

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

ANÁLISE DE 30 CASOS CONSECUTIVOS

MARIA CECÍLIA DE VECINO*, GUIDO CANTISANI**, MARIA LÚCIA ZANOTELLI**,
CLÁUDIO AUGUSTO MARRONI**, AJÁCIO BANDEIRA M. BRANDÃO**, ÁLVARO P. CASSAL**,
ALEXANDRE DA SILVEIRA PERLA***, DANIEL MELECCHI DE OLIVEIRA FREITAS***

RESUMO – As complicações neurológicas em transplante hepático (TxH) são importante causa de morbimortalidade, pois as intercorrências podem resultar de fatores prévios ao TxH, de alterações trans-operatórias, de dificuldades com os imunossuppressores, coagulopatias e infecções do período pós-operatório. Nós analisamos, retrospectivamente, a cronologia, as causas e as frequências das alterações neurológicas de 30 pacientes adultos submetidos a TxH e constatamos que nossos resultados diferem ligeiramente dos apresentados em outras séries.

PALAVRAS-CHAVE: alterações neurológicas, transplante hepático.

Neurologic alterations in patients submitted to liver transplantation: analysis of 30 consecutive cases

ABSTRACT - Neurologic complications are important source of morbimortality, in liver transplantation. They result from previous factors, alterations during the surgical procedure, effects from immunosuppressor drugs, coagulopathy and infections. We analyzed, retrospectively, the chronology, causes, and frequencies of neurologic alterations in thirty adult patients submitted to liver transplantation, and our results differ slightly from those registered in other series.

KEY-WORDS: neurologic alterations, liver transplantation.

Alterações neurológicas em transplante hepático (TxH) são importante causa de morbimortalidade, podendo afetar de 13,2 a 90% dos pacientes, conforme as diferentes séries^{1,-3, 6-7, 9-11,14,18}, e ter origem central ou periférica. As intercorrências podem resultar de fatores prévios ao transplante como os relacionados ao alcoolismo, a infecção pelo vírus da hepatite C e a desnutrição, ou de alterações trans-operatórias e de dificuldades com imunossuppressores, que vão desde efeitos colaterais extra-piramidais até as infecções, coagulopatias e infecções do período pós-operatório^{2,3,6,8-12,15,17,18}.

Diminuição do nível de consciência é uma das alterações mais precoces e pode ser consequência de fatores tão variados quanto a hipoglicemia e doença cerebrovascular (DCV)^{2,3,6,7,9-11,15,17}. Convulsões afetam de 6 a 36 % dos pacientes e costumam ser únicas e tônico-clônicas generalizadas^{2,3,6,7-11,13-17}. As infecções ocorrem em 5 a 10 % dos pacientes e podem ser convencionais, no período mais precoce do transplante, ou oportunistas, e são de alta mortalidade^{1-3,6,9-11,15,17}. A cefaléia é uma queixa

Equipe de Transplante Hepático do Hospital São Francisco da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS); *Neurologista da Equipe; **Membro Equipe de Transplante Hepático do Hospital São Francisco da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS); ***Doutorando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Aceite: 20-janeiro-2000.

Dra. Maria Cecília de Vecino - Rua Dona Laura 354/401 - 90430-090 Porto Alegre RS - Brasil.
E-mail: vecino@conex.com.br

frequente que pode estar presente desde os primeiros momentos do pós-operatório, sendo, mais comumente, associada ao uso de drogas^{2,3,6-8,10,12}. Neuropatias e miopatias também podem se manifestar agudamente após o transplante^{2-7,12,17}.

O objetivo deste estudo foi determinar a frequência e os tipos de complicações neurológicas e suas causas em amostra de pacientes submetidos a transplante hepático ao longo dos seis meses posteriores ao procedimento.

MÉTODOS

Foram avaliados 30 pacientes consecutivos e heterogêneos quanto a patologia prévia que foram submetidos a TxH entre 1996 e 1998.

Os dados foram obtidos dos prontuários, a partir das avaliações neurológicas realizadas e do desfecho dos casos, e organizados cronologicamente. O primeiro mês foi avaliado semanalmente e os 5 meses seguintes como blocos de 4 semanas.

A frequência das alterações neurológicas foi determinada para cada um destes períodos, assim como sua etiologia.

A análise estatística foi realizada com medidas de tendência central e dispersão e o teste de Kruskal-Wallis, utilizando o programa estatístico EPI-6 (EPI-INFO).

RESULTADOS

Observamos predomínio de pacientes com idades entre a quarta e quinta décadas e de homens numa proporção próxima de 3:1 (Tabela 1). As indicações para a realização de transplante hepático estão relacionadas na Tabela 2. Na Tabela 3, são apresentadas as médias de idades dos pacientes, divididos por grupos segundo indicação de TxH, entre as quais encontramos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,005$). O grupo mais velho era constituído de pacientes com cirrose alcoólica, o mais jovem era o paciente com cirrose biliar primária. As alterações neurológicas, sua provável causa e sua frequência no grupo estão na Tabela 4.

Tabela 1. Distribuição da amostra por idade e sexo.

	n	%	Média de idade	DP
Masculino	22	73,33	50,545	9,405
Feminino	8	26,67	41,000	17,517
Total	30	100	48,000	12,510

Tabela 2. Causas das indicações para realização de transplante hepático.

Etiologia	Número de Pacientes	%
Cirrose vírus C	16	53,3
Cirrose vírus C+ álcool	6	20
Cirrose vírus B	3	10
Cirrose alcoólica	3	10
Cirrose biliar primária	1	3,3
Cirrose vírus C+ hemocromatose	1	3,3
Total	30	100

Tabela 3. Médias de idades dos diferentes grupos segundo a causa de indicação de transplante.

Etiologia	Média de idade	Desvio Padrão
Cirrose vírus C	52,13	8,29
Cirrose vírus B+ álcool	23,00	4,58
Cirrose alcoólica	57,33	1,16
Cirrose biliar primária	18,00	0,00
Cirrose vírus C+ álcool	48,33	3,88
Cirrose vírus C+ hemocromatose	57,00	0,00
Total	48,00	12,51

Tabela 4. Distribuição das alterações neurológicas Pós-TxH ao longo do tempo.

Tempo (dias)	Alteração	Causas	n	(%)	
1° - 7°	Diminuição do nível de consciência	Alteração metabólica e hidroeletrólítica	30	1 (3,3)	
	Mononeuropatia Múltipla	Vírus C		1 (3,3)	
8° - 14°	Diminuição do nível de consciência	Alterações metabólicas relacionada ao DM	30	1 (3,3)	
	Convulsões	Alterações metabólicas e hidroeletrólíticas		1 (3,3)	
	Cefaléia	Ciclosporina		1 (3,3)	
15° - 21°	Óbito	DCV hemorrágica	01	1 (3,3)	
	Cefaléia	Ciclosporina e HAS		29	2 (6,9)
	Déficit motor	DCV hemorrágica		1 (3,3)	
22° - 30°	Cefaléia	Ciclosporina e HAS	29	2 (6,9)	
	Diminuição do nível de consciência	Uremia		1 (3,5)	
	Déficit motor	HAS e DCV isquêmica		1 (3,5)	
60 °	Cefaléia	Ciclosporina e HAS	29	4 (13,8)	
	Diminuição do nível de consciência	Infecção sistêmica		4 (13,8)	
	Déficit motor	HAS e DCV isquêmica		3 (10,4)	
	Polineuropatia	DM e Ciclosporina (?)		1 (3,5)	
90 °	Cefaléia	Ciclosporina e HAS	29	4 (13,8)	
	Diminuição do nível de consciência	Sepsis, infecção por CMV, DM		2 (7,1)	
	Polineuropatia	DM		1 (3,5)	
120 °	Óbito	DCV hemorrágica	01	1 (3,5)	
	Cefaléia	Ciclosporina e HAS		28	5 (17,9)
	Diminuição do nível de consciência	Infecção por CMV		1 (3,6)	
180 dias	Polineuropatia	Vírus C	28	1 (3,6)	
	Sem alterações			100	

DM, diabetes mérito; DCV, doença cérebro-vascular; HAS, hipertensão arterial sistêmica, CMV, citomegalovírus.

DISCUSSÃO

Comparando com os dados dos 100 primeiros TxH da Mayo Clinic e de Guarino e col.^{1,2}, a média de idade dos nossos pacientes foi mais elevada; observou-se também predomínio importante de homens, numa proporção aproximada de 3:1.

Quanto às etiologias que levaram a indicação do transplante hepático, nossos números também diferem da literatura, mas existem diferenças de nomenclatura que dificultam uma comparação mais precisa. Encontramos um caso de hepatite fulminante, 3,3% contra 4,3%², 6%³ e 9,6%¹; cirrose biliar primária também foi vista em um caso (3,3%), sendo que na literatura se observam frequências bem mais elevadas como 7,5 %³, 14,8 %² e 24,1 %¹. As cirroses alcoólicas, exclusivamente, foram mais frequentes em nossa amostra, em que encontramos 10% dos casos; entretanto, em estudos prévios há variações de 6 %² a 8,5 %³. Cirroses por hepatites crônicas por vírus foram responsáveis pela indicação de transplante em 29%¹ e 45 %¹ dos casos relatados em literatura. Em nosso estudo, esta frequência foi mais elevada, pois somente os pacientes portadores de vírus C perfizeram 56,5% do total da amostra e portadores de vírus B, 10 %. A associação de álcool com vírus C também se mostrou importante como fator de morbidade, constituindo 20% dos casos.

Cronologicamente, reafirmamos a literatura no que se refere às alterações neurológicas, pois a maior parte das complicações neurológicas ocorreram no primeiro mês pós-transplante, chegando a quase 50%, frequência que decresce progressivamente com o passar do tempo², como se observa na Tabela 3.

A evolução clínica pós-transplante hepático é dividida em três fases principais e distintas. Inicialmente ocorre a resolução da encefalopatia, que é simultânea às alterações diretamente relacionadas ao procedimento cirúrgico. Na sequência surgem as complicações associadas à imunossupressão.

Na primeira semana, a persistência da diminuição do nível de consciência após a metabolização dos anestésicos foi atribuída a importantes alterações metabólicas e hidro-eletrolíticas. Com a correção do distúrbio, houve normalização das condições neurológicas. Por outro lado, um caso de mononeuropatia múltipla, prévia ao TxH, afetando principalmente o membro inferior direito distalmente, atribuída à infecção pelo vírus C associada a crioglobulinemia, mostrou-se inalterado. Estes quadros são pouco referidos na literatura⁴⁻⁶.

Na segunda semana, o caso em que ocorreu diminuição do nível de consciência foi relacionado a alterações metabólicas e hidro-eletrolíticas do diabete mérito (DM) e a agudização do quadro foi relacionada ao uso de cortisona, fundamentalmente. O controle da glicemia é tarefa complexa neste período, pois também há risco de hipoglicemia, situação potencialmente grave para o sistema nervoso central (SNC). Com a melhora das condições clínicas, os pacientes começaram a referir cefaléia, cuja etiologia, durante esta fase, deve ser atribuída às drogas utilizadas, especialmente à ciclosporina^{1-4,7-10}. O óbito devido a hemorragia intraparenquimatosa associada a coagulopatia, foi precoce quando comparado aos dados da literatura que o descrevem no final do primeiro mês pós-transplante^{7,10-12}.

Durante a terceira semana, a cefaléia tornou-se mais frequente e associada ao uso de ciclosporina e à hipertensão arterial sistêmica (HAS), igualmente atribuída à droga^{3,4,7,10}. Neste período, os acidentes vasculares encefálicos estavam associados a coagulopatias e, evolutivamente, o aumento de sua frequência em relação à semana anterior é compatível com os dados observados em outras séries^{10,11}.

Na quarta semana pós-transplante, a frequência e a etiologia da cefaléia e da hipertensão continuaram as mesmas do período imediatamente anterior. Considerando a frequência de 10 a 27% nos casos de alterações relacionadas ao uso de ciclosporina relatados na literatura, encontramos números bastante inferiores, tanto na 3ª, quanto na 4ª semana,^{1,3-5,8-10}. Em relação à cefaléia, este fato pode ser atribuído a sub-registro por provável falta de questionamento específico sobre o sintoma.

Nesta última semana, do primeiro mês pós-transplante, observamos o primeiro caso de DCV isquêmica que foi atribuída à HAS. Contrariamente ao que é relatado na bibliografia, este episódio isquêmico não ocorreu no trans ou no pós-operatório imediato, quando a hipoperfusão costuma ser a etiologia mais frequente^{11,12} e, nessa circunstância, também não foi encontrada infecção por *Aspergillus sp*, que pode desencadear doença isquêmica por oclusão vascular^{7,11,12}.

No segundo mês, a cefaléia foi uma queixa ainda mais frequente, sendo sua etiologia novamente atribuída à ciclosporina. Foi nesta fase que encontramos o primeiro caso de alteração do nível de consciência associada a infecção sistêmica. As infecções são mais frequentes nos primeiros meses pós-transplante e, neste período, são, como em nossa casuística, causadas por bactérias convencionais, mas principalmente por germes oportunistas^{2,3,9,10,17}. A frequência relatada na literatura varia entre 5 a 10% dos casos e a nossa foi de 13, 8%^{2,3,7,9,10}. Também ocorreram casos de acidente vascular cerebral isquêmico que foram atribuídos, novamente, à HAS. O paciente que já havia apresentado problemas por DM, apresentou quadro de polineuropatia compatível com o que pode ocorrer nesta patologia, mas não se pode excluir sua associação com o uso da ciclosporina^{3-5,13}.

No terceiro mês, a frequência da queixa de cefaléia aumentou ainda mais, chegando a 14,3%, sendo sua causa atribuída aos mesmos fatores anteriores. Diminuição do nível de consciência ocorrido neste período foi associada a infecção. Um caso de sepsis de origem pulmonar ocorreu no paciente diabético. Contudo, conforme relatos prévios, é a partir deste período que começam a surgir as infecções por germes oportunistas. Um dos casos de infecção no SNC de nossa série foi atribuído ao citomegalovírus. Estes casos raramente são relatados pela dificuldade de identificação deste patógeno no líquido^{3,6,9,10}. O paciente com polineuropatia atribuída ao DM persistiu sintomático. O segundo óbito ocorreu neste mês e foi consequência de DCV hemorrágica. Este quadro foi tardio em relação aos dados da literatura, não podendo ser atribuído à coagulopatia, HAS, ou infecção,^{7,10-12}. Infelizmente, este caso não foi submetido a necrópsia.

No quarto mês, observamos aumento de 3,6 % na frequência da queixa de cefaléia. Embora também atribuível ao uso de ciclosporina e à HAS, as características relatadas levantaram a hipótese de tratar-se de quadros compatíveis com cefaléia do tipo tensional. O caso de diminuição do nível de consciência foi a sequência de um dos relatados no 3º mês atribuído à infecção por citomegalovírus. Durante esta fase, surgiu outro caso de neuropatia, sendo esta atribuída ao vírus C por ser uma mononeuropatia.

Durante o quinto mês pós-transplante, observamos importante queda na ocorrência das alterações neurológicas. Cefaléia, embora persistente como queixa, diminui a frequência em cerca de 10 %. O primeiro caso de crise convulsiva ocorreu nesta fase. Comparando com os dados de estudos anteriores, nossa frequência difere de modo importante da literatura, pois convulsões costumam ser muito frequentes e precoces¹. O paciente apresentou crise única, devida a infecção por criptococo que costuma ocorrer no período de auge da imunossupressão^{3,4,8-10,19,20,21,26}.

A não ocorrência de complicações neurológicas no sexto mês pós-TxH é compatível com o descrito na literatura^{4,10-12}.

De modo geral, embora evolutivamente nossa amostra tenha apresentado poucas diferenças em relação a outras séries, consideramos importante ressaltar a alta frequência de cefaléia e de DCV e a muito baixa ocorrência de crises convulsivas. É possível que a faixa etária dos nossos casos tenha influenciado os resultados da casuística.

CONCLUSÃO

Entre os objetivos da realização de um transplante hepático estão a sobrevivência e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Encefalopatias, neuropatias e, embora mais raramente, acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos costumam trazer morbidade importante no período pré-operatório

e o procedimento deveria, dentro do possível, trazer a resolução destes problemas. Contudo, sabemos que não ocorre uma transição simples para o período posterior ao transplante e que novas dificuldades costumam se sobrepôr. Aos neurologistas que acompanham estes doentes, cabe conhecer a dinâmica das alterações neurológicas pré e pós-transplante hepático para que um procedimento de grande investimento como este não seja perdido. Este estudo foi realizado para contribuir com a experiência de um grupo brasileiro que vem aprendendo uma “neurologia de transplantes hepáticos”. Mostramos que a doença evolui de modo semelhante, mas que pode ser influenciada pelos diferentes motivos de indicação, pela precocidade do diagnóstico e pela rápida resolução com a realização do procedimento cirúrgico, pois existe importante influência da faixa etária e das condições clínicas prévias para uma boa evolução posterior.

REFERÊNCIAS

1. Krom RAF, Wiesner RH, Retke SR, et al. The first 100 liver transplantation of the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:84-94.
2. Guarino M, Stracciari A, Pazzaglia P, et al. Neurological complications of liver transplantation. *J Neurol* 1996;243:137-142.
3. Pujol A. Complicaciones neurológicas del transplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 1992;15:157-159.
4. Apartis E, Leger JM, Musset L, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996;60:661-666.
5. David WS, Peine C, Schlesinger P, Smith SA. Nonsystemic vasculitic mononeuropathy multiplex cryoglobulinaemia, and hepatitis C. *Muscle Nerve* 1996;19:1596-1602.
6. Bronster DJ, Emre S, Mor E, et al. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mount Sinai J Med*, 1994;61:63-69.
7. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Broughan TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992;31:644-649.
8. Wijdicks EFM, Wiesner RH, Krom RAF. Neurotoxicity in liver transplantation recipients with cyclosporine immunosuppression. *Neurology* 1995;45:1962-1964
9. Singh N, Yu VL, Grayowski T. Central nervous system lesions in adults liver transplant recipients: clinical review with implications for management. *Medicine* 1994;73:110-118.
10. Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1997;42:1666-1674.
11. Estol CJ, Pessin MS, Martinez AJ. Cerebrovascular complications after orthotopic liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1991;41:815-819.
12. Hockerstedt K, Kajaste S, Muuronen A, Raininko R, Seppalainen AM, Hillbom M. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol* 1992;16:31-37.
13. Wijdicks EFM, Plevak DJ, Wiesner RH, Steers JL. Causes and outcome of seizures in liver transplant recipients. *Neurology* 1996;47:1523-1525.
14. Wszolek ZK, Steg RE. Seizures after orthotopic liver transplantation. *Seizure* 1997;6:31-39.
15. Adams DH, Gunson B, Honigsberger et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987;1:949-951.
16. Estol CJ, Lopes O, Brenner RP, Martinez AJ. Seizure after liver transplantation: a clinicopathologic study. *Neurology* 1989;39:1297-1301.
17. Wood RP, Shaw BW Jr, Starlz TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis*, 1985;5:377-384.
18. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, et al. Age and liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:500-506.