



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Manifestaciones en sistema nervioso central en imágenes diagnósticas de pacientes pediátricos post-trasplante de células madre hematopoyéticas con complicaciones neurológicas en la Fundación Hospital de la Misericordia en 2016-2022

Andrés Felipe Gómez Medina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de Radiología e imágenes diagnósticas
Bogotá D.C, Colombia
2023

**Manifestaciones en sistema nervioso central en
imágenes diagnósticas de pacientes pediátricos
post-trasplante de células madre
hematopoyéticas con complicaciones
neurológicas en la Fundación Hospital de la
Misericordia en 2016-2022**

Andrés Felipe Gómez Medina

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Radiólogo

Director (a):

Dra. Luz Ángela Moreno Gómez
Profesora titular, Universidad Nacional de Colombia

Línea de Investigación:
Neurorradiología pediátrica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de Radiología e imágenes diagnósticas
Bogotá D.C, Colombia
2023

Existe más de una forma de entregar una oportunidad y estas mucho más frecuentemente vienen en forma de adversidad.

A mi esposa, Jenny, porque infundir apoyo, esperanza y soporte con solo existir es una cualidad indescriptible.

A la Dra. Luz Ángela. Porque ser un mentor trasciende lo académico, y creer en la humanidad de las personas es un don infrecuente.

Agradecimientos

- Dra. Luz Ángela Moreno Gómez; Radióloga pediatra de la Fundación HOMI: tutora, planteamiento del trabajo y correcciones de textos.
- Dr. Mauricio Chaparro Alzogaray; Oncohematólogo pediatra, líder de la unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos de la Fundación HOMI: Base de datos de pacientes trasplantados, esquematización de variables, correcciones de texto.
- Dra. Gina Velázquez Solano: Epidemióloga, análisis de datos.
- Fundación Hospital de la Misericordia HOMI, disponibilidad de historias clínicas, sistema PACS de imágenes diagnósticas y aprobación comité de ética médica.

Resumen

Manifestaciones en sistema nervioso central en imágenes diagnósticas de pacientes pediátricos post-trasplante de células madre hematopoyéticas con complicaciones neurológicas en la Fundación Hospital de la Misericordia en 2016-2022

El trasplante de células madre hematopoyéticas es parte de las líneas de tratamiento de múltiples condiciones neoplásicas, desórdenes genéticos, errores innatos del metabolismo, entre otras. Algunas de estas condiciones con mayor incidencia en la población pediátrica como las enfermedades linfoproliferativas y aplasias medulares. En estos pacientes, existe un porcentaje significativo de complicaciones neurológicas asociadas tanto al estado inmunológico como al tratamiento. Estas complicaciones contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad y poseen un espectro amplio de desenlaces.

En este estudio se obtuvieron 31 pacientes que presentaron alguna sintomatología neurológica y fueron llevados a realización de resonancia magnética cerebral (RM). Con estas imágenes y los datos clínicos se establecen asociaciones de posibles factores de riesgo, concordancia entre los hallazgos imagenológicos y el diagnóstico clínico de la complicación neurológica, categorizada principalmente en causas infecciosas, cerebrovasculares, asociadas al tratamiento, metabólicas, y carcinogénesis post-trasplante. Se incluyó en la valoración de las imágenes la propuesta de una medida objetiva de valores de intensidad de señal del mapa de ADC (Coeficiente de difusión aparente) de las lesiones en resonancia magnética, estudiando su asociación con pronóstico neurológico, siendo los principales desenlaces objetivo: Recuperación completa, secuelas neurológicas o muerte.

Palabras clave: Trasplante de células madre hematopoyéticas, pediatría, resonancia magnética, mapa ADC, complicaciones neurológicas post-trasplante.

Contenido

1. Justificación	5
2. Objetivos	7
2.1 Objetivo general	7
2.2 Objetivos específicos	7
3. Marco conceptual	9
3.1 El trasplante de progenitores hematopoyéticos	9
3.1.1 Tipos de trasplante	10
3.1.2 Origen celular	10
3.1.3 Acondicionamiento para el TCMH.....	11
3.1.4 Profilaxis para EICH	11
3.1.5 Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos	12
3.2 Complicaciones neurológicas del TCMH	13
3.2.1 Clasificación de las complicaciones neurológicas en sistema nervioso central y sus manifestaciones en resonancia magnética.....	13
3.3 Difusión y Mapa ADC	21
4. Metodología	23
4.1 Tipo de estudio.....	23
4.2 Población	23
4.3 Selección y tamaño de muestra	23
4.4 Criterios de inclusión	23
4.5 Criterios de exclusión	24
4.6 Variables clínicas	24
4.7 Variables en imágenes.....	24
4.8 Materiales y métodos	25
5. Resultados y discusión	27
5.1 Resultados	27
5.1.1 Caracterización en imágenes:.....	36
5.2 Discusión	50
6. Conclusiones y recomendaciones	55
6.1 Conclusiones.....	55
6.2 Financiación	55
6.3 Limitaciones	56
6.4 Recomendaciones.....	56
7. Anexo A: Adquisición de ROIs en los mapas de ADC	57
8. Bibliografía	63

Lista de figuras

	Pág.
<i>Figura 4-1: Masculino de 16 años con Leucemia linfoblástica aguda y TCMH – Aspergilosis.....</i>	26
<i>Figura 5-1: BoxPlot promedio de la intensidad ADC en la lesión principal frente a los desenlaces de los pacientes sometidos a TCMH.....</i>	35
<i>Figura 5-2: BoxPlot Razón de ADC en los desenlaces de los pacientes sometidos a TCMH.</i>	35
<i>Figura 5-3: Masculino de 8 años con antecedente de LLA. Toxoplasmosis cerebral.</i>	39
<i>Figura 5-4: Femenina de 7 años con antecedente de LLA. Encefalitis por HHV 6 y PRES concomitante.....</i>	40
<i>Figura 5-5: Femenina de 8 años con antecedente de Talasemia. Toxicidad por medicamentos.....</i>	41
<i>Figura 5-6: Masculino de 16 años con antecedente de aplasia medular congénita. Encefalitis por HHV 6.</i>	42
<i>Figura 5-7: Femenina de 9 años con antecedente de LLA. Encefalitis por HHV 6.....</i>	43
<i>Figura 5-8: Masculino de 15 años con antecedente de LLA. Encefalopatía posterior reversible PRES.</i>	44
<i>Figura 5-9: Masculino de 14 años con antecedente de aplasia medular adquirida. Hemorragia subaracnoidea interhemisférica por ruptura de aneurisma de A3 (No se cuenta con imágenes de angiografía). 45</i>	
<i>Figura 5-10: Masculino de 12 años con antecedente de LMA. Hemorragias del cuerpo caloso asociadas a Ciclosporina. 46</i>	
<i>Figura 5-11: Masculino de 16 años con antecedente de LLA. Aspergilosis angioinvasiva.....</i>	47
<i>Figura 5-12: Femenina de 15 años con antecedente de LMA. Infiltración en pineal por recaída tumoral. 48</i>	
<i>Figura 5-13: Femenina de 7 años con antecedente de Linfocitosis hemofagocítica, sospecha de angeítis por EICH.</i>	49
<i>Figura 6-1: Masculino 16 años, Aspergilosis angioinvasiva. LLA.....</i>	57
<i>Figura 6-2: Femenina de 15 años. Recaída pineal por enfermedad de base LMA.....</i>	58
<i>Figura 6-3: Masculino de 16 años. Encefalitis viral por HHV-6. Enfermedad de base aplasia medular congénita. 58</i>	
<i>Figura 6-4: Masculino de 15 años. PRES con enfermedad de base LLA.</i>	59
<i>Figura 6-5: Femenina de 7 años, angeítis por EICH. Linfocitosis hemofagocítica de antecedente.</i>	59
<i>Figura 6-6: Femenina de 7 años con LLA. PRES y HHV-6 concomitante. Medidas tomadas en las lesiones de PRES con valores de ADC más bajos que las límbicas por HHV-6.</i>	60
<i>Figura 6-7: Masculino de 15 años. PRES con antecedente de LLA.....</i>	60
<i>Figura 6-8: Masculino de 8 años con LLA. Toxoplasmosis cerebral.....</i>	61
<i>Figura 6-9: Femenina de 9 años con LLA. Encefalitis límbica por HHV-6.....</i>	61

Lista de tablas

	Pág.
<i>Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y que posteriormente presentaron complicaciones neurológicas.....</i>	28
<i>Tabla 2: Complicaciones neurológicas en los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas</i>	29
<i>Tabla 3: Análisis bivariado variables categóricas de las características clínicas y complicaciones de los pacientes sometidos a TCMH.....</i>	32
<i>Tabla 4: Análisis bivariado complicaciones y hallazgos imagenológicos de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas</i>	33

Lista de abreviaturas

1. **ADC:** Apparent difusión coefficient – Coeficiente de difusión aparente.
2. **CMV:** Citomegalovirus.
3. **CN:** Complicaciones neurológicas.
4. **DICOM:** Digital Imaging and Communication on Medicine.
5. **DWI:** Diffusion weighted image – Imagen ponderada en difusión.
6. **EICH:** Enfermedad injerto contra huésped.
7. **EBV:** Epstein barr virus.
8. **FLAIR:** Fluid attenuation inversion recovery – Secuencia de atenuación de fluidos con inversión recuperación.
9. **FR:** Factores de riesgo.
10. **GRE:** Gradiente Eco.
11. **HLA:** Human leucocitary antigens – Antígenos leucocitarios humanos.
12. **HHV-6:** Virus herpes humano tipo 6.
13. **HOMI:** Hospital fundación de la Misericordia.
14. **HSV:** Herpes simplex virus – Virus herpes simplex.
15. **JCV:** Virus John Cunningham.
16. **LCR:** Líquido cefalorraquídeo.
17. **LLA:** Leucemia linfoide aguda.
18. **LMA:** Leucemia mieloide aguda.

19. **PACS**: Picture Archiving and Communication System.
20. **PCR**: Reacción en cadena de polimerasa.
21. **PRES**: Encefalopatía posterior reversible.
22. **ROI**: Región de interés.
23. **RM**: Resonancia magnética.
24. **SNC**: Sistema nervioso central.
25. **TCMH**: Trasplante de células madre hematopoyéticas.
26. **VZV**: Varicella zoster virus.

Introducción

Las complicaciones neurológicas (CN) en pacientes post-trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) tienen diversas etiologías que pueden ser muy diferentes entre sí y categorizarse de acuerdo con el tipo de complicación definida como: Infecciosa, metabólica, cerebrovascular, inducida por terapia y carcinogénesis post-trasplante (se agrupa en esta última categoría la aparición de segundas neoplasias, así como el compromiso tumoral del SNC por enfermedades de base) y la temporalidad del evento definida como periodo pre-injerto <30 días, periodo post-injerto temprano 30-100 días, y periodo post-injerto tardío. Cada una de estas etapas se corresponde con un estado inmunológico específico, que, a su vez, puede condicionar diferentes hallazgos imagenológicos entre pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.[1-5].

En la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI), solo entre el año 2021 y 2022 se realizaron 180 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, implicando una amplia población objetivo en un contexto en donde la gran mayoría de complicaciones neurológicas son estudiadas con neuroimágenes.

Estas complicaciones son significativamente frecuentes entre los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, reportadas alrededor de 11-59% y hasta del 90% en autopsias [1]. En una búsqueda de la literatura, hay pocos estudios que se centren en los hallazgos imagenológicos de las múltiples etiologías de complicación neurológica post-trasplante, y la mayoría no contemplan el detalle de la descripción imagenológica y abarcan toda la población sometida a TCMH sin centrarse específicamente la población pediátrica. Hasta ahora, no se han descrito las características clínicas, imagenológicas ni pronósticas de estas complicaciones en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI).

Las manifestaciones clínicas varían desde déficits neurológicos focales hasta encefalopatías generalizadas o incluso únicamente cefalea, pero el diagnóstico se dificulta por la coexistencia de la enfermedad de base, sea o no neoplásica, la terapia inmunosupresora, los agentes de quimioterapia, entidades infecciosas, metabólicas y cerebrovasculares que pueden ocurrir incluso de manera simultánea haciendo diagnosticar de manera precisa las complicaciones sea más difícil pero no menos importante, pues el diagnóstico oportuno permite guiar tratamientos tempranos y mejorar desenlaces.[2, 4].

De esta misma manera, establecer los factores de riesgo (FR) es complejo teniendo en cuenta la naturaleza multifactorial de estas complicaciones. Aun así, se reconocen varias asociaciones como el origen alogénico del TCMH, los donantes no emparentados y la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda > grado 2 como FR para complicaciones neurológicas en general [6, 7]. Los diferentes fármacos quimioterapéuticos y los utilizados en los regímenes de acondicionamiento para los TCMH, para toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) con leucoencefalopatía en el caso del busulfan [8], y desarrollo de encefalopatía posterior reversible (PRES) para los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina, ambos fármacos pilares habituales del condicionamiento y de la profilaxis para EICH [9].

La resonancia magnética (RM) es una herramienta indispensable en la evaluación de las complicaciones neurológicas en los pacientes de TCMH. El detalle anatómico y las diferentes características que ofrecen las secuencias de resonancia proveen patrones cada vez más específicos que permiten aproximarse con muy buena sensibilidad a las diferentes etiologías de las complicaciones. Por ejemplo, alcanzando en algunos estudios hasta 96-100% de sensibilidad para enfermedades infecciosas [10]. En la era de la radiómica y la inteligencia artificial cada vez más presentes en el ejercicio de la radiología, se cuenta con métodos cada vez más especializados para optimizar los diagnósticos, para el caso de neurorradiología pediátrica por ejemplo, se ha utilizado para la diferenciación de distintos tumores del SNC basado en las secuencias de difusión (DWI) [11]. Asimismo, se han realizado acercamientos a utilizar esta medida como un factor diferenciador entre distintas patologías de diferentes espectros etiológicos infecciosos, cerebrovasculares, tumorales etc [12].

Es el propósito entonces describir los hallazgos imagenológicos de estas complicaciones y en un análisis multivariado, las características de base de cada paciente haciendo énfasis en el tipo de trasplante estableciendo asociaciones entre los hallazgos con los desenlaces neurológicos. Asimismo, se propone establecer una medida objetiva para predecir los desenlaces asociando los valores en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) de resonancia magnética de las lesiones principales con pronóstico y desenlace neurológico.

1. Justificación

La amplia morbimortalidad de los pacientes sometidos a TCMH los convierte en una población de interés, en particular porque muchas de las complicaciones asociadas al trasplante tendrán un mejor desenlace si se realiza un diagnóstico y tratamiento temprano. La realización de una búsqueda con parámetros amplios en PubMed con términos MeSH (MRI AND neurological complications AND hematopoietic transplant) arroja alrededor de 220 resultados. De estos, 16 artículos hablan de complicaciones neurológicas en población pediátrica post trasplante de células madre hematopoyéticas y 8 específicamente se centran en hallazgos imagenológicos de las complicaciones. Algunos a manera de artículos de revisión y otros estudios descriptivos con solo 2 de ellos incluyendo los hallazgos en resonancia como variable en los desenlaces realizados en China y Korea del Sur. En principio, no se cuenta con estudios grandes que se enfoquen en el papel de la resonancia magnética en la presentación de estas complicaciones como una herramienta que además de diagnóstico, puede aportar predicción de desenlaces, particularmente en Colombia, enfocado en la población pediátrica.

La realización de este estudio puede establecer asociaciones entre hallazgos imagenológicos y propiedades de algunas secuencias de resonancia magnética para optimizar la evaluación, el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

Asimismo, no se cuenta con herramientas que puedan asociar un parámetro cuantificable en las características imagenológicas con los posibles desenlaces de las complicaciones neurológicas, por lo que se propone la medición de los valores de intensidad de señal de ADC como una variable potencialmente útil como medida predictiva.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir los hallazgos en RM en sistema nervioso central de la población pediátrica de pacientes post-trasplante de células madre hematopoyéticas que presentaron complicaciones neurológicas y requirieron la realización de neuroimágenes en un hospital pediátrico de referencia oncológica.

2.2 Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población pediátrica sometida a trasplante de células madre hematopoyéticas.
2. Analizar la relación entre los hallazgos imagenológicos de las complicaciones neurológicas de acuerdo con su etiología en las categorías: Infecciosa, metabólica, cerebrovascular, inducida por terapia y carcinogénesis post-trasplante. Junto al periodo de aparición de la complicación, posterior al trasplante.
3. Analizar la relación entre el tipo de trasplante realizado con la incidencia, etiología, pronóstico y desenlace neurológico de las complicaciones.
4. Analizar la relación entre los valores de intensidad de señal en ADC de las lesiones resultantes de cada complicación con pronóstico y desenlace neurológico.

3. Marco conceptual

3.1 El trasplante de progenitores hematopoyéticos

El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) es un recurso terapéutico con fines curativos, realizado por primera vez en 1957 por Donnall Thomas reportado en el New England Journal of Medicine (NEJM) [13, 14]. Consiste en implantar las células progenitoras de médula ósea en un paciente al que previamente se administra una combinación de fármacos y/o una dosis de irradiación corporal total con el propósito de suprimir la función medular y sustituirla por células progenitoras de un donante apto (trasplante alogénico) o del mismo paciente (trasplante autólogo) [15], de acuerdo con el escenario clínico. Los más frecuentes son [16]:

- Una enfermedad neoplásica hematológica en donde se precisa reemplazar el componente medular afectado por el de un donante sano por lo que se realiza un trasplante alogénico.
- Una condición de deficiencia inmunológica grave que también requiere el reemplazo por células progenitoras sanas, igualmente un trasplante alogénico.
- En el tratamiento de tumores sólidos; varios requieren esquemas agresivos de quimioterapia que terminan en aplasias medulares irreversibles como consecuencia. En este caso, se requiere un trasplante autólogo recogiendo células previas a la administración de la quimioterapia.
- Enfermedades metabólicas; los déficits enzimáticos pueden ser corregidos reestableciendo las vías metabólicas por lo que requieren también trasplantes alogénicos.

3.1.1 Tipos de trasplante

Las variedades principales de mecanismos para el TCMH consisten en:

Autólogo: Se realiza previo al sometimiento al factor que va a generar la supresión medular. Consiste en administrar fármacos con factores de crecimiento estimulantes de colonias para movilizar las células madre desde la médula ósea a sangre periférica. Después de la estimulación, se realiza la extracción de sangre periférica y se conservan en crioprecipitados. El paciente recibe la quimioterapia agresiva para su condición que resulta en aplasia medular irreversible, y posterior a esto se reinfunden las células extraídas para recuperar la función medular [16].

Alogénico de donante familiar idéntico: Usualmente corresponde a un hermano que cuenta con los estudios de antígenos de compatibilidad, frecuentemente 6 alelos: 2 HLA-A, 2 HLA-B, 2 HLA-C [16], y estos son idénticos a los del paciente. Aun así, es posible un grado de incompatibilidad al no tratarse de hermanos gemelos.

Alogénico donante o de sangre de cordón no relacionado: Ante la no disposición de un familiar idéntico, se procura la búsqueda de un donante no relacionado que tenga la mejor compatibilidad posible. Se estudian generalmente dos alelos adicionales, el HLA-DR y el HLA-DQ [16]. De igual manera, al no ser familiar, se presupone la incompatibilidad de otros grupos no estudiados.

Alogénico de donante haploidéntico: El donante es uno de los padres del paciente o un hermano que comparten la mitad de los antígenos de compatibilidad. De las opciones mencionadas, es el que habitualmente está más disponible, pero, asimismo, con únicamente la mitad de alelos compatibles, es el más susceptible de complicaciones derivadas de la EICH y cuando estas ocurren, son uno de los factores de riesgo más importantes para complicaciones neurológicas [17, 18].

3.1.2 Origen celular

Las fuentes de las células para el TCMH pueden ser desde médula ósea directamente, sangre periférica o sangre de cordón umbilical. La procedencia condiciona factores del

tiempo de implantación haciendo que unos sean más rápidos que otros y por lo tanto, aumentan o disminuyen la susceptibilidad a complicaciones de la mieloablación. Para la médula ósea, el implante suele tomar aproximadamente 14 días. Para la extracción periférica, presenta mayor cantidad de linfocitos T maduros por lo que se aumenta el riesgo de EICH. Para la sangre de cordón umbilical, por la inmadurez de las células madre, se aumenta el tiempo de implantación aproximadamente a 21 días; al tener menor cantidad de linfocitos T maduros, disminuye el riesgo de EICH, pero al tener menos linfocitos T de memoria de inmunidad adquirida, hace al receptor más susceptible de complicaciones infecciosas.

3.1.3 Acondicionamiento para el TCMH

El objetivo del régimen de acondicionamiento es generar una mieloablación para eliminar el sistema hematopoyético del paciente y hacer “el espacio” para implantar el nuevo. Esto consiste generalmente de quimioterapia a altas dosis y/o irradiación corporal total para los casos de compromiso previo del sistema nervioso central, teniendo en cuenta que muchos fármacos no alcanzan de la mejor manera la barrera hematoencefálica. El proceso de mieloablación es el que abre la ventana a muchas de las complicaciones de los TCMH por lo que es un tema de optimización constante procurando administrar las menores dosis posibles sin sacrificar eficacia.

Dentro de los acondicionamientos, es muy frecuente el uso de agentes alquilantes como el busulfán o el melfalán, que tienen las mayores asociaciones con neurotoxicidad directamente por el medicamento condicionando la aparición de síndromes convulsivos. Algunos regímenes requieren la aplicación de uno o ambos.[16, 19].

3.1.4 Profilaxis para EICH

La EICH con una incidencia entre 30-70% dependiendo del tipo de trasplante, constituye una de las mayores causas de complicaciones y mortalidad en los pacientes sometidos a TCMH. Es por esto que, en los protocolos de trasplante, se incluyen fármacos con importante potencia inmunosupresora; los inhibidores de la calcineurina como ciclosporina o tacrolimus, y otros como metrotexate, corticoides o anticuerpos anti-T. Estos medicamentos se han asociado a complicaciones neurológicas, con mayor frecuencia los

inhibidores de la calcineurina que son el pilar principal de la profilaxis tienen una importante asociación con el desarrollo de PRES [19, 20].

3.1.5 Fases del trasplante de progenitores hematopoyéticos

En la literatura habitualmente se describen diferentes fases de los periodos cercanos al trasplante en función de los cambios fisiológicos del sistema hematopoyético e inmune, así como los diferentes estadios de la implantación. Teniendo en cuenta los parámetros fisiológicos específicos de cada fase, asimismo se asocian la aparición de las diferentes complicaciones neurológicas. Las fases son:

Fase pre-injerto de 0-30 días: En esta fase el sistema inmunológico se encuentra completamente suprimido por la destrucción del sistema hematopoyético. Ocurre pancitopenia con conteos de neutrófilos $<100/\text{mm}^3$ y daño de las barreras mucosas. La neutropenia y el daño de las mucosas crean un alto riesgo de sepsis bacteriana por gram negativos y gram positivos, algunas infecciones fúngicas como *Aspergillus* y *Candida*, e infecciones virales como el virus herpes simplex (HSV) [3, 20].

Fase post-injerto temprana de 30-100 días: En esta fase empieza a recuperarse la inmunidad, pero persiste una depleción, particularmente de la inmunidad celular usualmente condicionada por los fármacos inmunosupresores y la aparición de EICH. En esta fase por tanto es más frecuente la aparición de infecciones por HHV-6, citomegalovirus (CMV), fúngicas, toxoplasma y algunas bacterias gram positivas [3].

Fase post-injerto tardía >100 días: En esta fase se presenta una recuperación lenta de la inmunidad humoral y celular. Las infecciones más frecuentes en este momento se presentan por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, virus *Herpes zoster*, y otras no infecciosas menos frecuentes como la leucoencefalopatía progresiva multifocal [3].

3.2 Complicaciones neurológicas del TCMH

En general y resumiendo las asociaciones descritas de las complicaciones neurológicas en los pacientes de TCMH, van a estar relacionadas con el tipo de trasplante, la enfermedad de base, la toxicidad del régimen de condicionamiento, el grado de inmunosupresión según el régimen, complicaciones vasculares asociadas a la trombocitopenia y/o coagulopatías, y el grado de EICH.

3.2.1 Clasificación de las complicaciones neurológicas en sistema nervioso central y sus manifestaciones en resonancia magnética

Es posible agrupar las complicaciones neurológicas de acuerdo con su fisiopatología en infecciosas, cerebrovasculares, inducidas por tratamiento, metabólicas y en carcinogénesis post-trasplante. Dentro de cada categoría se encuentran entidades específicas que tienen manifestaciones características en las imágenes de resonancia magnética.

Complicaciones infecciosas

Bacterianas: Las infecciones bacterianas incluyen microorganismos como bacilos gran-negativos (*E. coli*, *Klebsiella*) y cocos gran positivos entre los más frecuentes [3]. Por el tipo de estado inmunológico predominantemente neutropénico, las bacterianas ocurren con mayor frecuencia en el periodo pre-injerto de 0-30 días [4, 21, 22] Y algunos microorganismos resistentes como la *S. aureus*, *S. epidermidis* meticilino resistentes y *Listeria monocytogenes* pueden causar espectros más severos de meningitis y ventriculitis [21]. El acceso al SNC puede ser por vía directa a través de otro foco de infección cercano a la cavidad craneana. Por ejemplo, otitis o sinusitis. O bien, por diseminación hematógica aunado a que los pacientes de TCMH presentan en la fase de pre-injerto, lesiones mucosas y son invadidos con accesos venosos y demás dispositivos que los exponen a colonización.

Entre las complicaciones neurológicas, las infecciones bacterianas en varias de las series representan alrededor del 10% [23], en resonancia magnética (RM) se pueden presentar como meningitis, ventriculitis o encefalitis con formación de abscesos.

- **Meningitis:** Aumento de la señal en FLAIR en los surcos y en las cisternas. Realce leptomeningeo post-contraste en T1 hasta en un 50% de los casos. La secuencia con mayor sensibilidad para detectar el realce leptomeningeo es una adquisición post-contraste tardía en FLAIR [24].
- **Ventriculitis:** Corresponde a infección endocranial en extensión de una meningitis inicial, la ruptura de un absceso con drenaje ventricular o en otros contextos como un catéter ventricular. En RM se presenta como ventriculomegalia con nivel de detritos hiperintensos en T1, aumento de señal de los márgenes ventriculares en T2 y FLAIR. Los detritos por su naturaleza piógena pueden presentar restricción a la difusión con alto DWI y bajo ADC. En las secuencias contrastadas el realce es visible en un 60% de los casos y es lineal, liso usualmente sin componentes nodulares; característica más asociada a infecciones bacterianas y virales a diferencia de las fúngicas o bacterianas atípicas [25, 26].
- **Cerebritis – Absceso intracraneano:** La cerebritis corresponde a una región mal definida de cambios inflamatorios del parénquima encefálico con aumento local de la permeabilidad vascular, pero sin neovascularización ni angiogénesis [27]. Su historia natural es progresión a absceso si no se trata. El absceso, particularmente el piógeno en el caso bacteriano consiste en un área focal de infección parenquimatosa con una cavidad central con contenido exudativo purulento y una capsula colágena circundante vascularizada [28, 29]. En RM la cerebritis se manifiesta como un área de hiperintensidad en T2/FLAIR con leve hipointensidad en T1, con realce tenue post-contraste. El absceso por su parte se evidencia como una estructura con realce típico delgado en anillo de la capsula vascularizada con contenido hipointenso en T1 y marcadamente hiperintenso en T2, con comportamiento inverso del anillo que es hiperintenso en T1 e hipointenso en T2. En las secuencias de DWI, la cerebritis no presenta restricción a la difusión por no contener material purulento franco, los abscesos conformados van a presentar restricción de su contenido que es viscoso con exudados proteináceos. La cuantificación de los valores de ADC se ha mencionado como una característica que puede ayudar a diferenciar de algunas otras lesiones sólidas, mencionando valores promedio del centro de la lesión entre 0.5 y 0.6 x 10⁻³ mm²/s, un 30-40% menos que la sustancia blanca sana [26, 30, 31].

Fúngicas: Para la población de TCMH en especial, las infecciones por hongos más frecuentes son la aspergilosis, la candidiasis y algunos de los mucorales. En el espectro de las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos también se incluye la criptococosis, pero esta es más frecuente en inmunodeficiencias asociadas a VIH. Las incidencias son variables siendo la aspergilosis la de mayor frecuencia. La mortalidad en general para los pacientes inmunocomprometidos con aspergilosis alcanza el 90% [26, 32] y la aparición en general de una neuroinfección fúngica en un paciente con TCMH aumenta el riesgo de mortalidad general 6 veces [33]. De manera similar a la etiología bacteriana, la diseminación hematógona por una infección pulmonar y la infección por contiguidad por senos paranasales infectados, son las vías de acceso al SNC. El factor de riesgo principal para las fúngicas es la neutropenia seguido de la EICH, por lo que se suelen presentar más frecuentemente en la fase pre-injerto o en la fase post injerto temprana, es decir entre 0-100 días de TCMH. Los TCMH alogénicos de donantes idénticos emparentados parecen tener menor riesgo de las infecciones fúngicas, probablemente porque presentan menos tasas de EICH. En los pacientes post TCMH, los abscesos cerebrales en un 90% son fúngicos y 10% bacterianos [34, 35].

- **Aspergilosis:** Llega a SNC por dos vías principalmente. Por diseminación hematógona, más frecuentemente desde una infección pulmonar, por su alto angiotrofismo condiciona una vasculopatía infecciosa que puede desencadenar áreas de infarto, subsecuente hemorragia que se convierte en áreas de cerebritis y finalmente abscesos fúngicos (Aspergilomas); o por invasión directa desde una infección paranasal, configurando una rinosinusitis invasiva [21, 35]. En RM, puede manifestarse como una meningitis de patrón de realce leptomeníngeo, lesiones tipo masa por formación de los aspergilomas que van a comportarse como lesiones de centro hipointenso en T1 con restricción a la difusión en DWI y ADC, con realce periférico en anillo post-contraste apuntando que puede ocurrir que la condición de inmunosupresión de los pacientes de TCMH, el realce pueda ser tenue o incluso ausente [36, 37]. Debido al componente vasculopático, se van a asociar focos de derivados hemáticos dentro de las lesiones que se van a ver representados como focos hiperintensos en T1 y artefactos de susceptibilidad magnética hipointensos en secuencias de GRE, hasta 25% de los aspergilomas presentan sangrado. Asimismo, la vasculopatía puede condicionar la aparición de infartos, vasculitis,

trombosis, aneurismas micóticos y hemorragias agudas [23, 38-40]. Respecto a la localización, usualmente son lesiones múltiples con predominio en región nucleobasal, talamos, tallo, cuerpo caloso y sustancia blanca subcortical [21, 39, 41] asociando el predominio en estas áreas al compromiso principalmente de vasos perforantes de pequeño calibre. La aproximación diagnóstica requiere la identificación del antígeno galactomanano en LCR o en plasma, es muy específica pero poco sensible por lo que se requieren usualmente dos muestras positivas espaciadas para confirmar [42].

- **Candidiasis:** Se presenta en menor proporción a la aspergilosis, pero con un comportamiento relativamente similar en fisiopatología, con la diferencia de que la *Candida* puede partir de infecciones gastrointestinales principalmente con diseminación hematológica no es tan angiofílica como el *aspergillus* por lo que no suelen tener las complicaciones vasculíticas, isquémicas, o trombóticas. En RM la característica principal son microabscesos múltiples realzantes <3mm en las uniones cortico-subcorticales, núcleos de la base o cerebelo, característico de la diseminación hematológica[43]. También puede cursar con ventriculitis o hemorragias subaracnoideas por ruptura de aneurismas micóticos [44]. El diagnóstico se hace con cultivos periféricos y un cuadro clínico sugestivo con colonización pulmonar o gastrointestinal.
- **Mucormicosis:** consistentes en especies de *Rhizopus*, *Absidia* y *Mucor*, inician con infección de senos paranasales con extensión a la base del cráneo y/o la órbita. Mucho menos frecuente la diseminación hematológica teniendo en cuenta que la infección por contigüidad es de rápida expansión. En RM, se presentan lesiones paranasales, principalmente frontales con engrosamiento y edema de la mucosa hiperintenso en T2, con las lesiones fúngicas hipointensas en T2, pero con marcada restricción a la difusión en DWI-ADC. Su diagnóstico requiere caracterización directa en biopsia[33, 45].

Virales: Las infecciones virales en los pacientes de TCMH pueden aparecer por tres mecanismos. Reactivación, transmisión desde el donante o primoinfección [44]. Las principales que afectan al SNC en los pacientes de TCMH y que cuentan con hallazgos imagenológicos distintivos son infecciones por citomegalovirus (CMV) por virus de la

familia herpeseviridae, principalmente Herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y Herpes virus humano tipo 6 (HHV-6), virus de varicella zoster (VZV), virus Epstein Barr (EBV) y el virus John Cunningham (JCV) [3]. Las infecciones virales pueden aparecer en cualquiera de las tres fases definidas del post-trasplante, incluso meses después dado que son condicionadas a la recuperación de la inmunidad celular y no la granulocítica que por su parte ocurre más temprano. Se aumenta su incidencia también en los pacientes con EICH que requiera terapia inmunosupresora prolongada. El uso de agentes antivirales profilácticos con aciclovir y ganciclovir ha disminuido significativamente los casos de encefalitis viral en pacientes de TCMH [4, 46, 47]. Los hallazgos imagenológicos son anormales aproximadamente en el 50% de los pacientes [48].

- **Virus del Herpes Humano tipo 6 (HHV-6):** La primoinfección por este virus suele ocurrir en la infancia, generalmente antes de los 2 años. Tiene la particularidad de integrar su genoma en el portador, condicionando la presencia de una copia en cada célula nucleada, incluyendo los progenitores hematopoyéticos, de ahí que se puede transmitir en las células del donante del TCMH. Inclusive, puede encontrarse integrado en la línea germinal, siendo heredable de forma autosómica dominante [49]. La reactivación en los pacientes de TCMH ocurre entre un 30-70%, en el primer mes después del procedimiento con cuadros asociados de hepatitis, mononucleosis, neumonitis y encefalitis. A pesar de este factor de reactivación, la incidencia de las complicaciones graves es menor. Para el caso de encefalitis o mielitis se estima en un 4-21% [50, 51] y específicamente para la encefalitis en contexto de reactivación documentada, entre el 0,95% y 11,6% [4]. Se entiende que por la inmadurez de los linfocitos T, la reactivación también es más frecuente en los TCMH con sangre de cordón casi 10 veces más respecto a otros TCMH alogénicos [52]. En RM se encuentran lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR del sistema límbico, incluyendo el lóbulo temporal medial, el hipocampo y la amígdala, de manera bilateral y simétrica. Estas lesiones en las fases tempranas de la infección presentan restricción a la difusión en DWI-ADC [4, 21] y se ha reportado que la hiperintensidad en DWI en algunos casos, precede a la aparición de las anomalías en T2 y FLAIR [46, 53]. Los criterios diagnósticos están compuestos por tres elementos: LA presentación clínica correspondiente a la encefalitis límbica, la PCR positiva en plasma y los hallazgos imagenológicos típicos de encefalopatía límbica. Se requieren dos de tres criterios [54].

- **Citomegalovirus:** Es menos frecuente en el contexto de la administración constante de la profilaxis antiviral. Se reporta principalmente hasta cuatro meses posterior al TCMH con mortalidad alrededor del 80% [55]. Se manifiesta por mecanismos de reactivación o primoinfección en las células del donante alogénico. Puede provocar encefalitis y ventriculitis, u otros cuadros más periféricos como retinitis o mielitis. La seroprevalencia en adultos es cercana al 100%. Su diseminación al SNC es hematógena, por lo que, en el contexto viral, su principal manifestación es ventriculitis. En RM, la ventriculitis se evidencia como ventriculomegalia con realce ependimario post-contraste, con un halo delgado de restricción a la difusión en DWI-ADC periventricular. En su forma que cursa con encefalitis, se manifiesta como múltiples lesiones de sustancia blanca difusas en T2 y FLAIR, principalmente en sustancia blanca profunda [3, 4]. La aproximación diagnóstica se puede hacer mediante PCR para CMV en LCR.
- **Virus Varicela Zoster (VZV):** Se le asocian infecciones tardías, posteriores a los tres meses posteriores al TCMH. En series antes del uso de profilaxis antiviral tenía incidencias entre el 4 y 20% [45]. El compromiso es más de nervio periférico, con un componente en SNC de naturaleza vasculítica, condicionando eventos vasculares combinando lesiones isquémicas e infartos mixtos de grande y pequeño vaso por infección directa de las paredes vasculares, ocasionando el fenómeno vasculítico y posterior trombosis. En RM se presenta como múltiples infartos corticales, infartos en las uniones cortico-subcorticales e infartos profundos en sustancia gris y blanca centrales, y en el tallo. Las lesiones son en su mayoría de naturaleza isquémica y raramente hemorrágicas. Si se cuenta con secuencias de angioresonancia, estas pueden mostrar áreas de estenosis o trombosis en vasos grandes del polígono de Willis [56].
- **Virus John Cunningham (JCV):** Igualmente con mecanismos de reactivación o primoinfección, es un virus que infecta a los oligodendrocitos y condiciona que no puedan producir mielina de manera adecuada [57]. Es mucho menos frecuente en pacientes de TCMH que en otras inmunodeficiencias como el VIH o inducidas con inhibidores biológicos como el Natalizumab en enfermedades autoinmunes. Hasta el momento no se describen casos en TCMH en pacientes pediátricos. En RM, se manifiesta como múltiples lesiones multifocales de sustancia blanca hiperintensas

en T2 y FLAIR característica de lesiones desmielinizantes, asimétricas, sin realce significativo post-contraste [21, 34]. El diagnóstico se confirma mediante PCR en LCR para el virus. Se asocia con mortalidades cercanas al 100% y con importantes secuelas si hay sobrevivida [45, 58].

Parasitarias: En el contexto de infecciones oportunistas, la inmunosupresión del TCMH se asocia a la aparición principalmente de **Toxoplasmosis**. La primoinfección por *Toxoplasma gondii* suele ser asintomática en individuos sanos con permanencia del parásito en forma latente en el tejido muscular y en otros órganos. Se ha reportado incidencia de su forma diseminada de 1,0 a 7,6% en pacientes de TCMH siendo casi siempre una complicación fatal [59, 60]. Dada la inmadurez de las células trasplantadas en el origen alogénico de cordón para el TCMH, se han descrito mayores incidencias de Toxoplasmosis en este tipo de trasplantes. En RM se describen múltiples lesiones de localización frecuentemente en núcleos basales, fosa posterior o lobares en las uniones corticomedulares con intensidad de señal variable en T2 de acuerdo con el estadio de la lesión; hiperintensa en encefalitis necrotizante o isointensa en un absceso en organización. En pacientes con VIH, se pueden presentar como lesiones hemorrágicas con posterior edema y realce. Sin embargo, en pacientes de TCMH, puede no presentar realce por la condición inmunológica con respuesta inflamatoria limitada. Si se presenta realce, es de aspecto en anillo o nodular [60, 61]. A diferencia de los abscesos piógenos, el contenido de estos no suele presentar restricción en DWI-ADC. El diagnóstico se realiza también con PCR en LCR o biopsia según el caso.

Cerebrovasculares: Las complicaciones cerebrovasculares ocurren en un 3,8-8,8% de los pacientes de TCMH y más frecuentemente en las fases de pre-injerto y de post-injerto temprana, es decir entre 0-100 días [21]. La complicación más frecuente son los hematomas subdurales, facilitados usualmente en contexto de leucemia con trombocitopenias profundas. Luego están los hematomas parenquimatosos que tienen mayor frecuencia en los TCMH alogénicos, dado que ocurren con mayor frecuencia cuando existe EICH severa concomitante, probablemente relacionados a vasculitis o daño microvascular endotelial [4, 62]. Las complicaciones trombóticas tienen origen en cuadros de endocarditis, complicaciones de los accesos vasculares centrales que son altamente

requeridos en los pacientes de TCMH, teniendo en cuenta que en muchas ocasiones la enfermedad de base subyacente es neoplásica. De manera multifactorial, también pueden estar relacionadas con condiciones trombóticas como coagulación intravascular diseminada, u otros estados también facilitados por los contextos neoplásicos. En RM los hallazgos no son diferentes de los sangrados, infartos o trombosis por otras causas, sin hallazgos imagenológicos particulares para pacientes de TCMH [2, 21].

Inducidas por tratamiento: Las complicaciones de los fármacos administrados están asociadas generalmente a la neurotoxicidad de algunos de los agentes. Principalmente como se describió anteriormente, con el uso de agentes alquilantes como el Busulfan en el régimen de condicionamiento, y los inhibidores de calcineurina como la Ciclosporina. Las manifestaciones principales evidenciables en imágenes son la leucoencefalopatía inducida por medicamentos y la leucoencefalopatía posterior reversible.

- Leucoencefalopatía inducida por medicamentos: Las dosis de agentes quimioterapéuticos pueden condicionar daño y lesión de la sustancia blanca, predominantemente en las zonas más sensibles supratentoriales y en el tallo, con incidencia reportada del 6% en pacientes pediátricos [2]. Su manifestación en RM es de múltiples lesiones confluentes y no confluentes de sustancia blanca profunda y periventricular, hiperintensas en T2 y FLAIR con preservación de las fibras subcorticales. Muchas resuelven con disminución de las dosis o suspensión de los fármacos, pero en algunos casos son progresivas [21, 23, 63].
- Leucoencefalopatía posterior reversible (PRES): Se trata de una patología bien establecida con una definición clínico-radiológica. Compone la causa principal de complicación neurológica en pacientes pediátricos de TCMH con 1,1 – 20% [4, 64]. La incidencia principal es en la fase pre-injerto de 0-30 días y su principal asociación es con el uso de inhibidores de la calcineurina. Fisiopatológicamente tiene una base de edema vasogénico cerebral por lo que su inicio suele coincidir con el establecimiento de crisis hipertensivas. Las primeras descripciones y el compromiso más típico es posterior dado que la vasculatura de esta zona tiene menos inervación simpática, haciéndola más susceptible a los cambios en donde se pierde la autorregulación, lo que provoca hipoperfusión y daño capilar, aunado

a la hipomagnesemia que condicionan algunos de los inhibidores de calcineurina [4, 65]. En RM se describe dos patrones principales: El típico con áreas de edema vasogénico predominantemente en la sustancia blanca subcortical, usualmente bilaterales y simétricas hiperintensas en T2 y FLAIR. El compromiso posterior parieto-occipital se ve entre el 50-99% de los casos, con compromiso frontal y temporal en 50-75% [64]. Menos común el compromiso de cerebelo, núcleos basales y tallo, sin afección parietooccipital. El PRES atípico incluye áreas de realce post-contraste y restricción a la difusión en DWI-ADC, estas áreas de restricción en particular se han asociado con peores desenlaces [66, 67]. La hemorragia puede verse como pequeños hematomas intraparenquimatosos, usualmente menores de 5mm en 5-19% de los PRES [68]. Aparte del síndrome clínico y las características radiológicas específicas, se suele confirmar con las imágenes de control, al lograr resolución de las áreas principales de edema vasogénico [21, 64].

3.3 Difusión y Mapa ADC

Las secuencias de difusión en resonancia magnética (DWI) son un componente de la resonancia funcional que evalúa y refleja el movimiento Browniano de las moléculas de agua en los diferentes tejidos, diferenciando de manera general entre las moléculas en compartimentos extracelulares y las presentes a nivel intracelular en donde generalmente tienen mayor “restricción de movimiento”. Los diferentes tejidos, tienen diferentes características de arquitectura celular y proporciones de agua intra y extracelular. Esta proporción relativa se altera en las condiciones patológicas, que es sujeto de evaluar en las secuencias basadas en DWI [69]. El coeficiente de difusión aparente (ADC) es un parámetro obtenido a partir de por lo menos dos secuencias de DWI con dos gradientes de intensidad diferente que se denominan valores de b. Este valor, de manera práctica, representa que tan “potenciada” en difusión está la secuencia. En los protocolos regulares de neuroimagen, se adquiere una secuencia con valor $b=0$ y una con valor $b=1000$, la medida de difusión va a definir la impedancia de las moléculas de agua basadas en la extensión de la celularidad de un tejido y que tan intactas se encuentran las membranas celulares. Este parámetro se puede cuantificar calculando el mapa de ADC que es el reflejo del grado de difusión de las moléculas de agua a través de diferentes tejidos [70].

Este mapa de ADC se puede utilizar cuantitativamente con medidas de áreas de interés (ROI) obteniendo un valor de acuerdo con la intensidad de señal que se puede expresar en unidades de $X * 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, representado el área de movimiento sobre una unidad de tiempo en una escala molecular.

Esta medida, para el objetivo de la mayoría de los estudios, se realiza en una estación de trabajo dedicada al postproceso, donde se puede reparametrizar los mapas de ADC y objetivizar las medidas extendiéndolas incluso a ROIs tridimensionales y con herramientas que permiten un mejor aislamiento de los voxels que se quieren medir. La contraparte es el manejo de la imagen y su medición en la estación de trabajo diario en un visor común de imágenes de un sistema PACS (Picture Archiving and Communication System). Esta medición en PACS se presupone de menor calidad o menos precisa. Sin embargo, existen varios estudios que se han planteado la comparación entre las dos herramientas sin encontrar por ahora una diferencia significativa en las mediciones, bajo el precepto de que el uso de una estación post-proceso dedicada no es práctico y si se desea dar relevancia a la medida del valor de ADC para ciertas condiciones, la validación sería más útil si se realizan las medidas en los PACS comunes.

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

De acuerdo con el objetivo, se realizó un estudio observacional de corte transversal con componente analítico.

4.2 Población

Pacientes menores de 18 años que hayan sido sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y hayan presentado alguna complicación neurológica posterior a la realización del procedimiento en la Fundación Hospital de la Misericordia - HOMI.

4.3 Selección y tamaño de muestra

Por conveniencia - no probabilístico, se tomarán todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión entre los años 2016 y 2022, de manera sistemática.

4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos: menores de 18 años.
- Tratados con trasplante de células madre hematopoyéticas o trasplante de médula ósea.
- Llevados a toma de RM cerebral por presentar síntomas neurológicos posteriores al trasplante.
- Confirmación histopatológica, microbiológica o según criterios clínicos y paraclínicos combinados vigentes para cada entidad.

4.5 Criterios de exclusión

- Lesiones conocidas en sistema nervioso central previas al trasplante.
- Compromiso en sistema nervioso central en estudios iniciales pre-trasplante.

4.6 Variables clínicas

- Edad
- Sexo
- Enfermedad de base
- Tipo de trasplante Autólogo, alogénico de donante idéntico, alogénico de sangre de cordón, alogénico haploidéntico.
- Origen de las células del trasplante: Extracción medular, extracción periférica, sangre de cordón.
- Antecedente de quimioterapia intratecal
- Régimen de condicionamiento: Uso de busulfan, melfalan, ambos o ninguno.
- Profilaxis de EICH con ciclosporina
- Síntoma neurológico: Cefalea, convulsión, alteración del estado de conciencia, focalización, alteraciones de la marcha u otros.
- Desenlace de la complicación: Recuperación completa, secuela o muerte.
- Periodo post-trasplante de aparición de la complicación: <30 días, de 30-100 días, o >100 días.
- Diagnóstico clínico de la complicación: Infecciosa, cerebrovascular, metabólica, inducida por tratamiento, carcinogénesis post-trasplante, compromiso tumoral.

4.7 Variables en imágenes

- Resonancia normal o anormal
- Hallazgos: Lesión cortical, anormalidad sustancia gris profunda, lesión cerebelosa, sustancia blanca, dispersas inespecíficas, edema citotóxico, edema vasogénico, alteración vascular (trombosis - infarto), colección intra-axial, colección extra-axial,

ventriculomegalia, dispersas patrón hematógeno, realce meníngeo, realce paquimeníngeo, masa.

- Localización: Supratentorial, infratentorial, meníngea, vascular, múltiple.
- Distribución: Diseminada, focal.
- Aproximación diagnóstica en imagen: Infecciosa, cerebrovascular, metabólica, inducida por tratamiento, carcinogénesis post-trasplante, compromiso tumoral, no conclusiva, otra.
- Valor ADC de la lesión: Valor numérico de intensidad de señal de la lesión principal en un promedio de 3 regiones de interés (ROIs), expresado con 2 decimales.
- Valor ADC de control: Valor numérico de intensidad de señal de una región de control en parénquima sano contralateral en un promedio de 3 regiones de interés (ROIs), expresado con 2 decimales.
- Razón ADC: Valor numérico de la razón entre el valor de ADC de la lesión principal / ADC de la región de control.

4.8 Materiales y métodos

Se realiza el estudio con el servicio de servicio de trasplante de progenitores hematopoyéticos y radiología pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI), durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2022. Se revisó la base de datos de pacientes sometidos a TCMH menores de 18 años.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, se utilizaron las imágenes disponibles en la base de datos DICOM® (Digital Imaging and Communication on Medicine) del aplicativo PACS IndiGO® vigente en HOMI y de los aplicativos de historias clínicas HIS-ISIS® e Indira®.

Posteriormente, se seleccionaron los pacientes que contaban con imágenes disponibles de resonancia magnética cerebral. De estos pacientes se realizó la revisión de historias clínicas.

En la revisión de las imágenes se contaba con secuencias de resonancia magnética en protocolo de rutina para cerebro, simple o contrastado en un equipo Philips de de 1.5 T. Se obtuvieron secuencias espin-eco T1 sagital volumétrica, axial T2 y FLAIR, coronal T2 y volumétrica T1 posterior a la administración de gadolinio. Secuencia eco-gradiente axial

T2, imágenes axiales de difusión con valores b0 y b1000; y el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC).

Las variables radiológicas se definieron basadas en la interpretación y los reportes oficiales de las imágenes. Para la obtención de los valores de ADC se descargaron las imágenes en formato DICOM® y se evaluaron en el software visor RadiAnt®, se obtuvo un promedio de tres ROIs con valores de intensidad de señal de la región mayormente afectada basado en una inspección visual. Esto se correlaciono con tres áreas contralaterales o equivalentes no afectadas de parénquima normal obteniendo un resultado de la razón entre estos dos valores, como se muestra en la Figura 4-1, se demuestra la medida del resto de las lesiones encontradas en los anexos (Anexo A).

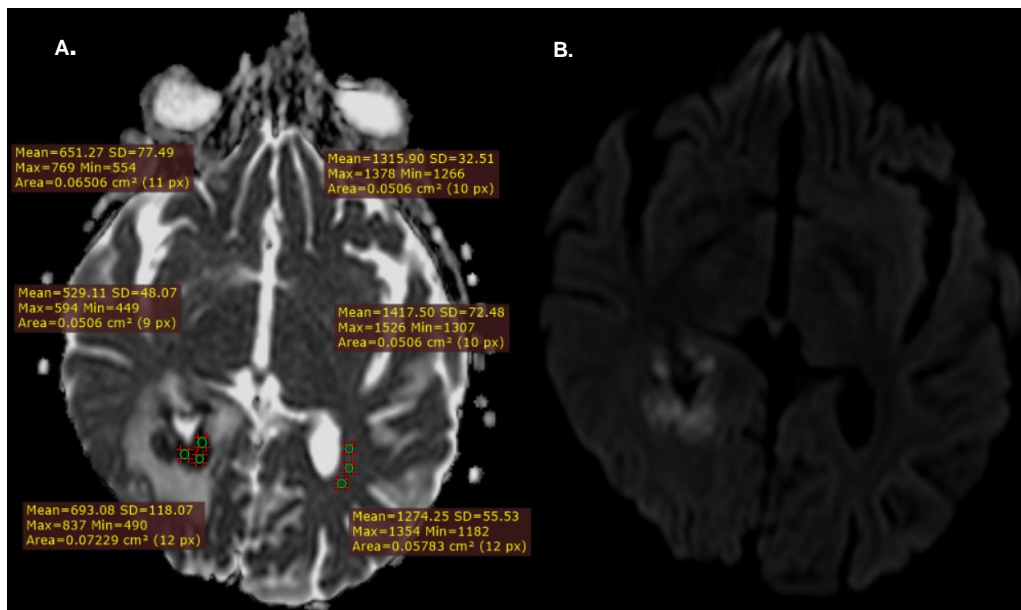


Figura 4-1: Masculino de 16 años con Leucemia linfoblástica aguda y TCMH – Aspergilosis. Imágenes axiales en A) Mapa ADC con los ROIs tomados para promediar el valor de intensidad de señal. B) DWI en b1000.

5. Resultados y discusión

5.1 Resultados

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable estudiada, teniendo en cuenta si eran cualitativas se calculó la media y rango, en las variables continuas se obtuvo el promedio, desviación estándar, realizando una descripción univariada de todas las variables. Se continuó con un análisis bivariado entre las características sociodemográficas y clínicas, y las complicaciones y desenlaces clínicos utilizando las pruebas de Chi cuadrado y de Fischer, en aquellas que se identificaron un p-Valor $<0,05$ se calculó el coeficiente de Cramer para identificar la fuerza de asociación de estas teniendo en cuenta sus valores de asociación: Fuerza pequeña: $\leq 0,1$, mediana: $0,1$ a $0,49$ y grande: $\geq 0,5$. Por su parte, en las variables continuas se realizó la prueba de Shapiro Wilk para determinar normalidad de las variables decidiendo realizar la prueba Levene para identificar la igualdad de varianzas, y por último, se realiza la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para identificar homogeneidad de las medianas. Todos los análisis se realizaron con el fin de identificar asociaciones empíricas y se obtuvieron con el programa estadístico R, RStudio Team (2020).

En el periodo de estudio entre los años 2016 a 2022 se revisaron 542 pacientes que fueron llevados a TCMH de los cuales se lograron obtener 31 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y tenían disponibles imágenes de resonancia magnética, su edad promedio fue de 10,7 años, siendo la mayoría masculinos con un 61,3% ($n=19$) de la población total. La enfermedad de base más prevalente en la población estudiada fue la leucemia mieloide aguda en un 48,4% ($n=15$), sin embargo, también se presentaron enfermedades no neoplásicas como talasemias, aplasias y anemia de células falciformes. En cuanto al tipo de trasplante en la mayoría de los casos fue alogénico de donante

haploidéntico en un 48,4% (n=15), cuyo origen celular fue de sangre periférica en un 64,5% (n=20). En la mayor parte de la población se realizó quimioterapia intratecal previamente (61,3%), con un régimen de condicionamiento de Busulfan en un 67,7% y uso de ciclosporina en un 93,6%.

Tabla 1: **Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y que posteriormente presentaron complicaciones neurológicas.**

Características sociodemográficas	Promedio o N (Rango o %)
Edad en años	10,71 (2 – 16)
Sexo	
Niño	19 (61,29)
Niña	12 (38,71)
Características Clínicas	N (%)
Enfermedad de base	
Leucemia Linfoide Aguda	15 (48,39)
Leucemia Mieloide Aguda	8 (25,81)
Linfoma Hodgkin	1 (3,22)
Talasemia	1 (3,22)
Aplasia congénita	1 (3,22)
Aplasia Adquirida	1 (3,22)
Síndrome Mielodisplásico	1 (3,22)
Anemia de células falciformes	1 (3,22)
IDP-LHH	2 (6,45)
Tipo de trasplante	
Autólogo	1 (3,22)
Alogénico de donante familiar idéntico	6 (19,35)
Alogénico de sangre de cordón no relacionado	9 (29,03)
Alogénico de donante haploidéntico	15 (48,39)
Origen de las células	
Sangre periférica	20 (64,52)
Medula ósea	3 (9,68)
Cordón umbilical	8 (25,81)
Quimioterapia intratecal	

<i>Si</i>	19 (61,29)
<i>No</i>	12 (38,71)
Régimen de condicionamiento utilizado	
<i>Busulfan</i>	21 (67,74)
<i>Melfalan</i>	7 (22,58)
<i>Busulfan y Melfalan</i>	1 (3,22)
<i>Ninguno</i>	2 (6,45)
Uso o mantenimiento de Ciclosporina	
<i>Si</i>	29 (93,55)
<i>No</i>	2 (6,45)

Por su parte, el tiempo de presentación de las complicaciones en la mayoría de los casos fue de más de 100 días después del trasplante (38,7%), siendo el síntoma neurológico principal la convulsión en un 32,3% y cuyo principal origen diagnóstico fue complicación inducida por el tratamiento. La mayoría de las complicaciones tuvieron una recuperación completa (48,4%), sin embargo, en un 38,71% su desenlace fue la muerte.

En cuanto a los hallazgos imagenológicos, un 67,7% presentaron anormalidad en la resonancia magnética, siendo en la mayoría de los casos lesiones diseminadas, principalmente en la región supratentorial. Respecto a los valores de ADC promedio en las lesiones principales fue de $940,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mientras el valor en las regiones contralaterales de control fue de $1250,22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, con una razón promedio de 0,76.

Tabla 2: **Complicaciones neurológicas en los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas**

Complicacion neurologica	N (%)
<i>Sintoma neurologico principal</i>	
<i>Cefalea</i>	6 (19,35)
<i>Convulsión</i>	10 (32,26)
<i>Alteración del estado de conciencia</i>	3 (9,68)
<i>Focalización neurológica</i>	2 (6,45)
<i>Alteraciones de la marcha</i>	1 (3,22)
<i>Otros</i>	9 (29,03)
<i>Tiempo de presentación posterior al trasplante</i>	

<30 días	10 (32,26)
30 – 100 días	9 (29,03)
>100 días	12 (38,71)
Etiología diagnóstico final de la complicación	
<i>Infección</i>	8 (25,81)
<i>Cerebrovascular</i>	2 (6,45)
<i>Metabólico</i>	0 (0)
<i>Inducida por el tratamiento</i>	14 (45,16)
<i>Carcinogénesis post-trasplante</i>	0 (0)
<i>Compromiso tumoral</i>	2 (6,45)
<i>Otra</i>	2 (6,45)
<i>Normal – No aplica</i>	3 (9,68)
Desenlace de la complicación	
<i>Recuperación completa</i>	15 (48,39)
<i>Secuela</i>	6 (19,35)
<i>Muerte</i>	12 (38,71)
Hallazgos en la Resonancia magnética	N (%)
<i>Normal</i>	10 (32,26)
<i>Anormal</i>	21 (67,74)
Tipo de anomalías⁻¹⁰	
<i>Lesión cortical</i>	2 (9,52)
<i>Anormalidad de sustancia gris profunda</i>	1 (4,76)
<i>Sustancia blanca</i>	4 (19,05)
<i>Dispersas inespecíficas</i>	1 (4,76)
<i>Edema citotóxico</i>	2 (9,52)
<i>Colección intra-axial</i>	2 (9,52)
<i>Colección Extra-axial</i>	2 (9,52)
<i>Ventriculomegalia</i>	1 (4,76)
<i>Dispersas patrón hematógeno</i>	2 (9,52)
<i>Realce paquimeningeo</i>	2 (9,52)
<i>Otras</i>	2 (9,52)
Localización	
<i>Supratentorial</i>	14 (70)

<i>Múltiple</i>	5 (25)
<i>Otra</i>	1 (5)
<i>Distribución</i>	
<i>Diseminada</i>	16 (80)
<i>Focal</i>	4 (20)
<i>Aproximación diagnóstica</i>	
<i>Infeciosa</i>	5 (16,13)
<i>Cerebrovascular</i>	4 (12,90)
<i>Inducida por tratamiento</i>	4 (12,90)
<i>Compromiso tumoral</i>	1 (3,22)
<i>Otra</i>	2 (6,45)
<i>No conclusivo</i>	6 (19,35)
<i>Normal</i>	9 (29,03)
ADC	Promedio (Rango)
<i>Intensidad de señal de ADC de lesión principal</i>	940,72 (540,53 – 1653,57)
<i>Intensidad de la lesión contralateral</i>	1250,22 (1168,33 – 1352,37)
<i>Razón (ADC principal/ ADC contralateral)</i>	0,76 (0,39 – 1,34)

Se realizó un análisis bivariado entre las características clínicas y las características de las complicaciones neurológicas, encontrando una concordancia entre la etiología del diagnóstico de la complicación y los hallazgos en la resonancia magnética al presentar una significancia estadística con un p-Valor de 0,0323 y de 0,0157 en la prueba de Chi cuadrado y de Fisher, respectivamente. Así como una fuerza de asociación grande de 0,7 (Tabla 3). Por otra parte, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de régimen de condicionamiento utilizado en los niños con los desenlaces de las complicaciones al tener un p-Valor de 0,0414 y 0,0190 en la prueba de Chi cuadrado y de Fisher, respectivamente, con una fuerza de asociación mediana de 0,46. Sin embargo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la enfermedad de base versus la etiología del diagnóstico de la complicación y el tiempo de presentación, o entre el tipo de trasplante versus la etiología del diagnóstico y sus desenlaces, relaciones que también fueron estudiadas.

Tabla 3: **Análisis bivariado variables categóricas de las características clínicas y complicaciones de los pacientes sometidos a TCMH**

	Complicacion neurologica					
Características Clínicas	Aproximación diagnóstica en la Resonancia magnética					
Etiología diagnóstica final de la complicación	Si (%)	No (%)	Chi-Squared test – P valor	Fisher test – P valor	Valor Cramer	
<i>Infección</i>	7 (22,58)	1 (3,22)	0,03233	0,01572	0,703	
<i>Cerebrovascular</i>	2 (6,50)	0 (0)				
<i>Metabólico</i>	0 (0)	0 (0)				
<i>Inducida por el tratamiento</i>	11 (35,48)	3 (9,68)				
<i>Carcinogénesis post-trasplante</i>	0 (0)	0 (0)				
<i>Compromiso tumoral</i>	1 (3,22)	1 (3,22)				
<i>Otra</i>	1 (3,22)	1 (3,22)				
<i>Normal – No aplica</i>	0 (0)	3 (9,68)				
	Desenlace de la complicación					
Régimen de condic ionamiento utilizado	Recuperación (%)	Secuela (%)	Muerte (%)	Chi-Squared test – P valor	Fisher test – P valor	Valor Cramer
<i>Busulfan</i>	13 (41,93)	3 (9,68)	5 (16,13)	0,04146	0,01901	0,46
<i>Melfalan</i>	1 (3,22)	0 (0)	6 (19,35)			
<i>Busulfan y Melfalan</i>	0 (0)	0 (0)	1 (3,22)			
<i>Ninguno</i>	1 (3,22)	1 (3,22)	0 (0)			

En cuanto al análisis bivariado entre las complicaciones neurológicas y los hallazgos imagenológicos en la resonancia magnética se encontró diferencias estadísticamente significativas en las varianzas de la intensidad de ADC la lesión principal, control contralateral y su razón versus la etiología del diagnóstico con un p-valor <0,05, sin embargo, frente al desenlace de la complicación no se encontraron diferencias. Para finalizar se realizó la prueba Kruskal-Wallis identificando que si hay diferencias significativas entre las medianas del valor de ADC de la lesión principal y su razón versus el desenlace de la complicación con un p=0,0468 en ambas relaciones.

Tabla 4: **Análisis bivariado complicaciones y hallazgos imagenológicos de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas**

Hallazgos en la Resonancia magnética	Prueba Shapiro wilk -P valor	Etiología del diagnóstico	Promedio	Desviación estándar	Levene test - P valor	Kruskal-Wallis test – P valor
<i>Intensidad de señal ADC de la lesión principal</i>	0,09072	Infección	792,53	215,51	0,03761	0,1989
		Cerebrovascular	1593	85,66		
		Inducida por el tratamiento	832,05	NA		
		Compromiso tumoral	634	NA		
<i>Intensidad de señal ADC del control contralateral</i>	0,07882	Infección	1275,47	75,70	0,008265	0,3724
		Cerebrovascular	1219,93	16,41		
		Inducida por el tratamiento	1241,16	NA		
		Compromiso tumoral	1168,33	NA		
<i>Razón (ADC principal/ ADC contralateral)</i>	0,09582	Infección	0,62	0,17	0,03856	0,1989
		Cerebrovascular	1,31	0,05		
		Inducida por el tratamiento	0,67	NA		

		Compromiso tumoral	0,54	NA		
<i>Hallazgos en la Resonancia magnética</i>	Prueba Shapiro wilk -P valor	Desenlace de la complicación	Promedio	Desviación estándar	Levene test - P valor	Kruskal-Wallis test – P valor
<i>Intensidad de señal ADC de la lesión principal</i>	0,09072	Recuperación completa	1593	85,66	0,9553	0,0468
		Secuela	936,46	124,21		
		Muerte	682,38	162,20		
<i>Intensidad de señal ADC del control contralateral</i>	0,07882	Recuperación completa	1219,93	16,41	0,377	0,7002
		Secuela	1264,02	68,01		
		Muerte	1254,05	85,69		
<i>Razón (ADC principal/ ADC contralateral)</i>	0,09582	Recuperación completa	1,31	0,05	0,6	0,0468
		Secuela	0,74	0,07		
		Muerte	0,55	0,14		

Por lo anterior, llama la atención la relación identificada entre el promedio de valor de ADC en la lesión principal frente a los desenlaces de las complicaciones neurológicas que presentaron los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, se observa en el BoxPlot (Imagen 1), que aquellos paciente con recuperación completa presentaron intensidad de señal de ADC superiores a 1400, los pacientes con secuelas presentaron un ADC promedio aproximadamente entre 900 y 1000, mientras los pacientes cuyo desenlace fue la muerte el rango del valor de ADC de la lesión principal fue entre 650 y 700 con dos valores atípicos que se encuentran fuera del límite superior e inferior.

Así como en la relación entre la razón de la intensidad de ADC frente a los desenlaces de los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas en quienes se observa en el BoxPlot (Imagen 2) una diferencia en sus medianas al ser de 1,4 en el grupo de recuperación completa, en el grupo que presento secuelas su mediana fue de 0,75,

mientras el valor mediano del grupo de desenlace muerte fue de aproximadamente 0,55, presentando en este último grupo un valor atípico con un valor mayor al límite superior.

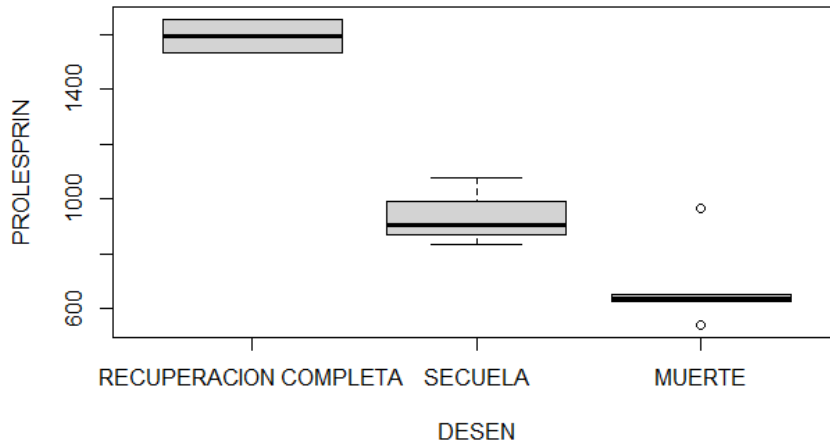


Figura 5-1: BoxPlot promedio de la intensidad ADC en la lesión principal frente a los desenlaces de los pacientes sometidos a TCMH.

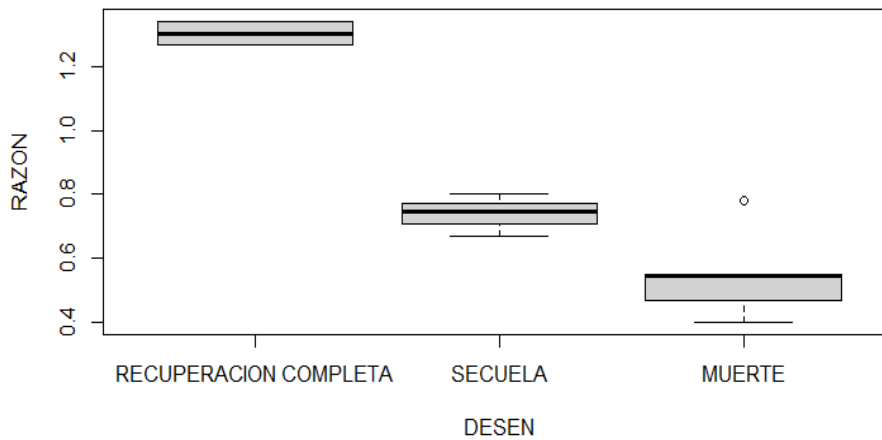


Figura 5-2: BoxPlot Razón de ADC en los desenlaces de los pacientes sometidos a TCMH.

5.1.1 Caracterización en imágenes:

Según las diferentes fases en las que se presentaron las complicaciones se encontraron con hallazgos anormales en la resonancia magnética:

- **Fase pre-injerto 0-30 días:** En este periodo se presentaron 10 eventos de complicación neurológica:
 - Infecciosas (2)
 - Parasitarias: 1 paciente presentó infección por toxoplasma confirmada por PCR de líquido cefalorraquídeo (Fig. 5-3).
 - Virales: 1 paciente presentó encefalitis mixta por CMV y HHV-6, con positividad en FilmArray de LCR. 1 paciente presentó encefalitis por HHV-6 (Fig. 5-4).
 - Cerebrovasculares (2):
 - El mismo paciente de la infección por HHV-6, presentó hallazgos mixtos con PRES.
 - 1 paciente presentó un hematoma subdural asociado a trombocitopenia y coagulopatía.
 - Inducida por medicamentos (1)
 - 1 paciente presentó signos de toxicidad por medicamentos con lesiones inespecíficas de sustancia blanca (Fig: 5-5).
 - Otros: (5)
 - Los restantes no presentaron anomalías en las imágenes, y las complicaciones se asociaron con diagnósticos de: Neuritis óptica, retraso del neurodesarrollo, hiponatremia, alteración transitoria de la agudeza visual, ventriculomegalia por atrofia, parestesias en miembros inferiores (neuropatía periférica).
- **Fase post injerto temprana 30-100 días:** En este periodo se presentaron 9 eventos de complicación neurológica:
 - Infecciosas (3)

- Virales: 2 pacientes presentaron encefalitis por HHV-6, con positividad en FilmArray de LCR (Fig. 5-6 y 5-7). 1 paciente presentó encefalitis por CMV con elevación de antígenos.
 - Cerebrovasculares (2):
 - 1 paciente presentó evento de PRES confirmado por resolución de las lesiones en estudio de control (Fig. 5-8).
 - 1 paciente presentó una hemorragia subaracnoidea relacionada con un aneurisma roto de segmento A3 de la ACA, asociada a una crisis hipertensiva. (Fig. 5-9)
 - Inducida por medicamentos (2)
 - 1 paciente presentó signos de toxicidad por medicamentos con lesiones inespecíficas de sustancia blanca y 1 con lesiones microhemorrágicas en el cuerpo calloso, asociadas a ciclosporina (Fig: 5-10).
 - Otros: (2)
 - Los restantes no presentaron anomalías en las imágenes, y las complicaciones se asociaron con diagnósticos de: Choque séptico y delirium metabólico.
- **Fase post-injerto tardía >100 días:** En este periodo se presentaron 12 eventos de complicación neurológica:
 - Infecciosas (1)
 - Fúngica: 1 paciente presentó infección por aspergilosis confirmada con estudio de LCR y antígenos seriados de galactomanano. (Fig. 5-11).
 - Cerebrovasculares (1):
 - 1 paciente presentó un evento de PRES confirmado por resolución de las lesiones en resonancia de control.
 - Tumores (3):
 - 1 paciente presentó una masa de la región pineal con evidencia de recaída de LMA de base por estudio de LCR (Fig: 5-12). 1 paciente no presentó anomalías de la RM pero se atribuyó la sintomatología neurológica a evidencia en LCR de recaída tumoral

de su LLA de base. 1 paciente presentó un síndrome extrapiramidal y compromiso cortical laminar difuso de apariencia isquémica que fue atribuido como diferencial entre compromiso tumoral por su Linfocitosis hemofagocítica o compromiso de angiitis por EICH (Fig. 5-13).

- Otros: (8)
 - Los restantes no presentaron anomalías en las imágenes, y las complicaciones se asociaron con diagnósticos de: Eventos convulsivos paroxísticos, EICH ocular, cefaleas con resolución posterior de sintomatología, TDAH y retraso del neurodesarrollo, neuritis óptica y neuropatía periférica por Vincristina.

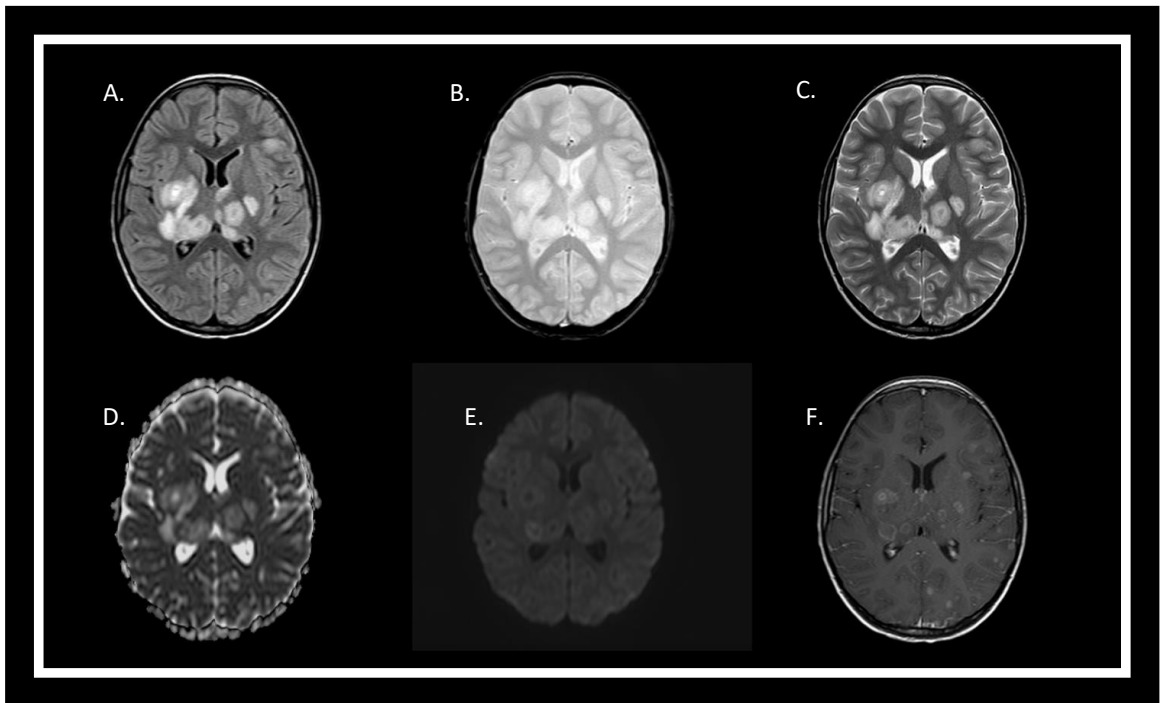


Figura 5-3: Masculino de 8 años con antecedente de LLA. Toxoplasmosis cerebral.

A. FLAIR: Lesiones hiperintensas pseudonodulares múltiples bilaterales con predominio en sustancia gris profunda y núcleos de la base. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en las lesiones. **C. T2:** Alta señal con un halo más hipointenso en las lesiones. **D. ADC:** Baja señal heterogénea en varias de las lesiones con restricción a la difusión por **E. DWI:** con alta señal, de predominio periférico. **F. T1 C+:** Realce predominantemente en anillo de las lesiones.

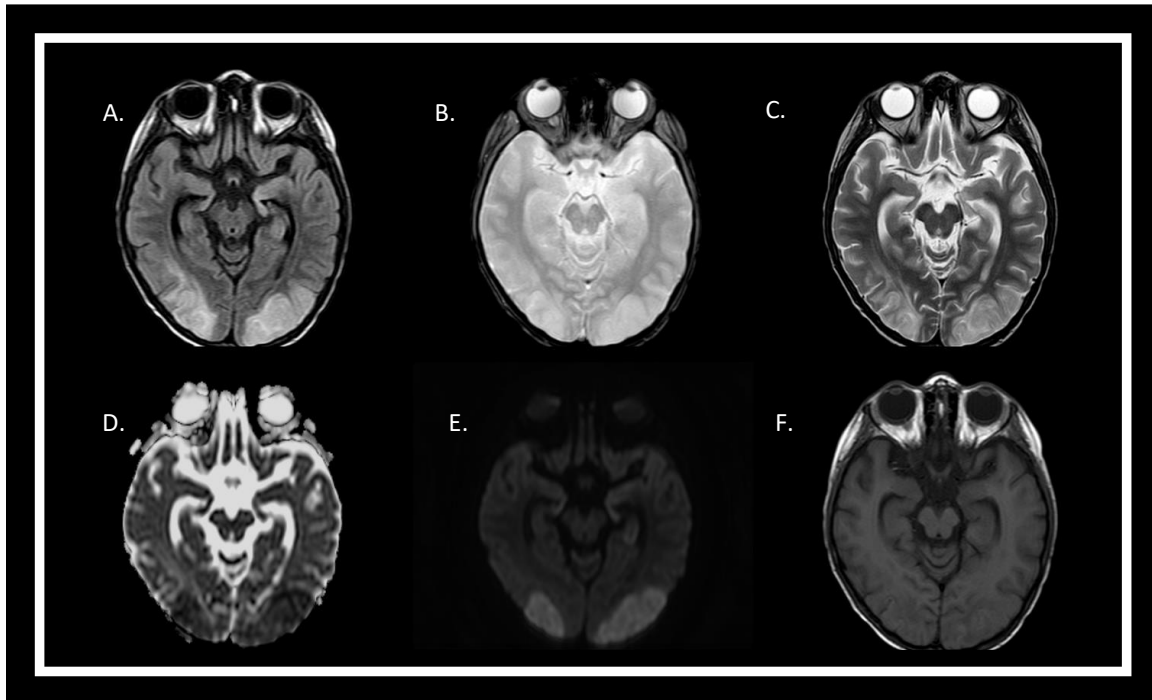


Figura 5-4: Femenina de 7 años con antecedente de LLA. Encefalitis por HHV 6 y PRES concomitante.

A. FLAIR: Alta señal corticosubcortical, predominantemente en sustancia blanca en regiones occipitales y en región límbica. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en las lesiones. **C. T2:** Alta señal corticosubcortical, predominantemente en sustancia blanca. **D. ADC:** Baja señal corticosubcortical las lesiones occipitales y de la región límbica con restricción a la difusión por **E. DWI b1000:** con alta señal corticosubcortical occipital posterior, por edema citotóxico, también en la región límbica. **F. T1:** Lesiones isointensas al parénquima.

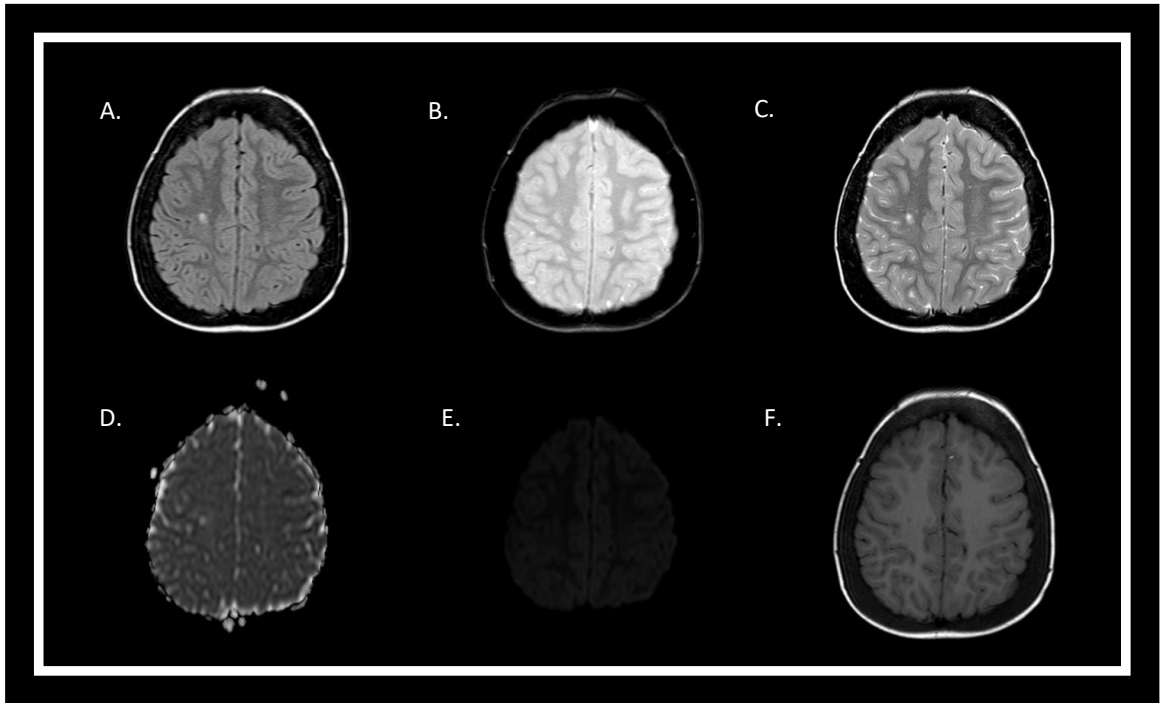


Figura 5-5: Femenina de 8 años con antecedente de Talasemia. Toxicidad por medicamentos.

A. FLAIR: Lesiones de alta señal en sustancia blanca profunda supratentorial. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en las lesiones. **C. T2:** Hiperintensidad de las mismas lesiones en FLAIR. **D. ADC:** Las lesiones no presentan restricción a la difusión **E. DWI b-1000:** normal. **F. T1:** Las lesiones son hipointensas en T1 demostrando consolidación del daño estructural. Probable fenómeno gliótico.

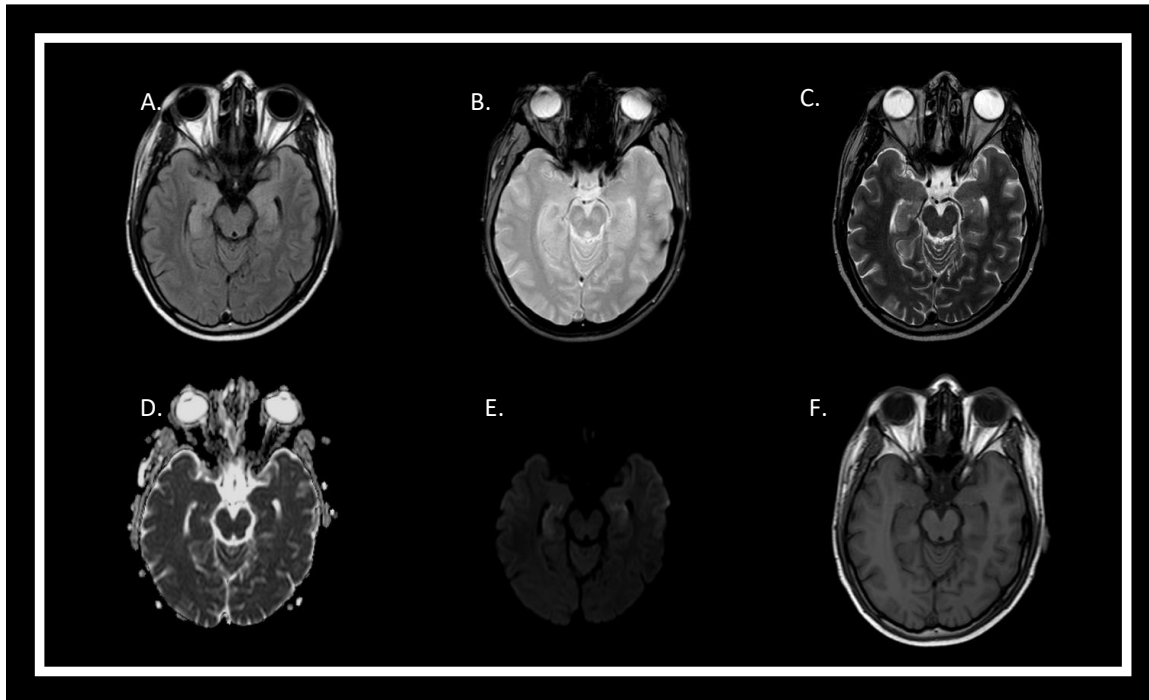


Figura 5-6: Masculino de 16 años con antecedente de aplasia medular congénita. Encefalitis por HHV 6.

A. FLAIR: Alta señal en los hipocampos bilaterales, del aspecto anterior. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en las lesiones. **C. T2:** Hiperintensidad de ambos hipocampos. **D. ADC:** Baja señal en las regiones corticales de los hipocampos con restricción a la difusión por **E. DWI b-1000:** con alta señal corticosubcortical límbica. **F. T1:** Lesiones hipointensas al parénquima.

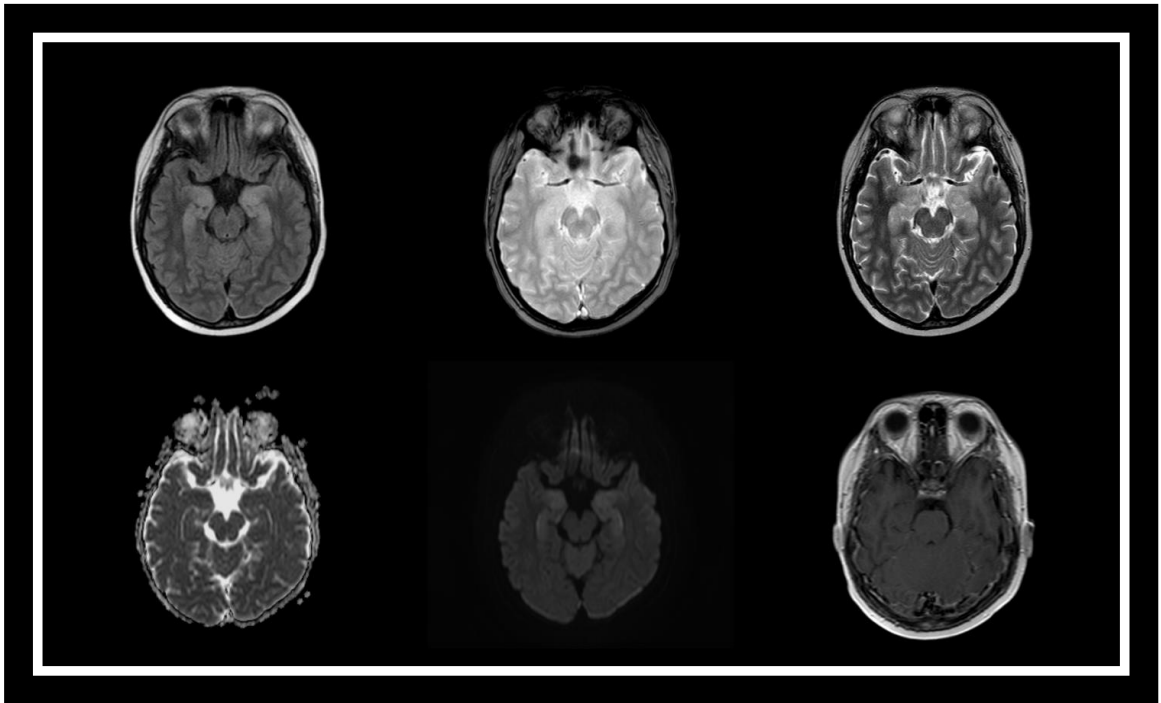


Figura 5-7: Femenina de 9 años con antecedente de LLA. Encefalitis por HHV 6.

A. FLAIR: Alta señal en los hipocampos bilaterales, del aspecto anterior. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en las lesiones. **C. T2:** Hiperintensidad de ambos hipocampos. **D. ADC:** Baja señal en las regiones corticales de los hipocampos con restricción a la difusión por **E. DWI b-1000:** con alta señal corticosubcortical límbica. **F. T1:** Lesiones hipointensas al parénquima.

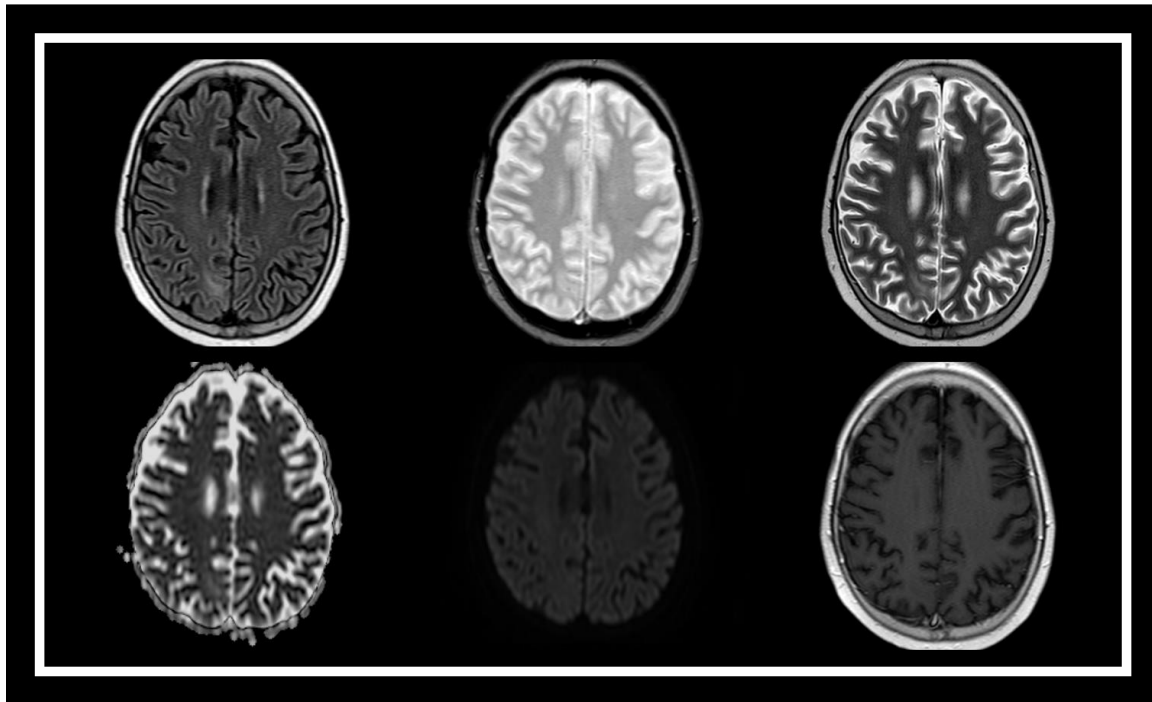


Figura 5-8: Masculino de 15 años con antecedente de LLA. Encefalopatía posterior reversible PRES.

A. FLAIR: Áreas hiperintensas de distribución subcortical parieto-occipital derecha, precuña y cuña derecha. **B. T2 GRE:** focos de sangrado crónicos puntiformes por baja señal **C. T2:** Hiperintensidad subcortical de las mismas lesiones en FLAIR. **D. ADC:** Alta señal de las lesiones de sustancia blanca con facilitación de la difusión por **E. DWI b-1000:** con alta señal de efecto T2. **F. T1:** Las lesiones son tenuemente hipointensas al parénquima. / En control de imágenes 1 mes después (No mostradas) Presentaba resolución de las lesiones.

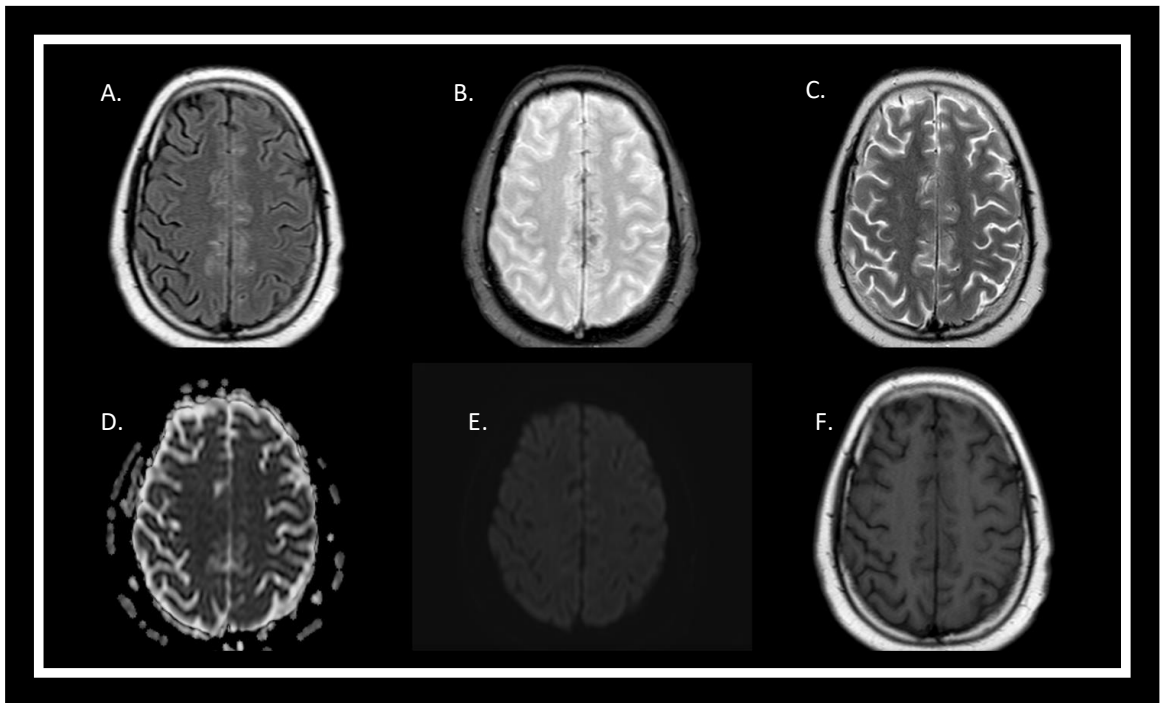


Figura 5-9: Masculino de 14 años con antecedente de aplasia medular adquirida. Hemorragia subaracnoidea interhemisférica por ruptura de aneurisma de A3 (No se cuenta con imágenes de angiografía).

A. FLAIR: Áreas de hiperintensidad corticosubcortical parasagitales bilaterales, en regiones interhemisféricas. **B. T2 GRE:** focos hipointensos corticales consistentes con las áreas de hemorragia subaracnoidea. **C. T2:** Hiperintensidad corticosubcortical de las mismas lesiones en FLAIR. **D y E. ADC y DWI b-1000:** Sin restricción a la difusión de las áreas de sangrado. **F. T1:** El área lineal de sangrado es levemente hipointensa.

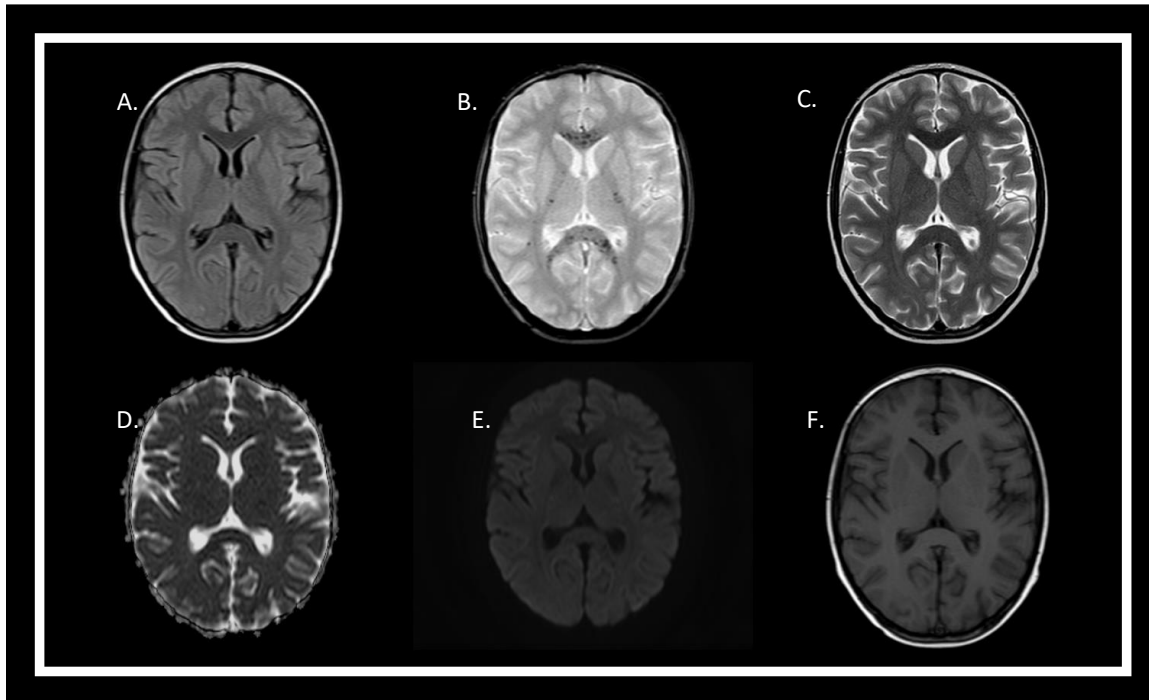


Figura 5-10: Masculino de 12 años con antecedente de LMA. Hemorragias del cuerpo calloso asociadas a Ciclosporina.

A. FLAIR: Normal, las lesiones microhemorrágicas no tienen representación. **B. T2 GRE:** Múltiples focos puntiformes de baja señal principalmente en rodilla y esplenio del cuerpo calloso y en brazo posterior de la capsula interna. **C. T2:** Normal **D y E. ADC y DWI b-1000:** Normales, sin restricción a la difusión de las lesiones. **F. T1:** Isointensas, normalizadas por cronicidad de los focos microhemorrágicos.

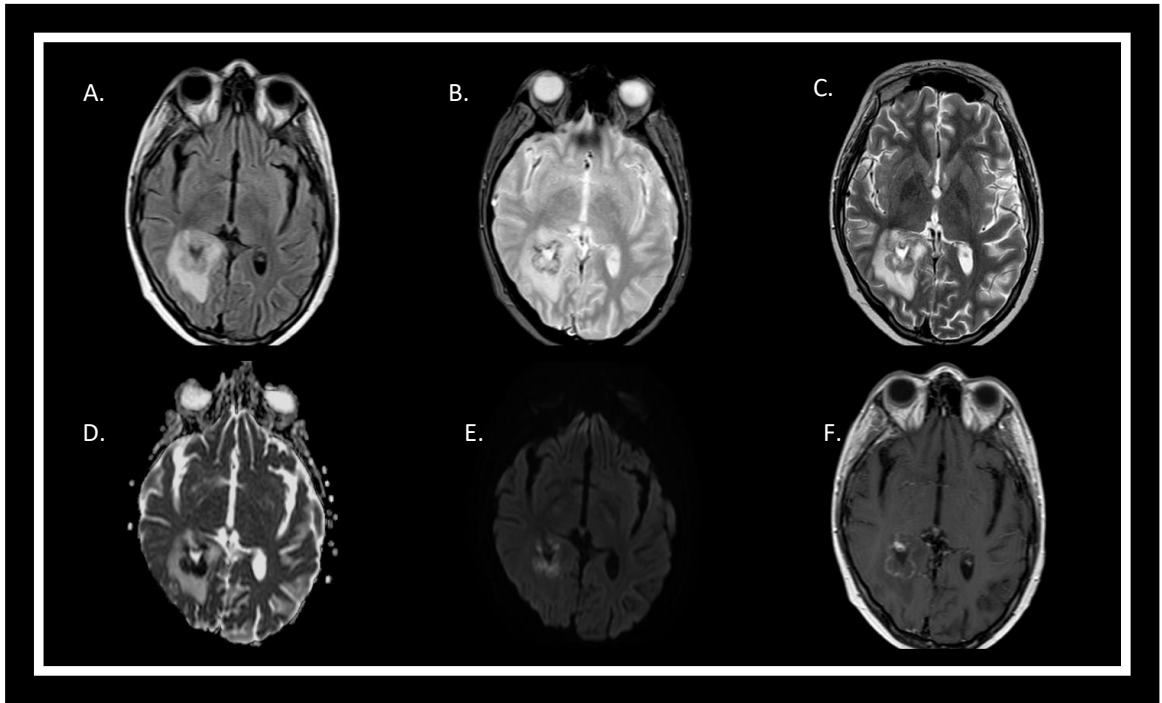


Figura 5-11: Masculino de 16 años con antecedente de LLA. Aspergilosis angioinvasiva. **A. FLAIR:** Lesión periventricular posterior derecha con hiperintensidad periférica principalmente de sustancia blanca por edema vasogénico. **B. T2 GRE:** Anillo hipointenso por fenómeno angioinvasivo característico de abscesos micóticos. **C. T2:** Lesión principal hipo-isointensa con un halo hiperintenso de edema. **D y E. ADC y DWI b-1000:** Restricción marcada a la difusión de la lesión principal periventricular con valores bajos de ADC. **F. T1:** Isointensas con un halo hemorrágico hiperintenso correspondiente a los mismos focos del T2 GRE.

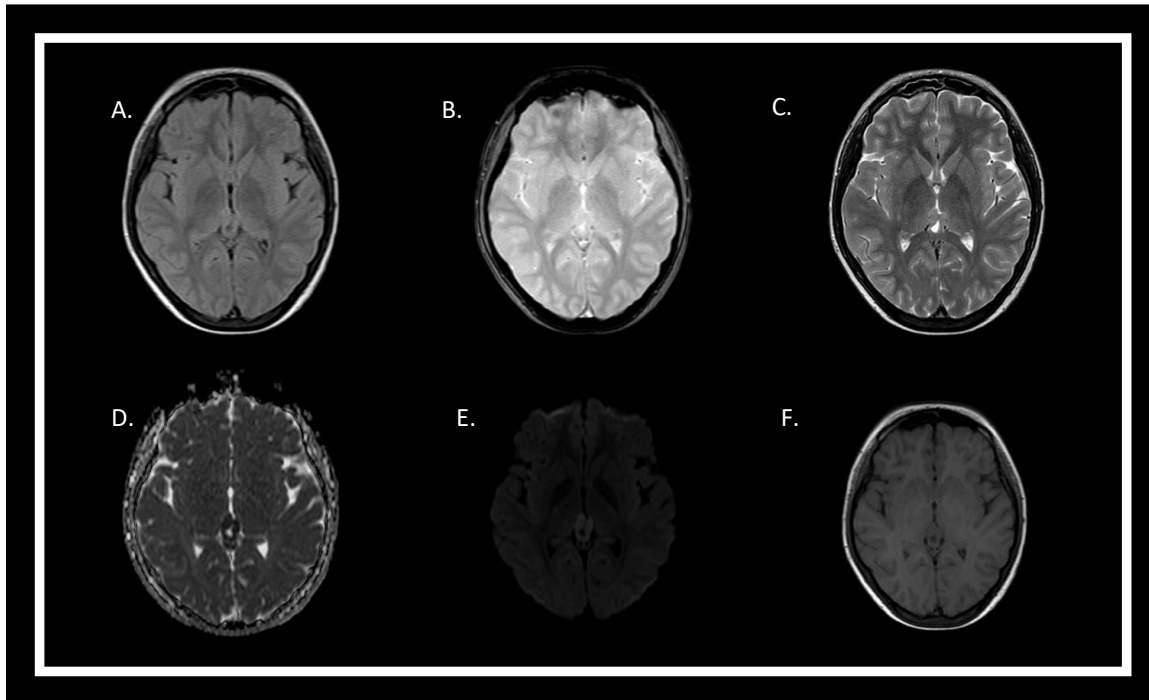


Figura 5-12: Femenina de 15 años con antecedente de LMA. Infiltración en pineal por recaída tumoral.

A. FLAIR: Señal intermedia de una lesión pseudonodular de la región pineal. **B. T2 GRE:** No se demuestran focos hemorrágicos en la lesión. **C. T2:** de señal intermedia heterogénea. **D. ADC:** Hipointensidad de la lesión nodular pineal. con restricción a la difusión por **E. DWI b-1000:** con alta señal generalizada. **F. T1:** Lesión isointensa al parénquima.

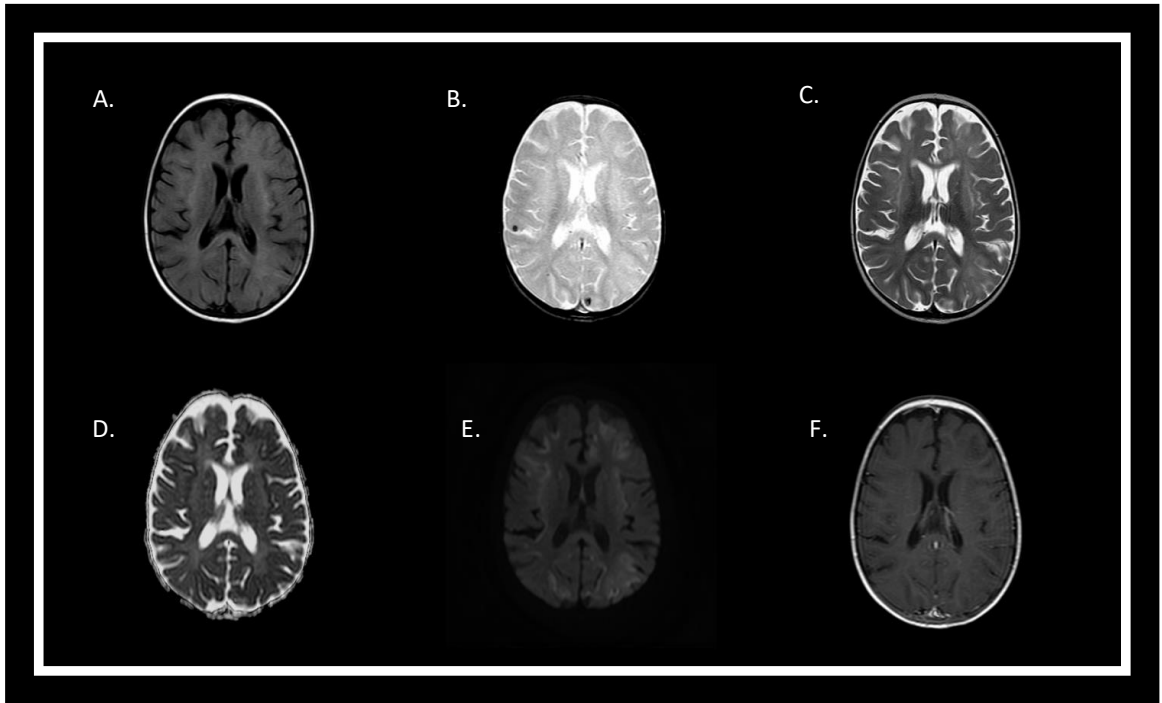


Figura 5-13: Femenina de 7 años con antecedente de Linfocitosis hemofagocítica, sospecha de angeítis por EICH.

A. FLAIR: Múltiples lesiones con aumento de intensidad de señal subcortical difusa **B. T2 GRE:** focos de depósito de hemosiderina corticales y subcorticales de baja intensidad de señal. **C. T2:** Hiperintensidad subcortical igual que en FLAIR **D. ADC:** Hipointensidad de distribución cortical de patrón giriforme con restricción a la difusión. **E. DWI b-1000:** con alta señal corticosubcortical por efecto T2 de las regiones de sustancia blanca y verdadera restricción a la difusión de las regiones corticales. **F. T1+C:** las lesiones no presentan realce significativo.

5.2 Discusión

En esta serie se recolectaron un total de 40 pacientes con complicaciones neurológicas y que fueron sometidos a TCMH, 31 con criterios de inclusión completos para los parámetros de este estudio, de un total de 542 pacientes, representando un 7% del total. Sin embargo, es una medida subestimada teniendo en cuenta la limitación para la consecución de las imágenes en todos los pacientes por lo que no representa completamente la proporción de pacientes con complicaciones neurológicas. La prevalencia oscila en los diferentes estudios entre 11-59% en series de pacientes adultos, con hasta 90% de evidencia de compromiso de sistema nervioso central en necropsias [1]. En algunas de las series pediátricas, se entiende que la prevalencia de las CN es menor; En una serie de Azik de 2014 de 89 pacientes de TCMH, 11 presentaron complicaciones, un 12%[71]. Otra serie de 2005 presentó una prevalencia de 13% [72] y una serie de Uckan de 2005 con 10% [6]. Notando una tendencia a la prevalencia del límite inferior del rango promedio de 11-59% referido en la mayoría de la literatura, sugiriendo que, en principio, son menos prevalentes las CN en la población pediátrica. Algunos otros estudios reportan prevalencias entre 13-24% [21, 40, 73]

La edad de aparición de las complicaciones es muy variable entre las diferentes series, con tendencia a reportarlas en menores de 10 años. Una serie más reciente de 2021 de Shin et al. [1] tienen una media de 7.6 años con la LLA como la enfermedad de base más prevalente. En nuestra serie la media de edad fue de 10.7 años. Similar a la serie de Uckan de 2005 con un promedio de 11 años[6]. En esa misma serie, la enfermedad de base más prevalente fue la LMA con 5 pacientes. En nuestros hallazgos, la enfermedad más prevalente fue la LLA. En general, consistente con la literatura en donde por su mayor frecuencia, las enfermedades neoplásicas hematológicas son la enfermedad subyacente más presente en las CN.

Para el tipo de trasplante, la mayor morbilidad se asocia a los trasplantes alogénicos haploidenticos, por mayor incidencia de EICH y mayor necesidad de administración de fármacos con neurotoxicidad en mayores dosis [40, 74]. Consistente con nuestra serie donde el mayor número de complicaciones se presentó en pacientes que recibieron TCMH de donante haploidentico con un 48,4%. Para las otras series, en Shin et al fue de un 45,1%[1] y para Uckan et al fue de 36,3%[6].

El origen de las células en nuestra serie no tuvo asociación significativa con las complicaciones.

En la literatura se presume un mayor número de complicaciones para los pacientes llevados a régimen mieloablatoivo y uso en general de busulfan[75]. En nuestro estudio existe una fuerza de asociación media de 0.47 estadísticamente significativa entre el uso de los agentes alquilantes y el desenlace neurológico de las complicaciones. Sin embargo, teniendo en cuenta que el HOMI es centro de referencia oncohematológico pediátrico, solo contamos con un caso sin uso de agentes alquilantes por lo que podría atribuirse a sesgo de selección y subdiagnóstico por la disponibilidad de imágenes limitada.

El uso de ciclosporina no se pudo asociar al desarrollo de complicaciones, pues se encontró su uso en el 93% de los pacientes, siendo el pilar de la profilaxis para la EICH, se administra con mucha frecuencia, sin lograr establecer una asociación con alguna de las etiologías específicas, como los casos de PRES registrados. En una de las series, de 21 casos de toxicidad inducida por medicamentos, 9 fueron atribuibles a la administración de ciclosporina [76]. En nuestra serie, uno de los casos de un paciente masculino de 12 años con LMA, presentó lesiones hemorrágicas puntiformes del cuerpo caloso, atribuibles a la ciclosporina.

El síntoma neurológico más frecuente fue el síndrome convulsivo con 32,2%, que es esperable teniendo en cuenta que es la manifestación principal de la toxicidad neurológica en busulfan[16, 19], que no permite descartar una sobreposición de etiologías, o la hipótesis de los fármacos mieloablativos y demás profilaxis como facilitadores de las complicaciones, teniendo en cuenta que el grupo de complicaciones con más frecuentes fueron también las inducidas por tratamiento con 35,4%.

En nuestra serie los tipos de complicación más frecuentes fueron la inducida por tratamiento con 35,4%, seguido de las infecciosas con 25,8% y luego las cerebrovasculares con 12,9%. Como se planteó al inicio del estudio, se encuentran en la literatura grandes series que estudian los diferentes tipos de complicaciones, pero muy pocas se centran en el paciente pediátrico. En la serie de Shin et al [1] que es solo de pacientes pediátricos, las complicaciones fueron asociadas a tratamiento en un 64,7%,

infecciosas en 27,5% y por compromiso tumoral en un 7,8% versus un 6,4% en nuestra serie.

Al comparar el diagnóstico final clínico de la complicación neurológica con la aproximación diagnóstica hecha por imágenes de resonancia magnética, se obtuvo una asociación grande significativa de >0.7 (Tabla 3), reforzando el valor de la neuroimagen para la adecuada caracterización de la etiología de las complicaciones.

La mayoría de los hallazgos tenían localización supratentorial, siendo lesiones de distribución difusa y múltiple lo más frecuente, consistente con la prevalencia principal de las complicaciones asociadas a tratamiento y las infecciosas que tienen presentaciones principalmente difusas.

Por su parte, el tiempo de presentación de las complicaciones en la mayoría de los casos fue en el grupo post-injerto tardío de > 100 días después del trasplante 38,7%, con 32,2% para la fase pre-injerto <30 días y 29.1% para la post injerto temprana entre 30-100 días. Esto es consistente con lo reportado en la literatura donde se presume que 2/3 de las complicaciones se presentan en los primeros 100 días[77].

La mayoría de las complicaciones tuvieron una recuperación completa 48,4%. Sin embargo, en un 38,71% se dio un desenlace de mortalidad global, al comparar con otras series, en general se acepta que en 10-15% de los casos, la complicación neurológica es causa directa de la muerte [6] aunque lo más frecuente es que sea un factor contribuyente o complicación de la condición que lleva al fallecimiento.

Las características específicas en RM de las distintas etiologías encontradas fueron en su mayoría las esperadas: Como la hiperintensidad en DWI y FLAIR de las regiones límbicas en la encefalitis por HHV-6, las lesiones de distribución hematogena con focos de hemorragia en secuencias GRE y restricción a la difusión en anillo de la aspergilosis, las lesiones nucleobasales con diferentes realces por actividad variable para toxoplasmosis, y la leucoencefalopatía de predominio posterior del PRES con algunas variantes que se presentaron atípicas pero cumplieron el criterio diagnóstico de desaparecer en los estudios de imagen de control [3].

La EICH propiamente del sistema nervioso central es una entidad rara con unos 40 casos reportados en literatura, pocos con confirmación histológica [78]. Tiene una amplia variedad de presentaciones imagenológicas al tener componentes desmielinizantes, cerebrovasculares y de encefalitis inmunomediada, condicionando que no siempre corresponda a una entidad propia, sino que facilita el desarrollo de las demás complicaciones ya definidas. Por esto, es un diagnóstico que como criterio requiere descartar otras causas primero. En nuestra serie se presentó el caso de una niña de 7 años con enfermedad de base de Linfocitosis hemofagocítica llevada a TCMH por inmunodeficiencia. Las lesiones presentaban un patrón giriforme difuso de restricción a la difusión en DWI y ADC que fue interpretado como una posible angéitís por EICH,

Se planteo realizar una medida de los valores de ADC de las lesiones principales bajo el concepto de que las lesiones que demuestren restricción a la difusión profunda se correlacionan con una afectación más extensa del parénquima cerebral, extrapolando el concepto utilizado en la valoración de tumores[12, 79]. En nuestra serie se encontró una asociación significativa entre los bajos niveles de ADC y el desenlace de mortalidad.

Generalmente en los estudios que se realizan para objetivar los valores de ADC y establecer asociaciones, estos son tomados en estaciones postproceso de las que se presupone mayor fiabilidad y un mejor software para el aislamiento de los pixeles de interés en las medidas de los ROI. Sin embargo, dado que el propósito es plantear herramientas que se puedan usar con facilidad en la práctica diaria, una estación postproceso dedicada no es usual ni práctica en la mayoría de los sitios de trabajo. Es por esto que en algunos estudios se concluye que si hay buena ejecución, no hay diferencias tan grandes ni significativas para efectos prácticos entre las medidas de valores de ADC realizadas en una estación dedicada a las realizadas en un sistema PACS convencional como se hizo en nuestra serie [70]. Teniendo en cuenta la variabilidad de la intensidad de señal del valor de DWI dada la naturaleza multiparamétrica en las diferentes características de cada secuencia de la RM, se propuso comparar la medida con un control de parénquima cerebral sano contralateral o de una estructura equivalente, obteniendo una medida de razón que también tuvo una asociación significativa con el desenlace de mortalidad. Este es un punto para desarrollar en investigaciones futuras, pues el advenimiento de las aplicaciones de la inteligencia artificial y de la radiogenómica, involucran cada vez más estos parámetros como medidas objetivas que permiten establecer características propias de algunas entidades para

diagnóstico y pueden utilizarse como medidas de pronóstico en los desenlaces de las complicaciones neurológicas[79].

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

- Las complicaciones neurológicas en los pacientes pediátricos llevados a TCMH en el HOMI tienen características clínicas y demográficas concordantes en su mayoría respecto a lo encontrado en la literatura disponible con factores de riesgo similares en tipo de trasplante y complicaciones más frecuentes, sin encontrar alguna asociación diferente a lo reportado en la literatura en las series tanto pediátricas como de adultos, a pesar de las limitaciones y probable subdiagnóstico en esta serie.
- Se estableció en el presente estudio una concordancia con fuerza de asociación significativa entre el diagnóstico clínico y la aproximación diagnóstica por RM, lo que soporta la importancia de la neuroimagen en la valoración de estos pacientes, teniendo en cuenta que existen varios patrones típicos para varias entidades y algunas como el PRES que tienen un criterio diagnóstico imagenológico.
- La medida de los valores en ADC de las lesiones más representativas en las diferentes complicaciones, puede componer una medida objetiva y eventualmente reproducible para el desarrollo de una herramienta tipo escala de severidad que pueda asociarse al pronóstico neurológico y de mortalidad de los pacientes con TCMH y complicaciones neurológicas.

6.2 Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas económicas provenientes del sector público, sector comercial, ni entidades sin ánimo de lucro.

6.3 Limitaciones

Por la naturaleza retrospectiva del estudio, la principal limitación fue la consecución de las imágenes de resonancia magnética. Aun así, se logró la recolección de 31 pacientes teniendo en cuenta que la Fundación Hospital de la Misericordia es un centro de referencia a nivel nacional para oncohematología y trasplante de progenitores hematopoyéticos. Esto puede condicionar un sesgo por selección y subdiagnóstico de las diferentes patologías y etiologías de las complicaciones neurológicas.

6.4 Recomendaciones

Es interesante poder establecer asociaciones entre variables imagenológicas, clínicas y desenlaces. En el contexto del uso cada vez más frecuente de aplicaciones de inteligencia artificial, estas aproximaciones de valores cuantitativos en las adquisiciones de las imágenes y su relación con el comportamiento y diagnóstico de diferentes etiologías, puede facilitar el establecimiento de herramientas de uso diario que puedan predecir desenlaces de morbimortalidad en los pacientes, por lo que se alienta el desarrollo de estudios multicéntricos e incluso prospectivos que puedan concluir en el desarrollo de escalas pronósticas que en un final puedan ayudar a tomar conductas clínicas, siendo este uno de los propósitos principales de las imágenes diagnósticas.

7.Anexo A: Adquisición de ROIs en los mapas de ADC.

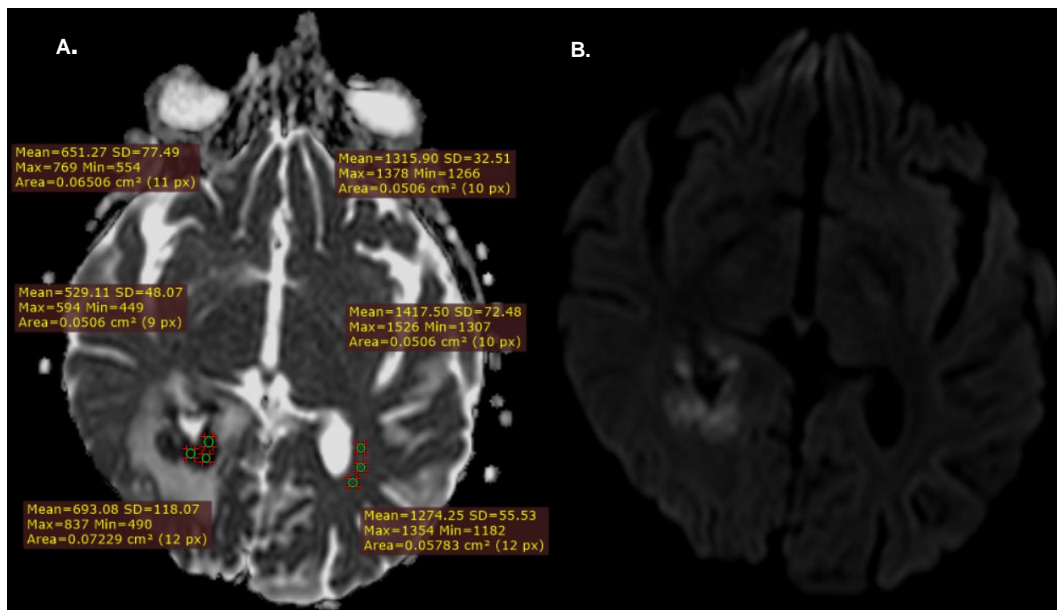


Figura 7-1: Masculino 16 años, Aspergilosis angioinvasiva. LLA.

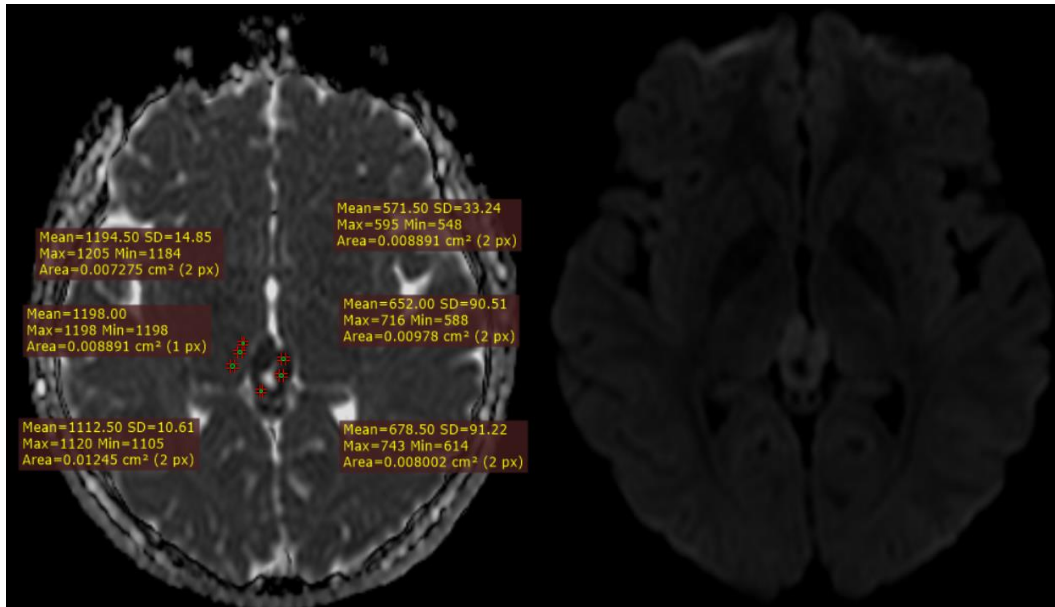


Figura 7-2: Femenina de 15 años. Recaída pineal por enfermedad de base LMA.

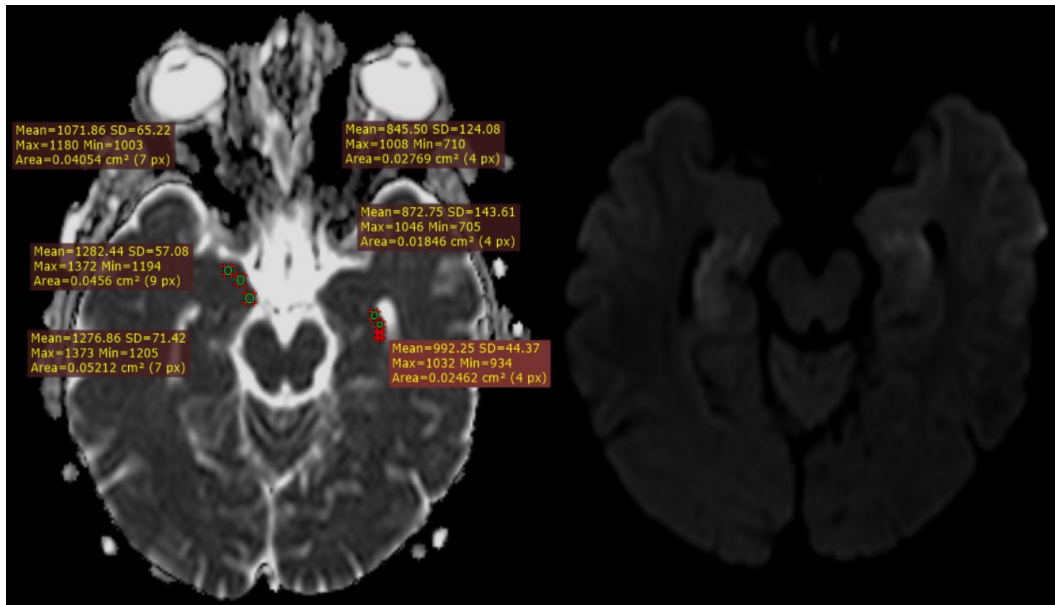


Figura 7-3: Masculino de 16 años. Encefalitis viral por HHV-6. Enfermedad de base aplasia medular congénita.

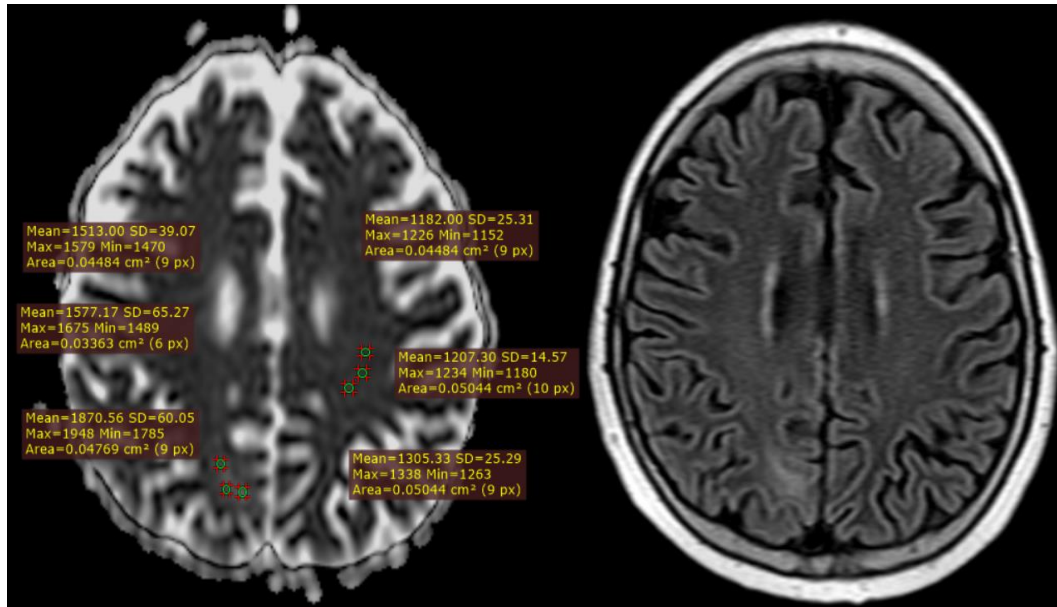


Figura 7-4: Masculino de 15 años. PRES con enfermedad de base LLA.

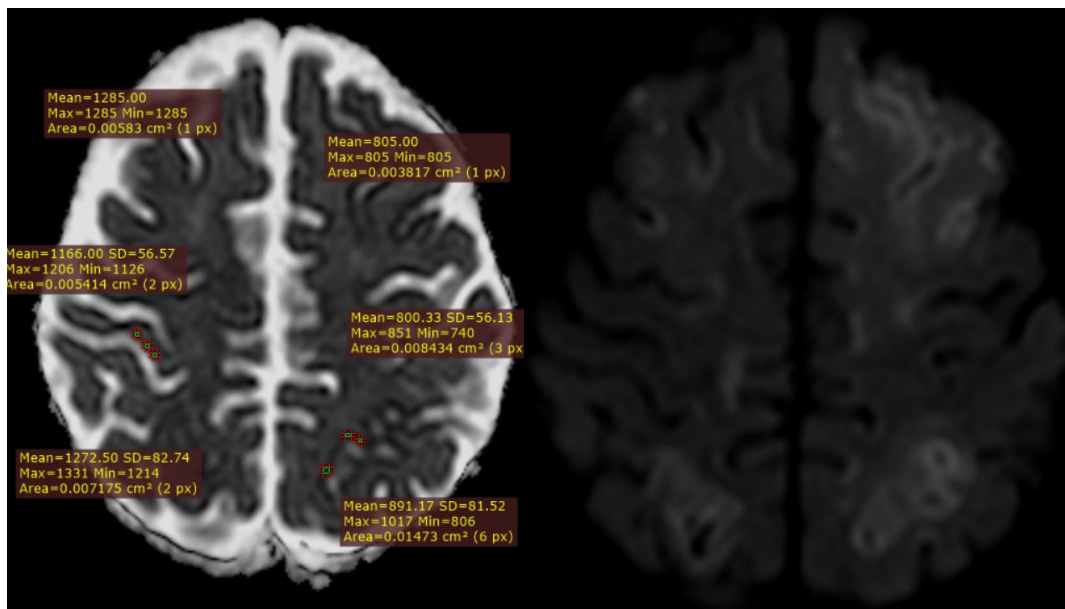


Figura 7-5: Femenina de 7 años, angeítis por EICH. Linfocitosis hemofagocítica de antecedente.

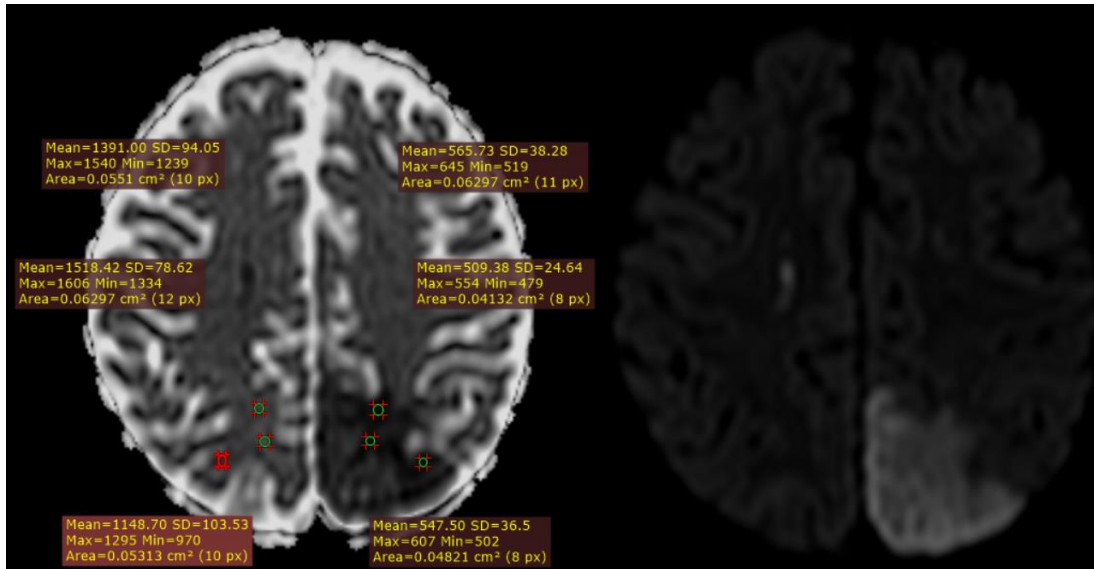


Figura 7-6: Femenina de 7 años con LLA. PRES y HHV-6 concomitante. Medidas tomadas en las lesiones de PRES con valores de ADC más bajos que las límbicas por HHV-6.

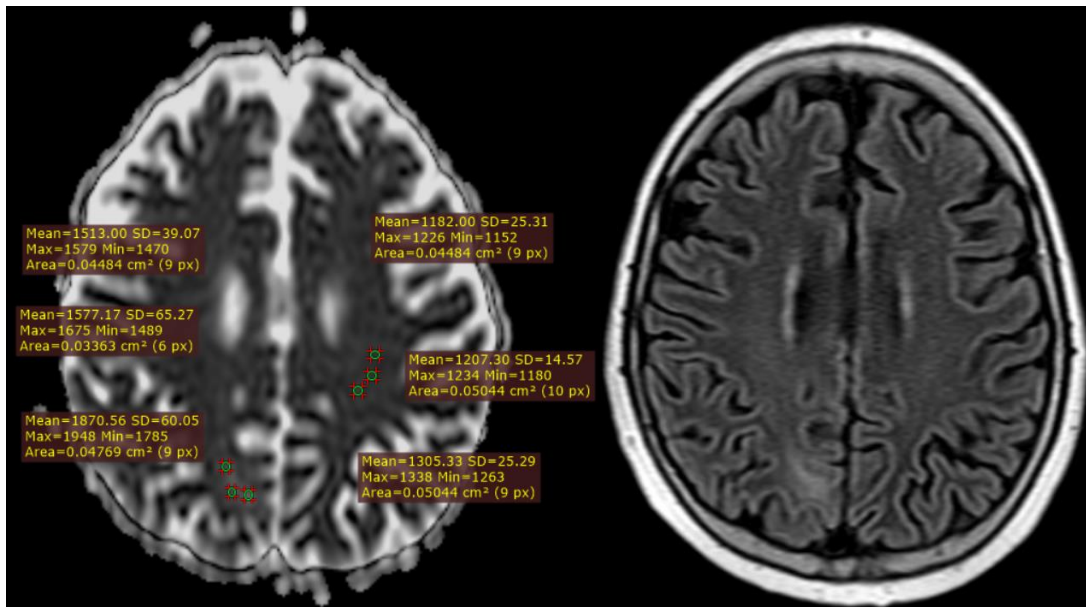


Figura 7-7: Masculino de 15 años. PRES con antecedente de LLA.

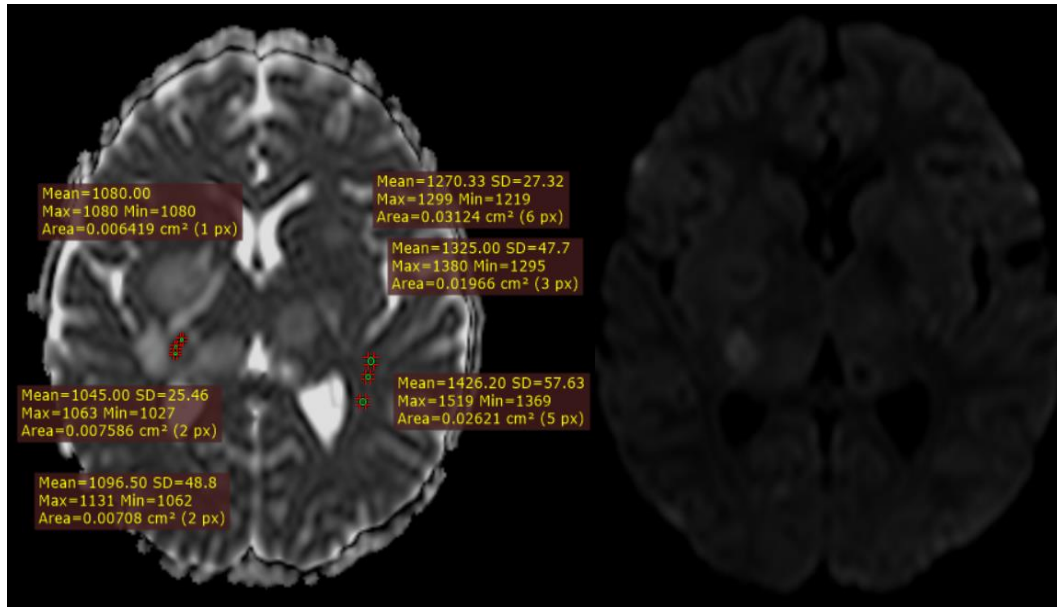


Figura 7-8: Masculino de 8 años con LLA. Toxoplasmosis cerebral.

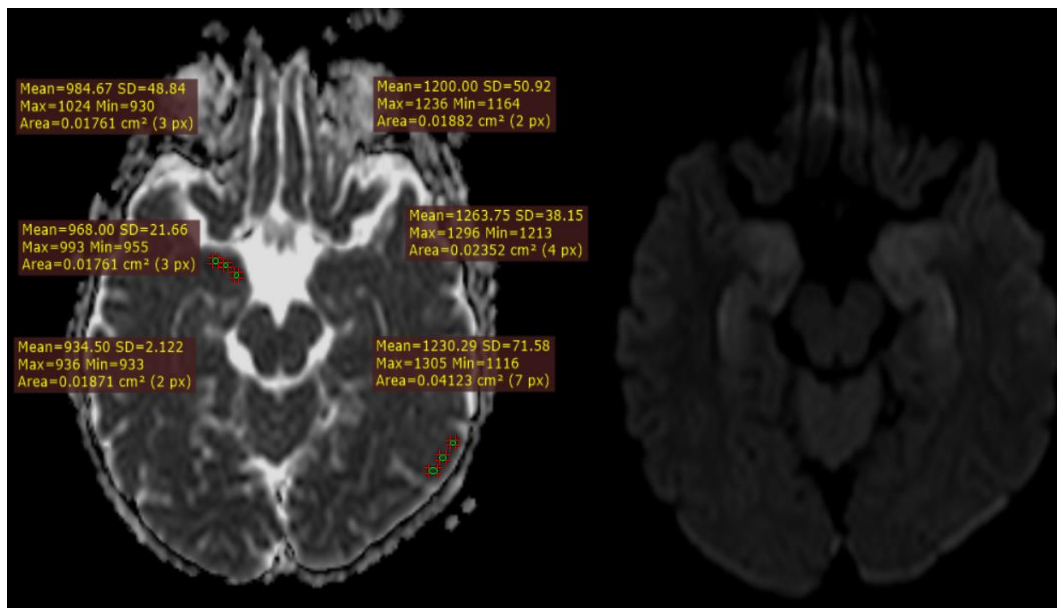


Figura 7-9: Femenina de 9 años con LLA. Encefalitis límbica por HHV-6.

8. Bibliografía

1. Shin, H., et al., *Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Neurological Complications and Their Brain MR Imaging Findings in a Pediatric Population*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(12).
2. Nishiguchi, T., et al., *CNS complications of hematopoietic stem cell transplantation*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **192**(4): p. 1003-11.
3. Bonardi, M., et al., *Brain Imaging Findings and Neurologic Complications after Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children*. *Radiographics*, 2018. **38**(4): p. 1223-1238.
4. Server, A., et al., *Imaging spectrum of central nervous system complications of hematopoietic stem cell and solid organ transplantation*. *Neuroradiology*, 2017. **59**(2): p. 105-126.
5. Chen, B.T., et al., *Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome*. *Eur Radiol*, 2012. **22**(10): p. 2273-81.
6. Uckan, D., et al., *Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. **35**(1): p. 71-6.
7. Sostak, P., et al., *Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation*. *Neurology*, 2003. **60**(5): p. 842-8.
8. Meloni, G., et al., *Pretransplant conditioning with busulfan and cyclophosphamide in acute leukemia patients: neurological and electroencephalographic prospective study*. *Ann Oncol*, 1992. **3**(2): p. 145-8.

9. Zama, D., et al., *A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centres: The challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome*. Eur J Haematol, 2018. **100**(1): p. 75-82.
10. Zhang, D., *Values of magnetic Resonance imaging and Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of Central Nervous System associated infectious diseases*. Pak J Med Sci, 2017. **33**(5): p. 1065-1069.
11. Bose, A., et al., *Characterizing Various Posterior Fossa Tumors in Children and Adults With Diffusion-Weighted Imaging and Spectroscopy*. Cureus, 2023. **15**(5): p. e39144.
12. Gaddamanugu, S., et al., *Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke*. Neuroradiology, 2022. **64**(1): p. 15-30.
13. THOMAS, E.D., et al., *Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy*. N Engl J Med, 1957. **257**(11): p. 491-6.
14. Thomas, E.D., et al., *Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission*. N Engl J Med, 1979. **301**(11): p. 597-9.
15. Hamidieh, A.A., et al., *Outcome Analysis of Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Total Body Irradiation-Free Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Comparison of Patients with and Without Central Nervous System Involvement*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(12): p. 2110-2117.
16. Maziarz, R.T. and S. Slater, *Blood and marrow transplant handbook : comprehensive guide for patient care*. Third edition. ed. 2021, Cham, Switzerland: Springer. xx, 1006 pages.
17. Chang, J., et al., *Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation*. J Blood Med, 2019. **10**: p. 135-143.

18. An, K., et al., *Prognostic factors and outcome of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation who are admitted to pediatric intensive care unit*. BMC Pediatr, 2016. **16**(1): p. 138.
19. Gabriel, M., et al., *A Review of Acute and Long-Term Neurological Complications Following Haematopoietic Stem Cell Transplant for Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Front Pediatr, 2021. **9**: p. 774853.
20. Dulamea, A.O. and I.G. Lupescu, *Neurological complications of hematopoietic cell transplantation in children and adults*. Neural Regen Res, 2018. **13**(6): p. 945-954.
21. Yoshida, S., et al., *The central nervous system complications of bone marrow transplantation in children*. Eur Radiol, 2008. **18**(10): p. 2048-59.
22. Levine, D.S., et al., *Imaging the complications of bone marrow transplantation in children*. Radiographics, 2007. **27**(2): p. 307-24.
23. Chaudhary, R.K., et al., *Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. Future Oncol, 2017. **13**(25): p. 2297-2312.
24. Kremer, S., et al., *Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infectious or tumoral diseases*. J Neuroradiol, 2006. **33**(5): p. 285-91.
25. Mohan, S., et al., *Imaging of meningitis and ventriculitis*. Neuroimaging Clin N Am, 2012. **22**(4): p. 557-83.
26. Duong, M.T., J.D. Rudie, and S. Mohan, *Neuroimaging Patterns of Intracranial Infections: Meningitis, Cerebritis, and Their Complications*. Neuroimaging Clin N Am, 2023. **33**(1): p. 11-41.
27. Smirniotopoulos, J.G., et al., *Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges*. Radiographics, 2007. **27**(2): p. 525-51.
28. Villanueva-Meyer, J.E. and S. Cha, *From Shades of Gray to Microbiologic Imaging: A Historical Review of Brain Abscess Imaging: RSNA Centennial Article*. Radiographics, 2015. **35**(5): p. 1555-62.

29. Rath, T.J., et al., *Imaging of cerebritis, encephalitis, and brain abscess*. Neuroimaging Clin N Am, 2012. **22**(4): p. 585-607.
30. Cartes-Zumelzu, F.W., et al., *Diffusion-weighted imaging in the assessment of brain abscesses therapy*. AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(8): p. 1310-7.
31. Guzman, R., et al., *Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating purulent brain processes from cystic brain tumors*. J Neurosurg, 2002. **97**(5): p. 1101-7.
32. Antinori, S., et al., *Aspergillus meningitis: a rare clinical manifestation of central nervous system aspergillosis. Case report and review of 92 cases*. J Infect, 2013. **66**(3): p. 218-38.
33. Candoni, A., et al., *Fungal infections of the central nervous system and paranasal sinuses in onco-haematologic patients. Epidemiological study reporting the diagnostic-therapeutic approach and outcome in 89 cases*. Mycoses, 2019. **62**(3): p. 252-260.
34. Coley, S.C., et al., *CT and MRI manifestations of central nervous system infection following allogeneic bone marrow transplantation*. Clin Radiol, 1999. **54**(6): p. 390-7.
35. Hagensee, M.E., et al., *Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(3): p. 402-8.
36. Yuh, W.T., et al., *Brain parenchymal infection in bone marrow transplantation patients: CT and MR findings*. AJR Am J Roentgenol, 1994. **162**(2): p. 425-30.
37. Enzmann, D.R., M. Brant-Zawadzki, and R.H. Britt, *CT of central nervous system infections in immunocompromised patients*. AJR Am J Roentgenol, 1980. **135**(2): p. 263-7.
38. Cordelli, D.M., et al., *Central Nervous System Complications in Children Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Front Pediatr, 2017. **5**: p. 105.

39. Saiz, A. and F. Graus, *Neurological complications of hematopoietic cell transplantation*. *Semin Neurol*, 2004. **24**(4): p. 427-34.
40. Weber, C., et al., *Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following paediatric haematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **41**(3): p. 253-9.
41. Dietrich, U., et al., *Cerebral aspergillosis: comparison of radiological and neuropathologic findings in patients with bone marrow transplantation*. *Eur Radiol*, 2001. **11**(7): p. 1242-9.
42. Boutboul, F., et al., *Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease*. *Clin Infect Dis*, 2002. **34**(7): p. 939-43.
43. Lai, P.H., et al., *Disseminated miliary cerebral candidiasis*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997. **18**(7): p. 1303-6.
44. Pustavoitau, A., A. Bhardwaj, and R. Stevens, *Neurological complications of transplantation*. *J Intensive Care Med*, 2011. **26**(4): p. 209-22.
45. Maffini, E., et al., *Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. **23**(3): p. 388-397.
46. Yoshikawa, T., *Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation*. *Pediatr Transplant*, 2003. **7**(1): p. 11-7.
47. Gorniak, R.J., et al., *MR imaging of human herpesvirus-6-associated encephalitis in 4 patients with anterograde amnesia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(4): p. 887-91.
48. Schmidt-Hieber, M., et al., *Viral encephalitis after allogeneic stem cell transplantation: a rare complication with distinct characteristics of different causative agents*. *Haematologica*, 2011. **96**(1): p. 142-9.
49. Eliassen, E., et al., *The Interplay between Natural Killer Cells and Human Herpesvirus-6*. *Viruses*, 2017. **9**(12).

50. Miyashita, N., et al., *Risk factors of human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Transpl Infect Dis*, 2017. **19**(3).
51. Fida, M., et al., *Long-term Outcomes of Patients With Human Herpesvirus 6 Encephalitis*. *Open Forum Infect Dis*, 2019. **6**(7): p. ofz269.
52. Ogata, M., et al., *Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study*. *Clin Infect Dis*, 2013. **57**(5): p. 671-81.
53. Baskin, H.J. and G. Hedlund, *Neuroimaging of herpesvirus infections in children*. *Pediatr Radiol*, 2007. **37**(10): p. 949-63.
54. Sadighi, Z., et al., *Diagnostic Clues to Human Herpesvirus 6 Encephalitis and Wernicke Encephalopathy After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation*. *J Child Neurol*, 2015. **30**(10): p. 1307-14.
55. Reddy, S.M., et al., *CMV central nervous system disease in stem-cell transplant recipients: an increasing complication of drug-resistant CMV infection and protracted immunodeficiency*. *Bone Marrow Transplant*, 2010. **45**(6): p. 979-84.
56. Chiang, F., et al., *Varicella zoster CNS vascular complications. A report of four cases and literature review*. *Neuroradiol J*, 2014. **27**(3): p. 327-33.
57. Kharfan-Dabaja, M.A., et al., *Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature*. *Bone Marrow Transplant*, 2007. **39**(2): p. 101-7.
58. Mateen, F.J., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients*. *Ann Neurol*, 2011. **70**(2): p. 305-22.
59. Martino, R., C. Cordonnier, and E.G.f.B.a.M.T.I.D.W. Party, *Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2003. **31**(7): p. 617-8; author reply 619.
60. Mueller-Mang, C., et al., *Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: report of two cases and review of the literature*. *Neuroradiology*, 2006. **48**(2): p. 84-9.

61. Chang, L., et al., *Radiologic-pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS*. AJNR Am J Neuroradiol, 1995. **16**(8): p. 1653-63.
62. Colosimo, M., et al., *Diagnosis and management of subdural haematoma complicating bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(5): p. 549-52.
63. Vázquez, E., et al., *Neuroimaging in pediatric leukemia and lymphoma: differential diagnosis*. Radiographics, 2002. **22**(6): p. 1411-28.
64. Masetti, R., et al., *PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation*. Pediatrics, 2015. **135**(5): p. 890-901.
65. Provenzale, J.M. and M.L. Graham, *Reversible leukoencephalopathy associated with graft-versus-host disease: MR findings*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(7): p. 1290-4.
66. Covarrubias, D.J., P.H. Luetmer, and N.G. Campeau, *Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(6): p. 1038-48.
67. Koch, S., et al., *Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(6): p. 1068-70.
68. Aranas, R.M., S. Prabhakaran, and V.H. Lee, *Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with hemorrhage*. Neurocrit Care, 2009. **10**(3): p. 306-12.
69. Baliyan, V., et al., *Diffusion weighted imaging: Technique and applications*. World J Radiol, 2016. **8**(9): p. 785-798.
70. El Kady, R.M., A.K. Choudhary, and R. Tappouni, *Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: A comparative analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2011. **196**(3): p. W280-4.
71. Azik, F., et al., *Neurological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, a single center experience*. Pediatr Transplant, 2014. **18**(4): p. 405-11.
72. Rubin, J., et al., *Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children*. Pediatr Transplant, 2005. **9**(1): p. 62-7.

73. Iguchi, A., et al., *Neurological complications after stem cell transplantation in childhood*. Bone Marrow Transplant, 1999. **24**(6): p. 647-52.
74. Rodriguez, T.E., *Neurologic complications of bone marrow transplantation*. Handb Clin Neurol, 2014. **121**: p. 1295-304.
75. Barba, P., et al., *Early and late neurological complications after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2009. **15**(11): p. 1439-46.
76. Schmidt, K., et al., *CNS complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and clinical study of survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(2): p. 331-6.
77. Kang, J.M., et al., *Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(6): p. 1091-8.
78. Ruggiu, M., et al., *Case report: Central nervous system involvement of human graft versus host disease: Report of 7 cases and a review of literature*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(42): p. e8303.
79. Zhang, Y., et al., *Prognostic value of the primary lesion apparent diffusion coefficient (ADC) in nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 541 cases*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 12242.