

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS DEL TRASPLANTE RENAL

LUIS JOST (h)¹, LUIS JOST¹, MARTIN NOGUES², MARIO DAVALOS¹, MARIO TURIN¹,
FACUNDO MANES², RAMON LEIGUARDA²

¹ Sección Nefrología, ² Sección Neurología, Departamento de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Dr. Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires

Resumen Los avances en las técnicas quirúrgicas y nuevos esquemas inmunosupresores han mejorado la sobrevivencia de los injertos renales. Estos cambios se han visto acompañados por complicaciones infecciosas, neoplásicas y neurológicas. En este trabajo se revisaron las complicaciones neurológicas de los 542 pacientes que recibieron un trasplante renal (donante vivo o cadavérico) en el CEMIC desde 1970 hasta 1996. 43 pacientes presentaron complicaciones neurológicas (8%); 8 meningitis (1.5%); 8 síndrome confusional agudo (1.5%); 7 encefalitis (1.3%), 7 accidente cerebro vascular (1.3%); 6 convulsiones (1.1%); 3 tumores (0.5%); 3 lesión del nervio femoral (0.5%); 1 lipomatosis epidural (0.1%). Los agentes etiológicos más comunes de las meningitis fueron *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las encefalitis presentaron las mayores dificultades diagnósticas. Para el diagnóstico de las complicaciones descritas, se requirió de un alto nivel de sospecha clínica, repetidos estudios bacteriológicos y de imágenes.

Abstract *Neurological complications of renal transplants.* Advances in surgical procedures and new immunosuppressor therapies have improved the outcome of renal grafts. However, these changes have been accompanied by infectious, neoplastic and neurologic complications. The purpose of this study was to determine the incidence of neurologic complications among 542 patients receiving a renal transplant (from living or cadaveric donors) at CEMIC between 1970 and 1996. Neurologic complications occurred in 43 patients (8%) as follows: 8 meningitis (1.5%), 8 acute confusional syndrome (1.5%), 7 encephalitis (1.3%), 7 cerebrovascular accidents (1.3%), 6 convulsions (1.1%), 3 tumors (0.5%), 3 femoral nerve lesion (0.5%), and 1 epidural lipomatosis (0.1%). Etiologic agents most commonly observed in meningitis were: *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium tuberculosis*. Major difficulties arose in the diagnosis of encephalitis. Diagnosis of the above complications required clinical astuteness and repeated bacteriologic, serologic and imaging studies.

Key words: renal transplantation, neurological complications, meningitis, encephalitis,

Progresos sustanciales en la técnica quirúrgica y en la terapia inmunosupresora han mejorado los resultados del trasplante renal, pero tales cambios han sido acompañados por un aumento en el número de complicaciones^{1,2}. Eventos neurológicos adversos pueden surgir de factores perioperatorios, complicaciones metabólicas y vasculares, desequilibrio electrolítico, infecciones o falla multiorgánica, y no siempre son atribuibles a toxicidad secundaria al uso de drogas inmunosupresoras^{3,4}.

Son escasas las publicaciones de series con un número importante de pacientes trasplantados renales estudiados desde el punto de vista de sus complicaciones neurológicas, y no ha habido ninguna revisión de las mismas en nuestro país. Más aún, no hemos encontra-

do ninguna información retrospectiva en una serie numerosa de pacientes desde 1988².

En el presente trabajo se estudiaron las complicaciones neurológicas en un grupo de 542 pacientes trasplantados renales, desde 1970 a 1996, con el objeto de determinar incidencia, formas de presentación, dificultades diagnósticas y la evolución de las mismas.

Materiales y métodos

En este estudio examinamos retrospectivamente las complicaciones neurológicas de 542 pacientes que recibieron un trasplante renal (319 de donante vivo y 223 de donante cadavérico) en el CEMIC entre los años 1970 y 1996. La edad media de los pacientes que recibieron un trasplante de riñón fue de 35 años (rango 7-69 años). Las historias clínicas de cada paciente fueron revisadas por un neurólogo (MN) y un internista (LJ), a fin de identificar las complicaciones neurológicas ocurridas con posterioridad al trasplante renal. Como drogas inmunosupresoras de 1970 a 1986 se utilizó metilprednisona y azatioprina y en 1986 se agregó la ciclosporina. Se trataron los episodios de rechazo con pulsos de corticosteroides y/o anticuerpos monoclonales o policlonales.

Recibido: 20-V-1999

Aceptado: 17-I-2000

Dirección postal: Dr. Luis Jost, CEMIC, Sánchez de Bustamante 2560, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4802-3518 e-mail: sjost@sinectis.com.ar

Resultados

Cuarenta y tres pacientes presentaron complicaciones neurológicas, 30 de donantes vivos relacionados y 13 de donantes cadavéricos. Comprendían 30 varones y 13 mujeres, cuyas edades oscilaban entre 7 y 69 años. Las complicaciones incluyeron: meningitis (n = 8); síndrome confusional agudo de causa indeterminada (n = 8); encefalitis (n = 7); accidente cerebrovascular (n = 7); convulsiones (n = 6); tumores (n = 3); lesión de nervio femoral (n = 3), y lipomatosis epidural (n = 1).

Los agentes etiológicos más comunes de meningitis fueron *Cryptococcus neoformans* (las características clínicas y de laboratorio se presentan en la Tabla 1), *Listeria monocytogenes*, y *Mycobacterium tuberculosis*. Esta última bacteria afectó a un varón de 53 años con antecedentes de tuberculosis pulmonar, que desarrolló inestabilidad ambulatoria progresiva 2 meses después del trasplante renal; las muestras de LCR y aspiraciones bronquiales resultaron positivas para el *M. tuberculosis*, mientras que la RNM cerebral fue normal. El tratamiento in-

cluyó isoniazida, estreptomina, etambutol y ciprofloxacina, con remisión completa del desorden ambulatorio.

Las encefalitis presentaron las mayores dificultades diagnósticas⁵⁻⁷. Los hallazgos en pacientes con encefalitis chagásica se muestran en la Tabla 2. En un caso, por los antecedentes psiquiátricos del paciente, el cuadro se interpretó inicialmente como una catatonía esquizofrénica, dada la ausencia de fiebre y alteraciones del líquido cefalorraquídeo.

Siete pacientes sufrieron accidentes cerebrovasculares, cuatro hemorragias lobares secundarias a hipertensión arterial y tres infartos isquémicos. Dos pacientes fallecieron como consecuencia de hipertensión endocraneana, mientras que los restantes cinco pacientes presentaron una hemiparesia o afasia residual.

Como ilustración de complicaciones tumorales, se describe el caso de un varón de 50 años que recibió un riñón de donante cadavérico en agosto de 1995. En marzo de 1997, el paciente presentó dolor abdominal encontrándose en la palpación agrandamiento e

TABLA 1.- Meningitis por *cryptococcus*: manifestaciones clínicas y hallazgos del LCR

	Cefalea	Fiebre	Deterioro del sensorio	Rigidez de nuca	Proteinorraquia gr/l	Glucorraquia mg%	Células /mm ³	Tinta china	Cultivo	Antigenorraquia
Paciente 1	No	Sí	Sí	No	0.7	152	1	Negativa	Negativo	Sí
Paciente 2	Sí	Sí	Sí	Sí	1.0	15	265	Positiva	Positivo	Sí
Paciente 3	Sí	Sí	No	No	0.7	30	132	Positiva	Positivo	Sí
Paciente 4	Sí	No	No	No	4.22	5	39	Negativa	Positivo	Sí
Paciente 5	Sí	Sí	Sí	No	0.7	30	5	Positiva	Positivo	Sí

TABLA 2.- Encefalitis chagásica

Pa- ciente	Sexo	Edad	Latencia	Inmunosupresión	Examen Neurológico Síntomas	Signos	Aspec- to	LCR Proteí- nas gr/lt	Células mm ³	TC	Diagnós- tico	Evolu- ción
1	f	26	25 días	Metilprednisona Azatioprina	Cefaleas Vómitos Somnolencia Convulsiones	Estupor Amaurosis Hemiparesia	Claro	1.1	0	-	Autopsia: Encefalitis cortico- subcortical	Coma Falleció
2	m	26	14 meses	Metilprednisona Azatioprina Ciclosporina A	Somnolencia	Estupor Signos meningeos Babinski bilateral	Claro	0.7	3	Normal	Machado Guerreiro: positivo LCR: negativo	Recupe- ración completa
3	m	25	6 meses	Metilprednisona Azatioprina Ciclosporina A	Somnolencia	Catatonía	Claro	1.2	0	Normal	Biopsia cerebral: Necrosis Amastigotes	Coma Falleció

induración del injerto renal y múltiples nódulos cutáneos en tronco y miembros superiores. Se tomaron biopsias del injerto renal y de los nódulos cutáneos que demostraron la presencia de melanoma metastásico. Se detectaron antígenos del sistema HLA del donante en el tejido metastásico por estudios de biología molecular y PCR. Se suspendió la inmunosupresión y el injerto fue extirpado. A pesar de tratamiento con alfa interferón, hubo deterioro progresivo de las funciones cognitivas y del sensorio. Una tomografía computada reveló múltiples metástasis cerebrales. El paciente falleció en mayo de 1997.

La lipomatosis epidural queda ilustrada por el caso de un varón de 16 años que desarrolló compresión de médula dorsal cuatro años después del trasplante renal. Durante este período, padeció cinco episodios de rechazo agudo tratados con altas dosis de metilprednisona. Al internarse, estaba marcadamente excedido de peso presentando rasgos tipo cushingoide. Se detectó una paraplejía flácida, reflejos tendinosos hiperactivos en miembros inferiores y signo de Babinski bilateral. La parestesia estaba afectada en miembros inferiores, pero las restantes modalidades sensitivas estaban conservadas. Una tomografía computada mostró una extensa masa extradural con densidad adiposa (-100 unidades Hounsfield) que desplazaba la médula dorsal ventralmente y se extendía a lo largo de todo el canal medular torácico. Se hallaron depósitos similares en la pleura y en el mediastino. Fue tratado con restricción calórica y reducción de la dosis de prednisona. Seis meses más tarde, fue capaz de caminar con bastones y se recuperó íntegramente al cabo de 3 años.

Discusión

La serie de pacientes trasplantados estudiada retrospectivamente en este trabajo, es la más numerosa de la literatura. Las principales observaciones obtenidas fueron: 1) una incidencia de complicaciones del 8%, cifra relativamente baja si se compara con otras series^{1, 2}; 2) la mayor incidencia de síndrome confusional agudo y convulsiones respecto de las complicaciones vasculares en otras series^{3, 4}; 3) las dificultades diagnósticas de las complicaciones infecciosas, y en particular de la encefalitis chagásica⁵⁻⁷; 4) la posibilidad de transmisión de células neoplásicas a través de riñón injertado.

La menor incidencia de complicaciones respecto de otras series podría explicarse por adelantos en el manejo general de estos pacientes y de los episodios de rechazo. Por ejemplo, el uso de drogas inmunosupresoras más seguras podría explicar la disminución de las infecciones de SNC; un más adecuado y estricto control de la hipertensión arterial, la reducción de los accidentes cerebrovasculares; y mayores cuidados durante el acto

quirúrgico, la disminución de la incidencia de las lesiones del nervio femoral.

La principal limitación de este trabajo es no haber podido identificar la etiología de un 50% de los síndromes de excitación psicomotriz y de las crisis convulsivas, siendo de esperar que futuros trabajos prospectivos permitan identificar la etiología de los mismos en un porcentaje mayor del total de los trasplantados. Ambas manifestaciones pueden haberse debido en un porcentaje de los pacientes al efecto de los inmunosupresores. Tanto la ciclosporina como tacrolimus (FK506) pueden acompañarse de cefaleas, vómitos, confusión, convulsiones, ceguera cortical y otras alteraciones visuales^{8, 9}. Otra causa de confusión, convulsiones y cefaleas es la llamada encefalopatía del rechazo, que se debería a la liberación de citocinas durante el proceso del rechazo¹⁰.

Para el diagnóstico de las infecciones descritas, se requirió de un alto nivel de sospecha clínica y repetidos estudios bacteriológicos y serológicos dado la atenuación de la respuesta normal inflamatoria a la infección¹¹. En los casos de meningitis, los signos meníngeos frecuentemente estuvieron ausentes o se presentaron tardíamente en la evolución de los pacientes.

La encefalitis chagásica fue probablemente la complicación más excepcional de esta serie cuando se la compara con las previas. Los tres casos presentaron dificultades diagnósticas, con hallazgos inespecíficos o normalidad del líquido cefalorraquídeo, y la confirmación por anatomía patológica únicamente en dos de los tres casos. Del estudio de uno de los casos surge la necesidad de considerar a la catatonía como un síndrome que frecuentemente es manifestación de una lesión orgánica del sistema nervioso central¹².

La paraplejía por lipomatosis epidural fue otra complicación excepcional, de interés por ser el segundo caso de la literatura en la que un tratamiento médico a base de reducción de las dosis de corticosteroides y medidas dietéticas, llevó a una resolución completa de la paraplejía¹³. Es probable que mejoras en el control del tratamiento corticoide, control estricto del peso del paciente, y la disponibilidad de la resonancia magnética para el estudio del canal medular, lleven a una desaparición de esta complicación. Fue de interés también la presentación clínica de esta complicación, con una paraplejía flácida, arreflexia osteotendinosa, ausencia de nivel sensitivo y de trastornos esfinterianos, que seguramente se explican por la extensión del depósito de grasa a lo largo de varios segmentos medulares y de constituir una compresión medular extrínseca¹⁴⁻¹⁵. La ausencia de los signos característicos de las compresiones medulares en estos pacientes puede contribuir al retardo para identificar esta complicación, que debe incluirse dentro de la lista de causas de debilidad de miembros inferiores de causa no determinada. La otra complicación medular citada en otras series, la isquemia de cola de caballo por

el uso de arteria ilíaca interna durante el injerto, no se observó en el grupo estudiado¹⁶.

La única complicación periférica encontrada fue la paresia del músculo cuádriceps en tres casos, probablemente por una neuropraxia del nervio crural ya que todos los pacientes se recuperaron en forma completa. En los tres casos la lesión fue del nervio crural. Se ha atribuido a una lesión compresiva del nervio durante la cirugía por los separadores, y en general el pronóstico es bueno^{17, 18}.

Finalmente, una de las complicaciones más serias fue el desarrollo de tumores del sistema nervioso central, en dos pacientes linfomas primarios, y en un tercero metástasis múltiples de melanoma. Los tumores de piel, labio y el sarcoma de Kaposi, citados en otras series^{19, 20}, no se encontraron en nuestro trabajo. La incidencia de neoplasias fue del 1%, menor que el 5-6% de la literatura¹⁹. Varios mecanismos han sido implicados como responsables de esta complicación: efecto de las drogas inmunosupresoras; estimulación crónica del sistema linforreticular del receptor por el injerto renal, con sus HLA extrañas al paciente; e infecciones por virus potencialmente oncogénicos.

La incidencia del linfoma primario del sistema nervioso central es 35 veces mayor en receptores de trasplante renal que en sujetos sanos, y pueden desarrollarse dentro de los tres meses post-operatorios^{4, 11}. De acuerdo a publicaciones previas, la biopsia de cerebro fue necesaria para confirmar el diagnóstico, y el pronóstico fue grave, con pobre respuesta a la quimioterapia y radioterapia y fallecimiento de los pacientes en todos los casos.

Bibliografía

- Harris RD, Campbell JK, Howard FM, et al. Neurovascular complications of dialysis and transplantation. *Stroke* 1974; 5: 725-9.
- Bruno S, Adams HP. Neurologic problems in renal transplant recipients. *Neurologic Clinics* 1988; 6: 305-25.
- Patchell RA. Neurological complications of organ transplantation. *Ann Neurol* 1994; 36: 688-703.
- Martínez AJ. The neuropathology of organ transplantation: comparison and contrast in 500 patients. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 473-86.
- Jost L, Turin M, Etchegoyen F, et al. Meningoencefalitis chagásica en pacientes con tratamiento inmunosupresor por trasplante renal. *Rev Neurol Argent* 1977; 3: 425-8.
- Leiguarda R, Roncoroni A, Taratuto AL, et al. Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease) in immunosuppressed patients. *Neurology* 1990; 40: 850-1.
- Sevlever G, Taratuto AL, de las Carreras MC, Leiguarda R, Nogué SM. Catatonia secondary to acute Chagas' encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1244.
- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- Schwartz RB. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 1743.
- Gross MLP, Sweny P, Pearson RM, Kennedy J, Fernando ON, Moorhead A. Rejection encephalopathy. An acute neurology syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci* 1982; 56: 23-34.
- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 810-21.
- Barnes MP, Saunders M, Walls TJ, Saunders M, Kirk CA. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 991-6.
- George WE Jr, Wilmont M, Greenhouse A, Hammeke M. Medical management of steroid induced epidural lipomatosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 316-9.
- Guegan Y, Furdoun R, Launois B, Pecker J. Spinal cord compression by extradural fat after prolonged corticosteroid therapy. *J Neurosurg* 1982; 56: 267-9.
- Tobler WD, Weil S. Epidural lipomatosis and renal transplantation. *Surg Neurol* 1988; 29: 141-4.
- Jablecki CK. Postoperative lateral femoral cutaneous neuropathy. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1129-31.
- Vaziri ND, Barnes J, Mirahmadi K, Ehrlich R, Rosen SM. Compression neuropathy subsequent to renal transplantation. *Urology* 1976; 7: 145-7.
- Vaziri ND, Barton CH, Ravikumar GR, Martin DC, Ness R, Saiki J. Femoral neuropathy: a complication of renal transplantation. *Nephron* 1981; 28: 30-1.
- Penn I. Malignancy. *Surg Clin NA* 1994; 74: 1247-57.
- Merkle T, Landthaler M, Eckert F, et al. Acral verrucous malignant melanoma in an immunosuppressed patient after kidney transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 505-6.