

ORIGINAL BREVE

## Síndrome de encefalopatía posterior reversible: 5 casos relacionados con quimioterapia

I. San Martín García<sup>a,\*</sup>, R. Urabayen Alberdi<sup>a</sup>, V. Díez Bayona<sup>a</sup>,  
M. Sagaseta de Ilúrdoz Uranga<sup>a</sup>, J. Esparza Estaun<sup>b</sup>, J. Molina Garicano<sup>a</sup>  
y S. Berisa Prado<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Oncohematología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Navarra B, Pamplona, España

<sup>b</sup> Unidad de Radiología Infantil, Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Navarra B, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacología, Complejo Hospitalario de Navarra B, Pamplona, España

Recibido el 3 de febrero de 2013; aceptado el 2 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 17 de junio de 2013

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; Quimioterapia; Hipertensión; Resonancia magnética; Edema cerebral vasogénico

### KEYWORDS

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; Chemotherapy; Hypertension; Magnetic resonance imaging;

**Resumen** El síndrome de encefalopatía posterior reversible, previamente conocido como leucoencefalopatía posterior reversible, es una entidad manifestada clínicamente por cefalea, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y alteraciones visuales, y radiológicamente como edema cerebral, predominantemente de la sustancia blanca de regiones parietooccipitales en la resonancia magnética.

Son múltiples las situaciones que pueden desencadenar el cuadro. Exponemos 5 casos de pacientes oncológicos, 4 de ellos con leucemia linfoblástica aguda, que desarrollaron el síndrome cuando se encontraban bajo tratamiento quimioterápico. Un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento de la hipertensión y las convulsiones son la base para evitar la aparición de secuelas en estos pacientes.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Posterior reversible encephalopathy syndrome: 5 chemotherapy related cases

**Abstract** Posterior reversible encephalopathy syndrome, previously known as Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, is a clinical-radiological condition characterized by headache, altered mental functioning, seizures and visual alterations, with the magnetic resonance imaging showing cerebral edema, predominantly in the white matter with posterior distribution.

Multiple clinical conditions can act as triggers. We present five oncology patients, four of them with acute lymphoblastic leukemia, receiving chemotherapy when they presented with

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [i.sanmart@hotmail.com](mailto:i.sanmart@hotmail.com) (I. San Martín García).

## Vasogenic cerebral edema

this pathology. A prompt diagnosis, an appropriate therapy for hypertension, and a rapid control of the seizures are the keys to avoiding sequelae.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), descrito en 1996 como leucoencefalopatía posterior reversible, define una entidad clínico-radiológica caracterizada por cefalea, confusión, convulsiones y pérdida de visión, con imágenes en la resonancia magnética (RM) cerebral de edema predominantemente en la sustancia blanca parietooccipital<sup>1</sup>. Posteriormente, el término fue sustituido por PRES, al apreciar que no había afectación exclusiva de la sustancia blanca<sup>2,3</sup>.

Múltiples situaciones clínicas y numerosos medicamentos se relacionan con esta enfermedad<sup>3-12</sup>. Exponemos aquí 5 casos de pacientes oncológicos con PRES, como ampliación de un trabajo publicado en 2008<sup>13</sup>; añadimos los nuevos casos acontecidos, así como nuevos avances publicados.

## Casos clínicos

### Caso 1

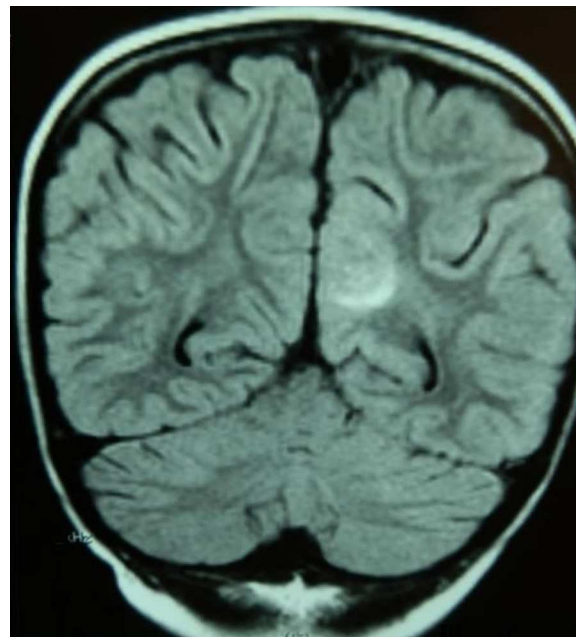
Niña de 7 años diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo que inicia tratamiento de inducción (vincristina, metotrexato, daunorrubicina, ciclofosfamida, corticoide y triple terapia intratecal [TIT]). A los 14 días presenta grave aplasia medular, toxicidad de mucosas, íleo paralítico y enterocolitis mucosanguinolenta; deterioro neurológico progresivo, somnolencia, convulsiones y pérdida de visión. Se objetiva hipertensión arterial (HTA), con cifras de 140/95 mm Hg. La RM cerebral muestra áreas hiperintensas bilaterales, con afectación de cerebelo, y el electroencefalograma objetiva ondas lentas difusas. Inicialmente se sospecha infiltración tumoral del sistema nervioso central, se suspende la quimioterapia y se inicia radioterapia de globos oculares y creaneoespinal.

A los 7 días mejora progresivamente la clínica hasta normalización neurológica, sospechando el diagnóstico de PRES y reiniciando la quimioterapia, y a las 8 semanas se normaliza la RM.

Actualmente está asintomática, a los 8 años de finalizar el tratamiento.

### Caso 2

Niña de 6 años con LLA de riesgo normal en mantenimiento. Tras la primera reinducción (vincristina, metotrexato, mercaptopurina y TIT) presenta empeoramiento clínico, grave aplasia, íleo paralítico, HTA (150/100 mm Hg) y 2 crisis focales. Se realiza tomografía computarizada (TC) craneal, que resulta normal, e ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI), suspendiéndose la quimioterapia e instaurándose tratamiento antiepiléptico y antihipertensivo. A los 3 días la RM muestra hiperintensidad subcortical en la región medial



**Figura 1** FLAIR T2; imagen coronal. Foco hiperintenso en la sustancia blanca subcortical occipital izquierda, compatible con edema, en la paciente 2.

occipital izquierda (fig. 1) y el electroencefalograma objetiva foco lento continuo posterior.

Presenta normalización clínica a los 7 días y RM normal al mes del episodio.

Actualmente está asintomática en la primera remisión, tras 3 años sin tratamiento.

### Caso 3

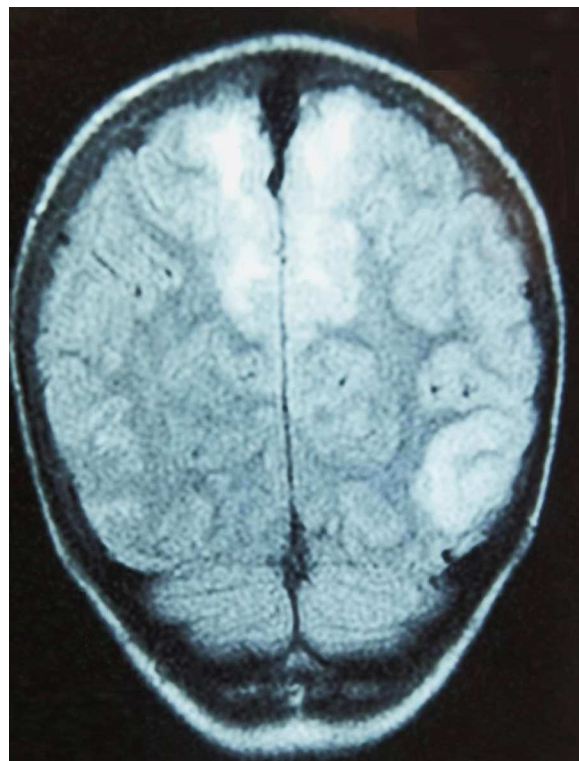
Niña de 7 años con LLA de riesgo normal en consolidación (metotrexato, mercaptopurina, citarabina y TIT). Tras presentar inadecuada eliminación de metotrexato presenta retención hídrica, HTA (144/105 mm Hg), cuadro confusional y convulsiones generalizadas. Ingresó en la UCI, precisando ventilación mecánica, tratamiento antiepiléptico y antihipertensivo. La RM cerebral muestra leucoencefalopatía subcortical predominantemente parieto-occipital (fig. 2), y el electroencefalograma importante lentificación basal y actividad epileptiforme posterior.

La exploración física se normaliza a los 3 días, con resolución de la RM a los 2 meses, persistiendo discreta lentificación temporal derecha en el electroencefalograma.

Actualmente se encuentra en remisión, 2 años tras finalizar la quimioterapia, con tratamiento antiepiléptico por persistencia de crisis.



**Figura 2** FLAIR T2; imagen coronal. Áreas hiperintensas de afectación subcortical parietooccipital izquierda y en el hemisferio cerebeloso derecho en el paciente 3.



**Figura 3** FLAIR T2; imagen coronal. Lesiones hiperintensas córtico-subcorticales parietales bilaterales y occipital izquierda, en relación con edema en el paciente 4.

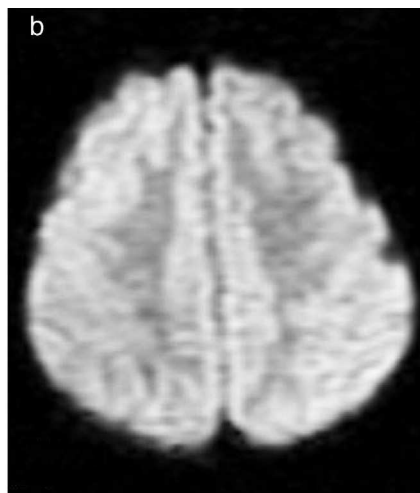
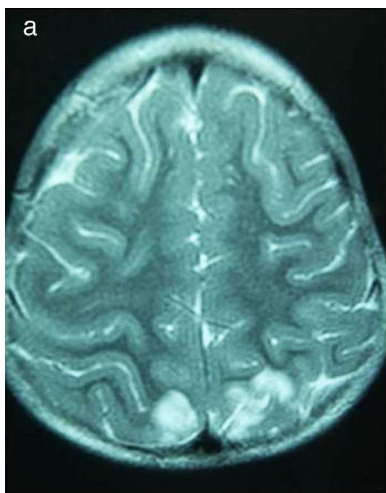
**Caso 4**

Paciente de 12 años con rabdomiosarcoma alveolar metastásico que ingresa por cefalea y dolor abdominal, objetivando HTA (142/103 mmHg); es dado de alta 48h antes, tras completar el segundo ciclo de quimioterapia (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida). En planta presenta 2 crisis generalizadas, e ingresa en la UCI con tratamiento antiepiléptico y antihipertensivo. La TC craneal muestra hipodensidad occipital derecha, objetivando la RM afectación parcheada de la corteza cerebral y sustancia blanca

subcortical (**fig. 3**); el electroencefalograma muestra ondas lentas en regiones occipitales.

Permanece estable, siendo el electroencefalograma de control a los 5 días normal, así como la TC craneal a los 2 meses del episodio.

Actualmente se encuentra en tratamiento quimioterápico por una segunda recidiva tumoral.



**Figura 4** a). FSE T2, imagen axial. Áreas hiperintensas occipitales cortico-subcorticales sugestivas de edema en la paciente 5. b). DIFUSIÓN, imagen axial. Ausencia de restricción a la difusión en regiones cortico-subcorticales occipitales, indicativo de edema vasogénico en la paciente 5.

## Caso 5

Niña de 4 años con síndrome de Down y LLA de alto riesgo, que comienza tratamiento de inducción (vincristina, daunorrubicina, corticoide y TIT). A las 24h presenta decaimiento y retención hídrica, objetivando HTA (150/110 mmHg), y se inicia tratamiento antihipertensivo. Se realiza RM cerebral programada como imagen al diagnóstico, observando edema vasogénico en las regiones occipitales (fig. 4). En las horas siguientes presenta tendencia al sueño y una crisis que cede con tratamiento antiepiléptico. Se realiza electroencefalograma, mostrando lentificación generalizada y foco lento parietooccipital bilateral, de predominio izquierdo.

Progresivamente mejora el estado general, con normalización clínica a los 3 días. El electroencefalograma a los 10 días muestra mejoría respecto al previo, así como la RM realizada al mes, persistiendo áreas de leucomalacia subcortical posterior bilateral.

Actualmente está asintomática y continúa tratamiento de consolidación.

## Discusión

El PRES es una encefalopatía aguda/subaguda, caracterizada por cefalea, disminución del nivel de conciencia, náuseas y/o vómitos, alteraciones visuales y convulsiones<sup>12,14</sup>, siendo estas últimas generalmente focales secundariamente generalizadas<sup>9,12,14</sup>. Es una complicación infrecuente de la quimioterapia, pero gracias al aumento de la supervivencia las complicaciones por la toxicidad del tratamiento son cada vez más importantes<sup>12,15</sup>.

Múltiples enfermedades pueden desencadenar el cuadro, tanto en adultos como en niños<sup>11</sup>: eclampsia<sup>3,7</sup>, HTA maligna<sup>5</sup>, enfermedad renal<sup>4,16</sup> o fármacos son las situaciones principalmente descritas; inmunosupresores<sup>8</sup> y quimioterápicos<sup>6,9,10,12</sup> son los principales tratamientos implicados, aumentando progresivamente la lista. Nuestros pacientes recibieron varios fármacos simultáneamente, siendo difícil identificar el agente causal, pero existen coincidencias entre ellos: la vincristina se administró en 4 pacientes (casos 1, 2, 4 y 5), el metotrexato en 3 (casos 1, 2 y 3) y las 4 pacientes con LLA (1, 2, 3 y 5) recibieron TIT; estos fármacos han sido descritos como desencadenantes habituales del cuadro<sup>6,8,9,10,12,13,14</sup>.

Respecto a la fisiopatología todavía queda mucho por descubrir. La HTA es un factor importante para el desarrollo del cuadro, y todos nuestros pacientes la presentaban. La hipótesis más aceptada postula que la presencia de HTA que exceda la capacidad de autorregulación vascular cerebral conlleva una vasodilatación arteriolar y la consecuente hiperperusión, lesionándose la barrera hematoencefálica y extravasándose líquido, originando el edema vasogénico<sup>9,14-16</sup>. Se acepta que variaciones bruscas de presión arterial actúan como desencadenantes, pero se han descrito casos con HTA desde una semana antes del comienzo del cuadro<sup>6</sup>. Otra teoría aceptada en casos relacionados con fármacos se basa en su citotoxicidad sobre el endotelio vascular, que alteraría directamente la barrera hematoencefálica con el consecuente daño<sup>9,11,14,15</sup>. En pacientes pediátricos con LLA varios

artículos coinciden en la mayor frecuencia de PRES durante la inducción: bien por la administración repetida de quimioterapia sistémica e intratecal<sup>6</sup>, o por la administración de prednisona que favorezca la HTA<sup>12</sup>; un reciente artículo detecta mayor frecuencia de PRES en 2 periodos: durante la inducción, relacionado principalmente con la citotoxicidad de la quimioterapia, y tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, influenciado por HTA e inmunosupresores<sup>15</sup>.

Respecto a la localización, tradicionalmente se ha descrito predilección por los lóbulos parieto-occipitales, probablemente por mayor susceptibilidad de la circulación posterior al presentar menor inervación simpática<sup>8,10,12,14,16</sup>, aunque se ha visto que múltiples áreas cerebrales pueden estar implicadas. De hecho, diferentes patrones de distribución han sido descritos<sup>16,17</sup>.

En cuanto al diagnóstico la TC puede ser útil, apreciando en el 50% de los pacientes hipodensidad de sustancia blanca occipital<sup>12</sup>. Sin embargo, la técnica de elección es la secuencia de difusión de RM, capaz de diferenciar entre edema vasogénico (sin restricción a la difusión de moléculas de agua) y edema citotóxico (sí existe restricción, implicando un peor pronóstico)<sup>3,6,7,10,12,14,16</sup>. Varios artículos citan la hipomagnesemia como un posible dato facilitador del diagnóstico<sup>10-12</sup>.

La reversibilidad no siempre se cumple, ya que son numerosos los pacientes que desarrollan secuelas, pudiendo darse incluso una evolución fatal<sup>6,18,19</sup>. En nuestros casos la paciente 3 continuó presentando convulsiones una vez resuelto el cuadro, lo que obligó a mantener tratamiento antiepiléptico. Para evitar la aparición de isquemia y posibles secuelas el tratamiento debe realizarse precozmente<sup>11</sup>. Debe retirarse el posible desencadenante, así como controlar la presión arterial y las convulsiones<sup>11,12</sup>. No existe consenso respecto al tratamiento antihipertensivo de elección, pero los fármacos parenterales, como nicardipino, labetalol o nitroprusiato son más eficaces, asociando furosemida en caso de sobrecarga de volemia<sup>9</sup>. Sin embargo, múltiples fármacos han sido empleados en la literatura para realizar un descenso controlado de la tensión arterial<sup>3,4,6,7</sup>. Respecto al tratamiento anticonvulsivo se recomienda mantenerlo durante 3-6 meses y retirarlo si no existen anomalías clínicas en la RM o el electroencefalograma<sup>10,15</sup>. Una vez resuelto el episodio agudo, y alcanzado un estado general que lo permita, es posible reiniciar la quimioterapia<sup>10</sup>, realizándola siempre cautelosamente debido al riesgo de recurrencia<sup>6</sup>.

Como conclusión cabe insistir en la importancia de realizar un diagnóstico precoz para iniciar un tratamiento eficaz lo antes posible, con el objetivo de intentar evitar el desarrollo de secuelas. Como ya hemos comentado el PRES es una complicación relativamente infrecuente del tratamiento quimioterápico en niños, pero el aumento de la prevalencia del cáncer infantil, así como una mayor supervivencia, probablemente hagan que la incidencia del cuadro aumente en los próximos años.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494–500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1199–206.
3. Casali-Rey JI, Dávalos EG, López-Amalfara A, Julio-Muñoz D, Pagano MA. Síndrome de encefalopatía posterior reversible: presentación de casos clínicos. *Rev Neurol*. 2003;37:224–7.
4. Froehlich T, Sandifer S, Varma PK, Testa FM. Two cases of hypertension-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to glomerulonephritis. *Curr Opin Pediatr*. 1999;11:512–8.
5. Eguchi K, Kasahara K, Nagashima A, Mori T, Nii T, Ibaraki K, et al. Two cases of malignant hypertension with reversible diffuse leukoencephalopathy exhibiting a reversible nocturnal blood pressure riser pattern. *Hypertens Res*. 2002;25:467–73.
6. Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:152–9.
7. Domínguez-Fuentes B, García-Gil D, Romero-Palacios A, Sánchez-Crespo JM, García-Arjona R, Navarro-Navarro J. Leucoencefalopatía posterior reversible en una paciente con eclampsia posparto. *Med Intensiva*. 2008;32:361–3.
8. Hernández M, Núñez A, Mesa T, Escobar R, Barriga F, Huete I. Leucoencefalopatía reversible posterior: cuatro casos clínicos. *Rev Med Chile*. 2008;136:93–8.
9. Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer. *Curr Oncol Rep*. 2008;10:86–91.
10. Baytan B, Özdemir Ö, Demirkaya M, Evim MS, Gunes AM. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by cancer chemotherapy. *Pediatr Neurol*. 2010;43:197–201.
11. Endo A, Fuchigami T, Hasegawa M, Hashimoto K, Fujita Y, Inamo Y, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28:153–7.
12. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C, Gonzalez de Murillo S, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;84:274–86.
13. Hualde Olascoaga J, Molins Castiella T, Souto Hernández S, Yoldi Petri ME, Sagasetta de Ilurdoz M, Molina Garicano J, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de dos casos asociados a vincristina. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:282–5.
14. López-García F, Amorós-Martínez F, Sempere AP. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev Neurol*. 2004;38:261–6.
15. Kim SJ, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, et al. Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatr Neurol*. 2012;47:436–42.
16. Peter P, George A. Posterior reversible encephalopathy syndrome and the pediatric population. *J Pediatr Neurosci*. 2012;7:136–8.
17. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1320–7.
18. Alurralde AM, di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol*. 2004;38:541–4.
19. Golombeck SK, Wessig C, Monoranu CM, Schütz A, Solymosi L, Melzer N, et al. Fatal atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2013;7:14.