

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES): comunicación de tres casos

A. Ortiz, S. Elsässer, S. Roverano, S. Paira

Sección de Reumatología. Hospital J. M. Cullen. Santa Fe.

Resumen

El síndrome de la encefalopatía posterior reversible se asocia a varias manifestaciones neurológicas (cefaleas, convulsiones, alteración de la conciencia, ceguera cortical, déficits neurológicos focales, vómitos) y cambios transitorios en las neuroimágenes compatibles con edema cerebral. Habitualmente, este síndrome ocurre en el contexto de hipertensión arterial, eclampsia, falla renal y/o uso de inmunosupresores.

Reportamos tres casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible, siendo dos de ellos complicaciones de LES.

Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un cuadro neurológico agudo caracterizado por convulsiones, disminución del estado de conciencia, cefalea y alteraciones visuales asociado con hallazgos de edema subcortical vasogénico reversible sin infarto en la resonancia magnética (RM). Primeramente descrito en pacientes con hipertensión arterial pensando que solo correspondía a una encefalopatía hipertensiva.

En 1996, Hinchey y col. fueron los primeros en describir la asociación entre medicación inmunosupresora, enfermedad renal e hipertensión con PRES. Posteriormente, se identificaron factores de riesgo asociados a PRES en LES, incluyendo enfermedad vascular con daño endotelial, rotura de la membrana hematoencefálica, eclampsia/preeclampsia, hipertensión, inflamación sistémica, trasplante de médula ósea y tratamiento citotóxico¹⁻⁴.

En 2010, Muscal y col. describieron los hallazgos característicos en la RM de los pacientes con LES. Ellos observaron, en la mayoría de los pacientes, un compromiso de la sustancia gris y blanca bilateral, y solamente la mitad de los pacientes presentaron las lesiones clásicas de fosa posterior⁵.

Correspondencia

Dr. Alberto Ortiz,
Cruz Roja Argentina 1778, Santa Fe.
E-mail: albertoortiz_4@hotmail.com

Summary

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associates various neurological manifestations (headaches, seizures, altered mental status, cortical blindness, focal neurological deficits, vomiting) and transient changes on neuroimaging consistent with cerebral edema. Posterior reversible encephalopathy syndrome mainly occurs in the setting of hypertension, eclampsia, renal failure, and/or use of immunosuppressive drugs.

We report three cases of PRES, two of them complicating systemic lupus erythematosus.

A la fecha, se han reportado aproximadamente 80 casos de PRES en pacientes con LES, dos en poliarteritis nodosa (PAN) y un caso asociado a artritis reumatoidea (AR), granulomatosis de Wegener (WG) y síndrome de superposición SLE/ esclerodermia respectivamente^{1,2,6-16}.

Nuestro objetivo es comunicar 2 casos más de PRES al previamente descrito¹⁷.

Caso 1

Una mujer de 30 años es admitida en la semana 25 de su segundo embarazo por fiebre, cefalea, vómitos, disnea, dolor torácico, artralgias, oliguria y edema de miembros inferiores de 20 días de evolución. Ella había tenido hipertensión arterial en su primer embarazo. Además, tenía fotosensibilidad y en su examen físico se observó alopecia, rash malar, acrocianosis, artritis de articulaciones interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, codo derecho y metatarsfalángicas. Su tensión arterial era de 150/90 mmHg. El hemograma mostraba anemia y linfopenia, y su análisis de orina y hepatograma eran normales. Los anticuerpos antinucleares (FAN) (Hep-2) fueron positivos 1/640 patrón moteado, el anticuerpo anti-ADN nativo (anti-ADNn) (Crithidia) 1/160, el com-

plemento (C3 y C4) (Nefelometría) estaban disminuidos y los anticuerpos anti-Ro y anti-La (ID) eran negativos. El anticoagulante lúpico (AL) determinado según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia era negativo y los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) IgG e IgM (ELISA) eran de 25 GPU/ml y 10 MPU/ml, respectivamente. La radiografía de tórax y el ecocardiograma Doppler fueron normales y los cultivos de sangre y esputo fueron negativos. Recibió diazepam 5 mg/día y alfametildopa 1 g/día. Se realizó diagnóstico de LES (criterios ACR 1997). A los 7 días, a causa de la sospecha de hemorragia pulmonar se realiza cesárea a la semana 28 de gestación, con un recién nacido normal y con peso adecuado según su edad gestacional. Recibió pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días. A las 24 horas, tuvo pérdida del conocimiento, convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas, paresia braquial derecha y persistía con oliguria e hipertensión arterial. El laboratorio presentó anemia Coombs negativa con esquistocitos, reticulocitosis, linfopenia y plaquetas 125.000/mm³. La lactato dehidrogenasa (LDH) estaba elevada. El hepatograma, la uricemia, tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina activada parcial por Kaolin (KPTT) eran normales; en cambio, la urea y la creatinina estaban elevadas, la proteinuria de 24 horas era de 2 g y el clearance de creatinina de 18 ml/min, con hematuria y piuria. El ecocardiograma Doppler de miembros inferiores fue normal. La tomografía axial computada de encéfalo mostró áreas hipodensas en región occipital y la resonancia magnética nuclear (MRI) imágenes occipitales bilaterales hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 que respetaban la cisura calcarina y región paracisural (Figura 1). Se diagnosticó PRES y PTT (Púrpura Trombótica Trombocitopénica). Las plaquetas descendieron hasta 60.000 mm³. Se realizó biopsia renal (PBR) con microscopía óptica y test de inmunofluorescencia, la cual mostró glomerulopatía mesangial con leve refuerzo de la matriz mesangial y mínima proliferación celular, ausencia de endoteliosis y de lesión vascular severa, con depósitos mesangiales difusos y generalizados de IgM, C3 y C1q, sin IgG, IgA ni fibrinógeno. Recibió pulsos metilprednisolona 1 g/día dos días, un pulso de ciclofosfamida (1 g), 6 sesiones de plasmaféresis, drogas antihypertensivas (nifedipina y enalapril, luego clonidina y posteriormente nitroprusiato de sodio) y anticonvulsivantes (fenitoína). La paciente mejoró sus signos y síntomas con remisión completa del cuadro neurológico en 10 días. La segunda MRI a los 20 días fue normal (Figura 2).

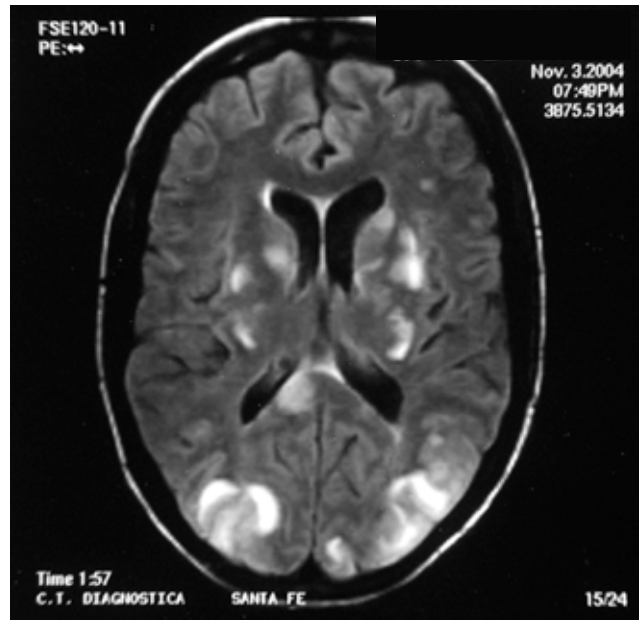


Figura 1. Pretratamiento. Compromiso occipital bilateral hiperintenso. T2 y FLAIR, respetando cisura calcarina.

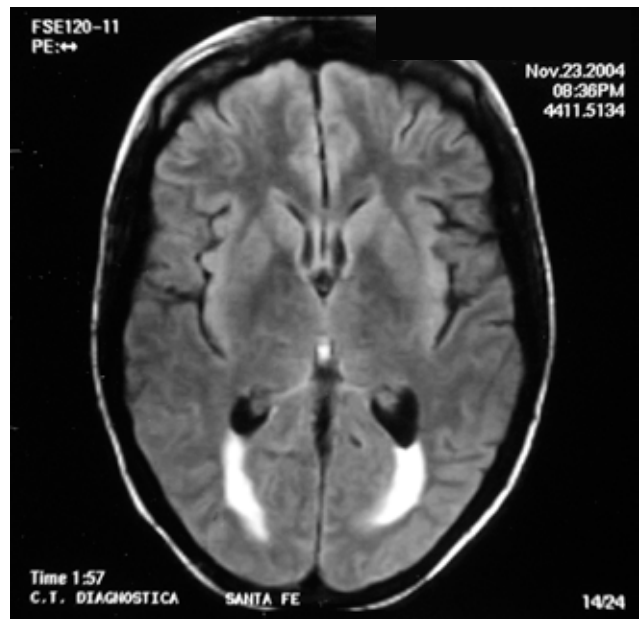


Figura 2. Posttratamiento.

Caso 2

Varón de 15 años de edad que consulta por disnea, tos seca, HTA, ascitis, derrame pleural bilateral. Infiltrado intersticial en radiografía de tórax, siendo medicado en UTI con 1 cc de dexametasona EV cada 6 horas y

antibióticos mejorando los infiltrados intersticiales. 24 horas después sufre convulsiones tónico-clónicas en 3 oportunidades y continúa hipertenso. RM: Compromiso cortico-subcortical regiones parietales posteriores bilateral, lóbulos occipitales, corteza frontal derecha y cerebelo. En el laboratorio evidenciaba: leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, hematuria microscópica, con hematías dismórficos. Hemocultivos, urocultivo, cultivo de LCR, negativos. Serología para leptospirosis, hepatitis A, hepatitis B, HIV y citomegalovirus negativos FAN (Hep 2), ADNn (*Crihidea Lucilae*): negativos, C3: 12.7 (VN: 84-190) y C4: 9.9 (VN: 10-40).

Fue tratado con difenilhidantoína 100 mg/día, prednisona 40 mg/día en dosis descendente y losartán 50 mg/día con buena respuesta clínica en 24 horas y RM de cerebro posterior al tratamiento normal. La PBR confirmó luego GNF postinfecciosa, persistiendo la proteinuria pero sin HTA.

Caso 3

Mujer de 31 años con diagnóstico de LES criterios ACR 1997 de 108 meses de evolución con antecedentes de: rash malar fotosensible, artritis, serositis, úlceras orales, síndrome pseudoclusivo, linfopenia, anticuerpos anti-Ro, anti-La y anti-Sm positivos; anti-RNP (ELISA), aCL IgG, IgM y AL negativos que ingresa con: edema en miembros inferiores, HTA, insuficiencia renal y proteinuria. Se realiza punción biopsia renal y pulsos de metilprednisolona 1 g tres veces y ciclofosfamida 1 g EV por la sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva. Durante la internación, agrega convulsiones tónico-clónicas en 2 oportunidades y continúa hipertensa (SLEDAI: 12), LCR normal, hemocultivos y urocultivo negativos. Resonancia magnética: extensa lesión hiperintensa Flair y T2 parieto-occipitales. Comienza tratamiento con fenitoína y controla la TA con nifedipina, revirtiendo el cuadro clínico y las anormalidades de la RM en 10 días. Posteriormente, se recibe informe de PBR en la que se constata GNF lúpica IV con índices de cronicidad.

Discusión

En su descripción original, Hinchey y col. definieron al PRES como anormalidades neurológicas resultado de una encefalopatía aguda a causa de edema de la sustancia blanca predominantemente en la región cerebral posterior¹.

El cuadro clínico es generalmente de instalación subaguda. Los síntomas más comunes de presentación son

cefalea, convulsiones, disminución del nivel de conciencia (somnolencia y coma), pérdida temporaria de la visión (visión borrosa o ceguera cortical) y paresia.

La patogénesis del PRES en LES es multifactorial. La susceptibilidad subyacente del sistema cerebrovascular, sumado a inflamación secundaria a lupus activo, hipertensión, nefritis y medicaciones citotóxicas, pueden conducir a PRES. La activación endotelial es uno de los marcadores patogénicos del lupus neuropsiquiátrico; este fenómeno ocurre después de la exposición a IL-1 y TNF-alfa y puede ser incrementado por la liberación local de IL-1 β e IL-6. Comunicaciones previas indican que el TNF- α y el INF- δ , ambos liberados por las células inflamatorias circulantes durante la actividad sistémica del LES puede estimular a las células cerebrales a la producción de óxido nítrico (ON), un potente vasodilatador que podría conducir a edema cerebral vasogénico. Los pacientes con LES y alto índice de actividad (SLEDAI) pueden tener niveles séricos aumentados de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias que pueden estimular a las células endoteliales de los vasos intracraneales y astrocitos a producir ON, con disfunción secundaria, daño de la barrera hematoencefálica y pérdida de plasma. En algunos casos, la disfunción endotelial sumada a factores hemodinámicos (ej. hipertensión aguda, retención de líquido) puede permitir el escape de plasma resultando en hematoma parenquimatoso.

Anticuerpos antifosfolípidos (aCL) incluyendo anticuerpos anti- β 2-GP1 producen un aumento de la activación endotelial. En la serie de Baizabal, el 54% de los pacientes tenía anticuerpos aCL positivos, significando que la disfunción endotelial en pacientes con PRES y LES podría producirse sin la contribución de estos anticuerpos^{2,18,19}.

Los factores precipitantes más frecuentes son la encefalopatía hipertensiva, la eclampsia, el uso de inmunosupresores y la insuficiencia renal. Entre las causas asociadas están las enfermedades del tejido conectivo, PTT, la infección por HIV, la porfiria y el antecedente de trasplante de órganos⁴.

La comunicación con mayor número de pacientes con LES y PRES ha sido presentada por Baizabal-Carvallo y col. en 22 pacientes. Veinte (95%) fueron mujeres, con alta actividad de la enfermedad medida por SLEDAI entre 12 a 39. 82% fueron hipertensos y 8 pacientes tuvieron síndrome antifosfolípido. Barber y col comparan 7 pacientes con LES vs. los pacientes de Baizabal-Carvallo y col., con 22 pacientes vs. los pacientes descriptos en la literatura hasta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	30	15	31
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino
Antecedentes patológicos	HTA embarazo	Cirugía testicular	Rash malar fotosensible, artritis, serositis, úlceras orales, CIPO, aborto
Tiempo de evolución patología de base hasta PRES	1 mes	0	108 meses
Diagnóstico de base	LES ACR 97 durante la internación	GNF postinfecciosa diagnosticada en internación	LES ACR 97
Motivo de la internación	Gestación sem 25, fiebre, cefalea, oliguria, disnea, edema, rash, sinovitis, luego hemorragia de pulmón	Disnea, tos seca, HTA ascitis, derrame pleural bilateral. Infiltrado intersticial en Radiografía de tórax	Edemas en MMII HTA Insuficiencia renal Proteinuria
Actividad LES al momento del PRES (SLEDAI)	28		12
Evolución	Interrupción gestación. Agrega PTT. Se confirma GNF mesangial. Metilprednisolona 1 g EV	Mejora infiltrados intersticiales con Dexametasona 1cc c/6 hs. Linfopenia, Leucopenia, Hematuria con hematíes dismórficos	3 pulsos de Metilprednisolona y 1 Ciclofosfamida. Se realiza PBR. Continúa HTA e IR
Síntomas y signos PRES	Pérdida de conocimiento, convulsiones tónico-clónicas y paresia braquial derecha. HTA	Tres episodios de convulsiones tónico-clónicas sin secuelas. HTA	Convulsiones tónico-clónicas en 2 oportunidades. HTA
<i>Presencia de HTA previa al PRES</i>	<i>HTA gestacional</i>	<i>No</i>	<i>No</i>
Imágenes RM Fotos ...	Múltiples lesiones en corteza cerebral, núcleos de la base y sustancia blanca con mayor compromiso parieto-occipital. Cerebelo tálamo y pedúnculos	Compromiso cortico-subcortical regiones parietales posteriores bilateral, lóbulos occipitales, corteza frontal derecha. Cerebelo	Extensa lesión hiperintensa Flair y T2 parieto-occipitales
Tratamiento	5 pulsos Metilprednisolona 1 g Ciclofosfamida 1 g Plasmaféresis 6 sesiones Enalapril + Atenolol + Nifedipina	Difenilhidantoína 100 mg/día Prednisona 40 mg/día en dosis descendente Losartán 50 mg/día	Fenitoína y control de HTA con Nifedipina
Tiempo de mejoría	10 días	1 día	10 días
Evolución	Asintomática. En tto con HCQ, Danazol, Prednisona en dosis descendente y Enalapril	Asintomático, TA controlada, persiste proteinuria	Asintomática. Controla TA. PBR: GNF IV con índices de cronicidad
RM posterior a tto	Normal	Normal	Normal

Tabla 1. Principales características de nuestros 3 pacientes con PRES.

	PRES	Trombosis venosa cerebral	Sme Vértice de arteria basilar	SLE neuropsiquiátrico
Factores predisponentes	Eclampsia HTA Inmunosupresores Insuficiencia renal	Embarazo Puerperio Deshidratación	Factores de riesgo para ACV	Alta actividad Vasculitis aCL Antic. antineuronales
Clínica	Convulsiones previas al resto del cuadro (sensorio visuales cefalea) Raro déficit focal	Cefalea Convulsión Coma Déficit motor Edema de papila Raro HTA	Alteraciones visuales y del sensorio Raro convulsiones	Cefalea Convulsiones Extrapiramidalismo Trastornos psiquiátricos
Imágenes	Sustancia blanca posterior bilateral Respeta línea media	Hemorragia Infartos Ventriculos pequeños Signo de la cuerda Trombosis senos venosos (MRI)	Corteza paracalcarina, tálamo, temporal medial	MRI señal en sustancia blanca periventricular o subcortical
Pronóstico	Remisión completa	Alta mortalidad	No resolución o parcial	Variable

Tabla 2. Principales diagnósticos diferenciales del PRES.

ese momento (37 pacientes). Los pacientes de Barber fueron iguales al resto respecto a género, edad, presencia de fallo renal, hipertensión al momento de presentación del PRES y los cambios vistos en la RM. Las diferencias se encontraron que en el grupo de Barber menos del 50% de los pacientes presentaban convulsiones al momento de presentación del PRES (3/7 42%) comparado con 31/37, 84% de los pacientes descriptos y 95% del grupo de Baizabal-Carvalho. Ninguno de los pacientes del primer grupo fue tratado con ciclofosfamida antes del diagnóstico de PRES, vs. 44,8% de los restantes y 13,6% en el grupo mejicano. Por último, en el trabajo de Barber, el PRES (4/7) fue parte de la presentación aguda del diagnóstico de LES^{2,7}.

Varaprasat y col. estudiaron 13 pacientes con LES activo y PRES. Todos los pacientes fueron mujeres con edades entre 14 y 37 años. La duración de LES era de 1,5 a 36 meses (promedio 6 meses). Once pacientes presentaron convulsiones, 10 cefalea, 7 pérdida del conocimiento y vómitos, 3 tuvieron pérdida transitoria de la visión y solo uno presentó paraparesia y hemiplejía izquierda. Todos los pacientes presentaron dicho compromiso en etapa temprana de la enfermedad. Ocho pacientes recibieron corticoides y cuatro ciclofosfamida mensualmente. Ellos concluyen que el PRES puede verse en pacientes jóvenes con LES, en etapa inicial de la enfermedad y el mismo puede ser una manifestación de presentación de LES. To-

dos eran hipertensos leves, distinto a la descripción clásica que lo asociaba a hipertensión severa, por lo tanto estos pacientes pueden tener tensión arterial cercana a lo normal, ampliando el espectro clínico de esta entidad. Existen comunicaciones sobre la presencia de PRES en pacientes normotensos atribuidos a medicaciones, tales como corticoides, ciclofosfamida y ciclosporina^{6, 20-24}.

En el año 2007, describimos el primer caso de PRES asociado con LES y PTT. En este caso, los síntomas neurológicos, las imágenes de RM características y la pronta respuesta completa al tratamiento permitieron el diagnóstico¹⁷.

Luego de esto, seguimos otros dos pacientes con PRES. Uno de ellos con diagnóstico de LES y el restante con una glomerulonefritis postinfecciosa. Los dos pacientes con LES fueron mujeres, y las edades estaban entre 15 y 31 años. La duración del LES hasta el episodio de PRES varió de 1 a 108 meses, y el LES estaba activo en ambos. (SLEDAI 28 y 12). Todos nuestros pacientes presentaron cefalea, hipertensión, compromiso renal y convulsiones; un paciente tuvo pérdida de conocimiento y hemiplejía. Las imágenes de la resonancia magnética mostraron compromiso difuso bilateral de sustancia gris y blanca, especialmente en la fosa posterior. También se vieron lesiones en la corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales y lóbulo frontal en una de ellos. Estas lesiones norma-

lizaron luego del tratamiento. Los tres pacientes fueron tratados con drogas antihipertensivas. Dos recibieron también metilprednisolona EV, uno recibió 40 mg/d VO de meprednisona, dos fueron tratados con drogas antiepilépticas y dos con ciclofosfamida EV. Se usó plasmaféresis en un caso.

Casi todos los pacientes comunicados tenían LES activo, y el tratamiento que recibieron los mismos se debió a su actividad. Similar a la serie de Varaprasat, el tiempo de recuperación de PRES fue de diez días en dos pacientes y un día en el tercero^{6,9,11,12} (Tabla 1).

El diagnóstico diferencial en un paciente con LES que presenta cefalea, hipertensión y convulsiones son accidentes cerebrovasculares, lupus neuropsiquiátrico y PRES. La RM puede ser útil en distinguir entre estas alteraciones (Tabla 2).

La RM es el método diagnóstico recomendado en estos pacientes. Las alteraciones son hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2, con mayor sensibilidad en el *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) y en *apparent diffusion coefficient map* (ADC). Además, son típicamente bilaterales y simétricas y respetan la cisura calcarina y el lóbulo occipital paramedial, lo cual permite distinguirlas de aquellas observadas en las obstrucciones de la arteria cerebral posterior o del vértice de la arteria basilar, en las cuales la región calcarina está invariablemente comprometida. Menos frecuentemente se las puede encontrar en la corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales y lóbulos frontales. La hemorragia puede ser una complicación del PRES en un 15% de los casos. Los cambios relacionados con el edema en la RM revierten en un plazo de 2 semanas, pero los cambios isquémicos y las microhemorragias toman más tiempo en desaparecer aun con el cuadro clínico de PRES completamente resuelto^{7,25}.

El predominio del daño de la región posterior del cerebro se debería a que la inervación simpática cerebral es mayor en los vasos del sistema carotídeo que en el vertebrobasilar con una menor respuesta vasoconstrictora y mayor predisposición al aumento de la permeabilidad vascular y el edema¹⁷.

El análisis del LCR puede ser normal en las tres entidades, pero más en el PRES. La recuperación clínica ocurre más rápidamente en PRES (7 a 10 días) que en lupus neuropsiquiátrico¹⁴.

Estas últimas características atípicas y la comunicación de algunos casos con secuelas permanentes, permitieron a Alurralde y col. cuestionar en la nomenclatura del LERP (Leucoencefalopatía posterior reversible) el uso del prefijo

“leuco”, y los términos “posterior” y “reversible”¹³.

El tratamiento urgente y enérgico de la hipertensión arterial, de las convulsiones y de la insuficiencia renal, además del descenso de la dosis o suspensión del tratamiento con inmunosupresores son la clave para la reversibilidad del LERP¹⁷.

En conclusión: el PRES puede ser más frecuente que lo comunicado en pacientes con lupus. Puede presentarse en LES activo, al inicio o durante la evolución del mismo. Los síntomas comunes son hipertensión arterial, convulsiones y daño renal. El tratamiento del mismo requiere un buen manejo de la hipertensión, de las convulsiones y cuidados de sostén general. El mismo es reversible con un diagnóstico temprano y un manejo apropiado. De lo contrario, los síntomas neurológicos pueden progresar y llegar al infarto.

Bibliografía

1. Hinchey J, Chavez, C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494-500.
2. Baizabal-Carvallo JF, Barragan-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estanol B, Cantu-Brito C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(4):359-63.
3. Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B. Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:576-9.
4. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J*. 2001;77:24-28.
5. Muscal E, Traipe E, de Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. MR imaging findings suggestive of posterior reversible encephalopathy syndrome in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatric Radiol* 2010;40:1241-5.
6. Varaprasat IR, Agrawal S, Prabu VN, Rajasekhar L, Kanikannan MA, Narsimulu G. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2011;38:1607-11.
7. Barber CE, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an emerging disease manifestation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:353-63.
8. Efthimiou P, Kukar M, Krishnan P. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a severe manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis rheumatism* 2010;62:1692.

9. Primavera A, Audenino N; Mavilio L, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:534-537.
10. Casall-Rey JL, Dávalos EG, López Amalfara A, et al. Síndrome de encefalopatía posterior reversible: presentación de casos clínicos. *Rev Neurol* 2003;37:224-227.
11. Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 2005;252;230-231.
12. Ki Chul Shin, Hyo Jin Choi Yeong Deok Bae, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus with Thrombocytopenia treated with Cyclosporine. *J Clin Rheumatol* 2005;11:164-166.
13. Alurralde AM, di Egidio M, Saizar R, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004;38 (6):541-544.
14. Yong, PFK, Hamour SMA, Burns A. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2660-2662.
15. Laguna P, Martin T, Marchena MJ, et al. Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible secundario a panarteritis nudosa. *Medicina Clínica* 1997;109 (10):397-398.
16. Arai M, Shigeno K, Wada M. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with classical polyarteritis nodosa. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:64-66. (abstract).
17. Cassano G, Zunino A, Gongora V, Roverano S, Paira S. Reversible Posterior Leukoencephalopathy in Systemic Lupus Erythematosus With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Rheum* 2007;13(1):55-57.
18. Lee SC, Dickson DW, Liu W, Brosnan CF. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 beta and interferon-gamma. *J Neuroimmunol* 1993;46:19-24.
19. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, et al. Endothelial activation by aPL: a potential pathogenic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. *J Autoimmunity* 2000;15:237-40.
20. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Comber A, Tieulie N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus* 2008;17:139-47.
21. Ni J, Zhou LX, Hao HL, Liu Q, Yao M, Li ML, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: a retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging* 2010 June 21.
22. Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:396-402.
23. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1043-9.
24. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 1: fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol* 2008;29(6):494-500.