

PRES

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME

Dra. Dolores Cocho

Adjunta de Neurologia, Responsable de la Unidad de Ictus
Hospital General de Granollers

Septiembre 2014



Revisión histórica

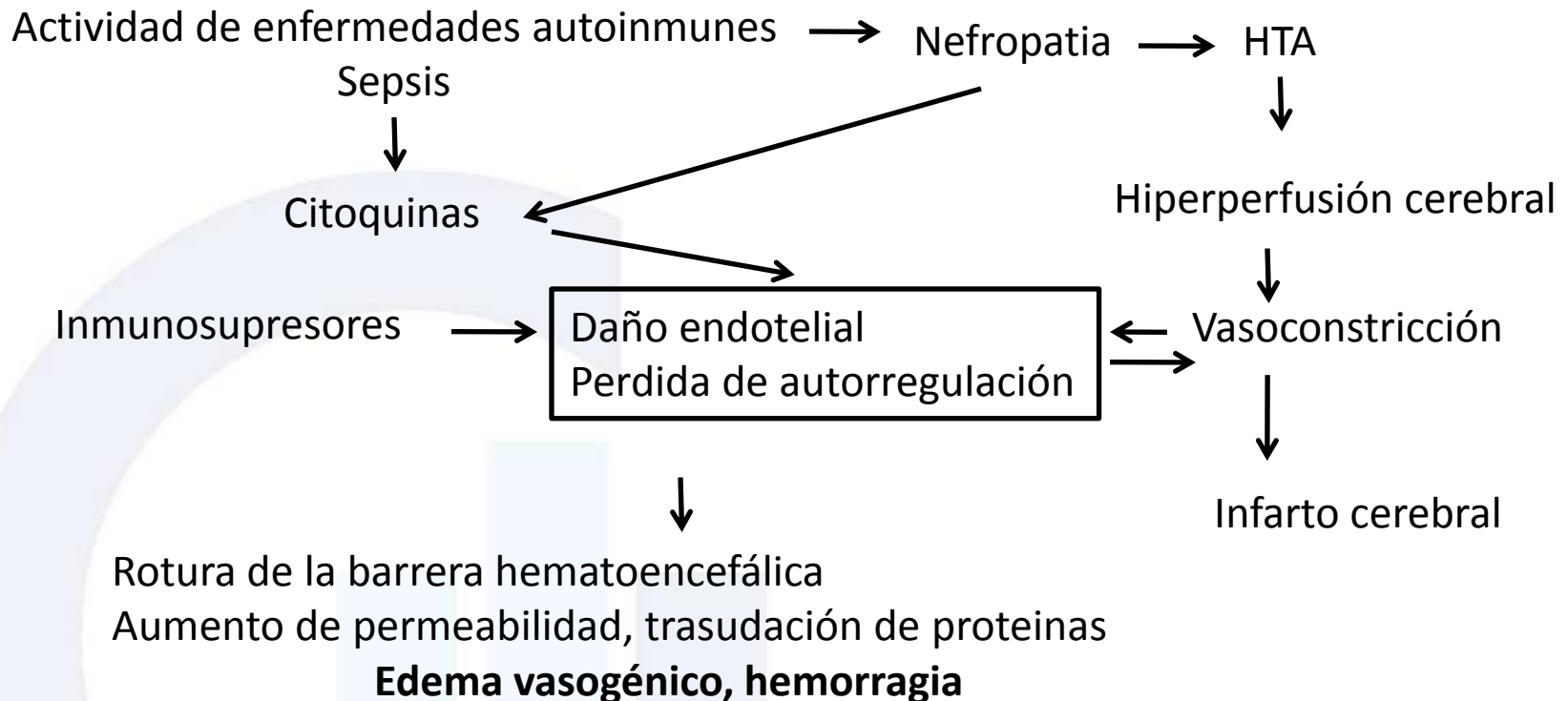
- 1928 Oppenheimer y Fishberg describen la encefalopatía hipertensiva en embarazadas, donde se producía una disminución de flujo cerebral con rotura de la barrera hematoencefálica y edema cerebral.
- 1996 Hinchey describe el **término leucoencefalopatía posterior reversible** tras observar 15 pacientes (80% HTA, 20 % tratados con inmunosupresores, ciclosporina o tacrolimus) con manifestaciones neurológicas (convulsiones, alteración visual, nivel de conciencia, cefalea y náuseas) y que en la RM craneal presentaban zonas de edema vasogénico a nivel occipital.
 - Tras el control de la hipertensión o la retirada del inmunosupresor desaparecieron las lesiones
 - Dado que se afectaba la sustancia blanca se acuña el término de leucoencefalopatía posterior reversible.



- 2000 Casey cambia el termino a **encefalopatía posterior reversible**, puesto que se afecta tanto la sustancia blanca como la gris
- Desde entonces, se han descrito múltiples casos asociados a diferentes entidades medicas

Fisiopatología

- El sistema nervioso central en condiciones normales se autorregula modificando el calibre de los vasos, mientras la PAM esté 50-150 mmHg.
- El sistema vertebro basilar tiene menos inervación simpática que el carotideo, y por lo tanto es mas susceptible de pérdida de autorregulación



Etiologia

- HTA, feocromocitoma, hiperaldosteronismo, triple H
 - Preeclamsia y eclampsia
- } **HTA**
- Quimioterapia (citarabina, cisplatino, gemcitabina, vincristina, Bevacizumab, bortezomib, transplantes (1-8%))
 - Antirretrovirales
 - Eritropoyetina, Factor estimulante de granulocitos
 - Inmunosupresores/moduladores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, inmunoglobulinas, interferon α , TNF-antagonistas, interleukinas
- } **Fármacos**
- Enfermedades autoinmunes: **LES (1,4%)**, PAN, esclerodermia, Wegener, Psoriasis, artritis reumatoide, Still, PTT, Guillain-Barre...
- } **Autoinmunes**
- Sepsis,
 - Pancreatitis, porfiria, golpe de calor. Intoxicaciones (veneno de escorpión, regaliz, cocaína, anfetaminas). Alteración electrolítica (hipomagnesemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia)
- } **Sepsis**
- } **Raras**



Fármacos

- Ciclosporina A
- Tacrolimus
- Sirolimus
- Vincristina
- Cisplatino
- Citarabina
- L-asparaginasa
- Gemcitabina
- Bortezomib
- Bevacizumab
- Quimioterapia intratecal
- Quimioterapia
- Ciclofosfamida
- Corticoides
- Inmunoglobulinas
- Rituximab
- Interferon- α
- TNF-antagonistas
- Interleucinas
- Antirretrovirales
- Eritropoyetina
- Factor estimulador de granulocitos
- 1 caso de LES no activo con mercaptopurina + hidroxicloroquina¹

Clínica

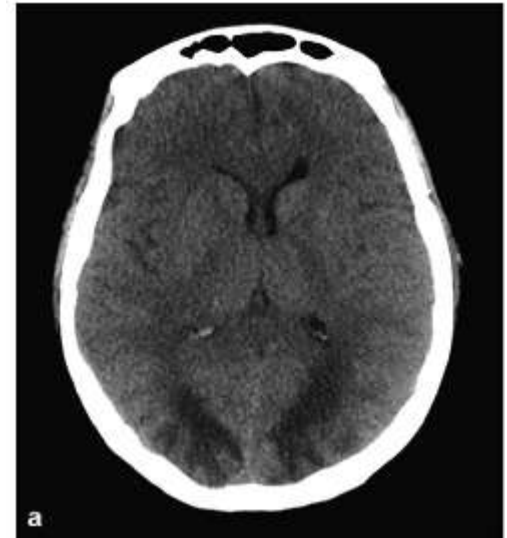
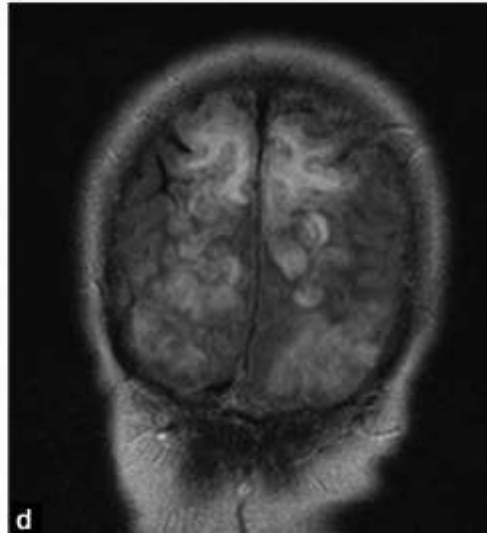
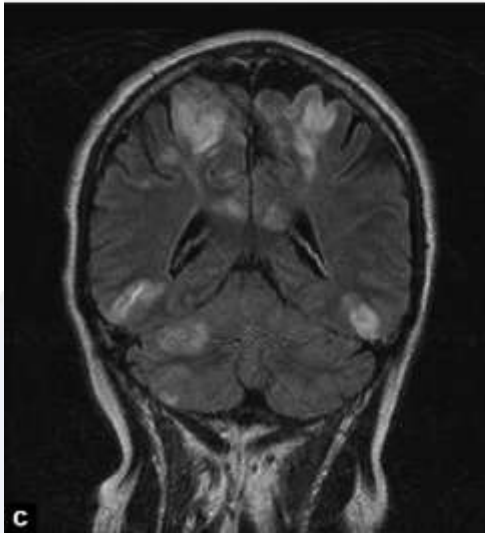
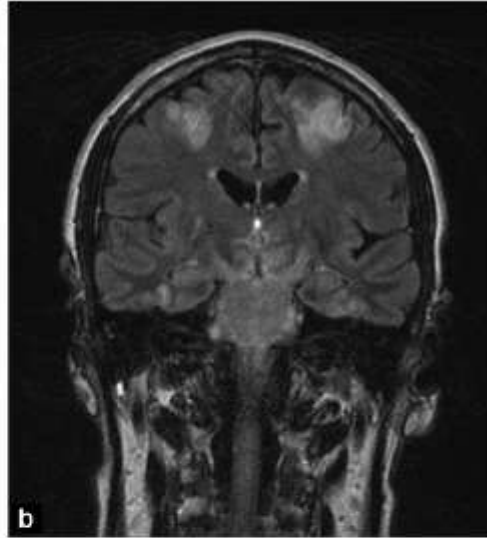
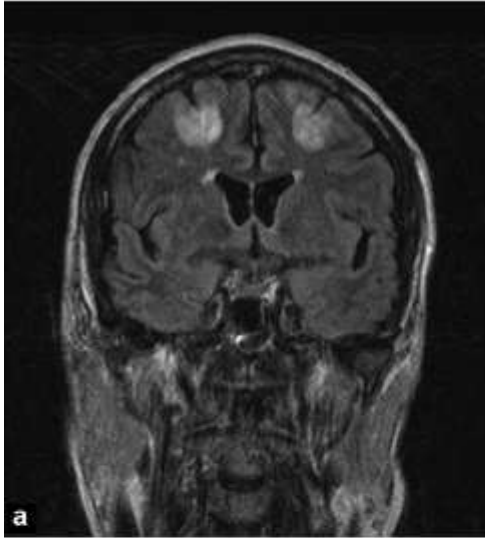
Crisis epilépticas Generalizadas Parciales Estatus	75-87% 54-64% 3-28% 3-17%
Cefalea Explosiva Holocraneal pulsátil	26-53%
Hipertensión	75%
Encefalopatía	28-92%
Alteración visual	20-39%
Edema de papila	Raro
Déficit focal, paraparesia o clínica medular	Raro

Instauración progresiva en 24-48h
 Recurrente en el 5%

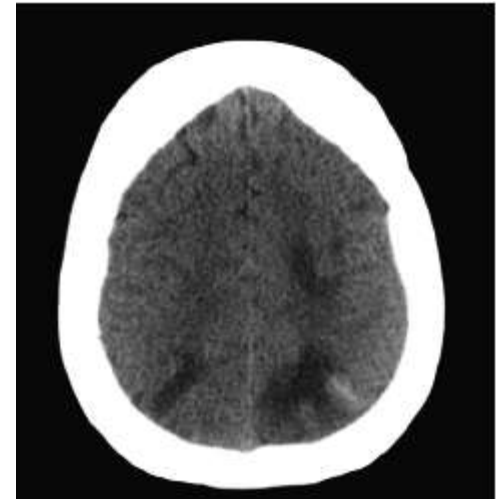
N Engl J Med 1996; 334:494
 AJNR 2008;29:1036
 Arch Neurol 2008;65:205
 J Neurol 2008;255:142

Diagnóstico

- **Sospecha clínica y los datos de la RM craneal**
- Dos tipos presentaciones
 - Clásica: simétrica, bilateral de localización posterior (parieto-occipital) y predominio en sustancia blanca.
 - Atípicas: asimétricas, pueden ser uni o bilaterales, afectan a ganglios de la base y tronco cerebral.
- Las lesiones son hiperintensas en T2 y FLAIR, en DWI pueden ser variables, no restringen en ADC y captan contraste por la rotura de la barrera.

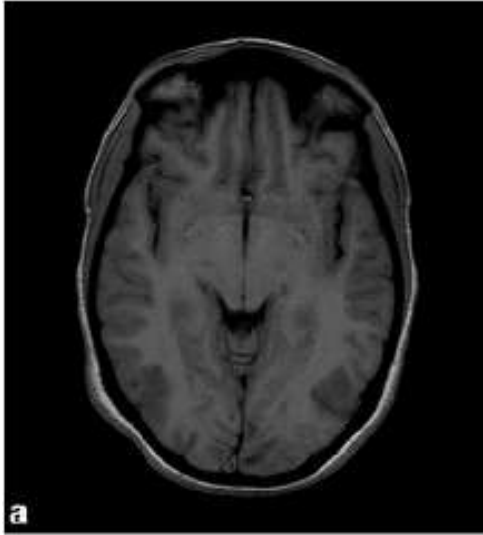


Patrón clásico

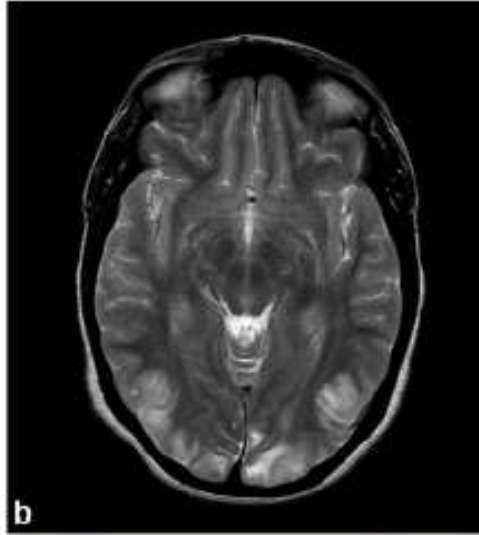




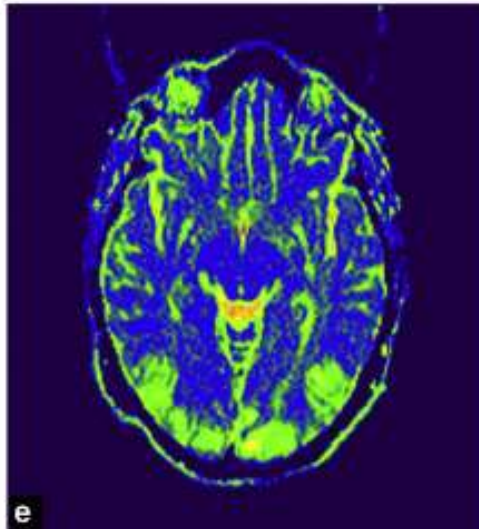
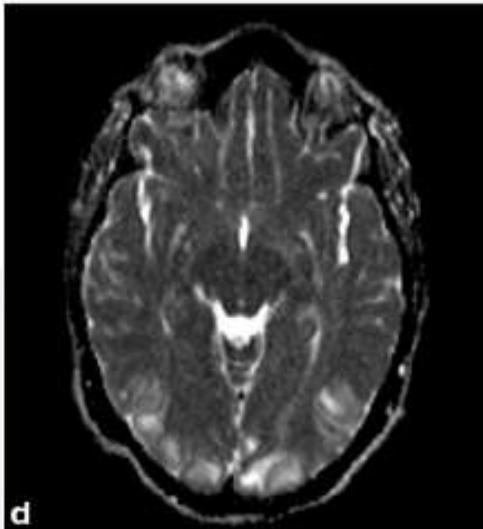
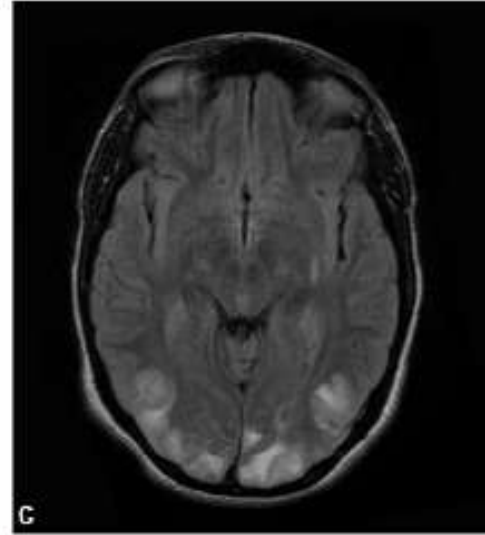
T1



T2



FLAIR



DWI

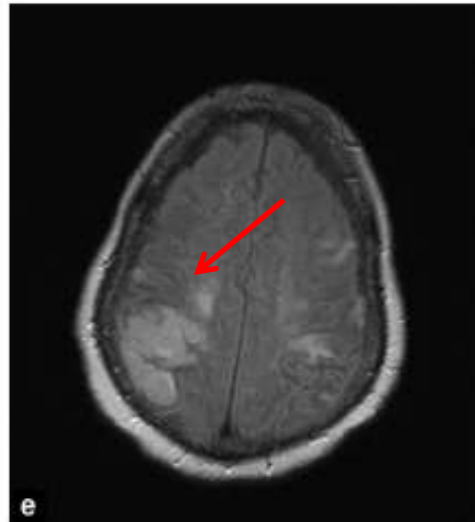
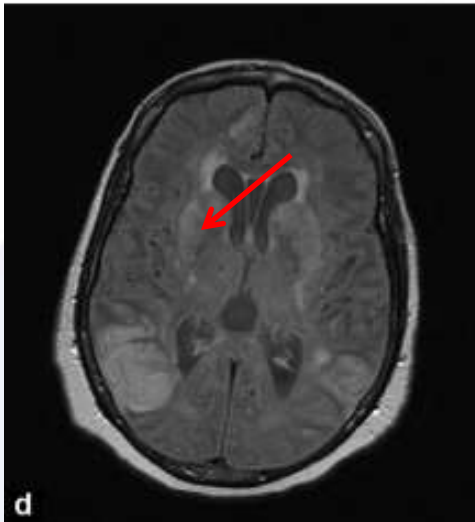
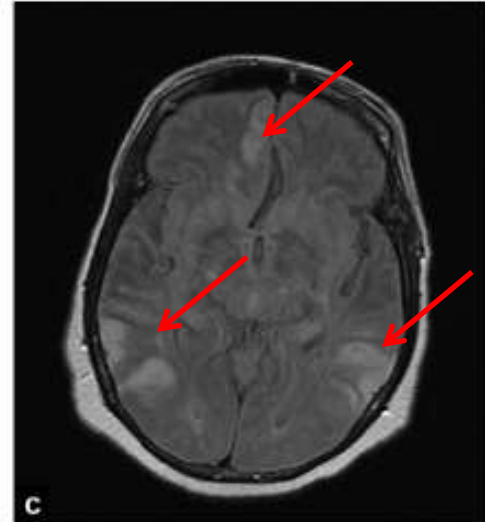
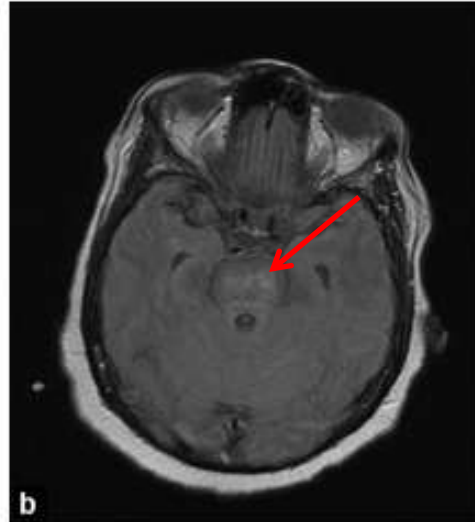
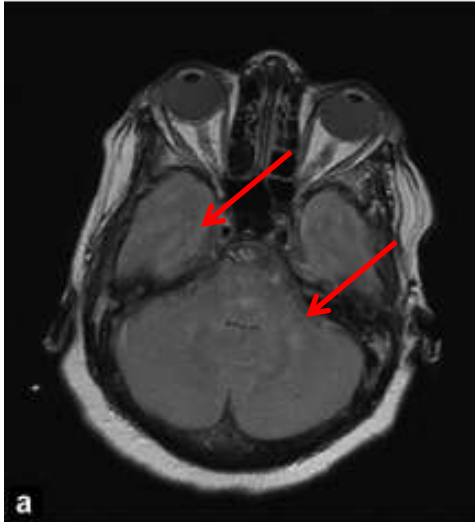
ADC

ANGIO-RM

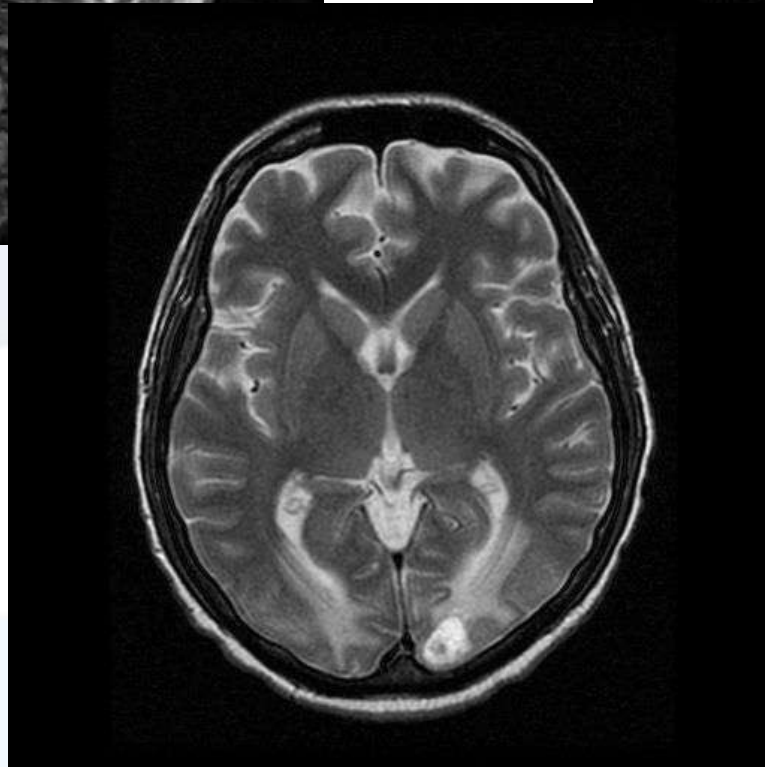
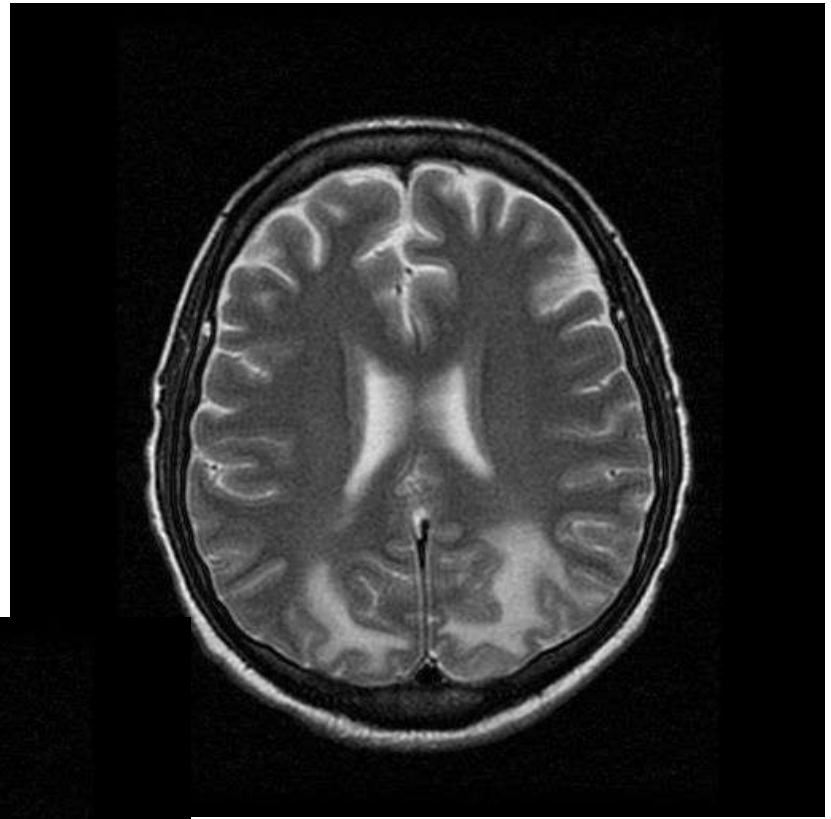
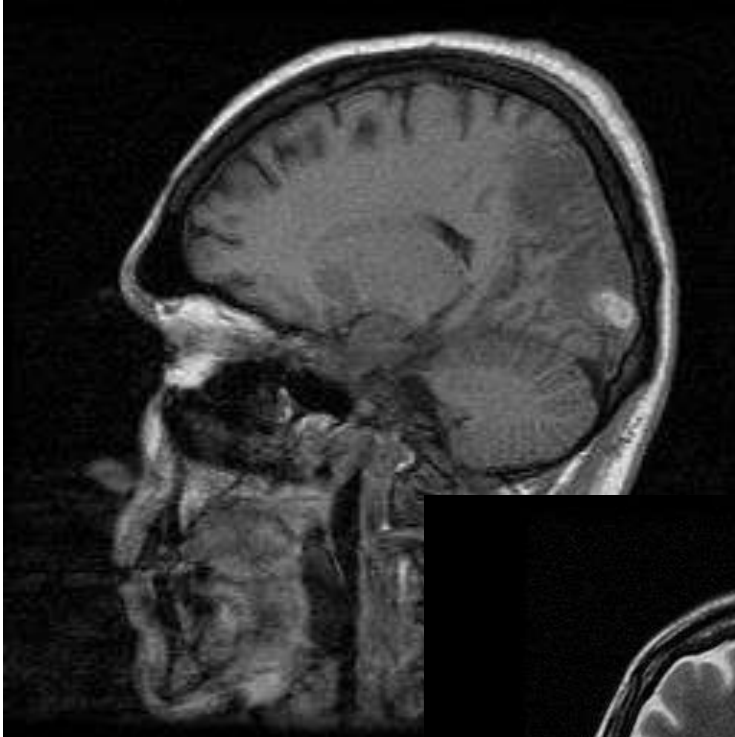
Hiperintensidad en
T2, FLAIR , DWI

Hiperintensidad ADC

Diagnóstico



**Patrón
asimétrico**



Diagnóstico

Parieto-occipitales	98%
Frontal	68%
Temporal	40%
Cerebelo	30%
Ganglios de la base	14%
Tronco cerebral	13%
Sustancia blanca profunda	18%
Cuerpo calloso	10%
Hemorragia cerebral	5-17%
Médula	1 caso

Resolución de las lesiones 5 días-3 semanas

Diagnóstico diferencial

Infarto cerebral	RM DWI hiperintensa ADC hipointensas
Trombosis venosa cerebral	RM trombosis venosa Afecta al territorio de una vena DWI hiperintensidad, ADC hiperintenso
Vasculitis	DWI hiperintensa Restricción en ADC, LCR alterado
Encefalomiелitis aguda diseminada	Imagen asimétrica, cortico subcortical, LCR pleiocitosis linfocitaria
Encefalitis infecciosa	LCR
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Demencia, déficit motor y visual No capta contraste. Afectación subcortical Inmunodeprimidos LCR Virus JC
Creutzfeldt-Jakob	Clínica evolutiva, no cefalea EEG, RM cortex cerebral LCR: proteína 14-3-3



Tratamiento

- Control del dolor y antiepilépticos (si aparecen crisis “ No profilácticos”)
- Tratamiento causal
 - - HTA: control de la misma (objetivo < 160/110)
 - - Fármacos: retirada de los mismos
 - - Sépsis: tratamiento antibiótico
 - - Electrolíticos: corrección
- ***¿ y en los casos de enfermedades autoinmunes activas con fármacos, cual es la causa? Retiramos fármacos o añadimos***



LES y PRES

- Existen en la literatura 109 casos
- Prevalencia del 1,4%
- Aparece como debut del LES en 30%
- Todos presentaron actividad de la enfermedad
- Nefropatía 80%
- HTA 80%
- LCR normal o ligera proteinorraquia
- **Predictores de mal pronóstico**
- Lesión en el tronco
- Presencia de infarto y hemorragia
- **No existen estudios aleatorizados sobre el tratamiento**

Lupus 2013;22:492

BMC Neurology 2012;12:152

Author and Year	Age/Sex	Treatment After PRES	Clinical Recovery (time[d])	Imaging normalization (time[d])
Cassano 2007 (28)	30/F	AHTN, ACV, IVMP, IVCYC, PP	Yes (10)	Yes (20)
Ishimori 2007 (3)	47/F	NA	Yes (7)	Yes (7)
Ishimori 2007 (3)	20/F	ACV	Yes (<7)	Yes (7)
Ishimori 2007 (3)	25/M	AHTN	Yes (4)	Yes (90)
Ishimori 2007 (3)	24/F	AHTN, IVMP	Yes (7)	Yes (10)
Ozgencl 2007 (10)	31/F	AHTN, ACV	Yes (10)	Yes (10)
Zar 2007 (25)	20/F	AHTN, tapering steroids	Yes (2)	Almost (60)
Kur 2006 (4)	29/F	D/C CyA, AHTN, ACV	Yes (NA)	Near complete (21)
Kur 2006 (4)	23/F	ACV, IVMP, IVCYC	Yes (NA)	Yes (28)
Kur 2006 (4)	23/F	AHTN, ACV, IVMP, IVCYC, PP	Yes (NA)	Yes (28)
Magnano 2006 (5)	24/F	AHTN, ACV	Yes (1)	NA
Magnano 2006 (5)	32/F	AHTN	Yes (NA)	NA
Magnano 2006 (5)	37/M	AHTN, ACV	Yes (<7)	Petechial hem (14)
Magnano 2006 (5)	30/F	AHTN, pred	Yes (2)	Yes (35)
Magnano 2006 (5)	40/F	AHTN, ACV	Yes (1)	Yes (30)
Mitsushita 2006 (23)	32/F	AHTN, d/c CycA	Yes (NA)	NA
Min 2006 (27)	22/F	ACV, IVMP, PP	Yes (4)	Near complete (30)
Pasupuleti 2005 (12)	19/F	AHTN	Yes (2)	Yes (NA)
Shin 2005 (24)	24/F	ACV, HD Pred, d/c CycA	Yes (NA)	Yes (30)
Mavragani 2004 (26)	38/F	AHTN, ACV, IVMP, IVCYC, PP	Yes (1)	Yes (45)
Thaipisuttikul 2004 (29)	20/F	AHTN, ACV	Yes (NA)	Near complete (14)
Yong 2003 (21)	39/F	AHTN, MMF	Yes (<56)	NA
Dy 2002 (30)	31/F	AHTN, pred tapering, IVCYC	Yes (NA)	NA
Primavera 2001 (22)	22/F	AHTN, ACV	Yes (4)	Yes (NA)
Primavera 2001 (22)	22/F	AHTN, ACV	Yes (10)	Yes (10)
Primavera 2001 (22)	30/F	AHTN, ACV	Yes (14)	Yes (NA)
Delanty 1997 (31)	28/F	AHTN, ACV, decrease EPO	Yes (NA)	NA
Hinchey 1996 (1)	30/F	AHTN	Yes (<14)	NA
Hinchey 1996 (1)	39/F	AHTN	Yes (<14)	NA
Bell 1996 (32)	22/F	ACV, IVMP	Yes (6)	Near complete (6)
Bell 1996 (32)	19/F	ACV, IVMP	Yes (3)	Yes (5)
Leroux 2008 (7)	45/F	AHTN, AC, IV MP, D/C MMF,	Yes (15)	Near complete (48)
Leroux 2008 (7)	22/F	AC, D/C IVCYC, MMF added	Yes (7)	Normal (15)
Leroux 2008 (7)	23/F	AHTN, AC	No ^d	Partial (120)
Leroux 2008 (7)	39/F	IV MP, IVIG, PE	Yes (3)	Yes (49)
Bag 2010 (17)	23/F	IVMP, IVCYC	Yes (6)	Yes (56)
Chen 2010 (33)	31/F	AHTN, ACV, IVMP	No	No (patient died)
		ACV, IVMP	Yes (2)	Marked amelioration (14)
Barber 1	22/F			
Barber 2	44/F	AHTN, IVMP, IVCYC	Yes (1)	Marked amelioration (5)
Barber 3	26/F	AHTN, ACV	Yes (1)	Near complete (14)
Barber 4	23/F	AHTN, IVMP	Yes (8)	No, mild amelioration (7)
Barber 5	34/F	AHTN, HD pred, IVCYC	Yes (2)	NA
Barber 6	37/F	AHTN, IVMP, IVCYCx1, MMF	No ^d	NA
Barber 7	31/F	AHTN, IVMP, AZA	Yes (prolonged)	NA

20% bolus metilprednisolona



89% buena evolución

43% tratamiento antiHTA



95% buena evolución

36% tto inmunosupresor



87% buena evolución

7% secuelas

6% mortalidad

Las peores con micofenolato y ciclosporina



Caso clínico

- Mujer de 37 años, natural de Ecuador, residente en nuestro medio desde el año 2000, sin hábitos tóxicos ni alergias.
- **2005 LES** (artritis de muñeca y metacarpofalángicas, febrícula intermitente, linfopenia, elevación de reactantes de fase aguda, ANA 1/1280 homogéneo, aDNA positiu , hipocomplementemia (aSm, aRNP, aRo, aLa, aCardiolipina IgG i IgM, ANCA negativos).
- Tratamiento: dacortin 15 mg/día, enalapril, espironolactona, hidrosaluretil, Ideos, Alendronico, Micofenolato 360 mg, 2-2-0 , omeprazol, Cloroquina 155 mg /día, simvastatina, Seguril
- Complicaciones asociadas:
- → **Pleuritis recurrente** en enero 2007 (izq), marzo 2007 (bilateral), mayo 2007 (izq), diciembre 2007 (derecha) y julio 2008 (izq)
- → **Artritis simétrica bilateral** no erosiva de difícil control.
- → **Glomerulonefritis membranosa** diagnosticada por biopsia renal noviembre de 2005, (proteinuria 1g al día, hipoalbuminemia, función renal conservada, sin edemas ni HTA). **Por incremento de la proteinuria se realiza biopsia (GN membranosa proliferativa)**. El 21/10/2013 se inicia tacrolimus 10 mg/día

Motivo de consulta

- UCIAS 4/11/2013 (13 días tras inicio del tacrolimus) por fiebre de dos días de evolución, acompañado de vómitos y cefalea occipital explosiva muy intensa.
- A la exploración, TA 168/98, y meningismo
- OD inicial: posible meningitis

AS: U: 66 mg/dl, **Creat 1,5 mg/dl**, Hb 11,4 g/dl, **Albumina 2 g/dl**, **C3 68**
(N=90-180), C4 normal, **proteinuria 24 h 4,8 g/dia**

TAC craneal: normal

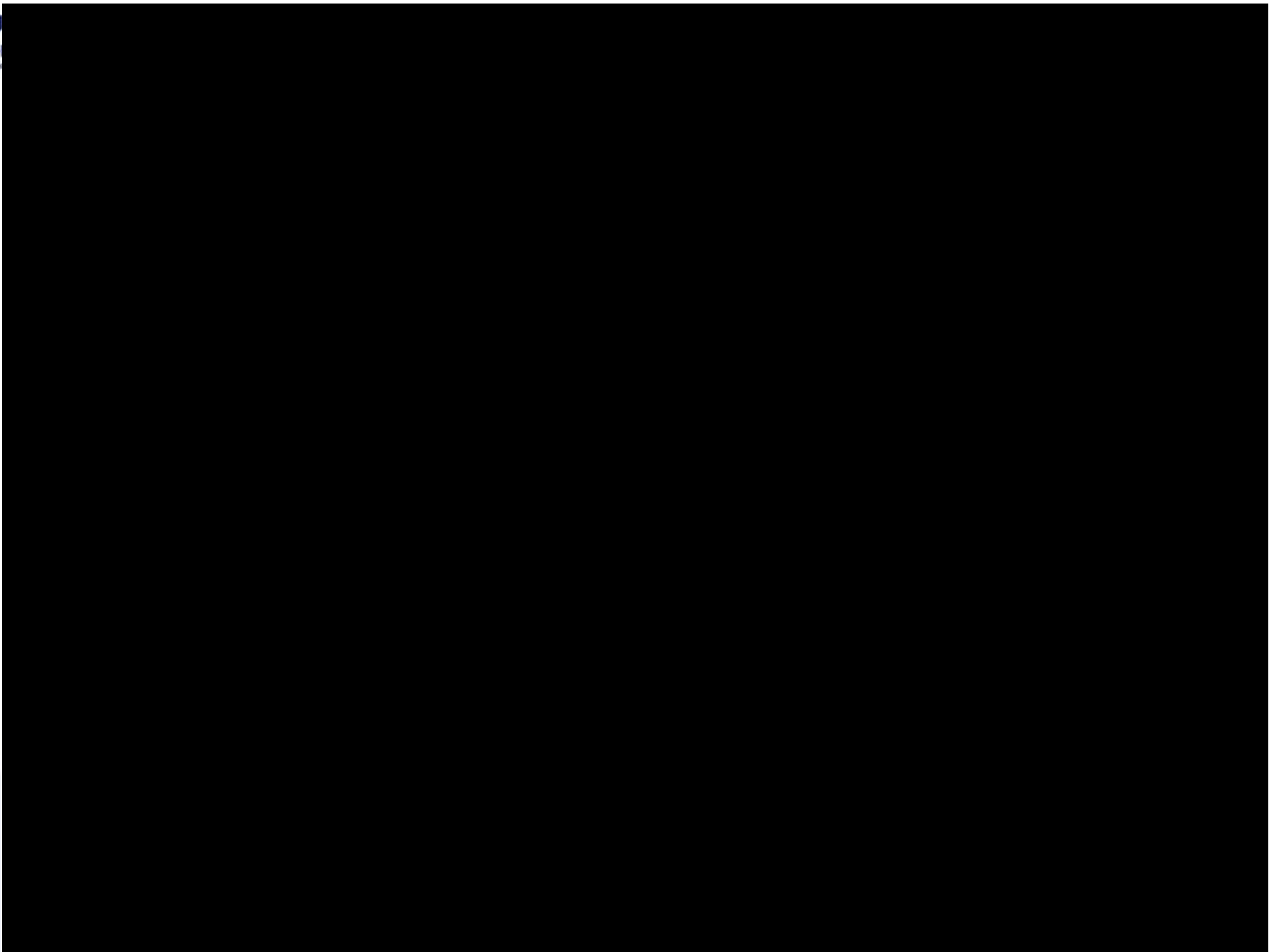
Punción lumbar: normal

OD: cefalea inespecífica vs conversiva

Analgesia y observación



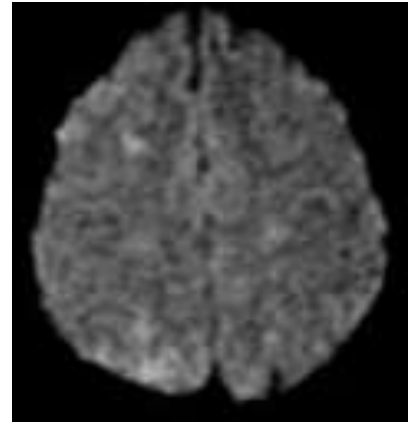
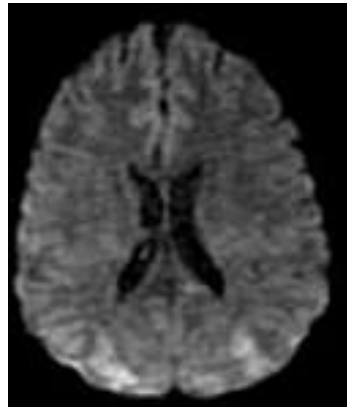
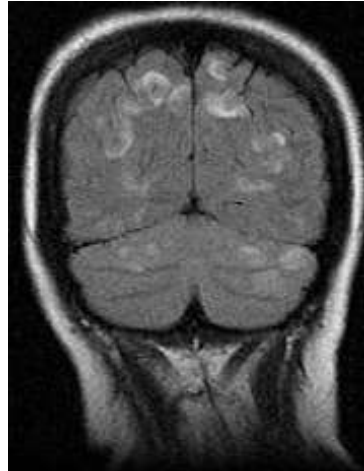
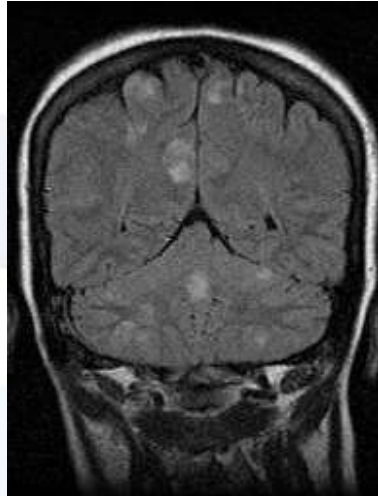
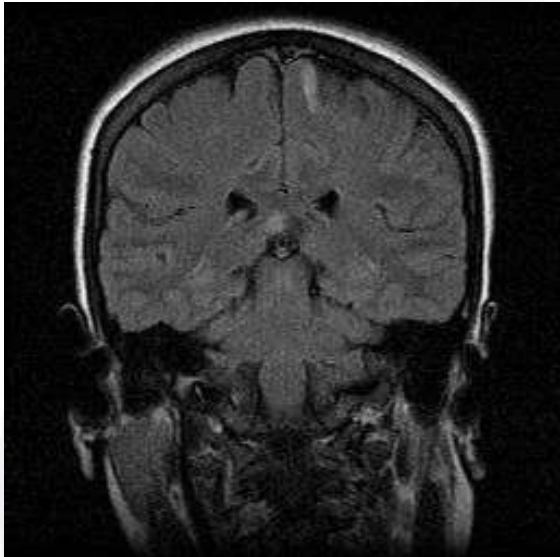
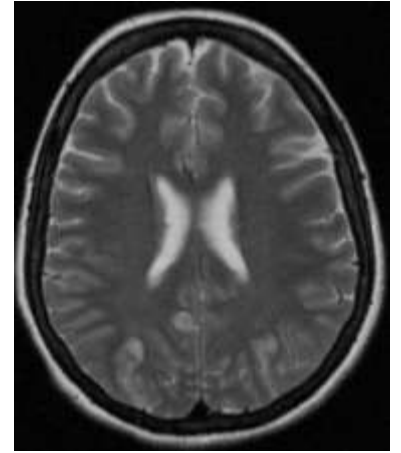
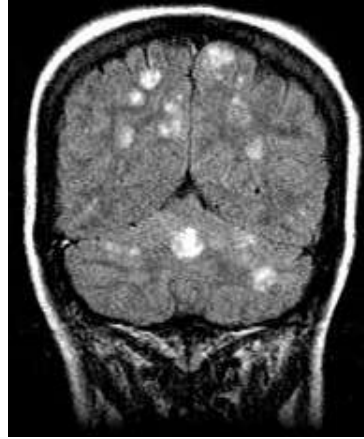
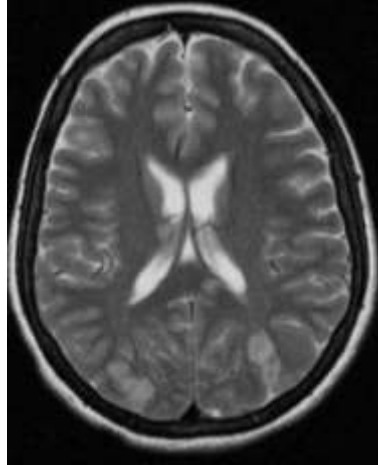
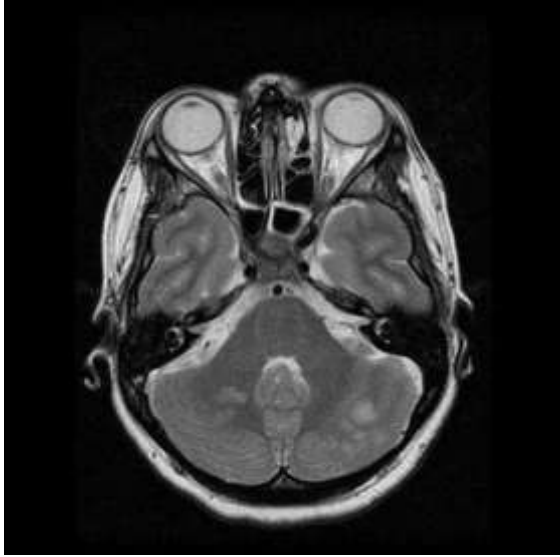
- A las 12 h:
 - fotopsias destelleantes que se inician en hemicampo visual izquierdo y se van extendiendo a todo el campo visual seguido de ceguera bilateral de menos de un minuto de duración. Se avisa al medico de urgencias, pero no se objetiva ninguna alteración en la exploración, por lo que se avisa a Neurologia.
- En el momento de la exploración la paciente presenta de nuevo el episodios de fotopsias y ceguera bilateral seguido de desconexión del medio y desviación oculocefálica a la derecha.
- La desconexión del medio se recupera en menos de un minutos con amnesia del episodio, pero persiste la ceguera cortical.

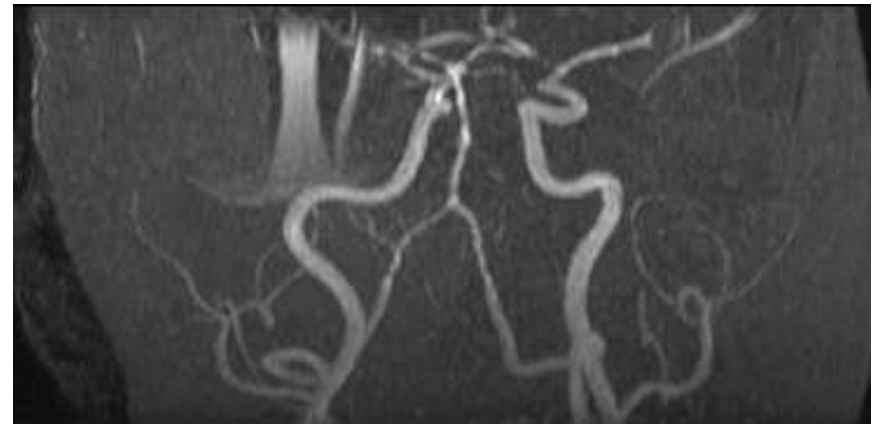
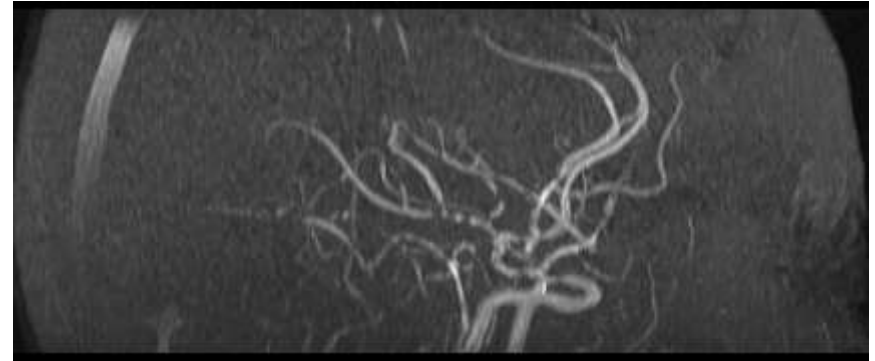
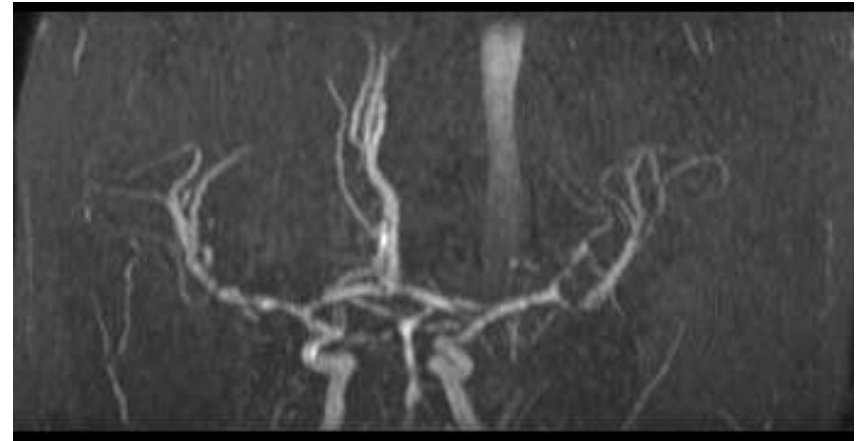




- Doppler TC que evidencia un vasoespasmo generalizado de predominio en hemisferio derecho
- RM craneal urgente







Caso 1

OD: PRES (LES en actividad + inmunosupresores)

1ª opción (LES) : forzar la medicación inmunosupresora

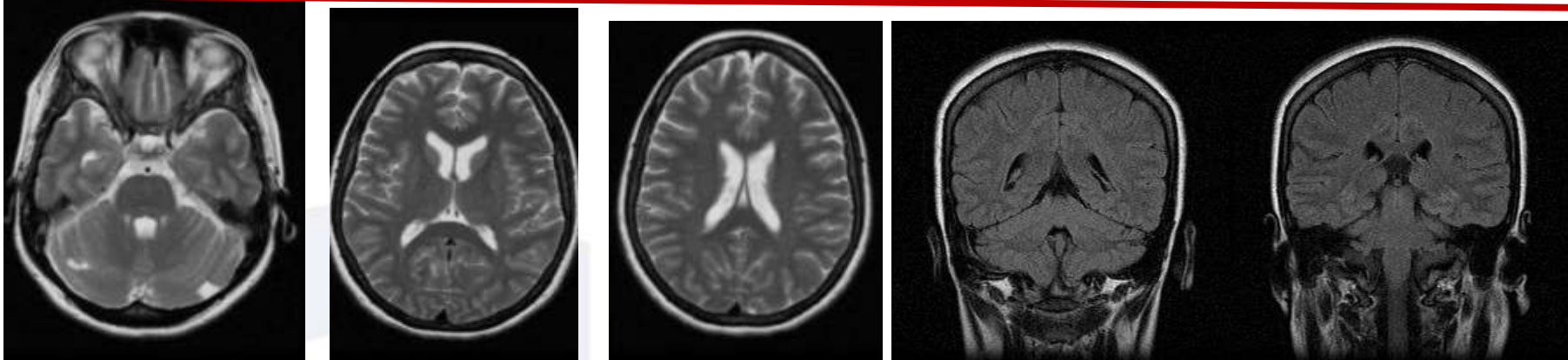
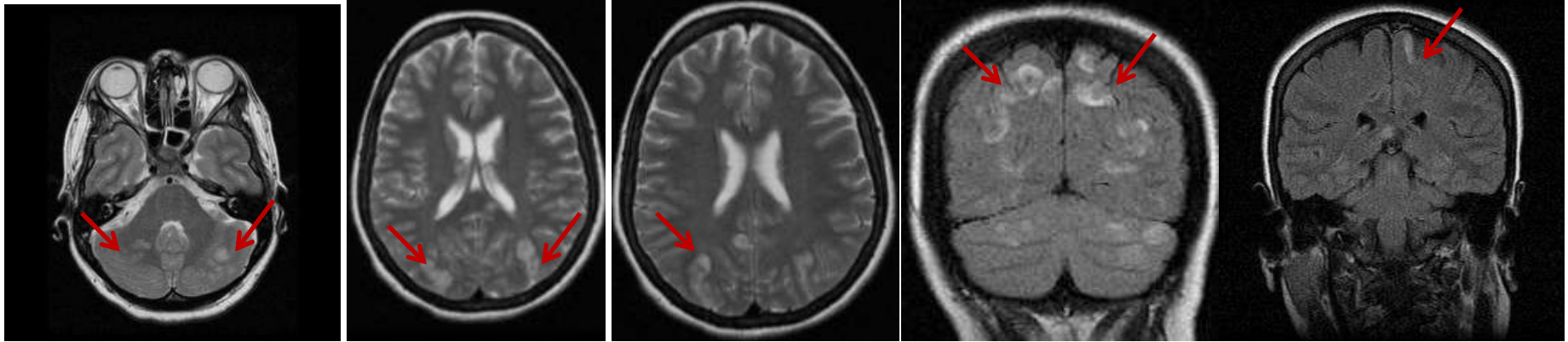
2ª opción (fármacos): Retirar los inmunosupresores



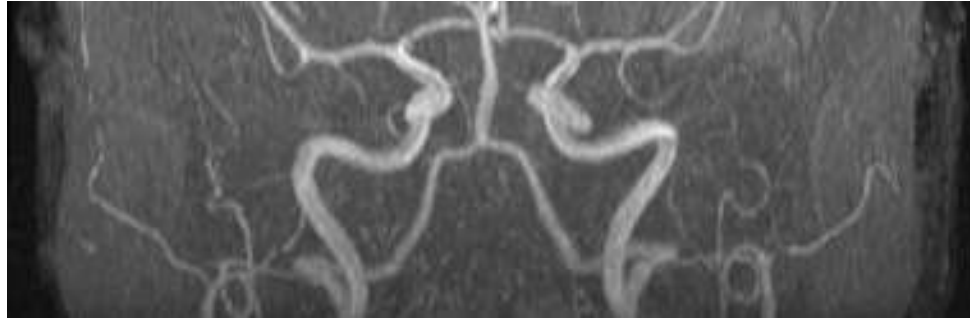
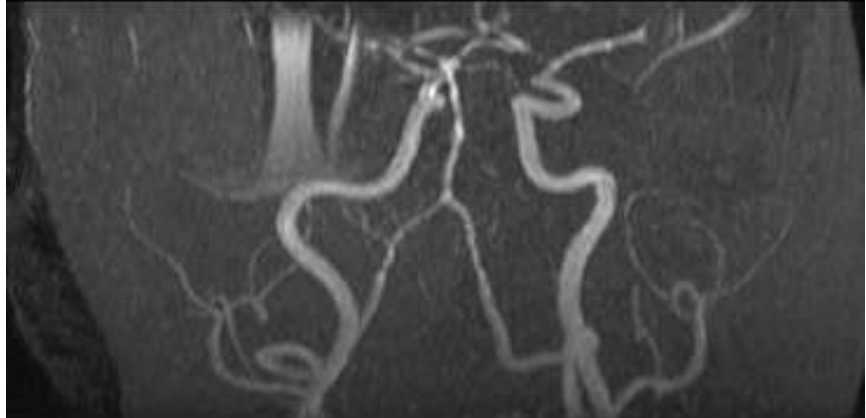
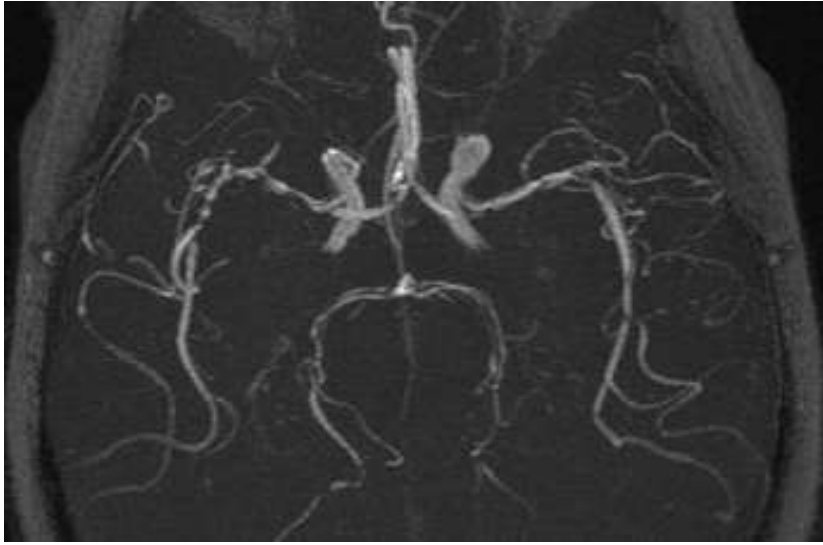


Se orienta como un **PRES** pero dado el contexto de la GN membrano-proliferativa grave de decide:

- Se inicia tratamiento antihipertensivo, Keppra (levetiracetam) , + metilprednisolona 1 g/ 3 dias + bolus de ciclofosfamida.
- 6 meses mas tarde se inicia belimumab y micofenolato



A las 12 h recupera la visión
No mas crisis
RM control es casi normal





Conclusiones

- PRES síndrome que resulta de la pérdida de autorregulación por **daño endotelial** , que conduce al vasoespasmio y edema cerebral.
- La clínica mas frecuente es cefalea, crisis epilépticas y alteración de conciencia de forma progresiva
- Radiológicamente se caracteriza por edema cerebral en territorios posteriores , con vasoespasmio cerebral difuso y LCR normal.



Conclusiones

- El **diagnóstico y tratamiento deben ser rápidos** para evitar el daño establecido
- El tratamiento debe incluir el control de las crisis, la hipertensión e intentar la retirada de fármacos
- Si por la actividad de la enfermedad no se puede, iniciar bolus metilprednisolona/3 días y valorar continuar con ciclofosfamida, **evitando el tacrolimus, micofenolato y ciclosporina en fase aguda**

Muchas Gracias