Degeneración hepatocerebral adquirida reporte de caso y revisión de la literatura

MARIANELA MORALES[1], CLAUDIO MEZA[1], MASIEL LAHERA[2], JOSÉ MORALES[3]

Acquired hepatocerebral degeneration. case report and literature review

Abstract

Acquired hepatocerebral degeneration also termed acquired hepatolenticular degeneration, cirrhosis-related Parkinsonism o pseudo-Wilson is a rare, progressive and chronic neurological syndrome that occurs in patients with chronic liver disease, particularly in those with surgically or spontaneously induced portosystemic shunts. The clinical features of this pathological entity include extrapyramidal signs, ataxia, cognitive decline and neuropsychiatric changes, such as delirium, apathy, lethargy and emotional instability. Brain Magnetic Resonance Imaging classically shows symmetrical T1-weighted hyperintensities in the globus pallidus, substantia nigra and periaqueductal gray matter. Although its pathogenesis is not completely elucidated, it is postulated that the excess manganese accumulation and deposition in the basal ganglia, leading to dysfunctional dopaminergic system in this anatomical location, would have a key role in triggering the disease. Orthotopic liver transplantation is the mainstay of treatment and is considered effective by reducing motor and cognitive alterations. Other therapeutic alternatives that have reported symptomatic improvement are the use of bromocriptine or levodopa and portosystemic shunts occlusion.

In this article, we report a case of a 63-year-old woman with clinical manifestations over the course of one year, characterized by cognitive decline, chorea, gait and language disturbances. She was examined with plasma levels of copper and ceruloplasmin, which excluded the possibility of Wilson´s Disease, its main differential diagnosis. Neuroimaging revealed T1-weighted hyperintensity in the pallidum, confirming suspected diagnosis of acquired hepatocerebral degeneration.

Key Words: hepatolenticular degeneration, globus pallidus, liver transplantation

1. Interno de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

2. Neuróloga. Servicio de Medicina, Hospital Regional de Talca.

3. Becado de Medicina Interna, Hospital Regional de Talca.

Correspondencia
Marianela Morales Leal
Dirección: Villa Valle Claro, 25 Oriente Nº 1551, Talca.
Teléfono: +56 9 90003934
E-mail: marianela.morales.leal@gmail.com

Introducción

La Degeneración Hepatocerebral Adquirida (DHA) es un síndrome neurológico poco frecuente, que ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica, particularmente en aquellos con shunts portosistémicos. Las características clínicas centrales de la DHA incluyen manifestaciones extrapiramidales como parkinsonismo, temblor, corea y atetosis[1]. Además, los pacientes pueden desarrollar deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas[2]. El hallazgo imagenológico típico en la Resonancia Magnética (RM) cerebral, es la hiperintensidad de los globos pálidos en secuencia T1, encontrado en la mayoría de los pacientes con DHA[3]. Su patogenia se desconoce, sin embargo, se postula la acumulación excesiva, a nivel de ganglios basales, de manganeso, una sustancia paramagnética capaz de generar la hiperseñal en secuencia T1 en la RM. El diagnóstico diferencial debe establecerse fundamentalmente con la Enfermedad de Wilson y la Encefalopatía Hepática (EH), siendo orientador a esta primera entidad, la pesquisa del anillo de Kayser-Fleischer al examen ocular y los niveles séricos elevados de cobre y ceruloplasmina, lo cual no se encuentra presente en la DHA[4]. Por otra parte, la DHA, a diferencia de la EH, es de carácter progresivo e irreversible, por lo cual el trasplante hepático ortotópico (THO) constituye el pilar de su tratamiento[5].

Dado lo poco prevalente de esta condición, se presenta el caso de una paciente atendida en nuestro centro, quien fue diagnosticada con DHA, con el objetivo de describir su presentación clínica, enfatizar la importancia de la neuroimagen en el proceso diagnóstico y ampliar el abanico de posibles complicaciones asociadas al daño hepático crónico (DHC).

Presentación del Caso

Paciente, sexo femenino, de 63 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 insulino requirente, hipertensión arterial y depresión, en tratamiento hace un año aproximadamente. Derivada a nuestro centro por sospecha de demencia subcortical. Con historia de 12 meses de evolución, caracterizada por alteración de la marcha, inestabilidad postural, movimientos involuntarios de cabeza y extremidades superiores a predominio distal, además de alteración del lenguaje y deterioro cognitivo progresivo, asociado a conductas bizarras como intentar introducir tenedores en los tomacorrientes. Al examen físico destacaba la presencia de múltiples telangiectasias, especialmente en facie, tórax y dorso (figuras 1 y 2), sin asterixis ni ascitis. Al examen neurológico se encontraba consciente, desorientada en tiempo, orientada en espacio y persona, bradipsíquica, con alteración de la memoria reciente, lenguaje estructurado y bradilálico, blefaroespasmos, marcha con aumento de la base de sustentación y movimientos coreicos principalmente en cabeza, bucofaciales y de extremidades superiores. Con estos antecedentes se planteó diagnóstico de demencia subaguda subcortical asociado a trastorno del movimiento y se inició estudio. En exámenes de laboratorio destacó elevación discreta de transaminasas GOT 60 UI/l, GPT 40 UI/l, fosfatasa alcalina de 209 UI/l y amonio de 213 ug/dL. Hemograma, TSH, fosfemia, calcemia, función renal, electrolitos plasmáticos, albúmina, bilirrubina y pruebas de coagulación normales. Dado estos resultados, se sospechó daño hepático crónico, por lo cual se realizó ecografía abdominal que confirmó el diagnóstico. La paciente no tenía antecedente de consumo crónico de alcohol y las pruebas para VIH, sífilis y virus hepatitis B y C resultaron negativas. Se descartó, además, déficit de vitamina B12, ya que niveles plasmáticos se encontraban en rango de normalidad. Se estudió con RM cerebral, que mostró hiperintensidad de los globos pálidos en secuencia T1 (figuras 3 y 4). El electroencefalograma evidenció trazado de vigilia alterado por ocasional lentitud theta polimorfa, intermitente, frontocentral bilateral. Por sospecha de Enfermedad de Wilson, se midió cobre y ceruloplasmina séricos, ambos resultando en rango normal. Se realizó punción lumbar, cuyo análisis citoquímico fue normal, con tinción de gram y cultivos negativos, lo que permitió descartar patologías de tipo degenerativo. Considerando todos estos antecedentes, se hizo el diagnóstico de DHC Child-Pugh A, asociado a EH y DHA. Se inició manejo médico para encefalopatía hepática, con mejoría parcial de los síntomas motores. Se realizó, además, endoscopía digestiva alta, la cual reveló várices esofágicas grandes que fueron ligadas, iniciándose profilaxis primaria con propanolol. En relación a sus otras patologías de base, se optimizó la terapia antihipertensiva, debido a que la paciente era tendiente a la hipotensión y, por otra parte, se ajustó esquema insulínico, ya que sus glicemias se mantenían en el límite inferior. Finalmente, tras quince días hospitalizada y compensada de la EH, fue dada de alta con control ambulatorio en policlínico de medicina interna.

Discusión

La DHA es una enfermedad de baja frecuencia. Se ha estimado que su prevalencia en pacientes cirróticos es aproximadamente un 2%3. El cuadro clínico característico imita

al de la Enfermedad de Wilson, presentando parkinsonismo a predominio en hemicuerpo inferior, inestabilidad postural, combinado con discinesia craneal, presencia de muecas, apertura de la mandíbula y blefaroespasmo. El temblor, movimientos coreicos, distonía de extremidades y signos cerebelosos suelen estar presentes[6,7]. En la mayoría de los casos publicados de DHA, se ha descrito que los síntomas extrapiramidales aparecen en presencia de enfermedad hepática conocida6, sin embargo, este no fue el caso, ya que la paciente no presentaba clínica florida sugerente de DHC, salvo las telangiectasias generalizadas. En nuestra paciente, la sintomatología motora era evidente, presentando movimientos coreiformes, disquinesia craneal y orobucolingual, lo cual le dificultaba la expresión del lenguaje. Además, cursó con deterioro progresivo del nivel cognitivo y manifestaciones neuropsiquiátricas, lo cual hizo plantear como primer enfrentamiento diagnóstico, una demencia subcortical de curso subagudo. La literatura describe que, en la DHA, todos los pacientes presentan algún grado de deterioro congnitivo[7], que en conjunto con las alteraciones neuropsiquiátricas pueden sugerir una demencia subcortical[8].

La encefalopatía hepática suele ser la manifestación neurológica más común en el DHC, con una prevalencia del 28% aproximadamente, y puede ser reversible al disminuir los niveles séricos de amonio[6,9], por el contrario, la DHA es un síndrome raro, describiéndose en un 0,8-2% de los pacientes con DHC y se caracteriza por ser irreversible y presentar respuesta parcial al tratamiento médico de la EH[8,9]. En cuanto a la clínica, otra diferencia entre DHA y EH, es que en la primera, el síndrome extrapiramidal hipercinético constituye el hallazgo típico encontrado al examen físico, siendo infrecuente como manifestación en la EH[9].

La DHA se presenta con mayor frecuencia en quienes desarrollan grandes shunts portosistémicos[8], condición que presentaba nuestra paciente, ya que la endoscopía reveló el desarrollo de várices esofágicas.

En relación al estudio diagnóstico por imágenes, la mayoría de los pacientes con DHA presentan una señal hiperintensa, a nivel de globos pálidos, en secuencia T1 de la RM cerebral, sin embargo, también pueden resultar afectados otros territorios anatómicos como el putamen, los núcleos caudados y el mesencéfalo[4]. En esta paciente, la RM mostró el patrón imagenológico típico, con la hiperseñal en ambos globos pálidos. Actualmente, se postula que esta hiperseñal es producida por el depósito de manganeso en los ganglios basales, lo cual ha sido confirmado por estudios postmortem que han encontrado niveles de esta sustancia de hasta siete veces el rango normal[10]. Se conoce, además, que el manganeso es una de las sustancias paramagnéticas, como la metahemoglobina, la melanina y el cobre, que genera hiperseñal en secuencia T1[4]. Esta hiperseñal constituye un prerrequisito necesario para generar las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad, pero no es suficiente por sí sola. Así lo reporta la serie de casos estudiada por Maffeo E. et al, en donde la sobreposición temporal de la hiperseñal y la sintomatología típica de DHA, confirma la asociación entre ambas condiciones. Sin embargo, la persistencia, por varios meses, de la hiperseñal en la RM, en pacientes sometidos a THO y con posterior remisión sintomática, evidencia que esta hiperintensidad en T1 no garantiza el desarrollo de DHA, siendo probable que otros eventos fisiopatológicos, aún no conocidos, estén involucrados en la expresión completa del fenotipo3.

En cuanto a la patogénesis de la enfermedad, no está completamente dilucidada, pero se cree que la exposición crónica a sustancias tóxicas, especialmente manganeso, constituye su principal causa. En este contexto, la falla hepática parece tener un rol clave, debido a la generación de los shunts portosistémicos, responsables del paso de estas sustancias, sin metabolizar, directamente a la circulación cerebral[3,5].

Se postula que la acumulación y depósito de manganeso en los ganglios basales generaría una disfunción del transporte dopaminérgico presináptico junto con la pérdida de receptores dopaminérgicos postsinápticos en esta localización, lo que explicaría las manifestaciones extrapiramidales clásicas de la patología[11].

Con respecto a las estrategias de tratamiento disponibles, hay evidencia creciente que muestra que el THO es la mejor opción actual, mejorando tanto las funciones motoras como cognitivas. Por contraparte, aquellos pacientes sin opción de trasplante, pueden ser tratados con reducción del flujo u obliteración de los shunts portosistémicos[3,5]. Otras alternativas farmacológicas son el uso de bromocriptina o levodopa, las cuales podrían reducir la rigidez, bradikinesia y alteraciones de la marcha[12]. Casos aislados han demostrado el beneficio de quelantes del manganeso, como aminoácidos de cadena larga y trientina[13,14]. En la paciente del caso, el manejo terapéutico se limitó a la EH, administrándose fármacos como lactulosa y rifaximina, destinados a reducir la carga de amonio en sangre. Esto permitió una mejoría parcial de los síntomas, lo cual era esperable según lo reportado en la literatura.

Finalmente, recalcamos la importancia de sospechar esta patología en pacientes con DHC que cursen con manifestaciones extrapiramidales, deterioro cognitivo y pobre

respuesta a la terapia de EH, con el fin de dirigir efectivamente el proceso diagnóstico y terapéutico.

Referencias

[1] Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. J Neurol [Internet]. 2009 [citado 16 Abril 2017]; 256: 320-332. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224314.

[2] Gleason A, Hayhow B, Walterfang M, Evans E, Mocellin R, Gates P, et al. Neuropsychiatric symptoms as the presenting feature of acquired hepatocerebral degeneration. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2014 [citado 16 Abril 2017]; 48: 959-960. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740250.

[3] Maffeo E, Montuschi A, Stura G, Giordana M. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. Neurol Sci [Internet]. 2014 [citado 16 Abril 2017]; 35(4): 523-530. Disponible en: MEDLINE Complete.

[4] Sánchez-Santos PJ, Yago-Escusa D, Fernández-Bedoya IU, Martínez-Sanz G. Neuroimagen de la degeneración hepatocerebral crónica adquirida. Rev Neurol [Internet]. 2011 [citado 25 Mayo 2017]; 52 (7):435–6. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21425113.

[5] Ferro J, Viana P, Santos P. Management of Neurologic Manifestations in Patients with Liver Disease. Curr Treatt Options Neurol [Internet]. 2016 [citado 16 Abril 2017]; (8):1. Disponible en: Academic OneFile.

[6] Miletić V, Ozretić D, Relja M. Parkinsonian syndrome and ataxia as a presenting finding acquired hepatocerebral degeneration. Metab Brain Dis [Internet]. 2014 [citado 25 Mayo 2017]; 29(1): 207-9. Disponible en: MEDLINE Complete.

[7] Ferro J, Oliveira S. Neurologic manifestations of gastrointestinal and liver diseases. Curr Neurol And Neurosci Rep [Internet]. 2014 [citado 16 Abril 2017]; 14(10): 487. Disponible en: MEDLINE Complete.

[8] Renjen PN, Khanna L, Rastogi R, Khan N. Acquired hepatocerebral degeneration. BMJ Case Rep [Internet]. 2013 [citado 17 Abril 2017]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3702979.

[9] Huang F, Hou X, Zhou T, Chen S. Hepatic encephalopathy coexists with acquired chronic hepatocerebral degeneration. Neurosciences [Internet]. 2015 [citado 28 Mayo 2017]; 20 (3): 277-279. Disponible en: MEDLINE Complete.

[10] Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, Caramori CA, Schelp AO, Santos AC, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2011 [citado 26 Mayo 2017]; 69: 496-501. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21755129.

[11] Butterworth R. Parkinsonism in cirrhosis: pathogenesis and current therapeutic options. Metab Brain Dis [Internet]. 2013 [citado 26 Mayo 2017]; 28(2): 261-7. Disponible en: MEDLINE Complete.

[12] Ishii K, Shioya A, Fukuda K, Mori K, Tamaoka A. Acquired hepatocerebral degeneration with middle cerebellar peduncles lesions: Case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. 2012 [citado 26 Mayo 2017]; (10):136-4. Disponible en: Academic OneFile.

[13] Park H, Kim S, Choi C, Lee M, Chung S, Chung S, et al. Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. Mov Disord [Internet]. 2008 [citado 27 Mayo 2017]; 23(5): 768-770. Disponible en: CINAHL Complete.

[14] Ueki Y, Isozaki E, Miyazaki Y, Koide R, Shimizu T, Hirai S, et al. Clinical and neuroradiological improvement in chronic acquired hepatocerebral degeneration after branched-chain amino acid therapy. Acta Neuro Scand [Internet]. 2002 [citado 28 Mayo 2017]; 106(2): 113-6. Disponible en: Psychology and Behavioral Sciences Collection.

Figura 1. Telangiectasias visibles en región geniana

Figura 2. Telangiectasias visibles en cara anterior del tórax

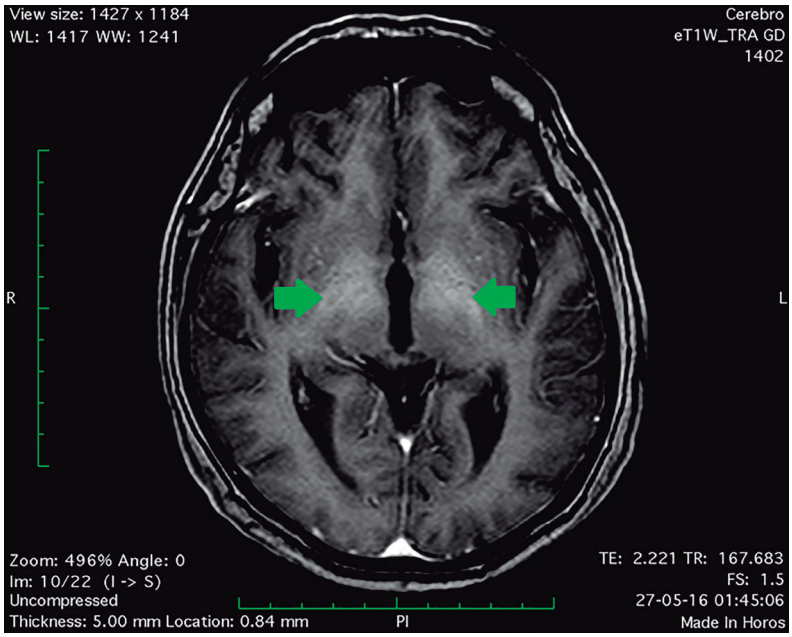

Figura 3. RM cerebral en secuencia axial T1: hiperintensidad simétrica de los globos pálidos (flechas).

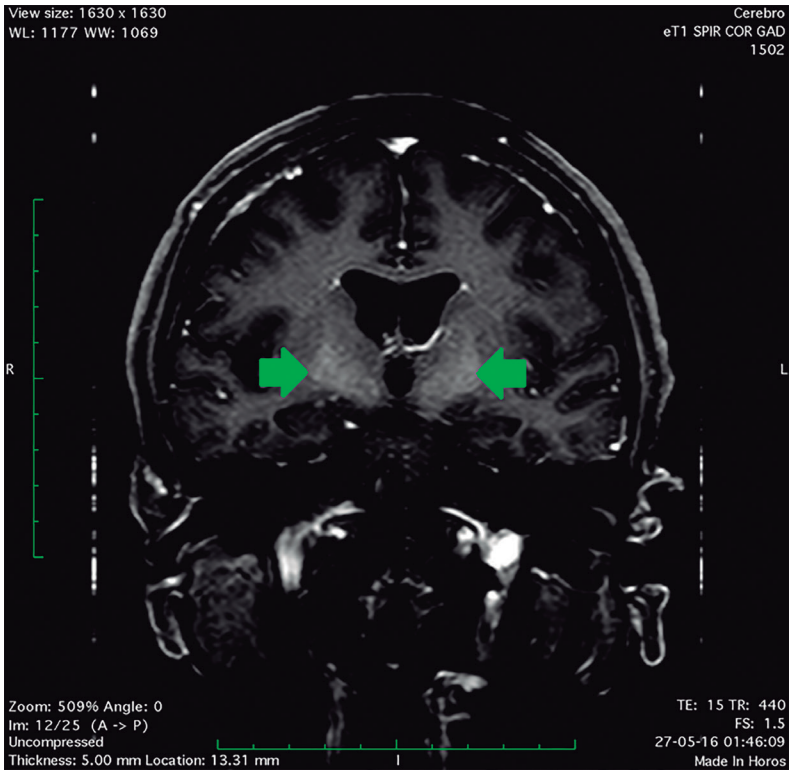

Figura 4. RM cerebral en secuencia coronal T1: hiperintensidad simétrica de los globos pálidos (flechas)