



## OBSERVACIÓN CLÍNICA

# Encefalopatía hepática crónica en paciente con cirrosis biliar primaria

Eduardo Durán-Ferreras<sup>a,\*</sup>, Fernando Díaz-Narváez<sup>b</sup> y Miguel Raffo-Márquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Neurología, Hospital Infanta Elena, Huelva, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Elena, Huelva, España

Recibido el 26 de diciembre de 2010; aceptado el 12 de marzo de 2011

### PALABRAS CLAVE

Encefalopatía hepática crónica;  
Cirrosis biliar primaria;  
Enfermedad de Wilson;  
Resonancia magnética

### KEYWORDS

Chronic hepatic encephalopathy;  
Primary biliary cirrhosis;  
Wilson's disease;  
Magnetic resonance imaging

**Resumen** La encefalopatía hepática crónica o persistente es una complicación que aparece en el 1% de los pacientes con hepatopatía crónica. Presentamos un nuevo caso en una paciente afectada de cirrosis biliar primaria.

Mujer de 69 años con cirrosis biliar primaria en estadio IV. Consulta por cuadro progresivo de 6 meses de evolución de fallos mnésicos, temblor y cierta torpeza para caminar. La exploración reveló un tinte subictérico, amnesia reciente, temblor fino distal en miembros superiores bilateral e hiperreflexia generalizada con aumento del área reflexógena.

El hemograma mostró discreta pancitopenia, hipertransaminasemia, patrón de colestasis, alargamiento del tiempo de tromboplastina e hipocolinesterasemia. Tras descartar la enfermedad de Wilson se practicó una resonancia magnética craneal en secuencia T1 que mostró hiperintensidad en globo pálido bilateral, que junto a la clínica son compatibles con el diagnóstico.

Las hepatopatías crónicas pueden ocasionar una encefalopatía hepática crónica. Los especialistas en digestivo deben conocer esta entidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Chronic hepatic encephalopathy in a patient with primary biliary cirrhosis

**Abstract** Chronic or persistent hepatic encephalopathy is a complication that develops in 1% of patients with chronic liver disease. We report a new case of this complication in a patient with primary biliary cirrhosis.

A 69-year-old woman with stage IV primary biliary cirrhosis presented with a 6-month history of progressive memory deficits, tremors and somewhat clumsy gait. Examination revealed sub-jaundiced skin tone, short-term memory deficits, fine distal bilateral tremor in the upper extremities and generalized hyperreflexia with spread of the reflexogenic zone.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduardoduranferreras@gmail.com](mailto:eduardoduranferreras@gmail.com) (E. Durán-Ferreras).

The hemogram showed mild pancytopenia, hypertransaminasemia, cholestatic pattern, lengthened thromboplastin time and hypocholinesterasemia. Wilson's disease was excluded and a cranial magnetic resonance imaging scan showed a *bilateral* hyperintense globus pallidus on T1-weighted sequences, which, together with the symptoms, were compatible with the diagnosis.

Chronic liver diseases may cause chronic hepatic encephalopathy. Gastroenterologists should be familiar with this entity.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La degeneración hepatolenticular no wilsoniana, hepatocerebral adquirida o como más comúnmente se denomina encefalopatía hepática crónica o persistente (EHC), es una de las posibles aunque poco frecuentes complicaciones neurológicas que pueden desarrollarse en el transcurso de una hepatopatía crónica. Consiste en la aparición de síntomas neurológicos de semiología variable junto con una alteración radiológica característica<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con cirrosis biliar primaria (CBP) que desarrolló un cuadro clínico compatible con EHC y revisamos la literatura médica.

## Caso clínico

Mujer de 69 años de edad que presentaba como antecedentes CBP estadio IV, osteoporosis, fracturas vertebrales y hernia de hiato. Realizaba tratamiento con fosamax, omeprazol, ursobilane, atorvastatina, calcio, atarax, colestiramina, adiro, duphalac, hierro y rifaximina.

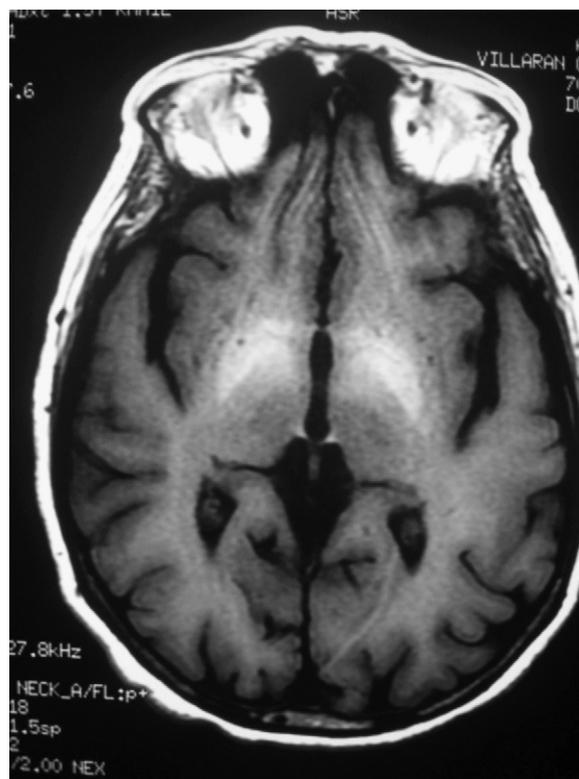
Consultó por un cuadro progresivo de unos 6 meses de evolución de fallos mnésicos, temblor y cierta torpeza para caminar. La exploración física fue normal salvo por tinte subictérico y algunas sibilancias aisladas. No existía hepatomegalia. En cuanto a la exploración neurológica se encontraba bien cognitivamente con un Minimental de 26/30 a expensas de fallos en la memoria reciente. Pares craneales normales. No existía rigidez, acinesia, alteraciones de los reflejos posturales, aunque sí un discreto temblor fino distal en miembros superiores bilateral y simétrico. La marcha era cautelosa sin clara disminución de braceo y se detectó una hiperreflexia generalizada con aumento del área reflexógena. No existía polinictismo, clonus, dismetría, adiodococinesia ni tampoco déficit motor o sensitivo. Los reflejos plantares fueron flexores.

En cuanto a las pruebas complementarias, el hemograma presentaba una discreta pancitopenia (3.550 leucocitos/ $\mu$ l, 116.000 plaquetas/ $\mu$ l y 3,75 millones de hematíes/ $\mu$ l). El estudio de coagulación mostró un tiempo de protrombina normal estando el de tromboplastina en 48,2s (28-42). En la bioquímica destacaban datos de hepatopatía con una bilirrubina total de 1,72 mg/dl (0-1,10), bilirrubina directa 1,15 mg/dl (0-0,30), elevación de las transaminasas con aspartato aminotransferasa en 262 u/l (13-35), alanino aminotransferasa 128 u/l (7-35), fosfatasa alcalina 146 u/l (35-104), gammaglutamil transpeptidasa 87 u/l (5-36), colinesterasa 3.006 u/l (5.400-13.200). Los niveles séricos de manganeso, cobre y ceruloplasmina séricos eran normales y los de amoniaco en 130 mcg/dl (0-75). El perfil lipídico y

tiroideo, los parámetros de función renal y los iones eran normales. El estudio oftalmológico mediante lámpara de hendidura descartó la presencia de anillo de Kayser Fleischer. Una resonancia magnética (RM) craneal (fig. 1) mostró hiperintensidad en T1 a nivel de ganglios basales y mesencéfalo, lo que junto con el cuadro clínico nos hizo sospechar una EHC. Se practicó un electroencefalograma (EEG) que mostró actividad fundamental enlentecida y desorganizada. No se pautó ningún tratamiento específico.

## Discusión

Dos años más tarde de la descripción en 1912 de la degeneración hepatolenticular familiar por Wilson<sup>2</sup>, Van Woerkon publicó la forma no familiar de dicha afección<sup>3</sup>. Posteriormente, aunque algunos trabajos habían revisado las manifestaciones neuropsiquiátricas de los pacientes con hepatopatías crónicas, los autores que más luz arrojaron



**Figura 1** Imagen axial de resonancia magnética craneal en secuencia T1 que muestra hiperintensidad a nivel de los globos pálidos.

al conocimiento del tema desde el punto de vista clínico, bioquímico y patológico fueron Victor et al en 1965. Concluyeron tras el estudio de 27 pacientes que existía un síndrome clinicopatológico neurológico irreversible caracterizado por disfunción cognitiva y alteraciones motoras que se asociaba a hepatopatías crónicas con comunicaciones o colaterales portosistémicas<sup>4</sup>.

Es un proceso infrecuente (afecta al 1% aproximadamente de los cirróticos, aunque se considera un proceso infradiagnosticado, probablemente debido a lo heterogéneo de su presentación clínica) consistente en la aparición, en pacientes con hepatopatía crónica, de síntomas neurológicos. Se trata de la forma crónica de la encefalopatía hepática (de ahí su nombre de EHC), además de la menos habitual y la de peor pronóstico. El hallazgo radiológico característico es la aparición de hiperintensidad en los ganglios basales (GGBB) en las secuencias T1 de la RM<sup>1,5,6</sup>.

La EHC aparece en ambos sexos y habitualmente en adultos, aunque existe algún caso pediátrico descrito<sup>7</sup>. La latencia entre el diagnóstico de la hepatopatía y la aparición del cuadro neurológico es muy variable, probablemente porque el factor clave no es la hepatopatía en sí, sino la existencia de colaterales portosistémicas, hallazgo constante en todos los casos<sup>1</sup>. Esto fue constatado por primera vez en 1957 por Baltzan et al<sup>8</sup>. La causa de dichas colaterales es casi siempre hepática, si bien a veces no hay hepatopatía y sí las referidas comunicaciones portosistémicas como en el caso de la trombosis de la vena porta<sup>9</sup>. En los casos de hepatopatía la etiología de la misma es variable (alcohólica, viral, tóxica, criptogénica, metastásica, hemocromatosis, por *Schistosoma*)<sup>1,10</sup>. La CBP es una etiología infrecuente de EHC, habiendo encontrado en la literatura médica únicamente 2 casos con esta etiología<sup>11,12</sup>. Probablemente esto se debe a que, comparado con otras hepatopatías crónicas, esta es menos frecuente.

En cuanto a la fisiopatología, no es totalmente conocida aunque hay algunos aspectos a destacar. Por un lado estaría la implicación del manganeso, pues dicho metal se excreta por vía biliar y en caso de disfunción hepática pueden aumentar sus concentraciones séricas (algo que no siempre ocurre, como en nuestra paciente) y depositarse a nivel cerebral en los GGBB por los que tiene afinidad<sup>13,14</sup>. Hay que señalar que no existe correlación entre los niveles plasmáticos de dicho metal y su depósito intracerebral<sup>12</sup>. Sin embargo, sí la hay entre los valores séricos y la hiperseñal en la secuencia T1 de la RM. Y esta se ha demostrado en un estudio necrópsico que se correlaciona con las concentraciones de dicho metal en los GGBB<sup>15</sup>. En dichos núcleos de la base es neurotóxico pudiendo inducir estrés oxidativo, daño excitotóxico mediado por glutamato con edema de células gliales e interferir la transmisión dopaminérgica alterando los receptores D2 post-sinápticos, lo que podría explicar la escasa respuesta en la EHC a los fármacos dopaminomiméticos<sup>1,16</sup>. El manganeso es una sustancia paramagnética que acorta lo suficiente el tiempo de relajación T1 para producir hiperintensidad en T1<sup>17</sup>, lo que explica la característica alteración radiológica en estos pacientes. Y en estudios patológicos en pacientes cirróticos con la lesión en RM descrita, se ha demostrado el depósito de manganeso a nivel palidal<sup>18</sup>. El grado de hiperseñal en la RM se ha correlacionado con el grado de disfunción hepática y el de encefalopatía<sup>15</sup>. Sin embargo, se ha postulado que dicho aumento de señal

también podría deberse a otras alteraciones y no al depósito de manganeso<sup>19</sup>, como la acumulación intracelular de macromoléculas debido a un fallo energético<sup>20</sup>.

Otro factor implicado en la fisiopatología de la EHC, ya comentado antes, sería la existencia de comunicación portosistémica<sup>1</sup> pues favorece la presencia de hiperamonemia (que sí presentaba nuestra paciente). Esto contribuye a la patogenia de la EHC por 2 vías. Por un lado, parece provocar en los núcleos de la base un aumento de la actividad inhibitoria y una depleción dopaminérgica. A esto hay que añadir que la enzima que neutraliza el amonio, la glutamina sintetasa, precisa del manganeso como cofactor, lo que podría explicar el depósito de este metal pesado en dichos núcleos<sup>21,22</sup>.

En 1991 se describió la alteración radiológica característica de este proceso: a hiperintensidad en T1 a nivel de ganglios basales (sobre todo en el globo pálido) aunque también puede aparecer en mesencéfalo, cerebelo e incluso sustancia blanca subcortical<sup>20</sup>. Este aumento de señal comentada no es exclusiva de esta afección pudiendo aparecer en muchas otras situaciones como la enfermedad de Wilson, o lesiones con componente hemorrágico, proteico, lipídico, cálcico o de melanina, entre otros<sup>23</sup>. Por tanto la EHC no se diagnostica ante la aparición de dichas lesiones, pues estas no son indicativas de encefalopatía sino de comunicación portosistémica. Sin embargo, parece bastante específico de que el origen sea hepático si las lesiones son simétricas y solo visibles en T1 y no en T2 como en nuestro caso. Además no debe olvidarse que en pacientes con hepatopatía crónica y sin signos ni síntomas neurológicos puede aparecer la misma alteración radiológica<sup>24</sup>. La etiología de la hepatopatía es independiente de la aparición de dichas lesiones, que como los síntomas están más relacionados con el grado de comunicaciones portosistémicas que con la propia encefalopatía<sup>1</sup>. Sin embargo, parece que los pacientes con sintomatología neurológica presentan mayor afectación de los ganglios basales y de otras estructuras comparada con la neuroimagen de pacientes sin sintomatología cerebral<sup>1,25</sup>. Debe recordarse que las lesiones pueden aparecer en fases subclínicas anticipando la existencia de síntomas neurológicos<sup>26</sup>. El grado de hiperseñal se correlaciona no sólo con el grado de disfunción hepática, sino también con la gravedad de la encefalopatía<sup>20</sup>.

En cuanto a la presentación clínica, el inicio suele ser insidioso con una progresión inicial lenta que después tiende a estabilizarse. Los síntomas neurológicos pueden aparecer a los pocos años de la hepatopatía crónica o varios lustros más tarde<sup>1</sup>. No es raro, aunque no ocurría en nuestro caso, que no existan antecedentes de encefalopatía hepática aguda<sup>5</sup>.

El cuadro neurológico oscila entre formas oligosintomáticas (como en nuestro caso) y síntomas motores (disartria, temblor, bradicinesia, coreoatetosis, mioclonías, ataxia, signos piramidales o datos de mielopatía), pasando por deterioro cognitivo, manifestaciones cerebelosas u otras<sup>26</sup>. En la descripción original, el cuadro clínico fue caracterizado por temblor, rigidez e inestabilidad<sup>3</sup>. Para algunos autores la alteración motora más característica es la existencia de discinesias craneales<sup>27</sup>, aunque el trastorno de movimiento más frecuentemente encontrado es el temblor intencional y postural, siendo raro el de reposo, y en segundo lugar los movimientos coreicos. El *flapping* aparece en los casos de encefalopatía hepática aguda<sup>4</sup>. En esta forma los síntomas

se autolimitan en el tiempo, sin embargo en la EHC los síntomas extrapiramidales y las alteraciones de las funciones superiores permanecen en el tiempo. En cualquier caso, de forma global el cuadro clínico es independiente de la etiología de la hepatopatía<sup>1,4</sup>. Al parecer existe una correlación entre la zona del cerebro donde se produce la mayor hiperintensidad en la secuencia T1 de la RM y la semiología clínica (síntomas extrapiramidales-GGBB, deterioro cognitivo-sustancia blanca subcortical, etc.)<sup>1</sup>. Los 2 casos que hemos encontrado en la literatura médica de EHC secundaria a CBP presentaron clínica cerebelosa y discinesias orofaciales, respectivamente<sup>11,12</sup>.

Desde el punto de vista histológico, en la EHC, independientemente de la etiología, aparecen astrocitos tipo II de Alzheimer en los ganglios basales<sup>4,11,12</sup>. La lentificación de la actividad eléctrica cerebral que presentaba nuestra enferma y otros<sup>26</sup> con esta afección es prueba del cuadro encefalopático que sufren estos pacientes.

La enfermedad de Wilson es la principal entidad a incluir en el diagnóstico diferencial, pues es un proceso potencialmente reversible y tanto la clínica como los hallazgos de neuroimagen son superponibles<sup>28</sup>. En nuestra paciente la normalidad del cobre y la ceruloplasmina séricos, así como la ausencia de anillo de Kayser Fleischer, permiten descartarla.

En cuanto al tratamiento, no hay ninguno específico. Se suele utilizar la levodopa si predomina el cuadro parkinsoniano, aunque la respuesta suele ser pobre por los motivos comentados al hablar de la fisiopatología<sup>1</sup>. La tetrabenazina puede ser una buena opción si predominan las discinesias<sup>29</sup>. El trasplante hepático es la única terapia eficaz en la EHC, pues consigue obliterar las grandes comunicaciones portosistémicas de este tipo de cuadro no existiendo respuesta a la terapia habitual con prebióticos o antibióticos. Sin embargo, el trasplante tiene un resultado dispar, pues hay casos con desaparición completa y definitiva de los síntomas neurológicos<sup>30</sup> y otros en los que estos reaparecen<sup>31</sup>, probablemente porque se producen nuevas comunicaciones portosistémicas en el órgano trasplantado<sup>1</sup>.

En conclusión, ante cualquier paciente con una hepatopatía crónica, incluida la CBP, que presente manifestaciones neurológicas, la EHC es una entidad que se debe considerar de forma prioritaria.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Fernández-Rodríguez R, Contreras A, de Villoria JG, Grandas F. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol*. 2010;17:1463–70.
- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous system disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*. 1912;34:295–507.
- Van Woerkon W. La cirrhose hépatique alterations dans les centres nerveux évoluant chez des sujets d'âge moyen. Nouvelle iconographie de la Salpêtrière. *Clin Maladies Système Nerveux*. 1914;7:41–51.
- Victor M, Adams R, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine*. 1965;44:345–96.
- Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord*. 1995;10:714–22.
- Kulisevsky J, Rusalleda J, Grau JM. MR imaging of acquired hepatocerebral degeneration. *Am J Neuroradiology*. 1991;12:527–8.
- Papapetropoulos S, Tzakis A, Sengun C, Reddy C, Boukas K, Zitser J, et al. Case of pediatric acquired chronic hepatocerebral degeneration. *Pediatr Neurol*. 2008;38:67–70.
- Baltzan MA, Olszewski J, Zervas N. Chronic porto-hepatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1957;16:410–21.
- Nolte W, Wiltfang J, Schindler CG, Unterberg K, Finkenstaedt M, Niedmann PD, et al. Bright basal ganglia in T1-weighted magnetic resonance images are frequent in patients with portal vein thrombosis without liver cirrhosis and not suggestive of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 1998;29:443–9.
- Machado J, Gaspar S, Barbosa V, Bina J, Matos H. High intensity signal in basal ganglia on T1 weighted images: case report in Manson's schistosomiasis with portal systemic encephalopathy. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57:306–10.
- Graham DI, Adams JH, Caird FI, Lawson JW. Acquired hepatocerebral degeneration: report of an atypical case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33:656–62.
- Thobois S, Giraud P, Debat P, Gouttard M, Maurizi A, Perret-Liaudet A. Orofacial dyskinesias in a patient with primary biliary cirrhosis: a clinicopathological case report and review. *Mov Disord*. 2002;17:415–9.
- Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldins P, Eksteina I, Platkajis A, et al. Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. *N Engl J Med*. 2008;358:1009–17.
- Klos KJ, Ahlskog JE, Kumar N, Cambern S, Butz J, Burritt M, et al. Brain metal concentrations in chronic liver failure patients with pallidal T1 MRI hyperintensity. *Neurology*. 2006;67:1984–9.
- Ihara H. High signal intensity of globus pallidus on T1-weighted MRI in liver cirrhosis patients: clinical and pathological study. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1998;58:479–88.
- Liu X, Sullivan KA, Madl JE, Legare M, Tjalkens RB. Manganese-induced neurotoxicity: the role of astroglial-derived nitric oxide in striatal interneuron degeneration. *Toxicol Sci*. 2006;91:521–31.
- Uchino A, Noguchi T, Nomiya K, Takase Y, Nakazono T, Nojiri J, et al. Manganese accumulation in the brain: MR imaging. *Neuroradiology*. 2007;49:715–20.
- Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet*. 1995;346:270–4.
- Baheti NN, Hassan H, Rathore C, Krishnan S, Kesavadas C. Acquired hepatolenticular degeneration: is the T1 hyperintensity due to manganese deposition? *Neurol India*. 2009;57:812–3.
- Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1612–21.
- Khan FS, Ashalatha R. Acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration. *Neurol India*. 2004;52:527.
- Albrecht J, Jones EA. Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci*. 1999;170:138–46.
- Cakirer S, Karaarslan E, Arslan A. Spontaneously T1-Hyperintense lesions of the brain on MRI: a pictorial review. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2003;32:194–217.
- Córdoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2010.
- Fridman V, Galetta SL, Pruitt AA, Levine JM. MRI findings associated with acute liver failure. *Neurology*. 2009;72:2130–1.

26. Durán-Ferreras E, Robledo-Strauss A, Díaz-Espejo C. Degeneración hepatocerebral adquirida. *Rev Neurol.* 2009;48:274–6.
27. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol.* 2009;256:320–32.
28. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, et al. Wilson's disease:cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology.* 2006;48:613–21.
29. Papapetropoulos S, Singer C. Management of the extrapyramidal syndrome in chronic acquired hepatocerebral degeneration (CAHD). *Mov Disord.* 2005;20:1088–9.
30. Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Reversal of parkinsonism following liver transplantation. *Neurology.* 2003;60:519.
31. Servin-Abad L, Tzakis A, Schiff ER, Regev A. Acquired hepatocerebral degeneration in a patient with HCV cirrhosis:complete resolution with subsequent recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1161–5.