

Encefalopatía hepática fulminante vinculada a hiperintensidad de la corteza cerebral en la resonancia magnética

Fulminant hepatic encephalopathy vinculated with hyperintensity of the cerebral cortex in magnetic resonance

Daniel Jiménez F.¹ y Luis Cartier R.²

Background: The presence of manganese deposits in basal ganglia is an expression of chronic liver damage in neuroimaging, whereas diffuse edema of the white matter and hyperintensity of the internal capsule are seen in MRI in acute decompensation. In fulminant encephalopathy, changes in intensity in the cerebral cortex have been described, suggesting different pathogenic aspects. **Purpose:** To describe and try to interpret hyperintensities images of the cerebral cortex in fulminant hepatic encephalopathy. **Case report:** A 42 years old woman, with history of hyperthyroidism treated with propylthiouracil developed abdominal pain, choluria and general malaise, without fever. At admission, she had jaundice, elevated liver enzymes, and hyperammonemia of 481 ug. She developed progressive impairment of consciousness falling into a non-reactive coma with intermediate size and poorly reactive pupils, absence of oculocephalic reflexes and diminished osteotendinous reflexes, with indifferent plantar reflexes. Brain CT showed brain edema without focal lesions. The MRI showed hyperintense signal abnormalities in the fronto-parietal cortex in T2 and FLAIR with restriction in diffusion sequency. She became brain dead. **Comment:** These exceptional images on MRI are considered an expression of cytotoxic damage, consistent with high levels of ammonium in fulminant hepatic encephalopathy. The swelling of astrocytes and cortical neurons is caused by the accumulation of intracellular glutamine, highly osmophilic, and explains the restriction on the diffusion and lower values in the ADC. Interstitial edema would be part of the chronic forms by acquisition of compensatory mechanisms capable of preventing the accumulation of glutamine.

Key words: Fulminant hepatic encephalopathy, cytotoxic edema of the cerebral cortex, cortical hyperintensity on MRI.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (1): 51-56

Recibido: 19/10/2011

Aprobado: 12/03/2012

¹ Residente de Neurología, Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Profesor Titular de Neurología. Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción

Clinicamente la encefalopatía hepática suele identificarse por compromiso de conciencia y desarrollo de variadas alteraciones motoras e intelectuales, que pueden ir desde sutiles déficits cognitivos hasta el coma. Este síndrome neurológico se acompaña de electroencefalograma con trazado lento, donde se pueden reconocer ondas trifásicas, grafo-elementos característicos de la encefalopatía hepática, que asociado a las alteraciones de los parámetros hepáticos confirman el diagnóstico, que es esencialmente clínico. La intensidad y duración del cuadro depende de la magnitud del daño hepático y es un síndrome generalmente reversible¹.

La causa más frecuente de encefalopatía hepática es la descompensación de hepatopatías crónicas. Sin embargo, el modo más grave y rápido de esta encefalopatía se singulariza en el daño hepático fulminante, sea de origen tóxico, inmunológico o viral. La fisiopatología de este cuadro aún mantiene aspectos no definidos, aunque se haya podido transparentar el rol patogénico del amonio, de los ácidos grasos de cadena corta y del manganeso, entre otros elementos intervinientes².

Se ha podido establecer que la intensidad de la encefalopatía hepática tiene una buena correlación con el nivel de amonio circulante. Sin embargo, el cuadro encefalopático también depende de la capacidad detoxicadora del sistema nervioso central (SNC), que controla el efecto deletéreo del amonio, transformándolo en glutamina por intermedio de la glutamina-sintetasa³. Se ha postulado que los altos niveles de glutamina, poderoso osmolito que impregna el tejido nervioso, tiene un rol fundamental en el desarrollo del edema cerebral⁴.

Las descompensaciones de los cuadros hepáticos crónicos raramente desarrollan edema cerebral significativo, porque después de repetidos episodios menores van creando reservas compensatorias⁵. En las encefalopatías fulminantes, el aumento extraordinario de amonio y la facilidad con que éste pasa la barrera hematoencefálica permite una importante concentración en el SNC, que afecta el desempeño de las neuronas e interfiere el funcionamiento del sistema glial. Esta disfunción conlleva un desequili-

brio del control hidrológico de la sustancia blanca y sustancia gris. El edema cerebral es el aspecto visible de este desajuste osmolar que está asociado a otras alteraciones como el daño oxidativo/nitrosativo, disrupción del metabolismo de la glucosa, déficits en la síntesis de neurotransmisores y cambios en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica⁶.

El progreso de la neuroimagenología ha permitido a la Resonancia Magnética (RM) identificar alteraciones propias de algunas hepatopatías. Se ha vuelto clásica la hiperintensidad en T1 observada en los globos pálidos y en la sustancia nigra de pacientes cirróticos o portadores de shunt porto-sistémico, originada por aumento en la concentración de manganeso en esas estructuras⁷⁻⁸. Generalmente concordantes con un aumento de manganeso en el plasma⁹.

En pacientes cirróticos descompensados se han observado hiperintensidades en el tálamo, ganglios basales y la sustancia blanca periventricular definidas con la difusión e identificables en el mapa ADC¹⁰. Los cambios de intensidad en la corteza cerebral asociados con encefalopatías fulminantes resultan excepcionales y sugieren aspectos patogénicos diferentes a los clásicamente descritos en las encefalopatías agudas¹¹.

Caso clínico

Mujer de 42 años, portadora de hipertiroidismo, que desde hacía siete meses estaba en tratamiento con propiltiouracilo (200 mg/día). Su enfermedad comenzó con dolor abdominal, coluria y compromiso del estado general, sin fiebre. Consultó en el Servicio de Urgencia donde se objetivó ictericia. Al ingreso tenía una bilirrubina total de 5,7, transaminasas GOT/GPT: 1.303/1.382, FA: 304, GGT: 76; TP: 74,5%; T4L: 6,99; TSH: 0,02 y amonemia de 481 ug. Durante su hospitalización evolucionó con un progresivo compromiso de conciencia, que obligaron su trasladada a la UCI, donde fue intubada para apoyo ventilatorio. En esta etapa presentó un episodio convulsivo tónico-clónico generalizado. El examen neurológico definió pupilas de tamaño intermedio que reaccionaban lentamente a la luz, no se obtenían los reflejos

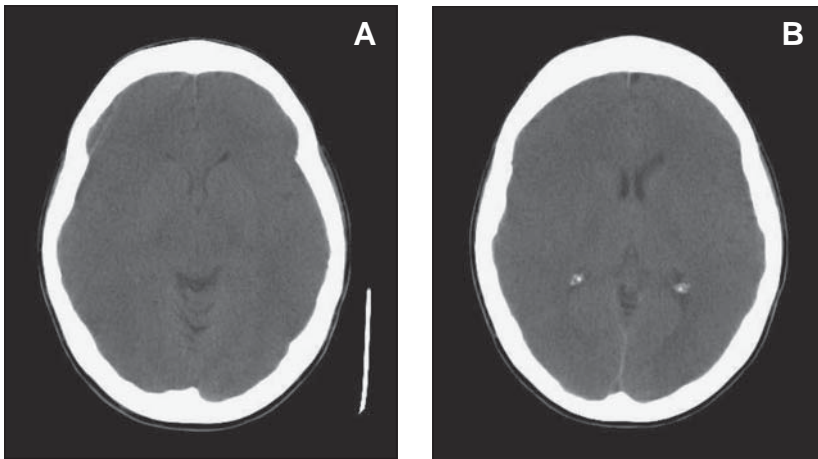


Figura 1. A: Tomografía computada de encéfalo sin contraste. Corte axial demuestra edema cerebral difuso, sin evidencia de lesiones focales. **B:** Tomografía computada de encéfalo sin contraste. Corte axial demuestra edema cerebral difuso, sin evidencia de lesiones focales.

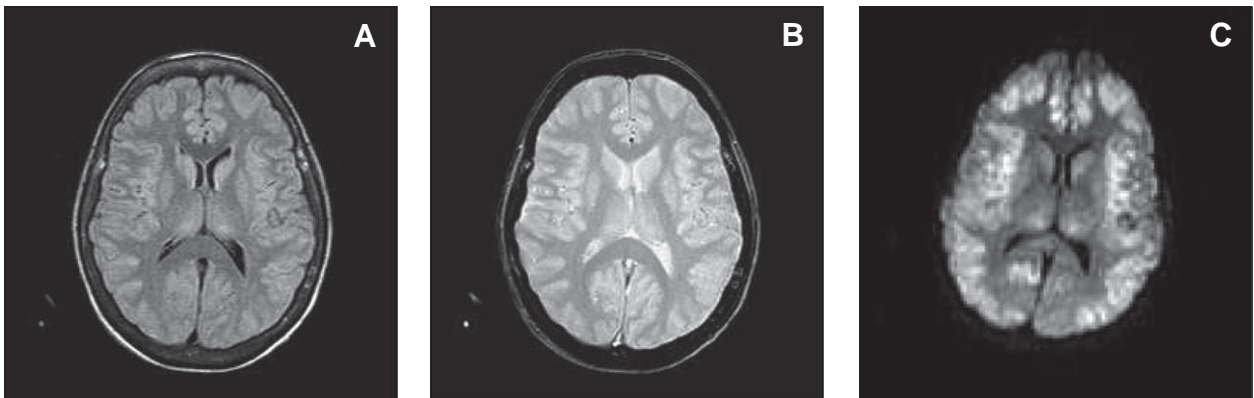


Figura 2. A: Resonancia nuclear magnética de encéfalo. Secuencia T1 no evidencia lesiones focales. **B:** Resonancia nuclear magnética de encéfalo. Secuencia T2 demuestra hiperintensidad difusa de la corteza cerebral. **C:** Resonancia nuclear magnética de encéfalo. Secuencia ponderada en difusión muestra restricción en cortezas frontales y parietales, que se corresponde con bajos valores en el mapa ADC (no mostrado).

oculocefálicos y mostraba reflejos osteotendíneos vivos, reflejos plantares indiferentes. TAC de encéfalo identificó edema cerebral, sin lesiones focales (Figura 1). La RM de cerebro, definió edema de la sustancia blanca, extensas áreas hiperintensas en cortezas fronto-parietales en T2 y FLAIR, que presentaban incremento de señal en la Difusión y disminución de valores en el ADC (Figuras 2, 3,4). El electroencefalograma tenía una actividad delta de baja frecuencia, con ocasionales sobrecargas de actividad a 4-5 cps. En este contexto, se descartó la posibilidad de trasplante hepático. La paciente evolucionó con un coma no reactivo y a la muerte cerebral en los días subsiguientes.

Discusión

La tomografía cerebral sin contraste, que se usa habitualmente en la evaluación de la encefalopatía hepática, sólo permite definir globalmente el edema cerebral y descartar posibles lesiones focales como hemorragias, hidrocefalia, hernias y descartar diagnósticos alternativos. Este estudio inicial es un procedimiento con aportes limitados.

McPhail y cols consideran que la RM es un método imagenológico indispensable para el estudio de las encefalopatías hepáticas¹². La utilidad de este método se empezó a comprender en los años 90 con las descripciones del aumento de intensidad en

T1 de los ganglios basales de pacientes cirróticos, hecha por Zaneroli y cols, confirmada posteriormente por Pujol y Morgan^{13,7,8}. La acumulación de manganeso en el pálido es ahora ampliamente reconocida como parte del cuadro de las hepatopatías crónicas y su presencia ha sido corroborada con estudios neuropatológicos¹⁴. La mayoría de los pacientes cirróticos presentan hiperintensidades palidales, pero no existe una correlación entre la intensidad de este hallazgo y el grado de encefalopatía¹⁵.

Rovira y cols han destacado en la RM de pacientes con descompensación de falla hepática crónica, la presencia de hiperintensidad de la sustancia blanca en las secuencias T2 y FLAIR, que afecta especialmente al tracto corticoespinal⁵. La interpretación de estas imágenes sería la de un edema cerebral difuso y focal de ciertas estructuras más susceptibles.

Si bien las imágenes en FLAIR son altamente sensibles para detectar el contenido de agua del tejido cerebral, son incapaces de discriminar entre agua intra o extracelular. La mejor aproximación al problema son las imágenes potenciadas con la Difusión (DWI). El rol de esta técnica radica en la capacidad que tiene para identificar y representar el movimiento browniano de las moléculas de agua, además de diferenciar ambos compartimentos. En pacientes cirróticos con encefalopatía hepática se ha demostrado un aumento de la difusividad del agua en la sustancia blanca, que se orienta hacia áreas periventriculares, tálamo y ganglios basales y que simultáneamente muestra un incremento en el coeficiente de difusión aparente (ADC) de estas estructuras¹⁰. Estos hallazgos traducen y definen el aumento de agua en el compartimento extracelular, en relación a las macromoléculas osmóticas liberadas por mecanismos compensatorios de los astrocitos, asociados al incremento de permeabilidad en la barrera hemato-encefálica. En estos pacientes se ha intentado correlacionar esta condición con el grado de encefalopatía¹⁶.

Ranjan ha podido establecer que en la falla hepática aguda primaria los valores medios de difusión están disminuidos¹¹, a diferencia de lo descrito en el daño hepático crónico descompensado, sugi-

riendo que en los casos agudos primarios el edema es intracelular, especialmente glial, relacionado con un aumento súbito de glutamina intracelular en estos casos. El edema astrocitario se expresa en las imágenes con un aumento de señal en DWI y una disminución en el mapa ADC. Por ello en las encefalopatías fulminantes, se describe la disminución de los valores de ADC, interpretándose estas imágenes como un edema intracelular astrocitario y de los oligodendrocitos con invasión de la mielina.

En suma, existirían al menos dos expresiones imagenológicas, o dos tipos de edema cerebral que predominarían y se relacionarían respectivamente con encefalopatías hepáticas agudas o crónicas. De tal forma, el edema intracelular explicaría valores menores en el ADC, condición generalmente asociada a los procesos agudos o fulminantes, y el edema intersticial, sería atributo de las formas crónicas⁵. Como dijimos, esta diferencia tiene su explicación en la repetición de episodios de descompensación hepática de baja intensidad que logran desarrollar mecanismos compensatorios, como es el aumento de células gliales, que mejoran la detoxicación y logran la regulación osmótica. La presencia de astrocitos de Alzheimer tipo II, descritos en relación al daño hepático crónico, significa una respuesta al stress oxidativo, y es producto de modificaciones en las proteínas citoplasmáticas estructurales de estos astrocitos, que también favorecen la difusión del agua al espacio extracelular⁵.

Menos descritos en la RM han sido los cambios de la corteza cerebral. En un estudio retrospectivo de RM de pacientes que habían desarrollado una encefalopatía hepática aguda, McKinney y cols, encontraron en el FLAIR zonas hiperintensas en la corteza cerebral en el 30% de los pacientes y en el 25% con la Difusión. Observaron además que la intensidad y extensión de esas imágenes se correlacionaban con los niveles plasmáticos de amoníaco y que ese grupo mostró peor evolución clínica y más secuelas¹⁷. Salvo esta revisión sólo hemos encontrado tres publicaciones de casos aislados, en los que se reportaron hiperintensidades localizadas de la corteza cerebral en las secuencias de Difusión. En un paciente en coma hepático, Arnold describió que brillaban extensas áreas corticales en la Difu-

sión¹⁸. Tanto Babington como Toru comunicaron casos de encefalopatías agudas con restricciones en la difusión cortical y bajos valores de ADC, con preservación de la corteza occipital, de manera similar a nuestra paciente^{19,20}.

La paciente presentada definió cambios significativos en la corteza cerebral. Las imágenes en la RM mostraban hiperintensidad de la corteza

fronto-parietal, temporal y tálamo en ambos hemisferios en T2 y FLAIR, restricciones en la Difusión y definían bajos valores en el mapa ADC. A la luz de las evidencias expuestas, estas imágenes son consideradas como la expresión de un edema citotóxico, concordantes con el alto nivel de amonio plasmático, en el transcurso fatal de una encefalopatía hepática fulminante.

Resumen

Antecedentes: La presencia de depósitos de manganeso en los núcleos basales es una expresión neuroimagenológica de daño hepático crónico, así como el edema difuso de la sustancia blanca y la hiperintensidad de la cápsula interna con RM en descompensaciones agudas. En encefalopatías fulminantes se ha visualizado cambio de intensidad en la corteza cerebral, sugiriendo aspectos patogénicos distintos. **Propósito:** Describir e intentar interpretar imágenes hiperintensas de la corteza cerebral en una encefalopatía hepática fulminante. **Caso clínico:** Mujer de 42 años, hipertiroidea en tratamiento con propiltiouracilo. Consultó por dolor abdominal, coluria y compromiso del estado general, sin fiebre. Ingresó con ictericia, enzimas hepática elevadas, e hiperamonemia de 481 ug. Desarrolló progresivo compromiso de conciencia cayendo en un coma no reactivo, con pupilas de tamaño intermedio pobremente reactivas, ausencia de reflejos oculocefálicos y reflejos osteotendíneos apagados, con reflejos plantares indiferentes. TAC de cerebro mostró edema cerebral, sin lesiones focales. La RM definió áreas hiperintensas en la corteza fronto-parietal en T2 y FLAIR, que presentaban incremento de señal en la difusión. Evolucionó hasta la muerte cerebral. **Comentario:** Estas imágenes excepcionales en la RM son consideradas expresión de daño citotóxico, en concordancia con los altos niveles de amonio de una encefalopatía hepática fulminante. El edema de astrocitos y neuronas corticales se origina por la acumulación de glutamina intracelular, altamente osmofílica, y explica la restricción en la difusión y valores menores en el ADC. El edema intersticial, sería atributo de las formas crónicas, debido a la adquisición de mecanismos compensatorios capaces de impedir la acumulación de glutaminas.

Palabras clave: Encefalopatía hepática fulminante, edema citotóxico de la corteza cerebral, hiperintensidad cortical en RM.

Referencias

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A, and the members of the Working Party. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35 (3): 716-21.
2. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1995; 10 (4): 259-67.
3. Butterworth RF, Giguère JF, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 1987; 6 (1-2): 1-12.
4. Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F,

- vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol* 2000; 32 (6): 1035-8.
5. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29 (9): 1612-21. Epub 2008 Jun 26.
 6. Nissen P, Eefsen M, Adel B, Stolze F. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* (2009) 24: 5-14.
 7. Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader JM, *et al.* Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 1993; 43 (1): 65-9.
 8. Morgan MY. Noninvasive neuroinvestigation in liver disease. *Semin Liver Dis* 1996; 16 (3): 293-314.
 9. Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Milette PC, *et al.* Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology* 1996; 24 (5): 1116-20.
 10. Lodi R, Tonon C, Stracciari A, Weiger M, Camaggi V, Iotti S, *et al.* Diffusion MRI shows increased water apparent diffusion coefficient in the brains of cirrhotics. *Neurology* 2004; 62 (5): 762-6.
 11. Ranjan P, Mishra AM, Kale R, Saraswat VA, Gupta RK. Cytotoxic edema is responsible for raised intracranial pressure in fulminant hepatic failure: in vivo demonstration using diffusion-weighted MRI in human subjects. *Metab Brain Dis* 2005; 20 (3): 181-92.
 12. McPhail M, Taylor-Robinson S. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* (2010) 25: 65-72.
 13. Zeneroli ML, Cioni G, Crisi G, Vezzelli C, Ventura E. Globus pallidus alterations and brain atrophy in liver cirrhosis patients with encephalopathy: an MR imaging study. *Magn Reson Imaging* 1991; 9 (3): 295-302.
 14. Pomier-Layrargues G, Spahr L, Butterworth RF. Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 1995; 345 (8951): 735.
 15. Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, Kubicka S, Manns MP. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation. *Metab Brain Dis* 1995; 10 (3): 219-31.
 16. Miese F, Kircheis G, Wittsack HJ, Wenserski F, Hemker J, Mödder U, *et al.* 1H-MR spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion-weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27 (5): 1019-26.
 17. McKinney AM, Lohman BD, Sarikaya B, Uhlmann E, Spanbauer J, Singewald T, *et al.* Acute hepatic encephalopathy: diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery findings, and correlation with plasma ammonia level and clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31 (8): 1471-9. Epub 2010 May 6.
 18. Arnold SM, Els T, Spreer J, Schumacher M. Acute hepatic encephalopathy with diffuse cortical lesions. *Neuroradiology* 2001; 43 (7): 551-4.
 19. Babington JR, Stahl JH, Coy DL. Reversible cytotoxic edema in a cirrhotic patient following TIPS. *J Neuroimaging* 2009; 19 (4): 391-3. Epub 2009 Mar 24.
 20. Toru S, Matumura K, Kawaguchi R, Kobayashi T, Irie T. Widespread cortical lesions on diffusion-weighted imaging in acute portal systemic shunt encephalopathy caused by primary biliary cirrhosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32 (3): E55-6. Epub 2011 Jan 13.

Correspondencia:

Luis Cartier R.

Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

José Manuel Infante 553, quinto piso

Teléfono: 5753916

E-mail: lcartier@med.uchile.cl