

Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a glomerulonefritis postestreptocócica: a propósito de un caso

DRES. FERNANDO BAZZINO¹, SOLEDAD PANDOLFO¹, LAURA PROTASIO², MÓNICA PUJADAS³, ALFREDO CERISOLA⁴, GABRIEL GONZÁLEZ⁵, MARINA CAGGIANI⁶, IVONNE RUBIO⁷

Resumen

La leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR) es una entidad clínico-radiológica que afecta habitualmente la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Se asocia con frecuencia a hipertensión arterial aguda y al tratamiento inmunosupresor, entre otras causas. La presentación clínica es variada, con cefaleas, náuseas, vómitos, deterioro de conciencia y alteración en el comportamiento, convulsiones y trastornos visuales, síntomas que frecuentemente retroceden. La tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) muestran imágenes compatibles con edema de la sustancia blanca predominando en regiones posteriores del encéfalo.

Se presenta un niño de 10 años con LEPR en el curso de un síndrome nefrítico secundario a una glomerulonefritis difusa aguda (GNDA) postestreptocócica.

Palabras clave: ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA
GLOMERULONEFRITIS-complicaciones

Summary

The reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is a clinical radiological entity that affects the white matter in the posterior regions of the cerebral hemispheres. It is associated with acute hypertensive encephalopathy and with the use of immunosuppressive or chemotherapeutic agents, despite of other causes.

The RPLS is clinically characterized by an acute or subacute presentation, with variety symptoms including headache, nausea, vomiting, confusion, decreased alertness, seizures and abnormalities of visual perception.

CT and RMI studies showed extensive bilateral white-matter abnormalities suggestive of edema in the posterior regions of the cerebral hemispheres. Usually, the clinical signs and abnormalities on image are reversible.

We describe a 10-year-old boy who developed neurological symptoms of RPLS during the course of acute poststreptococcal glomerulonephritis.

Key words: HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY
GLOMERULONEPHRITIS-complications

1. Residente Clínica Pediátrica °C. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

2. Asistente de Clínica Pediátrica C. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

3. Profesora Adjunta de Pediatría Clínica Pediátrica C. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Profesora Adjunta del Departamento de Medicina Preventiva y Social.

4. Asistente Cátedra de Neuropediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

5. Profesor Adjunto Cátedra de Neuropediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

6. Ex Profesora Adjunta Clínica Pediátrica C. Nefróloga. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

7. Profesora Directora Clínica Pediátrica C. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Fecha recibido: 30 de mayo de 2005.

Fecha aprobado: 4 de octubre de 2005.

Introducción

La leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR), consiste en una encefalopatía causada por la afectación de la sustancia blanca cerebral, especialmente en áreas posteriores de los hemisferios cerebrales ^(1,2,6). Se ha descrito asociada a numerosas enfermedades médicas, pero se vincula estrechamente con la hipertensión arterial aguda y al uso de fármacos inmunosupresores ^(1,6). La fisiopatología de la LEPR no está bien definida, aunque parece claro que las lesiones cerebrales son secundarias al desarrollo de edema cerebral ^(1,6,7). Su aparición es aguda o subaguda, y clínicamente se caracteriza por la rápida instalación de cefaleas, náuseas y vómitos, alteración en estado de conciencia y en el comportamiento, convulsiones y trastornos visuales ^(5,6).

La TAC y la RMN detectan alteraciones en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales posteriores bilaterales y a menudo simétricas, compatibles con edema cerebral ^(1,2,6). Tanto los síntomas y signos como los hallazgos imagenológicos frecuentemente revierten en 14 días aproximadamente ^(1,4). La prevalencia estimada de la LEPR en niños hospitalizados con GNDA independientemente de su etiología es de 5% – 10%, siendo desconocida cuando su etiología es postestreptocócica. Existen pocos casos reportados en la literatura internacional ⁽²⁾.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, raza blanca, de 10 años de edad, que 15 días antes del ingreso presentó cuadro febril de 39°C axilar, decaimiento y odinofagia, con diagnóstico de faringoamigdalitis. Recibió tratamiento antibiótico por 10 días que cumplió adecuadamente (amoxicilina).

Consulta en el Departamento de Emergencia Pediátrica (DEP) por cuadro de 72 horas de evolución con disnea de esfuerzo clase funcional II, edemas de párpados y de miembros inferiores, oliguria, orinas hipercoloreadas y espumosas. En DEP presenta movimientos tónico-clónicos de miembro superior izquierdo, con desviación de la mirada homolateral, habla incoherente de breve duración sin pérdida de conocimiento, que reitera en varias oportunidades agregando clonias de miembro inferior izquierdo y hemianopsia, quedando con hemiparesia homónima que revierte.

Al ingreso a sala, 18 horas después, se destaca: paciente lúcido, eupneico, buen estado general; edemas bipalpebrales y en tercio inferior de ambos miembros inferiores, blandos, blancos y que dejan godet. A nivel cardiovascular presenta punta cardíaca en quinto espacio intercostal por debajo y por fuera de la línea media de referencia, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto,

soplo sistólico en punta III/VI, sin irradiaciones; presión arterial 170/100 mmHg. A nivel pleuropulmonar, estertores crepitantes bibasales. El examen neurológico es normal.

Los exámenes de laboratorio mostraron: ionograma: Na⁺ 135 meq/l, K⁺ 3,44 meq/l, Ca⁺⁺ 1,05 meq/l, azoemia 0,42 g/l, creatinina 1,02 mg%; orina con macrohematuria e indicios de albúmina, y un campo cubierto de hemáties en el sedimento; hemograma con leucocitosis 12.900 elementos/mm³, Hb 11,7 g%, plaquetas 267.000 elementos/mm³; PCR negativa; C3 31 mg% (N: 50-90 mg%), C4 16,6mg% (N: 10-40); AELO 835 UI/ml (N: 0–200 UI/ml).

Radiografía de tórax: infiltrado parenquimatoso intersticial y cardiomegalia moderada; ecocardiograma: insuficiencia mitroaórtica leve, con dilatación leve de aurícula izquierda, FEVI 62%. Electroencefalograma: signos de moderada actividad irritativa focal derecha sobre un ritmo de fondo algo más lento para la edad. TAC cráneo: imágenes hipodensas occipitoparietales derechas mal definidas (figura 1).

El planteo diagnóstico fue de GNDA postestreptocócica con insuficiencia cardíaca izquierda descompensada y signos neurológicos que fueron interpretados, en el contexto clínico, como una encefalopatía hipertensiva (EH). Ante su presentación con signos neurológicos focales reversibles e imágenes tomográficas compatibles, surge el planteo diagnóstico de LEPR. Se comenzó tratamiento higiénico dietético y farmacológico para la hipertensión arterial con furosemide y enalapril, anticonvulsivantes profilácticos (difenihidantoína) y antibióticos, penicilina cristalina, mostrando una buena evolución.

La RMN de cráneo realizada 12 días luego del ingreso fue normal lo cual apoyó el planteo diagnóstico.

A las dos semanas de iniciados los síntomas, instala intolerancia digestiva alta, prurito generalizado y aliento urémico, que en el contexto del cuadro clínico hizo sospechar una presentación atípica de la GNDA postestreptocócica con evolución rápidamente progresiva. El monitoreo de la función renal (figura 2) evidenció ascenso de los valores de creatininemia, hasta 2,55 mg/dl respectivamente, por lo que se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa en bolos por 72 horas, y luego prednisona vía oral, con mejoría clínica y en los valores de función renal.

Se realizó una punción biopsica renal que abarcó ocho glomérulos, identificando una semiluna fibroepitelial con otros dos glomérulos con el epitelio de la cápsula de Bowman prominente. Todos los glomérulos presentaron un aumento marcado de la celularidad endocapilar y en algunos se observan ocasionales leucocitos polimorfonucleares en el ovillo glomerular. En tres glo-

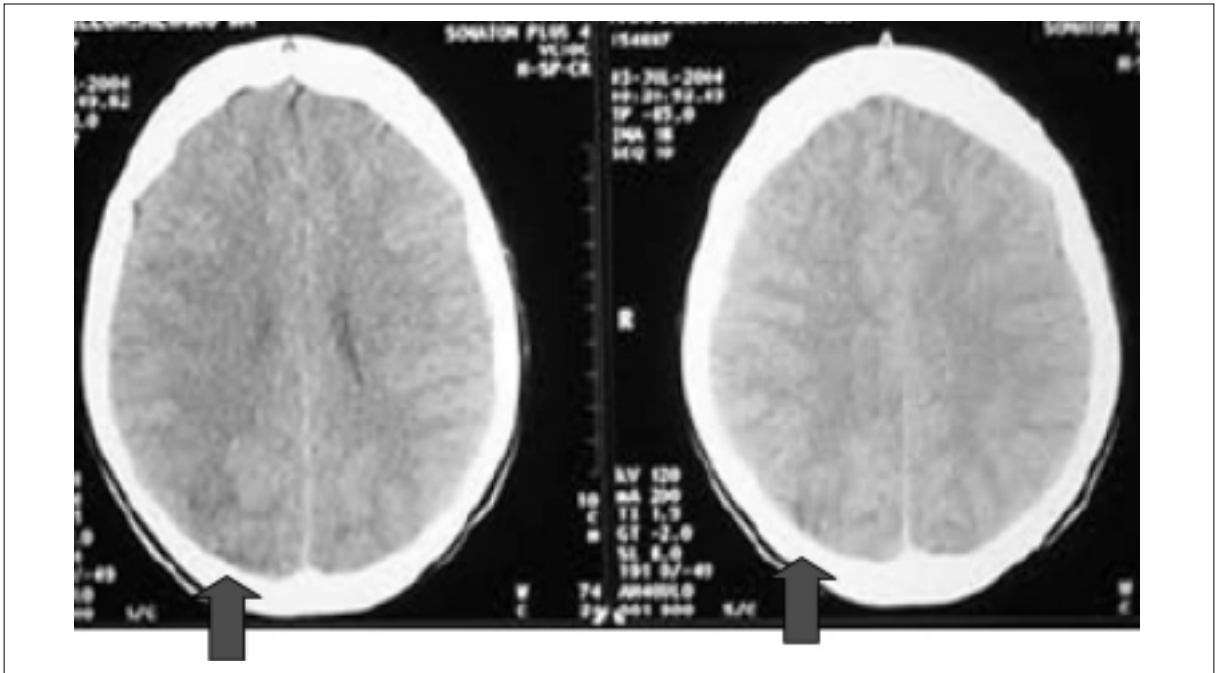


Figura 1. TAC de cráneo. Imágenes hipodensas parenquimatosas compatibles con edema de sustancia blanca.

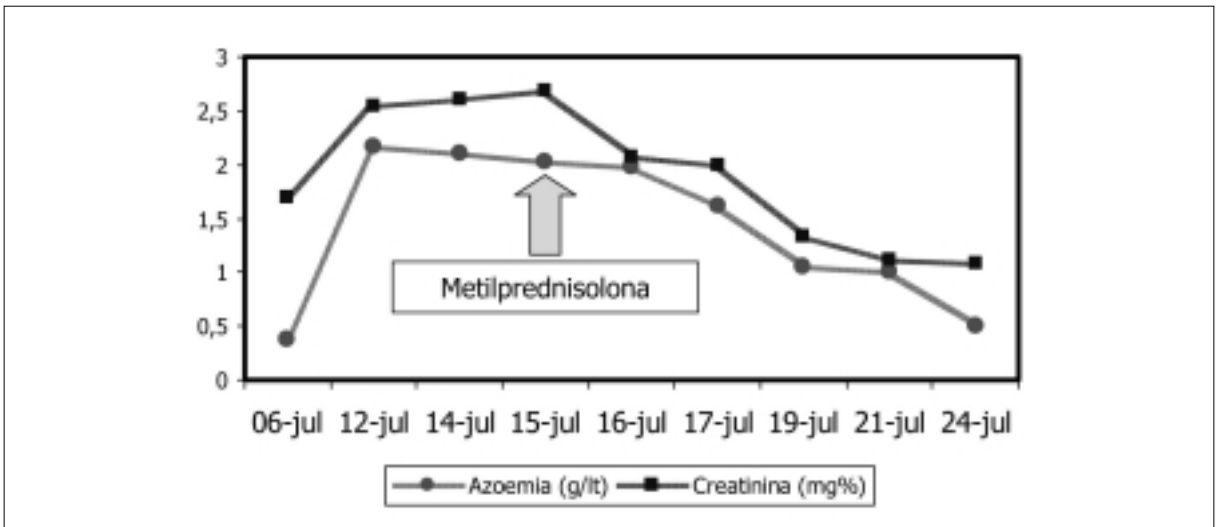


Figura 2. Función renal durante la internación, evidenciando una mejoría de los valores con la intervención terapéutica.

mérulos se reconoce además pequeño foco inflamatorio mixto en el tejido conectivo adyacente. Con la metenamina se observan frecuentes dobles contornos segmentarios y focales en las membranas capilares (por interposición mesangial). Se individualiza foco de atrofia tubular e infiltrado intersticial mononuclear.

Los vasos no tienen alteraciones. Fue interpretado como glomerulonefritis difusa aguda con semilunas, descartando la rápidamente progresiva.

Controles posteriores en policlínica de nefrología evidenciaron buena evolución.

Discusión

La expresión de leucoencefalopatía posterior reversible (LEPR) fue introducida en 1996 por Hinchey y colaboradores para definir un síndrome clínico radiológico que consiste en una encefalopatía aguda o sub-

Tabla 1. Etiología y factores precipitantes relacionados con el SLPR.

- Enfermedades renales: *insuficiencia renal aguda y crónica*, glomerulonefritis poststreptocócica, nefropatía de cambios mínimos y glomerulonefritis membranosa.
- Enfermedades de la sangre: púrpura trombocitopénico trombótico, *síndrome urémico hemolítico*, anemia de células falciformes.
- Fármacos: adriamicina, anestésicos, anfotericina B, ciclosporina, citarabina, cisplatino, CHOP, dimetilsulfóxido, *eritropoyetina recombinante*, fludarabina, gemcitabina, inmunoglobulinas, interferón alfa, metrotexato, paracetamol, *tacrolimus*.
- Vasculitis y enfermedades del tejido conectivo: panarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, púrpura de Schönlein-Henoch, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia, enfermedades mixtas del tejido conectivo.
- *Hipertensión arterial.*
- Transplantes: riñón, hígado y médula ósea.
- Toxemia del embarazo.
- Miscelánea: cocaína inhalada, hipercalcemia, postranfusional, poscateterismo cardíaco, enfermedad injerto contra huésped, porfiria intermitente aguda.
- **CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona**

En cursiva, las causas y factores precipitantes más frecuentes.
López-García et al., Rev.Neurol.2004; 38(3):261-266

aguda causada por la afectación de la sustancia blanca cerebral, especialmente en las áreas posteriores de los hemisferios cerebrales, con manifestaciones clínicas neurológicas acompañantes y habitualmente reversibles^(1,6).

Las causas de la LEPR son diversas, pero al parecer en niños la hipertensión arterial es la causa principal. También se ha observado en relación con el uso de fármacos inmunosupresores (tabla 1)⁽⁶⁾.

La hipertensión arterial de origen renal fue reportada como responsable del 25% de los casos, tanto en niños como adultos⁽¹⁾. En la edad pediátrica la hipertensión arterial suele ser secundaria a enfermedad renal, en el curso de insuficiencia renal crónica y sólo unos pocos casos de LEPR estuvieron asociados a glomerulonefritis postinfecciosa⁽²⁾.

La fisiopatología de la LEPR no está bien definida, aunque parece claro que las lesiones cerebrales son secundarias al desarrollo de edema cerebral^(1,6,7) (figura 3).

Existen dos hipótesis acerca de su origen. La primera sugiere que el edema cerebral es de origen vasogénico; cuando el aumento brusco de la presión arterial sistémica excede la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral se produciría distensión y necrosis de las arteriolas y capilares cerebrales, con el consiguiente edema vasogénico por trasudación capilar de líquido al

espacio intersticial. La rotura de la barrera hematoencefálica por este mecanismo lleva al edema cerebral, hemorragias petequiales parenquimatosas y hasta infartos cerebrales.

La segunda hipótesis postula que el edema es citotóxico.

Es posible que la combinación de edema vasogénico y edema citotóxico influya en mayor o menor medida en la mayoría de los casos de LEPR. Recientes estudios con nuevas técnicas de RNM aportan nuevos datos sobre la fisiopatología del síndrome y revelan que el edema vasogénico es el mecanismo fisiopatológico más importante en las lesiones de la sustancia blanca cerebral. Sin embargo, se ha demostrado que la progresión del edema vasogénico al citotóxico es indicativa de irreversibilidad^(4,13). No se sabe el motivo por el cual las lesiones de la LEPR tienen predilección por las regiones posteriores cerebrales; la menor inervación simpática en dicho sector que lleva a un peor control de la autorregulación cerebral podría favorecerlo. Pero cualquier área cerebral puede implicarse, incluso áreas frontales y sustancia gris, y existen casos en los que el síndrome no ha sido reversible a pesar de un tratamiento adecuado. Por lo expuesto, aún existen controversias en la denominación original^(1,4,6).

En este paciente el debut fue agudo, presentando convulsiones focales como signo eje, de manera reiterada, con deterioro cognitivo y sin pérdida de conocimiento.

Están descritas las convulsiones como primer síntoma o su aparición en la evolución, siendo casi siempre múltiples, focales secundariamente generalizadas y, a veces, generalizadas sin inicio focal. En todos los casos desaparecieron sin tratamiento anticonvulsivante^(1,6,8). El electroencefalograma en fase aguda mostró actividad epileptiforme en la zona occipital que revirtió después del tratamiento, siendo junto con la presentación clínica, otro elemento compatible con el diagnóstico de LEPR.

Froehlich y colaboradores⁽¹⁰⁾ reportaron dos pacientes pediátricos con clínica y hallazgos paraclínicos compatibles con LEPR, diagnosticados como portadores de GNDA poststreptocócica. Presentaban hipertensión arterial al momento del diagnóstico, como en nuestro paciente, pudiendo existir según la descripción clínica de Soyly y colaboradores⁽²⁾, un espacio de 24 horas entre la crisis hipertensiva y el desarrollo de los síntomas.

En nuestro paciente, la evolución a insuficiencia renal aguda motivó la realización de una punción biopsica renal, pensando en una glomerulonefritis rápidamente progresiva, que evidenció la presencia de 12% de semilunas, descartando dicho planteo sabiendo que es necesario encontrar por lo menos 50% de semilunas en los glomérulos de estos pacientes. La existencia de doubles contornos focales y segmentarios hizo dudar en un momento si podría tratarse de una glomerulonefritis mem-

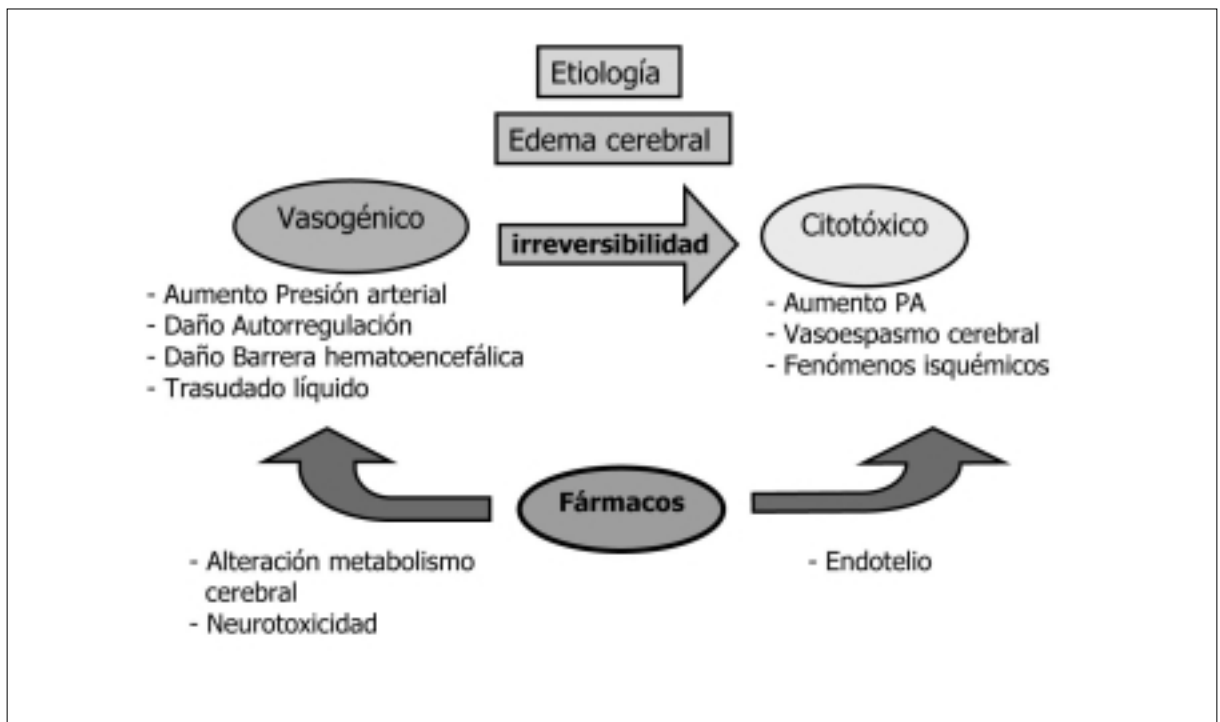


Figura 3. Fisiopatología del edema en el SLPR.

branoproliferativa. La revisión de la biopsia, así como la evolución del paciente con completa normalización clínica y paraclínica (examen de orina normal, complementemia normal), descartaron el planteo.

Las técnicas de neuroimagen son necesarias para el diagnóstico del LEPR. Muestran alteraciones de la señal en la sustancia blanca como consecuencia del edema cerebral que típicamente aparecen en las regiones posteriores y en la unión corticomedular, pudiendo afectar otras zonas de la corteza cerebral, los ganglios basales, el tronco cerebral, el cerebelo e incluso los lóbulos frontales y la sustancia gris^(1,6,7).

La RMN es la técnica más sensible para evidenciar dichas lesiones, incluso aquellas pequeñas y focales no demostradas por la TAC. Pero la TAC de cráneo puede mostrar el edema cerebral como imágenes de hipodensidad, por lo que junto a un cuadro clínico compatible, inicialmente no sería necesario realizar otras pruebas de imagen⁽⁶⁾.

En la RMN, la secuencia FLAIR (del inglés, *fluid-attenuated inversion recovery*) suprime la señal en el área ventricular y el espacio subaracnoideo, distinguiendo mejor las lesiones de la sustancia blanca y la corteza cerebral. Las técnicas de difusión de la RMN, interesantes desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico, son capaces de distinguir la LEPR potencialmente reversible y las lesiones isquémicas precoces^(2,5-7).

Nuestro paciente presentó imágenes características

en la TAC de cráneo en un contexto clínico sugestivo, apoyando el planteo de LEPR como diagnóstico probable.

La resolución clínico imagenológica evolutiva, con una RMN normal 12 días luego de la TAC inicial, confirmaron el mismo.

Ante el diagnóstico clínico e imagenológico y el seguimiento prospectivo de 18 pacientes, Prasad⁽⁴⁾ comprobó la reversibilidad imagenológica en 15 de ellos en un período entre 1–2 semanas, luego de un adecuado control de la hipertensión arterial.

Sin embargo, algunos pacientes presentaron daños secuenciales pasibles de recuperación evolutiva.

Conclusiones

El mayor conocimiento de la LEPR, el aumento del número de enfermos diagnosticados con hipertensión arterial, insuficiencia renal o en tratamiento con inmunosupresores, y la generalización en el uso de la TAC y sobre todo de la RMN cerebral, hace que los casos comunicados sobre esta entidad hayan aumentado de forma considerable⁽⁶⁾.

A pesar de lo alarmante del cuadro clínico, con un adecuado manejo de la hipertensión arterial y la reducción o suspensión de los fármacos inmunosupresores puede lograrse la resolución de los síntomas neurológicos y normalización de las neuroimágenes⁽⁵⁾.

Es la reversibilidad clínica y paraclínica la que debe hacernos plantear el diagnóstico precoz de LEPR⁽⁷⁾.

Pese a la existencia de controversias en cuanto a su definición, su prevención es fundamental y se debe llevar a cabo con el buen control de la presión arterial y de la función renal de los enfermos^(1,6).

Bibliografía

1. **Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al.** A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
2. **Soylu A, Kavukçu S, Türkmen M, Akbas Y.** Posterior leukoencephalopathy syndrome in poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology* 2001; 16: 601-3.
3. **Freitas Fernández FJ, Machado Júnior MA, Pedreira AV, Silva CI, Tavares HC, Barbosa VA.** Síndrome de encefalopatía posterior reversible. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3-A): 651-5.
4. **Prasad N, Gulati S, Kumar Gupta R, Kumar R, Sharma K, Sharma RK.** Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients?. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1161-6.
5. **Arroyo HA, Gañez LA, Fejerman N.** Encefalopatía posterior reversible en la infancia. *Rev Neurol* 2003; 37 (6): 506-10.
6. **López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere AP.** Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol* 2004; 38 (3): 261-6.
7. **Alurralde AM, di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM.** Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38 (6): 541-4.
8. **Mauriño Donato J, Alvarez-Sabin J.** Lesiones de la sustancia blanca cerebral: significado clínico y mecanismos fisiopatológicos. *Hipertensión* 2004; 21(1): 38-42.
9. **Pavlakís SG, Frank Y, Chusid R.** Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: three names for an old syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14: 277-81.
10. **Froehlich T, Sandifer S, Varma PK, Testa FM.** Two cases of hypertension induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to glomerulonephritis. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 512-8.
11. **Kwon S, Koo J, Lee S.** Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 361-4.
12. **Schwartz RB.** A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Correspondence. *N Engl J Med* 1996; 334: 1743-6.
13. **Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG.** Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion – weight MR images. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 103-48.
14. **Caramés Bartolomé E, Rodrigues Sousa C, Morais Barbosa C.** Leucoencefalopatía posterior reversible secundaria a glomerulonefritis. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 474-6.

Correspondencia: Dr. Fernando Bazzino.
E-mail: bacho@adinet.com.uy