

POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE PERIFERICA AGUDA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SECUNDARIA A LA ADMINISTRACION DE FK 506

GUSTAVO LAHAM, ANTONIO VILCHES, LUIS JOST, LUIS JOST (H), MARTIN NOGUES

Servicio de Nefrología del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC); Servicio de Neurología del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires

Resumen El FK 506 (tacrolimus) es un potente inmunosupresor, de uso clínico en trasplante de órgano sólido desde 1989. Aproximadamente el 5% de los pacientes que reciben FK 506 desarrollan toxicidad a nivel de sistema nervioso central, pero la afectación de sistema nervioso periférico es poco común. Hay 4 casos reportados de polineuropatía desmielinizante aguda en pacientes trasplantados de hígado. Reportamos un caso de polineuropatía desmielinizante aguda asociada al uso de FK 506 en un paciente trasplantado renal.

Palabras claves: polineuropatía desmielinizante, insuficiencia renal aguda, FK 506 (tacrolimus)

Abstract *Acute multifocal demyelinating peripheral neuropathy and acute renal failure after administration of FK 506.* FK 506 is a potent immunosuppressive agent in clinical use in solid organ transplantation since 1989. Approximately 5% of patients receiving FK 506 develop major central nervous system toxicity but peripheral nervous system involvement is very uncommon, and there are only 4 reported cases of demyelinating polyneuropathy in patients who received a liver transplant. We report a case of demyelinating polyneuropathy associated with the use of FK 506 in a renal transplant recipient.

Key words: demyelinating neuropathy, acute renal failure, FK 506 (tacrolimus)

El FK 506 (tacrolimus) es un potente inmunosupresor, utilizado en trasplante de órganos sólidos desde 1989¹. Su uso no está exento de efectos secundarios, ya que aproximadamente 5% de los pacientes que reciben esta droga desarrollan toxicidad a nivel de sistema nervioso central²⁻⁵. Sin embargo la afectación del sistema nervioso periférico es poco común. En la actualidad hay cuatro casos comunicados de polineuropatía desmielinizante aguda con el uso de FK 506 en pacientes trasplantados de hígado^{1, 6}.

Esta presentación comunica un caso de polineuropatía desmielinizante aguda pero asociada al uso de FK 506 en un paciente trasplantado renal.

Caso clínico

Se trata de un varón de 40 años de edad y 70 kg de peso, a quien en 1995 se le realizó un tercer trasplante renal con donante cadavérico. Recibió como esquema inmunosupresor cuá-

duple terapia secuencial, con timoglobulina, azatioprina, ciclosporina y prednisona. El paciente evolucionó en forma estable con niveles plasmáticos de creatinina de 2 mg/dl. En Agosto de 1998 presentó deterioro de la función renal (cret. 2.5 mg/dl), por lo que se le realizó biopsia renal que puso de manifiesto una nefropatía crónica del trasplante grado 1.

La azatioprina fue entonces reemplazada por micofenolato mofetil. Al mes siguiente, por falta de mejoría de la función renal, se suspendió la ciclosporina y en su reemplazo se introdujo FK 506 a una dosis de 5 mg en dos tomas diarias. Días después por vómitos, diarrea y leucopenia se suspendió el micofenolato mofetil. La primera semana bajo tratamiento con FK 506, los niveles plasmáticos de la droga estaban en rango terapéutico (5-20 ng/ml). Durante la segunda semana de tratamiento el paciente desarrolló diarrea, debilidad muscular distal, mialgias generalizadas; los niveles plasmáticos de la droga eran 22.5 ng/ml al 8 día y 30 ng/ml al 11 día de tratamiento. La dosis de FK 506 se redujo a 3 mg en dos tomas diarias. En los días subsiguientes el paciente desarrolló insuficiencia renal aguda oligúrica. Una nueva biopsia renal reveló, necrosis tubular aguda sobreimpuesta a su ya conocida nefropatía crónica del trasplante, y fue atribuida a contracción de volumen y/o toxicidad por fármacos. Comenzó tratamiento sustitutivo y permaneció en hemodiálisis durante cuatro semanas. A la tercera semana de haber comenzado con FK 506, con niveles plasmáticos en rango, los síntomas neuromusculares se agravaron y el paciente presentó dificultad progresiva para caminar y para realizar movimientos finos con las manos. Causas tóxicas (intoxicación por plomo), nutricionales (déficit de ácido fólico y vitamina B12), y metabólicas (diabetes, trastornos electrolíticos, etc) de polineuropatía fueron estudiadas y descartadas.

Recibido: 25-VII-2000

Aceptado: 14-III-2001

Dirección postal: Dr. Gustavo Laham, Valle Grande 1080, 1602 Florida, Argentina
FAX: (54-11) 4802-8200 e-mail: glaham@intramed.net.ar

- En este período el examen neurológico era el siguiente:
- Debilidad muscular severa y generalizada más pronunciada a nivel distal.
 - Atrofia muscular en los 4 miembros, ausencia de reflejos tendinosos profundos, atrofia severa de músculos intrínsecos de las manos y los pies, disminución de la sensibilidad vibratoria.
 - Los pares craneanos, así como el examen cardiorespiratorio fue normal.
- El FK 506 fue suspendido y reemplazado por ciclosporina. Se efectuaron los siguientes estudios complementarios:

TABLA 1

| NERVIO | LD (ms) | CMAP (mV) | VC (m/s) | F response |
|-------------|---------|-----------|----------|------------|
| Mediano | 3.7 | 0.4/0.3↑ | 46↑ | — |
| Peroneo | 5.6↑↑ | 2.0/1.0↑ | 42↑ | — |
| Tibial Ant. | 5.6 | 2.0/0.8↑ | 42↑ | 60↑ |

LD: Latencia distal; CMAP: Potencial compuesto de acción muscular; amplitud en V; distal/proximal; VC: Velocidad de conducción; D: Derecho; ms: milisegundos; mV: milivoltios

Estudio de conducción nerviosa (Tabla 1). Estos datos fueron interpretados de la siguiente manera:

PAM: Amplitud reducida. Dispersión temporal y bloqueo de conducción con estimulación proximal. Velocidad de conducción reducida. Onda F ausente o latencia prolongada.

Electromiograma: Falta de actividad espontánea. Patrón de interferencia reducido.

Biopsia de músculo: Atrofia muscular no específica secundaria a denervación.

Las manifestaciones clínicas, sumadas a los hallazgos en los estudios complementarios sugirieron fuertemente el diagnóstico de neuropatía periférica multifocal desmielinizante y el paciente fue tratado durante cinco días consecutivos con gamaglobulina endovenosa, a una dosis de 0,4 g/Kg de peso. En las 4 semanas siguientes la fuerza muscular y la marcha mejoraron. Al mismo tiempo la creatinina plasmática volvió a su niveles basales. El examen neurológico a la 19 semanas de haber suspendido el FK 506 mostró recuperación total. El paciente se negó a realizar un nuevo estudio electrofisiológico.

El deterioro agudo de la función renal que se produjo concomitantemente con la polineuropatía, la asociación temporal entre el desarrollo de los síntomas neurológicos y el uso de FK 506, la regresión de los síntomas después de haber suspendido el fármaco y la presencia de otros efectos secundarios tales como diarrea (inicialmente atribuida a el micofenolato), son todas manifestaciones sugestivas de efecto secundario del FK 506. A su vez, varios hallazgos deben considerarse indicativos de neuropatía desmielinizante: reducción de velocidad de

conducción, ausencia o retardo de onda F, el bloqueo de conducción y ausencia de actividad espontánea.

Discusión

La neurotoxicidad periférica severa es muy poco común y puede ser un efecto incapacitante del FK 506. En la literatura hay comunicados 4 casos similares al nuestro^{1,6}, pero en el contexto de un trasplante renal y administración de FK 506, esta forma particular de neurotoxicidad no ha sido previamente descrita.

El mecanismo por el cual se produce esta noxa es desconocido, pero podría estar relacionado a una neuropatía "disinmune". Con este término se incluyen los fenómenos de exaltación ("enhancement") o déficit de inhibición de la activación de células T frente a la mielina periférica. Alternativamente el FK 506 podría causar una neuropatía inflamatoria alterando los distintos tipos ("subsets") de células T¹.

Por otra parte se ha demostrado recientemente que el FK 506 a dosis bajas puede aumentar la regeneración axonal en un modelo de axonotmesis del nervio ciático en ratas⁷. El mecanismo de acción de la regeneración nerviosa podría ser una recuperación más precoz de la barrera nervio-hematógena. La relevancia de estos hallazgos experimentales es por el momento incierta.

De todos modos, el caso aquí presentado y la revisión de la literatura indican que los médicos que participan de la atención de pacientes trasplantados deben estar alertas a sus efectos neurotóxicos y cuando se presentan, deben interrumpir inmediatamente el FK 506 y probablemente adoptar otro tipo de medidas como la administración de gamaglobulina endovenosa o la realización de plasmaferesis^{1,6} que habitualmente conducen a la regresión y resolución completa de la neuropatía.

Bibliografía

1. Wilson J, Conwit R, Eidelman B, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK 506. *Muscle and Nerve* 1994;17: 528.
2. Eidelman, K, Abu-elmagd K, Wilson J, et al. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23: 3175.
3. Bronster D, Emre S, Mor E, et al. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mount Sinai J Med* 1994; 61: 63.
4. Mueller A, Klaus P, Schattenfroh, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation in cyclosporin A and FK 506 treated patients. *Transpl Int* 1994. (suppl) S 37.
5. Mueller A, Klaus P, Wolf-Otto, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 155
6. Bronster D, Yonover P, Stein J, Scelsa S, Miller C, Sheiner P. Demyelinating sensorimotor polyneuropathy after administration of FK 506. *Transplantation* 1994; 59: 1066-8.
7. Lee M, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S. FK 506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 633-40.