

DEMENCIA DE EVOLUCION RAPIDAMENTE PROGRESIVA PRODUCIDA POR MICROEMBOLIAS TUMORALES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

GABRIEL BOUZA, JOSE E. ROEL, MIRIAM GALICH, ALDO OMAR PI,
HUGO A. DURAN, HERNAN MARTINEZ GLATTLI

Clinica y Maternidad Suizo-Argentina, Buenos Aires

Resumen Las microembolias cerebrales constituyen una causa muy poco frecuente de enfermedad vascular cerebral en pacientes portadores de neoplasias en otros territorios. El cuadro se manifiesta habitualmente como una encefalopatía difusa con déficit neurológico focal, en el contexto de una enfermedad oncológica diseminada. Comunicamos el caso de un paciente que presentó un cuadro de demencia de evolución rápidamente progresiva con aparición posterior de mioclonías, sin foco neurológico asociado, cuya biopsia cerebral mostró embolias microscópicas de adenocarcinoma de origen desconocido a nivel capilar. No se encontraron metástasis en otros territorios. Sugerimos que esta entidad debe ser incluida dentro del diagnóstico diferencial de las demencias de evolución subaguda.

Palabras clave: demencia, microembolia tumoral, metástasis cerebrales

El término demencia describe una declinación progresiva de las funciones mentales, lo que resulta en pérdida de la independencia personal y social en un individuo previamente competente. Existen más de 50 causas posibles de demencia, algunas de las cuales tienen tratamiento¹. La combinación de una evolución rápidamente progresiva con la aparición de mioclonías es muy sugestiva de una de las encefalopatías espongiiformes.

Las enfermedades neoplásicas pueden presentarse como una demencia a través de múltiples mecanismos. Uno de los menos frecuentes es la microembolia tumoral cerebral, que usualmente se presenta como una encefalopatía difusa con síntomas neurológicos focales asociados.

Describimos a continuación el caso de un paciente con demencia rápidamente progresiva y mioclonías, producida por múltiples embolias tumorales microscópicas en el sistema nervioso central.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino y 72 años de edad, que se internó por presentar un síncope. Dos meses antes comenzó con alteraciones intelectuales consistentes en disminución de la capacidad de cálculo y de la memoria reciente. Fue evaluado por su médico quien no encontró alteraciones en el examen físico y le realizó una tomografía axial computada (TAC) de cerebro que sólo mostró leve atrofia cortical. El cuadro presentó rápida progresión con aparición de desorientación temporoespacial, lenguaje incoherente, llanto inmotivado, pérdida de la capacidad de cuidado personal y episodios de excitación psicomotriz. Un mes antes de su internación se agregó anorexia y pérdida de peso.

En el examen físico de ingreso la temperatura axilar era de 36,3°, presión arterial 120/70, frecuencia cardíaca 80 por minuto, frecuencia respiratoria 16 por minuto. En el examen neurológico se constató hipersomnia con tendencia a la excitación psicomotriz, desorientación temporoespacial y leve inestabilidad en la marcha. No se evidenciaron signos de foco neurológico. El examen psiquiátrico utilizando el mini-mental state examination test (Folstein 1975) dio una puntuación de 12 sobre 30. El resto del examen era normal.

El hematocrito era de 40%, el recuento de blancos 10.000/ml y las plaquetas normales. La glucemia era 112

Recibido: 22-I-1997

Aceptado: 28-V-1997

Dirección postal: Dr. Gabriel Bouza, Pueyrredón 1461, 1118 Buenos Aires, Argentina

mg%, eritrosedimentación 50 mm en la primera hora, creatinina 1,1 mg%, natremia 137 mEq/L, potasemia 4,1 mEq/l, fosfatasa alcalina 983 UI/L, bilirrubina 0,8 mg%, TGO, TGP y amoniemia normales. La fosfatasa ácida prostática y el antígeno prostático específico fueron normales. La serología para virus de inmunodeficiencia humana y sífilis fueron negativas. La radiografía de tórax sólo mostró aumento del índice cardiotorácico.

Se efectuaron 2 punciones lumbares: la primera presentó escasas células, glucorraquia 36 mg% (glucemia 109 mg%) y proteinorraquia 75 mg%. El examen citológico fue negativo. La segunda, realizada dos semanas después, mostró celularidad normal, glucorraquia 36 mg% (glucemia 112 mg%) y proteinorraquia 25 mg%. En ambas muestras se realizaron cultivos para gérmenes comunes, BAAR y hongos, siendo negativos. En la segunda punción se realizó examen citológico con filtro Millipore y serología para *H. capsulatum* y *C. neoformans* siendo negativos.

La TAC de cerebro sin contraste endovenoso mostró moderado incremento de la atrofia cerebral. La resonancia magnética (RM) cerebral con gadolinio confirmó la presencia de atrofia cerebral y mostró algunas lesiones compatibles con pequeños infartos isquémicos de aspecto secular. En el electroencefalograma se observó un ritmo desorganizado y lentificado en forma difusa. La TAC de abdomen no mostró alteraciones. Una biopsia hepática fue compatible con cirrosis micronodular.

En la tercer semana de internación se realizó una nueva evaluación psiquiátrica que dio una puntuación de 1 sobre 30 en el mini-mental test. Posteriormente se observó progresión del cuadro neurológico, con mayor depresión del sensorio y aparición de mioclonías, por lo que se le realizó una biopsia cerebral por craniotomía temporal derecha. El examen bacteriológico fue negativo. En los cortes histológicos se observó la corteza cerebral con edema y presencia de numerosas microembolias de una proliferación neoplásica en los capilares sanguíneos, constituida por estructuras glandulares, áreas sólidas y otras con configuración papilar (Fig. 1). A mayor aumento las células presentaban moderada atipia nuclear, presencia de nucleolos y citoplasma con algunas vacuolas de mucina. Se efectuaron técnicas de inmunomarcación en tejido incluido en parafina con el método ABC, revelado con DAB y recuperación antigénica con microondas, siendo positivas la citokeratina 7, KC2 y CD34, los que confirmaron el diagnóstico de metástasis de adenocarcinoma en forma de microembolias vasculares debido a la positividad del CD34.

El paciente evolucionó con deterioro progresivo del sensorio y luego de dos semanas entró en coma profundo, falleciendo 3 días después.



Fig. 1.- Se observan microembolias de adenocarcinoma en la luz de los vasos capilares de la corteza cerebral (H-E 10X).

Discusión

Los tumores metastásicos son la causa más frecuente de disfunción del sistema nervioso central en los pacientes portadores de neoplasias en otros territorios². La enfermedad vascular cerebral en su conjunto es la segunda entidad anatómopatológicamente diagnosticable en orden de frecuencia³. Otras causas son: los efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad neoplásica (quimio y/o radioterapia), síndromes paraneoplásicos (encefalitis límbica, atrofia cerebelosa, etc.), trastornos metabólicos o nutricionales (encefalopatía hepática, hiponatremia por SIADH, etc.), infecciones del sistema nervioso central secundarias al compromiso inmunológico provo-

cado por el tumor y/o su tratamiento, y la encefalitis carcinomatosa^{2, 4-6}.

Las causas más frecuentes de enfermedad vascular cerebral sintomática en pacientes portadores de neoplasias son la endocarditis trombotica abacteriana y la coagulación intravascular diseminada (12% y 11% respectivamente). Las embolias tumorales originan tan sólo el 1,4% de los casos³. La mayoría corresponden a émbolos que ocluyen arterias de tamaño grande y mediano. El resto corresponden a microembolias capilares originadas en tumores primarios o secundarios del corazón o pulmonares^{3, 7}. Raramente las células tumorales alcanzan el cerebro a través de un foramen oval permeable. Las neoplasias con propensión a invadir los vasos sanguíneos, como los coriocarcinomas, o aquellas que se originan en el corazón, como los mixomas, son las que más frecuentemente embolizan. Otros tumores primitivos mencionados en la literatura son el carcinoma de pulmón, faringe, tiroides, colon, ovario, estómago, mama, esófago, los sarcomas, y los carcinomas de origen desconocido^{3, 7}. En algunas oportunidades, el material embolizado es mucina, con o sin células neoplásicas en su interior^{3, 8}. En forma ocasional las células migran durante la resección quirúrgica del tumor primario^{3, 7, 9}.

La presentación clínica habitual del embolismo tumoral es con déficit neurológico focal de comienzo abrupto, en el contexto de una neoplasia diseminada. La evolución clásica es en tres tiempos: accidente isquémico con recuperación total o parcial, período de latencia y déficit progresivo en el mismo territorio, secundario al crecimiento de las metástasis. En el caso del microembolismo tumoral, los hallazgos clínicos corresponden a una encefalopatía difusa, acompañada por signos neurológicos focales de comienzo agudo. El curso clínico se caracteriza por fluctuación del estado mental y de los signos de foco a lo largo de varios días o semanas^{3, 7}.

Nuestro paciente presentó deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia, alteraciones de la ejecución, deterioro de la actividad laboral y social, con merma importante del nivel previo de actividad, cumpliendo de esta forma los criterios del DSM IV para el diagnóstico de demencia¹⁰. Durante dos meses evolucionó con manifestaciones atribuibles a este diagnóstico. Luego de su ingreso se decidió buscar una causa se-

cundaria debido a la evolución rápida y a la elevación de la fosfatasa alcalina y la eritrosedimentación. La aparición posterior de mioclonías aumentó esta sospecha. La TAC y la RM de cerebro no aportaron datos de utilidad diagnóstica, mostrando tan sólo atrofia cerebral y escasas lesiones isquémicas de aspecto secuelar. La ausencia de foco neurológico fue también un dato llamativo, ausente en los casos previamente reportados en la literatura^{3, 7, 9}. El resto de los estudios realizados, no permitieron diagnosticar el tumor primario, ni tampoco metástasis en otros órganos.

En conclusión, presentamos un paciente con demencia rápidamente progresiva y mioclonías producidas por microembolias tumorales en el sistema nervioso central y sugerimos que esta entidad debe ser incluida en la lista de diagnósticos diferenciales de los cuadros de demencia secundaria de rápida evolución, aun en ausencia de foco neurológico o de enfermedad oncológica primaria o secundaria conocida.

Summary

Rapidly progressive dementia caused by tumoral microembolism in the central nervous system

Brain tumoral microembolism is a very unusual etiology of cerebral vascular disease in patients with cancer. The clinical course is characterized by diffuse encephalopathy with associated neurologic deficits. We report a 72-year-old male patient, who developed rapidly progressive dementia associated with diffuse myoclonic jerks, without neurologic deficit, whose brain biopsy showed microscopic emboli of adenocarcinoma of unknown origin in capillary vessels. We did not find metastasis in other organs. We suggest that this entity should be included in the differential diagnoses of the subacute dementias.

Bibliografía

1. Damasio AR. Alzheimer's disease and related dementias. In: Bennett JC, Plum F (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders 1996; 1992-6.
2. Bunn PA, Ridgway EC. Neurologic manifestations of cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Cancer principles & practice of oncology.

- Philadelphia: Lippincott, 1993; 2041-45.
3. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985; 64: 16-35.
 4. Ansel GM, Marjan van de Pol, Guul PM, Albert T. Neurologic Disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1996; 77: 1434-41.
 5. Cluston PD, De Angelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31: 268-73.
 6. Madow L, Alpers BJ. Encephalitic form of metastatic carcinoma. *Arch Neurol* 1951; 65: 161-73.
 7. Dubas F, Serre Y. Complications vasculaires cérébrales des cancers. *Rev Neurol Paris* 1992; 148: 663-71.
 8. Amico L, Caplan LR, Thomas C. Cerebrovascular complications of mucinous cancers. *Neurology* 1989; 39: 522-6.
 9. Spencer-DD, de la Garza JL, Walker WA. Multiple tumor emboli after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 169-71.
 10. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Manson 1995; 139-70.

Cada universitario tiene la obligación de tener una posición filosófica y política, la primera en su calidad de hombre, la otra como ciudadano de una democracia. La Universidad habrá contribuido a ellas, enseñándole a pensar para que elija libremente su camino, pero nunca enseñándole qué es lo que debe pensar, que no deben las instituciones cargar con la contingencia de un error, y ya la historia muestra que la verdad de hoy es falsedad en el mañana. Estas palabras sonarán como anacrónicas en muchos oídos de tendencias contrapuestas. Pero este individualismo que puede ser criticado y combatido con razón en el campo pragmático de la política, es el único que cabe en el más amplio de las ideas.

Alfredo Lanari (1910 - 1985)

Discurso de colación (1934) en Vocación y convicción: Reflexiones sobre la Investigación, el futuro de la Medicina, y otros escritos. Fundación Alfredo Lanari: Buenos Aires, 1995, p 18