

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

## Leucoencefalopatía posterior reversible en un receptor de trasplante hepático



**Anselmo Abdo Cuza**

Coordinador de Trasplantes e Intensivista de Trasplantes, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Ciudad Habana, Cuba

### ■ Introducción

El trasplante hepático es hoy en día el tratamiento de elección de enfermedades hepáticas crónicas en estadio terminal y de insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, a pesar de los avances técnicos que han permitido buenos resultados con el uso de esta opción terapéutica, ella no carece de riesgos y con posterioridad se pueden presentar importantes complicaciones, tanto quirúrgicas como médicas. Dentro de estas últimas se encuentran las complicaciones neurológicas cuya prevalencia oscila entre 13.2% y 61.5%. Pueden ir desde temblores y alteraciones ligeras del estado mental, hasta el coma y la muerte encefálica.<sup>1,2</sup> Si bien la introducción de la ciclosporina, y más recientemente del tacrolimus, significó un gran avance en el tratamiento inmunosupresor, con mejorías de las tasas de supervivencia tanto del paciente como del injerto, también introdujo nuevos problemas debido a sus múltiples efectos adversos y, entre ellos, neurotoxicidad.<sup>2,3</sup>

En este trabajo comentamos el caso de una paciente que recibió un trasplante de hígado, que durante el período posoperatorio temprano presentó un cuadro neurológico compatible con leucoencefalopatía posterior reversible, asociada al uso de ciclosporina A.

### ■ Caso clínico

Paciente mujer de 19 años de edad a la que se le diagnosticó, en los primeros meses de su vida, atresia de vías biliares. Por esta causa se le realizó una operación utilizando la técnica de Kasaii. Posteriormente a la intervención fue evolucionando a cirrosis biliar secundaria con cuadros recurrentes de colangitis. Fue evaluada por el Servicio de Hepatología y se decidió realizar un trasplante hepático.

El 19 de julio de 2005 se le efectuó un trasplante hepático ortotópico utilizando el órgano de un donante de 19 años con muerte encefálica por trauma craneal. El trasplante se llevó a cabo sin complicaciones. Se utilizaron 600 ml de glóbulos rojos y el tiempo de isquemia fría fue de 7 horas. Se la recibe estable en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin apoyo de aminas. La inmunosupresión seleccionada fue ciclosporina neoral (CyA) en dosis de 10 mg/kg/día, y metilprednisolona en dosis decrecientes. Asociamos además meropenem a una dosis de 1 g c/8 horas como tratamiento empírico por la colangitis previa y ganciclovir en dosis de 5 mg/kg c/12 horas, como profilaxis para la infección por citomegalovirus, al ser ella receptor negativo para IgG y el donante, seropositivo. Los estudios complementarios de interés se muestran en la tabla 1.

Al cuarto día de recibido el trasplante, con evolución clínica y analítica normal, hace un episodio de convulsión tonicoclónica generalizada. Al quinto día repite el cuadro convulsivo en dos ocasiones.

Tomando en cuenta que los niveles de CyA al día tercero fueron de 400 ng/dl se interpreta como toxicidad por CyA y se suspende

este fármaco, instaurándose tratamiento con micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas y un suplemento de sulfato de magnesio.

Al sexto día la paciente estaba consciente y orientada, pero con debilidad de los miembros compatible con cuadriparesia espástica, además de presentar *clonus* agotable de ambos pies, hiperreflexia osteotendinosa generalizada y ecolalia. Manifestaba cefalea y visión borrosa. Las pupilas estaban dilatadas pero reactivas a la luz y no existía rigidez de nuca. Ese día presentó otro cuadro convulsivo.

Se le indica tomografía computarizada de cráneo no contrastada, que informa: extensa área hipodensa, que ocupa ambos lóbulos occipitales en forma simétrica, pudiendo estar en relación con edema. Existen lesiones de iguales características a nivel frontal. Disminución de las circunvoluciones cerebrales (figura 1).

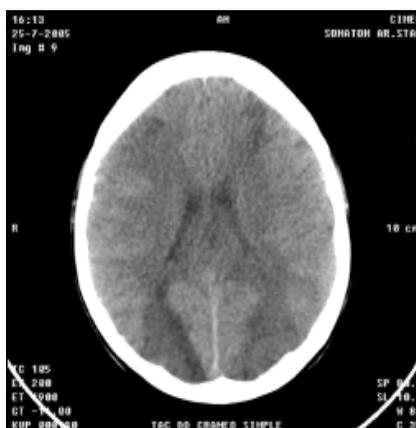


Figura 1

Se realiza punción lumbar, demostrándose ausencia de células, proteínas en 0.5 g/l y glucosa en 3.49 mmol/l.

Al séptimo día se le realiza una resonancia magnética de cráneo que informa: extensas áreas hiperintensas en los pulsos T2

Tabla 1.

	día 0	día 1	día 2	día 3	día 4	día 5	día 6	día 7	día 8	día 9	día 10
TGO	471	382	104	36	113	19	20	117	205	155	270
TGP	361		213	116	90	70	56	163	379	341	389
GGT	180	170	145	117	117	124	110	409	687	576	505
FAL	482	446	376	269	240	216	186	244	353	297	400
BIL	140	120	119	76	61	68	56	66	90	134	142
ALB	16	17	20	17	26	26	22	34	35	26	20
CRE	43	37	45	53	63		39		45	39	37
GLU	7.9	7.6	7.2	5.9	6.1	7.7	5.3				4.6
CT	4.3	4.1	4.4	3.6	3.6	3.5	3.6	3.9	3.5		3.4
Na	139		140	138	138	133	138	130			137
Mg	0.80		1.09	0.83	0.81	0.75	1.05	0.82	1.18	0.78	
Hb	11.2	11.4	12.7	10.6	11.5	12.1	11.4				11.8
TP	17	22.3	16	18.8	13.9	14.5	18.4	17	14.3		

Participaron en la investigación: Leonel González Rapado, Jefe de Servicio de Trasplante Hepático; José C. Ugarte Suárez, Subdirector Médico; Julio C. Hernández Perera, Jefe de Servicio de Trasplantes, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Ciudad Habana, Cuba.

TGO: transaminasa glutámico oxalacético (U/l); TGP: transaminasa glutámico pirúvica (U/l); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (U/l); FAL: fosfatasa alcalina (U/l); BIL: bilirrubina total (mmol/l); ALB: albúmina (g/l); CRE: creatinina (mmol/l); GLU: glucemia (mmol/l); CT: colesterol total (mmol/l); Na: sodio sérico (mEq/l); Mg: magnesio sérico; Hb: hemoglobina (g/l); TP: tiempo de protombina (control 13).

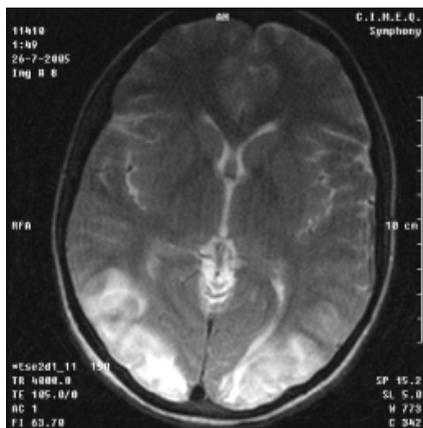


Figura 2

que ocupan las zonas cortical y subcortical de las regiones temporooccipitales de ambos hemisferios cerebrales (figura 2).

Al décimo día de evolución, cinco días después de haberse interrumpido el suministro de CyA, la mejoría clínica es ostensible. La paciente estaba asintomática, con resolución de la cuadriparesia, sin *clonus* y reflectividad osteotendinosa normal.

En su evolución posterior el cuadro neurológico tuvo recuperación total. Sin embargo, paralelamente a la mejoría neurológica se presentó un episodio de rechazo celular agudo resistente al uso de esteroides, por lo que comenzamos nuevamente con tratamiento inmunosupresor, pero en esta ocasión con tacrolimus en dosis de 2 mg c/12 horas, sin que las manifestaciones neurológicas recurriesen.

El diagnóstico fue leucoencefalopatía posterior reversible por uso de ciclosporina.

## ■ Discusión

La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) fue descrita por Hinchey y col. en un trabajo publicado en *New England Journal of Medicine* en 1996. Los autores presentaron una serie de 15 pacientes que presentaron un síndrome reversible, caracterizado

por cefalea, función mental alterada, convulsiones y pérdida de visión, asociado con estudios imagenológicos de leucoencefalopatía, predominantemente posterior. En cuanto a la etiología, 8 pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor, cuatro de ellos con CyA, y tres con tacrolimus. En otros siete el síndrome neurológico estuvo asociado con cifras elevadas de tensión arterial (tres eclampsias y cuatro encefalopatías hipertensivas). Los 15 pacientes resolvieron la sintomatología neurológica en dos semanas al retirar el fármaco inmunosupresor o instaurar tratamiento antihipertensivo.<sup>4</sup>

Como mecanismo fisiopatológico de esta entidad ha sido invocado un síndrome de fuga capilar cerebral relacionado con hipertensión arterial, retención de fluidos y posible efecto citotóxico de los anticalcineurínicos en el endotelio vascular.<sup>4,5</sup> La sustancia blanca, al estar compuesta por tractos de fibras mielinizadas en una matriz celular de células gliales, arteriolas y capilares, es más susceptible a la acumulación de líquido en el espacio extracelular; siendo ésta la causa del compromiso principal de la sustancia blanca.<sup>6</sup>

La hipótesis que explica la mayor aparición de lesiones en las regiones posteriores es el menor tono de inervación simpática de la circulación posterior.<sup>7</sup>

Más recientemente se ha cuestionado el término LPR, por no ser la afección privativa de la sustancia blanca, participar otras áreas del cerebro, y haberse descrito casos con sintomatología persistente.<sup>5</sup>

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos,<sup>8</sup> en la tomografía las lesiones descritas son hipodensas, simétricas y con predominio parietal-occipital. En imágenes de resonancia magnética las lesiones son hiperintensas en T2 y *flair*.<sup>5</sup> En el caso de la neurotoxicidad por CyA se plantean como factores favorecedores la presencia de hipocolesterolemia, hipomagnesemia, el uso de dosis altas de esteroides y niveles elevados del fármaco.<sup>3</sup>

En conclusión, la leucoencefalopatía posterior reversible por uso de anticalcineurínicos es una complicación potencial del trasplante hepático. Su rápido reconocimiento permitirá la mejor conducta: la supresión del fármaco implicado.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

## Bibliografía

1. Abdo A, González L, López O, Pérez JB, Castellanos R, Gómez F y col. Factores predictivos de las complicaciones neurológicas en el post trasplante hepático inmediato: Experiencia en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. *Rev Neurol* 2003; 33.
2. Moreno E, Gómez SR, González I, Loinaz C, García J, Pérez A y col. Neurologic complications in liver transplantation. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:25-31.
3. Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, Broughan TA. Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45:1057-1061.
4. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A y col. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:494-500.
5. Alurralde AM, Di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38:541-544.
6. Teive H, Brandi I, Camargo C, Bittencourt M, Bonfim C y col. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with bone marrow transplantation. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001; 59(3B).
7. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:534-537.
8. Cherylee WJ. Neurologic complications of critical illness and transplantation. *Current Opinion in Critical Care* 1999; 5(2):112.