

LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EN PACIENTES TRASPLANTADOS. PRESENTACIÓN CLÍNICA, RADIOLÓGICA Y EVOLUCIÓN

FRANCO E. APPIANI¹, CARLOS S. CLAVERIE², GUIDO D. VAZQUEZ¹, DIEGO MIÑARRO³,
ALFREDO E. THOMSON¹, FRANCISCO R. KLEIN²

¹Instituto de Neurociencias, ²Centro de Stroke, ³Servicio de Diagnóstico por Imágenes,
Hospital Universitario Fundación Favaloro, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Resumen El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) es un desorden neurológico agudo caracterizado por cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones y alteraciones visuales, con imágenes de edema vasogénico reversible en regiones cerebrales posteriores. Nos propusimos describir una serie de casos de pacientes trasplantados que desarrollaron PRES, caracterizando su presentación, evolución clínica, imágenes y terapéutica. Se analizaron historias clínicas informatizadas desde enero 2009 hasta enero 2019. Se recabaron datos demográficos, antecedentes clínicos, motivos y días de internación, tiempos desde el trasplante a la presentación clínica y diagnóstico. Se evaluó la mejoría/resolución en estudios por imágenes y la supervivencia anual. Se identificaron 27 pacientes con PRES; 22 trasplantados de órgano sólido de 1647 totales (1.3%) y 5 de médula ósea de 617 totales (0.8%). La media de edad fue de 38.2 años (DS 19.5), 62.9% de sexo femenino, 59.2% (16) antes del año del trasplante. Las comorbilidades más frecuentes enfermedad renal (14; 51%) e hipertensión arterial (11; 40%). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) a 23 pacientes (85.1%), siendo patológica en 11 (47.8%), y resonancia magnética nuclear (RMN) a 25 (92.6%), mostrando patrón característico en 17 (62.9%), con mejoría/resolución antes del año en 20 (74%). El tratamiento fue sintomático, modificando la inmunosupresión. Se registraron 5 óbitos durante la internación y otros 3 antes del año, con una supervivencia anual del 70.3% (19). La población de trasplantados, en crecimiento en nuestro medio, es particularmente susceptible al PRES. Tanto su presentación en estudios por imágenes, como su comorbilidad, difieren de otras poblaciones.

Palabras clave: síndrome de leucoencefalopatía posterior, inmunosupresión, trasplante, imagen por resonancia magnética

Abstract *Posterior reversible encephalopathy syndrome in transplanted patients. Clinical features and imaging follow up.* Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an acute neurological disorder characterized by headache, encephalopathy, seizures and visual disturbances, with reversible vasogenic edema in posterior brain areas. The aim of this research was to describe a case series of transplanted patients who developed PRES, characterize their presentation, treatment, clinical and imaging evolution. Electronic medical records were analyzed from January 2009 to January 2019. Demographic data, clinical backgrounds, causes of admission, hospital length of stay and time from transplantation to PRES were collected. Image improvement/resolution and annual survival were assessed. We identified 27 patients with PRES; 22 of 1647 total solid-organ transplant (1.3%) and 5 of 617 total bone marrow transplant (0.8%). The mean age at presentation was 38.2 years (SD 19.5), 62.9% female, 59.2% (16) before the year of transplantation. The most common comorbidities were kidney disease (14; 51%) and high blood pressure (11; 40%). Computed axial tomography (CT) was performed in 23 patients (85.1%), with pathological findings in 11 (47.8%). Magnetic resonance imaging (MRI) of 25 (92.6%), showed a characteristic pattern in 17 (62.9%) with improvement/resolution before the year in 20 (74%). Treatment was symptomatic, modifying immunosuppression. Five deaths were recorded during hospital stay and another 3 before the year of admission, with an annual survival of 70.3% (19 patients). Organ transplant trend is growing in our region. These patients are particularly susceptible to PRES, with a different imaging presentation and comorbidities from other populations.

Key words: posterior leukoencephalopathy syndrome, immunosuppression, organ transplantation, magnetic resonance image

PUNTOS CLAVE

- La leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes trasplantados se manifiesta con edema cerebral hemisférico bilateral como expresión de múltiples noxas sistémicas. Si bien es una entidad poco frecuente, la población de pacientes inmunosuprimidos se encuentra en constante crecimiento, particularmente en los países en desarrollo. En nuestra serie la presentación clínica más frecuente fueron crisis epilépticas, y en las imágenes edema vasogénico bilateral con compromiso cortico-subcortical. Tanto la presentación imagenológica, como sus comorbilidades, difirieron de otras poblaciones con PRES. El tratamiento realizado fue sintomático, modificando inmunosupresión, controlando la tensión arterial, tratando las comorbilidades y controlando las crisis epilépticas.

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (por sus siglas en inglés, PRES) es un desorden neurológico agudo caracterizado por cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones y trastornos visuales, con imágenes de edema vasogénico reversible en las regiones cerebrales posteriores¹. Se presenta en relación a múltiples noxas como hipertensión arterial (HTA) o bruscas fluctuaciones hemodinámicas, sepsis, enfermedades renales agudas o crónicas (IR), preeclampsia/eclampsia, enfermedades autoinmunes, bajo la administración de drogas citotóxicas/inmunosupresoras y en pacientes trasplantados². Estas noxas provocarían injuria endotelial con liberación de mediadores químicos (citoquinas o neuropéptidos) que alterarían la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y producirían aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, provocando extravasación plasmática y/o vasoespasmo con potencial isquemia y edema cerebral consecuente^{3,4}. Pueden hallarse en la literatura descripciones de cuadros similares, eventualmente superpuestos, que podrían formar parte de un mismo espectro clínico y por imágenes y que comparten una base fisiopatológica similar, tales como la encefalopatía hipertensiva, la preeclampsia/eclampsia, la angiopatía cerebral post parto y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).

En las últimas décadas se comprobó un crecimiento sostenido en el número de trasplantes, con una progresiva participación de países en desarrollo como Argentina, donde se duplicó la cifra anual en los últimos 14 años⁵. El uso de drogas citotóxicas y la desregulación inmune hacen de los pacientes trasplantados una población susceptible al desarrollo de PRES. La prevalencia comunicada en la bibliografía depende del tipo de trasplante, variando entre 0.5-5% luego de trasplantes de órganos sólidos (TOS); y 1.1-20% luego del trasplante de médula ósea (TMO)⁶.

Si bien se trata de una complicación poco frecuente, la población susceptible va en aumento. Los estudios con

seguimiento clínico y por imágenes son escasos. Nos propusimos describir una serie de pacientes trasplantados que desarrollaron PRES, caracterizando sus distintas formas de presentación, la terapéutica y su evolución.

Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas informatizadas (HCI) de pacientes trasplantados con diagnóstico de PRES desde enero de 2009 hasta enero de 2019. Se recabaron datos demográficos, antecedentes clínicos, órgano trasplantado, motivo de internación y tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de PRES.

El patrón por imágenes con el que se definió PRES incluyó edema vasogénico bilateral subcortical a predominio posterior, con clínica neurológica compatible (cefalea, alteración de la conciencia, convulsiones y/o alteraciones visuales) y reversibilidad en el seguimiento.

Las variables clínicas analizadas fueron la aparición de cefalea, alteración de la conciencia (confusión, somnolencia, excitación psicomotriz), alteraciones visuales (irritativas o deficitarias), síntomas focales motores/sensitivos (paresia, hipoestésias), mioclonías, crisis y estado epiléptico (convulsivo y no convulsivo); infecciones concomitantes (activa o reactivación), alteraciones hematológicas (hemólisis, anemias), rechazo del injerto e inestabilidad hemodinámica.

Los estudios por imágenes se realizaron utilizando resonancia magnética (RM) en equipo de 1.5 T (Philips® Achieva, Veenpluis 4-6, 5684 PC Best, Países Bajos) o tomografía computarizada (TC) en equipo (Toshiba® Aquilion Prime, 1385, Shimoishigami, Otawara-Shri, Tochigi-Ken, Japón), evaluados por neurorradiólogos del servicio de imágenes de la institución. Se registró el estudio realizado, el patrón de presentación en las imágenes, la localización de las lesiones y sus características. Se consideró como patrón de presentación característica la presencia de lesiones con edema vasogénico de distribución córtico-subcortical bilateral simétrico en territorios posteriores. Se consideró como localización in-característica a la afectación a nivel cortical puro, al compromiso de núcleos grises profundos, así como infratentorial o unilateral. Los hallazgos por imágenes definidos como in-característicos incluyeron la presencia de microhemorragias, el edema citotóxico y el realce post contraste.

Se evaluaron por análisis de laboratorio la presencia de los valores de la citometría hemática, de magnesemia y natrema, cuyas alteraciones han sido previamente descritas en pacientes con PRES.² En los casos en los que se dispuso de líquido cefalorraquídeo (LCR) se consignó la presión de apertura en la punción lumbar, proteinorraquia, glucorraquia, celularidad y cultivos.

El diagnóstico de rechazo en TOS requirió la aparición de disfunción orgánica más la documentación histopatológica. En TMO se evaluó además la eventual concomitancia de la enfermedad de injerto versus huésped (EICH)⁷.

Se registraron los fármacos utilizados hasta 5 días previos al diagnóstico, agrupados en antibióticos/antivirales/antifúngicos; vasopresores/inotrópicos; transfusiones de glóbulos rojos; eritropoyetina; agentes quimioterápicos e inmunosupresores.

Se mencionan aquellos casos en los que se realizaron otros estudios complementarios para el diagnóstico diferencial.

Se registraron las iniciativas terapéuticas, tales como cambios en la inmunosupresión (descenso paulatino, suspensión brusca, rotación), uso de drogas antiepilépticas y medidas de control de la tensión arterial luego del PRES. Se evaluó la supervivencia anual en el seguimiento.

Se evaluó la resolución a través de estudios por imágenes y la supervivencia anual en el seguimiento.

Se utilizó el *software* estadístico EpilInfo™ v7.2.3.1 para la organización y el análisis de los datos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Fundación Favaloro.

Resultados

En un período de 10 años (2009-2019), se realizaron en la institución un total de 1647 TOS (605 renales, 427 hepáticos, 269 pulmonares, 252 cardíacos, 5 reno-páncreas, 32 intestinales, 5 cardiopulmonares y 1 hepato-bipulmonar) y 617 TMO (453 adultos y 164 pediátricos). Se registraron 27 pacientes con PRES: 22 en TOS (1.3%) y 5 en TMO (0.8%). La distribución en los TOS fue: 8 renales, 5 cardíacos, 4 hepáticos, 3 intestinales, 1 pulmonar y 1 multivisceral. Dos pacientes que recibieron trasplante hepático fueron retrasplantados, uno de ellos en 2 oportunidades. Lo mismo ocurrió con dos pacientes post-trasplante renal de los cuales uno se trasplantó por tercera vez. Uno recibió dos trasplantes de intestino, con posterior trasplante multivisceral. Los trasplantados de médula ósea que desarrollaron PRES (5; 0.8%) fueron todos adultos alogénicos. En la Tabla 1 se describen los antecedentes demográficos, patológicos, presentación clínica y supervivencia anual.

La edad media al momento del PRES fue de 38.2 años (DS \pm 19.5), 62.9% de sexo femenino. La mediana de días desde el trasplante a la presentación de PRES fue 220 días (RIC 40-2601).

En relación con el órgano trasplantado, la mediana de días desde el último trasplante realizado hasta la presentación de PRES fue más temprana para pulmón con 4 días, seguida por multivisceral: 41 (RIC 33-49), médula ósea 46 (RIC 15-54); cardíaco 220 (RIC 40-3070); intestino 388.5 (RIC 236-541); riñón 883.5 (RIC 344,5-3365); e hígado 1410 días (RIC 33.5-3037). El 59.3% de los pacientes (16) desarrollaron PRES antes del año del trasplante.

En 21 (77.7%) el cuadro clínico se presentó durante una internación motivada por otra causa, mientras que en el resto el motivo de internación fueron síntomas compatibles con PRES.

Las comorbilidades precedentes más frecuentes fueron IR (14;51%) e HTA (11;40%); seguidas de enfermedades autoinmunes (8;29%) y antecedentes de reactivación de citomegalovirus (CMV) (5;18%).

Las presentaciones clínicas más frecuentes fueron crisis epilépticas (17;62.9%), dos de las cuales evolucionaron a estado epiléptico y en un caso a estado mioclónico; seguidas de alteraciones visuales (13;48.1%) y cefalea (9;33.3%). Solo 4 pacientes (14.8%) se presentaron con alteración de la conciencia en ausencia de crisis epiléptica y 3 (11.1%) con síntomas motores/sensitivos. Se realizó

EEG a 22 pacientes (81.4%), con hallazgo de actividad epileptiforme en 18 (81.8%) de ellos, de los cuales 3 (13.6% de los 22) tuvieron diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo (SENC).

Se les realizó TC a 23 (85.1%), siendo patológica en 11 (47.8%). Se realizó RMN a 25 (92.6%). Se observó patrón característico de PRES en 17 (62.9%), con edema vasogénico bilateral en 23 (85.1%) y compromiso córtico-subcortical en 14 (51.8%) (Fig. 1). En la Tabla 2 puede observarse la distribución topográfica cerebral afectada. Se registraron hallazgos por imágenes in-característicos, tales como edema citotóxico (8), microhemorragias (4), refuerzo post contraste (2) en 14 pacientes (55%) (Fig. 2). Se observó localización in-característica en 17 (63%) de los casos, con compromiso cortical temporal (10; 37%), infratentorial (6; 22.2%), gangliobasal (5; 18.5%) (Fig. 3), cortical puro (3; 11.1%), o unilateral (2; 7.4%). En la Tabla 3 se describen las características de las imágenes de los casos. Se obtuvo imagen control en 20 pacientes, con una mediana desde el diagnóstico de PRES de 15 días (RIC 9-69.5). Fueron estudiados con RM 16 pacientes (80%): 7 (43.7%) resolvieron, 6 (37.5%) presentaron mejoría y 3 (18.7%) no registraron cambios. Fueron estudiados con TC 4 (20%): 2 (50%) mejoraron. Antes del año, 20 pacientes (74%) presentaron mejoría o resolución de las imágenes (Fig. 4).

Dentro de los 5 días próximos al diagnóstico de PRES, 16 pacientes (59.2%) presentaron infecciones y 14 (51.8%) inestabilidad hemodinámica. La reactivación del CMV se registró en 5 (18.5%).

Como alteraciones en los análisis de laboratorio, se evidenció anemia grave (hemoglobina < 9 g/dl) en 17 pacientes (62.9%), e hipomagnesemia en 8 (29.6%). Se analizó el LCR en 15 (55.5%), siendo patológico en 10 (66.6%) de ellos con disociación albumino-citológica en 7 (46.6%). La presión de apertura fue mayor de 18 cm de agua en 3 (20%).

Durante la internación, 3 pacientes (11.1%) evolucionaron con microangiopatía trombótica. Presentaron concomitantemente rechazo del injerto o EICH 4 (14.8%): 3 rechazos celulares agudos en órganos sólidos (intestino 2, riñón 1) y una EICH (médula ósea).

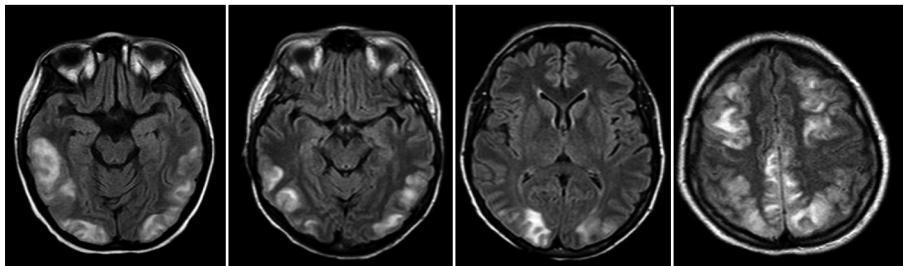
En lo que respecta a los fármacos: 20 (74.1%) recibieron antibióticos; 13 (48.5%) vasopresores y 8 (29.6%) eritropoyetina. Fueron transfundidos con glóbulos rojos 14 (51.8%). El total de los casos recibían, como parte de su inmunosupresión, inhibidores de la calcineurina: 19 (70.4%) tacrolimus y 8 (29.6%) ciclosporina; en 23 pacientes (85.1%) se asociaban a corticoterapia. Otros inmunosupresores utilizados fueron: micofenolato en 9 (33.3%); azatioprina en 3 (11.1%) y sirolimus en otros 3 (11.1%). Como tratamiento de enfermedades hematológicas concomitantes al momento de presentarse el PRES, un paciente se encontraba bajo tratamiento con bortezomib por mieloma múltiple; otro con busulfán hasta

TABLA 1.— Características demográficas, antecedentes, presentación clínica y supervivencia anual de pacientes trasplantados con leucoencefalopatía posterior reversible

Nº	Sexo	Demográficas		Antecedentes				Características clínicas									
		Edad al PRES	Días totales de Internación	IR	HTA	Primer trasplante	Re-trasplantes	Tiempo desde el trasplante a la presentación (en días)	Días de internación hasta el diagnóstico de PRES	Rechazo concomitante	Presentación clínica de PRES			Trastorno de conciencia	Supervivencia anual		
										Crisis epiléptica	Visual	Cefalea	Motor Sensitiva				
1	Femenino	27	5	X		Renal		499	0			X	X			X	X
2	Masculino	65	94	X		Cardíaco		3070	36			SENC					X
3	Femenino	54	100	X	X	Renal		1050	13			SEM					
4	Masculino	27	128	X		Renal		4129	4			X	X	X			X
5	Femenino	55	9	X	X	Renal	Renal	717	0			SENC					
6	Masculino	35	15			Pulmonar		4	4			X			X		X
7	Femenino	48	145			Intestinal		236	97	X	X	X	X				X
8	Masculino	47	11	X	X	Hepático		2760	0			X					X
9	Femenino	30	31			MO		0	8			X					X
10	Femenino	42	19	X	X	Cardíaco		5384	15			X					
11	Femenino	58	4			Cardíaco		220	1			X	X				X
12	Masculino	19	17			Multivisceral		49	1			X					X
13	Masculino	68	32	X	X	Renal		190	12	X	X						
14	Femenino	38	44	X	X	Renal	Renal x2	98	32			X	X			X	
15	Femenino	16	84			Hepático		61	68			SENC					
16	Femenino	42	42	X	X	Intestinal		541	6	X	X						X
17	Masculino	55	19	X	X	Renal		6174	5			X					X
18	Femenino	43	64			Cardíaco		40	43			X	X		X		X
19	Femenino	60	29			MO		296	0			X					
20	Femenino	20	31			MO		15	23			X	X			X	X
21	Masculino	12	32		X	Cardíaco		7	16							X	X
22	Femenino	1	53	X	X	Hepático	Hepático x2	6	10			X					X
23	Femenino	40	62			Hepático	Hepático	3314	14			X		X	X		
24	Masculino	17	51	X		Intestinal	Hepático y multivisceral	33	34			X					X
25	Masculino	78	38	X	X	Renal		2601	0			SEC		X			X
26	Femenino	17	25			MO		46	22			SEC					X
27	Femenino	19	19			MO		54	4	X	X	X	X				X

PRES: síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; IR: insuficiencia renal; HTA: hipertensión arterial; MO: médula ósea; SENC: estado epiléptico no convulsivo; SEC: estado epiléptico convulsivo; SEM: estado epiléptico mioclónico

Fig. 1.— Resonancia encefálica, secuencia FLAIR en plano axial, donde se observa el patrón de distribución característico, córtico-subcortical a predominio posterior, bilateral y simétrico



el trasplante por mielodisplasia; y otro recibía etopósido asociado a radioterapia hasta el trasplante de médula ósea por leucemia linfóide tipo B.

En 7 casos se plantearon alternativas diagnósticas que requirieron otros estudios complementarios tales como angiorresonancia, angiotomografía, espectroscopía por RM y biopsia cerebral, todos con resultados dentro de la normalidad.

Las medidas terapéuticas instaladas con mayor frecuencia fueron la modificación de la inmunosupresión en 21 pacientes (77.7%) y ajustes en el control farmacológico

TABLA 2.— Distribución topográfica del compromiso encefálico detectado por resonancia magnética. Número de casos estudiados por resonancia magnética: 25

Sitio	%
Occipital	70.3
Parietal	62.9
Frontal	51.8
Temporal	37.0
Infratentorial	22.2
Gangliobasal	18.5

Fig. 2.— Edema citotóxico, lesiones in-características en paciente post trasplante bipulmonar bajo tratamiento con tacrolimus. Compromiso del esplenio del cuerpo calloso y áreas corticales occipito-temporales con aumento de señal en difusión (A), caída de señal en mapa de ADC (B) e hiperintensidades corticales en FLAIR (C)

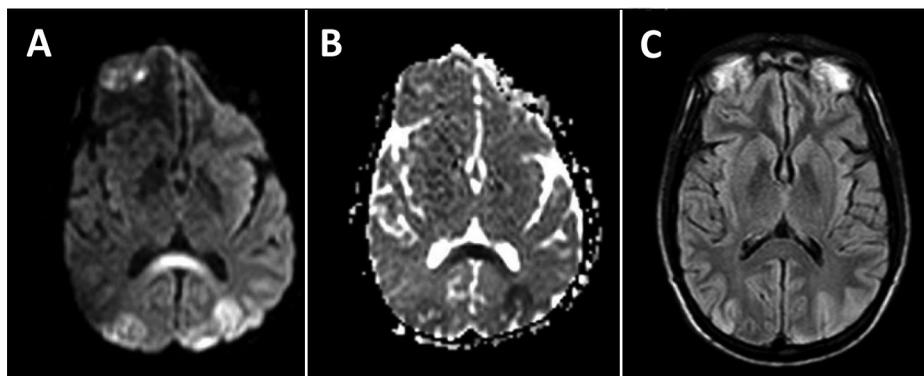
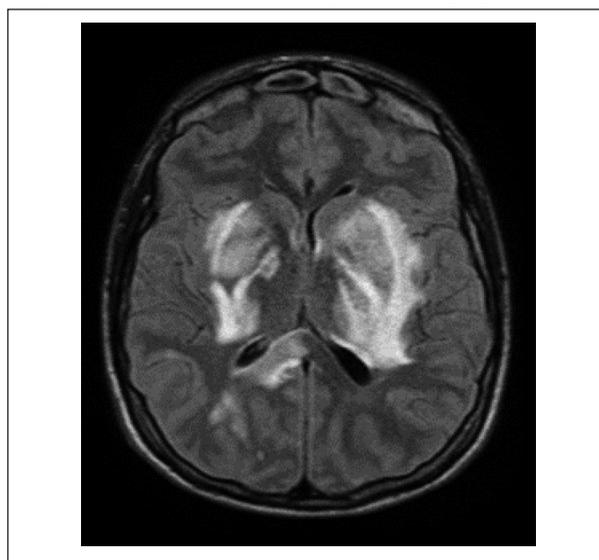


Fig. 3.— Secuencia FLAIR en plano axial, donde se observa patrón in-característico de compromiso de ganglios basales



de la presión arterial en 14 (51.8%). Fue iniciada medicación antiepiléptica en 22 (81.4%).

Durante la internación se registraron 5 óbitos (18.5%). Antes del año del seguimiento fallecieron otros 3 por causas no relacionadas al PRES o la internación en la que se diagnosticó. Se registró una supervivencia anual del 70.3% (19).

Discusión

El número de trasplantes en países en desarrollo ha crecido progresivamente. Tanto la inmunosupresión requerida para evitar el desarrollo del rechazo del injerto como la frecuente asociación con complicaciones

clínicas y/o infecciosas podrían asociarse al desarrollo de PRES.

En nuestro estudio registramos una prevalencia de PRES en TOS de 1.3%, que se encuentra dentro de los valores informados. En diferentes series se comunican porcentajes que varían entre 0.5% y 5.7%^{6, 8, 9}. En los pacientes post TMO de nuestra serie, la prevalencia fue de 0.8% (menor a la hallada en la literatura que va desde 1.1% a 13.6%)¹⁰. Estos resultados podrían estar condicionados en nuestra serie por el escaso número de trasplantes en niños.

El tiempo medio informado en la literatura desde el trasplante a la presentación clínica de PRES, varía considerablemente según el órgano, apareciendo en promedio a los 21 días post trasplante cardíaco, 45 días para hepático, 90 días para el pulmonar y 52 meses en el renal^{8, 11}. En una serie de 27 pacientes post TOS, Bartynstky y col.⁸ explican que estas diferencias, según el órgano trasplantado, se podrían adjudicar a las comorbilidades presentes a la hora del trasplante. En nuestra serie, la mayoría de los PRES se presentaron dentro del primer año postrasplante. Las presentaciones luego de trasplante cardíaco y hepático que observamos fueron tardías respecto a lo comunicado en la literatura.

Los factores desencadenantes de PRES varían ampliamente en las distintas publicaciones y representan la población estudiada². En la serie de casos descripta por Fugate y col.³, una proporción sustancial tenía condiciones autoinmunes subyacentes. Similar a lo que sucede en el SVCR, múltiples fármacos han sido relacionados con PRES, entre los que se incluyen drogas vasoactivas (simpaticomiméticos, bromocriptina, ergotamina, inhibidores de la recaptación de serotonina, triptanes, entre otros), drogas de abuso (alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, éxtasis), drogas anti-angiogénicas (antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como

TABLA 3.– Características de la presentación en estudios por imágenes de leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes trasplantados

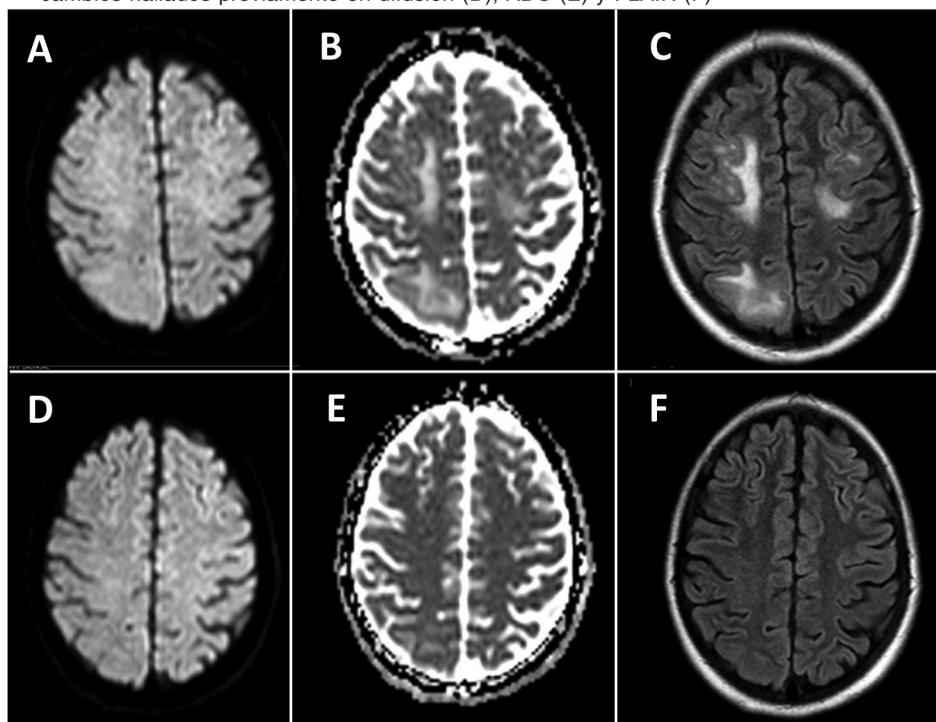
N°	Tomografía		Resonancia magnética	
	Patrón compatible	Patrón característico	Localización no característica	Hallazgos no característicos
1	No	No	X	
2	Sí	Sí		X
3	No	No	X	X
4	No	Sí	X	
5	Sí	Sí		
6	Sí	Sí		X
7	No	Sí		X
8	No	No	X	X
9	Sí	Sí	X	X
10	Sí	–		
11	No	No	X	
12	Sí	No	X	X
13	Sí	No	X	
14	No	Sí		X
15	No	Sí	X	X
16	–	Sí	X	
17	Sí	–		
18	Sí	Sí	X	X
19	No	No	X	X
20	–	Si		
21	–	Sí	X	X
22	Sí	Sí	X	
23	No	Sí	X	
24	–	Sí		
25	No	Sí		
26	No	Sí	X	X
27	Sí	No	X	X

bevacizumab, sunitinib, y sorafenib) y los inhibidores de la calcineurina como tacrolimus y ciclosporina^{2, 12}. Éstos últimos, utilizados post trasplante, han sido relacionados con el desarrollo de PRES, con una tasa de aproximadamente 1.6%; y con diferencias según los órganos trasplantados: 0.34% para el trasplante renal o reno-pancreático y 0.84% para intestino^{8,13}. Según Wu y col.¹¹ esta relación con los inhibidores de la calcineurina no es dosis dependiente, sino que podría explicarse por un polimorfismo genético que exprese una mayor susceptibilidad a la neurotoxicidad. Nuestra prevalencia no dista de la informada. La reversión del PRES se favorece reduciendo o discontinuando el fármaco, hasta encontrar el balance terapéutico que permita evitar el rechazo del injerto. Esta conducta terapéutica fue la elegida en el 77.7% de nuestros casos.

Otros factores desencadenantes deber ser estudiados y descartados. Entre ellos la HTA, a lo que se debe sumar la búsqueda de infecciones (incluyendo la reactivación de CMV) y el rechazo del injerto^{2, 8, 13, 14}. Casi tres cuartos de nuestros pacientes recibieron tratamiento antibiótico por infecciones asociadas, y cerca de la mitad de ellos requirieron vasopresores.

La presentación clínica más frecuentemente descrita en el PRES en trasplantados, fueron las crisis epilépticas, la cefalea, el trastorno de conciencia y los síntomas visuales. En nuestro estudio la presentación más frecuente (17;62.9%) fueron crisis epilépticas, con 3 casos de estado epiléptico y 3 de SENC. Similar a nuestra serie de casos, un estudio retrospectivo de 123 adultos con PRES registró un 66% de crisis epilépticas, de las cuales 15% evolucionaron con estado epiléptico, registrando 2 SENC como presentación inicial¹⁵.

Fig. 4.— Edema vasogénico reversible en el seguimiento. Paciente postrasplante de intestino, bajo tratamiento con tacrolimus con lesiones frontoparietales bilaterales sin cambios de señal en difusión (A), incremento de señal en ADC (B) e hiperintensidad en FLAIR (C), compatible con edema vasogénico. En las imágenes control a los 30 días, se observa reversión de los cambios hallados previamente en difusión (D), ADC (E) y FLAIR (F)



En otras poblaciones con pacientes no exclusivamente trasplantados, el patrón típico en las imágenes (en más del 90%) es el edema vasogénico extenso córtico-subcortical parieto-occipital (95%). Con menor frecuencia se observan microhemorragias (10-20%) y focos isquémicos milimétricos (15-30%)¹⁶. En los trasplantados las microhemorragias se describen más frecuentemente, así como las restricciones en la difusión, el realce con gadolinio, y las localizaciones in-características tales como el tronco encefálico, el tálamo y los ganglios basales^{9, 17-23}. En nuestro trabajo, estas localizaciones atípicas se observaron en dos tercios de los casos, con afectación infratentorial, en ganglios basales, cortical puro y casos de presentación unilateral. Los hallazgos in-característicos en los estudios por imágenes se registraron en más de la mitad de los casos, entre ellos el edema citotóxico y las microhemorragias, reforzando lo comentado previamente. Las diferencias entre el edema vasogénico (ausencia de cambio de señal en difusión, incremento de señal en mapa de ADC e hiperintensidad en FLAIR) y el edema citotóxico (incremento de señal en difusión con caída de señal en mapa de ADC) clásicamente descritas son ejemplificadas en las Figuras 2 y 4. Los factores pronósticos asociados a las imágenes no están del todo identificados, aunque en la literatura se describen previsiblemente un peor

pronóstico para los casos de hematomas intraparenquimatosos y microhemorragias²⁴. En contraste con estas referencias, en nuestro estudio no se registró mortalidad al año en ninguno de los 4 pacientes que se presentaron con microhemorragias.

Si bien en la literatura se halla la resolución del cuadro en el 70% de los casos antes del mes, está descrito que entre el 5 y el 19% de los pacientes pueden presentar secuelas neurológicas o mortalidad. El peor pronóstico de estos pacientes suele relacionarse principalmente con la causa desencadenante y/o las comorbilidades que presentan^{6, 25}. En nuestra serie, los que fallecieron durante la internación (5;18.5%) fueron adultos con múltiples comorbilidades.

El pronóstico encontrado en la bibliografía suele ser peor en los TMO alogénicos, con una supervivencia al año del PRES del 27%²⁶. En la presente serie, y si bien registramos solamente 5 casos de PRES post TMO adultos, la supervivencia fue de 80%.

De acuerdo a la literatura médica disponible, esta es una de las series de casos de PRES postrasplante de mayor número de pacientes publicados, y la primera en idioma español. El carácter observacional, unicéntrico y retrospectivo son factores limitantes del estudio, que de todos modos aporta información para la comprensión de

este cuadro clínico de baja prevalencia. Estudios prospectivos y multicéntricos, con mayor número de pacientes podrán aportar mayor evidencia para el conocimiento y el tratamiento adecuado de estos pacientes.

Agradecimientos: A Jessica Pszenyckj y Carla Bolaño Diaz por la colaboración en la recolección de datos. A Natalia Finocchiaro y Guillermo Di Lorenzo por el aporte a la búsqueda y evaluación de las imágenes

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 1: 914-25.
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 427-32.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1043-9.
- Global Observatory on Donation and Transplantation. Global transplant frequency. Data (Charts and Tables). En: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>; consultado septiembre 2020.
- Chen S, Hu J, Xu L, Brandon D, Yu J, Zhang J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after transplantation: a review. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 6897-909.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 1401-15.
- Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 924-30.
- Arimura FE, Camargo PCLB, Costa AN, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in lung transplantation: 5 case reports. *Transplant Proc* 2014; 46: 1845-8.
- Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 785-90.
- Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol* 2010; 64: 169-177.
- Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *Am J Neuroradiol* 2015; 36: 1392-9.
- Wong R, Beguelin GZ, De Lima M, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122: 128-34.
- Rabinstein AA, Mandrekar J, Merrell R, Kozak OS, Durosaro O, Fugate JE. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 254-8.
- Datar S, Singh T, Rabinstein AA, Fugate JE, Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia* 2015; 56: 564-8.
- Gao B, Lyu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 14-20.
- McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 904-12.
- Apuri S, Carlin K, Bass E, Nguyen PT, Greene JN. Tacrolimus associated posterior reversible encephalopathy syndrome - a case series and review. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6. doi:10.4084/MJHID.2014.014
- Baldini M, Bartolini E, Gori S, et al. Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with tacrolimus-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 558-60.
- Hayes DJ, Adler B, Turner TL, Mansour HM. Alternative tacrolimus and sirolimus regimen associated with rapid resolution of posterior reversible encephalopathy syndrome after lung transplantation. *Pediatr Neurol* 2014;50: 272-5.
- Loar RW, Patterson MC, O'Leary PW, Driscoll DJ, Johnson JN. Posterior reversible encephalopathy syndrome and hemorrhage associated with tacrolimus in a pediatric heart transplantation recipient. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 67-70.
- Rosso L, Nosotti M, Mendogni P, et al. Lung transplantation and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case series. *Transplant Proc* 2012; 44: 2022-5.
- Stevens CJ, Heran MKS. The many faces of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Br J Radiol* 2012; 85: 1566-75.
- Ollivier M, Bertrand A, Clarençon F, et al. Neuroimaging features in posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review. *J Neurol Sci* 2017; 373: 188-200.
- Cruz RJ, Dimartini A, Akhavanheidari M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant* 2012; 12: 2228-36.
- Siegal D, Keller A, Xu W, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1369-79.