

El “InCANSable” avance de las terapias inmunomediadas y su efecto neurotóxico: Hallazgos radiológicos a “identifiCAR-T”

Maria Mohedano Garcia¹, Blanca Guirao Sandoval¹, Lucía Cobano Humanes¹, Jessica Arocas Leal¹, Jonathan Jiménez Aguilera¹, Maria Dolores Monedero Picazo¹, Luis Requeni Monfort¹ y José Luis León Guijarro²

¹Hospital Universitari Doctor Peset, València

²Ascires Grupo Médico, València

SIGLAS

- **BHE:** Barrera hematoencefálica
- **BiTE:** Bispecific T-cell engagers
- **BsAb:** Bispecific antibodies
- **CAR-T:** Chimeric antigen receptor T
- **ICANS:** Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
- **IL:** Interleuquinas
- **IOT:** Intubación orotraqueal
- **RM:** Resonancia magnética
- **SB:** Sustancia blanca
- **SG:** Sustancia gris
- **SLC:** Síndrome de liberación de citoquinas
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **TC:** Tomografía computarizada

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

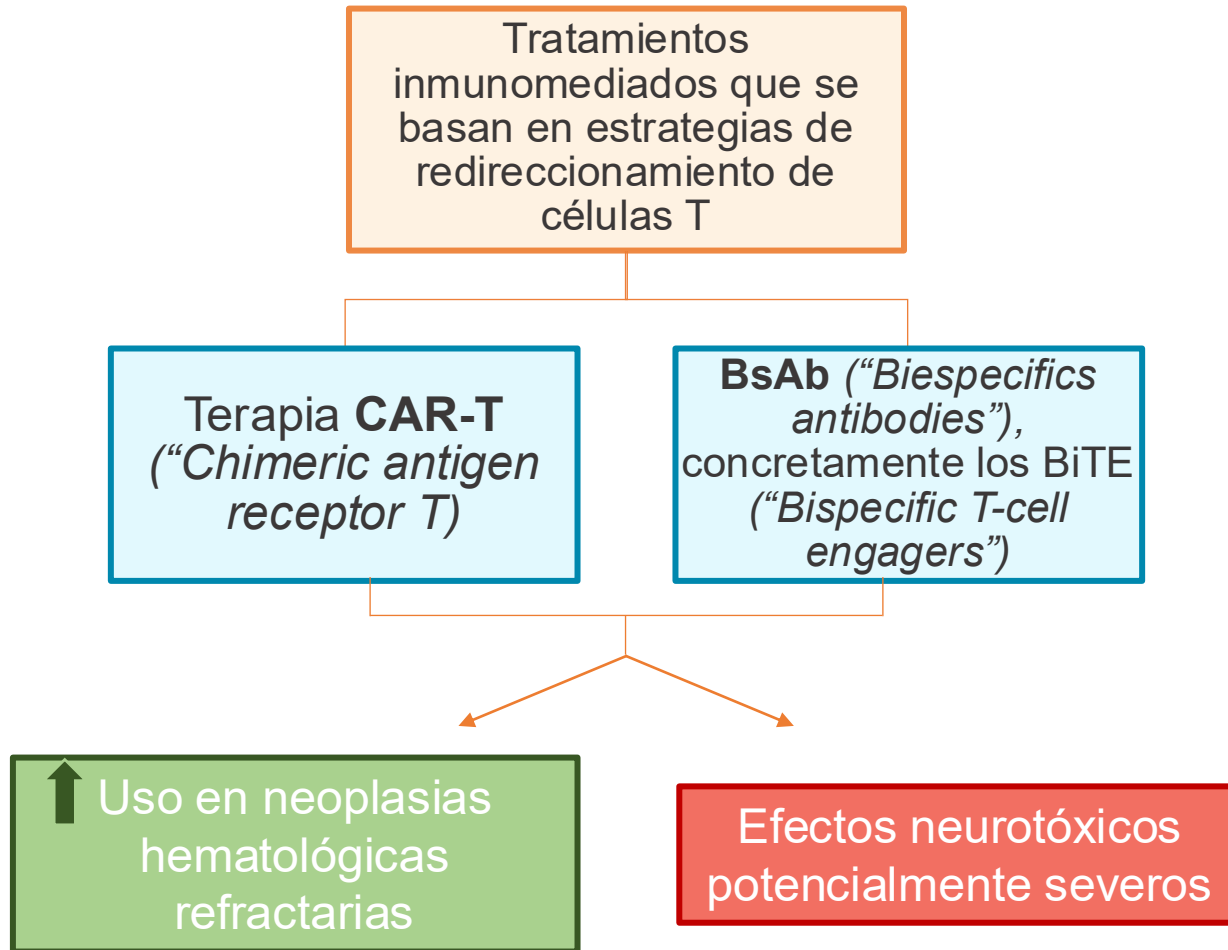
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

INTRODUCCIÓN



OBJETIVOS

- Describir brevemente el funcionamiento de la terapia **CAR-T** y los **anticuerpos biespecíficos**.
- Definir el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras o **ICANS** ("Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome") y describir sus hallazgos radiológicos, ilustrados con casos de nuestra área.



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

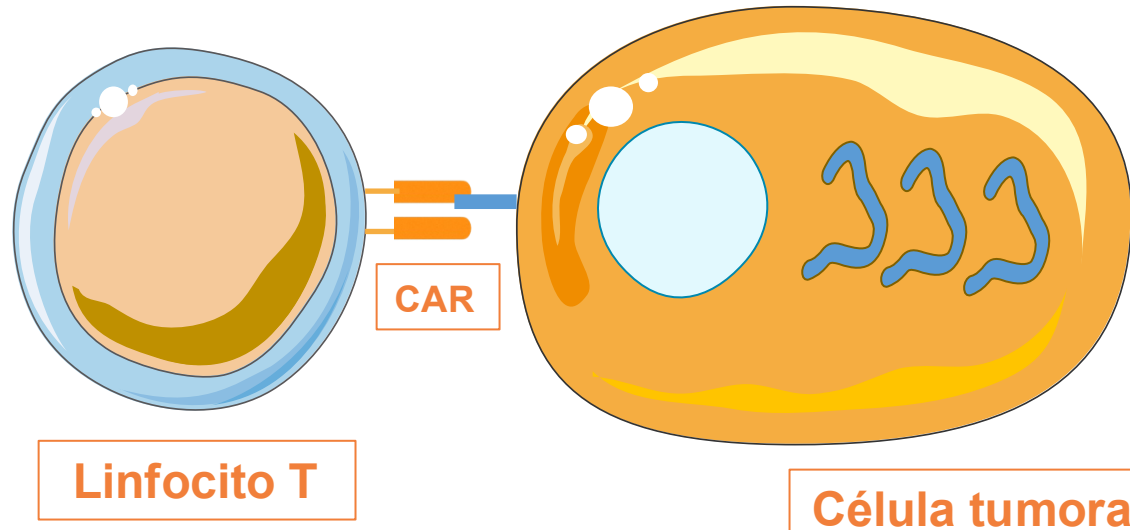
CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

¿QUÉ SON LOS CAR?

Receptores sintéticos cuya función es **redirigir los linfocitos** (habitualmente los T) con el objetivo de **reconocer y eliminar células** concretas que expresan un **antígeno específico**.



¿CÓMO SE SINTETIZAN LAS CÉLULAS CAR-T Y CUÁL ES SU FUNCIONAMIENTO?



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

¿QUÉ SON LOS BsAb?

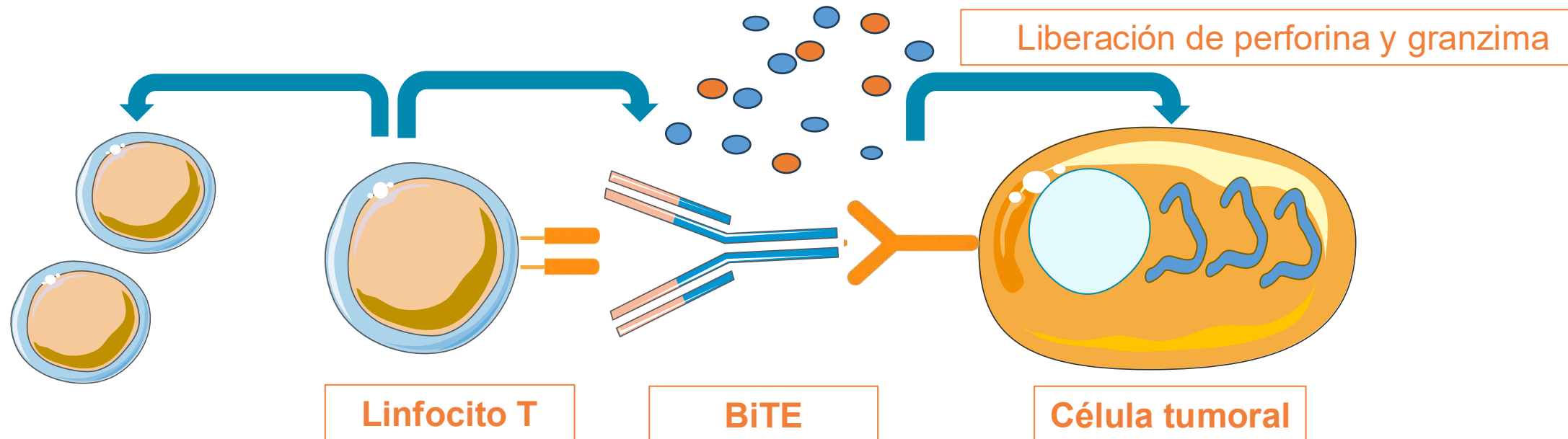
- Amplia categoría de anticuerpos que se dirigen a **dos antígenos o epítopos**.
- La clase específica de BsAb que forma **sinapsis inmunológicas entre las células T y las células tumorales** se denomina «biespecíficos de células T» (bispecific T-cell engagers, **BiTE**).

¿CUÁL ES SU FUNCIONAMIENTO?

Contienen dos sitios de unión:

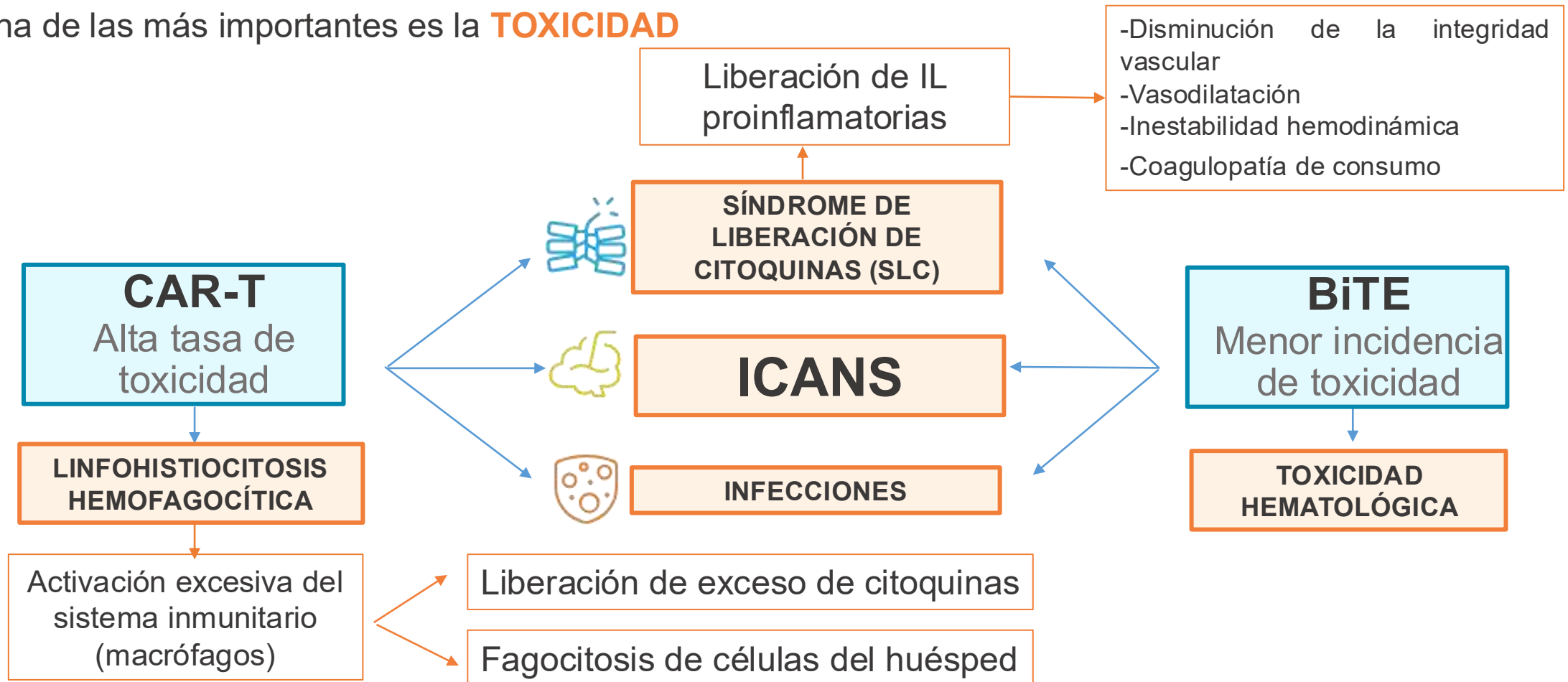
1. Unión al **antígeno** del tumor diana.
2. Unión simultánea al **CD3 ubicado en las superficies de los linfocitos CD4+ y CD8+**.

Esto da lugar a una **sinapsis inmunológica**, que desencadena una mayor activación de las células T. En consecuencia, se libera **perforina y granzima** que destruyen las células tumorales.



LIMITACIONES DE LAS TERAPIAS DE REDIRECCIONAMIENTO DE CÉLULAS T

Una de las más importantes es la **TOXICIDAD**



ICANS

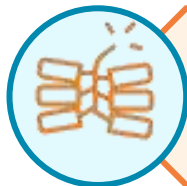


Previamente conocido como:

- Síndrome de encefalopatía relacionada con células CAR-T.
- Síndrome de encefalopatía relacionada con la liberación de citoquinas.



Segunda complicación más frecuente, solo por detrás del SLC.



Puede ocurrir simultáneamente al SLC, posterior a este o de forma aislada.



- **Inicio:** aproximadamente una semana después del inicio del tratamiento.
- **Duración:** de unos 5-12 días, siendo reversible en la mayoría de los casos.

ICANS: Fisiopatología

- Las células CAR-T, además de tener como objetivo las células tumorales, producen una **hiperactivación del sistema inmune periférico** con **exceso de liberación de citoquinas** sistémicas y otros mediadores proinflamatorios que condicionan **activación y lesión endotelial** en la fase inicial del ICANS.
- Esta activación endotelial ocasiona una disfunción de la **barrera hematoencefálica (BHE)** con **aumento de la permeabilidad microvascular** cerebral, hecho que facilita la **infiltración** de citoquinas y otras células inmunitarias en el **sistema nervioso central (SNC)**.
- Todo esto da lugar a **disfunción cortical y subcortical, desmielinización e incluso edema cerebral focal y difuso**, con consecuencias muy graves.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

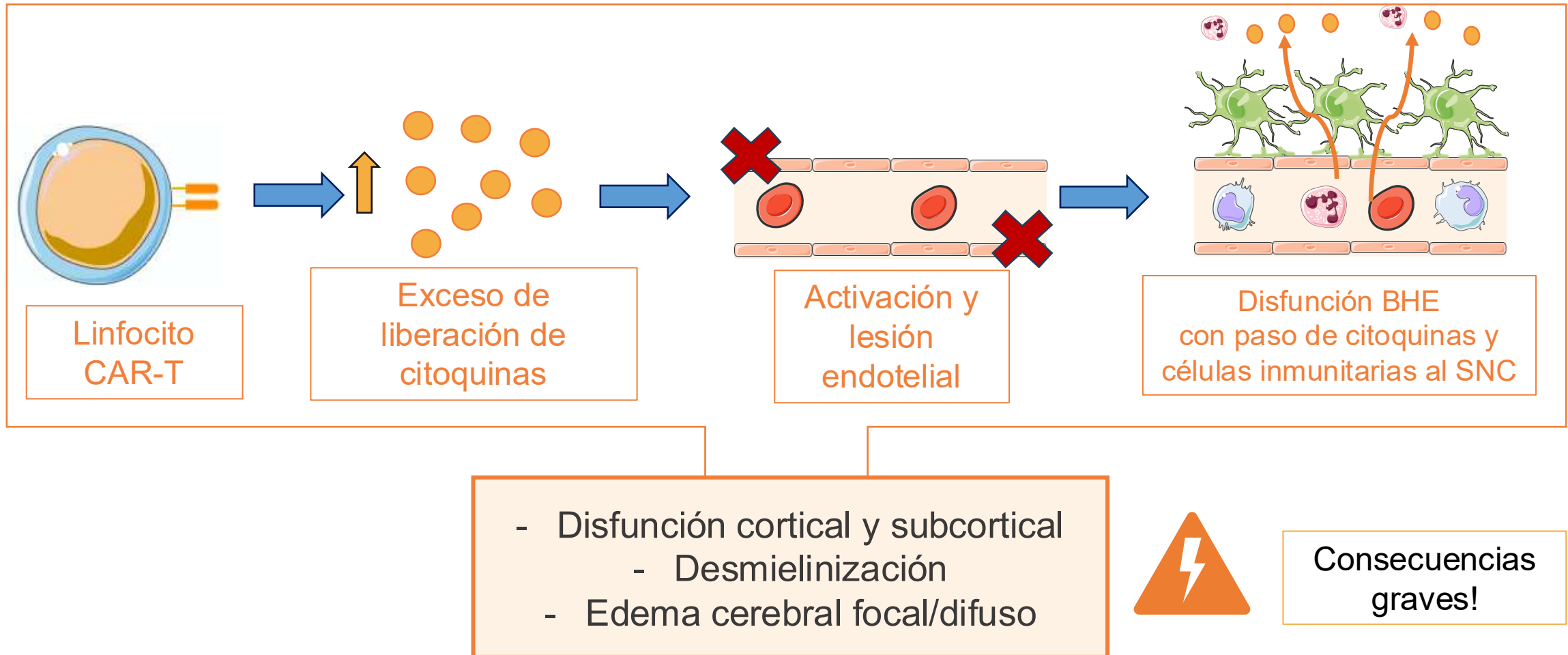
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ICANS: Fisiopatología



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

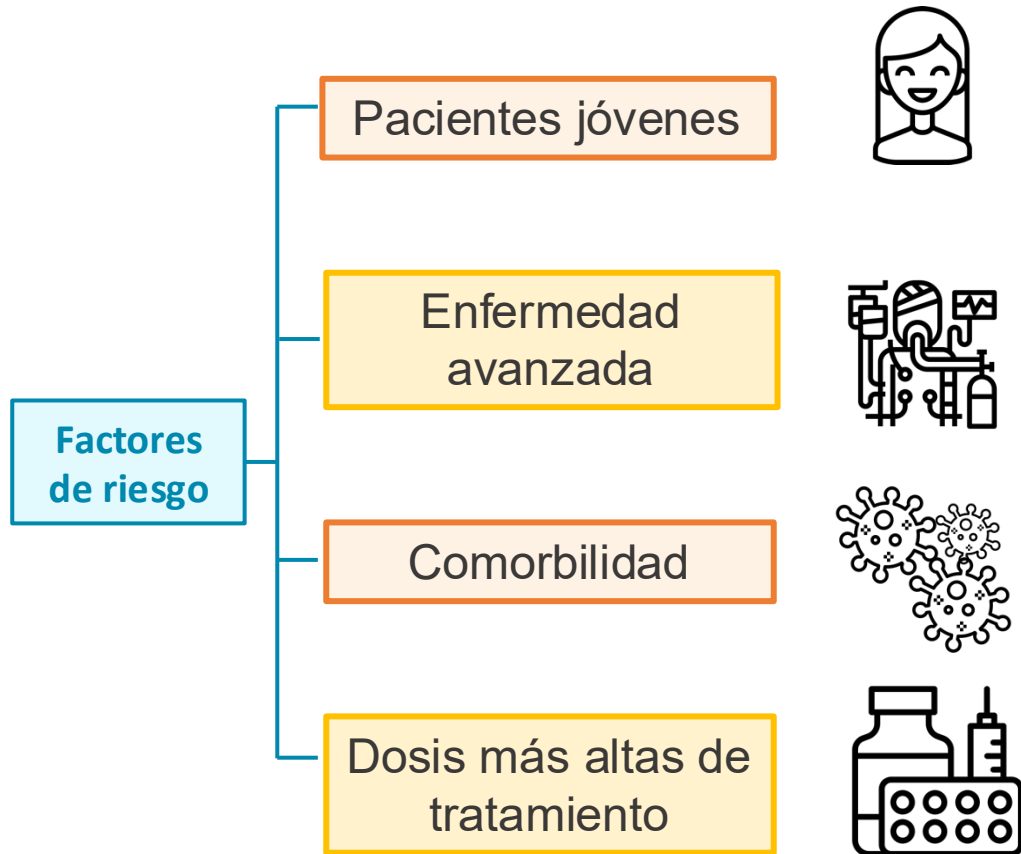
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ICANS: Factores de riesgo



ICANS: Clínica



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

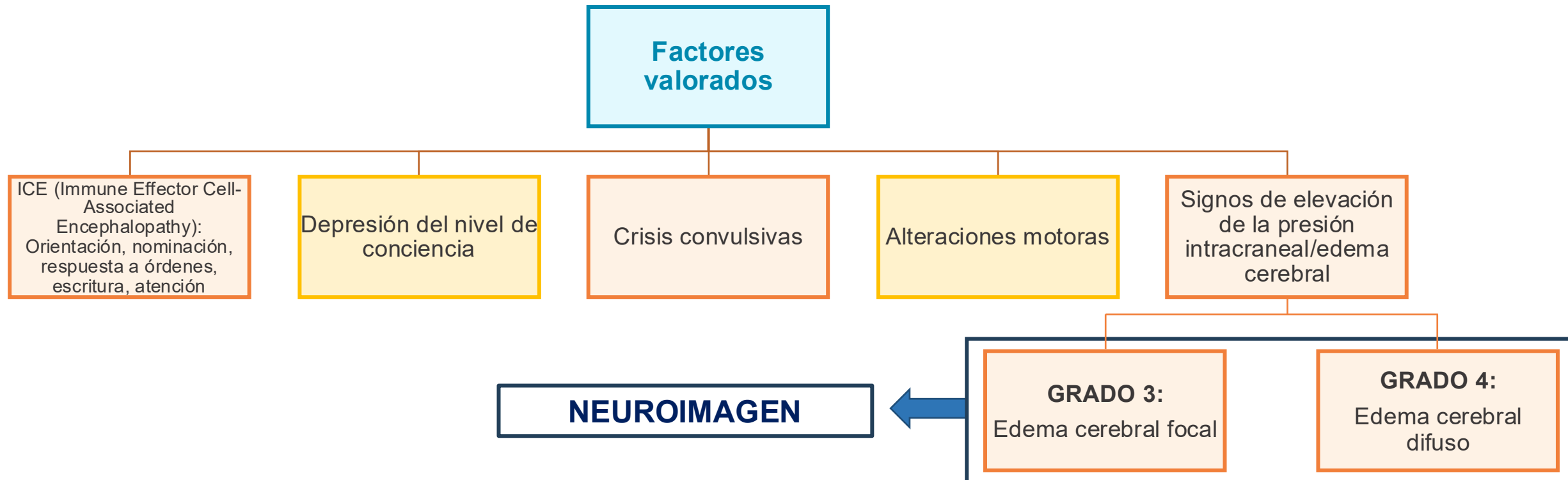
CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

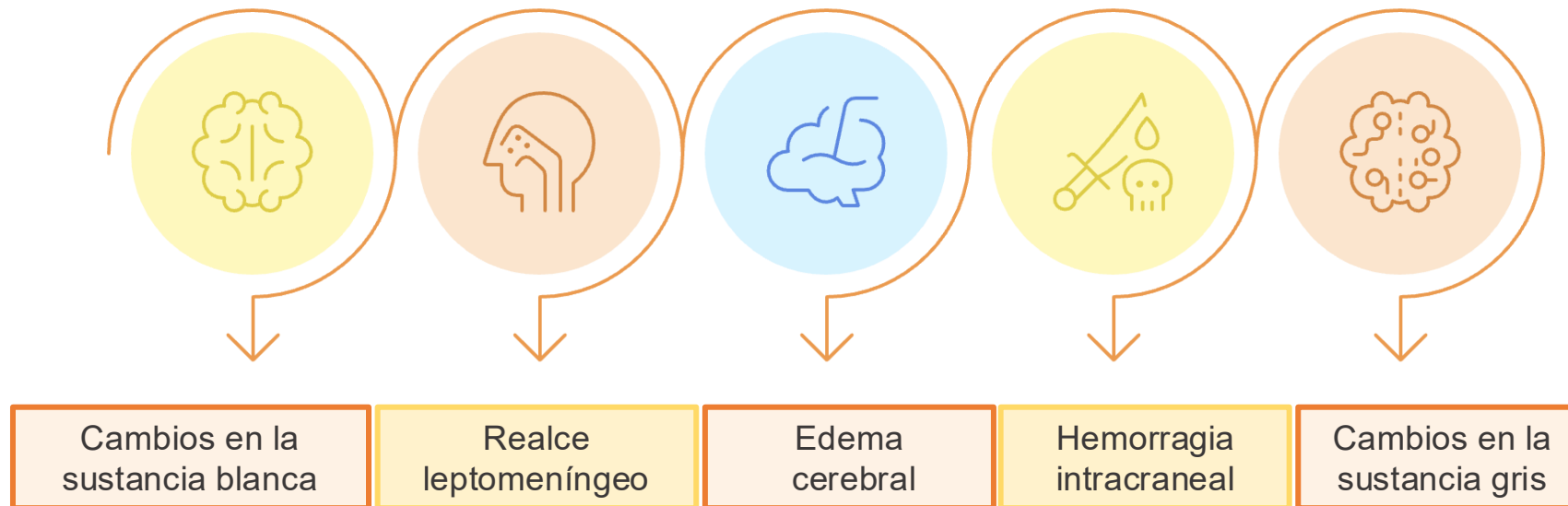
ICANS: Grados de severidad

- Basado en las guías de la Sociedad Americana de Trasplantes y Terapia Celular (ASTCT), combinando características clínicas y de imagen.
- Grados de leve (grado 1) a severo (grado 4).



ICANS: Imagen

- Los hallazgos por imagen son inespecíficos o incluso nulos.
- Existen **patrones descritos más comúnmente**, la mayoría de los cuales se explican por disrupción de la BHE.



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CAMBIOS EN LA SUSTANCIA BLANCA (SB)

Causa

- Desmielinización inflamatoria y edema vasogénico.

Hallazgos

- Áreas de hiperintensidad de señal visualizadas en T2 y FLAIR.

Diagnóstico diferencial

- PRES.
- Leucoencefalopatía tóxica.



Ejemplo de corte axial T2 con hiperintensidades en SB periventricular adyacente a ambas astas frontales y occipitales.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

REALCE LEPTOMENÍNCEO

Causa

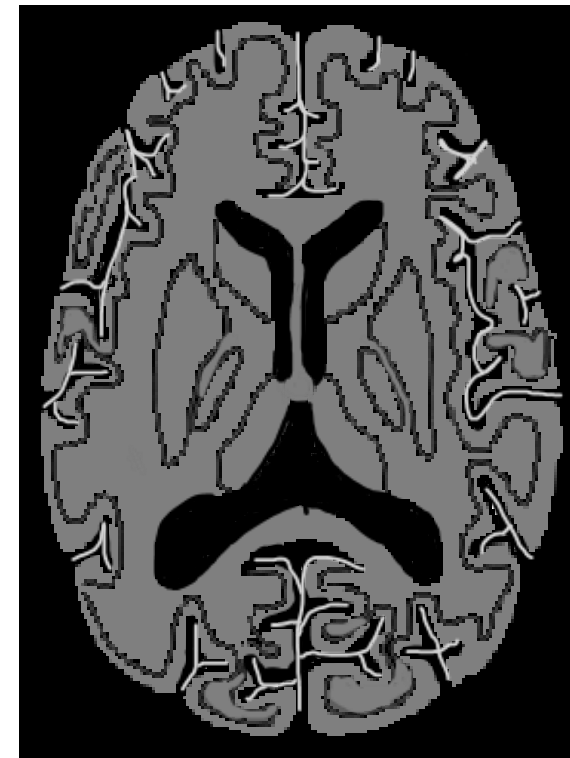
- Disrupción de la BHE.
- Inflamación meníngea.

Hallazgos

- Captación anormal de contraste en las leptomeninges.

Diagnóstico diferencial

- Meningitis infecciosa.
- Meningitis asociada a metotrexato.
- Infiltración meníngea por el propio linfoma.



Ejemplo de corte axial T1 + C con realce leptomeníngeo.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

EDEMA CEREBRAL

Causa

- Lesión de los astrocitos y su escasa capacidad para autorregular la entrada de líquido en el parénquima.

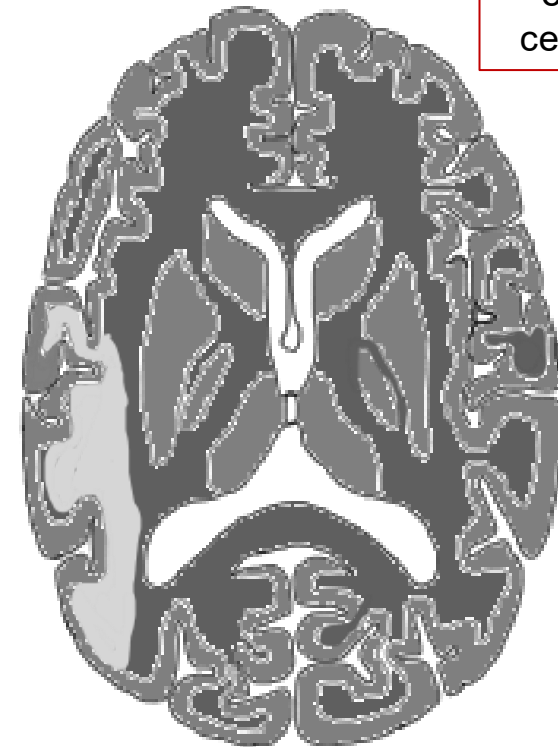
Hallazgos

- Puede manifestarse como edema vasogénico o citotóxico.
- Este último puede progresar a necrosis cortical laminar (señal hiperintensa en T1).

Diagnóstico diferencial

- Cambios postictales.
- Lesiones hipoxicoisquémicas.

OJO: puede ocasionar compresión de estructuras, isquemia cerebral o herniaciones.



Ejemplo de corte axial T2 con edema vasogénico en lóbulo temporal derecho.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Causa

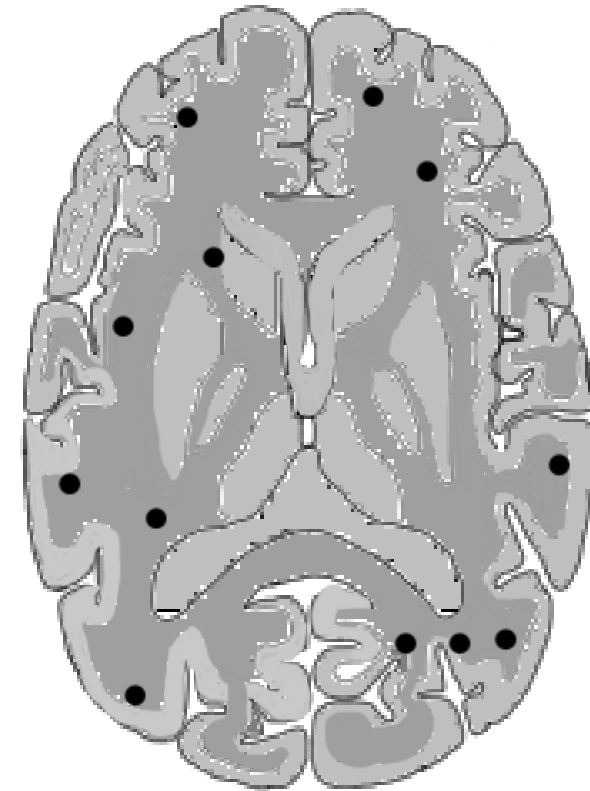
- Activación endotelial por citoquinas → coagulopatía y fuga capilar → Afectación de pequeños vasos profundos.
- Alteración BHE, coagulopatía y trombocitopenia → Pérdida de la capacidad de autorregulación de los vasos.

Hallazgos

- Pequeñas hemorragias.

Diagnóstico diferencial

- Hemorragias hipertensivas.
- Angiopatía amiloide.



Ejemplo de corte axial SWI con múltiples artefactos de susceptibilidad de distribución difusa en relación con microhemorragias.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CAMBIOS EN LA SUSTANCIA GRIS (SG)

Causa

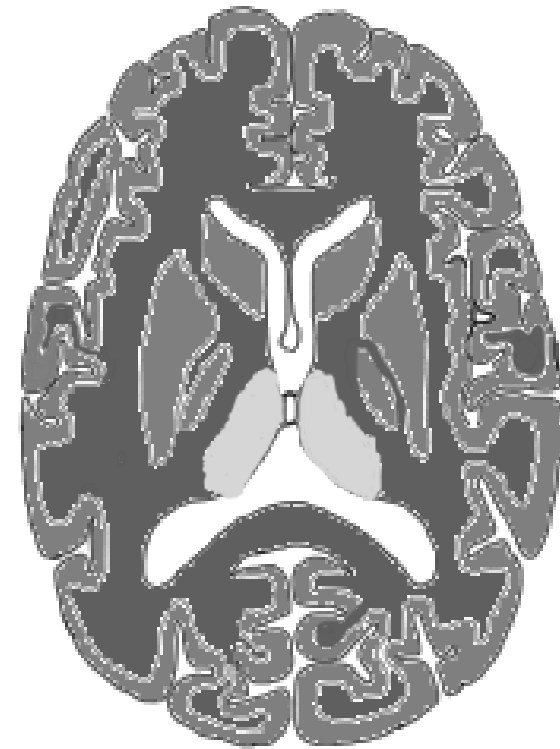
- Disrupción de la BHE, disfunción astrocitaria → Edema vasogénico.

Hallazgos

- Alteraciones de señal en tálamos y tronco del encéfalo.
- Se pueden extender a ganglios basales, giro cingulado, hipocampo y esplenio del cuerpo calloso.

Diagnóstico diferencial

- PRES central.
- Encefalitis viral.
- Hipoglucemia.
- Encefalopatía hipóxico-isquémica.
- Mielinólisis extrapontina.



Ejemplo de corte axial T2 con hiperintensidades en ambos tálamos.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 86 años diagnosticado en 2013 de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), extranodal, estadio IV-B con afectación ósea, hepática y esplénica.

TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

1ª línea 2013

R-CHOP x 8
ciclos

Remisión
completa
metabólica

2ª línea 2014

Recaída tras
completar
estudio de
esplenomegalia

R-GEMOX 21 x
6 ciclos

Segunda
remisión
completa
metabólica

3ª línea 2021

Segunda recaída
tras estudio de
masa en teste
derecho
hipermetabólica

Orquitectomía +
Bendamustina-
Polatuzumab-
Rituximab x 4 ciclos
y RT del testículo
contralateral

Tercera remisión
completa
metabólica

4ª línea 2024

Tercera recaída tras
estudio de lesión de
partes blandas en pie
izquierdo
hipermetabólica

Tafasitamab-
lenalidomida x 3
ciclos

En PET-TC de
control (1/2025):
progresión de
enfermedad.

5ª línea 2025

EPCORITAMAB
(BsAb)

1ª dosis: 23/1
2ª dosis: 30/1
3ª dosis: 6/2

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

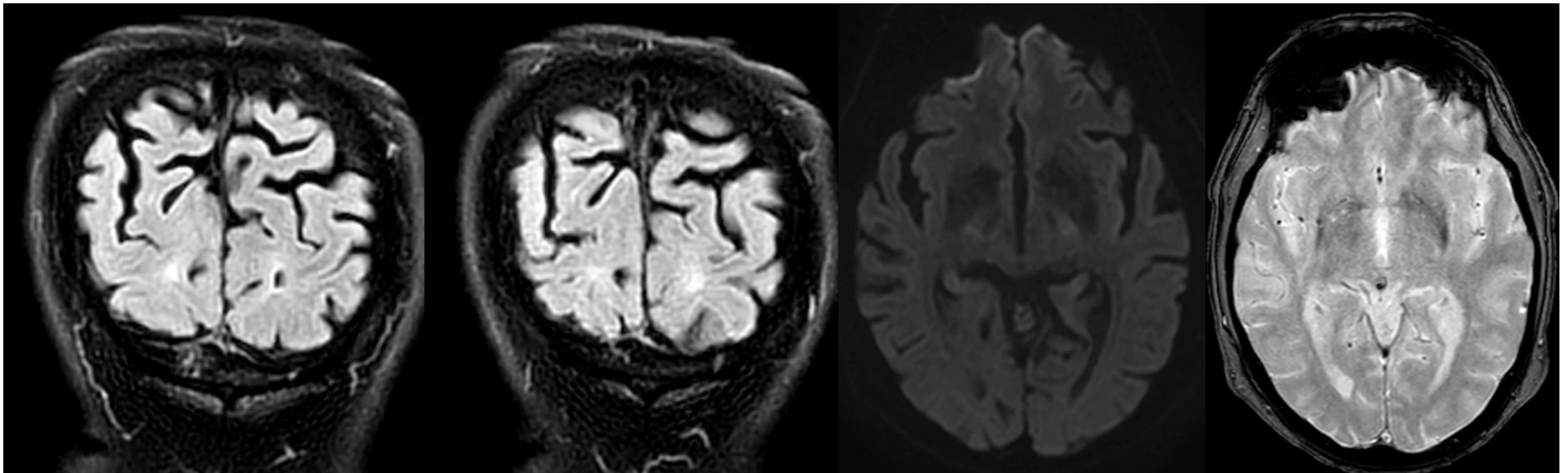
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1: Imágenes de RM de cerebro del 26/9/2024 (Pre-terapia con BiTE)



Sin hallazgos de patología aguda intracraneal ni afectación intracraneal por linfoma.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1

Epcoritamab:

1ª dosis: 23/1/2025

2ª dosis: 30/1/2025

3ª dosis: 6/2/2025

Se inicia
**dexametasona 10
mg/12 h IV** por alta
sospecha de **SLC**.

Se administra dosis
única de **tocilizumab**
y se mantiene
dexametasona por
sospecha de ICANS.

Este mismo paciente
acude a urgencias por
fiebre e hipotensión
el 11/2/2025 y queda
ingresado en el
servicio de
hematología.

Esa misma noche
presenta un **cuadro
confusional junto
disartria**.

El día siguiente
(12/2/2025), se le
realiza **RM de
cerebro**, las
imágenes se
muestran a
continuación.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

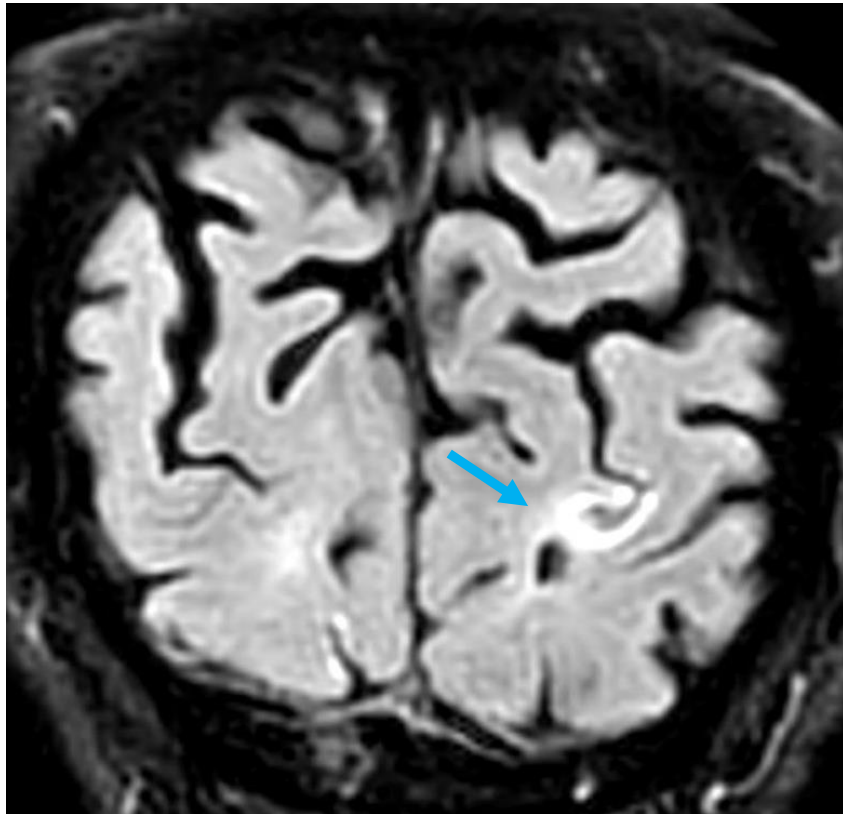
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

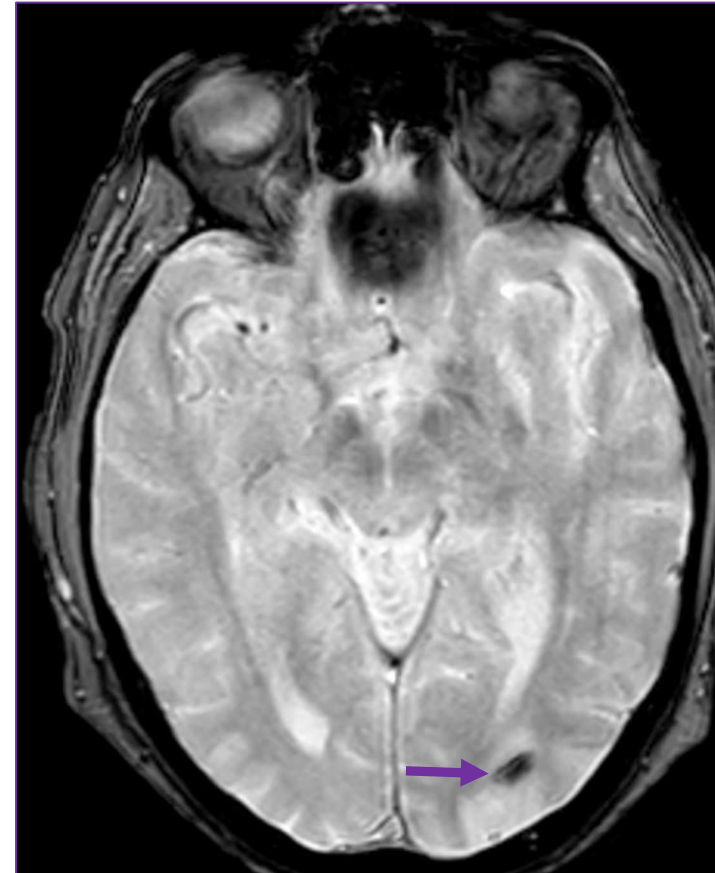
CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1: Imágenes de RM cerebral del 12/2/2025

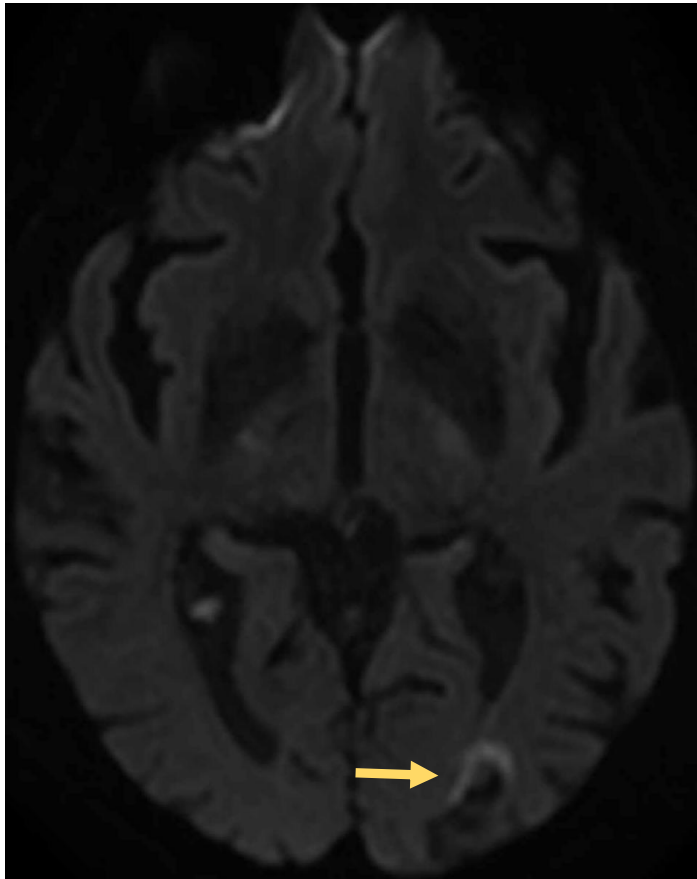


Secuencia FLAIR, corte coronal.
En la imagen se observa una hiperintensidad de señal (→) en la cortical de lóbulo occipital izquierdo en relación con **alteraciones de la señal de la SG.**

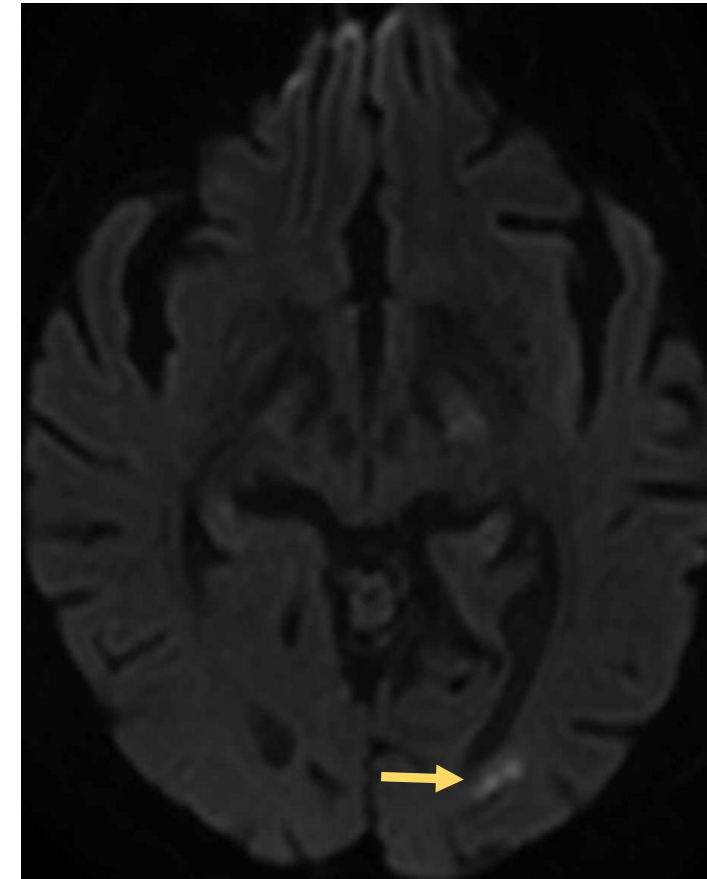


Secuencia T2*, corte axial.
Foco de artefacto de susceptibilidad en región parieto-occipital izquierda(→) en probable relación con pequeña hemorragia.

CASO CLÍNICO 1: Imágenes de RM cerebral del 12/2/2025



Secuencia DWI $b=1000$,
corte axial.
Se visualiza pequeña área
cortical (→) de
restricción a la difusión
adyacente a asta temporal
de ventrículo lateral
izquierdo.



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

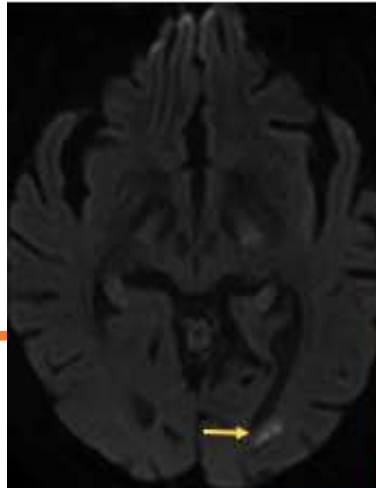
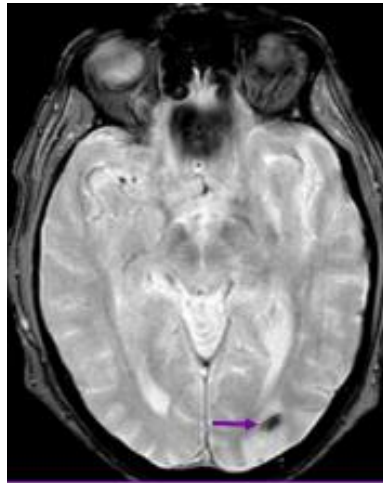
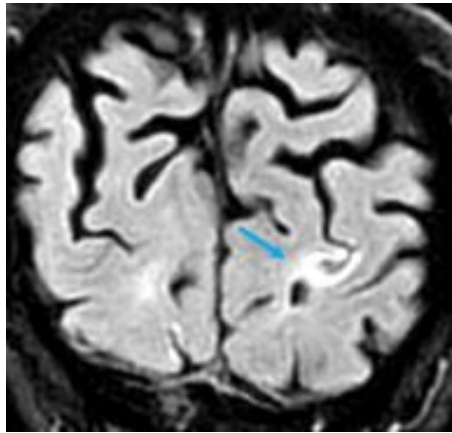
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1



Contexto clínico del paciente

En el caso de nuestro paciente:

- LDCGB.
- Reciente inicio de tratamiento con BsAb.
- Síndrome confusional y disartria.



ICANS

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 1

18/2/2025: Reinicio del
tratamiento con
Epcoritamab.

20/2/2025: **Alta**
hospitalaria.

Observación clínica de
48 h con **adecuada**
evolución.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

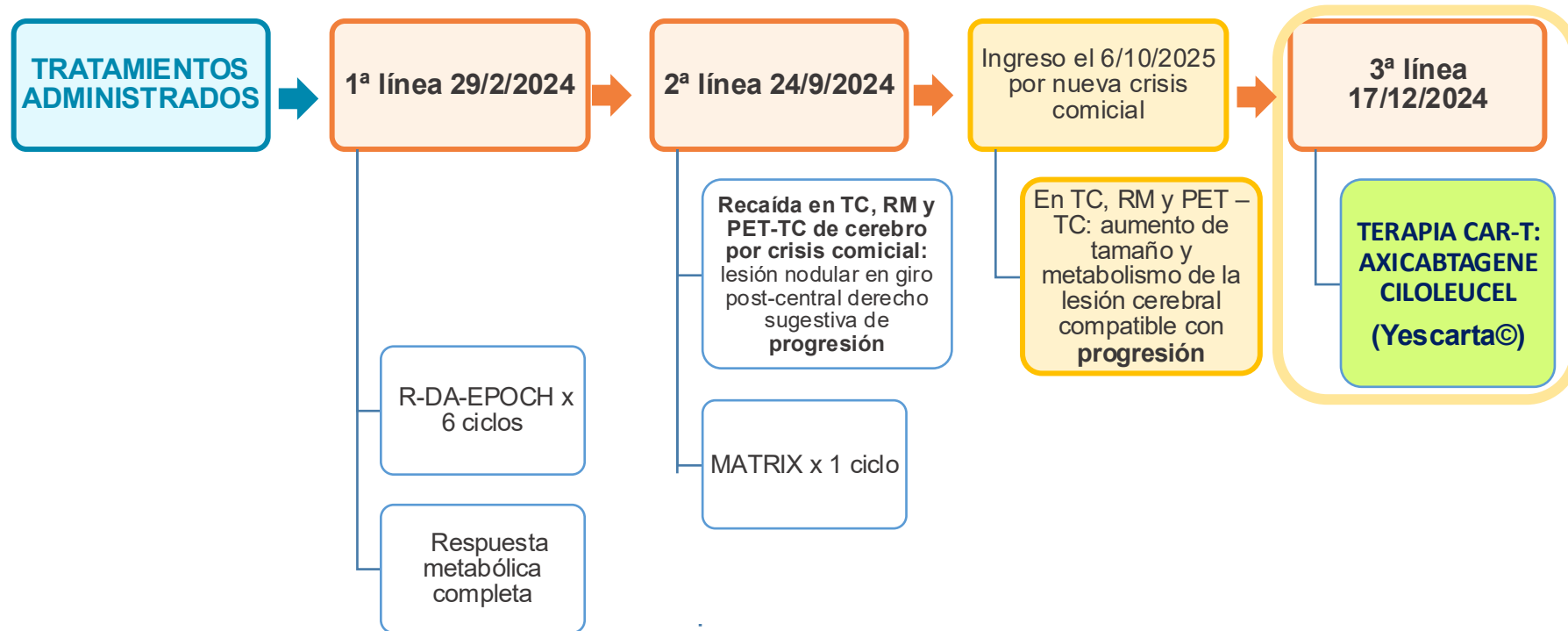
CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

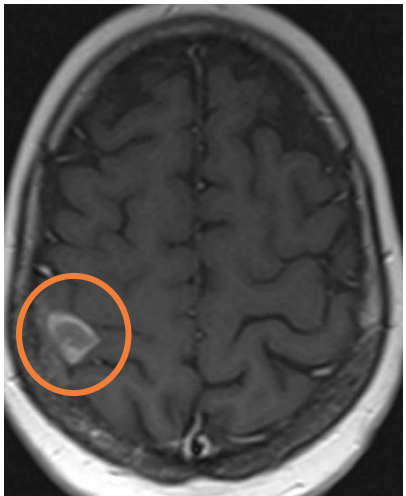
REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 2

Paciente de 26 años diagnosticada en febrero de 2024 de linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), estadio IV-B con afectación ósea, renal, suprarrenal y anexial.



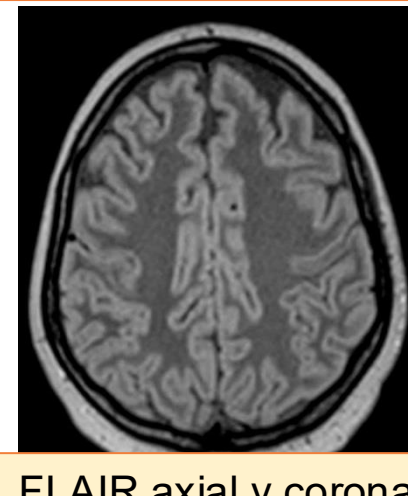
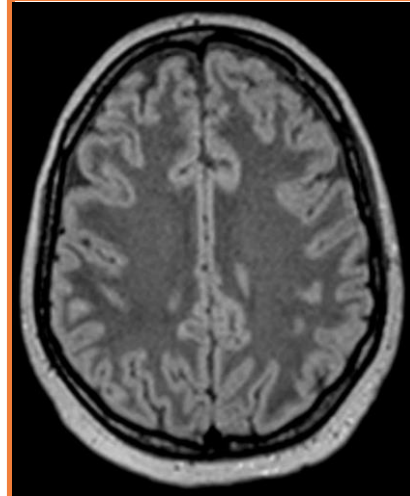
CASO CLÍNICO 2: Imágenes de RM del 11/12/2024 (pre-terapia CAR-T)



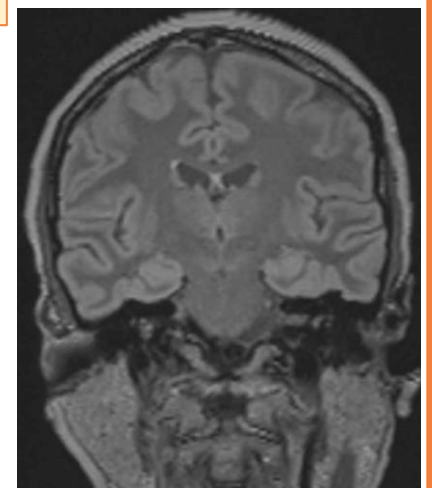
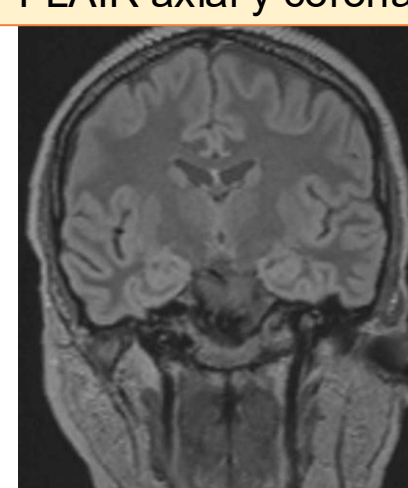
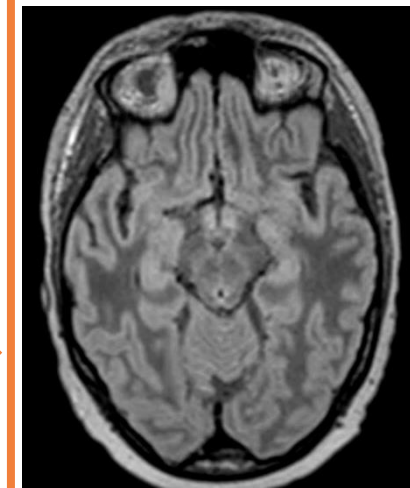
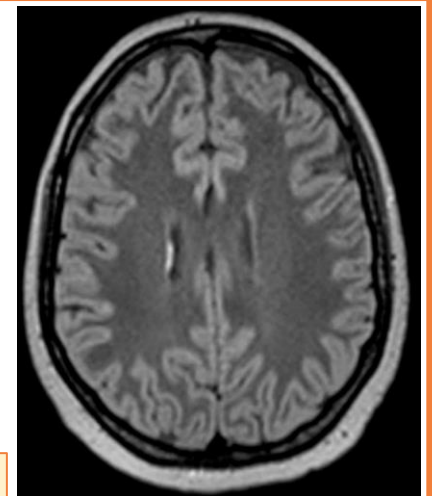
T1 + C

Imagen nodular de localización parietal posterior derecha en convexidad (○), que realza tras la inyección de gadolinio, correspondiente a la lesión en relación con su proceso linfoproliferativo, ya conocida.

Resto del estudio sin otros hallazgos de significación →



FLAIR axial y coronal



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 2

Inicio CAR-T:
17/12/2024.

Se pauta
paracetamol y
dexketoprofeno
ante alta sospecha
de **SLC**.

Se administra
**dexametasona 10
mg/6h + Anakinra
8 mg/kg/24h** por
sospecha de
ICANS grado 2
que evoluciona
rápidamente a
grado 3.

Ese mismo día
(22/12/2024), se le
realiza **TC de
cerebro**.

Durante el ingreso,
el 18/12/2024,
pico febril.

El 21/12/2024,
disminución del
estado de
conciencia con
ingreso en UCI. Se
realiza **TC de
cerebro sin
hallazgos
significativos**.

El día 22/12/2024
el ICANS progresa
a grado 4,
**requiriendo IOT y
administrándosele
metilprednisolon
a 1g**.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

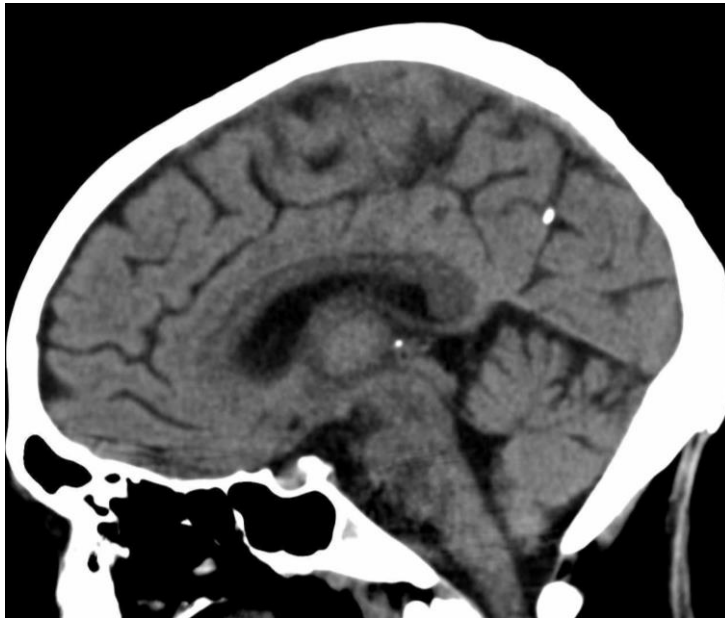
CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

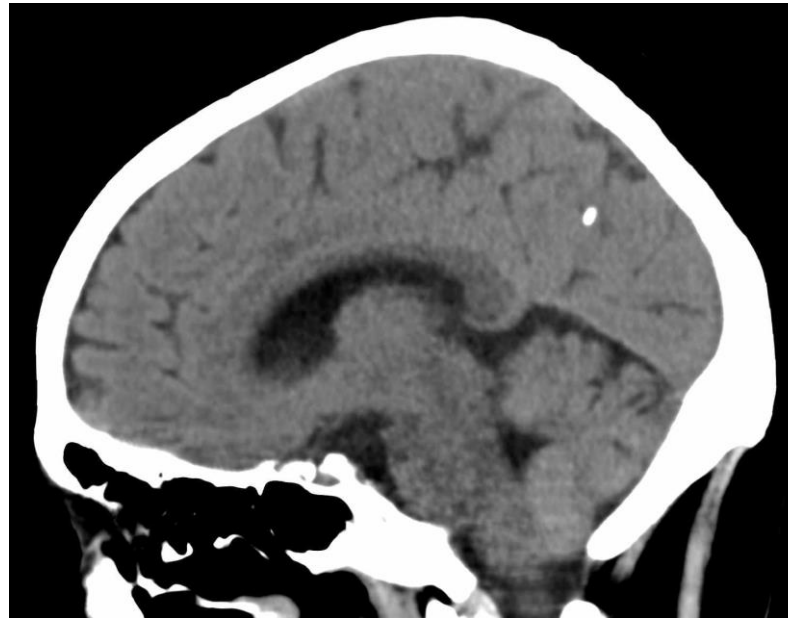
CASO CLÍNICO 2: Imágenes de TC cerebral sin contraste IV.

21/12/2024 (Inicio cuadro de neurotoxicidad)



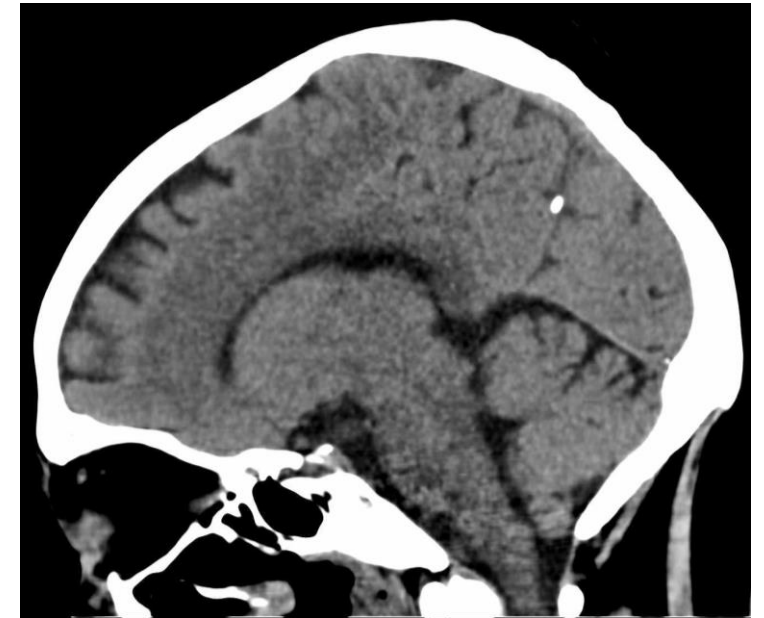
Sin hallazgos de patología aguda intracraneal.

22/12/2024 (Empeoramiento del cuadro)



Leve borramiento de surcos difuso de predominio parieto-occipital, que en el contexto de la paciente podrían sugerir edema.

24/12/2024 (Discreta mejoría del cuadro)



Sutil mejoría del borramiento de surcos cerebrales.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

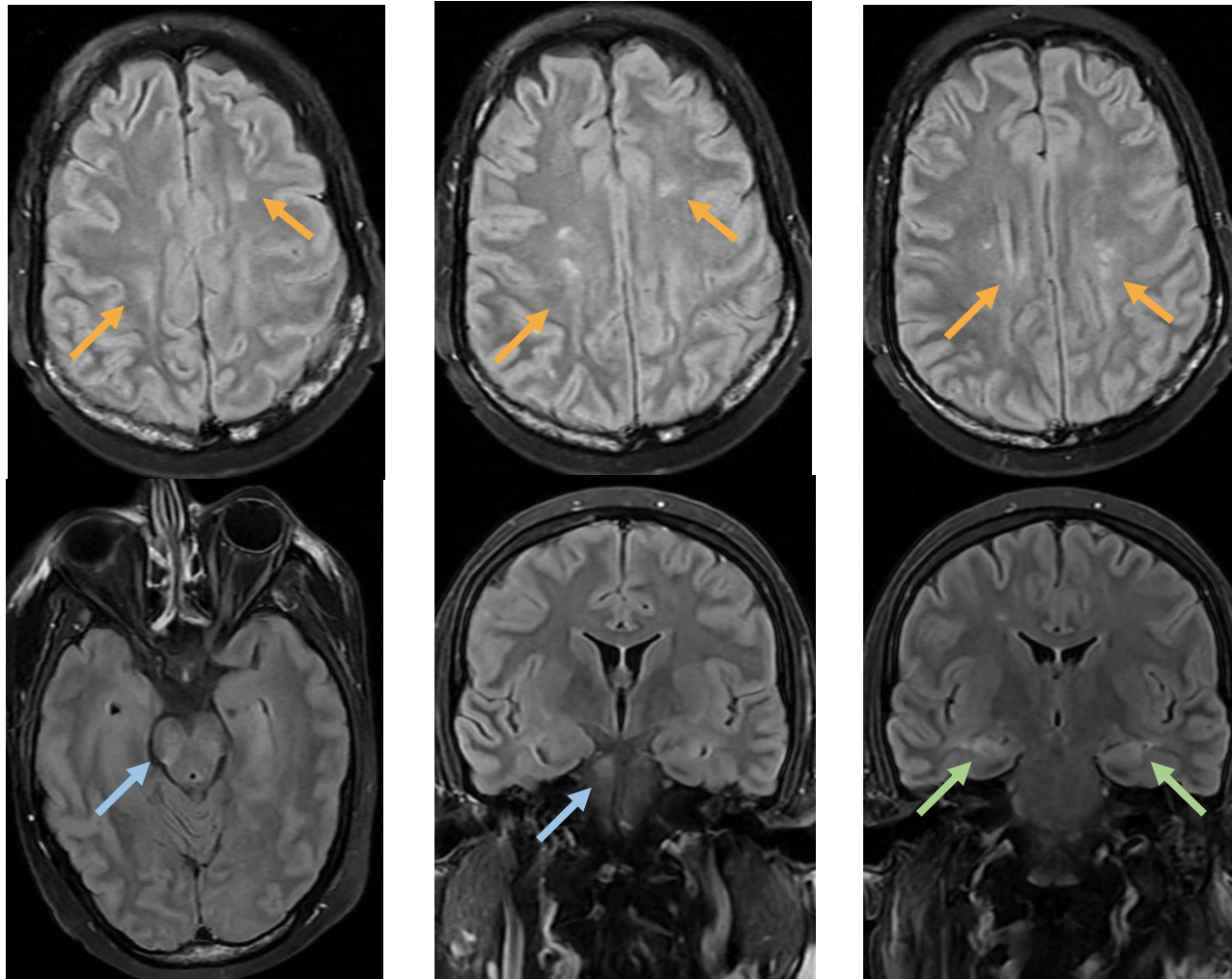
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 2: Imágenes de RM de control del 26/12/2024 (mejoría progresiva de la clínica de la paciente)



Hiperintensidades en en secuencias FLAIR + C centros semiovais (→) bilaterales como hallazgos de **alteraciones en SB.**

Hiperintensidad de señal en ambos hipocampos (→), así como en la vertiente derecha del mesencéfalo (→), como hallazgos de **alteraciones de la SG.**

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

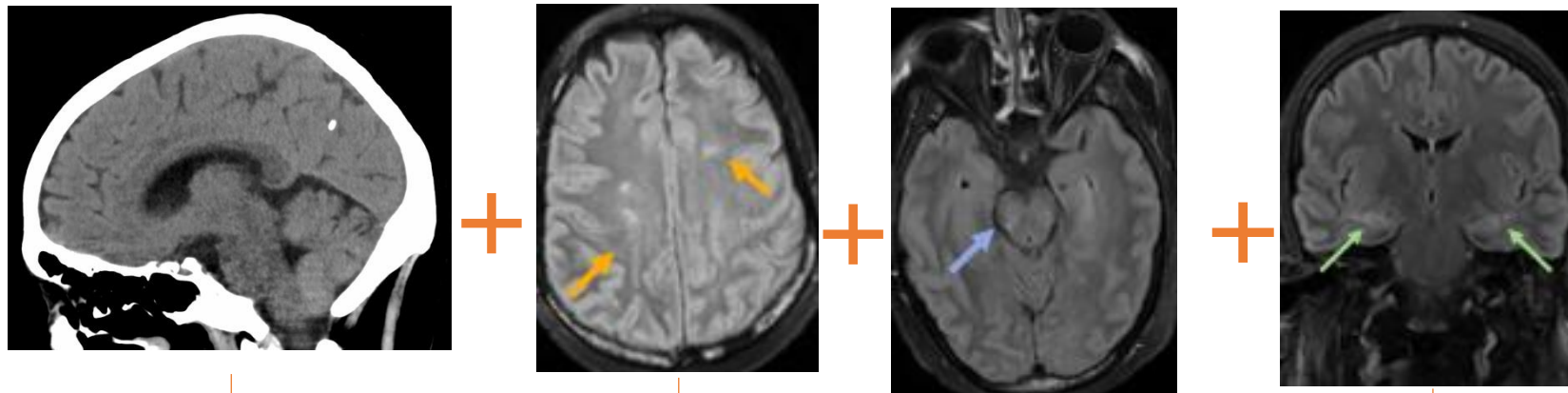
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 2



ICANS



Contexto clínico del paciente

En el caso de nuestro paciente:

- LDCGB.
- Reciente inicio de tratamiento con CAR-T.
- Disminución del nivel de conciencia.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

CASO CLÍNICO 2

27/12/2024:
Extubación
por mejoría del
cuadro de
neurotoxicidad.

30/12/2024:
Paso a **sala**
de
hematología.

10/1/2025:
Alta
hospitalaria.

16/6/2025:
Control con
RM de
cerebro.

28/12/2024:
Inicio del
descenso de
dosis de
dexametasona.

Correcta
evolución
en sala.

14/2/2025:
Control con
RM de
cerebro.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

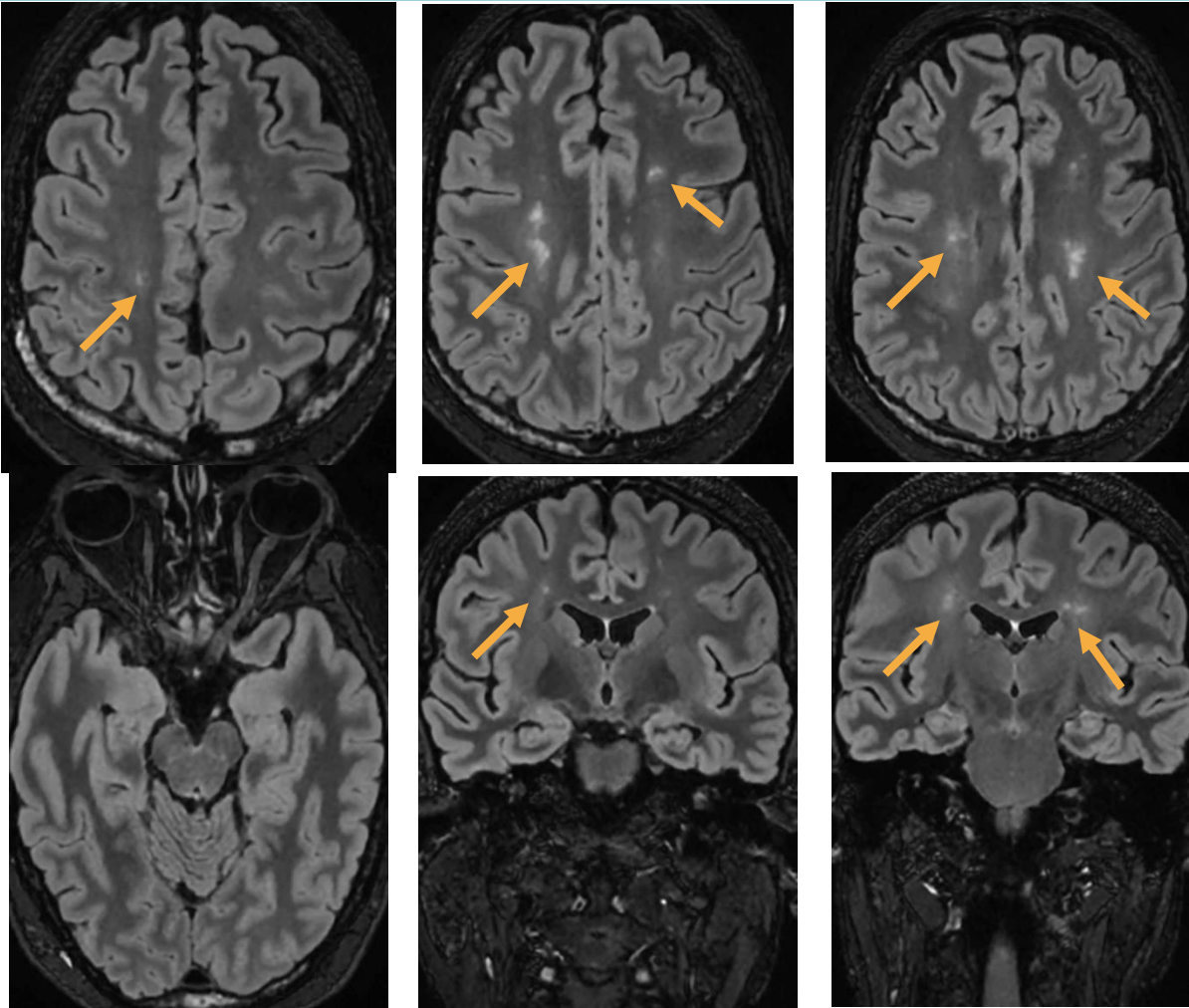
REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

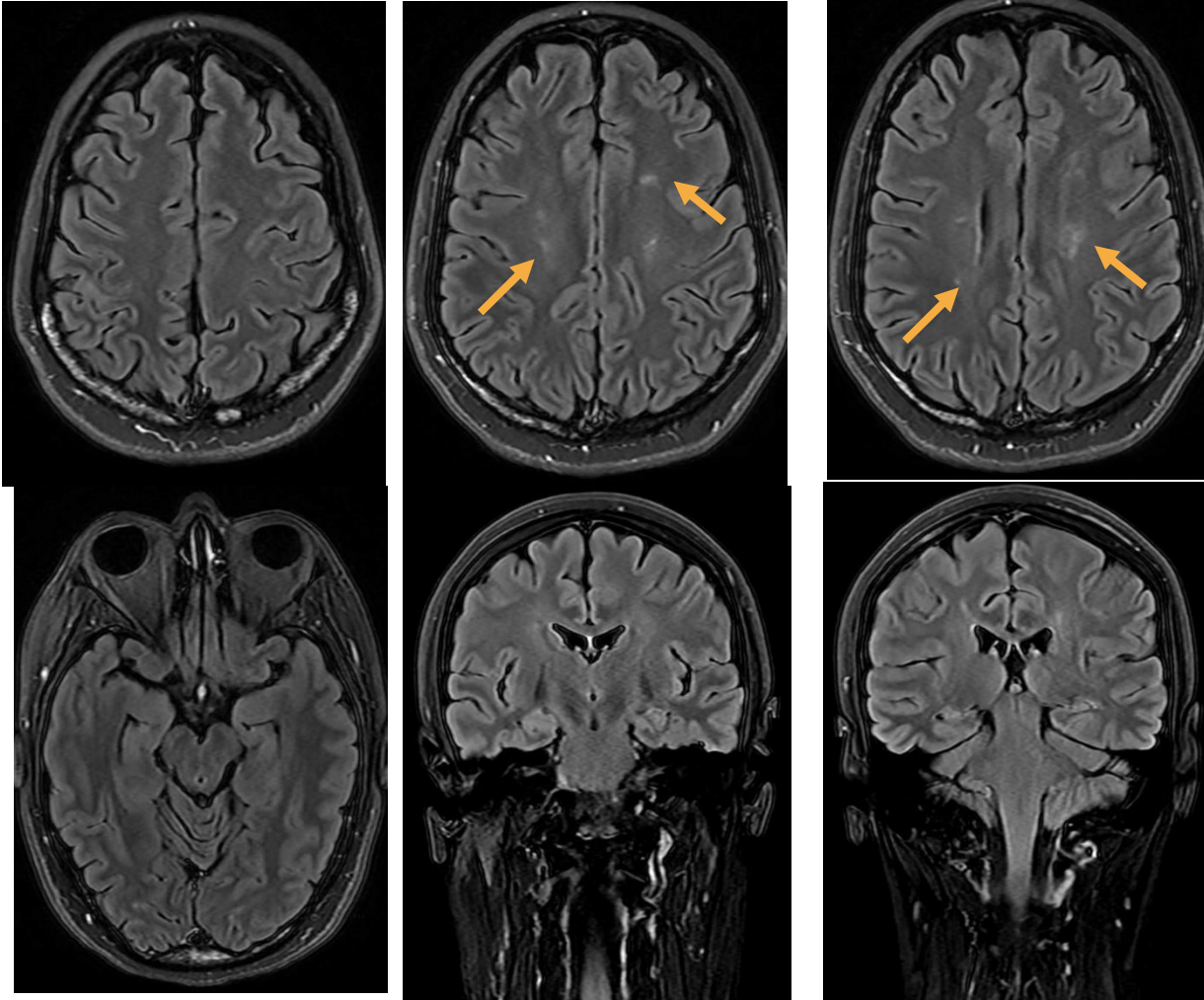
CASO CLÍNICO 2: Imágenes de RM de control del 14/2/2025



En secuencia FLAIR, se visualizan focos alteración de señal en la sustancia blanca periventricular bilateral (→), sin realce, en relación con cambios por lo toxicidad evolucionada con mejoría respecto estudio clínico.

Resolución de los focos de alteración de señal en núcleos de la base y de los hipocampos visualizados en estudio previo.

CASO CLÍNICO 2: Imágenes de RM de control del 16/6/2025



En el estudio realizado como control evolutivo, se visualiza desaparición prácticamente completa de las lesiones por neurotoxicidad de sustancia blanca periventricular bilateral (→). No se aprecian lesiones de nueva aparición.

INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

- Los **tratamientos inmunomediados** individualizados están **en auge** y, por tanto, sus posibles efectos adversos como el ICANS serán cada vez más frecuentes.
- Los **hallazgos por imagen** son **muy inespecíficos** y hay que tener un **nivel de sospecha alto** para interpretar correctamente la imagen. Por eso, hay que apostar por una **radiología más clínica y multidisciplinaria** que conozca el **tratamiento del paciente** y sus posibles **complicaciones y toxicidades**, con el objetivo de dirigir de forma más eficiente el **algoritmo terapéutico**.



INTRODUCCIÓN

OBJETIVOS

REVISIÓN DEL TEMA

CASOS CLÍNICOS

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

1. Hassankhani A, Bagley SJ, Dahmouh H, Parsons MS, Nabavizadeh A. Role of Neuroimaging in Cancer-Treatment Neurotoxicity. American Journal of Roentgenology. septiembre de 2025;225(3):e2533139.
2. Karschnia P, Dietrich J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers. Nat Rev Neurol. agosto de 2025;21(8):422-31.
3. McGuire JL, Pinto S, Erdogan EN, Li Y, Bhatia A, Oztek MA, et al. Neuroimaging Findings in Children and Young Adults With Neurotoxicity After CAR T-Cell Therapy for B-Cell Malignancies. Neurology. 7 de octubre de 2025;105(7):e214086.
4. Gu T, Hu K, Si X, Hu Y, Huang H. Mechanisms of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after CAR-T treatment. WIREs Mechanisms of Disease. noviembre de 2022;14(6):e1576.
5. De Groot PM, Arevalo O, Shah K, Strange CD, Shroff GS, Ahuja J, et al. Imaging Primer on Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Radiologists. RadioGraphics. enero de 2022;42(1):176-94.
6. Marino MD, Mader JP, Kardasis W, Murphy M, Mahmoud SY. Evolving Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings in Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome. Cureus [Internet]. 19 de mayo de 2025 [citado 13 de octubre de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/369163-evolving-magnetic-resonance-imaging-mri-findings-in-immune-effector-cell-associated-neurotoxicity-syndrome>
7. Tan AP. CAR-T Cell Therapy-Related Neurotoxicity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Spectrum of Imaging Findings. Pediatric Neurology. octubre de 2020;111:51-8.
8. Yoon JG, Smith DA, Tirumani SH, Caimi PF, Ramaiya NH. CAR T-Cell Therapy: An Update for Radiologists. American Journal of Roentgenology. diciembre de 2021;217(6):1461-74.
9. Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, Alkattan K, Yaqinuddin A, Damlaj M. Bispecific Antibodies in Hematological Malignancies: A Scoping Review. Cancers. 14 de septiembre de 2023;15(18):4550.
10. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation. abril de 2019;25(4):625-38.