

# Meningoencefalitis en trasplantado renal tras el uso de OKT3

M.<sup>a</sup> C. Mínguez, M. Rivero, T. García y A. Mazuecos  
Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

Sr. Director:

El anticuerpo monoclonal OKT3 ha sido ampliamente utilizado como potente agente inmunosupresor en situaciones de profilaxis y tratamiento del rechazo agudo del injerto. Se ha descrito un síndrome de liberación de citoquinas desde la primera dosis (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, CFS-GM) que consiste en fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea y menos frecuentemente edema pulmonar, hipotensión y afectación del SNC<sup>1,2</sup>.

Presentamos un caso clínico que puede ser una llamada de atención acerca de las complicaciones derivadas del uso de este fármaco, cuyas indicaciones en los últimos años se están ampliando, especialmente al utilizar donantes subóptimos, como ocurre en la parada cardiorrespiratoria (PCR).

Se trata de un varón de 31 años de edad con insuficiencia renal crónica terminal no filiada en diálisis peritoneal desde diciembre de 1993. En junio de 1994 recibe un trasplante renal de cadáver. La extracción se realizó en PCR, decidiéndose un tratamiento de inducción con OKT3 (5 mg/día), azatioprina (1,5 mg/kg/día) y esteroides con el fin de retrasar la introducción de ciclosporina. Presentó diuresis inmediata sin precisar diálisis.

Al segundo día postrasplante presentó fiebre de 39° C y diarrea, coincidiendo con obnubilación progresiva y severa (Glasgow 9) más rigidez de nuca. El resto de la exploración física y neurológica fue anodina.

Las exploraciones complementarias realizadas fueron:

1) Hemograma: Hgb, 10 g/dl; Hmcto, 30,2 %, plaquetas, 213.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos 5.840/mm<sup>3</sup>.

2) Bioquímica: urea, 118 mg/dl; creatinina, 10,7 mg/dl; glucemia, 120 mg/dl; Na, 137 mmol/l; K, 4,4 mmol/l.

3) LCR: 70 células/mm<sup>3</sup>, 85 % PMN, glucosa, 65 mg/dl; proteínas, 156 mg/dl. Gram, cultivo y serología de virus (CMV, herpes-simple, varicela-zoster, toxoplasma, Epstein-Barr, sífilis, criptococo, *Borrelia D.*, *Brucella* y *Salmonella*) negativos.

4) Hemocultivos, coprocultivo, citología de líquido peritoneal y cultivo de líquido peritoneal negativos.

5) Serología de virus en sangre: CMV IgG positivo con IgM negativo; resto de los virus, negativo.

7) EEG y TAC cráneo sin anomalías.

Ante la posibilidad de meningitis aséptica por OKT3 se decidió suspenderlo (había recibido dos dosis), recuperándose completamente en 48 horas.

La meningoencefalitis secundaria al tratamiento con OKT3 ha sido descrita por varios autores, con una incidencia entre 3-14 %<sup>1-9</sup>. Su mecanismo fisiopatológico no está completamente aclarado. Se ha atribuido a un efecto directo de citoquinas, observándose aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-6 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con esta complicación. También se ha descrito elevación de TNF- $\alpha$  en otras situaciones como meningitis bacteriana, complejo demencia-SIDA, meningitis criptocócica en infectados por VIH y esclerosis múltiple, no detectándose en meningitis víricas<sup>2,3</sup>.

Se ha propuesto como factor predisponente de esta complicación un retraso en el funcionamiento del injerto, lo que puede provocar retención de toxinas urémicas y de citoquinas, potenciándose su efecto. También se ha detectado mayor incidencia de este efecto secundario en receptores diabéticos<sup>1,4,5</sup> y en aquellos que habían recibido indometacina concomitantemente a la administración de OKT3<sup>6</sup>. Ninguna de estas situaciones se presentó en nuestro paciente.

Clínicamente se manifiesta por confusión, alucinaciones, convulsiones, obnubilación o coma durante los primeros 4 días del tratamiento y puede aparecer desde la primera dosis. El LCR es estéril, con pleiocitosis, y no precisa suspender la medicación, aunque en situaciones severas se ha retirado<sup>1-5</sup>, como fue en nuestro caso. El TAC craneal es inespecífico, pero en ocasiones se ha encontrado edema cerebral e infartos cerebrales atribuidos al efecto procoagulante del OKT3.

En nuestra experiencia esta complicación se ha presentado en un 5 % de los pacientes tratados con

OKT3, si bien nuestra serie es muy corta como para sacar conclusiones definitivas. En cualquier caso, la recuperación fue completa, manteniendo seis meses después del trasplante función cerebral y renal totalmente normales.

### Bibliografía

1. Shihab FS, Barry JM y Norman DJ: Encephalopathy following the use of OKT3 in renal allograft transplantation. *Transplant Proc* 25 (supp. 1):31-34, 1993.
2. Jayarajah DR y Thistlethwaite JRJ: General aspects of cytokine-release syndrome: timing and incidence of symptoms. *Transplant Proc* 25 (supp. 1):16-24, 1993.
3. Reiss R, Makoff D, Rodriguez H, Graham S, Mittleman Jy Jrdan S: Encephalopathy and cerebral infarction in OKT3-treated patients with concomitant elevation of cerebrospinal fluid tumour necrosis factor alfa. *Nephrol Dial Transplant* 8:464-468, 1993.
4. Shihab F, Barry JM, Bennet WM, Meyer MM y Norman DJ: Cytokine related encephalopathy induced by OKT3: incidence and predisposing factors. *Transplant Proc*, 25:564-565, 1993.
5. Kehinde EO, Scriven SD, Feehally J, Veitch PS, Varty K y Bell PRF: Adverse effects of OKT3 therapy: increased risk with impaired renal function. *Transplant Proc* 26:1945-1947, 1994.
6. Chan G, Weinstein S, Wright CE, Bowers VD, Alveranga DY, Shires DL, Ackermann JR, LeFor WW y Kahana L: Encephalopathy associated with OKT3 administration. Possible interaction with indomethacin. *Transplantation* 52:148-150, 1991.
7. Capone PM y Norman DJ: Seizures and cerebritis associated with administration of OKT3. *Pediatr Neurol* 7:299-301, 1991.
8. Coleman AE y Norman DJ: OKT3 encephalopathy. *Ann Neurol* 28:837-840, 1990.
9. Adair JC, Woodley SL, O'Connell JB, Call GJy Baringer JR: Aseptic meningitis following cardiac transplantation. Clinical characteristics and relationship to immunosuppressive regimen. *Neurology* 41:249-252, 1991.