Síndrome de encefalopatía posterior reversible inducida por tacrolimus en un paciente sometido a trasplante pulmonar. Reporte de caso

Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by tacrolimus in a patient undergoing a lung transplant. Case report

Javier J. Onofre-Castillo, Ricardo Gutiérrez-Castaño*, Enrique Torres-Gómez y Ana Córdova-Butler

Departamento de Radiología e Imagen, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México

RESUMEN

El tacrolimus es un fármaco inhibidor de la calcineurina, muy efectivo y usado como terapia inmunosupresora revolucionaria, pero su neurotoxicidad se convirtió en una de las primeras preocupaciones. Las complicaciones neurológicas del tacrolimus en raras ocasiones pueden ser graves, con encefalopatía, convulsiones y coma. Las complicaciones graves se informaron con mayor frecuencia después de los trasplantes pulmonar y renal. Se presenta el caso de un paciente de 56 años con antecedente de trasplante pulmonar y tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, que presentó un síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Palabras clave: Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Resonancia magnética. Tratamiento inmunosupresor.

ABSTRACT

Tacrolimus is a calcineurin inhibitor drug, widely used as immunosuppressant in transplant patients, as it is highly effective, despite this revolutionary immunosuppressive therapy, neurotoxicity became one of the main concerns. The neurological complications of tacrolimus can be severe with encephalopathy, seizures, and coma. Serious complications are reported more frequently after lung and kidney transplantation. We present the case of a

Correspondencia:

*Ricardo Gutiérrez-Castaño

E-mail: rikardogutierrez@hotmail.com

1665-2118/© 2020 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recibido: 12-08-2020

Aceptado: 19-10-2020

DOI: 10.24875/ARM.20000147

56-year-old patient with a history of lung transplantation and immunosuppressive treatment with tacrolimus, who developed a posterior reversible encephalopathy syndrome.

Key words: Posterior reversible encephalopathy syndrome. Magnetic resonance imaging. Immunosuppressive treatment.

REPORTE DE CASO

Varón de 56 años con antecedente de fibrosis pulmonar idiopática diagnosticada hace 2 años. Niega otros antecedentes personales patológicos, como enfermedades crónico-degenerativas, tabaquismo o exposición a partículas tóxicas inhalantes. Sometido a protocolo de trasplante pulmonar por importante deterioro clínico que se exacerba desde hace 3 meses. El día 21/08/2019 se ingresa al Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, donde se inicia tacrolimus a una dosis de 3 mg/12 h por vía oral como parte del protocolo de trasplante pulmonar, con fecha de programación para el día 22/08/2019. El trasplante se realiza de acuerdo con la fecha programada, sin reportar complicaciones ni eventualidades durante el procedimiento.

El paciente permanece estable durante los primeros días de su internamiento, pero el 01/07/2019 presenta cefalea, disartria, disfagia y parestesias en miembros pélvicos. Por este motivo se decide solicitar estudios de laboratorio, los cuales reportan alteración de la biometría hemática con linfocitopenia de 800 mm^3 , plaquetopenia de $90,000 \text{ mm}^3$ e hipoalbuminemia de 3.1 mg/dl. Las concentraciones séricas de tacrolimus son de 11.9 ng/ml. El paciente refiere mejoría de la sintomatología, motivo por el cual se decide continuar con tacrolimus a la dosis ya referida. El día 08/07/2019 el paciente inicia con temblor en reposo de las

cuatro extremidades y cefalea intensa, y unos minutos después se agregan crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas de 50 minutos de duración, sin presentar relajación de esfínteres ni periodo posictal. Una vez resuelto el cuadro convulsivo, el médico tratante solicita una resonancia magnética (RM) con protocolo de secuencias rápidas para descartar un evento vascular cerebral (secuencias T2 FLAIR, SWAN, difusión + ADC). En la base del cráneo y a nivel infratentorial no se documentan alteraciones (Fig. 1), llamando la atención a nivel periventricular zonas hipertensas simétricas en T2 FLAIR, que representan zonas de vasculopatía crónica (Fig. 2).

A nivel supratentorial se observan áreas puntiformes e hiperintensas en las secuencias T2 FLAIR y difusión, hacia la región de las circunvoluciones en la región frontal de forma bilateral, así como hacia la región frontal izquierda, a nivel de la circunvolución poscentral y del parietal izquierdo (Fig. 3). Las imágenes del mapa ADC descartan la presencia de un evento isquémico (Fig. 4), motivo por el cual se informa al médico tratante de posibles cambios por edema inducidos por el tratamiento inmunosupresor con tacrolimus. Posterior al resultado del estudio, el médico tratante decide suspender el tratamiento. El paciente presenta mejoría de la sintomatología, sin nuevos eventos convulsivos, y es dado de alta el día 10/07/2019.

FIGURA 1. Resonancia magnética. Cortes axiales en secuencias T2 FLAIR, que no muestran alteraciones a nivel infratentorial ni en la fosa posterior.

FIGURA 2. A nivel supratentorial se hace evidente una alteración en la intensidad de señal de la sustancia blanca periventricular de predominio hacia el asta frontal izquierda, hallazgo que es compatible con vasculopatía.

FIGURA 3. Cortes axiales en secuencias T2 FLAIR (izquierda) y difusión (derecha), evidenciando a nivel supratentorial en las imágenes de difusión un incremento de la intensidad hacia la región de las circunvoluciones, en la región frontal en forma bilateral, e imágenes puntiformes hacia la región frontal izquierda a nivel poscentral y parietal izquierdo, los cuales se observan también en las secuencias de T2 FLAIR, a correlacionar con edema.

DISCUSIÓN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) es una complicación grave del uso de terapia inmunosupresora después de trasplantes de órganos sólidos o de células madre¹. Los hallazgos clínicos asociados incluyen cefalea, cambios en el estado mental, déficits neurológicos focales y crisis convulsivas. La presentación característica por imagen incluye lesiones de la sustancia blanca subcortical evidenciadas por tomografía computarizada o RM. Los cambios en la sustancia blanca subcortical son secundarios a un edema vasogénico potencialmente reversible, aunque se ha

FIGURA 4. Las imágenes de perfusión descartan cualquier evento que sugiera una zona de penumbra.

descrito la conversión a edema citotóxico irreversible². Estos hallazgos de imagen predominan en el territorio de la arteria cerebral posterior y representan áreas de desmielinización, activación microglial, aumento de astrocitos dentro de la sustancia blanca, e infiltración perivascular de linfocitos³. El área afectada con mayor frecuencia es la región parietooccipital, en el 98.7% de los casos, seguida de localizaciones atípicas principalmente hacia la región frontal en el 78.9%, temporal en el 68.4%, el tálamo en el 30.3%, el cerebelo en el 34.2%, el tronco encefálico en el 18.4% y los ganglios basales en el 11.8%. Los hallazgos atípicos reportados en la RM incluyen restricción a la difusión en el 37.7% y hemorragia en el 17.3%⁴.

Muchos estudios han demostrado que la neurotoxicidad asociada con tacrolimus puede ocurrir incluso con concentraciones terapéuticas⁵. En la mayoría de los casos de PRES, el complejo de síntomas es reversible al reducir la dosis o suspender el medicamento durante unos días.

El tacrolimus ha revolucionado la terapia inmunosupresora desde finales de la década de 1990, pero desde entonces su uso se ha asociado con un amplio espectro de

neurotoxicidad, desde temblores leves hasta enfermedad de la sustancia blanca. Las características clínicas de la leucoencefalopatía inducida por tacrolimus incluyen un inicio agudo con síntomas leves, que progresan rápidamente a encefalopatía y convulsiones, de modo similar a otras formas de PRES⁴.

Entre el 25% y el 31% de los pacientes que reciben tacrolimus experimentan alguna forma de eventos adversos neurotóxicos. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen neurotoxicidad leve, con temblor (hallazgo más común), insomnio, cefalea, vértigo, disestesia, fotofobia o alteraciones del estado de ánimo. Estos síntomas tienden a ser más habituales poco después del trasplante. En un estudio prospectivo de 294 pacientes se identificaron efectos secundarios neurológicos importantes en 16 (5.4%)⁶. Estos efectos secundarios generalmente ocurrieron dentro de los primeros 30 días después del trasplante.

El presente caso se trata de una presentación clásica de PRES desde el punto de vista clínico, pero con una distribución atípica en las imágenes de RM (afectación frontal). En un estudio realizado por Wu, et al.⁷ se encontró que la

ubicación anatómica más habitualmente involucrada fue la región cerebral parietooccipital, que se observó en 9 de 45 episodios. Como forma menos común se afectó el lóbulo frontal, en 6 episodios de los 45 analizados. La resolución fue satisfactoria al suspender el fármaco, como se describe en la literatura. Cabe mencionar que, aunque el presente caso muestre un PRES de distribución y hallazgos por RM atípicos, los antecedentes y las manifestaciones clínicas del paciente orientan el diagnóstico⁸. Cabe mencionar que en estos casos siempre se debe tener en cuenta el diagnóstico clínico y radiológico acertado, ya que esto puede cambiar notablemente el pronóstico del paciente.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no fue necesario algún tipo de financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no

se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barragán-Martínez D, Simarro-Díaz A, Calleja-Castaño P, Hernández-Lain A, Ramos-González A, Villarejo-Galende A. Delayed tacrolimus leukoencephalopathy, a rare and reversible cause of dementia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e319.
2. Conkar S, Kabasakal C, Mir S. Tacrolimus-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;23:265-8.
3. Fernández-Ramos JA, López-Laso E, Ordóñez-Díaz MD, Camino-León R, Ibarra-de la Rosa I, Frías-Pérez MA, et al. Complicaciones neurológicas en trasplantados de órgano sólido. *An Pediatr.* 2013;78:149-56.
4. Mckinney AM, Short J, Truwit CL, Mckinney ZJ, Kozak OS, Santacruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol.* 2007;189:904-12.
5. Wijdicks E. Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transplant.* 2001;7:937-42.
6. Wu G, Weng FL, Balaraman V. Tacrolimus-induced encephalopathy and polyneuropathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013201099.
7. Wu Q, Marescaux C, Qin X, Kessler R, Yang J. Heterogeneity of radiological spectrum in tacrolimus-associated encephalopathy after lung transplantation. *Behav Neurol.* 2014;2014:931808.
8. Stevens CJ, Heran MKS. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol.* 2012;85:1566-75.