

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en dos casos clínicos de eclampsia

Posterior reversible encephalopathy syndrome (pres) in two clinical cases of eclampsia

Jorge Hasbún H.¹, Marcelo Rodríguez G.¹ y Gonzalo Miranda G.²

The Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome is a neurological condition described on 1996, developed in patients with complex systemic conditions, especially pregnant women with preeclampsia that at the same time presented neurological signs as seizures, headache, visual loss, and vomiting in addition to posterior brain edema, visible on neuroimaging and located in parietal and occipital lobes, that usually reverses completely. We present two clinical cases with PRES and eclampsia, antenatal and post-partum, both with seizure and confirmed brain edema with Nuclear Magnetic Resonance. Both had a favorable evolution after the anticonvulsivant and anti-hypertensive therapy were done. We discuss the controversy over pathophysiological mechanisms, the new methods for diagnosis and management and the importance of multidisciplinary approach.

Key words: Encephalopathy, eclampsia, edema, nuclear magnetic resonance.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2012; 50 (1): 35-41

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad descrita por Hinchey en 1996¹, que tiene manifestaciones neurológicas en grado variable asociados a edema cerebral posterior hemisférico transitorio, visible en la imágenes neurológicas.

Los signos y síntomas descritos son cefalea aguda o subaguda, no localizada y que no cede a analgesia, embotamiento, malestar general, letargia, confusión, estupor, náuseas, vómitos, hiperrreflexia, convulsiones generalizadas tónico-clónicas, trastornos visuales, visión borrosa, pérdida visual, escotomas, hemianopsia y ceguera cortical, siendo la convulsión el síntoma inicial más frecuente y la múltiple más que el evento único.

La eclampsia a su vez, se define como la presencia de convulsiones o coma inexplicable durante el embarazo o posparto, en pacientes con síntomas y signos de preeclampsia. Esta última tiene una incidencia de 5% en el embarazo y la eclampsia ocurre en el 3% de las formas severas con una mortalidad materna asociada de 1,8-14%².

Está reconocida la asociación de ambas entidades^{3,4} por lo que en las pacientes obstétricas del complejo pre-eclampsia-eclampsia, HELLP y Encefalopatía hipertensiva, sus períodos de embarazo, parto y puerperio son la ventana de expresión del PRES y la oportunidad del diagnóstico y el tratamiento.

Presentamos dos casos clínicos de pacientes

Recibido: 16/05/2011

Aprobado: 24/01/2012

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad de Medicina Materno-Fetal, Universidad de Chile.

² Departamento de Radiología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

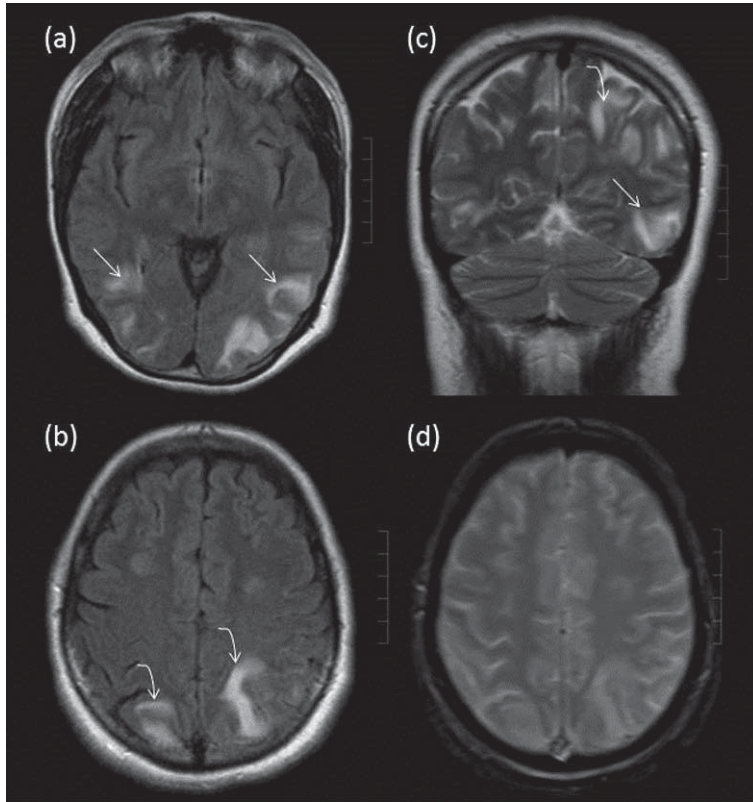


Figura 1. Secuencias de Resonancia Magnética ponderadas en T2 FLAIR (a) y (b), T2 Spin Echo (c) y T2 Gradiente (d). Aumento de señal T2 de predominio subcortical en las regiones temporales posteriores, flechas rectas en (a) y (c), y de las regiones temporales, flechas curvas en (b) y (c). Este aumento de señal es compatible con edema predominantemente vasogénico. En secuencias T2 de gradiente no se evidenciaron lesiones hemorrágicas (d).

con eclampsia, en las cuales se diagnostica PRES mediante resonancia nuclear magnética (RNM).

Caso clínico 1

Paciente de 16 años, puérpera de cesárea, con historia de haber cursado un embarazo sin incidentes, que ingresa al quinto día, por cuadro de convulsión tónico-clónica generalizada con cifras tensionales de 159/111 mmHg. Se indicó Sulfato de Magnesio con dosis de carga inicial 5 gr ev (bomba de infusión) y luego de controlar el episodio convulsivo se mantiene con infusión continua de 1 gr/ev/hr y terapia antihipertensiva.

La RNM de cerebro (Figura 1) demuestra lesión occipital hiperintensa sugerente de encefalopatía posterior reversible por aumento de señal T2 subcortical en regiones temporales posteriores, compatibles con edema vasogénico. Los exámenes de laboratorio demostraron proteinuria de 637 mgr/24 h con pruebas hepáticas y hemograma normales.

La evolución de la paciente fue favorable, con normalización de su presión arterial y del examen neurológico y alta al 4° día de su ingreso.

Caso clínico 2

Paciente de 30 años, múltipara de 1, embarazo de 36 semanas con antecedente de obesidad y resistencia a la insulina que ingresa a Maternidad por convulsión tónico-clónica generalizada, precedida de fotopsia, cefalea y vómitos. Al ingreso se constata presión arterial de 180/112 mmHg, presentando un nuevo episodio convulsivo, manejado con diazepam, sulfato de magnesio y labetalol como hipotensor. Estable hemodinámicamente, se realiza cesárea de urgencia, obteniendo un recién nacido de 2.485 gr, Apgar 6-8. Es trasladada a UCI y se cambia hipotensores a Hidralazina y Enalapril. La RNM de cerebro demuestra un aumento de señal T2 de predominio subcortical en las regiones temporales posteriores y occipital propio de edema predominantemente vasogénico. La evolución posterior es

favorable, con cifras tensionales controladas con hipotensores, pruebas hepáticas, LDH y plaquetas normales. El examen neurológico es normal y estando asintomática es dada de alta al decimo día.

Discusión

La preeclampsia se caracteriza por una disfunción endotelial sistémica, incremento en la respuesta vascular periférica y agregación plaquetaria con daño multiorgánico potencial que incluye el sistema nervioso central (encefalopatía hipertensiva), generando los síntomas y signos neurológicos descritos, que son comunes a eclampsia y PRES. El edema cerebral del PRES se ha explicado por dos mecanismos patogénicos no excluyentes, la encefalopatía hipertensiva y la disfunción endotelial.

El concepto de autoregulación cerebral se refiere a que en individuos sanos el flujo sanguíneo cerebral se mantiene estable en un rango amplio de presión arterial media (PAM), 150-60 mmHg, por la resistencia de arteriolas a través de componentes miogénicos y neurogénicos de su pared⁵. Hay vasoconstricción cuando la presión sube y vasodilatación cuando cae. Si el alza excede el nivel máximo del rango, deviene vasodilatación forzada con hiperperusión, ruptura de la barrera hematoencefálica, extravasación, edema vasogénico y efecto tóxico directo sobre el endotelio. Si la presión cae bajo el límite inferior del rango hay hipoperfusión con daño isquémico.

A nivel histológico, en injuria, la dilatación forzada de las arteriolas distales y la apertura de las uniones estrechas del endotelio de pequeños vasos, que son sobrepasadas ampliamente, determinan la ruptura de la barrera originando transudación al intersticio, edema, hipoperfusión, vasoconstricción e isquemia cerebral con daño citotóxico.

Hay discusión con ambas teorías porque PRES se ha observado en ausencia de hipertensión en 20-40% de los casos^{6,7}, pero la sobreperusión, la pérdida de la autorregulación y el daño endotelial sugieren que la patogénesis del PRES, independiente de su mecanismo, se asienta en la barrera hematoencefálica, unidad gliovascular compuesta por capilares y neuronas perivasculares en estrecha

unión dadas por proteínas (claudinas, ocludinas y de adhesión) que actúan como barrera selectiva de protección y cuya desorganización por un estímulo patológico provoca disrupción de la unión y permeabilidad aberrante, que ocurriría en varias entidades neurológicas y la investigación actual de la disfunción de barrera se orienta al estudio de factores estabilizadores^{8,9}.

Las regiones del cerebro perfundidas por la circulación vertebrobasilar que tienen menor inervación simpática adrenérgica son más susceptibles a PRES que las estructuras anteriores por lo que expuestas a la sobreperusión presentarían una pérdida más temprana de la autorregulación y el tono vasoconstrictor.

El diagnóstico de PRES es por la observación (resonancia magnética/tomografía computada) de imágenes de edema vasogénico simétrico bilateral en territorios de la circulación cerebral posterior con distribución preferente en la sustancia blanca subcortical y más frecuente en lóbulo parietal y occipital¹⁰ en el 98% de los casos.

Las imágenes demuestran tres tipos de distribución principales: parieto-occipital, zonas de irrigación limítrofe bihemisférica y frontal superior. También se han observado zonas focales de edema vasogénico en lóbulos temporales, cerebelo, tronco encefálico y en ganglios basales, que pueden ser acompañantes del PRES hemisférico, pero si este tiene una expresión incompleta en su imagen, ponen duda al PRES. Además se ha observado edema focal de difusión restringida (11%), similares a las de edema por injuria tisular (citotóxico) y que tienen relación con un peor pronóstico^{11,12}.

Para el diagnóstico imagenológico por RNM se recomienda la realización de secuencias ponderadas en T2 (T2 spin-echo, T2 flair, T2 gradiente), T1 y secuencias ponderadas de difusión, técnicas con las cuáles es posible objetivar edema vasogénico (predominantemente de sustancia blanca) y edema citotóxico (predominantemente sustancia de gris) ya que objetiva la movilidad del agua en el vasogénico y su restricción en el citotóxico. La situación de edema citotóxico, condición en la cuál no hay desplazamiento tisular del agua, sugiere la posibilidad de isquemia o infarto.

También pueden observarse confluencia de lesiones si el edema aumenta y resolución completa de las imágenes si hay mejoría. Adicionalmente estas secuencias permiten descartar otras lesiones (tumores, encefalitis, otras).

Las imágenes observadas en nuestros casos, descritas con la RNM con secuencias ponderadas en T2 fueron lesiones hiperintensas, simétricas, parietooccipitales, comprometiendo principalmente la sustancia blanca, propias de edema vasogénicos y confirmaron el diagnóstico de PRES. La secuencia de difusión descartó la presencia de edema citotóxico.

La asociación de PRES con pacientes parturientas permitió asociarla a preeclampsia como causa más común, presente en el 20% de PRES, pero la relación no es clara, –si causa-efecto o independiente con signos clínicos similares–, porque en preeclampsia el diagnóstico cumple requisitos clínicos y de laboratorio, en cambio en PRES el criterio es radiológico, además muy pocas preeclampsias tienen estudio de neuroimagen y la asociación verdadera no se conoce.

Otras condiciones clínicas denominadas “complejas” y descritas asociadas a PRES son: Infección (sepsis, *shock séptico*), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliartritis nodosa), síndrome antifosfolípidos, quimioterapia de cáncer hematológico, trasplante de médula, terapia de inmunosupresión (cyclosporina, tacrolimus), condiciones misceláneas numerosas destacando hipomagnesemia e hipercalcemia y también en población pediátrica^{13,14}.

Estas patologías, que desarrollan PRES con clínica e imágenes similares, tienen en común la activación del sistema inmune, respuesta inflamatoria, activación e injuria endotelial, vasculitis, vasoconstricción, que pueden llevar a hipoperfusión sistémica y cerebral.

El tratamiento debe ser precoz y está basado en la terapia antihipertensiva con monitoreo hemodinámico con objetivo de obtener presión media entre 105-125 mmHg y se ha recomendado hidralazina, nimodipino, labetalol, hidralazina y nicardipina. En crisis convulsiva se ha comunicado buen resultado con valproato de sodio intravenoso

en el estado epiléptico¹⁵ y en eclampsia¹⁸.

Siendo el infarto cerebral el diagnóstico diferencial principal, tiene gran implicancia la decisión de usar hipotensores, ya que en éste, opuestamente al PRES, estarían contraindicados.

El uso de nitroglicerina, actualmente una indicación obstétrica cada vez más frecuente en urgencias como colapso fetal y en hipertono uterino, no debe usarse ya que tiene un efecto vasodilatador que favorece o agrava el PRES, en el contexto de una autoregulación impedida¹⁷.

En las pacientes eclámpicas descritas se constató el cuadro clínico de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en períodos diferentes (antenatal y puerperio), asociadas a hipertensión e imágenes radiológicas propias de edema vasogénico y evolución a la mejoría con el tratamiento oportuno, lo que en su conjunto hacen el diagnóstico de PRES.

La terapia antihipertensiva se inició precozmente y además se usó sulfato de magnesio con el esquema aprobado para manejo de pre-eclampsia grave que ha demostrado disminuir la presión de perfusión cerebral, factor importante en la genesis del edema vasogénico. La evolución posterior fue favorable, sin compromiso neurológico siendo la más frecuente en pacientes con PRES.

Se ha establecido que con manejo adecuado la mejoría clínica y radiológica es rápida, pero en ocasiones no es completa y la tardanza puede resultar en daño permanente ya que se han descrito pacientes con secuelas de largo plazo, otros de evolución más compleja o aguda y casos de muerte^{12,17}, de secuelas en la visión, epilepsia¹⁶, casos de evolución a leucomalacia con secuela cognitiva¹⁹ y raramente recurrencias^{20,21}, por lo que aún con manejo precoz apropiado es recomendable el seguimiento clínico.

Actualmente, hay expectativas de un efeto neuroprotector del sulfato de magnesio²²⁻²⁴ por lo que especulamos que su uso universal desde hace tres décadas para prevenir la convulsión en pre-eclampsia, asociado a la interrupción más temprana de embarazos con trastornos hipertensivos, puede haber contribuido a la prevención del PRES con efecto atenuante en su incidencia, en la gravedad evolutiva y en las secuelas neurológicas comunicadas.

El obstetra, como ocurrió en los casos presentados, es el primer contacto médico de la paciente con PRES futuro o actual, por lo que conserva la oportunidad y la responsabilidad de un diagnóstico precoz.

Para ello dispone tempranamente del estudio doppler de las arterias uterinas en semanas 22-25 de embarazo, cuya alteración indica un desarrollo anormal de la placenta y tiene una sensibilidad para detectar preeclampsia grave de 91%²⁵. La técnica está en uso en centros universitarios, en centros médicos privados y en programas de medicina materno-fetal y se recomienda su implementación para la detección del riesgo.

La identificación anticipada de estas pacientes y su seguimiento estrecho optimizan la oportunidad de diagnóstico y terapia, inmediatamente al inicio de la expresión clínica, con el estudio por neuroimágenes, la comunicación al neurólogo, la hospitalización, el uso de magnesio y de hipotensores e interrupción del embarazo, que en algunos casos (PRES y preeclampsias precoces) deben ser asumidas previo análisis ético.

Otras funciones del obstetra son controlar la

evolución materno-fetal, asistir el parto, prevenir las complicaciones de la patología de base e integrar eficazmente a los especialistas necesarios.

El manejo multidisciplinario es muy importante: con el neurólogo, que tiene la responsabilidad central en el diagnóstico diferencial, en el manejo de convulsiones o status, del ingreso a UCI Neurológica en casos graves, del manejo de otras complicaciones neurológicas y la pesquisa de secuelas en el mediano plazo; con el neurorradiólogo que evalúa las imágenes del estado neurotóxico y su evolución; con el anestesiólogo, para el uso de medicamentos inocuos tanto para la unidad fetoplacentaria como para el PRES, en el manejo del parto .

El oftalmólogo, que evalúa los trastornos visuales, debe incluir el PRES en el diagnóstico diferencial de pacientes con preeclampsia y alteraciones de la visión. Tempranamente puede descartar una enfermedad ocular como causa de la pérdida visual y plantear el diagnóstico de PRES²⁴, además evalúa cambios retinales secundarios a hipertensión y desprendimiento de retina y asiste finalmente la evolución completa de la recuperación visual .

Resumen

El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) es una entidad descrita en 1996 que ocurre en pacientes con condiciones sistémicas complejas, especialmente embarazadas con preeclampsia, en que se agregan signos y síntomas neurológicos destacando convulsiones tónico-clónicas, cefalea, trastornos visuales y vómitos acompañados de edema cerebral posterior transitorio visible con técnicas de neuroimágenes y localizado más frecuentemente en lobulillos parietales y occipital. Presentamos dos casos clínicos con PRES y Eclampsia, antenatal y postparto, en las que después del episodio convulsivo con Resonancia Nuclear Magnética se confirmó imagen de edema cerebral propia de PRES y que en relación con tratamiento anticonvulsivante e hipotensor, tuvieron una evolución favorable. Se discuten la controversia de mecanismos fisiopatológicos, las posibilidades para diagnóstico y manejo oportunos y la importancia del manejo multidisciplinario.

Palabras clave: *Encefalopatía, eclampsia, edema, resonancia nuclear magnética.*

Referencias

- Hinchey J, Chaves C, Appigani B, Breen J, Pao L, Wang A. *et al.* A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- American College of Obstetricians and Gynecologist. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. Centers for Disease Control and Prevention Washington DC: 2002, ACOG Practice Bulletin No 33.
- Waldrom RL 2nd, Abbott DC, Vellody D. Computed tomography in pre-eclampsia-eclampsia syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1985; 6: 442-3.
- Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1068-70.
- Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 161-92.
- Bartynsky WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 2179-90.
- Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1049-54.
- Bartynsky WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversias Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1043-9.
- Chou WH, Messing RO. Hypertensive encephalopathy and the blood-brain barrier: is PKC a gatekeeper? *J Clin Invest* 2008; 118: 17-20.
- Bartynsky WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *ANJR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1320-7.
- Saeed B, Abou-Zor N, Amer Z, Kanani I, Hilal M. Cyclosporin -A induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19: 430-42.
- Covarrubias DJ, Luetemer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognosis utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-48.
- Bartynsky WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *ANJR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1036-42.
- Pula J, Eggenberger E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Current Opinion in Ophthalmology* 2008; 19: 479-84.
- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valprate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340-2.
- Servillo G, Striano S, Striano P, Tortora F, Bocella P, De Robertis E, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in critically ill obstetric patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2323-6.
- Finester J, Schlager T, Kopsa W, Wild E. Nitroglycerine-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Neurology* 2003; 61: 715-6.
- Prasad N, Gulati S, Gupta RK, Kumar R, Sharma K, Sharma RK. Is reversible posterior leukoencephalopathy in patients with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 2003; 1161-8.
- Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 241.
- Sweany JM, Bartynsky WS, Boardman JF. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome: report of 3 cases-PRES can strike twice. *J Comput Assist Tomog* 2007; 31: 148-56.
- Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 2005; 252: 230-1.
- Saver JL. Target Brain : neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis* 2010; 7 suppl 1: s14-21.
- Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, Piazza O, Striano P, Tortora F, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2007; 33: 230-6.
- Weinberger MH. Hypertensive Encephalopathy. In:

- Nose JH, ed *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*. 3rd ed. Milton Park, Abingdon, Oxon, UK: Informa Healthcare 2006; 670-3.
25. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, *et al.* Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005; 193 (4): 1486-91.

Correspondencia:

Dr. Jorge Hasbún Hernández
Jorge VI 218, Las Condes.
2022098 / 2029822
E-mail: ecosonica@gmail.com