

seram 34

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

**PAMPLONA 24 MAYO
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón



**Elena Marín Díez, Yasmina Lamprecht, Enrique Montes Figueroa,
Víctor Fernández Lobo, Francisco Pozo Piñón,
Enrique Marco de Lucas**

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

OBJETIVOS

- El trasplante de pulmón (TP) constituye una opción terapéutica cada vez más frecuente, ya que constituye un procedimiento potencialmente curativo.
- Aproximadamente 3500 personas al año en todo el mundo reciben un TP [3, 11]. Nuestro hospital es el cuarto nacional en el que más TP se realizan [1].
- Aunque el número de TP continúa aumentando año tras año, las **tasas de mortalidad son más altas de lo esperado**. La **supervivencia media** nacional a 5 años y 10 años de los receptores de TP son, respectivamente, 41,3% y 33,8% [1].
- Las **complicaciones neurológicas** después de TP **son comunes**, afectando al 72% y al 92% de los pacientes en algunos estudios [2-3].
- Actualmente, se está estudiando la influencia de las enfermedades del sistema nervioso sobre la supervivencia de los pacientes con TP.
 - *Mateen et al* describieron que las complicaciones neurológicas en el TP se relacionaban directamente con un mayor riesgo de muerte [2].
 - *Josep et al.* no encontraron este impacto sobre la mortalidad [3], aunque sí observaron que los eventos neurológicos se asociaban a un incremento de la duración media de estancia hospitalaria, especialmente en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- En otros receptores de trasplantes de órganos sólidos, se ha descrito que las complicaciones neurológicas tienen un efecto significativo sobre la morbilidad y mortalidad.
- Nuestro **propósito** fue estudiar la frecuencia de los hallazgos de neuroimagen en una cohorte completa de pacientes adultos trasplantados de pulmón, en nuestro Hospital durante los últimos 7 años.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes incluidos

- Se analizó una **cohorte retrospectiva** de:
 - 263 pacientes con TP: 157 hombres y 106 mujeres.
 - Un centro: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
 - TP realizados desde enero de 2010 hasta enero de 2017.
 - Recopilación de datos: entre marzo de 2017 y mayo de 2017.
- Todos los pacientes incluidos fueron cuidadosamente seguidos, estableciendo visitas regulares con el Equipo de Trasplante de Pulmón.
- Se revisaron los antecedentes personales y los estudios de neuroimagen disponibles de todos los pacientes de nuestra cohorte.

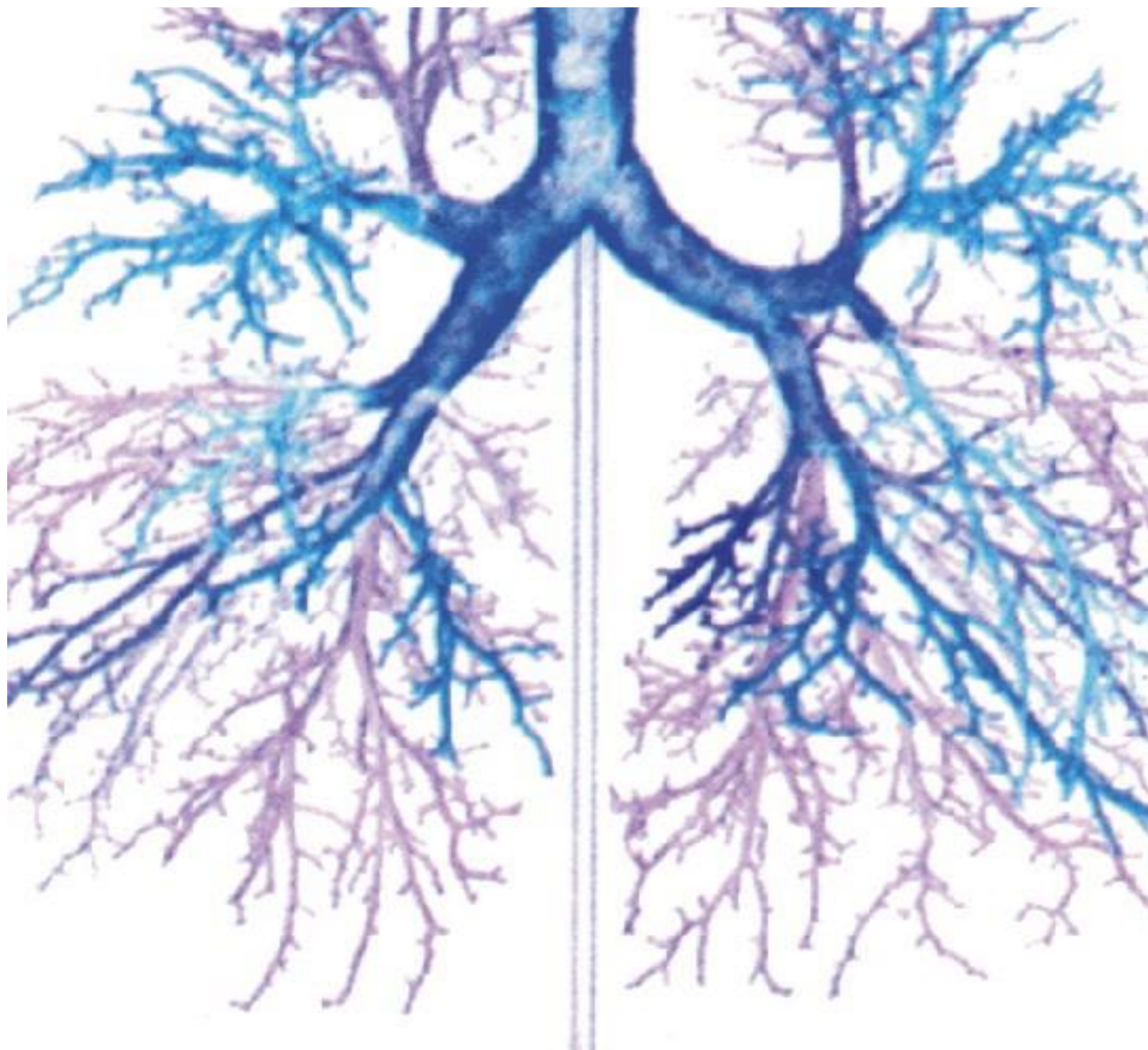


Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y pacientes incluidos

- Las **características demográficas** recogidas incluyeron:
 - Sexo.
 - Edad.
 - Tipo de trasplante pulmonar (unilateral o bilateral).
 - Fecha del trasplante.
- Otros datos registrados:
 - Fecha de las complicaciones neurológicas.
 - Fecha de fallecimiento o de último seguimiento.
 - Enfermedad subyacente que motivó el trasplante de pulmón.



Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

MATERIAL Y MÉTODOS

Técnicas de imagen y análisis

- Se utilizaron diferentes equipos de TC y RM:
 - Los TC craneales se realizaron sin y/o con contraste intravenoso.
 - Estudios de RM cerebral:
 - Equipo de 1,5 T (Signa LX General Electric Medical Systems, Waukesha, WI).
 - Equipo de 3 T (Achieva 3.0T Philips, Best, Holanda) .
 - **Protocolos de RM:**
 - T1 axial.
 - T2 axial.
 - FLAIR axial.
 - Difusión axial.
 - FLAIR coronal.
 - T1 con contraste axial, coronal y sagital.
- Las imágenes de TC y RM cerebrales fueron revisadas por un residente de radiología y un neurorradiólogo con más de 15 años de experiencia.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

MATERIAL Y MÉTODOS

Técnicas de imagen y análisis

- Las **alteraciones estructurales** de los estudios de neuroimagen se clasificaron en las siguientes **categorías**:
 - Accidentes cerebrovasculares: hemorragia intraparenquimatosa, hemorragia subaracnoidea e infarto isquémico agudo / subagudo.
 - Infecciones del SNC.
 - Neoplasias del SNC.
 - Toxicidad farmacológica: síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).
- Se excluyeron todos los hallazgos relacionados con cambios crónicos.
- Todas las alteraciones estructurales se registraron junto con el momento de aparición (días después del trasplante).
- Las variables se presentaron como media (variables continuas) y frecuencia (variables ordinales).

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

1. Datos demográficos (Tabla 1)

- Las tres indicaciones más comunes para el TP en nuestra cohorte: **EPOC (34.6%), enfermedad pulmonar intersticial (31.6%) y deficiencia de alfa-1 antitripsina (7.2%).**
- La fibrosis quística también representó una indicación común en los pacientes más jóvenes.
- La entidad más frecuente del grupo de enfermedades pulmonares intersticiales fue la neumonía intersticial usual (NIU).

	Todos los pacientes
Número total	263
Edad en el trasplante	57,3 años (20-71)
Sexo	
- Mujer	106 (40,3%)
- Hombre	157 (59,7%)
Tipo de trasplante	
- Unilateral	98 (37,3%)
- Bilateral	165 (62,7%)

Tabla 1

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

2. Total de eventos neurológicos y estudios de imágenes cerebrales (Figura 1)

- Durante el período de recogida de datos, 87 pacientes presentaron clínica neurológica (33,1% de los 263 TP realizados).
- A 67 pacientes (77,0% de los 87 con clínica) se les realizó estudios de neuroimagen.
- Por último, 25 pacientes (37,3% de los receptores con imágenes) presentaron anomalías estructurales.
- Sesenta y tres pacientes presentaron una complicación neurológica, 20 tuvieron dos complicaciones neurológicas y 4 tuvieron tres complicaciones neurológicas (27.6% de los pacientes tuvieron dos o más eventos neurológicos).
- El **tiempo medio** para complicación neurológica en nuestra cohorte fue de **5,8 meses**.

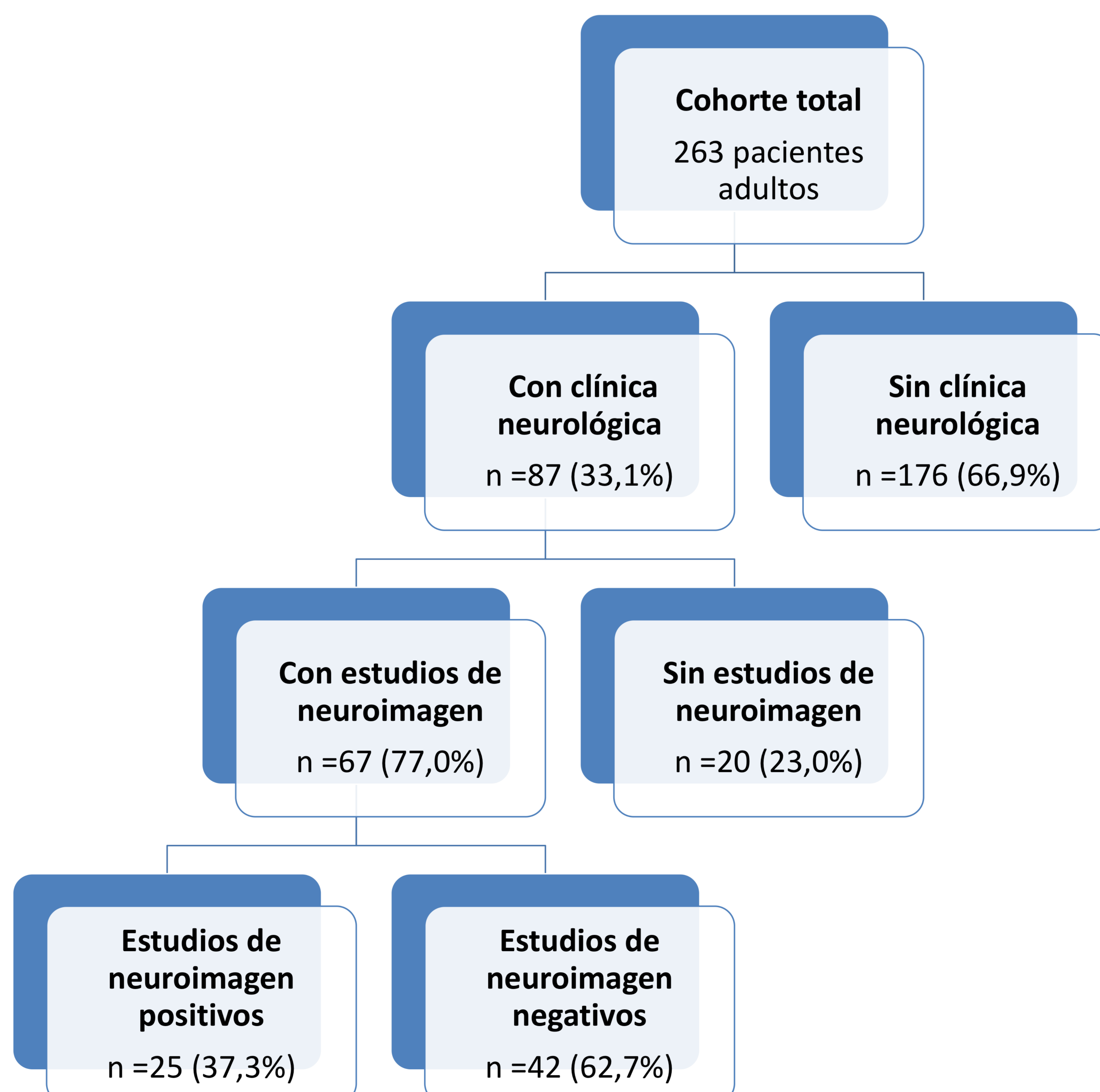


Figura 1

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

3. Espectro de anomalías estructurales en imágenes cerebrales

- Las indicaciones para la realización de estudios de neuroimagen incluyeron: déficits neurológicos focales (36,4%), encefalopatía (33,8%), cefalea (10,4%), convulsiones (10,4%), traumatismos o caídas (3,9%) y otras causas (5,2 %), como fiebre y sepsis.
- En nuestra cohorte, los diagnósticos neurológicos finales más frecuentes en orden descendente fueron encefalopatía, polineuropatía, accidentes cerebrovasculares y convulsiones (tabla 2).

Complication	No. of events	Months post-transplant
Encephalopathy	39	1.4
Critical illness polyneuropathy	20	0.5
CVA (Stroke)	14	3.5
- acute/subacute ischaemic infarct	- 13	
- subarachnoid haemorrhage	- 1	
- intraparenchymal haemorrhage	- 1 (also presented an acute ischaemic infarct)	
General seizures	8	1.9
Headache	8	25.0
Trauma	4	9.3
CNS malignancies	2	3.1
CNS infections	1	2.0
		average time = 5.8

Tabla 2

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

ENCEFALOPATÍA

- Las alteraciones del nivel de conciencia y la encefalopatía constituyeron presentaciones comunes en el periodo del post-trasplante, manifestándose desde la confusión y el delirio hasta el estupor y el coma.
- La encefalopatía fue la **principal causa de complicación neurológica** en nuestra cohorte.
- Treinta y nueve pacientes padecieron esta condición, y a 26 de ellos se les realizaron estudios de neuroimagen.
- **Ninguno de los estudios de TC reveló la causa subyacente de la encefalopatía, sin embargo en la RM sí se encontraron anomalías.** (Figura 2).
- La toxicidad farmacológica debida a Tacrolimus fue la principal causa de encefalopatía en nuestra cohorte, seguida por los eventos cerebrovasculares.
- La neurotoxicidad por los inhibidores de la calcineurina (que se manifestó con alteración del nivel de conciencia, convulsiones y ceguera cortical) fue más frecuente con dosis intravenosas altas en el período postoperatorio temprano.
- En nuestra cohorte, **el tiempo medio** después del TP para encefalopatía fue de **1,4 meses**.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

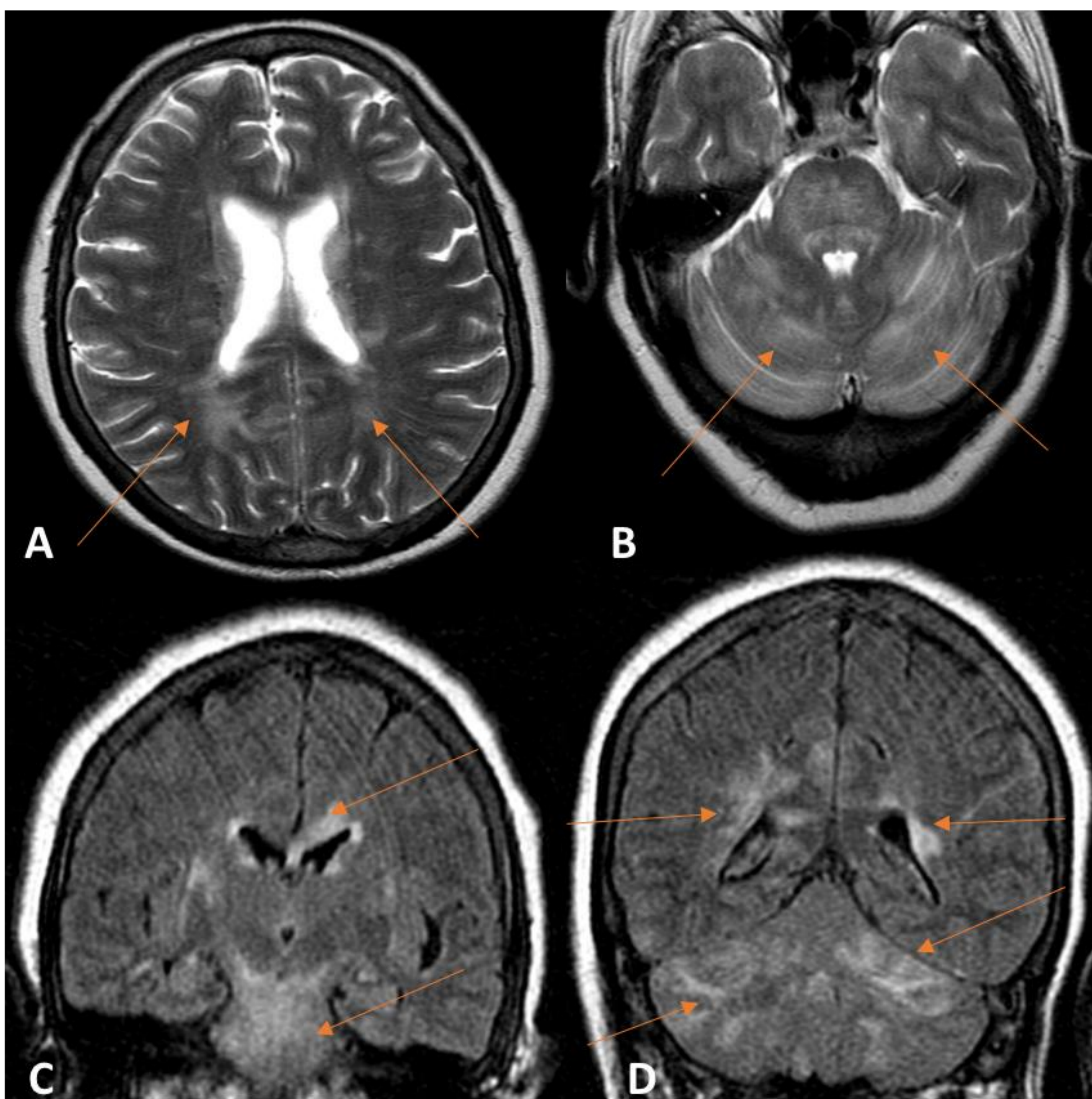


Fig. 2: Caso de **encefalopatía**. Mujer de 63 años de edad con EPOC a la que se le realizó TP bilateral. Siete días después de la intervención, comenzó con dolor de cabeza, temblor distal y desorientación temporoespacial. El TC no reveló ningún hallazgo (no se muestra). A-B (T2 axial), C-D (FLAIR coronal): en la región supratentorial existen hiperintensidades dispersas (flechas) en la sustancia blanca posterior profunda, el cuerpo calloso y la corona radiada. También se observan hiperintensidades (flechas) que afectan a la región infratentorial (sustancia blanca de los hemisferios cerebelosos, mesencéfalo central y protuberancia). Estos hallazgos están en probable relación con el **síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)**, con una distribución atípica, debido a toxicidad farmacológica (fármacos inmunosupresores).

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

COMPLICACIONES CEREBROVASCULARES

- Las complicaciones cerebrovasculares ocurrieron en 14 pacientes y constituyeron la **tercera complicación neurológica más frecuente** en nuestra cohorte.
- Siete pacientes presentaron ACVAs dentro de la primera semana posttrasplante.
- Se registraron 2 ACVAs fatales (infartos isquémicos malignos), con defunción en menos de 48 horas.
- Las complicaciones cerebrovasculares incluyeron:
 - 5 infartos embólicos cerebrales múltiples (Fig. 3).
 - 2 infartos hipotensivos/frontera.
 - 2 infartos hipotensivos/frontera con émbolos cerebrales múltiples.
 - 2 ictus isquémicos de la arteria basilar.
 - 1 ictus isquémico de la arteria cerebral posterior con hemorragia intracerebral (Fig. 4).
 - 1 ictus isquémico en la arteria cerebral media (Fig. 5).
 - 1 hemorragia subaracnoidea.
- De los 14 pacientes con complicaciones cerebrovasculares, 11 murieron.
- El **tiempo medio** para ACVA fue de **3,5 meses**.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

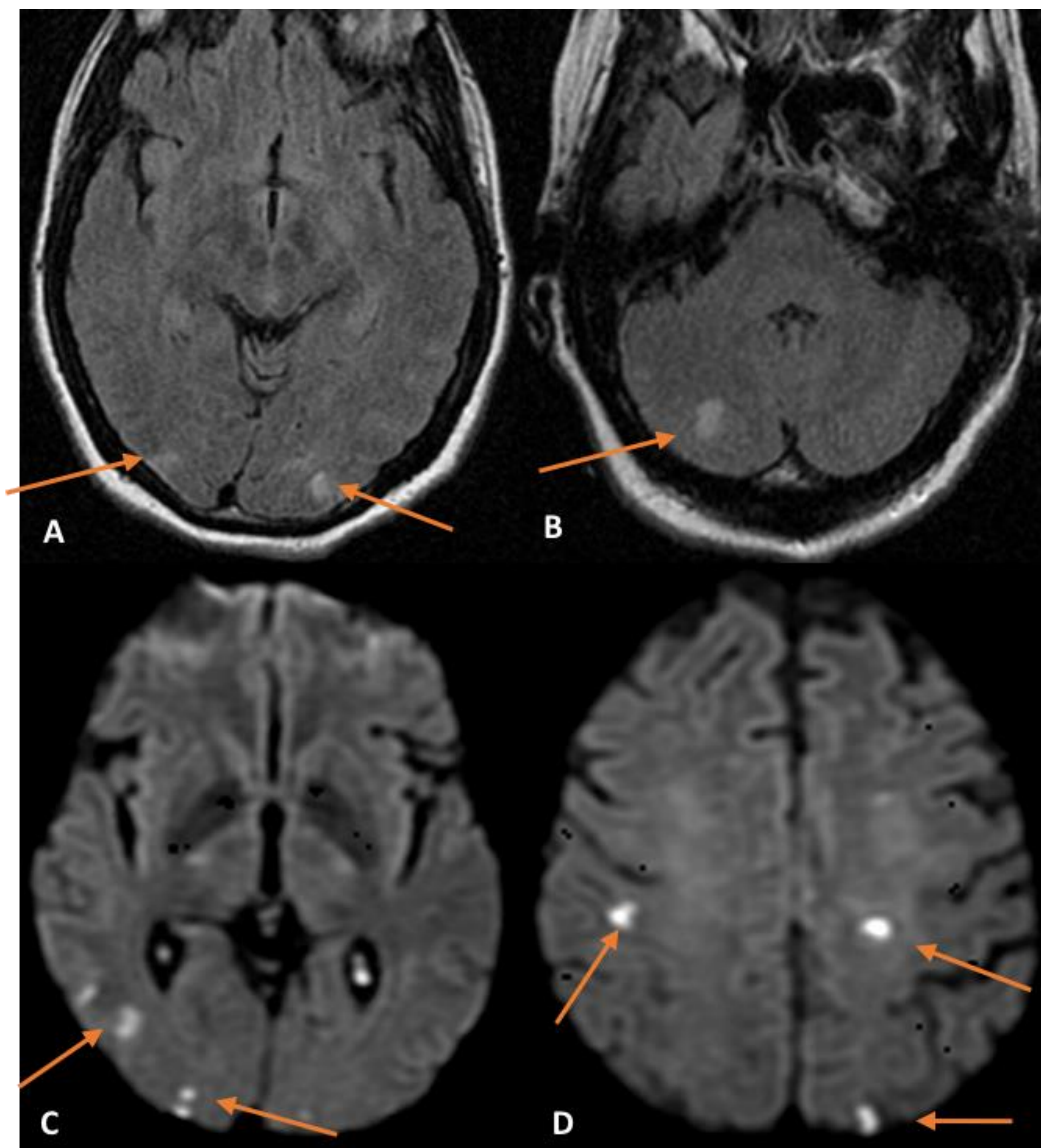


Fig. 3: Caso de **infarto embólico múltiple**. Varón de 58 años con EPOC se sometió a TP bilateral. Tres años después del trasplante (fibrilación auricular recién diagnosticada) presentó un déficit motor agudo en la extremidad superior derecha). A-B (FLAIR axial), C-D (Difusión): múltiples focos hiperintensos corticales y subcorticales occipitoparietales (flechas). Algunos de estos focos restringen en la difusión (flechas), y son compatibles con infartos agudos.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

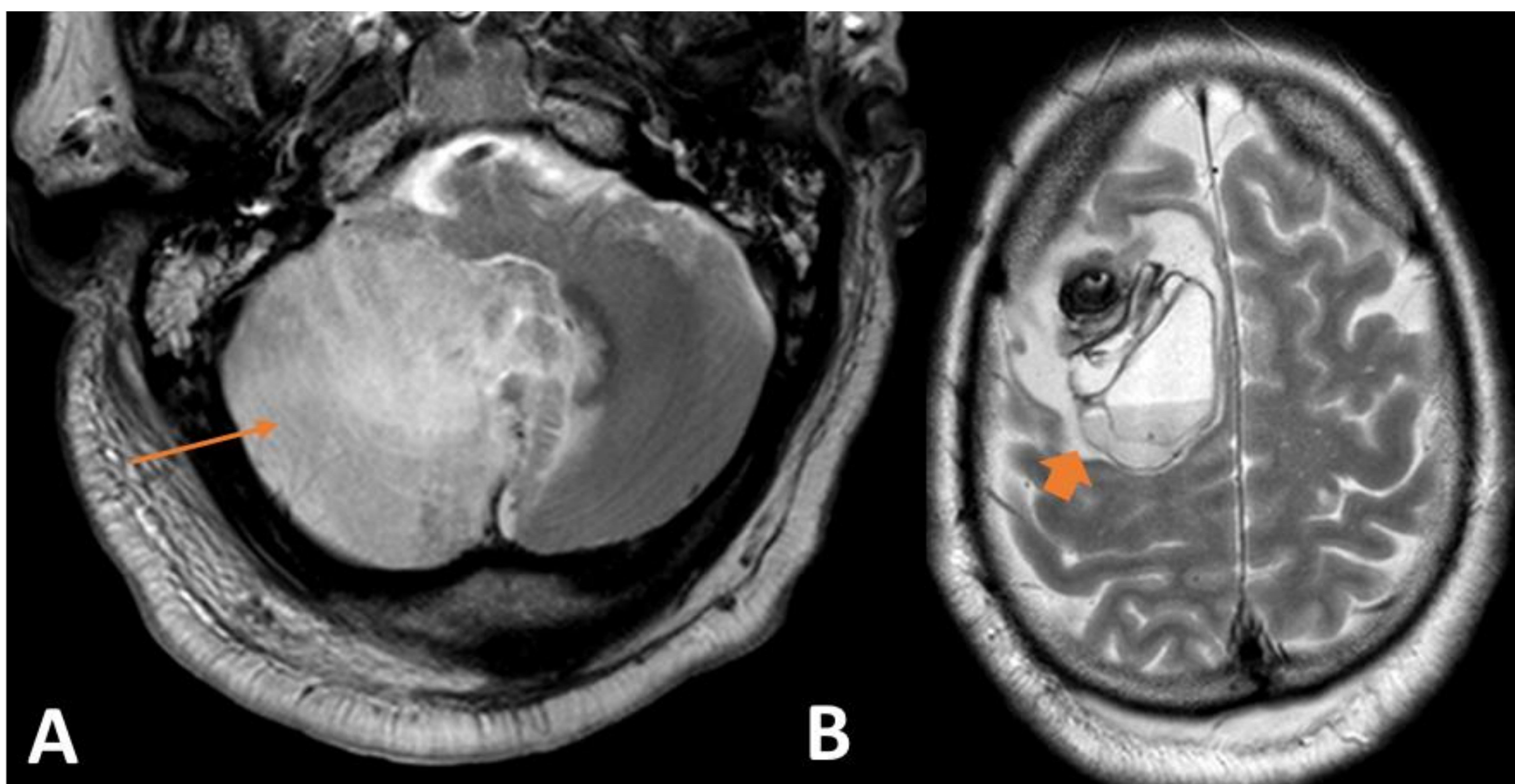


Fig. 4: Infarto isquémico y hemorragia intraparenquimatosa. Paciente hombre de 53 años con neumonía intersticial usual (NIU) sometido a TP bilateral. Cinco días después del trasplante, presentó una reducción del nivel de conciencia. A-B (T2 axiales). Infarto cerebeloso derecho (flecha delgada) con compresión del IV ventrículo. Hematoma intraparenquimatoso frontal derecho (flecha gruesa) adyacente a la válvula de derivación.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

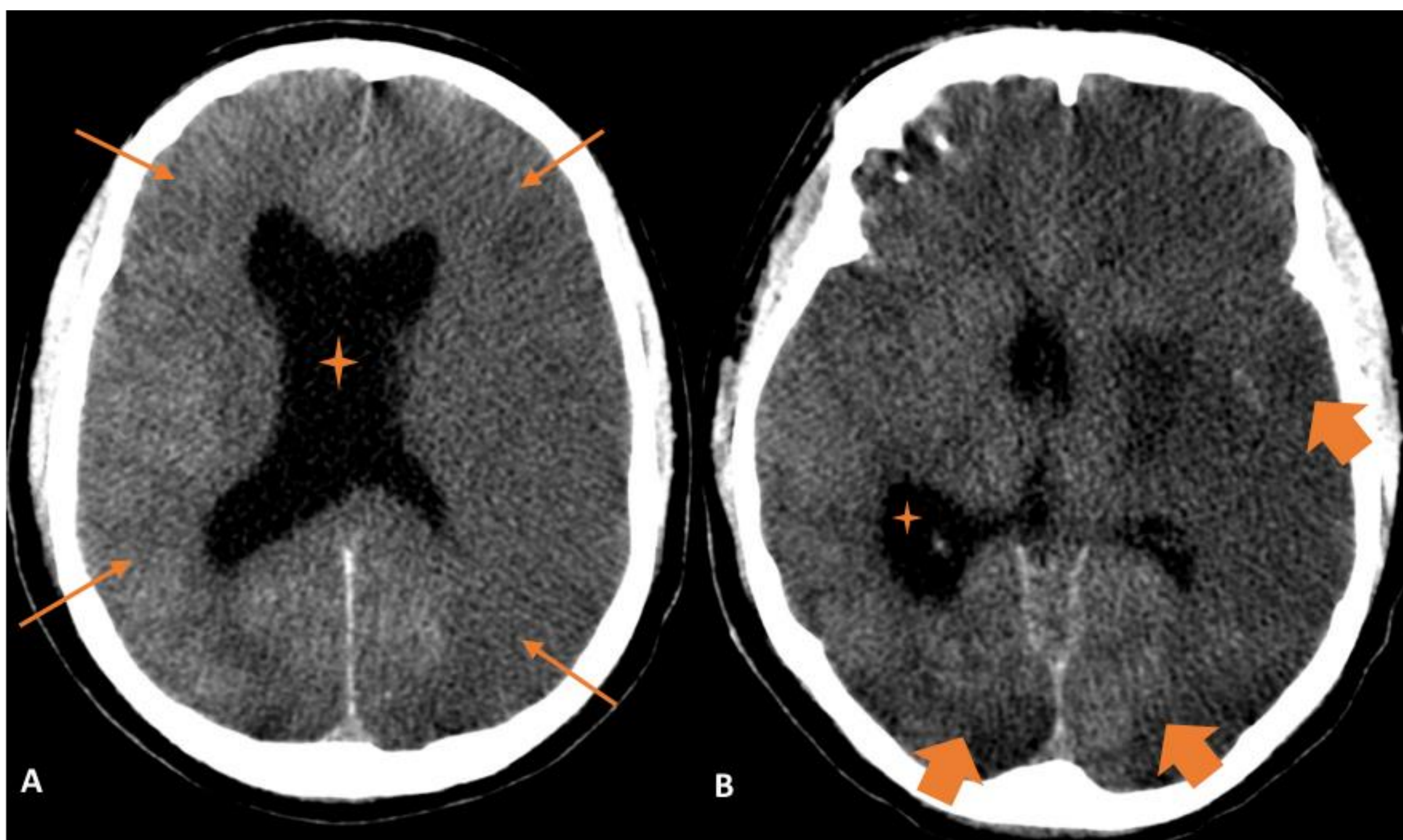


Fig. 5: Ictus maligno. Un paciente varón de 23 años con fibrosis quística se sometió a TP bilateral y sufrió dos paradas cardíacas durante la intervención. Después del trasplante, presentó midriasis no reactiva y ausencia de reflejos de tronco. Imágenes A-B (TC axial): edema cerebral difuso (flechas delgadas) e hidrocefalia supratentorial (estrellas). Ictus isquémico de la arteria cerebral media izquierda y arteria cerebral posterior bilateral (flechas gruesas).

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

CRISIS

- Las crisis ocurrieron en 8 pacientes.
- Más comúnmente, las crisis se presentaron como eventos tónico-clónicos generalizados.
- Las pruebas de imagen fueron normales en 7 pacientes y revelaron signos de encefalopatía difusa hipóxica-isquémica en un paciente (Fig. 6).
- El tiempo medio después para la aparición crisis fue de **1.9 meses**.

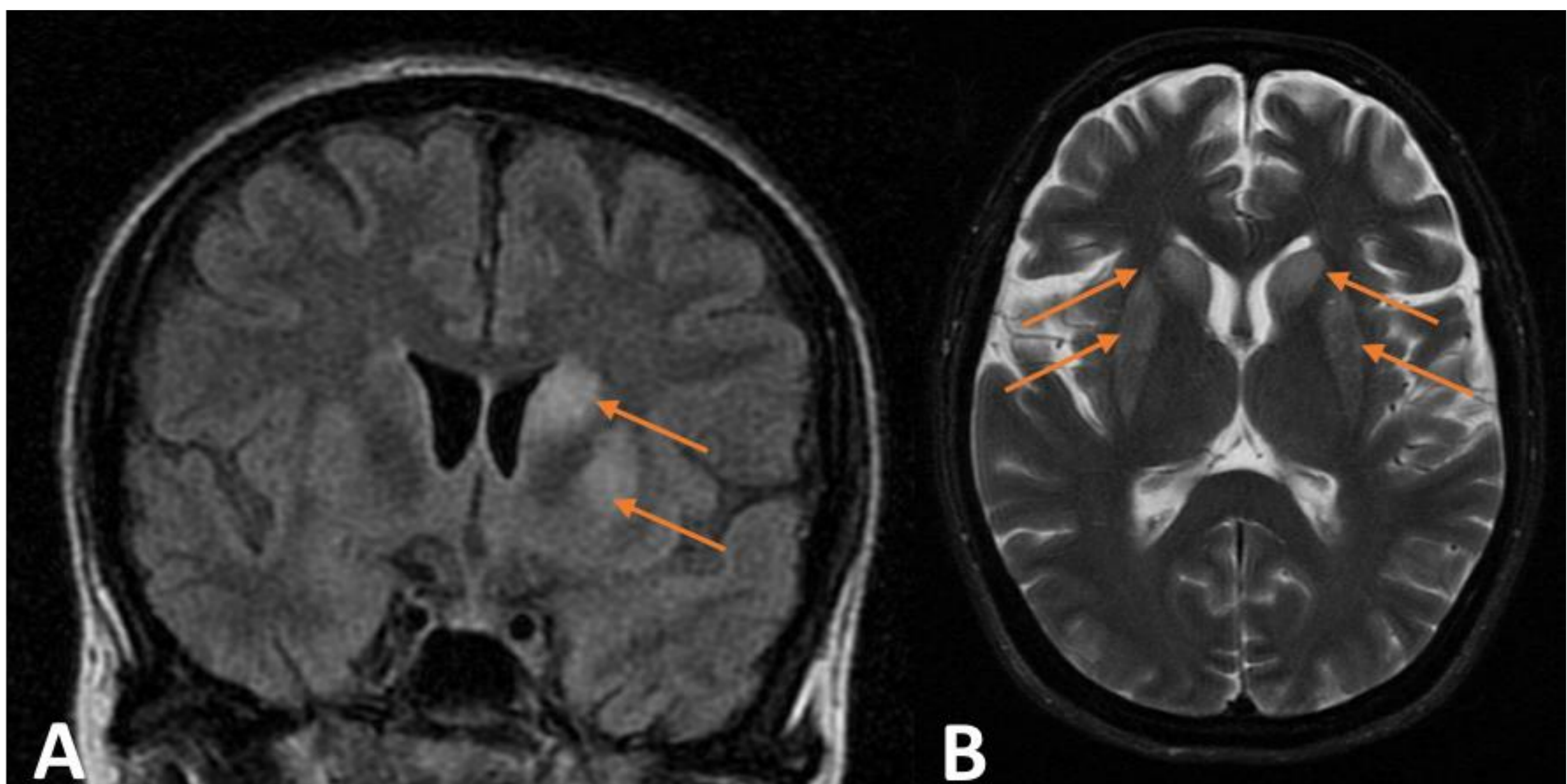


Fig. 6: Encefalopatía hipóxica isquémica difusa. Una mujer de 53 años con hipertensión pulmonar primaria se sometió a TP bilateral. Las figuras A (FLAIR coronal) y B (Axial T2) muestran: hiperintensidades simétricas bilaterales tanto en el caudado como en putamen.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

Tumores del SNC

- Dos pacientes presentaron tumores del SNC.
- Se descubrió un pequeño meningioma incidentalmente en un paciente varón.
- A una paciente joven se le diagnosticó de trastorno linfoproliferativo de células B con asiento orbitario (Fig. 7).
 - El diagnóstico hematológico fue de enfermedad linfoproliferativa asociada al virus de Epstein-Barr, dentro del grupo de enfermedad linfoproliferativa asociada a trasplante.
- El **tiempo medio** para neoplasia maligna del SNC fue de **3.1 meses**.

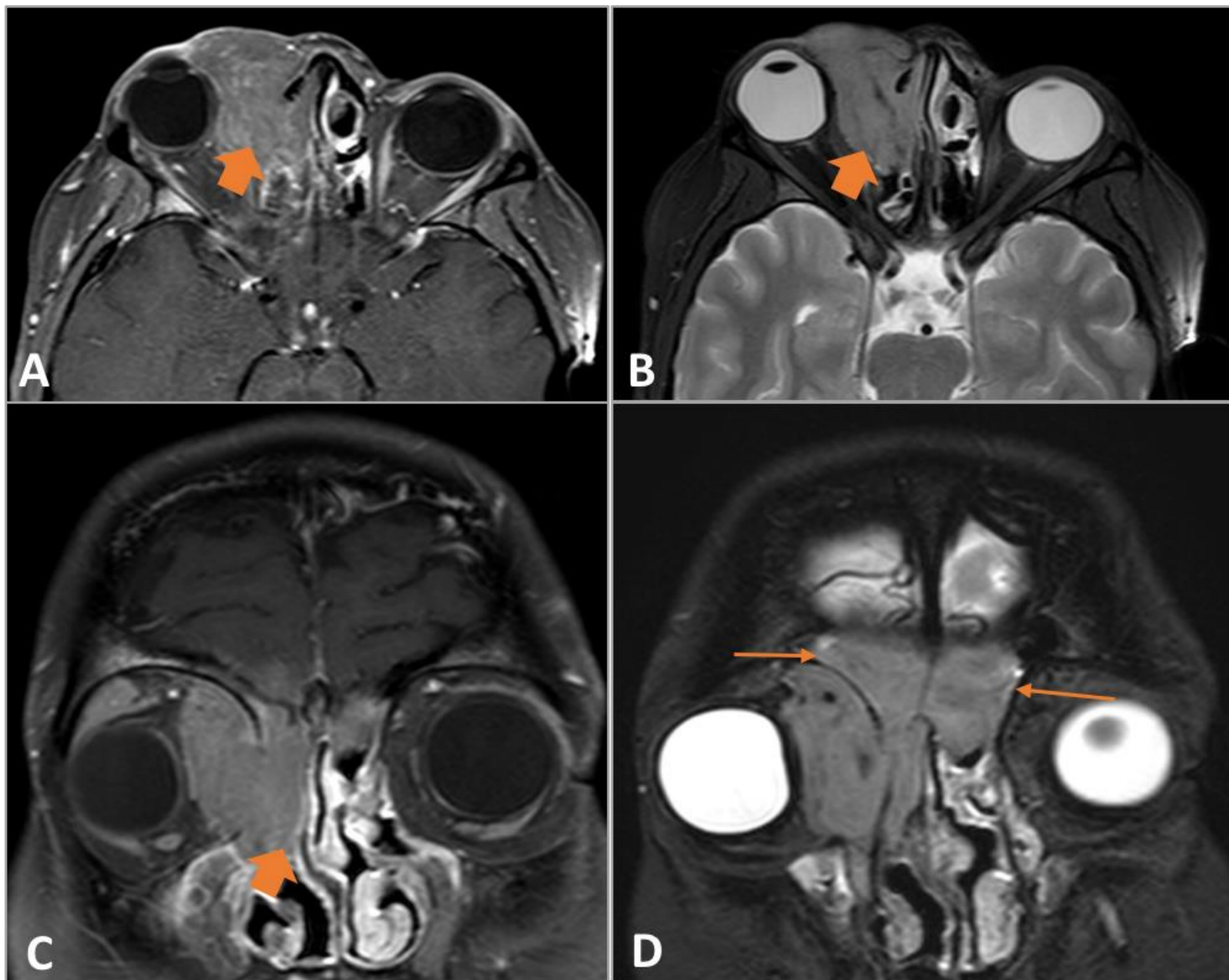


Fig. 7: Enfermedad linfoproliferativa de células B. Una mujer de 21 años con TP bilateral debido a fibrosis quística comenzó con exoftalmos derecho 5 meses después del trasplante. A (T1 axial con civ), B (T2 axial), C (T1 coronal con civ) y D (Stir coronal): Masa orbital derecha que desplaza el globo ocular (flecha gruesa en A y B) y alcanza la fosa nasal derecha (flecha gruesa en C) y los dos senos frontales (flechas delgadas en D). La masa es hiperintensa en secuencias T2, hipointensa en secuencias T1 y presenta un realce moderado e uniforme tras la administración de Gadolinio.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

INFECCIONES DEL SNC

- Se registró un único caso de infección del SNC.
- Una paciente con enfermedad criptocócica diseminada tenía estudios de imagen que confirmaban la afectación del SNC (Fig. 8).
- El **tiempo medio** en este caso fue de **2 meses**.

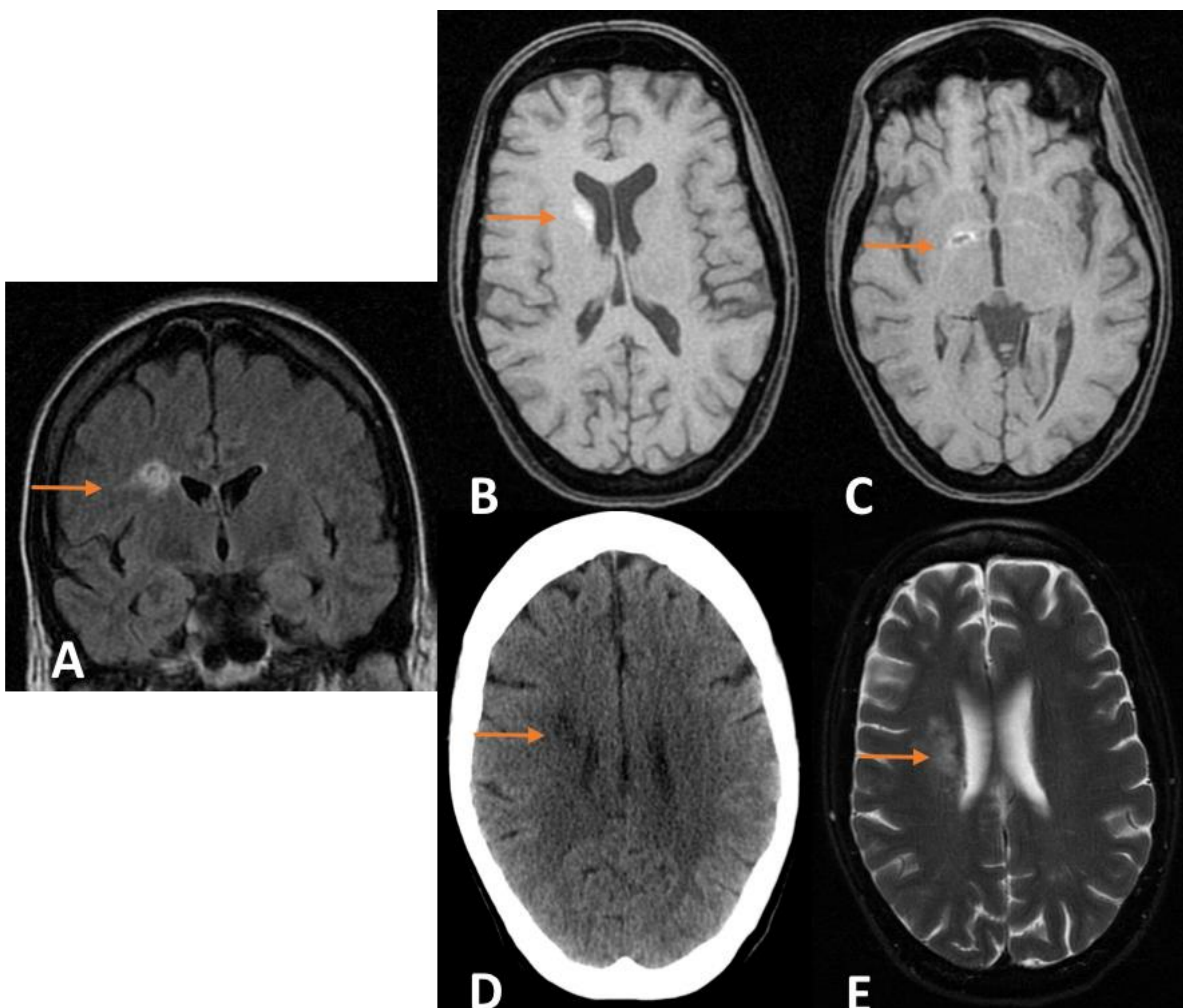


Fig. 8: Infección criptocócica del SNC. Una paciente de 41 años con hipertensión pulmonar primaria se sometió a TP bilateral. Se le diagnosticó de enfermedad criptocócica diseminada y se amplió con estudio de neuroimagen para descartar la afectación del SNC. A (FLAIR coronal), B y C (T1 axial), D (TC axial) y E (T2 axial): se observan tres pequeñas lesiones hiperintensas poliquísticas en la cabeza del núcleo caudado derecho, cápsula interna derecha y corona radiada derecha.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

OTROS

- La complicación neuromuscular más importantes fue la **polineuropatía grave del enfermo crítico**. Se registraron 20 pacientes, constituyendo la **segunda complicación neurológica más común** en nuestra cohorte. Algunos de estos pacientes estaban en tratamiento corticoesteroideo endovenoso y otros presentaron fallo orgánico múltiple y sepsis. Se registraron 2 casos con neuropatías por atrapamiento por maniobras de tracción y estiramiento (plexopatía braquial).
- Se registraron 8 casos de **cefalea** en los que los estudios de neuroimagen no revelaron ninguna anormalidad. Dos casos de cefalea intensa intensa constituyeron una manifestación temprana de neurotoxicidad debido al inhibidor de la calcineurina (Tacrolimus).
- Se encontraron 4 casos de **hematomas intracraneales postraumáticos**: 1 hematoma subdural, 1 hematoma epidural, 1 hemorragia intraparenquimatosa con hemorragia subaracnoidea e intraventricular asociada (Figura 9) y 1 hemorragia subaracnoidea.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

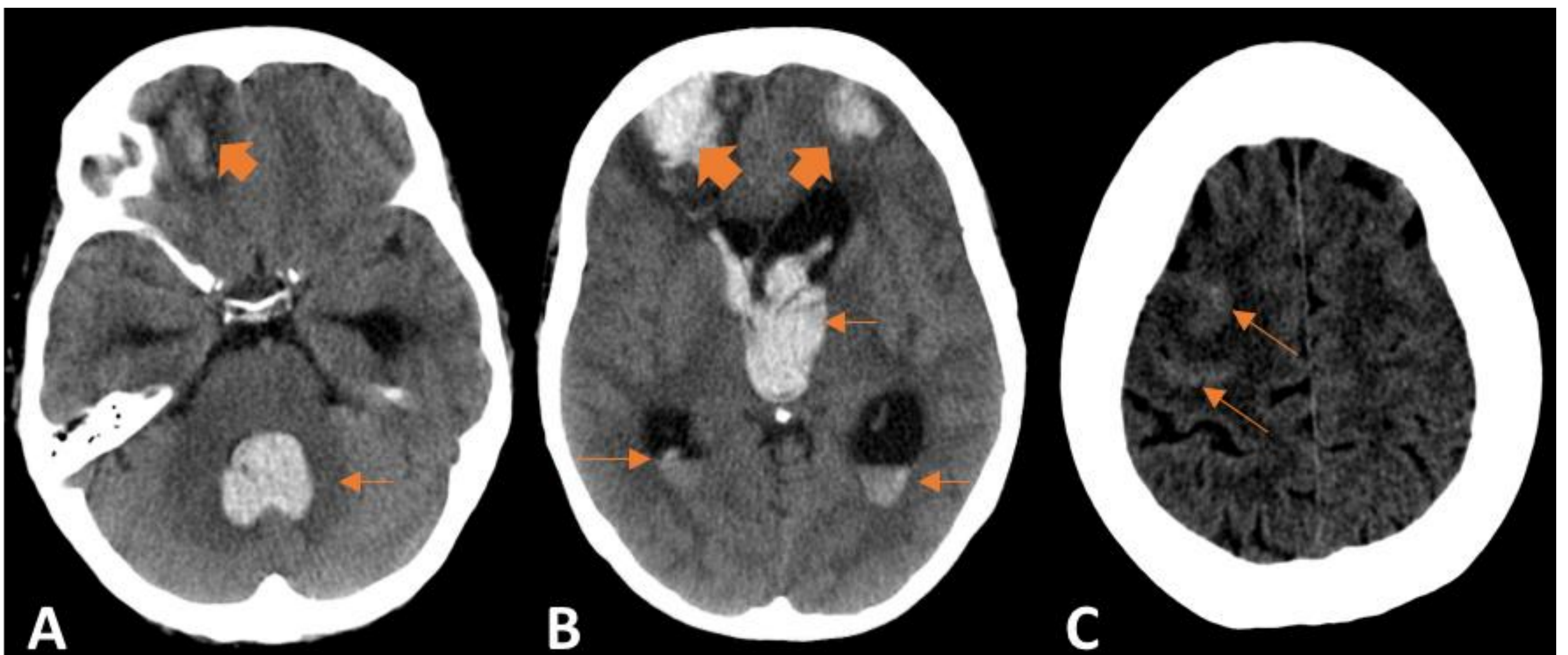


Fig. 9: Paciente de 66 años de edad con EPOC se realizó TP unilateral. Sufrió un TCE por caída un año después del trasplante. Las imágenes A, B y C (TC axial) muestran: hemorragia intraparenquimatosa bifrontal con extensión tetraventricular (con dilatación del sistema ventricular) y dos pequeños focos frontoparietales derechos de hemorragia subaracnoidea.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

CONCLUSIONES

- Obtuvimos un **elevado número de hallazgos por neuroimagen** en los pacientes sometidos a TP, con un **37.3% de estudios positivos**.
- En nuestra cohorte, la **frecuencia de eventos neurológicos clínicos** fue un **33.1%**, menor que en los estudios realizados previamente (2-4, 9). Esta diferencia podría tener relación con el tiempo de seguimiento. La recogida de datos se realizó en 2017, por lo que el tiempo de seguimiento en los pacientes sometidos a TP entre 2014-2016 no ha sido suficientemente largo (el tiempo de seguimiento de las series disponibles es de 10 años).
- La encefalopatía, la polineuropatía del enfermo crítico y los accidentes cerebro vasculares (ACVA), en este orden, han sido las complicaciones neurológicas más frecuentes.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

RESULTADOS

CONCLUSIONES

- **Nuestros hallazgos se correlacionan con aquellos publicados** en otras series de adultos.
 - Por ejemplo, en un estudio publicado en 2010 por Mateen et. al. se describieron la encefalopatía, los ACVA y las convulsiones como las complicaciones más frecuentes en el SNC.
- Los receptores del TP constituyen un grupo especialmente vulnerable que requiere de un **seguimiento estrecho**, en especial durante el **período post-trasplante precoz**.
- El tiempo medio hasta el desarrollo de la primera complicación neurológica en nuestra cohorte fue de 5,8 meses.
- La **RM ha demostrado ser la mejor herramienta diagnóstica**. En los casos de encefalopatía y convulsiones, las anomalías estructurales fueron detectadas con RM y pasaron desapercibidas en el TC.

Hallazgos de Neuroimagen en el paciente trasplantado de pulmón

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro español de trasplante de pulmón:
<http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20ANUAL%20RETP%202001-2015.pdf>
2. Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van de Beek D, Wijdicks EFM. Neurological Complications Following Adult Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 908-914.2.
3. Gamez J, Salvado M, Martinez-de La Ossa A, Deu M, Romero L, Roman A, Sacanell J, Laborda C, Rochera I, Nadal M, Carmona F, Santamarina E, Raguer N, Canela M, Solé J. Influence of early neurological complications on clinical outcome following lung transplant. *PloS One* 2017 Mar 16;12(3).
4. van de Beek D, Kremers W, Daly RC et al. Effect of neurologic complications on outcome after heart transplant. *Arch Neurol* 2008; 65: 226–231.4.
5. Zivković SA, Jumaa M, Barisić N, McCurry K. Neurologic complications following lung transplantation. *J Neurol Sci.* 2009; 280(1-2):90-3.
6. Senzolo M, Ferronato C, Burra P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009; 22(3):269-78.
7. Zivković S. Neuroimaging and neurologic complications after organ transplantation. *J Neuroimaging.* 2007; 17(2):110-23.
8. Dhar R, Human T. Central nervous system complications after transplantation. *Neurol Clin.* 2011; 29(4):943-72.
9. Goldstein LS, Haug MT, Perl J et al. Central nervous system complications after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1988; 17: 185–191.
10. Zivković SA, Abdel-Hamid H. Neurologic manifestations of transplant complications. *Neurol Clin.* 2010; 28(1):235-51.
11. United States Department of Health and Human Services. 2007 OPTN/SRTR Annual Report. www.ustransplant.org/annual_reports/current/113_surv-new_dh.htm