



# Encefalitis en paciente trasplantado renal

S. Delgado y M. I. Durán

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

## RESUMEN

*En nuestro hospital, una mujer de 55 años fue trasplantada en 1993. El resultado de los estudios serológicos preoperatorios fue positivo para Ig G anti CMV y anti VEB.*

*En el momento de ingresar en febrero 2001, la paciente se encontraba en situación de nefropatía crónica del injerto y en tratamiento con tres fármacos inmunosupresores (ciclosporina, micofenolato mofetil y esteroides).*

*Acude al hospital por clínica de 3-4 semanas de vértigo de características periféricas, que no mejoraba bajo tratamiento con Sulpiride y acompañado de un síndrome pseudogripal. Los estudios realizados de TAC cerebral, EEG, analítica y punción lumbar fueron anodinos por lo que se diagnosticó de vértigo posicional paroxístico benigno.*

*En los siguientes días, la paciente mostró somnolencia progresiva, inestabilidad en la marcha y refirió alucinaciones visuales. En este momento se inició tratamiento con ceftriaxona, ampicilina y ganciclovir ante la sospecha de meningoencefalitis. Trece días después del ingreso la paciente sufre una crisis convulsiva con estatus epiléptico que requirió ingreso en UCI. La RMN mostró lesiones en bulbo, protuberancia, mesencéfalo, tálamo izdo., y parénquima adyacente al cuerpo calloso. El LCR mostró un patrón de aumento de celularidad de predominio linfocítico. Posteriormente paciente la evolución clínica fue buena con mejoría del estado neurológico y continuando bajo tratamiento antibiótico y antivírico.*

*Los cultivos bacterianos, de micobacterias y hongos fueron negativos así como el antígeno criptocócico. La técnica de la PCR («polymerase chain reaction») sobre las muestras del líquido cefalorraquídeo reveló DNA viral para VEB (virus de Epstein-Barr) siendo negativo para el resto de virus. En este momento se pudo establecer el diagnóstico definitivo de encefalitis por VEB.*

*La paciente continuó tratamiento con Ganciclovir durante tiempo prolongado con mejoría clínica y de las lesiones en la RNM.*

*Expondremos a continuación el caso de forma detallada y discutiremos los aspectos sobre la clínica, diagnóstico y tratamiento de esta afectación en el paciente trasplantado renal.*

Palabras clave: **Encefalitis. Trasplante.**

## ENCEFALITIS IN A PATIENT WITH RENAL TRANSPLANTATION

### SUMMARY

*The patient was a 55 year-old-woman with chronic renal failure due to idiopathic mesngial deposition of Ig A. She received a second allograft of a kidney*

---

**Correspondencia:** Dra. Sonia Delgado Arroyo  
Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces  
Plaza de Cruces, s/n.  
Baracaldo (Vizcaya)  
E-mail: soniada@euskalnet.net

*from a corpose. Results of a preoperative serologic Ig G tests for EBV and CMV were positive. She was given triple-drug immunosuppressive therapy, consisting of cyclosporine, azathioprine, and steroids. Seven years later, azathioprine was changed to mycophenolate mofetil. One year later, she was admitted to the hospital with a three to four week history of vertigo (which did not improve after sulpiride was administered).*

*And an influenzae-like syndrome. A CT scan of the brain appeared normal, so paroxysmal positional vertigo was the diagnosis. Two weeks after admission to the hospital, the patient reported visual hallucinations and impairment of consciousness. Results of laboratory tests were leukocytes increase (polymorphonuclear leukocytes), anemia, hyponatremia and renal failure. Chest radiography, brain CT, and electroencephalography revealed no pathologic signs. The CSF examination revealed 300 cells/ml (79% PMNL), glucose 63 mg/dl, protein 45 mg/dl. Six hours later the treatment was initiated with ampicillin, ceftriaxone and ganciclovir iv, she experienced seizures that affected the left side of her body, but without intercritical recovery. The patient required intubation and mechanical ventilation in the intensive care unit. An MRI of the brain images, revealed high signal-intensity regions indicating lesions on the bulb, protuberance, mesencephalon, left thalamus and parenchyme adjacent to the corpus callosum (fig. 1). Six days later, the patient partially recovered consciousness, and she had not neurologic sequelae. Intubation was terminated. As soon as PCR revealed EBV DNA in CSF samples, the treatment with ceftriaxone and ampicillin was discontinued. Treatment with ganciclovir was maintained for 8 weeks (4 weeks with iv and another 4 weeks with oral treatment). On day 35, the examination of a specimen of CSF revealed: glucose 46, protein 78, 15 cells/ml (100% lymphocytes). The patient went home on day 55 after admission to our hospital. She regained her normal neurologic function. Three weeks later MRI, showed reduction of the size of the lesions and the lesions on the brain stem were disappeared.*

Key words: **Encefalitis. Renal transplant.**

## EXPOSICIÓN DEL CASO

El virus de Epstein Barr, un virus linfotrofo que es bien conocido por causar mononucleosis infecciosa, puede también causar, aunque con poca frecuencia, enfermedades que afectan al SNC (sistema nervioso central), como encefalomiелitis diseminada aguda. Neuropatías periféricas como el Sid. De Guillén Barré la parálisis de Bell. También han sido asociados con la infección por VEB.

Nosotros relatamos el caso de una paciente que desarrolló encefalitis causada por VEB 8 años después de recibir un trasplante renal. La detección de DNA-VEB, mediante PCR del líquido cefalorraquídeo, fue crucial para el diagnóstico y el tratamiento con ganciclovir iv, con buena respuesta clínica.

Se trata de una paciente de 55 años con AP de IRC por depósitos de IgA. En 1990 recibió un injerto renal, pero no se alcanzó una buena función renal y por ello tres años más tarde recibió el segundo trasplante renal de cadáver. El resultado de

los estudios serológicos preoperatorios dieron positivo para Ig G anti CMV y anti VEB. La paciente recibió triple terapia inmunosupresora con CsA, AZA y esteroides. En febrero 2000 la terapia fue cambiada a MMF, CsA y esteroides. Hasta entonces la paciente no había padecido ninguna enfermedad infecciosa.

En febrero 2001, ingresó en nuestro hospital por historia de 3-4 semanas de vértigo que no mejoró tras tratamiento con sulpiride. Refería haber padecido un síndrome pseudogripal caracterizado por asntenia, malestar y fiebre. El examen físico reveló un vértigo que empeoraba con los cambios posturales o los movimientos rápidos de los ojos. El TAC cerebral resultó normal, por lo que se diagnosticó de vértigo posicional paroxístico benigno.

Trece días después del ingreso, la paciente refirió alucinaciones visuales y disminución del nivel de conciencia, el equilibrio también estaba alterado pero el resto de la exploración física fue normal. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron los siguientes: Leucocitos: 13.000 c/ml (84% PMN), Hb;



Fig. 1.—Lesiones en bulbo, protuberancia, mesencéfalo, tálamo izdo. y parénquima adyacente.

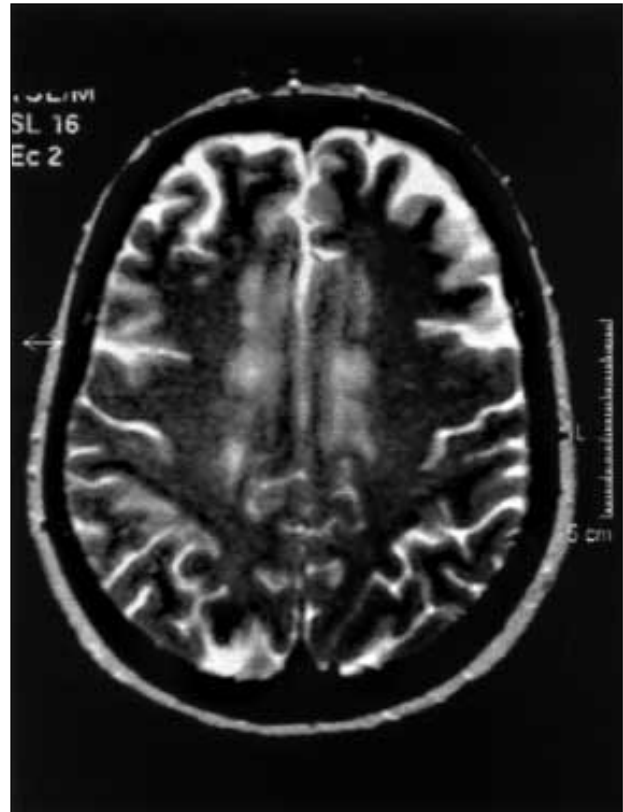


Fig. 2.—Mejoría de las lesiones tras dos meses de tratamiento.

12 g/dl, plaquetas: 157.000, creatinina: 2,3 mg/dl, Na: 127 meq/l, K: 4 meq/l, niveles CsA: 103 ng/ml. La RX de tórax, TAC cerebral y EEG no revelaron signos patológicos. El análisis del LCR fue el siguiente: células: 300 c/ml (79% PMN), glucosa: 63 mg/dl, proteínas: 45 mg/dl, ADA en límites normales.

Se inició tratamiento con Ceftriaxona, ampicilina y Ganciclovir. Seis horas más tarde, la paciente presentó una crisis parcial, secundariamente generalizada que afectaba a la parte izda., del cuerpo. Se diagnosticó de estatus epiléptico y la paciente ingresó en UCI donde requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Se procedió entonces a realizar una *RMN cerebral* en la que se apreciaban lesiones en bulbo, protuberancia, mesencéfalo, tálamo izdo., y parénquima adyacente al cuerpo calloso (fig. 1).

Después de 6 días mostró una mejoría considerable sin secuelas neurológicas.

Los resultados fueron negativos para tinción de Gram, auramina, cultivos bacterianos de micobacterias y hongos y test del antígeno criptocócico en LCR.

La técnica PCR reveló DNA-VEB en muestras de LCR y fue negativo para VHS, HV6 y CMV. Se suspendió el tratamiento con ceftriaxona y ampicilina y se mantuvo el Ganciclovir hasta completar 4 semanas, momento tras el cual se continuó el tratamiento VO 4 semanas más.

En el día 35, en una nueva punción lumbar aparecieron los siguientes resultados:

Glucosa: 46 mg/dl, proteínas: 78 mg/dl, recuento celular: 15 células/ml (100% linfocitos).

La paciente fue dada de alta 55 días después del ingreso.

La RMN realizada 3 meses más tarde, mostró una reducción en el tamaño de las lesiones e incluso desaparición de ellas en el troncoencefalo (figs. 2 y 3). Dos meses después del alta permanecía asintomática.

#### DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO

Como discusión del caso, nos gustaría ir destacando algunos puntos por los que nuestro caso se muestra interesante.

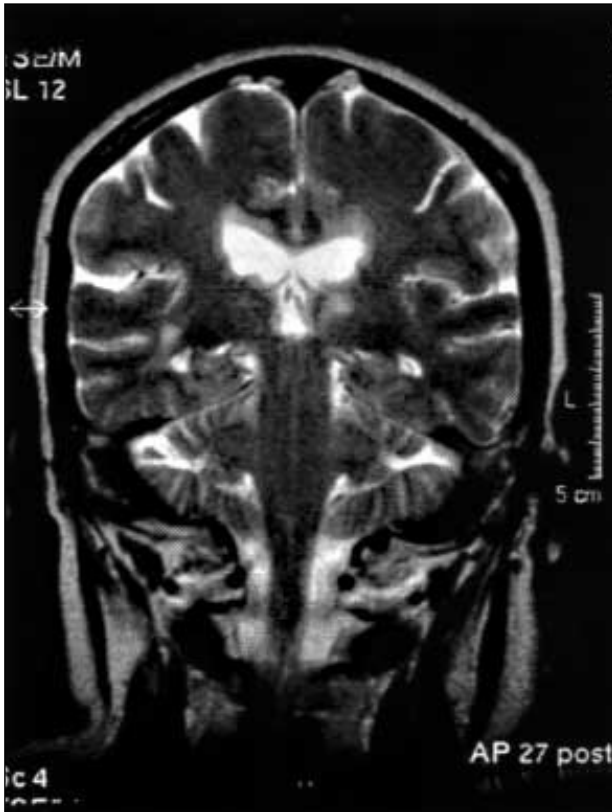


Fig. 3.—Mejoría de las lesiones tras dos meses de tratamiento.

#### 1. Características generales sobre el virus de Epstein-Barr.

Todos conocemos que el VEB posee una *alta seroprevalencia* entre la población general (60-90%) debido a que la primoinfección se produce en la infancia y la juventud de forma asintomática o en forma de mononucleosis infecciosa. Como todos los pertenecientes al grupo herpes posee también una capacidad de *inmunomodulación*. El VEB disminuye la actividad de los monocito-macrófagos, de los linfocitos, células NK y disminuye la proporción de CD4/CD8, siendo éste último un marcador de riesgo de infecciones oportunistas.

Por último destacar su potencial *oncogénico* (ligado al efecto inmunosupresor) para favorecer el desarrollo de trastornos linfoproliferativos.

#### 2. Sobre el momento de aparición en el paciente trasplantado.

Dada la alta seroprevalencia de la que ya hemos hablado, la mayoría de las infecciones en el paciente trasplantado renal se producen por reactivación del virus latente en los linfocitos B del receptor. La

mayor frecuencia de aparición del virus se produce en los primeros seis meses después del trasplante, momento ligado a una mayor inmunosupresión y sobre todo en aquellos pacientes que han requerido el uso de anticuerpos mono o policlonales (OKT3, ATGAM...).

Nuestro caso rompe esta regla ya que la reactivación del virus se produjo ocho años tras el trasplante no existiendo datos de sobreinmunosupresión.

#### 3. Sobre la clínica.

Entre las manifestaciones clínicas del VEB, la afectación neurológica es extremadamente rara sucediendo en 0,5-7,5% de los casos y casi siempre sobre niños o adultos jóvenes.

En el caso que nos ocupa sin embargo se trata de una mujer de 55 años. La clínica de debut hizo inicialmente sospechar un vértigo posicional paroxístico benigno, lo que más tarde se observó que se debía a afectación de la oliva pontocerebelosa.

#### 4. Sobre el diagnóstico.

Tan solo quisiéramos destacar tres aspectos importantes acerca del diagnóstico sin olvidar que siempre nos debemos apoyar en la sospecha clínica. En primer lugar, la necesidad de realización de *punciones lumbares repetidas*. En las infecciones víricas el análisis del LCR en las fases iniciales puede mostrar un patrón anodino e incluso el de una infección bacteriana. En segundo lugar, el uso de la *RNM* como método de imagen más sensible para detectar las lesiones producidas por el virus. Por último y como clave más importante del diagnóstico el uso del análisis mediante *PCR (polymase chain reaction)* de las muestras de LCR para identificar el DNA viral. Se ha usado incluso de forma cuantitativa para controlar la respuesta al tratamiento.

#### 5. Sobre el tratamiento.

Aunque no existen unas pautas definidas, la literatura en general apoya sobre los buenos resultados clínicos, el uso de Ganciclovir intravenoso a dosis altas seguido de la vía oral en pautas largas, de más de 3-4 meses. Los casos registrados hasta el momento enfatizan así mismo la importancia del comienzo temprano del tratamiento, tan pronto como la enfermedad sea sospechada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pepnault L, Katz BZ, Miller G: Detection of Epstein-Barr virus in the brain by the polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 32: 184-192, 1992.
2. Kim S-C, Jang H-J, Han D-J: Acute disseminated encephalomyelitis after renal transplantation in patients with positive Epstein-Barr virus antibody. *Transplant proc* 30: 3139, 1998.

## ENCEFALITIS EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

3. DelleMijn PLI, Branderburg A, Niesters HGM y cols.: Successful treatment with ganciclovir of presumed Epstein-Barr meningo-encephalitis following bone marrow trasplant. *Bone Marrow Transplant* 16: 311-312, 1995.
4. Freymuth F, Rossignol P: Meningoencephalitis, expresion of Epstein-Baar virus primarily in patient with renal transplanta-  
tion: value of the search of genome by PCR. *Presse Med* 23: 1314-1316, 1994.
5. Landgren M, Kyllerman M: Diagnosis of Epstein-Baar virus- induced central nervous system infections by DNA amplification fom cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 35: 631-635, 1994.