluyen una serie de complicaciones que habitualmente se clasifican como metastásicas o no metastásicas. (4). Ver tabla 1.

Tabla 1

Metastásicas	No metastásicas
Cerebrales y craneales	Síndromes paraneoplásicos
Medulares y raquídeas	Encefalopatía metabólica
Leptomeningeas	Enf. Cerebrovasculares
Raíces y plexos	Infecciosas
Nervio periférico	Iatrógenas

Las metástasis cerebrales son las complicaciones neurológicas más comunes del cáncer sistémico en pacientes adultos. Más del 60% derivan del cáncer pulmonar y de mama. (5, 6).

El desarrollo de las metástasis no es sólo una de las complicaciones más temidas por los pacientes sino que a menudo ocasiona que los médicos retiren el tratamiento del cáncer sistémico. Sin embargo, el diagnóstico y tratamiento precoz de las metástasis cerebrales suele aliviar o resolver los déficits neurológicos (al menos durante un periodo), mejorando y prolongando la calidad de vida del paciente (7). La mayoría de las metástasis cerebrales se originan por embolización de células neoplásicas en el cerebro, y por tanto se localizan en la zona limítrofe entre la sustancia blanca y la gris. Las metástasis crecen comprimiendo en lugar de destruir las estructuras cerebrales vecinas, y en general tienen una buena demarcación tanto macroscópica como microscópica. La distribución relativa de las metástasis cerebrales está en función del volumen del flujo sanguíneo en cada región o lóbulo cerebral (8). En el 80 a 90% de los casos se localizan en los hemisferios cerebrales, en el 10 a 15% en el cerebelo y sólo en el 1- 2% en el tronco cerebral. (9)

Los síntomas iniciales más frecuentes son: cefalea (50%), crisis convulsivas (12 %), alteración de las funciones mentales (33 %), déficits motores (30 %), ataxia (20 %), y trastornos del habla (12%) (7)

Los pacientes con hipertensión intracraneal pueden presentar aumentos transitorios de presión, "ondas de presión", que se traducen por síntomas transitorios: aumento de la cefalea, diplopía, episodios de oscurecimiento visual al levantarse de la cama o de la silla, fluctuación en el estado de vigilia o déficit motor. Las "ondas de presión" son frecuentes y pueden confundirse con crisis epilépticas o ataques isquémicos transitorios (10).

Las metástasis intramedulares son menos frecuentes, sin embargo la invasión epidural y vertebral es más habitual. Cuando estas lesiones crecen, comprimen la médula y provocan una para o cuadriparesia. Las

neoplasias que originan estas lesiones son: próstata, mama, pulmón, riñón, además de melanoma y mieloma. (11)

La carcinomatosis meníngea es una complicación grave del cáncer sistémico que resulta de la invasión difusa o multifocal del espacio subaracnoideo por células neoplásicas, en ausencia de metástasis parenquimatosas. Las neoplasias que más comúnmente presentan carcinomatosis meníngea son cáncer de mama (22-64%), pulmón (10-42%) y melanoma maligno (17-25%). Los signos y síntomas iniciales más frecuentes son la cefalea, la afección de nervios craneales o espinales y la debilidad de las extremidades. (12)

La enfermedad cerebrovascular en pacientes con cáncer puede ser causada directamente por compresión o invasión de los vasos por el tumor, alteraciones de la coagulación inducidas por el tumor o lesión de los vasos sanguíneos relacionada con el tratamiento (13).

Los síntomas y signos en un sitio distante al tumor primario, no relacionados a efectos locales o metastáticos, se denominan síndromes paraneoplásicos. El cáncer puede producir sus efectos distantes de varias maneras, ya sea con producción ectópica de péptidos (hormonas) o por otros mecanismos inmunológicos (14). Los síndromes paraneoplásicos pueden servir como el primer signo de enfermedad, porque frecuentemente ocurren antes de que se detecte el tumor primario, o puede ser la primera manifestación de la ocurrencia del tumor (15). Estos afectan cualquier parte del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y los músculos. Estos síndromes se desarrollan antes de que el tumor sea evidente y su curso puede ser independiente del curso clínico del tumor o su tratamiento.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, abierto y no comparativo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del 1 de junio de 2002 al 30 de mayo de 2003, en donde se incluyeron a pacientes hospitalizados en el servicio de Oncología con diagnóstico de cáncer con manifestaciones neurológicas y para quienes se solicitó interconsulta al servicio de neurología clínica.

A los pacientes se les realizó historia clínica, exploración neurológica y se les solicitaron estudios de laboratorio y gabinete de acuerdo al resultado de la evaluación clínica en los que se incluyó: tomografía de cráneo simple y contrastada, resonancia magnética de cráneo, resonancia magnética de columna, estudio de líquido cefalorraquídeo, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y electrolitos séricos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes hospitalizados en el servicio de Oncología
- Mayores de 15 años
- Diagnóstico de cáncer extraneurológico
- Manifestaciones clínicas neurológicas
- Que tuvieran estudios de TAC, RM Y LCR

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnóstico de cáncer primario de sistema nervioso central.
- Que no tuvieran estudios de neuroimagen

RESULTADOS:

Se incluyeron 54 pacientes de un total de 1734 vistos en el servicio de Oncología de mayo de 2002 a junio de 2003, 23 del sexo masculino (46.5 %) y 31 del sexo femenino (57.4 %) con un rango de edad de 21 años como mínima y 86 años como máxima y una edad media de 55.2 años; en 51 pacientes se realizó estudio de histopatología (94.4 %) y de ellos, en tres se descartó el diagnóstico de cáncer y en 3 no se realizó estudio histopatológico ya que se descartó el diagnóstico de cáncer. De estos 6 pacientes, 4 fueron mujeres y 2 varones.

Tabla 2

ORIGEN DEL CANCER	NUMERO DE CASOS
Mama	12
Linfoma no Hodgkin	6
Pulmón	3
Cervicouterino	2
Próstata	2
Basocelular	2
Plasmocitoma	2
Colon	2
Endometrio	2
Riñón	2
Adenoescamoso (piel)	1
Osteosarcoma	1
Ovario	1
Estómago	1
Esófago	1
Leucemia linfocítica	1
Mieloma	1
Recto	1
Laringe	1
Melanoma	1
Tiroides	1
Testículo	1
Vejiga	1
Sin diagnostico de cáncer	6

En el grupo de mujeres, el cáncer más frecuente fue el de mama con un total de 12 casos (44.4 %) seguido por el de pulmón con 3 casos (11.1 %); en los varones el más frecuente fue linfoma no Hodgkin con 4 casos (19 %)

En todo el grupo de pacientes con diagnóstico de cáncer (*ver tabla 2*), 12 fueron de cáncer de mama (22.2%), 6 de linfoma no Hodgking (11.1 %), 3 de cáncer de pulmón (5.5 %), 2 de cáncer cervicouterino (3.7 %), 2 de cáncer de próstata (3.7 %), 2 de cáncer basocelular (3.7 %), 2 de plasmocitoma (3.7 %), 2 de cáncer de colon (3.7 %), 2 de cáncer de riñón (3.7 %), 2 de cáncer de endometrio (3.7 %) y 1 de cada uno a mencionar (1.8 %): osteosarcoma, ovario, gástrico, esófago, leucemia linfocítica, mieloma múltiple, recto, laringe, melanoma maligno, tiroides, testículo, vejiga. Tres estudios histopatológicos fueron negativos para malignidad (5.8 %)

De los 48 pacientes con diagnóstico de cáncer 25 presentaron metástasis sistémica y 23 (47.9 %) con afección de sistema nervioso (*ver figura 1 y 2*) y de los cuales 14 (29.1 %) fueron de localización cerebral hemisférica, siendo el izquierdo el más afectado con 6 casos, 3 del lado derecho, 4 con afección de cerebelo (17.3 %), 2 (8.6 %) con carcinomatosis meníngea, 2 (8.6 %) con afección de columna vertebral y compresión de la médula espinal.

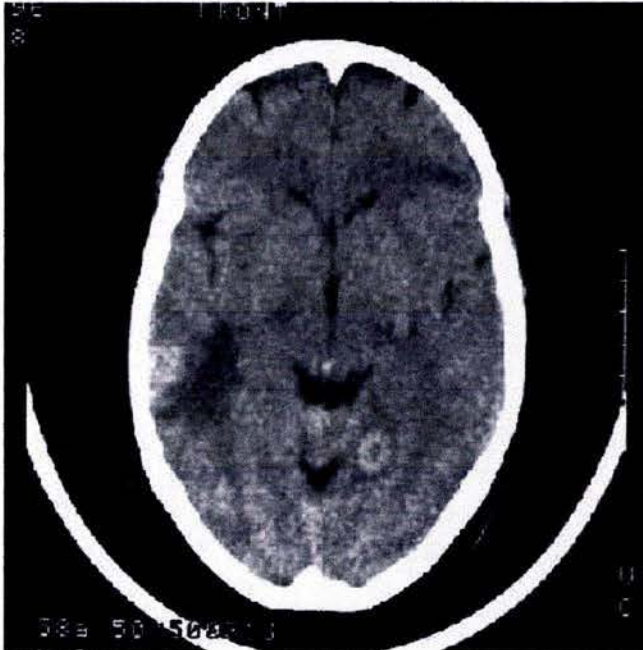


Fig.1. femenina de 58 años de edad con diagnostico de cáncer de mama. Imagen de TC con 2 lesiones hiperdensas de pequeño tamaño, una localizada en región temporal cortical izquierda, con edema vasogénico perilesional y otra de localización profunda en circonvolución occipitotemporal derecha con morfología de anillo.

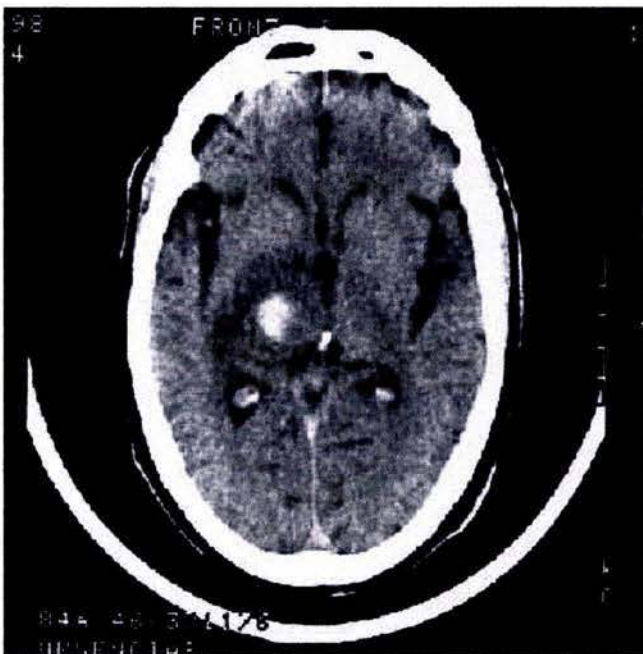


Fig. 2. Metástasis cerebral hemorrágica, TC simple. En su polo inferior se aprecia un pequeño foco hiperdenso con valores de atenuación en rango hemático

Las manifestaciones neurológicas encontradas con mayor frecuencia fueron: Cefalea en 23 pacientes (47.9 %) de los cuales 12 fueron varones y 11 mujeres, síndrome piramidal en 10 (20.8%) pacientes, hipertensión intracraneal en 6 (12.5 %), crisis convulsivas de reciente aparición en 6 (12.5 %), síndrome medular completo 6 (12.5 %), paresia de nervios craneales (VI y VII) en 6 pacientes (12.5 %), síndrome confusional en 5 pacientes (11.1 %), compresión de raíz nerviosa en 3 (6.25 %), síndrome meníngeo en 2 (4.1 %), síndrome neuropático en 2 (4.1%), uno con síndrome de Lambert Eaton.

Se les realizó estudio de tomografía de encéfalo a 34 pacientes de los cuales en 21 (61.7 %) fueron sugestivas de alteración estructural, en nueve fueron negativas (26.4 %), 2 (5.8 %) mostraron infarto cerebral, uno de tipo aterotrombótico y uno embólico (antecedente de valvulopatía cardíaca), 1 (2.9 %) presentó hematoma parenquimatoso y en 1 se encontró angioma venoso como hallazgo. A 3 pacientes se les realizó estudio de resonancia magnética de las cuales 2 fueron de columna vertebral en las que se encontró compresión de médula espinal, y una de encéfalo en la que se evidenció metástasis cerebral. En 10 pacientes se realizó estudio citoquímico y citológico de líquido cefalorraquídeo ante la sospecha clínica de metástasis cerebral, de los cuales en 9 (90 %) se encontró elevación de proteínas y células de características malignas. En 1 (10 %) fue normal en proteinorraquia y negativo a células malignas. Sólo en 7 pacientes se realizaron velocidades de neuroconducción, todos con alteraciones.

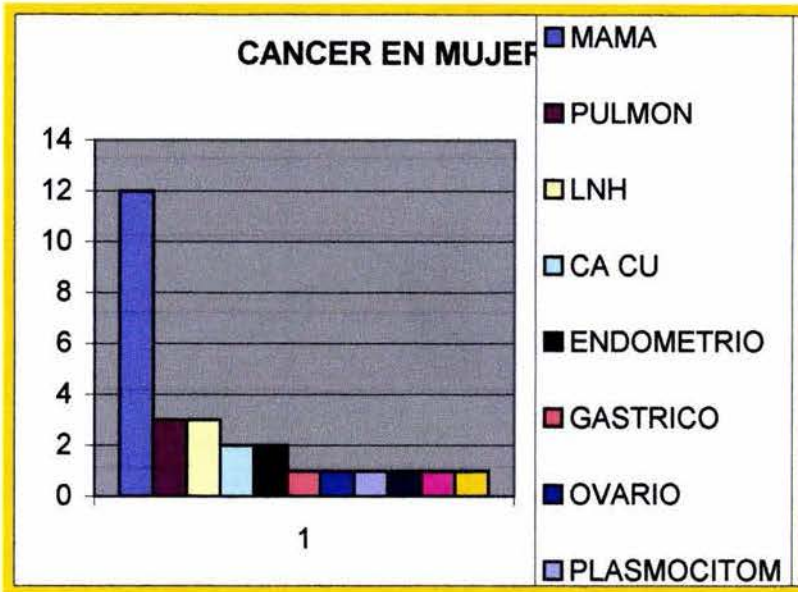
Al término del periodo de estudio fallecieron 22 (45.8 %) del total

de los pacientes, de los cuales 5 (22.7 %) tenían diagnóstico de cáncer de mama, 3 (13.6 %) linfoma no Hodgking, y 2 (9 %) cáncer de pulmón. Las causas de la defunción fueron: hipertensión intracraneal 7 (31.8 %), septicemia 5 (22.7 %), dificultad respiratoria 2 (9 %), hipovolemia 2 (9 %) y 1 (4.5%) de cada uno de los siguientes: falla orgánica múltiple,

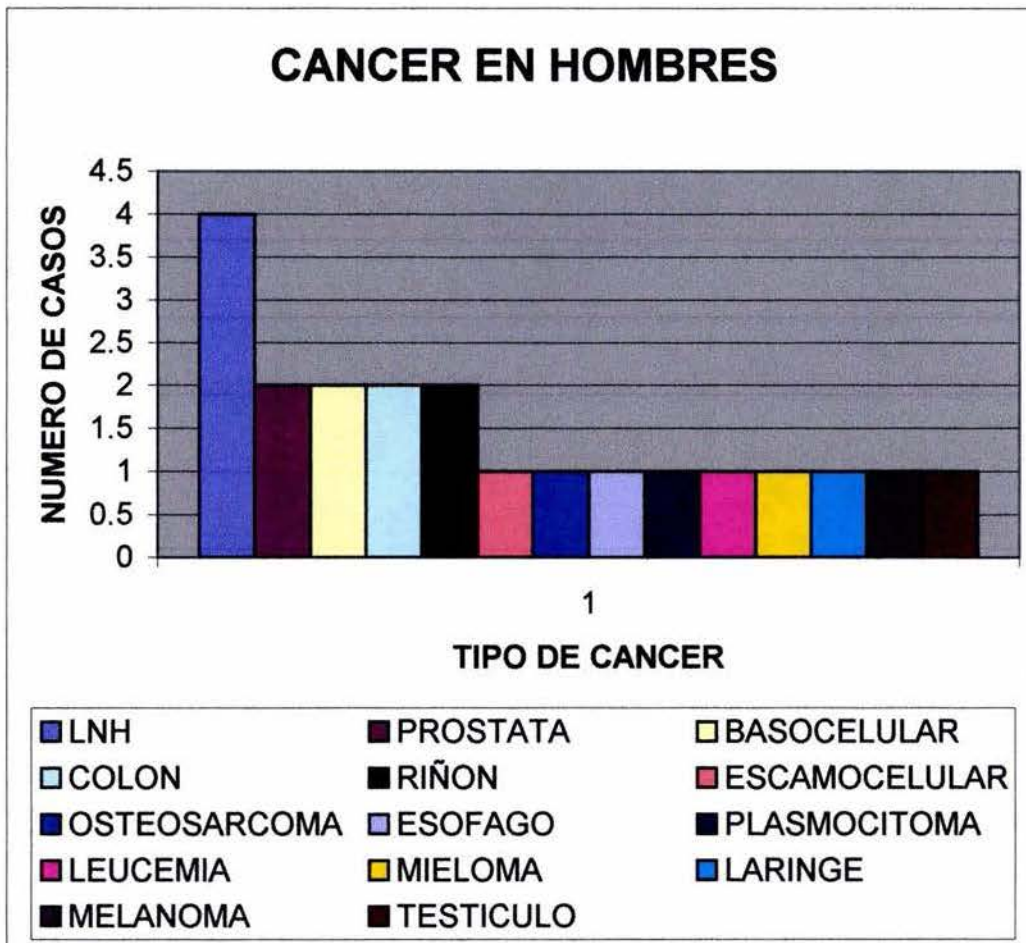
encefalopatía metabólica (falla hepática), estado epiléptico, infarto cerebral embólico e insuficiencia cardiaca.



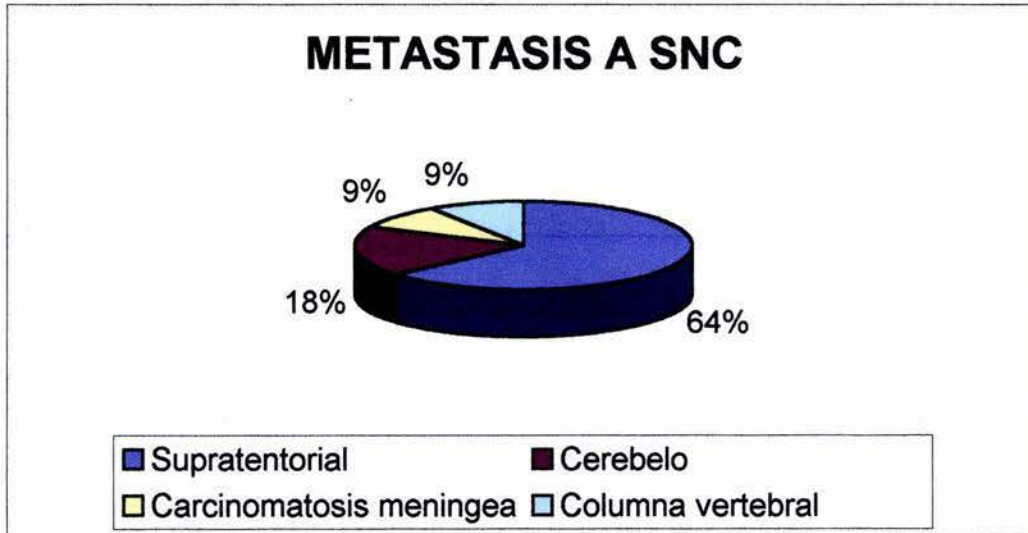
Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4

DISCUSION

El porcentaje de pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer y alteraciones neurológicas secundarias fue del 2.6%; el sexo femenino fue más afectado (1.5:1). El promedio de edad fue de 55.2 años (21 a 86 años), sin embargo la literatura reporta un rango de edad menor (35 y 65 años). Los órganos más comúnmente afectados fueron mama, linfoma, pulmón, cervicouterino, próstata, piel, colon y riñón. Como lo reporta la literatura, las manifestaciones neurológicas fueron muy variadas, siendo las metástasis las complicaciones más comunes (47.9 %), principalmente de cáncer de mama.

Los síntomas coinciden con lo ya reportado: la cefalea fue la más frecuente en un 47.9 % seguida de la hipertensión intracraneal con un 12.5 % y las crisis convulsivas de reciente aparición con un 12.5 %.

Se corroboró que tanto los estudios de gabinete (TAC y RM), de líquido cefalorraquídeo y velocidades de neuroconducción juegan un papel importante como apoyo diagnóstico cuando se sospecha que las alteraciones neurológicas son secundarias a afección de SNC por el cáncer previamente detectado.

De los pacientes que fallecieron la causa principal fue directamente relacionada al cáncer, sin embargo no deja de ser importante el número de pacientes que fallecieron por alteraciones secundarias al tratamiento ya sea problemas infecciosos o metabólicos.

CONCLUSIONES

-En el presente estudio se encontró que el cáncer con manifestaciones neurológicas fue más frecuente en mujeres.

-En el presente estudio se encontró que en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de cáncer existe alteración neurológica secundaria.

-25 de los pacientes incluidos presentaron metástasis sistémicas y 23 a sistema nervioso central siendo principalmente la afección hemisférica izquierda, seguida por afección en fosa posterior, carcinomatosis meníngea y afección medular.

-Los principales síntomas encontrados en orden de frecuencia fueron cefalea, crisis convulsivas de reciente aparición, síndrome medular, afección de nervios craneales, síndrome confusional, compresión radicular y síndrome meníngeo.

-Sólo se encontró un síndrome paraneoplásico manifestado por afección de la placa neuromuscular (Sx. de Eaton-Lambert).

-Los estudios de imagen reportaron alteraciones estructurales metastásicas. El líquido cefalorraquídeo presentó alteraciones en casi todos los pacientes a quienes se les realizó estudio de células malignas que resultó positivo con elevación de proteínas.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Das A, Hochberg FH Metastatic neoplasms and paraneoplastic syndromes. In Goetz CG, Pappert EJ. Eds. Textbook of clinical neurology. Philadelphia: WB Saunders: 1999.p. 957-69.
- 2.- Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1995.;31:268-73.
- 3.- Gilbert MR, Grossman SA. Incidence and nature of neurologic problems in patients with solid tumors. *AM J Med* 1996;81:951-54.
- 4.- Posner JB. neurologic complications of cancer . Philadelphia: FA Davis; 1995.
- 5.- O'Neill BP, Buckner JC, Coffey RJ, Dinapoli RP, Shaw EG. Brain metastatic lesions. *Mayo Clin Proc* 1996;69:1062-8.
- 6.- Patchell RA. The treatment of brain metastases. *Cancer Invest* 1997;14:169-77.
- 7.- Gerber RB, Mazzone P, Arroliga AC,. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clinic in Chest Medicine* 2002; 23; 1: 1-10.
- 8.- Richardson GE: Paraneoplastic syndromes in lung cancer. In Johnson BE, Johnson DH (eds): *Lung cancer* Wiley-Liss, 1995, pp281-301.
- 9.- Hwang TL, Close TP, Grego JM, Brannon WL, Gonsales F. predilection of brain metastases in gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1997;77:1551-5.
- 10.- Dalmau J. Complicaciones neurológicas metastásicas en pacientes con cáncer. 199;*RevNeurol*. 29:188-91.
- 11.- Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, Galicich JH. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer* 1997;76:1453-9.
- 12.- Posner JB. Intracranial metastases. In Posner JB, ed. *Neurology complications of Cancer*. Philadelphia: FA Davis; 1995. p. 77-110.
- 13.- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.
- 14.- Gerber RB, Mazzone P, Arroliga AC. Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. *Clinic in Chest Medicine* 2002;23:1-10.