



CASOS CLINICOS

Leucoencefalopatía posterior por encefalopatía hipertensiva inducida por eritropoyetina

E. Rodrigo, J. C. Ruiz San Millán, M. Heras, C. Piñera, G. Fernández Fresnedo, S. Sanz de Castro, A. L. Martín de Francisco y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla.

RESUMEN

La encefalopatía hipertensiva es una entidad que se presenta con más frecuencia en los pacientes con enfermedades renales y en diálisis. La eritropoyetina humana recombinante, utilizada para tratar la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, puede producir hipertensión en los pacientes en diálisis e incluso desencadenar una encefalopatía hipertensiva. Recientemente, Hinchey y cols. han descrito un nuevo síndrome clínico-radiológico de leucoencefalopatía posterior reversible, que aparece en pacientes con encefalopatía hipertensiva, eclampsia o bajo tratamiento inmunosupresor y en el que en los estudios radiológicos se detectan alteraciones en la sustancia blanca de las regiones parieto-occipitales del cerebro. Presentamos el caso de una mujer de 47 años, en hemodiálisis, que, tras iniciar tratamiento con eritropoyetina, desarrolló un cuadro de cefalea, visión borrosa, convulsiones e hipertensión arterial. En la tomografía computerizada craneal se encontró hipodensidad parieto-occipital bilateral y en la resonancia magnética T2 un aumento en la intensidad de la señal en la sustancia blanca occipital bilateral a nivel subcortical. Los síntomas y los cambios radiológicos se resolvieron tras controlar la tensión arterial y suspender el tratamiento con eritropoyetina.

Palabras clave: **Encefalopatía hipertensiva. Eritropoyetina. Hemodiálisis. Hipertensión.**

POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY IN ERYTHROPOIETIN INDUCED HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY

SUMMARY

Hypertensive encephalopathy is a recognised entity in patients with renal diseases and in patients on dialysis. Human recombinant erythropoietin is used to treat ana-

Recibido: 22-III-99.
En versión definitiva: 14-V-99.
Aceptado: 14-V-99.

Correspondencia: Dr. Emilio Rodrigo Calabia
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Valdecilla
Avda. Valdecilla, s/n.
39008 Santander

emia in patients with end stage renal failure and it is known to cause hypertension in dialysis patients, even precipitating hypertensive encephalopathy. Hinchey y cols. have described a new reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, in which imaging abnormalities are seen in the parieto-occipital regions of the brain in patient with hypertensive encephalopathy or eclampsia, as well as in those receiving immunosuppressive treatment. We describe a 47-year-old woman on hemodialysis, who, after starting erythropoietin therapy, developed headache, blurred vision, and seizures in the setting of a high blood pressure. Head CT revealed bilateral parieto-occipital hypodensity and T2-weighted MR showed high signal intensity in the subcortical occipital white matter bilaterally. All symptoms and imaging abnormalities resolved following blood pressure control and stopping the erythropoietin therapy.

Key words: Hemodialysis. Hypertension. Encephalopathy. Hypertensive. Erythropoietin.

INTRODUCCION

Recientemente se ha descrito un síndrome clínico en pacientes con cefalea, vómitos, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y trastornos visuales, incluso ceguera, acompañado de cambios radiológicos en la sustancia blanca de las regiones parieto-occipitales del cerebro, denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior. Este síndrome aparece en pacientes con encefalopatía hipertensiva asociada a insuficiencia renal o eclampsia y en enfermos tratados con ciertas drogas inmunosupresoras (ciclosporina, tacrolimus e interferón-alfa). El mecanismo patofisiológico común parece ser el desarrollo de edema cerebral en las regiones parieto-occipitales posteriores. Su carácter reversible con el tratamiento oportuno recalca la importancia de su reconocimiento^{1,2}. Describimos un caso de leucoencefalopatía posterior en una paciente en hemodiálisis que desarrolló encefalopatía hipertensiva inducida por eritropoyetina.

CASO CLINICO

Presentamos un caso de una mujer de 47 años con nefropatía por depósito de cristales de oxalato cálcico e insuficiencia renal terminal que había iniciado hemodiálisis 14 meses antes. Recibió un trasplante renal siete meses antes del ingreso actual, retornando a hemodiálisis tras cuatro meses por recidiva de su nefropatía primaria. Al presentar anemia (hematocrito 24%) se inició tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) subcutánea tres veces por semana a una dosis semanal de 50 U/kg. Tres semanas después se detectó elevación de la tensión arterial (TA) hasta 170/110 mmHg, normal hasta ese momento, iniciándose tratamiento con doxazo-

sina, sin conseguir su control. El día anterior al ingreso acudió a la sesión de hemodiálisis en insuficiencia cardíaca, con cefalea e hipertensión arterial (200/110), mejorando tras ultrafiltrar y con nifedipino por vía sublingual. El día del ingreso, tras haber presentado todo el día mal estado general, cefalea y visión borrosa, sufrió una crisis tonicoclónica generalizada. Al llegar al hospital la crisis se repitió, permaneciendo posteriormente media hora en estado postcrítico. Presentaba TA 180/110, estaba afebril, estuporosa, sin focalidad neurológica ni rigidez de nuca. En el fondo de ojo se detectaron signos de cruce bilaterales, sin papiledema, exudados ni hemorragias. El estudio bioquímico de la sangre no presentaba hallazgos significativos. Se inició tratamiento anticomicial con difenilhidantoína y antihipertensivo con nifedipino y dosis mayores de doxazosina, a pesar de lo cual sufrió un tercer episodio comicial. No se administró ninguna dosis más de eritropoyetina. La TA fue disminuyendo progresivamente con tratamiento oral, normalizándose seis días después. A lo largo de esos días el estado de la paciente fue mejorando, desapareciendo la cefalea y los trastornos visuales, hasta quedar asintomática.

La primera tomografía computerizada (TC) craneal, realizada seis días después de la crisis, detectó una lesión hipodensa en la mitad posterior de ambos centros semiovais, más extensa en el lado izquierdo, en la sustancia blanca, sin efecto expansivo y que no se modificaba con contraste, sugestiva de desmielinización (Fig. 1). Posteriormente se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) en la que aparecieron hiperseñales tenues en T2 de aspecto confluyente, localizadas en la sustancia blanca de las encrucijadas parieto-occipitales y en la zona posterior de los centros semiovais y que correspondían a zonas de desmielinización (Fig. 2). En un

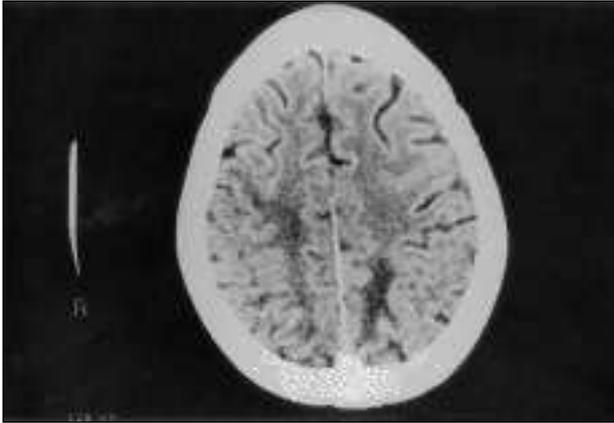


Fig. 1.

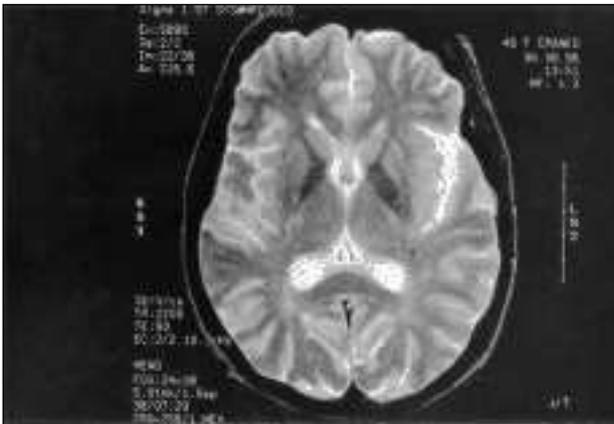


Fig. 2.

nuevo TC craneal, realizado dos meses después, ya no aparecieron las zonas de desmielinización.

DISCUSION

La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por la presencia de hipertensión severa, encefalopatía y por la resolución rápida del cuadro con el tratamiento. La encefalopatía puede manifestarse de distintas maneras. Inicialmente predomina la cefalea, añadiéndose posteriormente náuseas, vómitos, visión borrosa y síntomas neurológicos focales, pudiendo empeorar progresivamente el nivel de conciencia y aparecer convulsiones, aunque esta secuencia temporal puede variar. Se puede observar papiledema en el fondo de ojo, normalmente acompañado de hemorragias y exudados, pero, como en nuestro

caso, no siempre es así. Lo que confirma el diagnóstico es la rápida mejoría clínica que se produce tras reducir la tensión arterial hasta valores aceptables³. Nuestra paciente quedó asintomática a los pocos días de normalizar su tensión arterial con antihipertensivos y tras retirar la EPO.

Con la utilización de los modernos métodos de imagen se han ido describiendo de forma aislada cambios en la sustancia blanca, tanto en la encefalopatía hipertensiva, en la que se detecta hipodensidad en la sustancia blanca en el TC^{4,5} y lesiones focales hiperintensas en T2-RMN⁶ como en la eclampsia⁷, y más recientemente, en pacientes inmunosuprimidos con ciclosporina^{8,9}, tacrolimus¹⁰ o metotrexate¹¹. Las alteraciones en la sustancia blanca se detectan en el 85-100% de los pacientes con encefalopatía hipertensiva estudiados dentro de las primeras 72 horas de inicio de los síntomas neurológicos^{12,13}, representando un reflejo de las fluctuaciones del flujo sanguíneo y contenido de agua cerebral.

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible fue inicialmente descrito por Hinchey en 1996 en 15 pacientes. El cuadro clínico se caracteriza por cefalea, confusión, deterioro del nivel de conciencia, vómitos, trastornos de la percepción visual y convulsiones, que muchas veces preceden al resto del cuadro. El trastorno visual más frecuente es la visión borrosa, pero puede llegar a la hemianopsia y a la ceguera cortical. Los hallazgos radiológicos incluyen la aparición de áreas hipodensas en la sustancia blanca de la región parieto-occipital bilateral en el TC craneal y un incremento en la intensidad de la señal en las mismas áreas en T2-RMN, todo ello característico del edema de la sustancia blanca de las regiones posteriores de los hemisferios cerebrales. Se ha descrito la afectación de otras áreas, como el troncoencefalo, cerebelo, ganglios basales, lóbulos frontales e incluso la sustancia gris^{1,12,13}. La descripción del cuadro en niños con encefalopatía hipertensiva con participación de la sustancia blanca y gris hace sugerir a Pavlakis y cols., el cambio del nombre por el de síndrome de encefalopatía occipito-parietal¹⁴.

Disminuyendo o suspendiendo el tratamiento inmunosupresor o disminuyendo la tensión arterial el síndrome es reversible, aunque no siempre, habiéndose descrito casos con evolución fatal¹⁵ o con secuelas, algunos de ellos con datos radiológicos de mal pronóstico como la presencia de hemorragia intracraneal¹⁶.

Este síndrome clínico-radiológico es producido por distintas entidades patológicas: la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia y tratamientos con agentes inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus e interferón-alfa¹ e incluso se ha descrito en un paciente

con poliarteritis nodosa clásica tratado con metilprednisolona y ciclofosfamida que desarrolla una encefalopatía hipertensiva¹⁷. Todas estas entidades desencadenan el edema cerebral, aunque no se conoce bien por qué mecanismos¹. De las tres, la más estudiada ha sido la encefalopatía hipertensiva. Estudios experimentales en animales han demostrado que el tono arteriolar se incrementa paralelamente a la elevación de la tensión arterial hasta el momento en que falla la autorregulación y el efecto mecánico de la TA elevada produce una vasodilatación pasiva. La elevación resultante de la presión hidrostática causa la extravasación de fluido y proteínas plasmáticas a través de la barrera hematoencefálica¹⁸. Se piensa que el mecanismo en la eclampsia es similar, mientras que no está claro cómo causan el cuadro los inmunosupresores, aunque puedan alterar la barrera hematoencefálica de varias maneras: por toxicidad directa sobre el endotelio vascular, por la vasoconstricción inducida por la endotelina, por microtrombosis...^{1,2}.

Se puede discutir si todos estos pacientes se pueden englobar sin más dentro de la encefalopatía hipertensiva, ya que ésta puede tener lugar en pacientes con registros normales de tensión arterial, sea por el poco valor de las tomas de TA aisladas o porque presenten picos transitorios de hipertensión arterial o porque no se compare con sus valores basales (niños, embarazadas). Las alteraciones endoteliales descritas en pacientes inmunosuprimidos o en la preeclampsia pueden predisponer al fallo de la autorregulación y a la encefalopatía con sólo ligeros incrementos de la TA, lo que obliga a extremar el control tensional en estos pacientes¹⁶. En un estudio de 16 pacientes diagnosticados de neurotoxicidad por ciclosporina el único factor asociado con los síntomas y hallazgos clínicos fue la hipertensión arterial y no los niveles de ciclosporina, lo que refuerza la idea del importante papel de la TA en el origen del cuadro¹⁹. Sea como fuere, en el momento actual no podemos llegar a conocer a ciencia cierta en qué cuantía influye la hipertensión arterial para desencadenar el síndrome en los pacientes inmunosuprimidos detectados como normotensos. Parece útil englobar a todos los pacientes con este cuadro clínico-radiológico, sea cual sea la causa, en un mismo síndrome, probablemente desencadenado por fragilidad capilar¹, que nos ayude a estudiar la patogenia del edema en las regiones posteriores del cerebro originado por distintas causas.

No se conoce la causa de la predilección por la circulación posterior, pero puede deberse a su menor inervación simpática²⁰ y al peor control local de la autorregulación cerebral²¹. La circulación cerebral anterior está ricamente inervada por nervios simpáticos del ganglio cervical superior, mientras que la

vertebrobasilar es pobre en ellos. Dentro del rango de TA normal, el estímulo simpático tiene poco efecto sobre el tono vasomotor. Sin embargo, en la hipertensión arterial severa aguda, el estímulo simpático produce una intensa vasoconstricción, que protege a la circulación anterior de la hiperperfusión, que sí aparece en la vertebrobasilar¹⁸.

La elevación de la TA es el efecto secundario más frecuente del tratamiento con EPO, elevándose aproximadamente en un tercio de los tratados, y obliga a iniciar o aumentar el tratamiento antihipertensivo²². La elevación rápida de la TA inducida por la EPO puede producir encefalopatía hipertensiva, acompañada frecuentemente de convulsiones, muchas veces sin papiledema ni alteraciones en el TAC^{23,24}. Delanty describe seis pacientes con hipertensión inducida por eritropoyetina que, como en nuestro caso, desarrollaron el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible²⁵. No se puede predecir qué paciente desarrollará esta complicación por lo que, al iniciar el tratamiento con EPO, debe monitorizarse la TA frecuentemente y, ante la aparición de pródromos sugestivos de encefalopatía como cefalea o trastornos visuales, hay que hospitalizar al paciente, suspender el tratamiento con EPO y descender la TA hasta los niveles previos²².

Para concluir, queremos destacar la importancia del reconocimiento de este síndrome clínico-radiológico por dos razones. Por un lado, el hallazgo de cambios radiológicos como los descritos en pacientes con hipertensión, eclampsia o en tratamiento inmunosupresor debe hacer sospechar su diagnóstico, lo que permitirá su pronta resolución con el tratamiento oportuno. Por otra parte, el hecho de que causas tan diversas generen edema cerebral posterior, supone un estímulo para la investigación de los mecanismos comunes implicados.

Bibliografía

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334: 494-500, 1996.
2. Donnan GA: Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Lancet* 347: 988, 1996.
3. Heistad DD, Fitz A: Encefalopatía hipertensiva aguda: fisiopatología. En: Izzo JL, Black HR (eds.). *Primer de hipertensión*. Barcelona: Medical Trends SL. pp. 153-154, 1996.
4. Fisher M, Maister B, Jacobs R: Hypertensive encephalopathy: diffuse reversible white matter CT abnormalities. *Ann Neurol* 18: 268-270, 1985.
5. Weingarten KL, Zimmerman RD, Pinto RS, Whelan MA: Computed tomographic changes of hypertensive encephalopathy. *AJNR* 6: 395-398, 1984.
6. Hauser RA, Lacey DM, Knight MY: Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of rever-

E. RODRIGO y cols.

- sible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 45: 1078-1083, 1998.
7. Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB: Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 37: 1555-1557, 1987.
 8. Hughes RL: Cyclosporine-related central nervous system toxicity in cardiac transplantation. *N Eng J Med* 323: 420-421, 1990.
 9. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 12: 651-659, 1991.
 10. Eidelman EH, Abu-Elmagd K, Wilson J: Neurologic complications of FK506. *Transplant Proc* 23: 3175-3178, 1991.
 11. Worthley SJ, McNeil JD: Leucoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22: 335-337, 1995.
 12. Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD: Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 162: 665-670, 1994.
 13. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, Holsman BL: Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 159: 379-383, 1992.
 14. Pavlakis SG, Frank Y, Kalina P, Chandra M, Lu D: Occipital-parietal encephalopathy: a new name for and old syndrome. *Pediatr Neurol* 16: 145-148, 1997.
 15. Pullicino P, Zimmer W, Kwen PL: Posterior leucoencephalopathy syndrome. *Lancet* 347: 1557, 1996.
 16. Schwartz RB: A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med* 334: 1743, 1996.
 17. Arai M, Shigeno K, Wada M: A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in a patient with classical polyarteritis nodosa. *Rinsho Shinkeigaku* 37: 64-66, 1997.
 18. Sheth RD, Riggs JE, Bodenstenier JB, Gutiérrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA: Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 36: 25-28, 1996.
 19. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH: Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 165: 627-631, 1995.
 20. Edvinsson L, Owman C, Sjöberg N-O: Autonomic nerves, mast cells and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res* 115: 377-393, 1976.
 21. Beausang-Linder M, Bill A: Cerebral circulation in acute arterial hypertension-protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand* 111: 193-199, 1981.
 22. Raine AE, Roger SD: Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 18: 76-83, 1991.
 23. Edmunds ME, Salls J, Tucker B: Seizures in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1065-1069, 1989.
 24. Beccari M, Romagnoni M, Sorgato G: Seizures in dialysis patients treated with recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 10: 423-424, 1995.
 25. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P: Erythropoietin-associated hypertensive posterior leucoencephalopathy. *Neurology* 49: 686-689, 1997.