

Degeneración Hepatocerebral Crónica Adquirida Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration

Felipe Pino Kunze¹, Jorge Gonzalez Hernandez²

1. Interno Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Neurólogo, Hospital de Urgencias Asistencia Pública (HUAP).

Docente del Departamento Neurología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

La Degeneración Hepatocerebral Crónica Adquirida (DHCA) corresponde a un desorden neurológico heterogéneo, descrito por primera vez por W. van Woerkem en 1914 (van Woerkem 1914). Inicialmente reconocida como “Pseudo-Wilson”, fue en 1965 cuando Victor y cols realizaron estudios anatomopatológicos, pretendiendo diferenciarla de la Enfermedad de Wilson, logrando describir la existencia de pérdida neuronal laminar cortical, cerebelosa y de ganglios basales, con proliferación astrocítica tipo Alzheimer II e inclusiones citoplasmáticas de glucógeno en ganglios basales (Victor 1965, Levy 1983). Dentro de esta misma línea, y siendo el principal diagnóstico diferencial de la DHCA, en las últimas décadas se ha avanzado de forma importante en el conocimiento fisiopatológico y terapéutico de la Enfermedad de Wilson, en la cual se han desplegado terapias efectivas para el control de las manifestaciones neurológicas, las cuales pueden llegar a ser devastadoras. Por otro lado, de manera bastante disímil, la DHCA se ha descrito principalmente en pacientes con enfermedad hepática crónica llegando a una prevalencia de un 2%, reconociendo un cierto grado de subdiagnóstico por la baja sospecha por parte del equipo médico (Pinarbasi 2009). De esta forma, el manejo clínico sigue siendo dificultoso por no existir evidencia concluyente, aunque el pronóstico de los pacientes se ve definido por otras complicaciones del daño hepático crónico.

FISIOPATOLOGÍA

Si bien se reconocen mecanismos multifactoriales en la génesis de la DHCA, se ha podido establecer un eje fisiopatológico central, correspondiente a la falta de depuración hepática de sustancias que actuarían como neurotoxinas, ya sea por falla hepatocelular o por shunts porto-sistémicos, sin necesariamente poseer un daño hepático de base (Ejemplo: Osler-Weber-Rendú). De esta forma existiría acumulación de sustancias que producirían alteración en la neurotransmisión dopaminérgica, con posterior degeneración difusa del parénquima cerebral con polimicrocavitación. Si bien no se ha aislado una sustancia neuroactiva específica, se describe un posible rol patológico del amonio, de aminoácidos aromáticos y del manganeso, siendo este último el más estudiado en los últimos años. De esta forma, se ha demostrado que en pacientes

con daño hepático crónico, existirían mayores niveles de manganeso en sangre y en líquido céfalo-raquídeo. Por otro lado, clínicamente existirían similitudes y algunas diferencias, con el denominado manganismo ocupacional, provocado por la exposición laboral a este mineral. De manera concordante, ambos cuadros pueden producir distonías orolinguales y formas de parkinsonismo atípico, el cual sería simétrico, poco respondedor al tratamiento y con compromiso precoz de reflejos posturales. Por otra parte, la DHCA se caracteriza por corea, ataxia, y baja incidencia de síntomas psicóticos o compulsivos, a diferencia del manganismo. Adicionalmente, se han visto similitudes en neuroimágenes en ambos cuadros, describiendo la clásica hiperintensidad homogénea a nivel de los Globus Pallidus en T1 de la resonancia magnética cerebral. De igual manera, se ha evidenciado en modelos animales de manganismo, falla presináptica y postsináptica de las vías nigroestriatales, lo que no se ha podido confirmar en estudio con pacientes con DHCA. Finalmente, se ha logrado evidenciar anatomopatológicamente, en autopsias de pacientes con daño hepático crónico, niveles elevados de manganeso a nivel de los Globus Pallidus, lo cual no se evidenció para otros metales. Sin embargo los estudios no han probado la correlación de niveles de manganeso y probabilidad de desarrollar manifestaciones neurológicas (Ferrara-Jankovic 2009).

CLÍNICA

Generalmente el inicio de los síntomas ocurre en el contexto de enfermedad hepática grave, por lo que suele ser en pacientes de edad media, siendo lo más característico el compromiso neurocognitivo y/o motor. Suelen ser insidiosos y progresivos, pudiendo llegar a presentar intervalos de estabilización sintomática, e incluso remisión parcial. El espectro de manifestaciones neurológicas es amplio, pudiendo afectar la cognición y comportamiento, con alteración de la atención y presencia de bradipsiquia, manteniendo el lenguaje, memoria y praxias preservadas habitualmente (Ferrara-Jankovic 2009). Adicionalmente pueden presentar diferentes alteraciones motoras, que se diferencian de los presentes en la encefalopatía hepática por no verse necesariamente acompañados de compromiso de conciencia y no responder a la terapia depletores de amonio. Dentro de estos, destacan la ataxia, distonía craneal, disartria, corea, estereotipias orolinguales, temblor de acción, mielopatía y parkinsonismo atípico. Este último, se diferencia del idiopático por comenzar de forma bilateral y simétrica, con alteración de reflejos posturales y de cognición precoces, no respondiendo de manera óptima a los antiparkinsonianos (Jankovic 2005).

El diagnóstico debe cumplir con la clínica descrita, reconociendo el amplio diagnóstico diferencial aun de las manifestaciones más clásicas como la diskinesia orobucolingual, incluyendo otras condiciones que asocian patología hepática y neurológica. Entre estas tenemos la encefalopatía hepática, mielinolisis central pontina, degeneración cerebelar alcohólica y encefalopatía de Wernicke. Por otro lado, a pesar de su baja prevalencia, el diagnóstico diferencial más relevante a descartar corresponde a la Enfermedad de Wilson, por su conocido mal pronóstico y buena respuesta

terapéutica a terapia depletores de cobre, ya sea con zinc o quelantes específicos (Ferrara-Jankovic 2009).

Adicionalmente al cuadro clínico, los pacientes con DHCA presentan alteraciones de laboratorio y neuroimagen típicas en pacientes cirróticos, sin poder correlacionarlas con el riesgo de presentar anomalías neurológicas. En este campo, lo más característico es la imagen en la resonancia magnética cerebral, con aumento de la señal en T1 de los Globus Pallidus y estructuras adyacentes, siendo T2 y las secuencias contrastadas generalmente normales. De esta forma, la clínica y la neuroimagen son la base para el diagnóstico de la DHCA, debiendo descartarse las otras condiciones ya mencionadas (Burgos 2009, Ferrara-Jankovic 2009).

TRATAMIENTO

En la actualidad, reconociendo la heterogeneidad de los pacientes, la ausencia de un modelo fisiopatológico consistente y la baja prevalencia del cuadro, es que se entiende que la prevención y el manejo de la DHCA se basen, principalmente, en reportes de casos clínicos o estudios retrospectivos pequeños, siendo bastante escasa la evidencia prospectiva.

En general, el manejo busca principalmente el control sintomático del paciente, siendo el compromiso motor lo más relevante. De esta forma, respecto a las diskinesias orolinguales y corea, se ha descrito una respuesta clínica aceptable al uso de antagonistas dopaminérgicos, desconociendo la seguridad de su uso prolongado en pacientes con DHCA. De esta misma forma, recientemente se aprobó el uso de la tetrabenazina en los Estados Unidos, cuya acción depletores de dopamina a nivel presináptico, permite mayor espectro de control de movimientos involuntarios, con menos efectos adversos, siendo dosis-dependientes y reversibles, a diferencia de algunos síndromes secundarios al uso de neurolépticos (Kenney 2007). Por otro lado, sobre el parkinsonismo derivado de la DHCA, existe evidencia discordante acerca del uso de terapia con Levo-DOPA o agonistas dopaminérgicos. De esta forma, hay trabajos que describen una respuesta sintomática sustancial, comparable con la registrada en pacientes con Parkinson idiopático, como algunos otros evidencian efectos clínicos mínimos, al igual como se describen en pacientes con manganismo (Ferrara-Jankovic 2009).

Respecto a la progresión de la enfermedad, se ha intentado buscar estrategias médicas para la detención o enlentecimiento de esta, sin mucho éxito. De esta forma, se han intentado estudiar los efectos de la reducción de niveles de manganeso sistémico, en la historia natural de la DHCA. Referente a la dieta baja en manganeso, no existen estudios actuales que hayan analizado su efecto terapéutico, pero sería recomendada por tener sustrato fisiopatológico, al igual que la suplementación de aminoácidos de cadena ramificada, que competirían con los aminoácidos aromáticos en el cruce de la barrera hemato-encefálica. En esta misma línea, se reconoce al ácido etilenediaminotetraacético (EDTA) como un quelante de manganeso, utilizado en algunos cuadros de intoxicación por metales pesados, siendo desconocida su eficacia en la DHCA. Lamentablemente, los

estudios en pacientes con manganismo tampoco han demostrado utilidad, reconociendo efectos nefrotóxicos importantes (Huang 1989). Por otro lado, se ha reportado recientemente, que el uso de trientina, un quelante utilizado en la Enfermedad de Wilson, disminuiría las manifestaciones parkinsonianas, las alteraciones en las neuroimágenes y los niveles de manganeso sérico, en pacientes con DHCA, no siendo una recomendación confirmada por estudios posteriores (Park 2008).

Finalmente, el trasplante hepático ha mostrado mejoría en un amplio espectro de síntomas neurológicos, como movimientos involuntarios, parkinsonismo, ataxia, mielopatía y deterioro cognitivo. Todo esto se a correlacionado con la mejoría en niveles séricos de manganeso y normalización de las neuroimágenes, existiendo un patrón gradual de mejoría, pudiendo no ser completa en todos los pacientes, lo que puede ejemplificar una fisiopatología progresiva, desde lo funcional a los estructural. De esta forma, se identifica al trasplante hepático como tratamiento válido, y en algunos casos, como la única estrategia terapéutica efectiva, no existiendo conocimiento acabado del efecto clínico a largo plazo (Ferrara-Jankovic 2009, Stracciari 2011).

En conclusión, la DHCA sigue siendo un cuadro heterogéneo, con incógnitas actuales en su génesis, prevención y tratamiento. Es así, como se reconoce la falta de evidencia para crear recomendaciones terapéuticas concluyentes, siendo este el principal desafío futuro.

REFERENCIAS

Burgos A, Bermejo P, Calleja J, Vaquero A, Abreu L. Síndrome hepatocerebral crónico secundario a cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 806-811.

Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral regeneration. *J Neurol* 2009; 256: 320-332.

Huang C, Chu N, Wang J, Tsai J, Tzeng J, Wolters E, Calne D. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* (1989); 46: 1104-1106.

Jankovic J. Searching for a relationship between manganese and welding and Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 2021-2028.

Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007; 22: 193-197.

Levy VG, Cameron E, Ollat H, Opolon P, Darnis F, Contamin F. Chronic hepatic encephalopathies. Acquired cerebral degeneration not due to Wilson's disease. *Sem Hop* 1983; 59: 1369-73.

Park H, Kim S, Choi C, Lee M, Chung S. Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. *Mov Disord* 2008; 23: 768-770.

Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, Aykuz F, Demir K, Besisik F, Ozdil S, Boztas G, Cakaloglu Y, Mungan Z, Okten A. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 176-181.

Stracciari A, Baldin E, Cretella L, Delaj L, D'Alessandro R, Guarino M. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effect of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci* 2011; 32: 411-415.

Van Woerkem W. La cirrhose hepatique avec alterations dan les centres nerveux evoluant chez des sujets d`age moyen. *Nouvelle Iconographie de la Salpetrie. Clin Maladies Systeme Nerveux* 1914; 7: 41-51.

Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 345-96.