

Síndrome de SMART



SMART syndrome

Sr. Editor:

La supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado en los últimos años. Pese a ello, el pronóstico global del cáncer de pulmón continúa siendo pobre, especialmente en estadios avanzados¹; la presencia de metástasis cerebrales requiere el tratamiento con radioterapia en la mayoría de las situaciones². El contrapunto ha sido y es el aumento de efectos secundarios tardíos de la radioterapia craneal (RTc) como la leucocencefalopatía y necrosis por radiación³. Desde que Shuper et al.⁴ describieran el primer caso de síndrome de *Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy* (SMART) en 1995, se han reportado no más de un centenar de casos en todo el mundo⁵. A pesar de que se trata de una entidad extremadamente rara, el aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos ha generado y, muy probablemente, generará un aumento de su frecuencia. Por ello, creemos de interés exponer el caso de una mujer que desarrolló un síndrome de SMART (sd. SMART) tras el tratamiento con RTc.

Mujer de 62 años, fumadora de 40 paquetes/año con antecedentes personales de adenocarcinoma papilar de pulmón estadio IIA (pT2bN0M0) en 2013. Fue tratada mediante lobectomía y quimioterapia adyuvante (4 sesiones de cisplatino y docetaxel). En 2015 presentó progresión tumoral y fue diagnosticada de 3 metástasis cerebrales. Se realizó cirugía de la lesión occipital derecha y se indicó radioterapia holocraneal (30 Gy en 10 sesiones). *Tres años más tarde consultó por alteración visual y episodios semanales de 4 a 12 h de duración de cefalea holocraneal, de cualidad pulsátil, intensidad 7-8/10 en escala verbal analógica, con fotofobia pero sin fonofobia ni osmofobia y con clinofilia y mecanosensibilidad. Además de pérdida de visión indolora, describía debilidad progresiva y mantenida de extremidades izquierdas.* En la exploración física estaba afebril, normotensa y destacó la presencia de una hemianopsia homónima izquierda, agnosia visual y hemiparesia de miembro superior e inferior izquierdos. El hemograma, bioquímica y autoinmunidad fueron normales. El electroencefalograma fue normal. En la resonancia magnética cerebral se evidenciaron cambios posquirúrgicos en polo occipital derecho y por encima de esta localización en hemisferio derecho, con afectación parietal y occipital, existe un área patológica consistente en engrosamiento e hiperintensidad de señal T2 cortical con edema subcortical y *realce de tipo giral prominente* (fig. 1). Se inició tratamiento con dexametasona (4 mg/cada 6 h iv) con mejoría de la clínica visual y motora.

La fisiopatología del sd. SMART es poco conocida. En todos los casos reportados existía el antecedente de RTc e inicialmente se relacionó con dosis superiores a 50 Gy, sin embargo se han reportado casos con radiaciones inferiores^{6,7} pero todos ellos en un rango de radiación de 15 a 64 Gy⁸. La neurotoxicidad altera la barrera hematoencefálica, daña las células endoteliales, genera proliferación del músculo liso y necrosis fibrinoide de la pared del vaso, que posteriormente conduce a la oclusión vascular. Por ello, se atribuyó a estos factores la génesis del sd. SMART. Sin embargo, en la serie

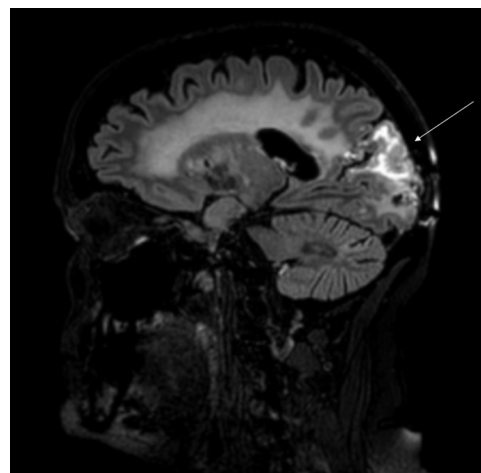


Figura 1 Secuencia T2 de RM de cráneo, corte sagital. Engrosamiento e hiperintensidad cortical con edema subcortical y realce de tipo giral.

publicada por Black et al.⁹ no se demostró alteraciones vasculares sino gliosis inespecífica en las biopsias cerebrales. Se ha propuesto como explicación el menoscabo del sistema trigeminovascular y la disfunción neuronal tras la radiación, por lo que la patogenia del sd. SMART puede estar más cerca de la migraña o la epilepsia que de las enfermedades cerebrovasculares⁷.

El intervalo medio de tiempo entre la RTc y el diagnóstico del sd. SMART fue de 10 años, pero el intervalo en la distintas series varió de uno a 35 años⁵.

La presentación clínica se caracteriza por el inicio subagudo de déficits neurológicos —afasia, hemianopsia o pérdida visual completa, hemiparesia, hemiparestesia, pérdida auditiva—, crisis comiciales, cefalea de fenotipo migrañoso y encefalopatía, que varía desde lentitud psicomotora leve hasta deterioro grave del nivel de consciencia¹⁰. En la serie más grande publicada hasta el momento⁵, la sintomatología más frecuente fueron los déficits neurológicos, seguido de cerca por la cefalea. En la mayoría de los casos hay una recuperación completa, pero en ocasiones hay secuelas residuales y algunos pacientes presentaron más eventos. Por tanto, el curso parece ser remitente y recurrente.

En la RM es característica una *señal cortical, unilateral, hiperintensa en secuencia FLAIR y T2 con realce giriforme*, predominantemente en lóbulo temporal, parietal, y occipital. El diagnóstico de sd. SMART es clínico-radiológico en un contexto epidemiológico adecuado. En 2015, Zheng et al. revisaron los criterios establecidos por Black et al.¹¹ y propusieron unos criterios diagnósticos (tabla 1). *Entre los diagnósticos alternativos, se encuentra la radionecrosis cerebral. Aunque la radionecrosis cerebral puede ocurrir en cualquier momento, su aparición en varias cohortes varía de 10 a 16 meses¹¹⁻¹⁵. Aunque no existen criterios radiológicos patognomónicos específicos en las imágenes para confirmar el diagnóstico, en la resonancia magnética se presenta como lesiones necróticas centrales, generalmente rodeadas de edema, a menudo con un efecto de masa. Estos hallazgos se describen como lesiones de «queso suizo» o «burbuja de jabón»^{13,16,17}. No existe ningún tratamiento dirigido, solo*

Tabla 1 Criterios diagnósticos del síndrome de Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) por Zheng et al. (2015)

- A. Historia previa de radioterapia craneal por tumor maligno
- B. Manifestaciones clínicas prolongadas y reversibles después de años de la radiación que incluyan migraña, convulsiones, hemiparesia, déficit hemisensorial, defectos visuales, afasia, etc.
- C. Hiperintensidad anormal cortical en secuencias T2 y FLAIR y realce cortical unilateral en la RMN en la región afectada de forma transitoria y reversible
- D. Eventual recuperación parcial o completa de la clínica en horas, días o semanas después de su presentación
- E. Negatividad completa de evidencia de tumor o recurrencia tumoral por medio de exámenes paraclínicos
- F. Hallazgos no atribuibles a otra enfermedad

Fuente: Zheng et al.¹⁰.

el control de síntomas. Aunque los corticoesteroides pueden mejorar los déficits neurológicos, su uso sigue siendo controvertido^{7,11,18–21}.

Para finalizar creemos que el diagnóstico de sd. SMART debe considerarse en todo paciente con antecedente de RTC, *déficit o disfunción neurológica* y alteraciones parietooccipitales en la RM.

Bibliografía

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39–51.
2. Protopapa M, Kouloulis V, Nikoloudi S, Papadimitriou C, Gogalis G, Zygogianni A. From Whole-Brain Radiotherapy to Immunotherapy: A Multidisciplinary Approach for Patients with Brain Metastases from NSCLC. *J Oncol*. 2019;3:3267409.
3. Kim JH, Brown SL. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol*. 2008;87:279–86.
4. Shuper A, Packer RJ, Vezina LG, Nicholson HS, Lafond D. 'Complicated migraine-like episodes' in children following cranial irradiation and chemotherapy. *Neurology*. 1995;45:1837–40.
5. Di Stefano AL, Berzero G, Ducray F, Eoli M, Pichiecchio A, Farina LM, et al. Stroke-like events after brain radiotherapy: a large series with long-term follow-up. *Eur J Neurol*. 2019;26:639–50.
6. Bartleson JD, Krecke KN, O'Neill BP, Brown PD. Reversible, stroke-like migraine attacks in patients with previous radiation therapy. *Neuro Oncol*. 2003;5:121–7.
7. Farid K, Meissner WG, Samier-Foubert A, Barret O, Menegon P, Rouanet F, et al. Normal cerebrovascular reactivity in stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Clin Nucl Med*. 2010;35:583–5.
8. Singh AK, Tantiwongkosi B, Moise AM, Altmeyer WB. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome: Case report and review of the literature. *Neuroradiol J*. 2017;30:568–73.
9. Black DF, Morris JM, Lindell EP, Krecke KN, Worrell GA, Bartleson JD, et al. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy (SMART) syndrome is not always completely reversible: A case series. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:2298–303.
10. Zheng Q, Yang L, Tan LM, Qin LX, Wang CY, Zhang HN. Stroke-like migraine attacks after radiation therapy syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128:2097–110.
11. Black DF, Bartleson JD, Bell ML, Lachance DH. SMART: Stroke-like migraine attacks after radiation therapy. *Cephalalgia*. 2006;26:1137–42.
12. Telera S, Fabi A, Pace A, Vidiri A, Anelli V, Carapella CM, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease. *J Neurooncol*. 2013;113:313–25.
13. Boothe D, Young R, Yamada Y, Prager A, Chan T, Beal K. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro-Oncol*. 2013;15:1257–63.
14. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:499–508.
15. Carangelo B, Cerillo A, Mariottini A, Peri G, Rubino G, Mourmouras V, et al. Therapeutic strategy of late cerebral radionecrosis. A retrospective study of 21 cases. *J Neurosurg Sci*. 2010;54:21–8.
16. Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, Stevens GH, Murphy ES, Stockham AL, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:449–57.
17. Hoefnagels FWA, Lagerwaard FJ, Sanchez E, Haasbeek CJ, Knol DL, Slotman BJ, et al. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence. *J Neurol*. 2009;256:878–87.
18. Tomek M, Bhavsar SV, Patry D, Hanson A. The syndrome of stroke-like migraine attacks after radiation therapy associated with prolonged unresponsiveness in an adult patient. *Neurologist*. 2015;19:49–52.
19. Maloney PR, Rabinstein AA, Daniels DJ, Link MJ. Surgically induced SMART syndrome: Case report and review of the literature. *World Neurosurg*. 2014;82:7–12.
20. Bradshaw J, Chen L, Saling M, Fitt G, Hughes A, Dowd A. Neurocognitive recovery in SMART syndrome: A case report. *Cephalalgia*. 2011;31:372–6.
21. Armstrong AE, Gillan E, DiMario FJ Jr. SMART syndrome (stroke-like migraine attacks after radiation therapy) in adult and pediatric patients. *J Child Neurol*. 2014;29:336–41.

J.M. Martín Guerra^{a,*}, R. López Castro^b, M. Martín Asenjo^a y D. García Azorín^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^c Unidad de cefaleas, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javi6vega@hotmail.com (J.M. Martín Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2020.02.002>

Ataxia por déficit de vitamina E en una familia con posible afectación cardíaca



Vitamin E deficiency ataxia in a family with possible cardiac involvement

La ataxia por déficit de vitamina E (AVED) es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen codificante para la proteína transportadora de α -tocoferol (α -TTPA), localizado en el cromosoma 8q12.3¹. Dichas mutaciones conllevan niveles bajos de vitamina E como resultado de un defecto de su transporte hepático tras una adecuada absorción intestinal². Clínicamente se traduce en un síndrome cerebeloso con ataxia junto con respuesta cutáneo-plantar (RCP) extensora, arreflexia y déficits sensitivos superponible a la ataxia de Friedreich^{3,4}. No obstante, puede asociar otras manifestaciones neurológicas (disonía, temblor, mioclonus) o extraneurológicas (retinitis pigmentosa, xantelasmas, xantomas tendinosos o alteraciones cardíacas)⁵.

Describimos el caso de una mujer de 27 años con dificultad para el habla y la marcha iniciadas hacia los 8 años. Posteriormente desarrolló una ataxia cerebelosa con caídas. Como antecedentes familiares destacan abuela paterna con cuadro de alteración de la marcha y padres consanguíneos (fig. 1). El padre presentaba una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

El examen general evidenció cifoescoliosis y pies cavos. La exploración neurológica objetivó disartria escandida con nistagmo evocado agotable a la mirada extrema bilateral con leve aumento de latencia en los movimientos sacádicos. Existía hipotonía global, dismetría bilateral, disidiadocinesia, ataxia troncular con signo de Romberg, marcha inestable de base amplia con paso irregular y tándem dificultoso. Destacaba una arreflexia generalizada junto con RCP extensor bilateral, hipopalestesia en extremidades inferiores. La resonancia magnética craneal mostró un platibasia. La electromiografía detectó una marcada alteración de la vía cordonal posterior y la vía piramidal tanto para extremidades superiores como inferiores. El ecocardiograma transtorácico resultó normal.

Ante el cuadro de ataxia progresiva con arreflexia y RCP extensor bilateral se consideró como primera opción diagnóstica una ataxia de Friedreich, aunque el análisis del gen de la frataxina fue normal. El estudio bioquímico confirmó la deficiencia de vitamina E siendo la concentración de α -tocoferol de 4,72 $\mu\text{mol/l}$ (18,6-46,2 $\mu\text{mol/l}$). El resto de datos de laboratorio resultaron normales. El diagnóstico se confirmó mediante secuenciación del gen TTPA, siendo la paciente portadora homocigota del cambio patológico c.513.514insTT. El estudio de ambos progenitores

mostró niveles de α -tocoferol normales en la madre y disminuidos en el padre, quien presentó una concentración de 11,61 $\mu\text{mol/l}$. Ambos progenitores resultaron portadores heterocigotos c.513.514insTT⁶⁻⁸. Se realizó un estudio genético extendido respecto la miocardiopatía, siendo el padre portador heterocigoto del cambio c.4288T>G en el MYH6 gen. Dicho gen codifica la cadena pesada de la subunidad α de la miosina cardíaca, expresada principalmente durante el período embrionario. Alteraciones en este gen se han implicado en un amplio espectro de enfermedades cardíacas incluyendo cardiomiopatías dilatadas e hipertróficas⁹ entre ellas la cardiomiopatía hipertrófica familiar 14 (OMIM #613251). c.4288T>G implica la sustitución de una leucina en la posición 1.430 por una valina. El estudio bioinformático considera esta variante de significado incierto.

La paciente inició tratamiento con vitamina E parenteral a dosis de 800 mg/día, sin embargo, los niveles de vitamina E plasmáticos permanecieron bajos, procediéndose a doblar la dosis. Clínicamente ha permanecido estable.

La vitamina E es una molécula liposoluble antioxidante con acción protectora frente a enfermedades relacionadas con estrés oxidativo como las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o neoplásicas, gracias

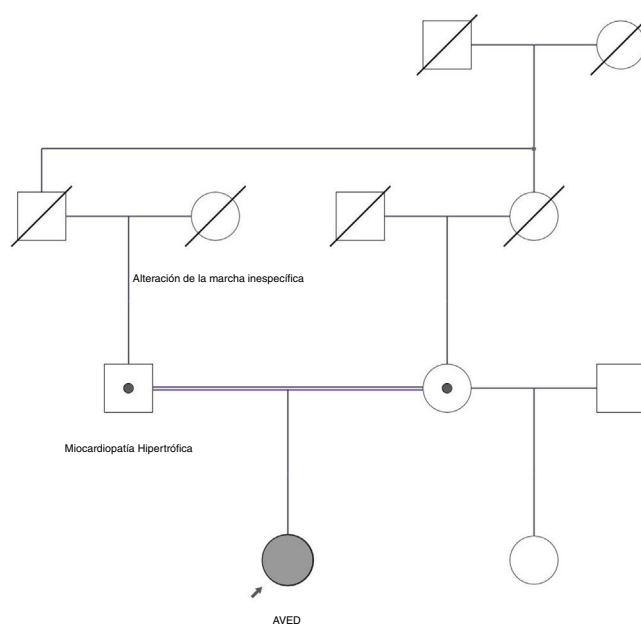


Figura 1 Árbol genealógico. Se observa que los padres de la paciente son consanguíneos primos-hermanos, siendo ambos portadores de mutación patógena en heterocigosis. El padre se encuentra afecto de miocardiopatía hipertrófica. La abuela paterna se encontraba afectada de alteración de la marcha inespecífica. Se desconoce el estado de portador de familiares fallecidos.