

MUJER CON ALTERACIONES VISUALES

Dr. Pedro Celso Ruiz Artacho
Servicio de Medicina Interna
H. Clínico San Carlos

MOTIVO DE INGRESO: Alteraciones visuales

ANTECEDENTES PERSONALES:

Mujer de 59 años:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No factores de riesgo cardiovascular.
- Enfermedad de Hashimoto diagnosticada a los 40 años en tratamiento farmacológico.
- Fístula dental crónica desde la infancia.
- No hábitos tóxicos.

SITUACION BASAL:

Independiente para las actividades de la vida diaria

MEDICACIÓN HABITUAL:

Levotiroxina 125 mcg/día

ENFERMEDAD ACTUAL:

Refiere que hace cuatro meses presenta bruscamente un episodio de 45 minutos de duración, de visión de "manchas" transparentes en formas de "gota de agua" que ocupa campo visual izquierdo de ambos ojos, sin cefalea ni otra sintomatología acompañante. Dos semanas después presenta un segundo episodio similar, salvo que la mancha fue pulsátil. Una semana después presenta un tercer episodio y desde entonces la frecuencia de éstos ha ido aumentando progresivamente llegando a ser diaria, e incluso varias veces al día. Niega fiebre, pérdida de peso, astenia e hiporexia.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

TA 110/75, FC 85, T^a 36.7

Buen estado general, eupneica, no edemas, no palidez mucocutánea. No lesiones cutáneas sospechosas.

Consciente y orientada en las tres esferas.

Cabeza y Cuello: Cicatriz en encía superior (secular). Pulsos carotídeos: normales.

Presión Venosa Yugular: Normal.

Auscultación Pulmonar: Murmullo vesicular conservado.

Auscultación Cardíaca: Ruidos cardíacos rítmicos. No soplos.

Abdomen: Ruidos Hidroaéreos normales. Blando, depresible, no doloroso a la palpación sin signos de irritación peritoneal. No masas ni megalías.

NRL: Glasgow 15. Funciones superiores conservadas. No signos meníngeos.

Pares craneales: PICNR. Ligero nistagmus en mirada extrema izquierda. Resto normal.

Motor: Paresia 4/5 MSI. ROT: +++/++++ hemicuerpo izquierdo con Hoffman y clonus agotable. Sensibilidad preservada. Coordinación: normal.
Fondo de ojo: sin alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Sistemático Sangre: Hb 14,8, Hcto: 44, Leucocitos: 6200 (N54% L35%)
Plaquetas 225.000
- Coagulación: INR 1,0, APTT 35,2, Fibrinógeno 322
- Bioquímica:
 - PCR < 0.30, VSG 22
 - Perfil ferrocínético (Ferritina 105, Hierro 157), Acido Fólico >20, VitB12 499
 - Perfil nutricional (Proteínas 7.4, Albúmina 4.6, Prealbúmina 27.9)
 - Glucosa 115, Urea 35, Creatinina 0.95, Ac Úrico 5.9, Iones (Na 139, K 4.5, Cl 104), LDH 470
 - Perfil hepático (ALT 18, AST 20, GGT 18, FA 84, BT 1.0)
 - Perfil lipídico (Colesterol 192, HDL/LDL: 63/118, TGC 51)
 - Ca/P: 9.6/3.3
 - Perfil tiroideo (TSH 0.14, T4 12.76)
- RNM Cerebral: Lesión extraaxial en lóbulo parietal izquierdo de 2 cm compatible con meningioma. Se identifican múltiples lesiones intraaxiales, con realce predominantemente anular localizadas fundamentalmente subcorticales en ambos hemisferios sugerentes de metástasis. En el lóbulo occipital derecho se observan dos de 1,2 y 1,3 cm respectivamente que probablemente justifican los hallazgos clínicos de la paciente. En la hemiprotuberancia izquierda se observa una lesión de 1,5 cm, existiendo un pequeño nódulo satélite de 4 mm en línea media protuberancial.
- Radiografía simple de tórax: Masa pulmonar visible en la placa lateral, en el lóbulo superior derecho. No infiltrados ni derrame pleural.
- Mamografía: Posible ectasia ductal bilateral. Dudosas imágenes nodulares de pequeño tamaño bilaterales, que no impresionan como sospechosas.
- TC Toracoabdominopélvico: En el lóbulo superior derecho se observa un nódulo de bordes espiculados, de 2 x 1, 7 cm (AP x T), que parece contactar en un punto con la pleura mediastínica encontrándose respetado el plano graso con la vena cava superior, sugerente de neoplasia primaria de pulmón. Además se visualizan múltiples nódulos diseminados en ambos campos pulmonares, el de mayor tamaño de 1cm en el lóbulo medio y que son compatibles con diseminación metastásica. No se observan adenopatías mediastínicas ni hiliares de tamaño significativo. Se observan dos pequeñas imágenes milimétricas de baja atenuación en los segmentos V y VII hepáticos, probablemente quísticas. Glándula suprarrenal izquierda de aspecto globuloso. No se observan lesiones óseas sugerentes de metástasis.
- Broncoscopia: Exploración normal. Se realiza cepillado y BAL (se envían muestras para Citología y Microbiología) a través de bronquio segmentario anterior de LSD.
- Anatomía patológica: Ca pulmón de células no pequeñas. Deleción exón 19 del gen REGF (receptor del factor de crecimiento epitelial).

EVOLUCION:

Inicialmente se inició tratamiento con lamotrigina y se solicitó RM cerebral ante la sospecha de que pudiera tratarse de auras sin migraña sin poder descartarse crisis parciales visuales. Tras el diagnóstico de metástasis cerebrales se inició la búsqueda de tumor primario, realizándose radiografía de tórax, mamografía y TC toraco-abdomino-pélvico con los resultados descritos. Tras realizar el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas con mutación positiva para el gen del REGF se inició tratamiento con corticoides sistémicos, radioterapia holocraneal y erlotinib diario.

DIAGNÓSTICO:

- Carcinoma de pulmón no de células pequeñas estadio IV con metástasis pulmonares y cerebrales
- Crisis parciales visuales secundarias a metástasis cerebrales de carcinoma de pulmón no de células pequeñas

DISCUSIÓN:

Las metástasis cerebrales suponen más de la mitad de los tumores cerebrales en adultos. El diagnóstico de las mismas en un paciente sin enfermedad maligna conocida previamente es poco habitual (20 %). Posteriormente, hasta en un 70-75 % de éstos, se objetiva un tumor primario quedando un 25-30 % de origen desconocido. La clínica de presentación más frecuente en las metástasis cerebrales suele ser la cefalea (40-50 %), especialmente en las de localización en fosa posterior, seguido de la focalidad neurológica (20-40 %) y el deterioro cognitivo (30-35 %). Sin embargo la clínica neurológica no es un buen síntoma guía dado que en la mayoría de los pacientes la etiología de los síntomas neurológicos no es la presencia de metástasis cerebrales sino la encefalopatía, que en muchas ocasiones causa la propia enfermedad maligna de base. De hecho, en algunas series, en más de un 80 % de pacientes con cáncer que presentan alguna sintomatología neurológica no se objetivaron lesiones cerebrales sugerentes de metástasis[1]. La crisis comiciales sólo se dan en un 10-20 % de los pacientes, casi de forma exclusiva cuando las lesiones son supratentoriales [2-5]. Las metástasis de melanoma, coriocarcinoma, tiroides y carcinoma renal son las más propensas al sangrado [6].

La etiología más frecuente de metástasis cerebrales en adultos es el carcinoma de pulmón seguido de las neoplasias de mama, riñón, colorectal y melanoma. Son causas raras los carcinomas de próstata, esófago, orofaringe y aquellos cutáneos que no son melanomas. En niños los más frecuentes son el sarcoma, neuroblastoma y tumor de células germinales.

Globalmente, la incidencia de metástasis cerebrales en enfermedades malignas es de un 10-30 % en adultos y 6-10 % en niños, según las series. En la historia natural de los cánceres que con más frecuencia dan metástasis cerebrales, la incidencia de éstas es [7,8]:

- Pulmón — 16-20 %
- Melanoma — 7 %
- Renal — 7-10 %
- Mama — 5 %

■ Colorectal — 1-2 %

Sin embargo en estudios en los que se evaluaron las autopsias de estos enfermos, la presencia de metástasis cerebrales llegó a ser de un 64 % en los pacientes con carcinoma de pulmón y 21 % en aquellas con cáncer de mama [9].

Las localizaciones más frecuentes de las lesiones cerebrales metastásicas son los hemisferios cerebrales (80 % aprox), siendo el cerebelo (15 %) y el tronco (5 %) menos frecuentes.

La historia clínica y la exploración física en los pacientes con diagnóstico de metástasis cerebrales sin tumor primario conocido es suficiente para localizarlo en un 25-30 % de los casos. En el resto, la radiografía de tórax es la prueba inicial de elección. En aquellos en los que ésta no es diagnóstica, la TC tórax debe realizarse por la probabilidad de tumor pulmonar. En varios estudios, hasta en un 60 % de pacientes con metástasis cerebrales y Rx tórax normal, se han objetivado en el TC tórax cáncer de pulmón o metástasis pulmonares [11-13].

La paciente presentó en la anatomía patológica del tumor una mutación para el gen del REGF. Este receptor se encuentra expresado en un rango de 20 000 a 200 000 moléculas por célula, sobre todo en tejidos de origen epitelial; sin embargo, en células malignas este número se puede elevar hasta 2 millones o más. Varios tipos de tumores sólidos expresan elevados niveles de REGF, entre los que se encuentran: carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, carcinomas renales, carcinomas de pulmón de células no pequeñas y tumores de colon. La sobre expresión del REGF por las células tumorales se debe a diversos mecanismos, que incluyen la amplificación génica, la alteración de eventos transcripcionales, así como debido a deleciones o mutaciones que generan receptores constitutivamente activos. Los efectos oncogénicos relacionados con la alteración de la fisiología del REGF han convertido al sistema EGF/REGF en un blanco muy atractivo y prometedor para la intervención inmunoterapéutica basada en agentes antagonistas específicos del REGF.

Actualmente existen varias estrategias encaminadas a inhibir la función del REGF entre las que se encuentran los inhibidores de la actividad tirosina kinasa (ITK), anticuerpos acoplados a toxinas, oligonucleótidos represores de la transcripción del gen del REGF, vacunas, y anticuerpos monoclonales (AcM) específicos contra el dominio extracelular del receptor o de sus ligandos. Los AcM anti-REGF, como el Cetuximab (IMC-225; Erbitux) y el Nimotuzumab (TheraCIM h-R3), y los ITK, como el Gefitinib (ZD1839; IressaTM) y el Erlotinib (OSI-774; Tarceva), son los más estudiados. Las principales diferencias entre ambos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre anticuerpos monoclonales e inhibidores tirosin-kinasa

Anticuerpos monoclonales	Inhibidores tirosina kinasa
Bloquean la unión de los ligandos al REGF a nivel extracelular	Compiten con el ATP por el sitio de unión al REGF a nivel citoplasmático
Grandes tallas (~150 000D) que dificultan el acceso a algunos tipos de tumores	Pequeñas tallas (~400D) que permiten un mejor acceso a algunos tipos de tumores
No requieren elevados concentraciones para ejercer actividad terapéutica	Requieren elevados concentraciones para ejercer actividad terapéutica
Alta especificidad	Específicos/ no específicos
Baja toxicidad	Elevada toxicidad
Posibilidad de inducir modificaciones químicas para aumentar su potencial terapéutico	Disponibles en forma de compuestos orales
Inducen internalización y degradación del REGF a nivel endosomal	No inducen internalización del REGF
Actúan directamente sobre las células tumorales e inducen la muerte celular	Bajos niveles de respuestas, son empleados como monoterapia
Pueden inducir resistencia tumoral	La presencia de mutaciones altera la sensibilidad a los ITK
Capacidad de reclutar mecanismos inmunes	Capacidad de superar la resistencia tumoral por mecanismos compensatorios (inhibidores no específicos)
Capacidad de potenciar la actividad de la radioterapia y la quimioterapia	Capacidad de potenciar la actividad de la quimioterapia

Actualmente existen múltiples estudios publicados que demuestran la eficacia de estos fármacos en algunas estirpes tumorales. En el caso del erlotinib, según datos facilitados por un grupo de trabajo francés [14], existen múltiples estudios que confirman su eficacia en pacientes con carcinoma de pulmón no de células pequeñas con mutación del gen REGF (ver figura 1). Los predictores clínicos y biológicos de mutación del gen del REGF se pueden ver en la figura 2.

Figura 1. Porcentaje de respuesta al tratamiento con erlotinib

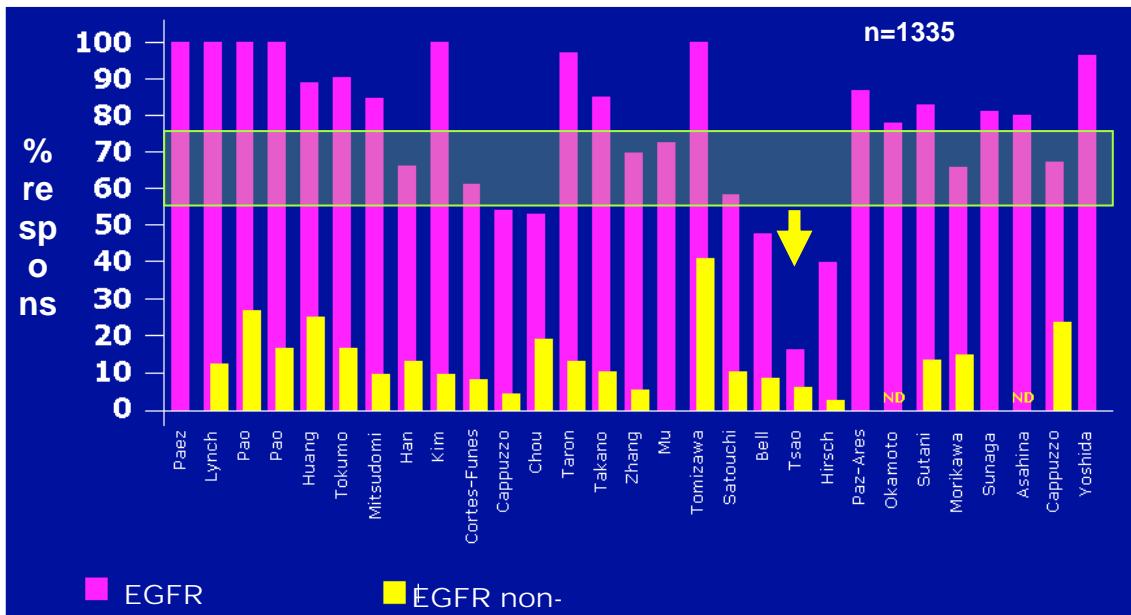
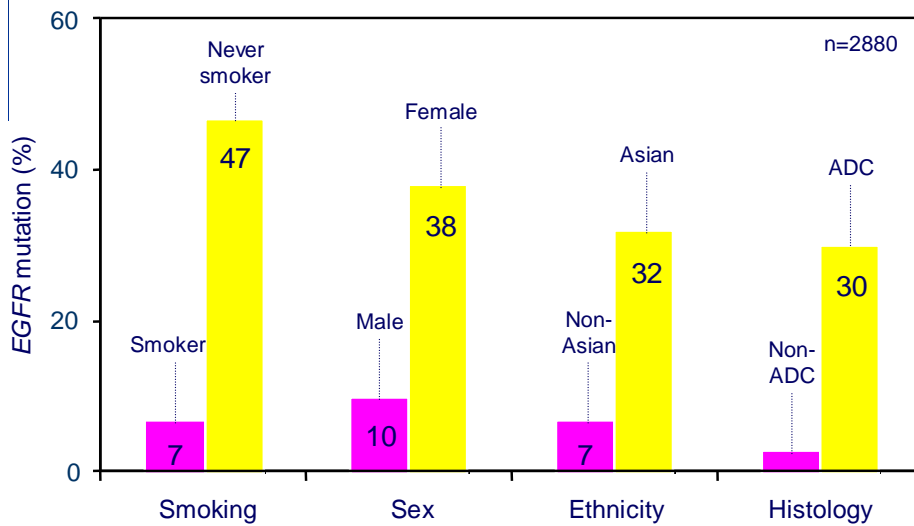
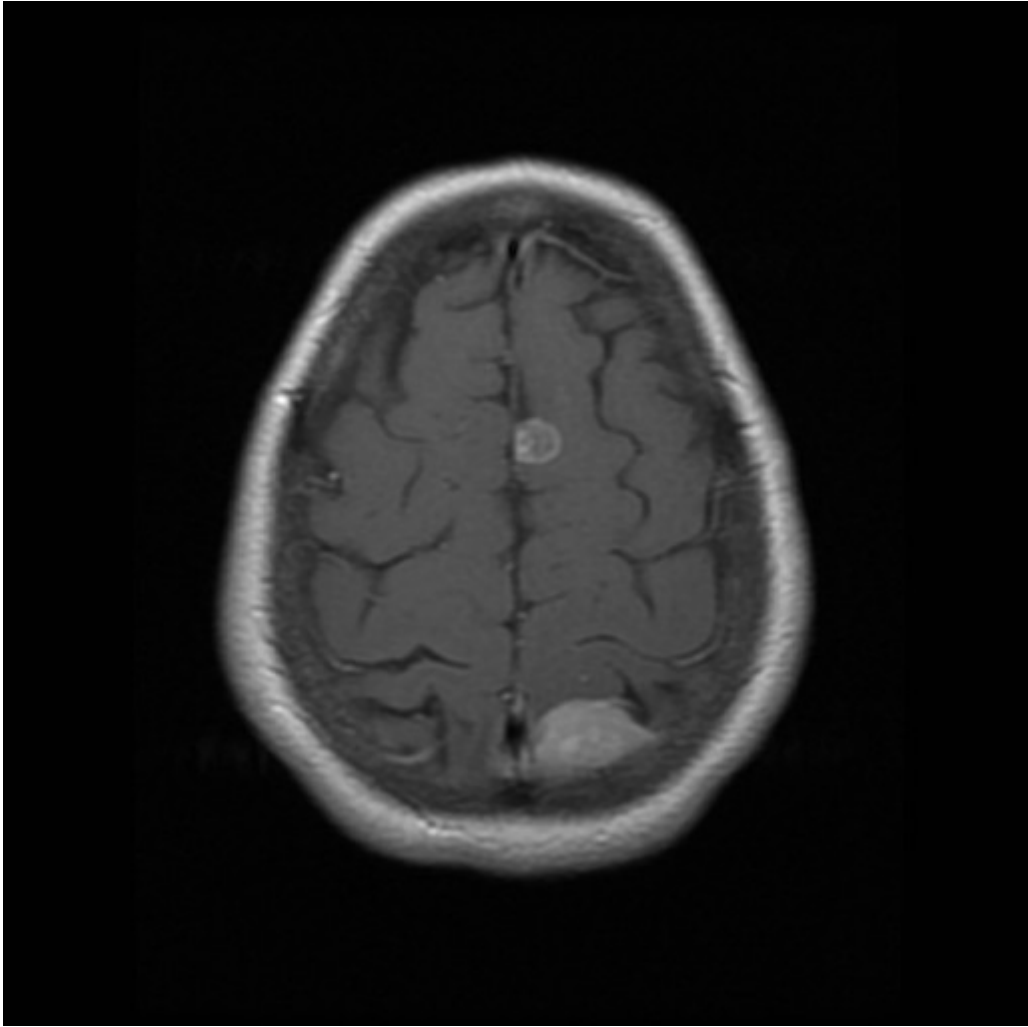
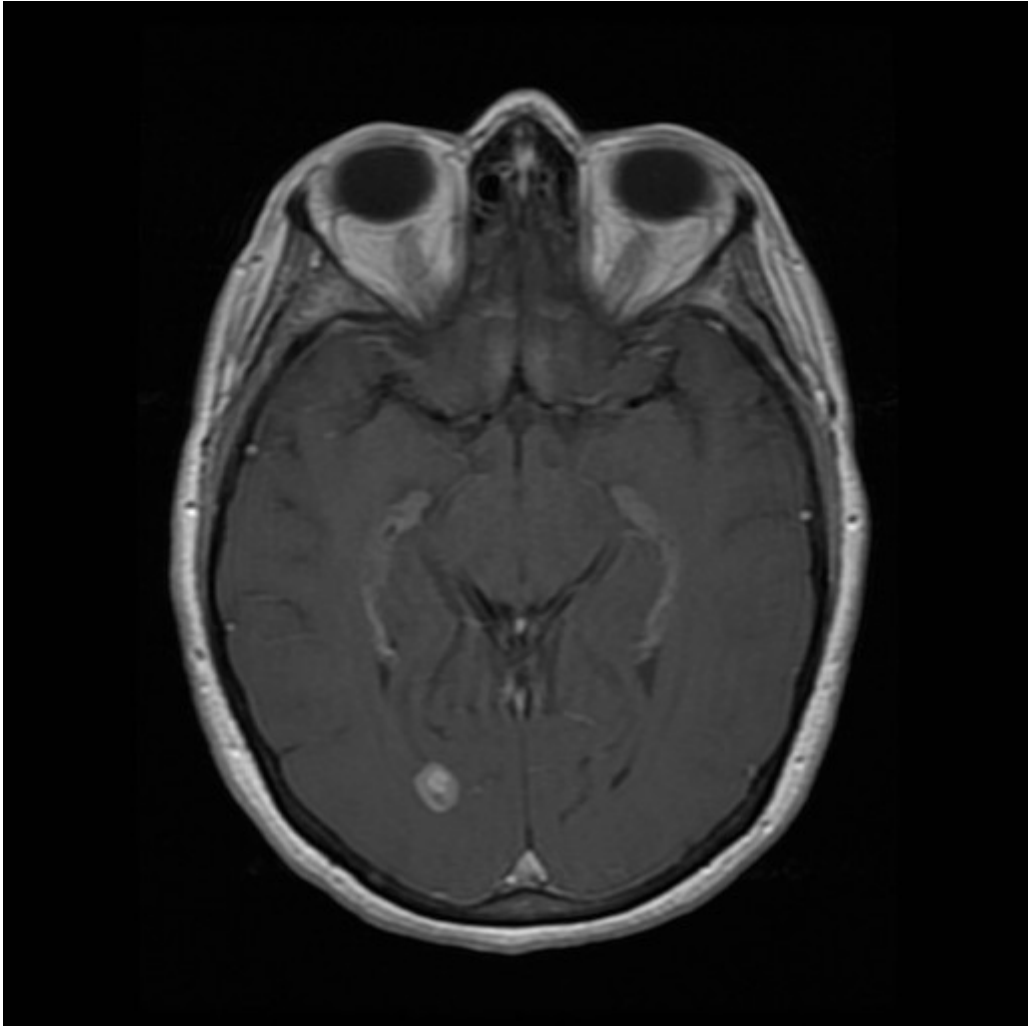
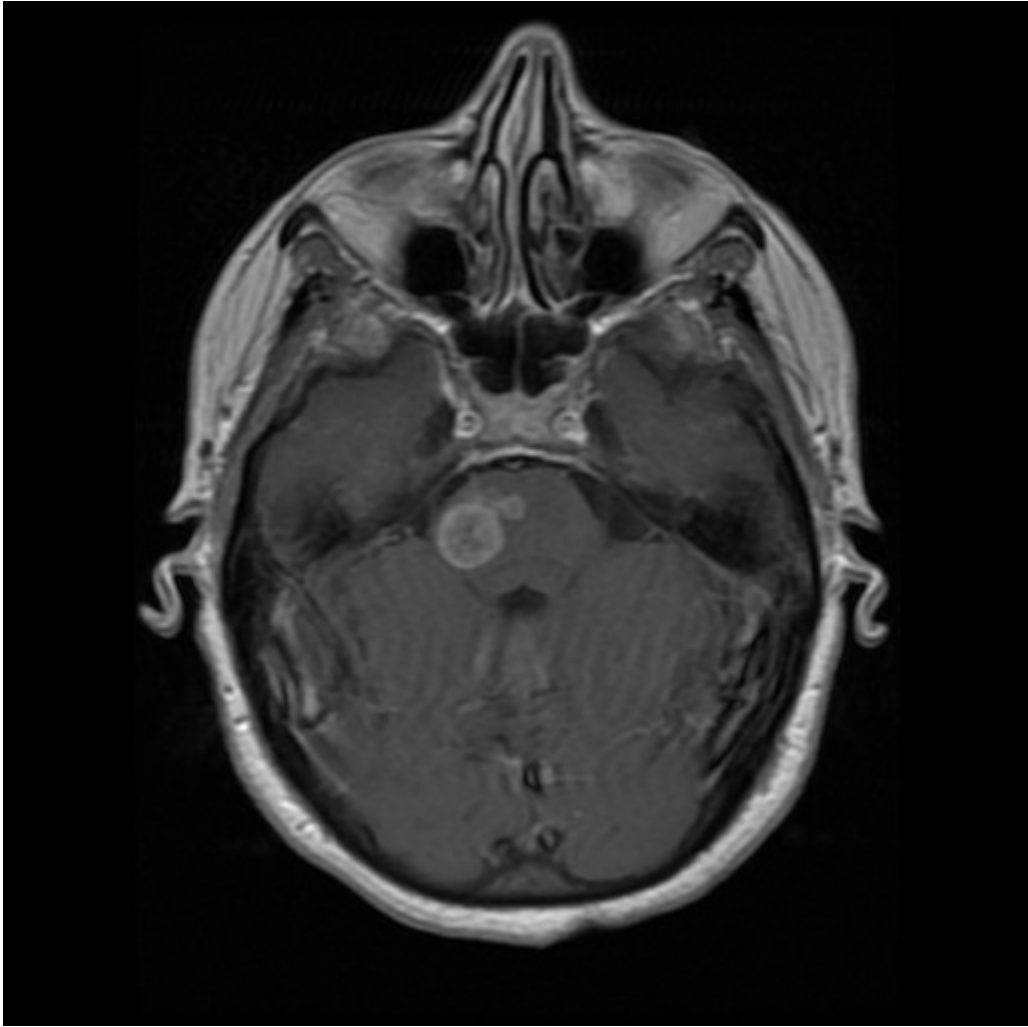


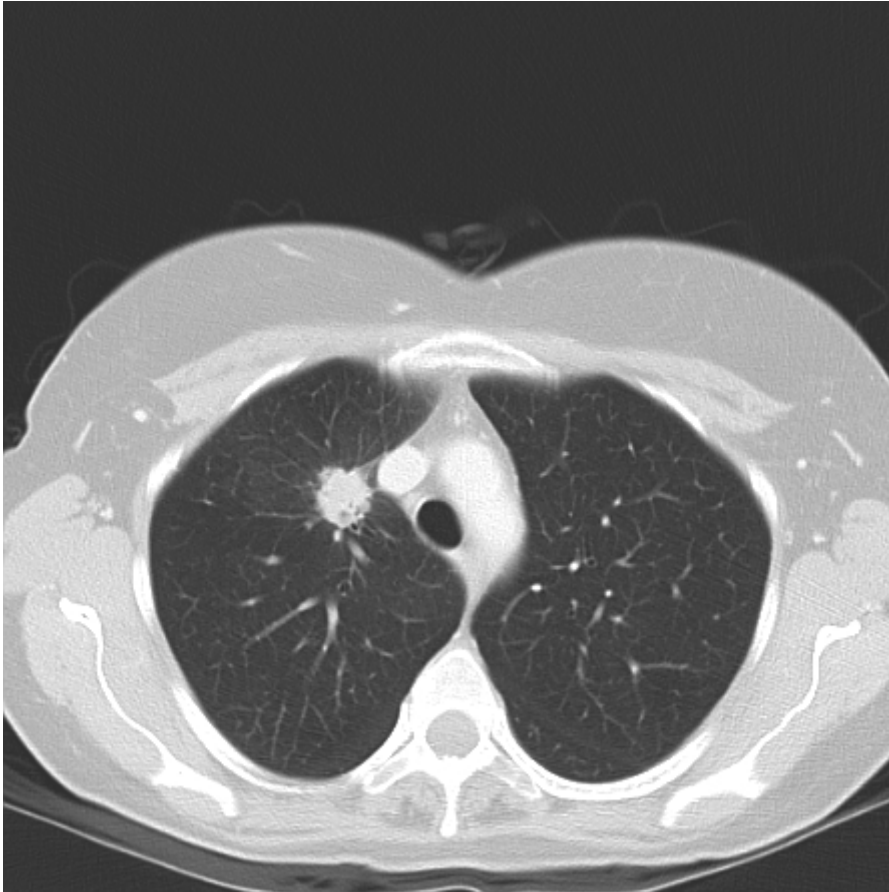
Figura 2. Predictores biológicos y clínicos de mutación del gen del REGF











BIBLIOGRAFÍA

1. Clouston, PD, DeAngelis, LM, Posner, JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31:268.
2. Coia, LR, Aaronson, N, Linggood, R, et al. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:223.
3. Cohen, N, Strauss, G, Lew, R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 1988; 6:1621.
4. Glantz, MJ, Cole, BF, Friedberg, MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996; 46:985.
5. Forsyth, PA, Weaver, S, Fulton, D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30:106.
6. Posner, JB. *Neurologic Complications of Cancer*. FA Davis, Philadelphia, 1995.
7. Barnholtz-Sloan, JS, Sloan, AE, Davis, FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22:2865.
8. Schouten, LJ, Rutten, J, Huveneers, HA, Twijnstra, A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94:2698.
9. Lassman, AB, DeAngelis, LM. Brain metastases. *Neurol Clin* 2003; 21:1.
10. Patchell, R. Brain metastases. *Handbook of Neurology* 1997; 25:135.
11. Latief, KH, White, CS, Protopapas, Z, et al. Search for a primary lung neoplasm in patients with brain metastasis: is the chest radiograph sufficient? *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168:1339.

12. van de, Pol M, van Aalst, VC, Wilmink, JT, Twijnstra, A. Brain metastases from an unknown primary tumour: which diagnostic procedures are indicated?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:321.
13. Mavrakis, AN, Halpern, EF, Barker FG, 2nd, et al. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. *Neurology* 2005; 65:908.
14. Mistudomi WCLC 2007. Slide courtesy of Jacques Cadranet, University of Paris VI, France.