

Epilepsia en Pacientes con Encefalopatía Posterior Reversible: ¿Crisis Sintomática Aguda o Epilepsia Estructural?

Carla Manterola Mordojovich^{1,2}, Camila Cortés Gallegos¹.

ABSTRACT

Introduction: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical-radiological diagnosis triggered by endothelial damage of brain vessels in patients with a related ongoing disease. Most cases present with acute symptoms, and the posterior outcome is frequently benign. Complications of this condition have not been established clearly; however, epilepsy may emerge as a sequel in patients with the diagnosis.

Objectives: Characterize clinical features and electroencephalographic patterns during the acute phase of the disease and after clinical resolution, in a case series of pediatric patients diagnosed with PRES.

Methods: Review of clinical data and electroencephalographic recordings (EEG) in patients with PRES assessed at Dr. Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, between July 2011 and December 2019.

Results: A total number of 23 patients were recruited, 13 males and 10 females, with a mean age of 9.1 years. In the moment of PRES diagnosis, 95.6% of patients (22 cases) presented with epileptic seizures; 12 of them were kept under neurologic follow-up after discharge. Ten of 12 cases in ambulatory follow-up (83.3%) had no recurrence of epileptic sei-

zures, whilst 2 patients experienced ischemic or hemorrhagic complications reported in subsequent neuroimaging studies. In both cases, electroencephalographic abnormalities persisted. Antiepileptic treatment was withdrawn in the remaining ten cases.

Conclusions: Cessation of epileptic seizures is a frequent trait in patients with PRES, after the acute phase of the disease is concluded. In patients with a typical course of the disease, remission of clinical and electroencephalographic abnormalities is a regular finding, reassuring the lack of benefit for a long-term use of anticonvulsive drugs. Patients with hemorrhagic or ischemic complications may develop epilepsy of structural origin.

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES, pediatrics, epileptic seizures, epilepsy, complications, neuroimaging, EEG, antiepileptic drugs, AED, follow-up.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad clínico-radiológica en pacientes con patologías de base que producen daño endotelial. Se caracteriza por una presentación aguda y pronóstico benigno en la mayoría de los casos. Si bien las complicaciones no han sido claramente determinadas, la epilepsia es una secuela posible de encontrar entre estos pacientes.

Objetivos: Caracterizar la evolución clínica y patrón electroencefalográfico en fase aguda y posterior a su resolución en una serie de pacientes pediátricos con diagnóstico de PRES.

1. Neuróloga Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile/Unidad de Neurología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna.

2. Neuróloga Pediátrica, Clínica Alemana de Santiago.

Recibido: 10-12-2019. Aceptado: 26-12-2019.

Método: Revisión de fichas clínicas y registros de electroencefalogramas (EEG) de pacientes con PRES tratados en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, entre julio de 2011 y diciembre de 2019.

Resultados: Se reclutaron 23 pacientes, 13 hombres y 10 mujeres con un promedio etario de 9,1 años. El 95,6% de los pacientes (22 casos) presentó crisis epilépticas al momento del diagnóstico de PRES; 12 pacientes se mantuvieron en control neurológico. De los 12 pacientes en seguimiento crónico, 10 (83,3%) no repitieron crisis epilépticas, y 2 pacientes presentaron complicaciones isquémicas o hemorrágicas, caracterizadas mediante una neuroimagen de control. Ambos mantuvieron alteraciones electroencefalográficas. Se le suspendió FAE a 10/12 de los pacientes que se mantuvieron en control.

Conclusiones: Las crisis epilépticas frecuentemente remiten en pacientes con PRES cuando se ha concluido la fase aguda de la patología. La evolución característica de los pacientes da cuenta de una normalización clínica y eléctrica, reafirmando la falta de utilidad del uso de anticonvulsivantes a largo plazo. Pacientes con complicaciones hemorrágicas o isquémicas pudieran evolucionar con epilepsia de causa estructural.

Palabras clave: síndrome, encefalopatía posterior reversible, PRES, pediatría, crisis epilépticas, epilepsia, complicaciones, neuroimagen, EEG, fármacos antiepilépticos, FAE, seguimiento

INTRODUCCIÓN

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES: del inglés *posterior reversible encephalopathy syndrome*) es un síndrome caracterizado por presentación aguda de cefalea, compromiso de conciencia, crisis epilépticas y alteraciones visuales, asociadas con cambios imagenológicos en la sustancia blanca posterior. Su etiología es probablemente multifactorial; el elemento común que subyace al síndrome

es el edema cerebral, debido a una disfunción en la barrera hematoencefálica.

La correlación clínica entre encefalopatía e hipertensión arterial fue descrita y estudiada hace más de cien años. Posteriormente, en 1928, Oppenheimer y Fishberg introducen el término “encefalopatía hipertensiva” para denominar a un conjunto de síntomas cerebrales que ocurrían en el contexto de la hipertensión arterial. Desde entonces se entendió que la hipertensión arterial severa podría causar edema cerebral y, subsecuentemente, encefalopatía. El cuadro clínico-radiológico del PRES fue descrito en varios reportes de casos, pero fueron Hinchey y cols. quienes en 1996 lo identificaron como un síndrome, denominándolo “Leucoencefalopatía Posterior Reversible”; se hace especial énfasis en los antecedentes de dichos pacientes, ya que 4 de ellos presentaban encefalopatía hipertensiva, 3 eclampsia, y los 8 restantes estaban recibiendo inmunosupresores. Las neuroimágenes muestran anomalías de predominio posterior, multifocales, bilaterales y usualmente simétricas de sustancia blanca. En la mayoría de los casos, éstas involucran más de un territorio vascular. Se describe una reversibilidad total o parcial, tanto del cuadro clínico como de las lesiones imagenológicas (1). Posteriormente se decide cambiar el nombre a “Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible” debido a la evidencia de que las lesiones podrían ocurrir tanto en la sustancia blanca como en sustancia gris (2).

Desde los inicios de su caracterización como síndrome clínico-radiológico, PRES se asoció a pacientes con hipertensión arterial severa, incluyendo embarazadas con preclampsia/eclampsia y pacientes con enfermedad renal grave. Posteriormente, se ha vinculado con una amplia variedad de síndromes clínicos: entre ellos, se incluyen causas secundarias de hipertensión arterial, como glomerulonefritis, hiperaldosteronismo primario, enfermedad renovascular, o feocromocitoma; y patologías de desregulación autonómica, como el síndrome de Guillain-Barré. Condiciones médicas y medicamentos que provocan daño endotelial

también actuarían como condición primaria del PRES, abarcando patologías inflamatorias autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y vasculitis; trasplante de órganos sólidos y de médula ósea; púrpura trombótico trombocitopénico; shock y sepsis; neoplasias; y alteraciones metabólicas. Entre los medicamentos que podrían predisponer a PRES, destacan inmunosupresores y quimioterapia en cáncer (3,4).

El cuadro clínico es de presentación aguda o subaguda, desarrollando los síntomas en un máximo de 48 horas. Los síntomas característicos incluyen compromiso de conciencia, cefalea, crisis epilépticas y alteraciones visuales, aunque éstos pueden manifestarse dentro de un amplio rango. La recurrencia en un mismo paciente ha sido descrita en un pequeño porcentaje de pacientes (las principales series lo sitúan en 3-6%), asociándose con hipertensión arterial severa y trasplante de médula ósea (5,6). No existen registros confiables de la incidencia de PRES; sin embargo, la literatura muestra un aumento sostenido en el reconocimiento del síndrome. Se ha descrito en pacientes entre 1 y 90 años, con un predominio femenino, probablemente debido a su relación con preclamsia/eclampsia.

La descripción inicial fue realizada en adultos, pero posteriormente se han incluido en la literatura varias series de casos de PRES en niños. En la población pediátrica, se asocia principalmente con hipertensión arterial, neoplasias, trasplantes y uso de inmunosupresores. El cuadro clínico más frecuente se presenta con compromiso de conciencia, crisis epilépticas y ceguera cortical. Se estima una incidencia de 0,4% de los ingresos a unidades de cuidado intensivo pediátrico (7,8).

La imagenología es parte central del diagnóstico de PRES. La neuroimagen característica muestra edema cortico subcortical, predominantemente posterior y frecuentemente bilateral. Al igual que en el cuadro clínico, existe un amplio espectro de localización y tipo de lesiones, las que serán discutidas más adelante. El diagnóstico diferencial incluye patologías

como infarto bilateral de circulación posterior (síndrome de *top* de la arteria basilar), infartos venosos y patología desmielinizante, entre otros (5,6).

Debido a la gran variedad de causas subyacentes, y al hecho de que las series clínicas publicadas aún son pequeñas, no existen protocolos estandarizados para el tratamiento clínico de PRES. El manejo se basa en el control de la presión arterial, junto con la eliminación de la causa subyacente; las crisis epilépticas deben ser tratadas con fármacos antiepilépticos durante el periodo agudo de la enfermedad. La mayoría de las series de casos muestra un pronóstico benigno, con regresión del cuadro clínico y de las alteraciones imagenológicas, habitualmente observada tras un período de días a semanas. Sin embargo, existen complicaciones, destacando la eventual presencia de hemorragias o infarto cerebral, asociadas a morbimortalidad en pacientes con PRES.

Se ha documentado que el desarrollo de epilepsia posterior a PRES es infrecuente (9,10). Como fue mencionado, las complicaciones de PRES pueden incluir lesiones hemorrágicas o isquémicas, sugiriendo un daño permanente en el cerebro. Heo y cols. revisaron la incidencia de epilepsia en pacientes adultos con PRES: de un total de 102 pacientes con diagnóstico clínico-radiológico concordante, sólo un 4% (4 pacientes) fue posteriormente diagnosticado con epilepsia, a pesar de que la totalidad de los afectados presentó crisis epilépticas durante la presentación aguda. Las neuroimágenes, realizadas en el periodo agudo, destacan la presencia de edema citotóxico en todos los casos. La mayoría de los pacientes logró un buen control de crisis con el primer fármaco antiepiléptico indicado (11).

PRES es un cuadro clínico infrecuente en la población pediátrica general, pero se concentra en las unidades pediátricas de cuidado intensivo, donde debe ser sospechado y estudiado en el contexto de hipertensión o patologías primarias que provoquen daño endotelial. En su mayoría, presenta un curso benigno y autolimita-

do; sin embargo, la presencia de complicaciones vasculares provocadas durante el periodo agudo puede asociarse con epilepsia de causa estructural. El objetivo de este estudio es caracterizar una muestra de pacientes pediátricos con diagnóstico de PRES, en relación con su cuadro clínico, imagenológico y electroencefalográfico, y su riesgo potencial de desarrollar epilepsia.

MÉTODOS

De manera retrospectiva, se revisaron fichas clínicas, neuroimágenes y electroencefalogramas de pacientes pediátricos con diagnóstico de PRES, evaluados en el Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna en el período comprendido entre julio de 2011 y diciembre de 2019. Para realizar el diagnóstico de PRES, se consideró la concurrencia de un cuadro clínico compatible, una resonancia Magnética (RM) de cerebro concordante, y una exclusión fundamentada de los posibles diagnósticos diferenciales.

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de PRES, efectuado entre los años 2011 y 2019 en el hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. De éstos, 13 fueron hombres y 10 mujeres, con un promedio etario de 9,1 años (1,8-14 años).

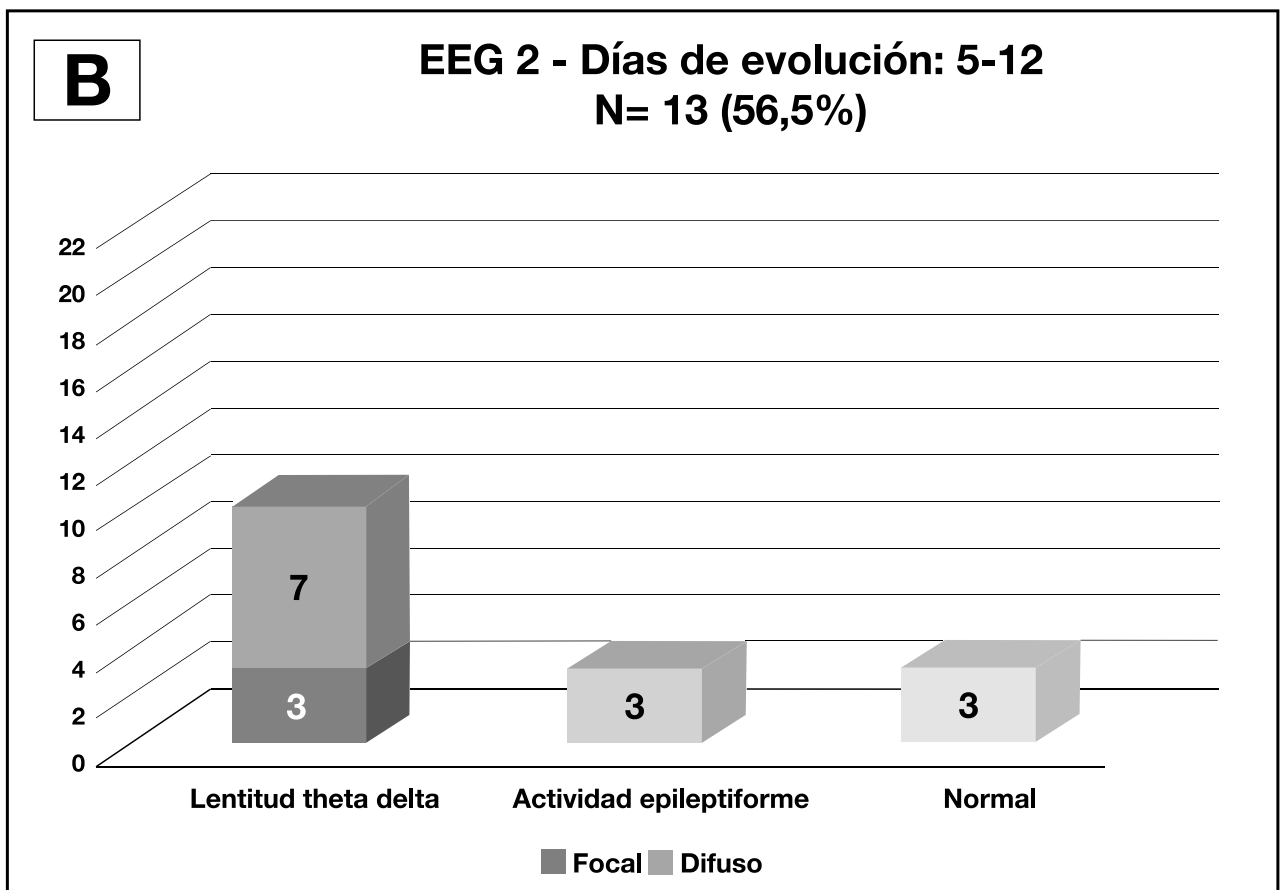
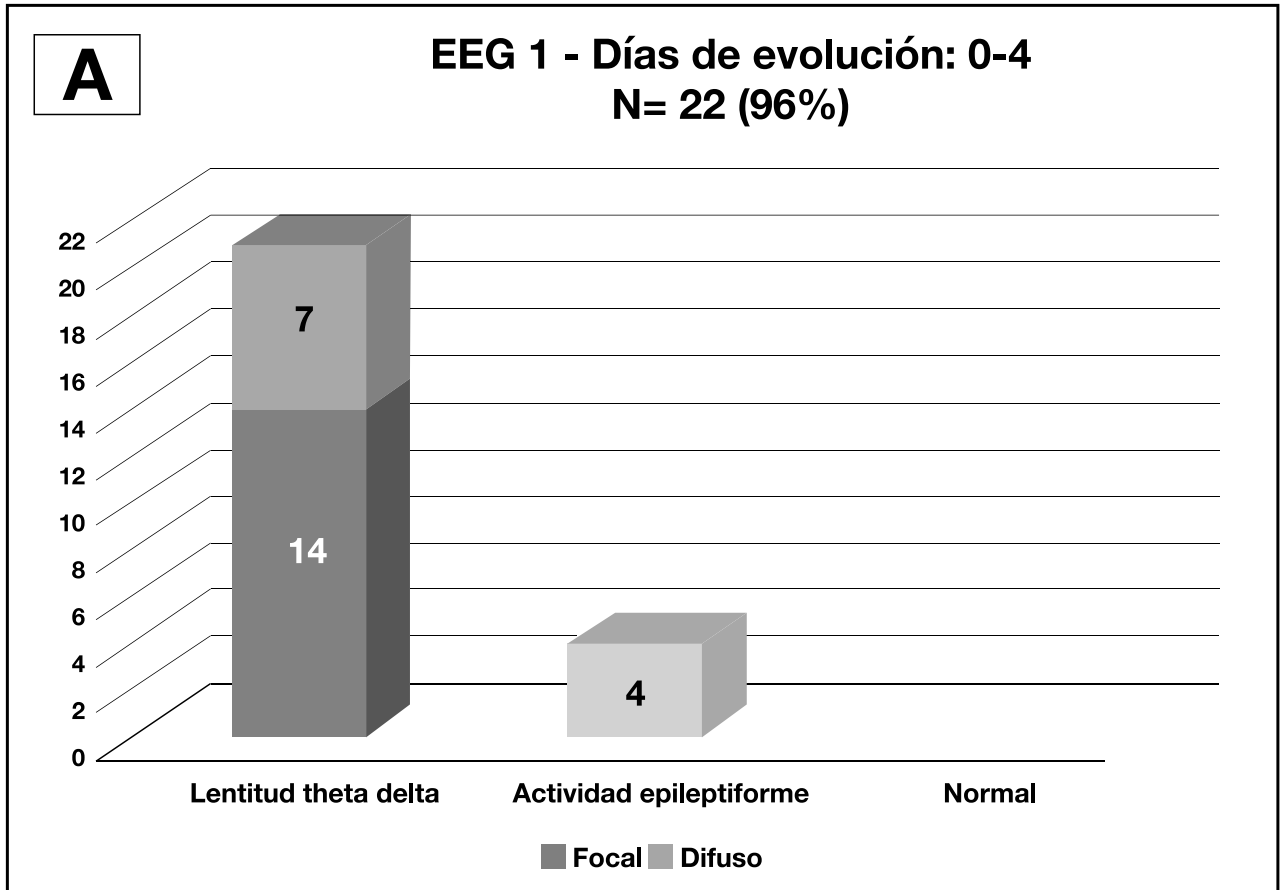
La presentación clínica más frecuente durante la fase aguda de PRES fueron las crisis epilépticas, presentes en un 95,6% de los casos (22 pacientes). Sólo en un paciente se realizó el diagnóstico de PRES sin evidencia de crisis epilépticas (presentó alteraciones visuales), por lo que no se realizó EEG en ningún momento de su evolución. Entre los 22 pacientes que presentaron crisis, el 60% de éstas fueron descritas como de inicio focal, y el 40% restante fueron catalogadas como crisis epilépticas generalizadas. Al caracterizar los restantes elementos clínicos del síndrome, se observó compromiso de conciencia en un 73,9% de

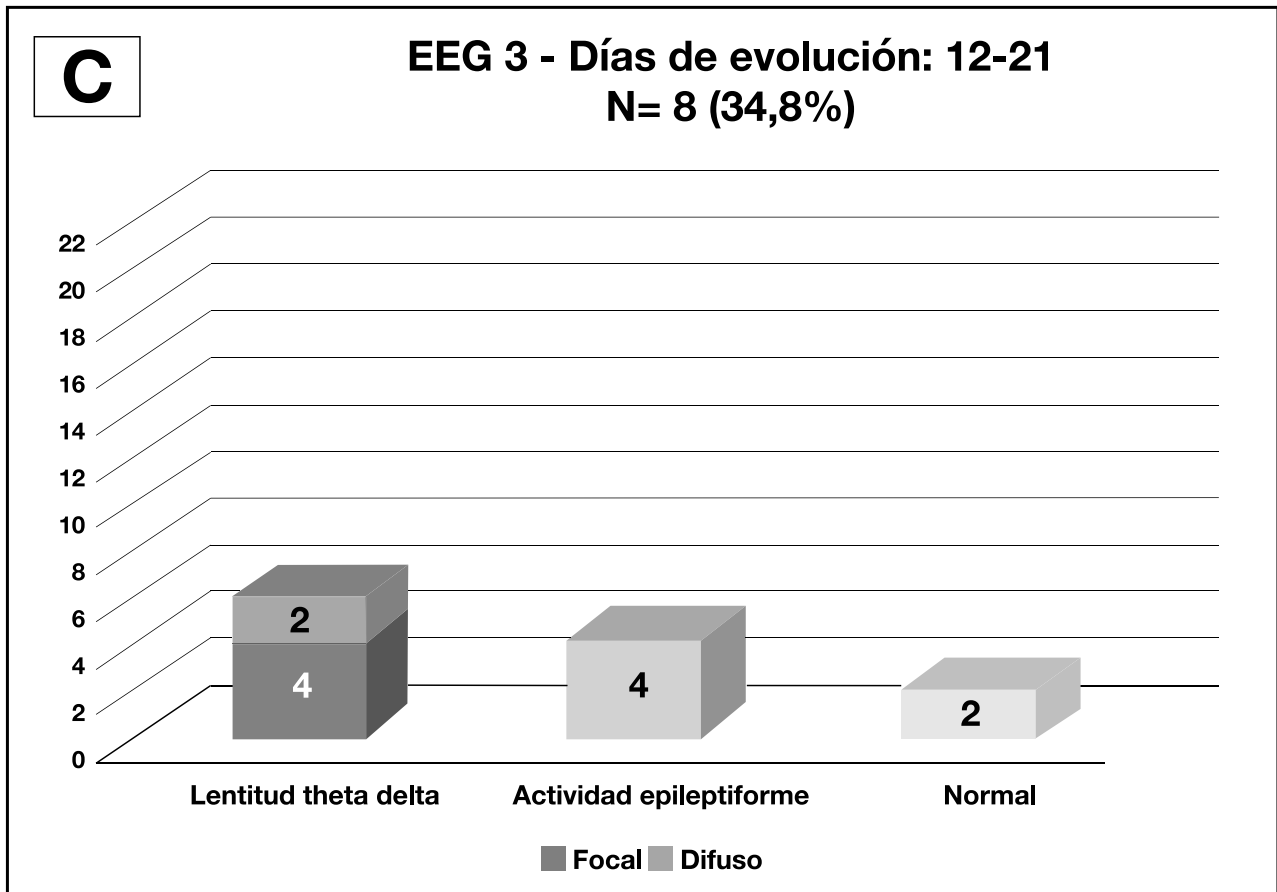
los pacientes; otros síntomas, como cefalea y alteraciones visuales, se manifestaron con una frecuencia menor (47,8% y 39,1% de los casos, respectivamente).

Electroencefalograma, resonancia magnética y antiépilépticos en fase aguda

Se realizó electroencefalograma (EEG) a la totalidad de pacientes que presentaron crisis epilépticas, con un promedio de 3 exámenes para cada uno de ellos. El primer EEG se realizó en un lapso de 0 a 4 días desde el inicio del síndrome, y el 100% de los pacientes presentó alteraciones: un 95,5% de los casos mostró enlentecimiento theta-delta (siendo la lentitud focal en 2/3 de ellos, y difusa en 1/3), mientras un 18,2% asoció actividad epileptiforme interictal (**Figura 1-A**). Entre los días 5 a 12 de iniciado el cuadro, se efectuó un segundo EEG en el 54,5% de la muestra (12 de 22 casos), normalizándose el examen en 3 pacientes; se observó disminución de las lentitudes theta-delta (76% de pacientes con un segundo EEG) y de la actividad epileptiforme (hasta un 23%) (**Figura 1-B**). En 8 pacientes se tomó un tercer EEG, realizado entre los 12 y 21 días de evolución. Se pesquisó un enlentecimiento de la actividad de base en 6 de los casos; además, en 4 casos se detectó actividad epileptiforme interictal agregada (**Figura 1-C**).

La totalidad de los pacientes que presentaron crisis epilépticas al momento del diagnóstico (22 casos) fueron tratados con fármacos antiépilépticos (FAE) durante la fase aguda; en 10 de ellos, se requirió el uso de benzodicepinas de rescate en el manejo inmediato del episodio. El FAE mayormente utilizado como tratamiento de mantención durante la hospitalización fue levetiracetam, usado en el 73% de los pacientes; fenitoína (18%) y fenobarbital (13%) fueron empleados con menor frecuencia. Sólo un paciente recibió tratamiento combinado, mediante la asociación de levetiracetam y fenobarbital. La totalidad de los pacientes lograron un adecuado control de crisis epilépticas con el FAE indicado.





Figuras 1A-1C. Evolución temporal de resultados de EEG realizados en fase aguda de PRES.

Se observó actividad epileptiforme interictal en 8 de los 23 pacientes. Ésta fue pesquisada durante el primer examen en algunos casos, mientras en otros mostró una aparición más tardía. De los 21 pacientes sin lesiones permanentes en la resonancia magnética, 6 presentaron actividad epileptiforme en algún momento de la fase aguda; en los 15 restantes, no se presentaron descargas epileptiformes (Tabla 1).

Evolución clínica y electroencefalográfica

Un total de 12 pacientes se mantuvo bajo seguimiento ambulatorio por parte del equipo de neurología pediátrica. Entre los casos restantes, un paciente falleció por complicaciones asociadas con su patología de base; 6 suspendieron FAE durante la fase aguda, descontinuada controles; y 4 no registraron evaluacio-

	Lesión Secuellar en RM Isquémica/Hemorrágica		
	(+)	(-)	Total
Actividad Epileptiforme Interictal (+)	2	6	8
Actividad Epileptiforme Interictal (-)	0	15	15
Total	2	21	23

Tabla 1. Relación entre actividad epileptiforme y la eventual presencia de lesiones en el estudio con resonancia magnética de encéfalo.

nes posteriores, resultando imposible lograr un seguimiento adecuado.

De los 12 pacientes que mantuvieron controles sucesivos en neurología, el 83,3% no repitió crisis epilépticas fuera del episodio agudo, por lo que se suspendió FAE en el primer control ambulatorio; un seguimiento promedio de 8

meses no ha dado cuenta de nuevos episodios sugerentes de crisis. Se realizó EEG de control en 9 de los 12 casos, luego de transcurridos 4,2 meses en promedio: en 3 de ellos se mantuvieron las alteraciones previamente descritas, en 3 casos se observó lentitud theta-delta, y en 1 de ellos se describió actividad epileptiforme (**Figura 2**).

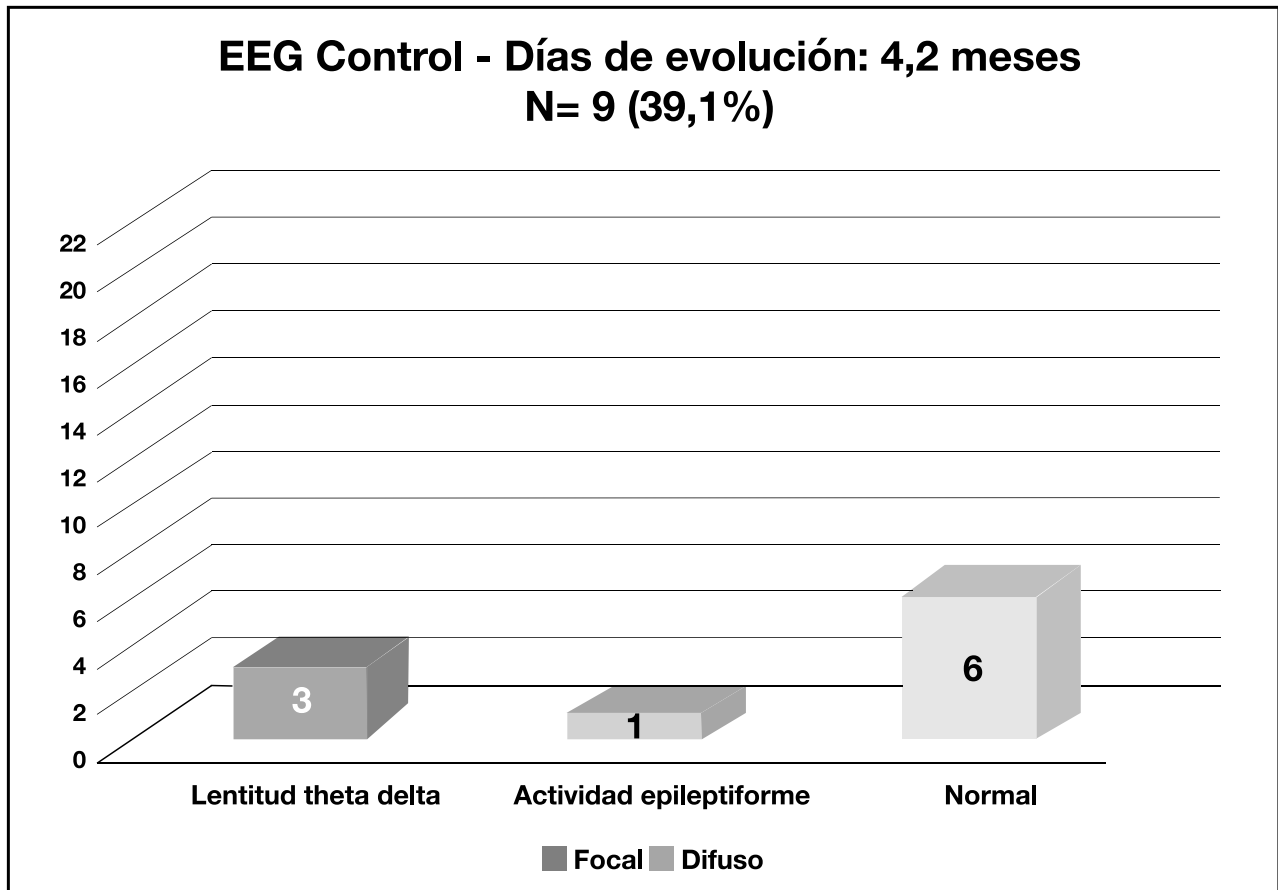


Figura 2. Resultados de EEG realizados con posterioridad a la fase aguda de PRES.

Dos pacientes presentaron crisis epilépticas con posterioridad a la resolución de la fase aguda de PRES. En los dos casos, las crisis se repitieron fuera del contexto de PRES, por lo que se decidió mantener bajo control clínico, electroencefalográfico y radiológico. Ambos pacientes presentaban lesiones isquémicas o hemorrágicas en territorio cortical y/o subcortical detectadas en la resonancia magnética de cerebro realizada durante el periodo agudo. Las neuroimágenes de control, realizadas al menos 3 meses después de finalizada la etapa aguda, mostraron persistencia de lesiones en ambos casos.

DISCUSIÓN

La presentación clínica aguda de PRES ha sido descrita ampliamente, y su diagnóstico ha aumentado al existir una mayor comprensión de esta patología. Es destacable el hecho de que casi la totalidad de los pacientes presentan crisis epilépticas durante la fase aguda; probablemente, es esta manifestación la responsable del incremento en la sospecha diagnóstica y la consiguiente solicitud de exámenes confirmatorios por parte del equipo tratante.

Las características electroencefalográficas

descritas en nuestra serie concuerdan con las reportadas por la literatura: se observa un predominio del enlentecimiento theta delta, asociado con actividad epileptiforme interictal en un considerable grupo de pacientes. Si bien no existen descripciones de un patrón específico de PRES, el estudio electroencefalográfico se ha posicionado como un elemento de apoyo diagnóstico ante la sospecha clínica del síndrome. Además, el mayor conocimiento de los posibles cambios electroencefalográficos resulta de utilidad en el enfrentamiento, diagnóstico oportuno y seguimiento de estos pacientes.

Las crisis epilépticas remitieron con mayor facilidad y rapidez que las anomalías en el EEG; pese que estas últimas persistieron en exámenes sucesivos, es posible distinguir una clara tendencia hacia la disminución de los hallazgos electroencefalográficos. Además, en aquellos casos de PRES sin complicaciones agregadas, se observó una normalización del EEG tras la recuperación clínica. Aunque las descargas epileptiformes no fueron la alteración predominantemente evidenciada, el 35% de los pacientes presentó actividad epileptiforme interictal en algún momento de su evolución; generando dudas al momento de decidir la eventual instalación del tratamiento antiepiléptico y definir la duración total de la terapia farmacológica. Sabemos que la presencia de actividad epileptiforme en el transcurso de un PRES no predice la presencia de lesiones secuenciales en la neuroimagen y, por ende, tampoco es predictor de su evolución hacia una epilepsia de causa estructural.

A pesar de que PRES se define desde su nomenclatura como una patología reversible y de evolución habitualmente favorable, existe morbilidad asociada con la presencia de lesiones isquémicas o hemorrágicas secundarias al edema citotóxico. Este tipo de alteraciones constituyen una lesión permanente, la que -a su vez- puede ser la causa estructural de una epilepsia focal. Es importante establecer la temporalidad de las crisis en PRES, dado que las crisis epilépticas propias de la fase aguda deben diferenciarse de aquellas crisis ocurridas

en contexto de una epilepsia focal, secundaria a lesiones vasculares de tipo secuelar.

CONCLUSIONES FINALES

PRES es un diagnóstico clínico-radiológico, cuya presentación aguda incluye frecuentemente la presencia de crisis epilépticas. Su tratamiento agudo está centrado en el manejo de la patología de base que provoca el daño endotelial; además, debe realizarse un adecuado tratamiento de los síntomas, entre los que se incluyen las crisis epilépticas. Habitualmente, las crisis ocurridas durante la fase aguda en los casos no complicados muestran una evolución clínica favorable, respondiendo tras la instalación del primer fármaco antiepiléptico. Las alteraciones electroencefalográficas más frecuentes son el enlentecimiento generalizado o focal de la actividad de base y la aparición de actividad epileptiforme interictal; con frecuencia, ambas alteraciones remiten de manera posterior a la resolución clínica. Considerando que tanto las crisis epilépticas como las alteraciones en el EEG ceden tras la recuperación del cuadro, el manejo con antiepilépticos debe ser planteado en forma exclusiva durante la etapa aguda de la enfermedad.

Ocasionalmente, los pacientes con PRES presentan complicaciones isquémicas o hemorrágicas secundarias al edema citotóxico propio de la patología, generando una alteración estructural permanente. A su vez, este tipo de lesiones secuenciales pueden ser causa de una eventual epilepsia focal de etiología estructural. La decisión de mantener el tratamiento antiepiléptico y establecer un seguimiento neurológico en el mediano o largo plazo debe enmarcarse en el contexto de esta situación específica, y no debe ser asumida como una conducta generalizada en el enfrentamiento del paciente con PRES.

REFERENCIAS

1. Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A., Pessin C., Lamy C., Mas JL., Caplan L. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome.

- NEJM* 1996; 334 (8): 494–500.
- Casey SO., Sampaio RC., Michel E., Truwit C. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1199–1206.
 - Freske S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Seminars in Neurology.* 2011; 31 (2): 202–215.
 - Bartynski WS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29: 1043–1049.
 - Bartynski WS., Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol.* 2007; 28: 1320-1327.
 - Fugate J., Claassen D., Cloft H., Kallmes D., Kozak O., Rabinstein A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (5): 427-432.
 - Alehan F., Erol I., Agildere M., Ozcay F., Baskin E., Cengiz N., Alioglu B., Haberal M. Posterior Leucoencephalopathy syndrome in Children and Adolescents. *J Child Neurol.* 2007; 22 (4): 406-413.
 - Raj S., Overby P., Erdfarb A., Ushay M. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence and Associated Factors in a Pediatric Critical Care population. *Pediatr Neurol.* 2013; 49: 335-339.
 - Datar S., Singh T., Rabinstein A.A., Fugate J.E., Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia* 2015; 56: 564-568.
 - Sha Z., Moran B.P., McKinney A.M., Henry T.R. Seizure outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome and correlations with electroencephalographic changes. *Epilepsy Behav* 2015; 48: 70-74.
 - Heo K., Ho Cho K., Kyu Lee M., Chung S.J., Che Y.J., Lee B.I., Development of epilepsy after posterior reversible encephalopathy syndrome. *Seizure* 2016; 34: 90-94.