



**LEUCOENCEFALOPATÍA
SECUNDARIA A
INMUNOSUPRESIÓN TRAS
TRANSPLANTE HEPÁTICO**

M^a Teresa Lidón Medina
R3 MFRHB, H. Dr. Peset
VIII Jornadas de Residentes CV
Alicante, Febrero de 2015



CASO CLÍNICO



Varón de 57 años con diagnóstico de lesión parietal izquierda que, el momento actual, presenta la siguiente clínica:

- . Afasia global de predominio expresivo
- . PFSN derecha
- . Disfagia a líquidos
- . Hemiparesia derecha
- . Espasticidad flexores codo derecho
- . Dependencia para **ABVD**
- . Bipedestación con un apoyo y supervisión estrecha



Antecedentes de interés:

- . Poliquistosis hepatorrenal de diagnóstico hace 17 años. Pielonefritis y litiasis renal en 2012. Requirió colocación de catéter doble J renal izquierdo en 2012.

- . Hepatitis tóxica por Paracetamol sobre hepatopatía crónica, VHB 2008, Transplante hepático en Enero '08 por FHA y retransplante en Marzo '08.



Enfermedad actual:

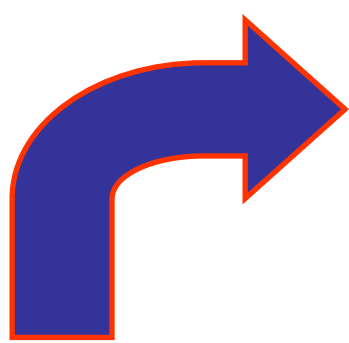
- . **Marzo '14:** Inicio brusco de parestesias y debilidad en hemicuerpo derecho. → Craneotomía descompresiva: Lesión parietal izquierda con material necrótico e infiltrado inflamatorio.

- . **Julio '14:** Hematoma epidural con compresión craneal con signos de enclavamiento que requirió drenaje de urgencia.



Diagnóstico Diferencial:

- . Leucoencefalopatía AI y/o vírica
- . Tumor (glioblastoma, linfoma...)



- . PRES
- . LMP

En este contexto...

- . Leucoencefalopatía
- . Transplante hepático
- . Inmunosupresión (Tacrólimus, MMF)





FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES



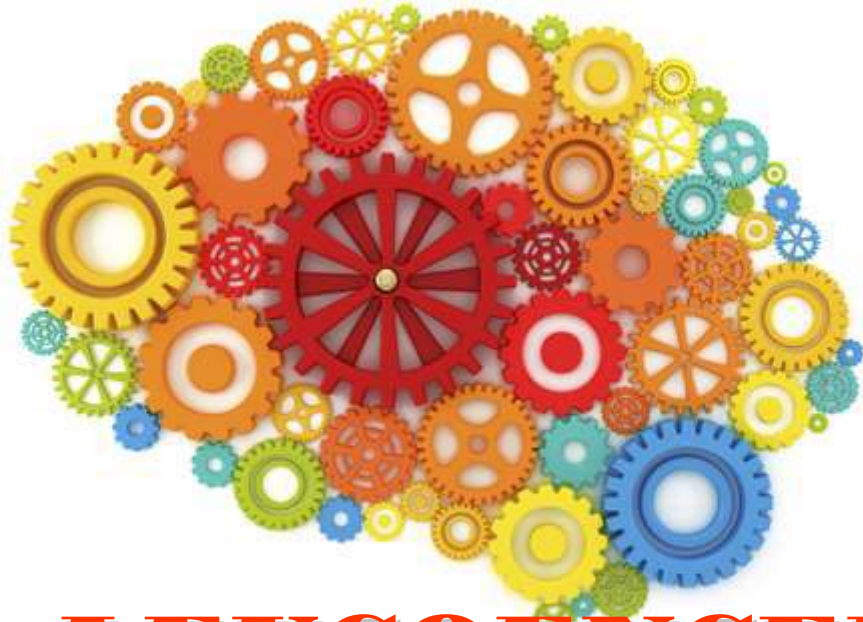
TACRÓLIMUS:

- . Nefrotoxicidad y neurotoxicidad (Tacrólimus).
- . Incidencia de PRES en 1'6%.

MICOFENOLATO DE MOFETILO:

- . Asociación con Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): Incidencia 14'4 casos/100.000 personas/año.





LEUCOENCEFALOPATÍA E INMUNOSUPRESIÓN



SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (PRES)

- . Entidad clínico-neuro-radiológica caracterizada por déficits neurológicos, hallazgos en RM y curso clínico típicos.
 - . Cefalea, vómitos, déficits neurológicos focales, alteraciones del nivel de consciencia, discapacidad visual y convulsiones.
 - . Encefalopatía aguda o subaguda.
 - . 70-80% HTA moderada o grave.
- . Múltiples causas (fármacos inmunosupresores).



Presentación clínica:

Tras transplante hepático:

- . Debut 2 primeros meses
- . Resolución clínica (5'3 días)



. **Déficit neurológico permanente o infartos cerebrales si:** retraso diagnóstico, mal control PA, convulsiones prologadas, anomalía metabólica de base, persistencia del fármaco.

Diagnóstico:

TC:

- . Lesiones hipodensas preliminares
- . Edema vasogénico (citotóxico)

. RM: *Gold standard*

- . Alteraciones hiperintensas de la señal en FLAIR
- . Afectación cortical y subcortical
- . No siempre limitado a regiones posteriores



LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

- . Enfermedad desmielinizante del SNC secundaria a la reactivación del poliomavirus JC (VJC), generalmente, en inmunodeprimidos.
- . Infección lítica de oligodendrocitos y astrocitos.
- . Debilidad muscular, déficit sensitivo, hemianopsia, afasia, alteraciones cognitivas, en la coordinación y de la marcha.



. TC: Lesiones hipodensas

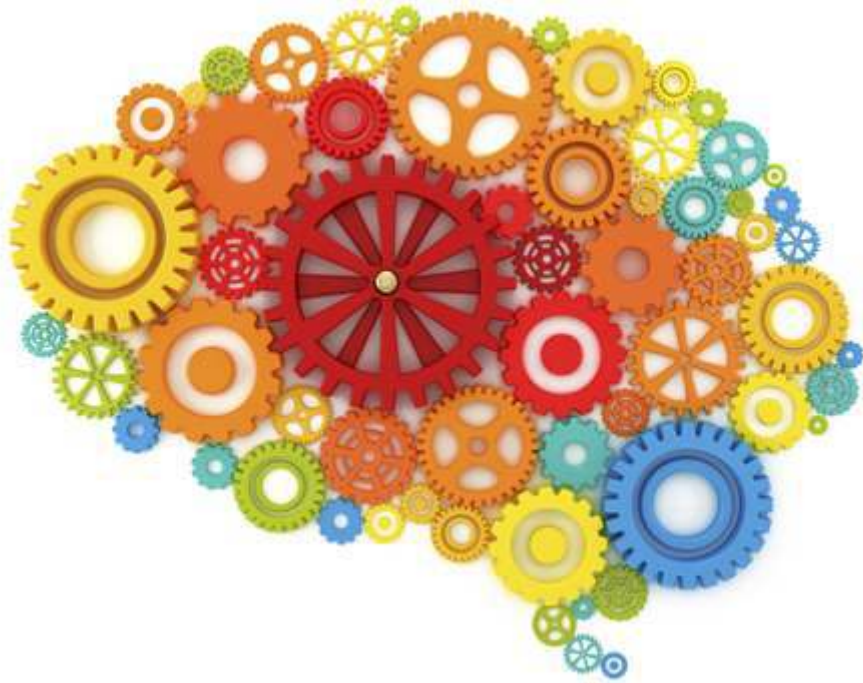
Hallazgos radiológicos:

RM: *Gold standard*

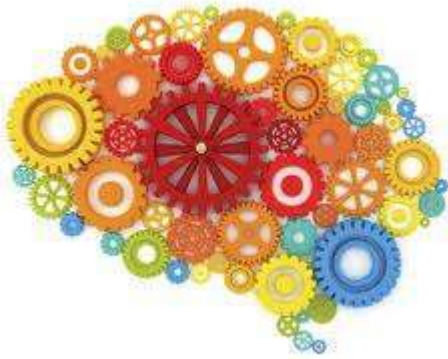
- . Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1
- . Sustancia blanca hemisférica subcortical
- . Sin edema, efecto masa ni realce de contraste

Diagnóstico:

- . ADN o proteínas del VJC en biopsia cerebral o por PCR en LCR
- . Infección lítica de oligodendrocitos y astrocitos; múltiples áreas de desmielinización
- . Gliosis reactiva con astrocitos gigantes, atípicos y multinucleados
- . “Posible LMP” si presentación clínica típica + hallazgos radiológicos incluso en ausencia de VJC en LCR si se descartan otras causas de infección o tumor

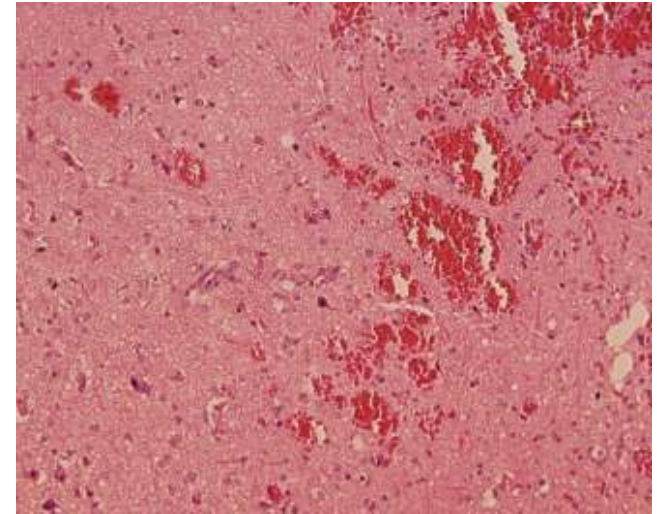


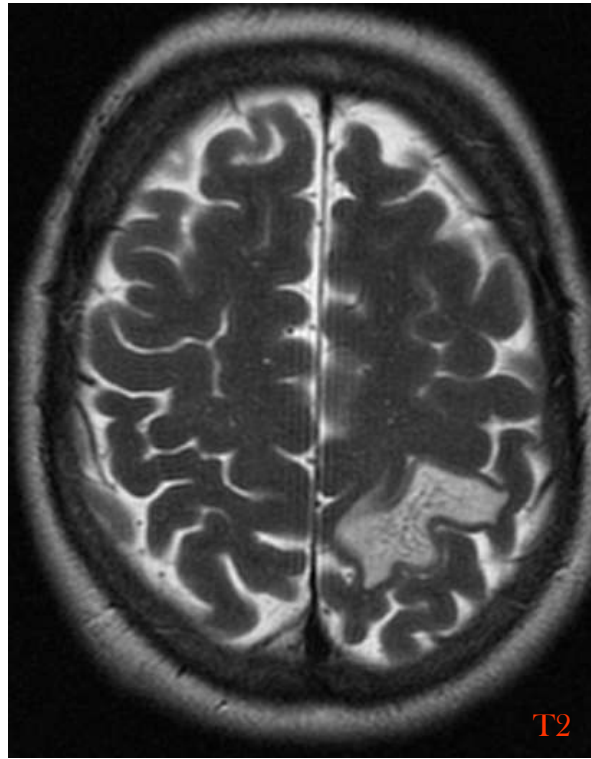
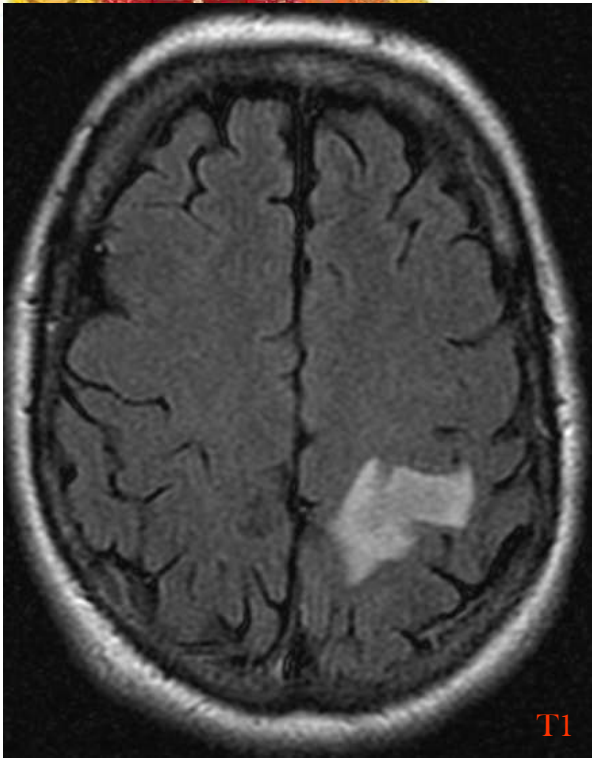
EN CONCLUSIÓN



Procedimiento diagnóstico:

- . Se descarta VJC en LCR y biopsia.
- . AP descarta linfoma u otra neoplasia.
- . Descartada por PCR (suero y LCR) y en biopsia infección por VHS 1 y 2, VVZ, CMV, VEB, Herpes virus tipo 6, enterovirus, Criptococo, M. tuberculosis y Toxoplasma.
- . Biopsia cerebral: material necrótico e intenso infiltrado inflamatorio con PMN, gliosis de características reactivas.
- Estudio de imagen.

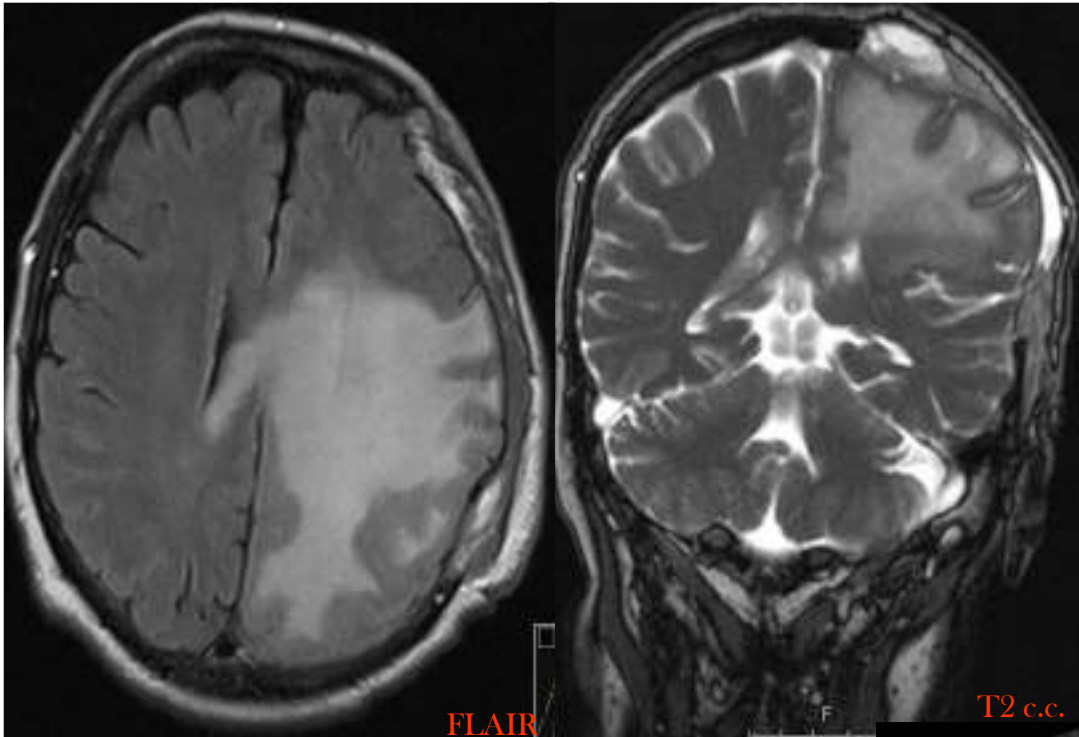




28/03/14

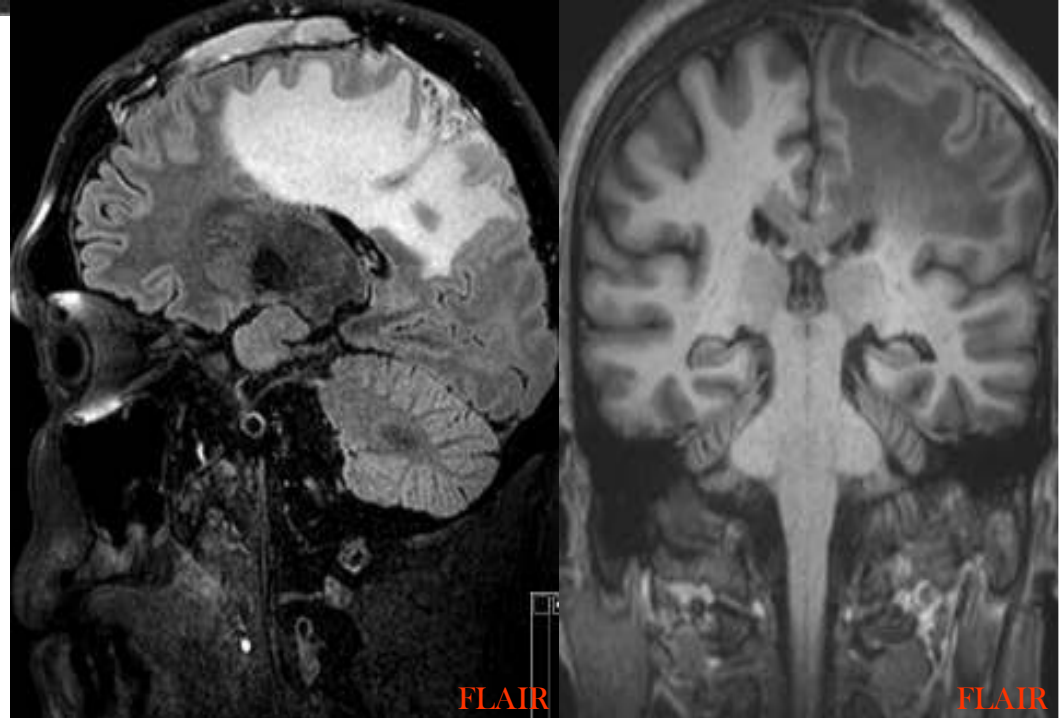
30/03/14

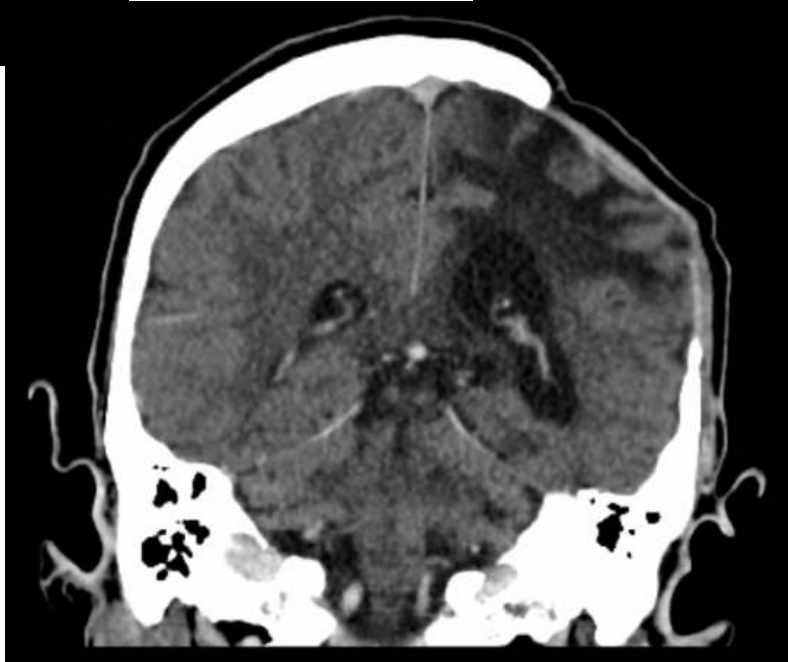
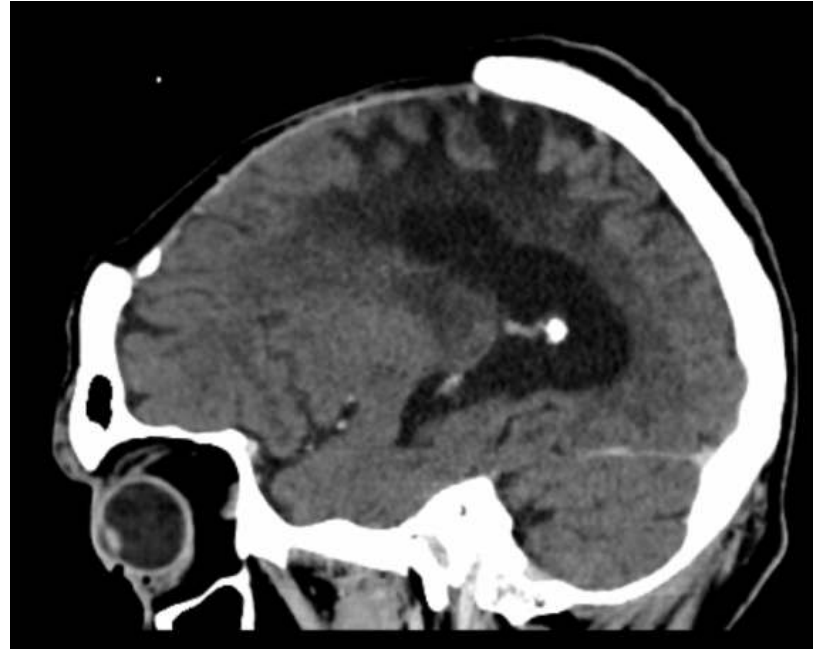




21/04/14

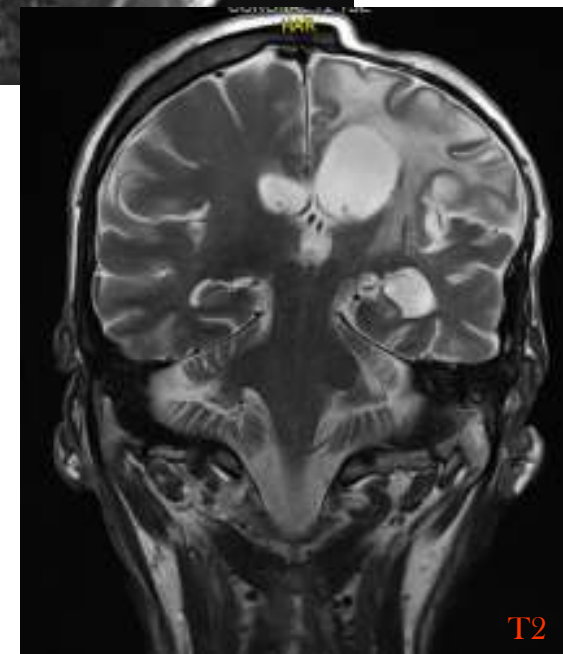
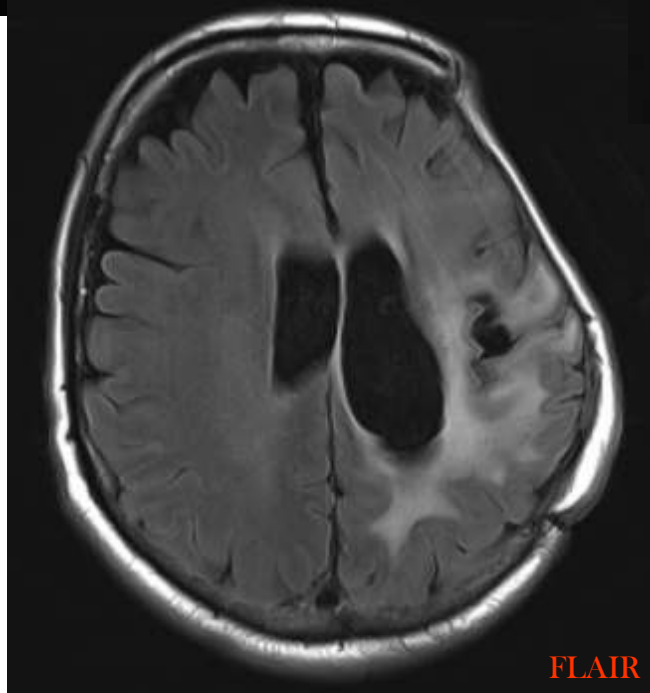
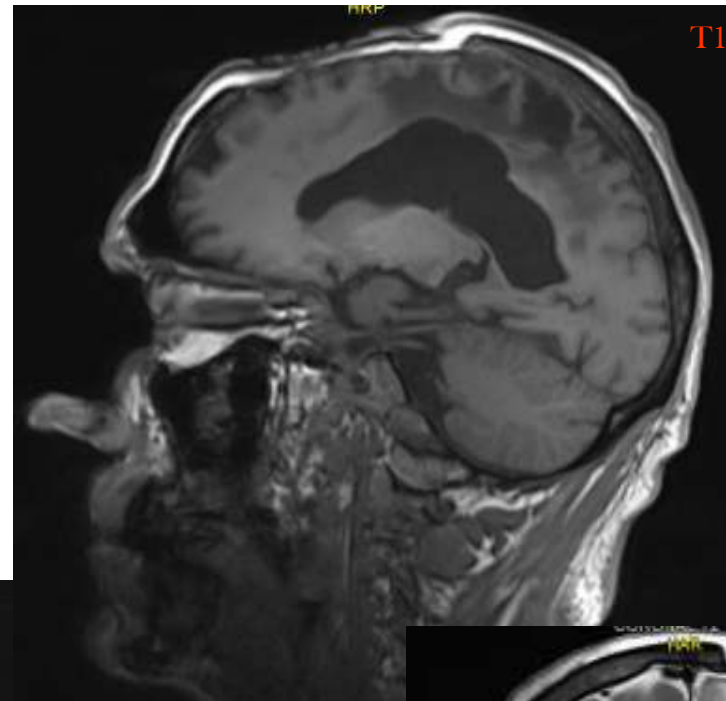
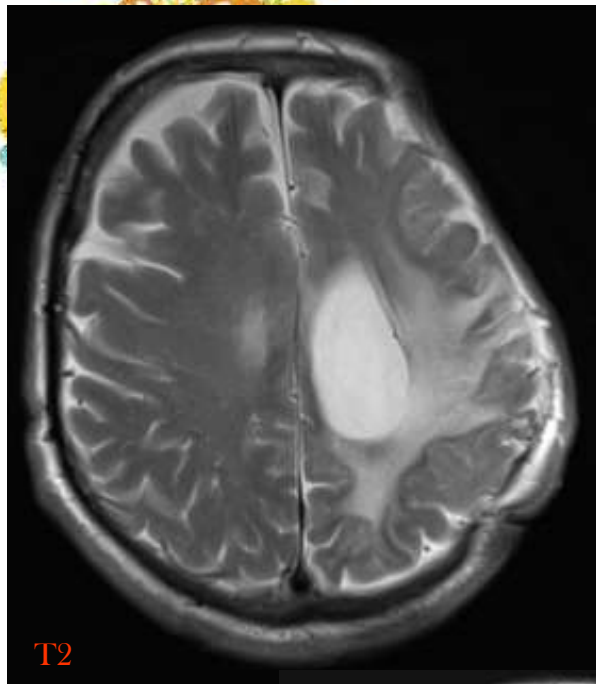
02/05/14





20/01/15

21/01/15





Diagnóstico del paciente:

PRES	LMP
Inmunosupresión	Inmunosupresión
Manifestaciones clínicas	Manifestaciones clínicas
Edema	Gliosis reactiva
	No convulsiones
	No captación de contraste
	Lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR e hipointensas en T1

PRES	LMP
Irreversibilidad	Negatividad en LCR y biopsia para VJC
No mejoría tras retirada de Tacrólimus	Aparición tardía
Aparición tardía	Edema
Localización de las lesiones	
No convulsiones	

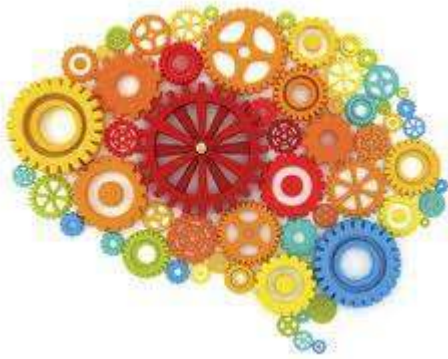




En la bibliografía...

Sex/age (Ref., year of publication)	Cause of cirrhosis	Immunosuppressive regimen	Development of neurological symptoms	Diagnosis	Treatment	Outcome
F/53 ([6], 1994)	HCV	CsA, AZA, prednisolone Switched to tacrolimus, AZA	No neurological dysfunction	Postmortem brain biopsy	No	Died 18 months after transplantation
F/55 ([7], 1995)	Cryptogenic	CsA, prednisolone	Combination of cyclo sporine-related leukoencephalopathy and PML No neurological symptoms attributed to PML	Postmortem brain biopsy	No	Died 8 months after transplantation
M/51 ([8], 1995)	Cryptogenic	CsA, AZA, prednisolone	8 weeks after Tx	Brain biopsy 15 weeks after TX	Ended immunosuppression regimen Cytarabine	Died 2 weeks after diagnosis and 17 weeks after transplantation
F/60 ([9], 2001)	Secondary biliary cirrhosis	CsA, AZA Switched to Prednisolone, tacrolimus Add-on MMF	11 months after Tx	JC Virus PCR on CSF 16 months after Tx	Tapered and ended immunosuppression regimen Cytarabine	Died 5 years after diagnosis
F/39 ([10], 2005)	HCV	Basiliximab, CsA, MMF, prednisolone Switched to tacrolimus, Prednisolone	8 months after Tx	JC Virus PCR on CSF 8 months after Tx	Tapered immunosuppression regimen Cytarabine	Died 6 weeks after diagnosis and 9 months after transplantation
F/59 ([11], 2005)	HCV	Prednisolone, tacrolimus Peg-IFV and ribavirin 5 months after Tx (9 months)	18 months after Tx	JC Virus PCR on CSF 18 months after Tx	Tapered immunosuppression regimen Peginterferon Cidofovir	Died 5 months after diagnosis and 23 months after transplantation
F/66 ([12], 2009)	HCV	MMF	113 months after Tx	JC Virus PCR on CSF 120 months after Tx	Tapered immunosuppression regimen	Died (time frame not specified)
F/72	HCV	Basiliximab, tacrolimus, MMF	34 months	JC Virus PCR on CSF 35 months after Tx	Tapered and ended immunosuppression regimen	Died 4 months after diagnosis and 38 months after transplantation

CsA, cyclosporine A; AZA, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil; Tx, transplantation; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.



Bibliografía:

- . Umeda, Y. 2011. Leukoencephalopathy Syndrome after living-donor liver transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation*. Vol. 9 (2): 139-144.
- . Wu, Q. et al. 2010. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *European Neurology*. Vol. 64: 169-177.
- . Tan, C. S. et al. 2010. Beyond progressive multifocal leukoencephalopathy: expanded pathogenesis of JC virus infection in the central nervous system. *Lancet Neurology*. Vol. 9 (4): 425-437.



. El Kabbaj, D. et al. 2012. Mycophenolate mofetil associated with progressive multifocal leucoencephalopathy with successful outcome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. Vol. 23 (4): 790-793.

. Nagayama, S. et al. 2013. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Vol. 115: 1482-1484

. Verhelst, X. 2010. Progressive multifocal leukoencephalopathy in liver transplant recipients: a case report and review of the literature. *Transplant International*. 24 (2011) e30-34. ISSN 0934-0874



obrigado

Dank U

Merci

mahalo

Köszö

спасибо

Grazie

Thank
you

mauruuru

Takk

Gracias

Dziękuję

Děkuju

danke

Kiitos