

Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico y de su tratamiento

Fernando Mateos Beato, Rogelio Simón de las Heras

RESUMEN

Los avances terapéuticos han conseguido grandes éxitos en la lucha contra el cáncer sistémico, que se han traducido en la curación de muchos de ellos y en una mayor supervivencia. Sin embargo, estos logros han provocado un aumento dramático de las complicaciones neurológicas, debidas tanto al propio cáncer como al tratamiento sólo o combinado con quimioterapia y radioterapia. Estas complicaciones, que son muy comunes en las neoplasias de la infancia, han merecido una considerable menor atención que las de los adultos, aunque en los últimos años se han comenzado a publicar excelentes revisiones. En este trabajo se revisan las diversas complicaciones del cáncer sistémico y de su tratamiento en infancia, y se subrayan sus diferencias con respecto a las de los adultos. (REV NEUROL 2002; 35: 285-90) (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 24-30).

Palabras clave. Cáncer sistémico. Complicaciones neurológicas. Neurooncología. Quimioterapia. Radioterapia.

SUMMARY

Therapeutic advances have attained excellent results in the battle against systemic cancer. This has meant cure for many and greater survival. However, these achievements have led to a dramatic increase in neurological com-

plications due to the cancer itself and the surgical treatment on its own or combined with chemotherapy and radiotherapy. These complications, which are very common in childhood neoplasias, have had much less attention than those of adults, although recently excellent reviews have begun to be published. In this paper we review the various complications of systemic cancer and its treatment in childhood, emphasizing the differences from that of adults. (REV NEUROL 2002; 35: 285-90) (Acta Neurol Colomb 2003; 19: 24-30).

Key words. Chemotherapy. Neurological complications. Neurooncology. Radiotherapy. Systemic cancer.

INTRODUCCIÓN

La mayor supervivencia de los pacientes con cáncer sistémico ha provocado un dramático aumento de las complicaciones neurológicas. Se estima que hasta un 30% de los niños con neoplasias malignas padecen algún problema neurológico a lo largo de su enfermedad. Estas complicaciones pueden ser metastásicas (cerebrales, espinales, de plexo y nervio periférico) y no metastásicas (encefalopatías metabólicas, accidentes cerebrovasculares, infecciones, síndromes paraneoplásicos y las relacionadas con el tratamiento) (1) (Tabla 1). Estas secuelas son dis-

tintas en el niño que en el adulto, por las especiales condiciones de su cerebro y por los distintos tipos de tumores. También lo son desde el punto de vista clínico, si se analizan los motivos de consulta al neurólogo. Así, mientras que en los adultos el dolor de espalda, las alteraciones del estado mental y las cefaleas son los principales problemas consultados (2), en neuropediatría los tres primeros motivos de consulta son: las cefaleas, seguidas de los cambios en el estado mental y las convulsiones; por último, el dolor de nuca y de espalda (3-5). Finalmente, no debe olvidarse que las manifestaciones neurológicas pueden suponer los primeros signos de alarma de una neoplasia maligna (6).

Tabla 1. Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico infantil.

Metastásicas
Cerebrales
Espinales
Pares craneales, raíces, nervio periférico
No metastásicas
Encefalopatías metabólicas
Accidentes cerebrovasculares
Infecciones
Síndromes paraneoplásicos
Relacionadas con el tratamiento

Recibido: 06.03.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 11.03.02.

Unidad de Neuropediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. F. Mateos Beato. Unidad de Neuropediatría. Hospital 12 Octubre. Ctra. de Andalucía, km 5,4. E-28041 Madrid. E-mail: fmatbeat@hotmail.com

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

COMPLICACIONES DE LOS TUMORES SÓLIDOS

Los tumores sólidos pediátricos (con exclusión de los primarios del SNC, las leucemias y los linfomas) constituyen el 38% de todos los cánceres infantiles. Alrededor de un 30% de estos tumores conllevan por sí mismos, o por el tratamiento, diversas complicaciones neurológicas metastásicas y no metastásicas.

Metástasis en el SNC

La incidencia de metástasis en el SNC de los tumores sólidos alcanza el 18% (10% cerebrales y 8% espinales) y pueden coexistir ambas. La extensión tumoral puede producirse por diferentes vías: la sanguínea es la habitual para las metástasis intraparenquimatosas y leptomeníngicas, y la extensión por contigüidad, para las epidurales.

- **Metástasis cerebrales.** En adultos tienen una incidencia del 40%. En el niño son más raras (7-10%), la mitad de ellas intraparenquimatosas y prácticamente todas supratentoriales (7-9). Los síntomas de estas metástasis intraparenquimatosas dependen de diversos factores: edad, número, localización, rapidez de crecimiento, tumor primitivo y presencia de hemorragia. En general, lo más habitual en los niños es la alteración del nivel de conciencia y las convulsiones, y es excepcional que constituyan la primera manifestación de un cáncer sistémico, lo que sí ocurre en el 5-10% de los adultos (10). Las metástasis epidurales suelen ser asintomáticas, excepto cuando son muy extensas o invaden los senos venosos, como ocurre frecuentemente en el neuroblastoma. Las metástasis en las leptomeninges suelen dar una clínica sutil y confusa: déficit focales y crisis convulsivas, si la lesión invade las estructuras cerebrales veci-

nas, y pares craneales, si hay afectación basal (11).

- **Metástasis espinales.** En el niño, la compresión medular por una metástasis epidural es la causa más frecuente de mielopatía. Suele aparecer en las fases finales de los tumores, pero puede darse en los primeros estadios, e incluso ser el primer signo del tumor primitivo (12). Su incidencia varía entre 4 y 8% (representan el 13-25% de todos los tumores espinales), y son significativas en el sarcoma de Ewing, neuroblastoma, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma (13). El dolor de espalda por afectación radicular suele ser el primer síntoma y preceder en semanas a los signos de compresión medular. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización de la lesión (14). Las metástasis en leptomeninges son poco frecuentes en los tumores sólidos y pueden pasar desapercibidas o producir una clínica de afectación radicular.

- **Metástasis en pares craneales, plexos y nervios periféricos.** Los pares craneales pueden afectarse por invasión directa o por metástasis óseas en la base del cráneo, como es habitual en el neuroblastoma y en los sarcomas (15). Mucho menos frecuentes son la afectación metastásica de los plexos braquial y lumbar, y del nervio periférico (16).

Complicaciones no metastásicas

- **Síndromes paraneoplásicos.** El síndrome opsoclonomioclonotaxia es prácticamente el único síndrome paraneoplásico neurológico de los tumores sólidos de la infancia. Este síndrome se relaciona estrechamente con los tumores de estirpe simpática: neuroblastoma y ganglioneuroblastoma (2-3%). Excepcionalmente, se ha descrito en un hepatoblastoma (17) y en un linfoma T (18). Clínicamente se inicia entre los 4 meses y

los 6 años (media 17-19 meses) y se caracteriza por irritabilidad, opsoclonos, temblor, ataxia y mioclonías. La supervivencia del tumor es más larga en los casos asociados a este síndrome, pero en cambio las secuelas neurológicas son más graves (19). Parece probable que exista un mecanismo inmunológico en la patogenia de este síndrome, aunque no se han encontrado anticuerpos específicos (20).

- **Encefalopatías toxicometabólicas.** Son casi siempre de origen multifactorial: trastornos electrolíticos, quimioterapia, sepsis, déficit de tiamina, etc. Otras causas dependen de la invasión tumoral de órganos como el riñón o el hígado (4,21).

COMPLICACIONES DE LAS LEUCEMIAS Y LOS LINFOMAS

Leucemias

Las leucemias son, con una incidencia del 30-40%, el cáncer más común de la infancia. Sus complicaciones neurológicas son consecuencia tanto de la invasión directa tumoral como de los efectos tóxicos del tratamiento. La infiltración neoplásica afecta a las meninges, parénquima cerebral, sistema cerebrovascular, senos venosos, médula y raíces; las complicaciones indirectas incluyen infecciones, accidentes cerebrovasculares, lesiones en la sustancia blanca y diversos síndromes paraneoplásicos (22). Hay que subrayar, por último, que las manifestaciones neurológicas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad (6).

La infiltración meníngea, con una incidencia del 5-10%, afecta a la duramadre, a las leptomeninges, o a ambas, y puede localizarse de forma difusa o focal. El cuadro clínico de la meningitis leucémica se presenta con síntomas y signos de una HIC (hipertensión intracra-

neal) con frecuente afectación de los pares craneales (23). Más raro –un 1%– es un síndrome de compresión medular, mielopatía leucémica, por lesión generalmente epidural, localizada sobre todo en regiones torácica y lumbar (24).

La presencia de masas intracraneales es menos frecuente. El cloroma (sarcoma granulocítico) puede localizarse en la duramadre o dentro del parénquima; otras localizaciones pueden ser las órbitas, los senos paranasales y la nasofaringe (25).

Las complicaciones cerebrovasculares (4%) son graves y contribuyen a la morbimortalidad de la enfermedad (26). La hemorragia intraparenquimatosa es la principal causa de muerte súbita en las leucemias, sobre todo en las formas promielocíticas, y se debe a diversos mecanismos (aumento de la viscosidad sanguínea, trombocitopenia, etc.). Las hemorragias extraxiales –subdural y subaracnoidea– son más raras y suelen relacionarse con la meningitis leucémica.

Las trombosis de senos son consecuencia de la infiltración y de la leucoestasis, aparte de las debidas al tratamiento por asparaginasa (ver más adelante). El infarto cerebral es bastante infrecuente y se produce por varios mecanismos, solos o en combinación: deshidratación, infección, embolia, coagulación intravascular, etc.

Las infecciones del SNC representan una amenaza grave en estos pacientes y tienen su origen en la disminución o anormalidad de los granulocitos, aunque casi siempre son complicaciones también atribuibles a la quimioterapia. Estas infecciones provocan sinusitis, meningitis y abscesos cerebrales, causadas por gérmenes oportunistas, hongos y virus (27,28).

Linfomas

Con una incidencia del 13-15%, son la tercera neoplasia pediátrica más frecuente; el 60% corresponden a linfomas no hodgkinianos y el resto, a la enfermedad de Hodgkin (29).

• **Linfoma de Hodgkin.** Las complicaciones neurológicas son raras y la mayoría corresponden a mielopatías por infiltración epidural y a lesiones de los pares por infiltración meníngea de la base del cráneo (30). Se han descrito casos aislados de metástasis intramedulares (31) y algún síndrome paraneoplásico: degeneración cerebelosa (32) o encefalitis límbica (33).

• **Linfoma no hodgkiniano.** En estos linfomas, el SNC se afecta entre un 5 y un 11%. Las complicaciones neurológicas se producen por acción directa del tumor o de manera indirecta (34,35). La afectación leptomeníngea es la más común (4%) y puede aparecer en cualquier estadio de la enfermedad. Fundamentalmente, se localiza en la base del cráneo y en la médula. Su clínica depende de la localización e incluye: cefaleas, trastornos del nivel de conciencia, pares craneales (36), mielopatía y síndrome radicular. El diagnóstico definitivo se logra con la identificación de las células neoplásicas en el LCR.

El linfoma epidural aparece con la enfermedad ya evolucionada, aunque también se ha descrito como forma de presentación (37). Se localiza preferentemente en médula torácica y suele coexistir con infiltración leptomeníngea. La presencia de masas intracraneales es rara como presentación inicial; casi siempre aparecen cuando hay una afectación meníngea persistente. El linfoma primario del SNC es muy raro en el niño, excepto en inmunodeprimidos (trasplante o infección VIH).

Por último, las complicaciones indirectas son elevadas y atribuibles a las infecciones, a las complicaciones vasculares (38), a los raros síndromes paraneoplásicos descritos –como el síndrome opsoclonomioclonoataxia (18)– o la afectación del SNP (39).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Las complicaciones neurológicas provocadas por el tratamiento de las neoplasias son numerosas y variadas; afectan tanto al SNC como al SNP y cursan de forma aguda, subaguda o crónica. Son una consecuencia de la neurotoxicidad de la radioterapia y de la quimioterapia; en muchos casos es difícil diferenciar los efectos de ambas por separado. Hay que considerar, además, las secuelas provocadas por el trasplante de médula ósea y la terapia inmunosupresora.

Radioterapia

Clínicamente, las complicaciones de la radiación se han clasificado, según el momento de su presentación, en tres grandes grupos: agudas, subagudas y crónicas o retardadas (40) (Tabla 2).

Reacciones agudas (1-4 semanas)

Durante el tratamiento, y en estrecha relación con las dosis empleadas, se produce un edema cerebral de origen vasogénico, con clínica de HIC leve, que suele revertir con esteroides.

Reacciones subagudas (1-3 meses)

También denominadas retardadas precoces. Son más frecuentes que las anteriores, e incluyen:

• **Síndrome de somnolencia.** Comienza 1-2 meses después del tratamiento y afecta hasta a un 80% de los niños. Se caracteriza por

Tabla 2. Complicaciones neurológicas de la radioterapia.

<p>Agudas (1-4 semanas)</p> <p>Edema cerebral</p>
<p>Subagudas (1-3 meses)</p> <p>Síndrome de somnolencia</p> <p>Mielopatía transitoria</p>
<p>Crónicas (meses-años)</p> <p>Necrosis cerebral</p> <p>Mielopatía crónica</p> <p>Microangiopatía mineralizante</p> <p>Vasculopatía cerebral</p> <p>Secuelas intelectuales</p> <p>Leucoencefalopatía necrotizante</p> <p>Formación de cavernomas intracraneales</p> <p>Disfunciones neuroendocrinas</p> <p>Lesiones en pares/nervios periféricos</p> <p>Tumores en el SNC y SNP</p>

somnolencia, que puede llegar a ser muy intensa, náuseas y malestar general. Dura entre 3-7 días y la recuperación es completa.

• **Mielopatía transitoria.** Se expresa por un signo de Lhermitte y se considera el equivalente medular del síndrome de somnolencia, aunque su inicio es algo más tardío.

Reacciones retardadas tardías (meses-años)

• **Necrosis cerebral.** Es infrecuente (0,1-5%) pero muy grave. Se inicia entre tres meses y 19 años después del tratamiento (media tres años) y su clínica es lentamente progresiva, con una mezcla de síntomas de HIC, signos focales y convulsiones. Aparenta una recidiva tumoral y hay casos subclínicos e incluso asintomáticos. El diagnóstico requiere visión por TAC y RM, donde se aprecia una lesión localizada en sustancia blanca, con o sin efecto de masa.

• **Mielopatía crónica.** Es poco común y con el mismo significado

que la necrosis cortical. Empieza 1-2 años después del tratamiento y sigue un curso progresivo de unos meses, para estabilizarse después (41).

• **Microangiopatía mineralizante con calcificación distrófica.** Es la complicación neurológica más común en las series de autopsia y radiológicas. Hasta el 25-30% de los pacientes que sobreviven más de nueve meses al tratamiento con radioterapia, sola o combinada, con metrotexato intratecal, presentan calcificaciones en la TAC craneal. El calcio se deposita en los ganglios basales, principalmente en el putamen y en las áreas de la corteza. No está claro si estas lesiones se traducen en manifestaciones clínicas (42).

• **Vasculopatía cerebral.** Es una complicación infrecuente y muy tardía. Afecta a grandes vasos y causa infartos cerebrales (43).

• **Secuelas intelectuales.** Se ha demostrado que las disfunciones neuropsicológicas constituyen la secuela clínica más habitual tras la radioterapia. Los factores que influyen son varios: edad, el estado previo del niño, el tipo de neoplasia y su localización (mayor en tumores sólidos y supratentoriales), la dosis y su asociación con quimioterapia, fundamentalmente metotrexato. El déficit intelectual puede llegar a ser grave, aunque habitualmente se manifiesta con dificultades en el aprendizaje en grado variable. La patogénesis de esta alteración no está clara: las imágenes muestran una atrofia cerebral y lesiones en la sustancia blanca periventricular poco específicas, que también se han observado en niños sin déficit (40).

• **Leucoencefalopatía necrotizante.** Complicación grave y tardía que ocurre tras la radioterapia, la administración de metotrexato, o lo

más corriente, el uso combinado de ambos (ver más adelante).

• **Neoformación de cavernomas intracraneales.** Rara y tardía complicación de patogenia no aclarada (44).

• **Alteraciones neuroendocrino-lógicas.** Son importantes en la edad infantil porque alteran las funciones hipofisaria y del eje diencefalo-hipotalámico (40,45).

• **Lesiones en el SNP.** Por la resistencia de los nervios periféricos a la radiación, son muy pocos los casos comunicados en niños. Entre los pares craneales que pueden lesionarse destacan el acústico y el óptico. Los casos de schwannomas del nervio periférico son más infrecuentes (46).

• **Tumores cerebrales posradiación.** Su incidencia es cada vez más alta (hasta el 1%). Los más comunes son los sarcomas, meningiomas y los gliomas malignos, que pueden aparecer hasta 20 años después de finalizar el tratamiento (45,47). Se ha descrito incluso un glioma por radiación en la médula espinal (48).

Quimioterapia

La utilización de dosis más altas, regímenes más intensivos, nuevos fármacos con mayor penetración en el SNC y nuevas vías de acceso ha incrementado la neurotoxicidad de la quimioterapia. Examinaremos las complicaciones neurológicas más frecuentes (49) (Tabla 3).

Metrotexato

Es el agente más tóxico sobre el SNC, y sus secuelas pueden ser agudas, subagudas o crónicas. Sus efectos dependen de las dosis, de las vías de introducción y de su combinación con radioterapia (50).

• **Encefalopatía aguda.** Está relacionada con grandes dosis por vía

Tabla 3. Neurotoxicidad de los principales fármacos utilizados en el tratamiento antineoplásico.

Fármaco	Aguda/Subaguda	Crónica
Metotrexato	Encefalopatía Mielopatía	Leucoencefalopatía Cerebelopatía Atrofia cerebral
Vincristina	Neuropatía Encefalopatía	Neuropatía
Citosina arabinósido	Encefalopatía Mielopatía Cerebelopatía	Leucoencefalopatía Mielopatía
L-asparaginasa	Encefalopatía Accidente cerebrovascular	
Cisplatino	Encefalopatía	Ototoxicidad
Actinomicina D	Mielopatía	Mielopatía
Procarbina	Encefalopatía Cerebelopatía Neuropatía	
Ifosfamida	Encefalopatía Cerebelopatía Pares craneales	
Metronidazol	Neuropatía	
Ciclosporina A	Leucoencefalopatía Ceguera cortical Cerebelopatía	

intravenosa. Un 15% (mucho menos si se utiliza con leucovorin) presentan un cuadro de alteración de conciencia, hemiparesia, crisis, disfasia etc., que aparece entre las 6 horas y los 20 días del tratamiento. La mayoría se recuperan totalmente.

• **Mielopatías agudas y subagudas.** Hasta un 55% de los niños leucémicos tratados con metotrexato intratecal sufren una aracnoiditis química (entre 2 horas y 3 días de la administración). Clínicamente, se manifiesta por cefaleas, vómitos y meningismo. El LCR muestra pleocitosis y aumento de proteínas. La mayoría mejoran espontáneamente, y se reserva el tratamiento con esteroides intratecales para los casos más graves. Una mielopatía subaguda puede ocurrir después de días o sema-

nas y ocasiona una paraplejía que puede ser permanente.

• **Leucoencefalopatía necrotizante.** Es la más grave de las complicaciones crónicas y está muy asociada al tratamiento de leucemias y linfomas; aparece meses e incluso años después de finalizar el mismo. Su incidencia varía, aunque se relaciona estrechamente con la vía intratecal e intravenosa, y con la radioterapia. Se manifiesta por una clínica progresiva de somnolencia, parálisis pseudobulbar, ataxia, espasticidad, confusión y coma. En la TAC se observan numerosas áreas hipodensas en la sustancia blanca y zonas con calcificaciones y necrosis; en la RM aumenta la señal en la sustancia blanca periventricular, que llega hasta zonas lindantes con la corteza cerebral. No existe un tratamiento eficaz (22,51).

• **Otras complicaciones.** En niños tratados con metotrexato y otros agentes, la atrofia cortical es casi la norma en las series neurorradiológicas y de autopsia. Su traducción clínica es incierta, pero parece ligada al daño cognitivo de la mayoría de estos niños. También se ha comunicado algún caso de esclerosis cerebelosa (52,53).

Vincristina

Es un fármaco que actúa de forma muy tóxica sobre el SNP. Provoca una polineuropatía periférica, que se inicia distalmente por miembros inferiores, y asciende lentamente a otros territorios de forma simétrica. El signo inicial es la pérdida de reflejos aquilianos (100%), que aparece tras la primera o la segunda dosis, y que se sigue de un déficit sensorial y, finalmente, motor. En ocasiones la lesión del SNP se expresa como una mononeuritis múltiple. También se ha descrito la lesión de pares craneales, sobre todo del VII y IX. En un 50% de los pacientes hay disfunción del sistema nervioso autónomo con dolor abdominal, íleo paralítico e hipotensión ortostática. Otras secuelas neurológicas incluyen una encefalopatía con convulsiones y ceguera cortical (49,54).

L-asparaginasa

Este fármaco causa dos principales efectos neurotóxicos: una encefalopatía aguda reversible y una coagulopatía, pocas semanas después del tratamiento, que se expresa por trombosis de senos duros y venas corticales, y que da lugar a hemorragias o infartos (55).

Otros fármacos (56)

La citosina arabinósido –en altas dosis y según la vía de administración– puede provocar importantes daños neurológicos: encefalopatía y cerebelopatía (vía intravenosa), mielopatía y síndrome radicular (vía intratecal). El cispla-

tino es muy ototóxico, pero puede causar una neuropatía periférica, y a veces, afectación del SNC (57).

Trasplante de médula ósea

Las complicaciones neurológicas en estos trasplantes son frecuentes (hasta el 56% en algunas series) y la mayoría se deben al tratamiento asociado: fármacos inmunosupresores (ciclosporina A), antimicóticos (anfotericina B), quimioterapia y radioterapia. Se han descrito encefalopatías metabólicas, convulsiones, trastornos mentales, hemorragias y abscesos cerebrales, neuropatías periféricas e, incluso, miopatías. La mayoría de estas complicaciones tienen lugar en los primeros tres meses del trasplante (58-60).

REFERENCIAS

1. **Tasdemiroglu E, Patchell RA, Kryscio R.** Neurological complications of childhood malignancies. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; **141**: 1313-21.
2. **Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB.** The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; **31**: 268-73.
3. **Antunes NL, DeAngelis LM.** Neurologic consultations in children with systemic cancer. *Pediatr Neurol* 1999; **20**: 121-4.
4. **Antunes NL.** Consultas de urgencia en niños con cáncer sistémico. *Rev Neurol* 1999; **29**: 349-59.
5. **Antunes NL.** The spectrum of neurologic disease in children with systemic cancer. *Pediatr Neurol* 2001; **25**: 227-35.
6. **Aysun S, Topcu M, Gunay M, Topaloglu H.** Neurologic features as initial presentations of childhood malignancies. *Pediatr Neurol* 1994; **10**: 40-3.
7. **Graus F, Walker RW, Allen JC.** Brain metastases in children. *J Pediatr* 1983; **103**: 558-61.
8. **Tasdemiroglu E, Patchell RA.** Cerebral metastases in childhood malignancies. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; **139**: 182-7.
9. **Weyl-Ben Arush M, Stein M, Pérez-Nachum M, Dale J, Babilsky H, Zelnik N, et al.** Neurologic complications in pediatric solid tumors. *Oncology* 1995; **52**: 89-92.
10. **Bouffet E, Doumi N, Thiesse PH, Mottotese C, Jouvet A, Lacroze M, et al.** Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer* 1997; **79**: 403-10.
11. **Chamberlain MC.** A review of leptomeningeal metastases in pediatrics. *J Child Neurol* 1995; **10**: 191-9.
12. **Lewis DW, Packer RJ, Raney B, Rak IW, Belasco J, Lange B.** Incidence, presentation, and outcome of spinal cord disease in children with systemic cancer. *Pediatrics* 1986; **78**: 438-43.
13. **Pascual-Castroviejo I.** Spinal metastases. In Pascual-Castroviejo I, ed. *Spinal tumors in children and adolescents*. New York: Raven Press; 1990. p. 169-78.
14. **Klein SL, Sanford RA, Muhlbauer MS.** Pediatric spinal epidural metastases. *J Neurosurg* 1991; **74**: 70-5.
15. **Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, Chu FC, Posner JB.** Metastasis to the base of the skull: clinical finding in 43 patients. *Neurology* 1981; **31**: 530-7.
16. **Lederman RJ, Wilbourn AJ.** Brachial plexopathy: recurrent cancer or radiation? *Neurology* 1984; **34**: 1331.
17. **Wilfong AA, Parke JT, McCrary JA.** Opsoclonus-myoclonus with Beckwith-Wiedemann syndrome and hepatoblastoma. *Pediatr Neurol* 1992; **8**: 77-9.
18. **Ducrocq X, Petit J, Taillandier L, Dorvaux V, Anxionnat R, Plenat F, et al.** Syndrome opsoclonus-myoclonus paraneoplasique revelateur d'un lymphome-T. *Presse Med* 1999; **28**: 330-3.
19. **Fernández-Álvarez E, Aicardi J, Fejerman N.** Movement disorders with myoclonus as the main clinical manifestation. In Fernández-Álvarez E, Aicardi J, eds. *Movement disorders in children*. London: MacKeith Press; 2001. p. 170-91.
20. **Ferrer I.** Patología de los síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso central, periférico y músculo. *Rev Neurol* 2000; **31**: 1228-36.
21. **DiMario FJ, Packer RJ.** Acute mental status changes in children with systemic cancer. *Pediatrics* 1990; **85**: 353-60.
22. **Chen CH, Zimmerman A, Faro S, Bilaniuk LT, Chou T, Molloy PT.** Childhood leukemia: central nervous system abnormalities during and after treatment. *Am J Neuroradiol* 1996; **17**: 295-310.
23. **Walker RW.** Neurologic complications of leukemia. *Neurol Clin* 1991; **9**: 989-99.
24. **Yavuz H, Çakir M.** Transverse myelopathy: an initial presentation of acute leukemia. *Pediatr Neurol* 2001; **24**: 382-4.
25. **Kao SCS, Yuh TC, Sato Y, Barloon TJ.** Intracranial granulocytic sarcoma (chloroma): MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1987; **11**: 938-41.
26. **Tornebohm E, Lockner D, Paul C.** A retrospective analysis of bleeding complications in 483 patients with acute leukaemia during the years 1972-1991. *Eur J Haematol* 1993; **50**: 160-7.
27. **Salonen J, Nikoskelainen J.** Lethal infections in patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol* 1993; **51**: 102-8.
28. **Antunes NL, Hariharan S, DeAngelis LM.** Brain abscesses in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998; **31**: 19-21.
29. **Sandlund JT, Downing JR, Crist WM.** Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1238-48.
30. **Sapozink MD, Kaplan HS.** Intracranial Hodgkin's disease. A report of 12 cases and review of the literature. *Cancer* 1983; **52**: 1301-7.
31. **Lyding J, Tseng A, Newman A, Collins S, Shea W.** Intramedullary spinal cord metastasis in Hodgkin's disease. *Cancer* 1987; **60**: 1741-4.
32. **Hahn A, Claviez A, Brinkmann G, Altermatt HJ, Schneppenheim R, Stephani U.** Paraneoplastic cerebellar degeneration in pediatric Hodgkin disease. *Neuropediatrics* 2000; **31**: 42-4.
33. **Rosenbaum T, Gartner J, Korholz D, Janssen G, Schneider D, Engelbrecht V, et al.** Paraneoplastic limbic encephalitis in two teenage girls. *Neuropediatrics* 1998; **29**: 159-62.
34. **Yoshida S, Morii K, Watanabe M, Saito T.** Characteristic features of malignant lymphoma with central nervous system involvement. *Surg Neurol* 2000; **53**: 163-7.
35. **Recht LD.** Neurologic complications of systemic lymphoma. *Neurol Clin* 1991; **9**: 1001-15.
36. **Van Gerpen JA, Kelly M, Fort DW.**

- Multiple cranial neuropathies: unusual presentation of acute T-cell lymphoma. *J Child Neurol* 1998; **13**: 185-7.
37. **Wollner MJ.** Primary epidural non-Hodgkin lymphoma: spinal cord compression syndrome as the initial form of presentation in childhood non-Hodgkin lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; **32**: 102-5.
 38. **Reddingius RE, Patte C, Couanet D, Kalifa C, Lemerle J.** Dural sinus thrombosis in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1997; **29**: 296-302.
 39. **Barth P, Roegel-Demuyneck C, Pflumio F, Geisler F.** Subacute distal motor neuropathy disclosing malignant non-Hodgkin lymphoma: improvement under chemotherapy. *Rev Neurol (Paris)* 1996; **152**: 208-10.
 40. **Donahue B.** Short-and long-term complications of radiation therapy for pediatric brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1992; **18**: 207-17.
 41. **Sundaresan N, Gutiérrez FA, Larsen MB.** Radiation myelopathy in children. *Ann Neurol* 1978; **4**: 47-50.
 42. **Valk PE, Dillon WP.** Radiation injury of the brain. *Am J Neuroradiol* 1991; **156**: 689-706.
 43. **Painter MJ, Chutorian AM, Hilal SK.** Cerebrovasculopathy following irradiation in childhood. *Neurology* 1975; **25**: 189-94.
 44. **Larson JF, Ball WS, Bove KE, Crone KR, Tew JM.** Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. *J Neurosurg* 1998; **88**: 51-6.
 45. **Duffner PK, Cohen ME.** Changes in the approach to central nervous system tumors in childhood. *Pediatr Clin* 1992; **39**: 859-77.
 46. **Foley KM, Woodruff JM, Ellis FT, Posner JB.** Radiation-induced malignant and atypical peripheral nerve sheath tumors. *Ann Neurol* 1980; **7**: 311-8.
 47. **Duffner PK, Krischer JP, Horowitz ME, Cohen ME, Burger PC, Friedman HS, et al.** Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a pediatric oncology group study. *Ann Neurol* 1998; **44**: 313-6.
 48. **Grabb PA, Kelly DR, Fulmer BB, Palmer C.** Radiation-induced glioma of the spinal cord. *Pediatr Neurosurg* 1996; **25**: 214-9.
 49. **Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH.** Neurotoxicity of commonly used neoplastic agents. *N Engl J Med* 1974; **291**: 75-81, 127-33.
 50. **Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen IJ, Aviner S, Steinmetz A, et al.** Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol* 2000; **15**: 573-80.
 51. **Rubinstein LJ, Herman MM, Long TF, Wilbur JR.** Disseminated necrotizing leukoencephalopathy: a complication of treated central nervous system leukemia and lymphoma. *Cancer* 1975; **35**: 291-305.
 52. **Wiznitzer M, Packer RJ, Rorke LB, Meadows AT.** Cerebellar sclerosis in pediatric cancer patients. *J Neurooncol* 1987; **4**: 353-60.
 53. **Ciesielski KT, Yanofsky R, Ludwig RN, Hill DE, Hart BL, Astur RS, et al.** Hypoplasia of the cerebellar vermis and cognitive deficits in survivors of childhood leukemia. *Arch Neurol* 1994; **51**: 985-93.
 54. **Gidding CE, Kellie SJ, Kamps WA, de Graaf SS.** Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999; **29**: 267-87.
 55. **Feinberg WM, Swenson MR.** Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988; **38**: 127-33.
 56. **Bakke SJ, Fossen A, Stom-Mathiesen SO.** Long-term cerebral effects of CNS chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1993; **10**: 267-70.
 57. **Mollman JE.** Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med* 1990; **322**: 126-7.
 58. **Wiznitzer M, Packer RJ, August CS, Burkey ED.** Neurological complications of bone marrow transplantation in childhood. *Ann Neurol* 1984; **16**: 569-76.
 59. **Antonini G, Ceschin V, Morino S, Fiorelli M, Gragnani F, Mengarelli A, et al.** Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia: a prospective study. *Neurology* 1998; **50**: 1441-5.
 60. **Boulad F, Sands S, Sklar C.** Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr* 1998; **28**: 273-97.