

Síndrome de desmielinización osmótica post-transplante hepático: a propósito de un caso

Osmotic demyelination disorder in post-hepatic transplantation: about a case

Olga Lucia Pedraza, Luis Zarco, Erick Sánchez, Héctor Pulido, Carolina Ruiz, Juliana Coral, Paula Charry

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente que requirió transplante hepático, luego de presentar un cuadro de hepatitis fulminante. Durante el postoperatorio la paciente presentó convulsiones, un cuadro de polineuropatía y de mielínolisis pónica.

Se revisan estas complicaciones, los cambios del sodio observados durante la hospitalización y la relación de estos hallazgos con el uso de ciclosporina y el transplante hepático.

PALABRAS CLAVE: hiponatremia, mielínolisis, ciclosporina, convulsiones (*Acta Neurol Colomb 2007;23:19-24*).

SUMMARY

A female with fulminate hepatitis, was submitted to hepatic transplantation. In the post-surgical period, she had different neurological complications, as seizures, polyneuropathy and a central pontine myelinolysis.

We reviewed this complications of the hepatic transplantation beyond the peri-surgical period, sodium levels changes and the relation with the cyclosporine use.

KEY WORDS: hyponatremia, myelinolysis, cyclosporine, seizures (*Acta Neurol Colomb 2007;23:19-24*).

INTRODUCCIÓN

La primera descripción post-mortem de lesión desmielinizante en la base del puente data de 1932 en un paciente con enfermedad de Wilson. En 1950 se reportó por primera vez el cuadro clínico, caracterizado por cuadriparesia y parálisis pseudo bulbar en un paciente alcohólico, cuya necropsia reveló una gran lesión de carácter desmielinizante ubicada en la mayor parte de la base del puente (1). Posteriormente Adams y colaboradores introdujeron el concepto de mielínolisis pónica central para este tipo de lesiones, al describir tres casos con desmielinización simétrica en forma de mariposa en la base del puente de pacientes alcohólicos y desnutridos

(2). Más adelante el concepto se amplió al de mielínolisis extrapónica al evidenciarse compromiso por fuera de la protuberancia (3). En 1976 Tomlinson y colaboradores asociaron estas entidades a una rápida corrección del sodio en pacientes con hiponatremia (3,4). Entre 1986 y el 2002 se habían reportado en la literatura 77 casos de mielínolisis pónica central en pacientes con transplante hepático aunque varios estudios post-mortem señalan que en este grupo de pacientes el compromiso subclínico es probablemente más frecuente (1,5).

La literatura actual agrupa estas entidades como síndromes de desmielinización osmótica y señala tres presentaciones clínicas posibles: mie-

Recibido: 17/01/07. Revisado: 05/02/07. Aceptado: 16/02/07.

Pedraza Olga Lucia (1), Zarco Luis (1), Sánchez Erick (1), Pulido Héctor (2), Ruiz Carolina (3), Coral Juliana (3), Charry Paula (4). (1) Profesor Neurología, (2) Profesor Cirugía General, (3) Residente Neurología, (4) Estudiante Neurología. Departamentos de Neurociencias (1,3, 4) y Cirugía General (2), Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Olga Lucia Pedraza L Carrera 7 no 40-62 (Cons 712) Tel 2322187. Correo electrónico: opedraza@javeriana.edu.co

linolisis pónica central, mielínolisis extrapónica y una combinación de ambas (3,4).

PRESENTACIÓN DEL CASO. Mujer de 46 años, natural y procedente de Bogotá, de ocupación hogar, remitida de otra institución por cuadro clínico de tres semanas de evolución consistente en astenia, adinamia, dolor tipo peso epigástrico, náuseas sin emésis, deposiciones blandas, acolia, colúria e ictericia generalizada. Se inició estudio para cuadro colestásico caracterizado por hiperbilirrubinemia de predominio directa (BT: 20.5, BD: 15.1); la paciente se deterioró por un cuadro de disnea y edema pulmonar. Fue remitida al Hospital Universitario San Ignacio con diagnóstico de hepatitis fulminante. Una TAC abdominal reportó aumento inespecífico del tamaño de la cabeza del páncreas, sin delimitar masas o tumores. La paciente ingresó con diagnósticos de: encefalopatía hepática grado III, falla hepática subaguda y edema pulmonar agudo.

Se realizaron imágenes diagnósticas que mostraron lo siguiente: en la tomografía de abdomen: ascitis, sin masa en páncreas ni en hígado; en la ecografía abdominal: hígado pequeño, cirrótico con cambios mínimos de hipertensión portal; en la radiografía de tórax: derrame pleural bilateral; la tomografía cerebral fue normal y un ecocardiograma mostró FE: 70%, resto dentro de límites normales.

Fue valorada por el grupo de trasplante y decidieron incluirla en el protocolo pre-trasplante, realizándosele una biopsia transyugular hepática que reportó cirrosis macronodular post-necrótica.

Se realizaron estudios para determinar si se trataba de etiología autoinmune o post-viral los cuales fueron negativos. Por su cuadro encefalopático la paciente fue valorada por neurología, documentándose alteración del estado de conciencia con somnolencia, confusión, pares craneanos normales con motilidad y reflejos conservados en sus cuatro extremidades. Se sugirió iniciar el manejo del edema cerebral. Ante la persistencia de la encefalopatía, el empeoramiento progresivo de las bilirrubinas y de la función hepática, se decidió intervenir con un trasplante hepático.

A los siete días, se recibió donación de hígado proveniente de Medellín, sin contraindicaciones para ser transplantado. La cirugía tuvo un tiempo de isquemia fría de 15 horas, sin alteraciones en la reperfusión. Durante la cirugía se administró un bolo de daclizumab de 2mg/kg (125 mg) IV, 20 unidades de plaquetas, cinco unidades de sangre y 20 unidades de plasma. La paciente fue trasladada a la UCI donde requirió soporte inotrópico con adrenalina y dopamina; y se inició inmunosupresión con metilprednisolona y azatioprina. A las 24 horas se inició manejo con ciclosporina 10 mg/kg.

A las 18h del post-operatorio, hubo evidencia de disfunción primaria del injerto, por elevación de transaminasas hasta 2000 mg/dL, razón por la cual se inició prostaglandina endovenosa. Un nuevo control neurológico mostró mejoría de su estado de conciencia en relación a la evaluación anterior. Sus pruebas de función hepática y tiempos de coagulación se normalizaron y se inicio vía oral con buena tolerancia.

La paciente recibió manejo con metilprednisolona 20 mg/día, ciclosporina 500 mg cada 12 horas y azatioprina 500mg/día; fue protegida con antibióticos para *Pneumocystis J.* y TBC, así como para enterococo y micelios observados en el urocultivo. Se administró ganciclovir, ya que se documentó antígeno positivo para citomegalovirus, tanto en el donador como en el receptor.

La patología del espécimen, mostró hígado cirrótico con signos histológicos de hepatitis tóxica.

En el día 12 postoperatorio, la paciente presentó desviación tónica de la mirada hacia la izquierda y en la noche convulsiones generalizada tónico clónicas.

El examen mostraba paciente con signos vitales estables, palidez mucocutánea generalizada en estado post-ictal, no obedecía ordenes ni emitía lenguaje, pupilas de 4mm isocóricas, lentamente reactivas, desviación de la mirada hacia la izquierda, ausencia de retirada de sus extremidades al estímulo doloroso, con reflejos conservados y simétricos, respuesta plantar neutra bilateral, sin signos de irritación meníngea. Se consideró que cursaba con status convulsivo generalizado, por lo que se solicitó nueva TAC

cerebral, la cual no mostró anomalías. Se inició manejo con clonazepam y fenitoina IV. Se realizó una punción lumbar en busca de neuroinfección, la cual fue descartada. La paciente se estabilizó, razón por la cual se suspendió el clonazepam. Dos días después de la aparición de convulsiones, se encontró una paciente alerta, que comprendía y obedecía órdenes, con anisocoria e imposibilidad para la movilización espontánea de sus cuatro extremidades, con hiporreflexia generalizada, respuesta plantar neutra bilateral, nivel sensitivo en T4, retención urinaria y ausencia de signos meníngeos.

Se considero la posibilidad de neurotoxicidad con la ciclosporina como origen del *status* convulsivo y neuropatía de cuidado crítico versus lesión central cervical como causa de la cuadriparesia; por lo cual se realizó imagen de resonancia magnética cervical de C4 a C10, documentándose imagen sugestiva de desmielinización en región pónica (Figura 1).

La Figura 2 muestra el comportamiento del sodio en el periodo pre, trans y postoperatorio, documentándose hipernatremia entre los días 15 y 19 de octubre y un moderado descenso del sodio entre los días 21 y el 27 de octubre con hipercorrección del mismo en los días subsiguientes.

Un EEG fue normal y las neuroconducciones reportaron neuropatía motora y sensitiva axonal y mielínica de miembros inferiores. Se inicio fisioterapia, presentándose mejoría de la fuerza con recuperación de la marcha pero persistiendo hiporreflexica con posterior reaparición de la respuesta plantar flexora bilateral.

DISCUSIÓN

La paciente descrita presentó en el postoperatorio del trasplante hepático tres complicaciones neurológicas convulsiones, polineuropatía y mielinolisis pónica.

Se documentó variabilidad en el sodio con una fase de hipernatremia seguida de hiponatremia con hipercorrección en los días subsiguientes (Figura 2).

Después de que Tomlinson sugiriera que la reposición rápida de sodio en pacientes con hiponatremia era el factor causal de la mielinolisis;

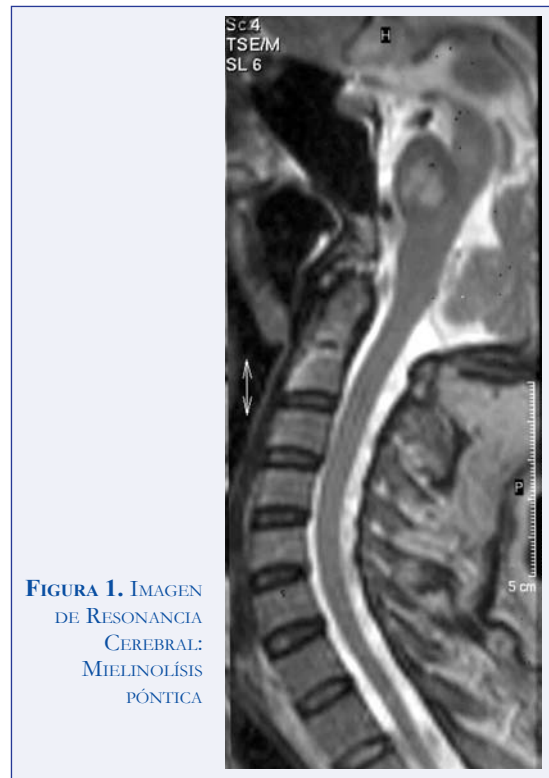


FIGURA 1. IMAGEN DE RESONANCIA CEREBRAL: MIELINOLISIS PÓNICA

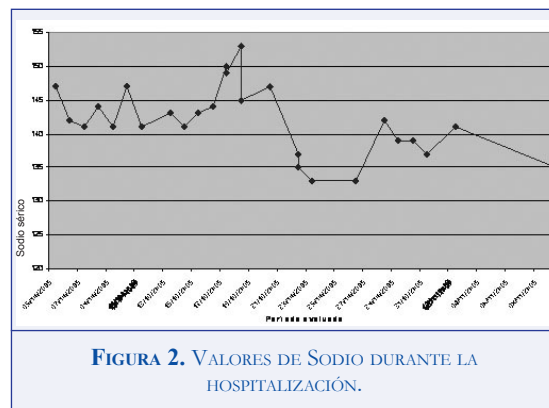


FIGURA 2. VALORES DE SODIO DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

Laureno, Kleinshmidt - De Masters y Noremborg demostraron en modelos experimentales con animales que la tasa de corrección del sodio era un factor clave en la etiología de esta patología (6).

En condiciones de hiponatremia el agua cruza libremente la barrera hemato-encefálica y las membranas celulares e ingresa a las células cerebrales produciendo edema, se desencadenan en consecuencia mecanismos compensatorios

para mantener el volumen celular adecuado como respuesta a la hipo-osmolaridad sérica (3), estos mecanismos actúan en forma inmediata y tardía, en primera instancia hay desplazamiento de electrolitos del espacio intra al extra celular, lo cual sucede relativamente pronto; si la anormalidad persiste, otros osmolitos orgánicos (4) como mioinositol, taurina, glutamato (3), fosfocreatina, creatina y glicerolfosforilcolina pasan hacia el espacio extracelular con el objetivo de tornar más iso-osmolar al cerebro con respecto al plasma. La primera parte de esta respuesta bifásica se efectúa en pocas horas y la segunda ocurre en un periodo de hasta una semana. Una vez se completa el movimiento hacia afuera de los osmolitos orgánicos en el cerebro este se torna muy vulnerable al síndrome de desmielinización osmótica (4).

Si la tasa de elevación de la osmolaridad sérica es más rápida que la tasa de síntesis o transporte de osmolitos orgánicos al interior de la célula, esta se deshidrata y disminuye su volumen, posiblemente el estado nutricional previo del paciente influye al comprometer la regeneración de osmolitos orgánicos (3).

Los oligodendrocitos son especialmente susceptibles a la pérdida de volumen y mueren. Adicionalmente existe evidencia de apoptosis en los oligodendrocitos de pacientes con mielolisis pontica central (7). No se sabe si el estrés osmótico desencadena la cascada apoptótica

Los síndromes de desmielinización osmótica se han reportado en una variedad de enfermedades (Tabla 1). La asociación con alcoholismo es frecuente (3), el alcohol inhibe la hormona antidiurética, una vez se suspende la ingesta de alcohol la función de la hormona se restablece en forma excesiva (1), además la desnutrición es una condición asociada al alcoholismo (3).

Los individuos que reciben trasplante hepático constituyen un grupo de riesgo para desarrollar desmielinización osmótica. La corrección de pérdidas sanguíneas importantes durante la cirugía puede incrementar rápidamente el sodio sérico, esto es potencialmente lesivo especialmente en pacientes con falla hepática terminal, en los cuales se presentan estados crónicos de hiponatremia y difíciles de corregir.

TABLA 1. CONDICIONES ASOCIADAS A SÍNDROMES DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA.

Alcoholismo
Desnutrición
Corrección de hiponatremia
Hipernatremia
Tumores hipotalámicos
Tumores de la región pineal
Diabetes mellitus
Quemaduras
Drogas: uso prolongado de diuréticos y uso de ciclosporina
Falla hepática
Trasplante hepático
Polidipsia psicogénica
Pancreatitis aguda hemorrágica
Sepsis
Enfermedad de Wilson
Vómito persistente
Deficiencia de ornitina, carbamoil transferasa
Falla renal
Sida

La insuficiencia hepática puede producir disrupción del metabolismo de los astrocitos alterando la función de la barrera hematoencefálica y disminuyendo la capacidad de las células para generar osmolitos intra-celulares en respuesta a los cambios osmóticos.

La injuria osmótica afecta el endotelio, produce pérdida de las uniones estrechas permitiendo el transporte de factores mielintóxicos (8).

Dunn y colaboradores (9) demostraron la neurotoxicidad de la ciclosporina en pacientes transplantados, la cual puede producir lesiones masivas de la sustancia blanca. La hipomagnesemia puede contribuir al efecto tóxico de la ciclosporina sobre el sistema nervioso central y está asociada al desarrollo de desmielinización osmótica, sin embargo el mecanismo no está claro aun (8).

En la lesión osmótica usualmente el curso clínico es bifásico, inicialmente se presentan encefalopatía y convulsiones asociadas a hiponatremia seguidas de recuperación rápida una vez se normalizan los niveles séricos de sodio, posteriormente aparecen las alteraciones que caracterizan la segunda fase (3), habitualmente

2-7 días después del inicio del tratamiento para el desequilibrio hidroelectrolítico (4). En esta etapa se evidencian en la mielínolisis pónica central los siguientes hallazgos: disartria, disfagia, cuadriparesia debido al compromiso de las fibras cortico-bulbares y cortico-espinales en la basis pontis; si la lesión se extiende hacia el tegmentum aparecen alteraciones del nivel de conciencia, oftalmoplejía, ataxia, enclaustramiento, disautonomía; adicionalmente se han reportado delirium agitado, mutismo aquinetico y compromiso de reflejos (3,4).

En las lesiones extraponticas se han descrito una variada gama de localizaciones (3,10) (Tabla 2). La expresión clínica incluye: desorientación, labilidad afectiva, disartria, mutismo, ataxia, aquinesia, rigidez, distonía, coreo atetosis, temblor, mioclonus, mioquimia, parkinsonismo y sectoranopia bilateral (4,11).

Cuando la mielínolisis pónica central y la extra-pónica coexisten, la combinación de

pueden aparecer incluso varios días después del inicio de los síntomas, las imágenes por resonancia de difusión pueden detectar las alteraciones antes que se observen en el T2 (3).

En la actualidad se recomienda únicamente el manejo de soporte, no existen experimentos clínicos que determinen evidencia de la utilidad de determinados tratamientos. Solo hay reportes de series de pequeñas de casos que incluyen terapia con inmunoglobulina intravenosa, esteroides y hormona liberadora de tiotropina, en consecuencia los resultados de estas intervenciones son difíciles de interpretar. La administración de osmolitos orgánicos pudiera ser un tratamiento potencial (3).

Un aspecto importante es identificar los pacientes en riesgo de presentar un síndrome de desmielinización osmótica y evitar una lesión neurológica que puede ser severa o mortal. Para tal efecto se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. La hiponatremia aguda no debe corregirse a más de 8 mmol/l/día y la hiponatremia crónica a más de 10mmol/l/día. El riesgo de esta patología se adquiere con correcciones superiores a 15 mmol/l/día.
2. Se han descrito convulsiones y *status epilepticus* en pacientes transplantados que recibían ciclosporina, atribuyéndosele a la neurotoxicidad descrita con este medicamento que bloquearía el metabolismo energético mitocondrial (12, 13).
3. El cuadro de polineuropatía también se ha descrito en forma aguda como un síndrome de Guillain-Barré en post- transplantados cardíacos que recibían ciclosporina y azatioprina (14) y como polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante (CIDP) en pacientes con trasplante hepático o pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina (15,16). Así mismo el cuadro de polineuropatía de cuidado crítico se describe en pacientes con sepsis, respuesta inflamatoria sistémica y falla multiorganica que requieren ventilación mecánica (17-19). Otras complicaciones neurológicas descritas en el trasplante hepático incluyen la pérdida de la autorregulación cerebrovascular y el embolismo paradójico (20).

TABLA 2. SITIOS DE LESIÓN EN LOS SÍNDROMES DE DESMIELINIZACIÓN

Puente	Sustancia blanca subcortical
Cerebelo	Núcleo Caudado
Cuerpo geniculado lateral	Claustro
Cápsula Externa	Cápsula Interna
Cápsula Extrema	Mesencéfalo
Hipocampo	Lamina Medular Interna
Putamen	Bulbo Raquídeo

síntomas y signos sugiere dicho compromiso, el cual puede ser catastrófico (4).

Antes del desarrollo de las imágenes diagnósticas los pacientes se estudiaban con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (3), el hallazgo anormal en este estudio lo constituye el incremento en la latencia del interpico I - V como resultado de la desmielinización de la vía auditiva en el puente (1).

La resonancia magnética cerebral evidencia la presencia de lesiones simétricas (1), hipointensas en la secuencia de T1 e hiperintensas en el T2, las cuales no realzan con el contraste. Dichas lesiones

REFERENCIAS

1. **Lampl C, Yazdi K.** Central pontine myelinolysis. *European Neurology* 2002; 47 : 3-10.
2. **Adams R, Victor M, Mancall E.** Central pontine myelinolysis. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154 - 172.
3. **Martin RJ.** Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl III): 22 - 28.
4. **Brown W.** Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine Myelinolysis. *Current opinion in Neurology* 2000; 13: 691 - 697.
5. **Lewis M, Hawdle P.** Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology* 2003; 61: 1174 - 1178.
6. **Karp B, Lauren R.** Central pontine and extrapontine myelinolysis after correction of hyponatremia. *The Neurologist* 2000; 6: 255 - 266.
7. **Delucca G, Nagy Z, Esiri MM, Dovey P.** Evidence for a role for apoptosis in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 590 - 598.
8. **Jun Yu, Shu-sen Zheng, et al.** Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (17): 2540 -2543.
9. **Dunn C, Nagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KI.** Cyclosporin: an updated review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion based formulation in organ transplantation. *Drugs* 2001; 61: 1957 - 2016.
10. **Mangat K, Sherlala K.** Cerebellar peduncle myelinolysis: case report. *Neuroradiology* 2002; 44: 768 - 769.
11. **Barton J.** Bilateral sectoranopia from probable osmotic demyelination. *Neurology* 2001; 57: 2318 - 2319.
12. **Zakrzewski JL.** Cyclosporine A- associated status epilepticus related to hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2003 sep;20(6):481-486
13. **Serkova NJ, Christian U, Benet LZ.** Biochemical mechanism of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv* 2004 Apr; 4(2):97-107.
14. **Qureshi AI, Cook AA, Mishu HP, Krendel DA.** Guillain Barré syndrome in immunocompromised patients: a report of three patients and review of the literature. *Muscle Nerve* 1997 Aug;20(8):1002-1007.
15. **Matsuda M, Hoshi K, Gono T, Morita H, Ikeda S.** Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004 Sep 15;224(1-2):29-35.
16. **Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, Mohr M, Jaeck D.** Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. *Muscle Nerve* 2004 Oct;30(4):501-504.
17. **Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H.** Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006 Sep; 129(pt 9):2461-70.
18. **Maramattom BV, Wijdicks EF.** Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006 Nov;34(11):2835-41.
19. **Visser H.** Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis.
20. **Ardizzone G, Arrigo A., Scellino MM, Stratta C, Valzan S, Skurzak S, Andruetto P, Panio A, Ballaris MA, Lavezzo B, Sallizoni M, Cerutti E.** Neurological complications of liver cirrhosis and orthotopic liver transplant. *Transplant Proc* 2006 Apr; 38 (3): 789-792.