

Leucoencefalopatía reversible posterior: cuatro casos clínicos

Marta Hernández Ch¹, Alicia Núñez F¹, Tomas Mesa L¹, Raúl Escobar H¹, Francisco Barriga C², Isidro Huete L³.

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with immunosuppressive treatment. Report of four cases

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (PLS) is characterized by headache, clouding of sensorium, visual disturbances and seizures. It is associated to hypertension, renal disease or immunosuppressive therapy. We report three males, aged 9, 12 and 16 years and one female, aged 5 years with PLS associated to immunosuppressive therapy. All had seizures and three had headache and clouding of sensorium. One case was associated to an hypertensive emergency, one to liver failure and one to high tacrolimus levels. Magnetic resonance imaging showed lesions in the white matter in two patients and in the gray matter in the other two. The lapse between the start of immunosuppressive treatment and neurological symptoms ranged from 4 days to 6 months. All received antiepileptic drugs and immunosuppressive therapy was changed or decreased, with complete clinical recovery (Rev Méd Chile 2008, 136: 93-8).

(Key words: *Immunosuppression; Posterior leukoencephalopathy syndrome; Tacrolimus*)

Recibido el 29 de agosto, 2006. Aceptado el 20 de abril, 2007.

Departamento de Pediatría, Sección Neurología Infantil¹ y Hemato-oncología², Departamento de Radiología³. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

La "leucoencefalopatía reversible posterior" (LRP) es una encefalopatía de inicio agudo con convulsiones, cefalea, alteración del estado mental y trastornos visuales. Las neuroimágenes muestran compromiso de la sustancia blanca con predilección por lóbulos occipitales¹.

La patogenia es desconocida, pero se ha asociado a hipertensión arterial, eclampsia, enfermedades renales², terapia inmunosupresora (ciclosporina, tacrolimus e interferón-alfa) y quimioterapia³ (cisplatino, citarabina y metrotexato). Recientemente se ha incluido el síndrome hemolítico urémico, neoplasias, vasculitis, gammaglobulina endovenosa, quimioterapia, tratamiento con eritropoyetina y falla hepática aguda^{4,5}.

Si bien el 90% de los pacientes con terapia inmunosupresora (TIS) cursan con hipertensión menos del 10% presenta LRP, lo que sugiere que hay otros factores asociados. Se ha especulado que los inmunosupresores IS causan vasoconstric-

Correspondencia a: Dra. Marta Hernández, Pontificia Universidad Católica de Chile. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. Lira 81, Santiago Chile CP 6510273. Tel: 3546486. Fax 6384307. E mail: mhernand@med.puc.cl

ción, microembolismo y daño directo del endotelio vascular⁶ con trasudación hacia parénquima, lo que se exacerbaría con otros factores como hipocolesterolemia, hipomagnesemia, encefalopatía hepática o niveles plasmáticos elevados del inmunosupresor⁷. La disminución o cambio de éste parece atenuar la neurotoxicidad

En el cerebro, bajo condiciones de hipertensión, los nervios simpáticos perivasculares aumentan la resistencia vascular, para proteger el tejido cerebral. El sistema vertebrobasilar, responsable de la irrigación de estructuras de fosa posterior y lóbulos occipitales, posee poca inervación simpática, por lo que la vasoconstricción no logra inhibir la hiperperusión produciéndose trasudación a territorio posterior⁸.

Actualmente, el término "leucoencefalopatía reversible posterior" ha sido objetado en sus tres elementos, se han descrito lesiones en sustancia gris⁹, la evolución puede no ser reversible con evoluciones adversas y fatales^{10,11} hasta en el 26% de los casos y la localización puede ser fuera del territorio vertebrobasilar^{12,13}.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas, de laboratorio, neuroimágenes, tratamiento y seguimiento de cuatro pacientes con LRP evaluados en este centro.

Se presentan 4 pacientes con LRP que debutan con síntomas neurológicos agudos y alteraciones en la resonancia magnética (RM) cerebral entre enero 2002 y julio 2005.

Paciente 1. Niño, 9 años, con aplasia medular y trasplante de médula ósea (TMO). Inició TIS con ciclosporina (CS) presentando hacia el 4° mes de tratamiento compromiso de conciencia y crisis tónico clónica hemigeneralizada precedida de aura visual. Al examen estaba normotenso, confuso, sin signos neurológicos focales. La función renal y hepática, magnesio, colesterol y electrolitos plasmáticos eran normales. Los cultivos y la búsqueda de anticuerpos contra virus y bacterias en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos. Los niveles de CS eran de 216 ng/mL (nivel terapéutico hasta 300 ng/mL) La RM cerebral informó lesiones simétricas de sustancia blanca occipital y parietal (Figura 1A y 1B). La difusión no mostró cambios sugerentes de isquemia aguda. El electroencefalograma (EEG) registró crisis temporales derechas subintrales y disfunción lenta generalizada. Se trató con fenitoína endovenosa, y se cambió IS a tacrolimus. La sintomatología

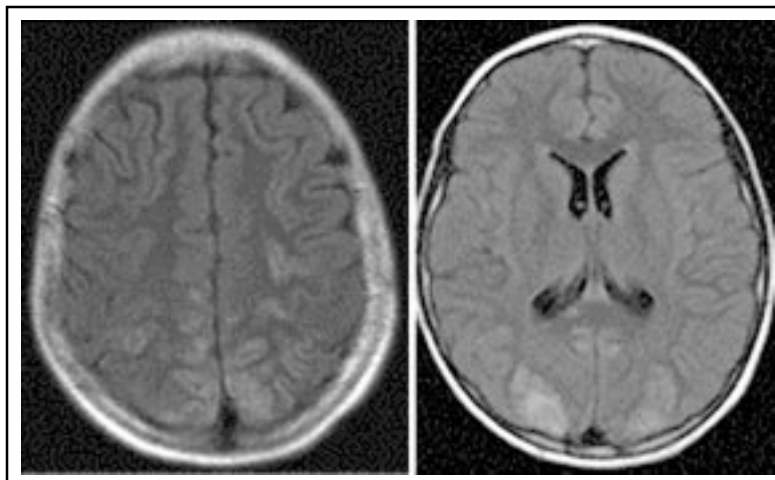


Figura 1. RM de cerebro, secuencia FLAIR que muestra hiperseñal frontal, parietal (1A) y occipitales bilaterales (1B) en periodo agudo.

revirtió en el periodo de 2 semanas. El paciente se mantiene en control a 4 años del trasplante, sin terapia antiepiléptica y en buenas condiciones.

Paciente 2. Niña con antecedentes de síndrome nefrótico corticorresistente desde los 2 1/2 años, con mala respuesta a ciclofosfamida. A los 5 años inició terapia con CS, 20 días después presentó cefalea intensa, crisis hipertensiva (155/113) compromiso de conciencia y nistagmus. El EEG informó *status* eléctrico subclínico. Cursó con hipokalemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia (664 ug/dL), los cultivos y búsqueda de anticuerpos contra virus y bacterias en sangre, LCR y orina eran negativos, magnesemia normal, niveles de CS 169 ng/mL. Se inició tratamiento de *status* epiléptico con fenitoina, fenobarbital y ácido valproico, tratamiento de crisis hipertensiva y suspensión de CS. La RM cerebral muestra lesiones hiperintensas en secuencias con TR largo en la corteza temporal mesial, cingulada y pulvinar del tálamo izquierdo. Su sintomatología cedió en el plazo de 3-4 semanas. El control de la RM cerebral en 2 meses muestra ausencia de lesiones (Figura 2). El tratamiento antiepiléptico se mantuvo por 1 año, sin recurrencias. La paciente estuvo en control por 3 años sin crisis y asintomática.

Paciente 3. Hombre, 16 años portador de Niemann Pick, con antecedentes de TMO previo. Ingresó para trasplante hepático. Se inició inmunosupresión endovenosa con tacrolimus, cuatro días después,

presentó dos crisis tónico-clónica generalizada de corta duración. Examen neurológico normal intercrisis, excelente estado general, bien hidratado y bien perfundido. Los niveles de tacrolimus eran de 9,7 ng/mL (máximo 15 ng/mL), electrolitos, magnesio y colesterol normal. El EEG no mostró actividad epileptiforme. Se trató con fenitoina endovenosa. La RM cerebral informó focos de hiperseñal córticosubcortical en circunvoluciones frontal, media y parietooccipital (Figura 3). Se disminuyó transitoriamente dosis de tacrolimus. Se mantuvo terapia antiepiléptica con clobazam por dos meses. Seguimiento durante dos años sin recurrencia de crisis y asintomático neurológicamente.

Paciente 4. Hombre, 12 años, aplasia medular diagnosticada a los 8 años, tratado con ciclosporina y prednisona sin respuesta. Se realizó TMO e inició inmunosupresión con tacrolimus, seis meses después, ingresó a UCI por cefalea, compromiso de conciencia y convulsiones, normotenso. El colesterol, magnesio y electrolitos plasmáticos, estudio hepático y renal normales. Los cultivos y búsqueda de anticuerpos contra virus y bacterias en sangre y LCR eran negativos. El EEG intercrisis informó lentitud frontotemporal bilateral. Los niveles de tacrolimus se habían elevado a 32 ng/mL 48 horas antes del episodio, disminuyendo a valores terapéuticos (7,3 ng/mL) el día de la convulsión. La RM cerebral en secuencias FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) mostró áreas de hiperseñal

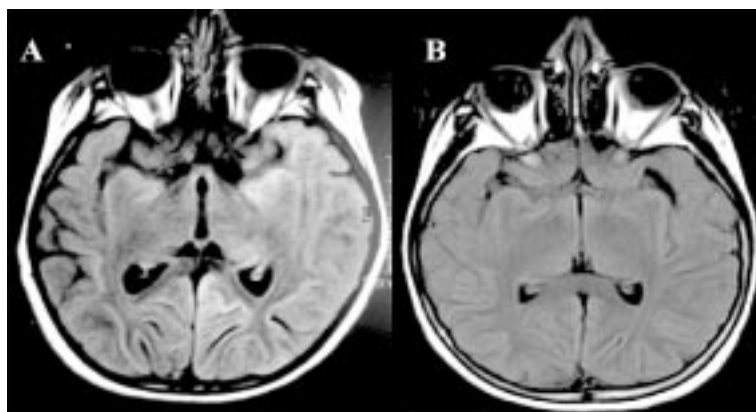


Figura 2: A. RM de cerebro, secuencia FLAIR, muestra alteraciones de la corteza temporal mesial, cingulada y pulvinar del tálamo izquierdo B. RM control a los dos meses, secuencia FLAIR, con regresión total de las alteraciones.

confluentes cortico subcorticales en lóbulos frontales, temporales y occipitales bilaterales. Se disminuyó la dosis de tacrolimus y se trató con fenitoina por 12 meses. Se recuperó progresivamente, sin déficit neurológico posterior y sin nuevas crisis. El control de RNM a los dos meses mostró franca regresión de las lesiones (Figura 4). Seguimiento a 1 año sin recaída de encefalopatía.

DISCUSIÓN

La aparición de sintomatología neurológica aguda en un paciente con TIS debe alertar, entre otros diagnósticos, a neurotoxicidad. La neurotoxicidad puede ser mayor o menor. La neurotoxicidad menor¹⁴ aparece durante la carga endovenosa hasta en 30% de los pacientes y se manifiesta como cefalea, temblor, parestesias e insomnio. La neurotoxicidad mayor^{15,16} aparece después de los 14 días y se manifiesta con convulsiones, mutismo akinético, polineuropatía, miopatía y en su expresión mayor la LRP. La ciclosporina y el tacrolimus son IS inhibidores de la calcineurina¹⁷, enzima clave en la respuesta aloimmune específica, a diferencia del sirolimus y micofenolato, que no actúan mediante este mecanismo y no presentan neurotoxicidad¹⁸.

En la literatura se reporta un tiempo de latencia entre el inicio de la TIS y la aparición de

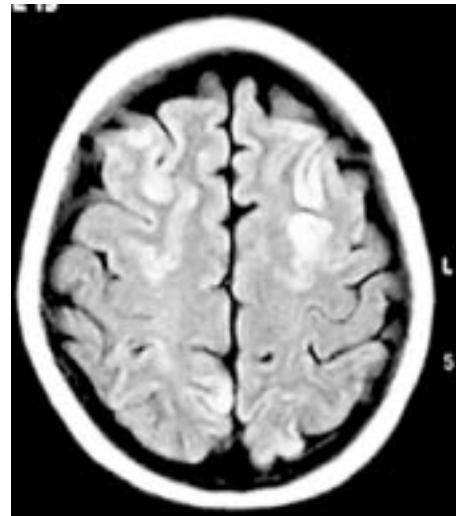


Figura 3: RM, secuencia FLAIR, muestra múltiples focos de hiperseñal córticosubcortical bilaterales en circunvoluciones frontales medias y parietooccipitales.

signología neurológica de 4 días a 5 años¹⁹. En nuestros pacientes tuvimos un caso de aparición precoz (menos de 4 días), que correspondería a neurotoxicidad mayor a pesar de su precocidad, con rápida mejoría de sus síntomas (caso 3) y 3 casos de aparición tardía, con un cuadro clínico

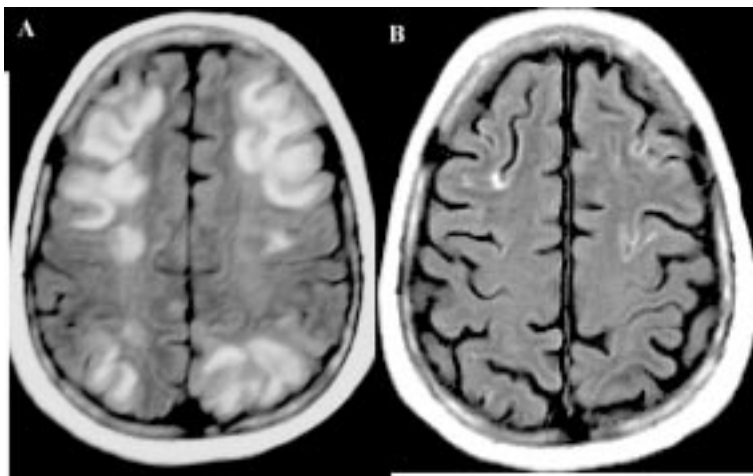


Figura 4: A. RM secuencia FLAIR, muestra áreas confluentes de hiperseñal cortico subcortical en lóbulos frontales y parietales bilaterales. B. RM de control a los 2 meses, secuencia FLAIR, muestra franca regresión de las alteraciones.

más grave y de más lenta recuperación (caso 1, 2 y 4). Todos nuestros pacientes debutaron con convulsiones, las que fueron generalizadas en dos pacientes, *status* epiléptico no convulsivo en uno y crisis parcial con aura visual en otro (Tabla 1).

Aun cuando no se ha encontrado relación absoluta entre los niveles séricos de IS y severidad de los síntomas neurológicos e incluso se describen niveles plasmáticos terapéuticos hasta en 50% de los casos, la reducción de la dosis o el cambio transitorio de IS se ha asociado con mejoría clínica²⁰. En nuestros pacientes, solo uno tuvo niveles supratrapéuticos de IS. El resto tenía niveles adecuados pero tenían otros factores predisponentes como crisis hipertensiva severa, hipoalbuminemia y disfunción hepática. En ninguno obtuvimos el antecedente de uso de metoclopramida, que se describe como una interacción farmacológica precipitante de neurotoxicidad²¹.

Desde el punto de vista de neuroimágenes, sólo en dos casos encontramos compromiso exclusivo de sustancia blanca, pero sin predilección poste-

rior, contrario a lo que clásicamente se describe por la menor inervación simpática del territorio vertebrobasilar. En los dos casos restantes el compromiso fue predominantemente cortical, lo que retrasó el diagnóstico, pero la ausencia de lesiones en secuencia de difusión, excluyó la posibilidad de focos de isquemia cortical (Figuras 1 y 3). La difusión (Div) y los mapas de coeficiente de difusión (ADC) en la LRP son normales o muestran áreas con difusión aumentada, lo que sugiere neurotoxicidad más que isquemia aguda (difusión restringida)²². Las alteraciones de sustancia blanca son mejor visualizadas en la secuencia FLAIR.

Las manifestaciones neurológicas agudas observadas en estos pacientes podrían haber correspondido a una variedad de patologías como accidentes vasculares, trombosis de senos venosos, encefalomielitis aguda diseminada, encefalitis, encefalopatía anóxica, mielolisis pontina central o extracentral y encefalopatía hipoglicémica, las que tienen un tratamiento y pronóstico diferente. Sólo la RM cerebral permite diferenciarlas y debe realizarse precozmente

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con LRP

Caso	Edad (a) Sexo	Morbilidad	Inmunosupresor	clínica	PA
1	9/M	TMO, aplasia medular	ciclosporina	Sopor, cefalea, fopsias, convulsión parcial	130/85
2	4/F	Síndrome nefrótico córtico resistente	ciclosporina	Confusión, afasia, estado epiléptico parcial complejo.	155/113
3	16/M	Trasplante hepático (Nieman Pick)	tacrolimus	Convulsiones generalizadas	140/90
4	12/M	TMO, aplasia medular	tacrolimus	Cefalea, sopor, convulsiones, hemiparesia	140/86

Tabla 2. Hallazgos radiológicos y electroencefalográficos de pacientes con LRP

Pac	RNM cerebral	EEG
1	Hipersenál subcortical lóbulos occipitales, parietales y frontales	Crisis eléctricas temporales derechas subintranter
2	Aalteraciones de la corteza temporal mesial, cingulada y pulvinar del tálamo izquierdo	Lentitud rítmica hemisférica izquierda, sugiere status subclínico
3	Múltiples focos de hipersenál córticosubcortical bilaterales en circunvoluciones frontales medias y parietooccipitales,	Sin actividad epileptiforme.
4	Áreas confluentes de hipersenál cortico subcortical en lóbulos frontales y parietales bilaterales	Lentitud frontotemporal bilateral

analizando las secuencias FLAIR y Diw. Las formas atípicas de LRP son muy difíciles de distinguir de otras enfermedades por lo que el índice de sospecha debe ser alto. La prevención requiere un TIS en una dosis mínima eficaz, administración oral, tan pronto como sea posible, monitorización estricta de niveles plasmáticos (incluyendo metabolitos), balance electrolítico (incluyendo magnesio), mantener normotensión y evitar las interacciones farmacológicas.

Finalmente otras drogas inmunosupresoras como sirolimus y micofenolato no inhiben la calcineurina y no se han asociado a neurotoxicidad.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr Jorge Martínez Castillo, Profesor Auxiliar de Cirugía, Pontificia Universidad Católica de Chile, la posibilidad de compartir y estudiar en conjunto a un paciente.

REFERENCIAS

- HINCHEY J, CHAVES C, APPIGNANI B, BREEN J, PAO L, WANG A ET AL. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- GIMÉNEZ-MESA E, MARTÍNEZ-SALIO A, PORTA-ETESSAM J, BERBEL A, CEDENA T, SALAMA P. Leucoencefalopatía posterior reversible en un paciente con linfoma no-Hodgkin tras tratamiento con CHOP. *An Med Interna* 2001; 18: 591-3.
- WALKER RW, ALLEN JC, ROSEN G, CAPARROS B. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1845-50.
- KWON S, KOO J, LEE S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 361-4.
- LANZINO G, CLOFT H, HEMSTREET MK, WEST K, ALSTON S, ISHITANI M. Reversible posterior leukoencephalopathy following organ transplantation: description of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 222-6.
- INOHA S, INAMURA T, NAKAMIZO A, IKEZAKI K, AMANO T, FUKUI M. Magnetic resonance imaging in cases with encephalopathy secondary to immunosuppressive agents. *J Clin Neurosc* 2002; 9: 305-7.
- PORT JD, BEAUCHAMP NJ. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998; 18: 353-67.
- LÓPEZ-GARCÍA F, ESPINOSA-GARRIGA G. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 57-9.
- KOCH S, RABINSTEIN A, FALCONE S, FORTEZA A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1068-70.
- AY H, BUONANNO FS, SCHAEFFER PW, LE DA, WANG B, GONZALEZ RG, KOROSHETZ WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-76.
- COVARRUBIAS DJ, LUETJER PH, CAMPEAU NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-48.
- BIANCO F. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a changing concept. *Neuroradiology* 2005; 47: 703-4.
- CASEY SO, SAMPAIO RC, MICHEL E, TRUWIT CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199-1206.
- GUARINO M, STRACCIARI A, D'ALESSANDRO R. A prospective study on the neurological complications after liver transplantation. *Gastroenterology International* 1999; 12: 140-5.
- WIJDIKES EF, WIESNER RH, DAHLKE LJ, KROM RA. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol* 1994; 35: 498-501.
- KROUWER HG, WIJDIKES EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 319-52.
- FUENTES JJ, GENESCA L, KINGSBURY TJ, CUNNINGHAM KW, PÉREZ-RIBA M, ESTIVILL X ET AL. DSCR1, overexpressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin mediated signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1681-90.
- KNIEPEISS D, IBERER F, GRASSER B, SCHAFFELNER S, TSCHELIENSNIGG KH. Sirolimus and mycophenolate mofetil after liver transplantation. *Transplant International* 2003; 16: 504-9.
- SCHWARTZ R, BRAVO SM, KLUFAS RA, HSU L, BARNES PD, ROBSON CD ET AL. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR* 1995; 165: 627-31.
- SCHUURING J, WESSELING P, VERRIPS A. Severe tacrolimus leukoencephalopathy after liver transplantation. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 2085-8.
- GUARINO M, BENITO-LEÓN J, DECRUYENAERE J, SCHMUTZHARD E, WEISSEBORN K, STRACCIARI A. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol* 2006; 13: 2-9.