

caso clínico

Síndrome de encefalopatía posterior reversible en lupus eritematoso sistémico

V. Castro, D. Yucra, G. Garate, R. Balcázar, A. Hamai, D. Dubinsky

Servicio de Reumatología, Sanatorio Güemes.

RESUMEN

Palabras clave:
lupus, PRES.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una condición reversible, poco conocida en el lupus eritematoso sistémico (LES) que puede semejar al lupus neuropsiquiátrico. Las manifestaciones de PRES son cefalea, convulsiones, alteración del nivel de conciencia y amaurosis. En la mayoría de los casos, la TC (tomografía computarizada) del cerebro muestra lesiones hipodensas en el lóbulo parieto-occipital. Aunque este síndrome es poco común, el reconocimiento rápido y preciso permite un tratamiento temprano con resultados favorables.

Presentamos un caso clínico de una paciente con debut de LES posterior a episodio de eclampsia, y que durante el puerperio tardío presenta hipertensión sostenida asociada a convulsiones y deterioro del nivel de conciencia en contexto de PRES.

ABSTRACT

Key words:
lupus, PRES.

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a poorly recognized and reversible condition in systemic lupus erythematosus (SLE) that could mimic neuropsychiatric lupus. The manifestations of PRES are headache, seizures, altered level of consciousness and blindness. In most cases, computed tomography of the brain shows hypodense lesions in the parieto-occipital lobe. Although this syndrome is rare, rapid and accurate recognition allows early treatment with favorable results.

We present a case report of a patient with the onset of SLE following the episode of eclampsia, and who during the late puerperium presented sustained hypertension associated with seizures and deterioration of the level of consciousness in the context of PRES.

Correspondencia

E-mail: vanytavi@hotmail.com

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la afectación de múltiples órganos y la presencia de autoanticuerpos. El LES neuropsiquiátrico tiene una tasa de prevalencia de 14 a 95%, según la definición utilizada; puede afectar el sistema nervioso central (SNC), periférico o autónomo, y puede ser un proceso focal o difuso, con una severidad que va desde condiciones leves a severas, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad significativas. En la mayoría de los casos ocurren en la etapa temprana de la enfermedad y ocasionalmente puede ser una manifestación inicial de LES^{1,2}.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un trastorno clínico poco común que se manifiesta con cefalea, convulsiones, alteración de la conciencia, pérdida visual y edema cerebral reversible³. Los hallazgos típicos en la resonancia magnética (RM) son imágenes isointensas o hipointensas bilaterales y asimétricas en T1, hiperintensas en T2 y FLAIR en las regiones parieto-temporo-occipital⁴. Las características clínicas y radiológicas suelen ser reversibles. Su fisiopatología es desconocida, aunque las hipótesis más aceptadas se basan en anomalías en la regulación de los vasos sanguíneos en el SNC⁵. El incremento súbito de la presión arterial supera la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, causando vasodilatación e hiperperusión, con rotura de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico^{6,7}. Clásicamente se ha asociado a eclampsia y encefalopatía hipertensiva; sin embargo, 20 a 30% de los pacientes son normotensos, sugiriendo una segunda teoría de toxicidad endotelial directa causada por mediadores inflamatorios, más correlacionada a pacientes con enfermedades autoinmunes, tratamiento inmunosupresor, fallo renal, o sepsis⁸.

Caso clínico

Mujer de 19 años, sin antecedentes patológicos primigesta con embarazo de 37 semanas; presenta cefalea, hipertensión y convulsiones, por lo que se interrumpe el embarazo mediante cesárea en contexto de eclampsia, con requerimiento en el postoperatorio de asistencia respiratoria mecánica (ARM) por distrés respiratorio por 96 horas. Presenta mejoría clínica y es dada de alta a los 15 días. Evoluciona con cefalea de moderada a gran intensidad, dolor torácico y disnea a moderados esfuerzos por lo que se interna con sospecha de neumonía intrahospitalaria, con necesidad de ARM. Al examen físico intubada, hipertensa TA: 160/100 mmHg, nistagmus horizontal, pupilas mióticas hiporreactivas, hipoventilación y crepitantes en bases pulmonares, edema de manos y bípalmal. Laboratorio: HTO: 26,7%, HB: 8,5 g/dl, GB: 3800 mm³, N: 90%, L: 7% (266), PCR: 146 mg/dl, TGO: 367 U/L, TGP: 74 U/L, LDH: 2299, UR: 109 mg/dl, CR: 2,85 mg/dl, C4: 9, C3: 18, Prueba de Coombs Directa (PCD): positiva, HIV: no reactivo. Frotis de sangre periférica: esquistocitos 1-3 xc, plaquetas: 200.000 por mm³ con macroplaquetas. Orina: hematías 15 con 10% acantocitos 5% espiculados y 5% crenados, proteinuria: 2,9 g/24h. Tc Tórax: colapso de campo pulmonar izquierdo, consolidación basal con broncograma aéreo derecho, derrame pleural derecho. Ecocardiograma PSAP 45 mmHg, insuficiencia tricuspídea, derrame pericárdico leve. RM encéfalo con imágenes que

corresponden con áreas focales isquémicas en estadio subagudo (Figura 1).

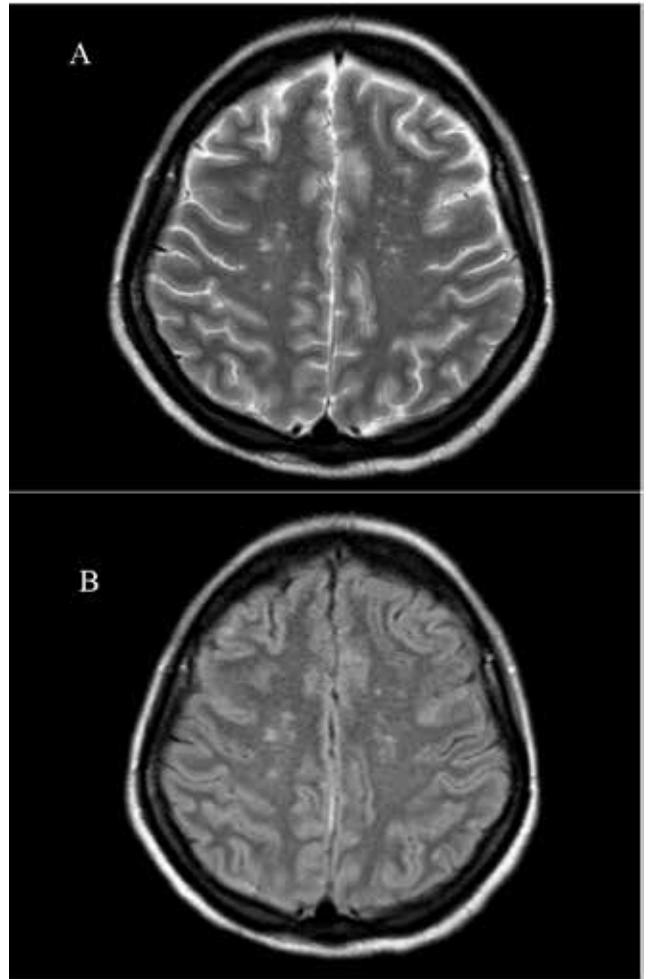


Figura 1. RM encéfalo T2 (A) y FLAIR (B) imágenes puntiformes hiperintensas en T2 y flair localizadas en sustancia blanca profunda en lóbulos parietales en forma bilateral.

En contexto de antecedente de eclampsia, compromiso de SNC, glomerulonefritis, poliserositis, leucopenia, linfopenia e hipocomplementemia, PCD positiva, se interpreta LES, e inicia pulsos de metilprednisolona de 500 mg por 5 días, plasmaféresis (PMF) y antiagregación. Posteriormente se recibe FAN: 1/1280 patrón homogéneo, anti-DNA 1/160, anti-Ro positivo, inhibidor lúpico positivo, anti-B2 glicoproteínas, anticardiolipinas negativas, haptoglobina normal.

Después de cuarta sesión de PMF presenta excitación psicomotriz, y auto-extubación, se mantiene hipertensa en tratamiento con dos drogas y presenta episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas con deterioro del sensorio, por lo que requiere nuevamente ARM, se realiza RM encéfalo (Figura 2) que muestra imágenes hiperintensas en T2 (A) y FLAIR (B) a nivel cortical fronto-parieto-occipital bilateral y hemisferio cerebeloso izquierdo sin restricción en difusión ni realce tras administración de contraste que correspondieren a áreas de edema, compatibles PRES. Angio-RM normal. Recibe tratamiento antihipertensivo con nimodipino e hidralazina, y levetiracetam como anticomicial.

Se completan 5 sesiones de PMF. Intercurre con neumonía asociada a ventilación mecánica con aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, con distrés respiratorio severo. Se

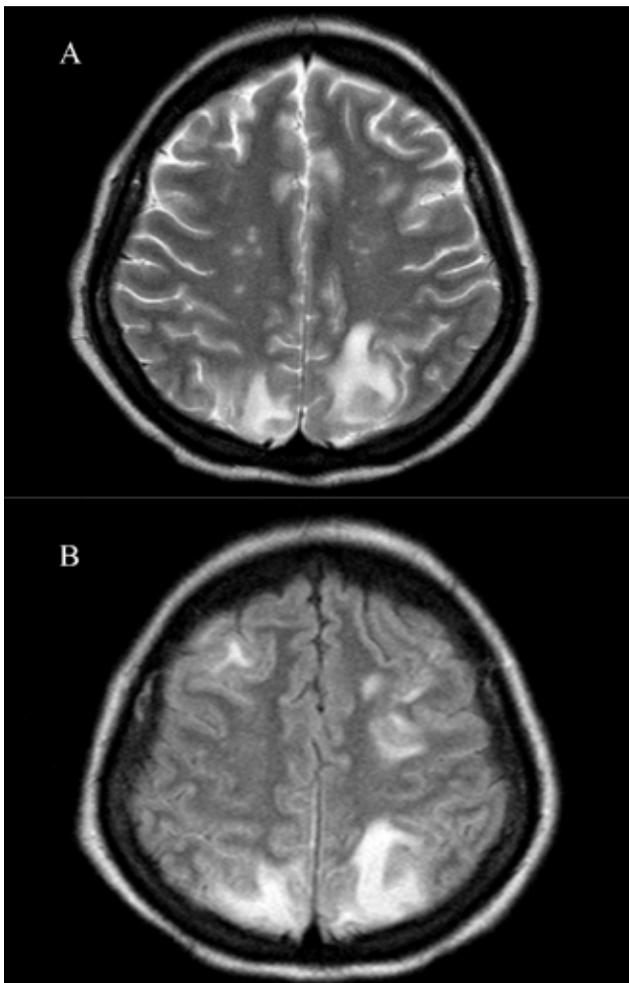


Figura 2. RM encéfalo: imágenes hiperintensas en T2 (A) y FLAIR (B) a nivel cortical fronto-parieto-occipital bilateral sin restricción en difusión ni realce tras administración de contraste que correspondieren a áreas de edema.

indica inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg. Evolucionó al mes de internación con mejoría clínica, con resolución de neumonía. Inicia ciclofosfamida 1 g mensual. TC y RM a los 2 meses con resolución de las lesiones (Figura 3). Se mantuvo en programa de rehabilitación de paciente crónico dada de alta hospitalaria a los 4 meses, continúa con buena evolución clínica con tratamiento con hidroxiquina, meprednisona, levetiracetam, pregabalina.

Discusión

Se presenta una paciente con debut de LES en contexto de eclampsia, compromiso neurológico, insuficiencia renal con proteinuria, hipocomplementemia, FAN y anti-DNA positivos, con HTA persistente grado II según la clasificación de la OMS a pesar del tratamiento con dos drogas combinadas, con manifestaciones clínicas y de imágenes de PRES.

Los diagnósticos presuntivos iniciales fueron lupus neuropsiquiátrico, síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) y microangiopatía trombótica (MAT); sin embargo, los dos últimos fueron descartados por no presentar trombocitopenia, anemia hemolítica, trombosis⁹.

Se ha descrito que la HTA grave (>170/110 mmHg) e

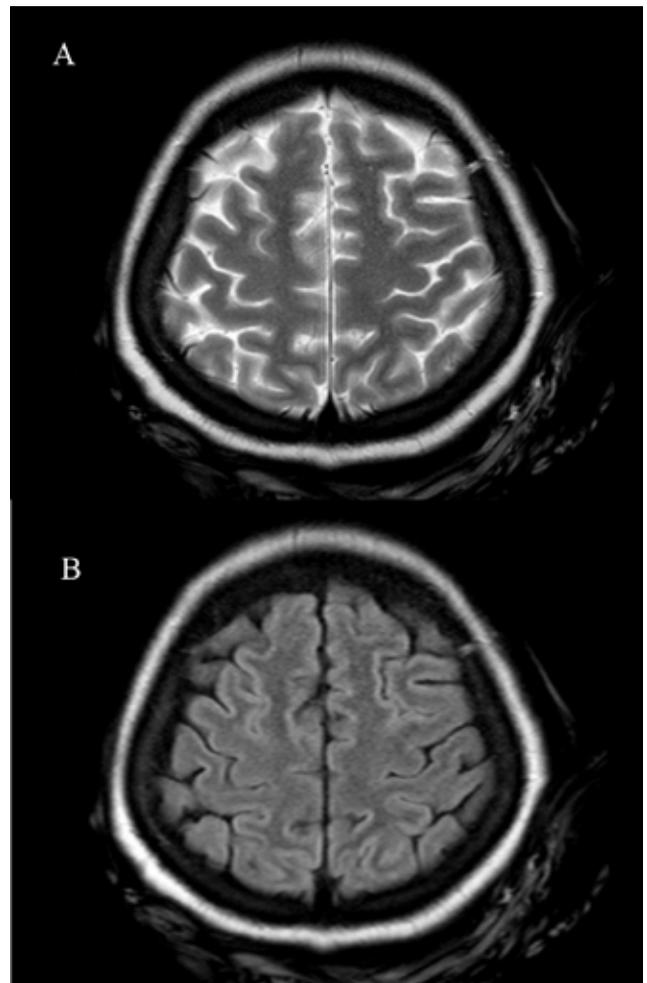


Figura 3. RM T2 (A) y FLAIR (B) de encéfalo a las 8 semanas, con resolución de lesiones.

insuficiencia renal están presentes en la mayoría de los casos informados de LES con PRES¹⁰. El papel peculiar del LES en la aparición del PRES no está claro, ya que el PRES podría ser una manifestación de la actividad o una consecuencia de la terapia inmunomoduladora¹¹.

Según estudio de casos y controles realizado por Damrongpipatkul y col. en Tailandia, se determinó una prevalencia del 1,8% de PRES en pacientes con LES, lo que indica que es una manifestación poco frecuente¹. En países occidentales, no se determinó su prevalencia¹²⁻¹⁴.

La patogenia del PRES es desconocida, se han propuesto dos hipótesis opuestas. La primera sugiere que la HTA severa conduce a vasoconstricción autorreguladora, isquemia cerebral y posterior edema cerebral citotóxico¹⁵; esta hipótesis es discutida por la reversibilidad de la patología y se encontró que el 15%-20% de pacientes con PRES son normotensos o hipotensos⁸, incluso entre los hipertensos, menos de la mitad tienen una presión arterial media superior al límite de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral¹⁶. La teoría actual, sugiere que la HTA severa conduce a fallo autorregulador cerebral y vasodilatación con extravasación de líquido intersticial y posterior edema cerebral vasogénico y hemorragia petequeal, hallazgos que se resuelven cuando se controla la TA¹⁷.

La fisiopatología del PRES en LES es menos entendida. En la mayoría de los casos de PRES relacionados con LES, los inmunosupresores utilizados se mencionan como factores

causales; sin embargo, la propia enfermedad, la HTA asociada, los anticuerpos antifosfolípidos o la insuficiencia renal también podrían contribuir. Se ha documentado recientemente que la activación endotelial anormal, la disfunción y migración de leucocitos causan hipoperfusión cerebral y sistémica, lo que puede ser un factor causante de PRES en LES¹⁸. Se encontró que la activación de células endoteliales es una de las características patógenas del lupus neuropsiquiátrico. Generalmente ocurre después de la exposición a interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹⁹. Los pacientes con SLEDAI alto tienen niveles séricos elevados de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias que pueden estimular a las células endoteliales de los vasos intracraneales y los astrocitos para producir óxido nítrico, causando daño en la barrera hematoencefálica y fuga de plasma²⁰. En algunos casos, la disfunción endotelial junto con factores hemodinámicos puede permitir el escape del plasma sanguíneo y grandes cantidades de hematíes que dan como resultado un hematoma parenquimatoso secundario²¹.

El interferón (IFN) tipo I podría ser de especial relevancia en la interacción linfopenia y disfunción endotelial en pacientes con LES. La señal del interferón implica una mayor expresión de los genes inducibles por el interferón, que incluyen, entre muchos otros, la proteína inducible por interferón- γ 16 (IFI16), un sensor de ácido nucleico, que se ha encontrado aumentado en pacientes con LES, es capaz de unirse a las células endoteliales, causando daño endotelial²². Los cuerpos apoptóticos pueden funcionar como estímulos potentes para la liberación de IFI16²³, causando citotoxicidad endotelial directa.

Se ha descrito el PRES como un edema vasogénico focal o confluyente con afectación clásica del lóbulo parietal posterior y occipital. La materia blanca subcortical suele estar involucrada, pero incluso la materia gris cortical puede comprometerse, dependiendo de la gravedad de la enfermedad²⁴. Se han descrito tres patrones de imagenología de PRES: patrón parietal-occipital dominante, patrón de surco frontal superior con afectación más aislada del aspecto medio y posterior del surco frontal superior, y patrón de cuencas holohemisféricas, un patrón lineal de afectación de lóbulos frontal, parietal y occipital en la zona de cuenca entre el hemisferio medio y suministro arterial hemisférico lateral. Otras distribuciones atípicas son los lóbulos temporales, los hemisferios cerebelosos, el tronco encefálico, los ganglios basales, la materia blanca profunda y el espleno²⁴. El conocimiento de la variación en los patrones es importante para reconocer el PRES. La característica más importante es la reversibilidad de los hallazgos de las imágenes, que pueden tardar días o semanas después del inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia de inmediato, el PRES puede progresar a infarto o hemorragia. La afectación del tronco encefálico y la hemorragia intracraneal se asocian con un mal pronóstico. La TC es menos sensible que la RM para detectar los hallazgos iniciales. La TC inicial es normal hasta en el 22% de los casos. Incluso en casos en que la TC inicial mostró la lesión, la RM posterior mostró más lesiones.

La RM muestra pequeñas anomalías focales más allá de lo que es visible en la TC. Entre las secuencias de RM de rutina, la recuperación de inversión atenuada por fluidos (FLAIR) es la más sensible en detección de lesiones subcorticales y corticales en PRES. La RM por difusión (DWI) distingue de manera confiable el edema vasogénico en el PRES del edema citotóxico. DWI se puede utilizar para detectar la isquemia como una complicación de PRES. La evaluación cuantitativa

de los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC) puede mostrar una participación sutil en PRES, que puede pasar desapercibida en la RMN convencional. Los focos de alta intensidad de señal en la corteza sugieren infarto. El grado de magnitud de las lesiones tiene implicaciones pronósticas y ayuda a identificar a los pacientes que necesitan un tratamiento más agresivo. El resultado del paciente se correlaciona con la extensión de las anomalías de la señal combinada de T2 y DWI. La alta intensidad de la señal de DWI y los valores de ADC bajos o normales se asocia con infarto cerebral y pueden dar la advertencia más temprana de no reversibilidad a medida que el edema vasogénico progresa hacia un edema citotóxico²⁵.

La reversibilidad de las lesiones es una característica de PRES y se asocia con buen pronóstico. Las características de las imágenes asociadas con el mal pronóstico y, por lo tanto, la irreversibilidad de estas lesiones son: 1) valores bajos de ADC en las lesiones, 2) compromiso del tronco cerebral y 3) evidencia de hemorragia en las imágenes iniciales.

El tratamiento es en gran parte manejo de la HTA y las convulsiones, también implica la retirada y/o la adición de inmunosupresores. Sin embargo, la retirada de estos agentes puede no estar siempre justificada para un resultado favorable. Algunos autores han tratado el PRES iniciando ciclofosfamida y pocos han continuado el tratamiento con ciclofosfamida sin presentar recurrencias. Por el contrario, otros autores han asociado el PRES a la terapia con ciclofosfamida²⁶.

Se menciona que los corticosteroides en dosis altas causan PRES a través de la retención de líquidos y la HTA subsiguiente; sin embargo, no es necesario que se retiren mientras la retención de líquidos y la PA estén bajo control. En pacientes con enfermedad sistémica activa y nefritis lúpica activa, es posible que se necesiten corticosteroides y/o agentes citotóxicos para controlar la enfermedad aguda.

El pronóstico del PRES en pacientes con LES es favorable. En un estudio informado por Baizabal-Carvalho y col., 17/21 pacientes estaban libres de signos y síntomas neurológicos después de 7 días de comenzar el tratamiento para PRES que consistió en corticoides, ciclofosfamida. La recuperación neurológica en general ocurre rápido (de 7 a 10 días) después del tratamiento en PRES comparado con el lupus neuropsiquiátrico.

Aunque el pronóstico en PRES se considera favorable, se ha informado que asociado con hemorragia intracraneal puede tener un resultado clínico variable con una mayor morbilidad y mortalidad²⁷.

En resumen, en LES debe considerarse el diagnóstico de PRES en pacientes con HTA sostenida y convulsiones aún sin tener antecedentes de enfermedad autoinmune, ya que puede ser una manifestación inicial y puede o no relacionarse al uso de inmunosupresores. El rápido reconocimiento y tratamiento del PRES son cruciales para prevenir la isquemia o infarto y los déficits neurológicos permanentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Damrongpipatkul U, Oranratanachai K, Kasitanon N, et al. Clinical features, outcome, and associated factors for posterior reversible encephalopathy in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Clinical Rheumatology* 2018;37:691-701.
2. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *Journal of Autoimmunity* 2016;74:41-72.

3. Lai CC, Chen WS, Chang YS et al. Clinical Features and Outcomes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2013;65:1766-1774.
4. Bartynski W.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *American Journal of Neuroradiology* 2008;29:1043-1049.
5. Fuseau M, Villagómez M, Garrido D, et al. Diagnóstico y manejo de síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado a lupus eritematoso sistémico. Reporte de caso clínico. *Revista Colombiana de Reumatología* 2018;6:74-79.
6. Hartmann H. Posterior Reversible Encephalopathy: An Epileptic Syndrome? *Neuropediatrics* 2017;48:64-65.
7. Carrillo R, Echevarría J, De los Ríos A, et al. Síndrome de encefalopatía reversible posterior. *Medicina Interna de México* 2013;29:299-306.
8. Merayo J, Apodaca E, Vargas A, et al. Clinical outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicentric case-control study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2016;87:287-294.
9. Liu B, Zhang X, Zhang FC, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome could be an underestimated variant of "reversible neurological deficits" in Systemic Lupus Erythematosus. *BMC Neurology* 2012;12:1-8.
10. Kimura M, Aramaki K, Wada T, et al. Reversible focal neurological deficits in systemic lupus erythematosus: Report of 2 cases and review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences* 2008;272:71-76.
11. Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007;16:436-443.
12. Magnano M, Bush T, Herrera I, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2006;6:396-402.
13. Gatla N, Annapureddy N, Sequeira W, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology* 2013;19:334-340.
14. López J, Chen J, Tahsin H, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Related Thrombotic Microangiopathies. *Consultative Hemostasis and Thrombosis (Fourth edition)* 2019:448-472.
15. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2017;68:147-153.
16. Rabinstein A, Mandrekar J, Merrell R, et al. Blood Pressure Fluctuations in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2012;21:254-258.
17. Karia SJ, Rykken JB, McKinney ZJ, et al. Utility and Significance of Gadolinium-Based Contrast Enhancement in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal of Neuroradiology* 2016;37:415-422.
18. Bag AK, Cure JK, Sullivan JC, et al. Central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: new associations? *Lupus* 2010;19:225-226.
19. Abbott NJ, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:908-915.
20. Lee SC, Dickson DW, Liu W, et al. Induction of nitric oxide synthase activity in human astrocytes by interleukin-1 beta and interferon-gamma. *Journal of Neuroimmunology* 1993;46:19-24.
21. Baizabal JF, Barragán HM, Padilla HJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2009;111:359-363.
22. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Care & Research* 2006;55:799-806.
23. Bohm I. Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko-/lymphocytopenia in patients with lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2004;33:409-416.
24. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-1327.
25. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-1048.
26. Varaprasad IR, Agrawal S, Prabu VN, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38:1607-1611.
27. Shaharir S, Remli R, Marwan A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: pooled analysis of the literature reviews and report of six new cases. *Lupus* 2013;22:492-496.