

DIAGNÓSTICO EN URGENCIAS: CUÁNDO SOSPECHAR EL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EN EDAD PEDIÁTRICA (PITFALLS AND MIMICS)

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: Amaya Iturralde Gárriz, Enrique Marco De Lucas, Alexandra De Diego Díez, Víctor Fernández Lobo, Elena Carmen Gallardo Agromayor, Elena López Uzquiza

Objetivos

- Describir en qué consiste la encefalopatía posterior reversible (PRES) y los grupos de riesgo dentro de la población pediátrica y adultos jóvenes.
- Revisar los hallazgos radiológicos más típicos del PRES en TC y RM así como realizar su diagnóstico diferencial con otras patologías semejantes en cuanto a la imagen.

Material y métodos

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) ó encefalopatía hipertensiva fue descrito en 1996 por Hinchey. Es un estado neurotóxico pasajero derivado de la incapacidad de la circulación posterior de autorregularse en respuesta a los cambios agudos en la presión arterial y que afecta más comúnmente en las regiones parieto-occipitales bilaterales (edema corticosubcortical) pudiendo extenderse más allá del cerebro posterior. También puede asociarse con hemorragia (intraparenquimatosas ó subaracnoidea), infartos y edema cerebral.

En la mayoría de los casos se resuelve con el tratamiento de la causa precipitante siendo pocos los que llegan a desarrollar una lesión cerebral permanente y quedan con defectos neurológicos residuales.

Existen dos teorías en cuanto a su origen fisiopatológico que se basan en la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica:

- 1.- La presión arterial alta conduce a la pérdida de la autorregulación con hiperperfusión secundaria que lleva a daño endotelial y edema vasogénico.

2.- Disfunción endotelial que conduce a la vasoconstricción y a la hipoperfusión resultando en isquemia cerebral y edema vasogénico subsiguiente.

Un 25% de los pacientes no presentan hipertensión ó sus valores no llegan a los límites superiores para llegar a alterar la autorregulación (150-160 mm Hg)

El cuadro se caracteriza por dolor de cabeza intenso de una a tres horas de duración (siendo su ausencia excepcional), trastornos visuales y alteración de las funciones mentales. La mayoría de los déficits focales tienen un comienzo repentino y pueden confundirse con los de AIT y migraña. Si los síntomas persistieran sugeriría un infarto.

Resultados

Vamos a centrar nuestra atención en la población de riesgo joven y pediátrica tanto para el diagnóstico diferencial con otras patologías similares como pacientes en riesgo de sufrir PRES. Destacaríamos en este contexto a los pacientes oncohematológicos post-trasplante (tratamientos con ciclosporina), uso de fármacos inmunosupresores, enfermedades autoinmunes, infección/sepsis/shock, alteraciones metabólicas e incluso en preeclampsia.

Principales hallazgos radiológicos:

TC: áreas de hipodensidad en sustancia blanca yuxtacortical y subcortical sobre todo biparietal y bioccipital. (**FIGURA 1**)

RM: áreas focales de hiperseñal en relación con edema vasogénico secundario a la disfunción de los mecanismos de autorregulación cerebrovascular en T2 y FLAIR que no restringen en secuencias de difusión y pueden mostrar aumento de difusividad en el ADC. (**FIGURAS 2 y 3**)

Hay que tener siempre en cuenta la posibilidad de encontrarnos patrones atípicos:

- Patrón holohemisférico con edema vasogénico que presenta un patrón lineal y afectando a todos los lóbulos respetando más los temporales. Cuando este edema es de poca cuantía hay poca afectación de la corteza y de la sustancia blanca localizándose éste sobre todo alrededor del surco frontal.
- Expresión parcial/asimétrica de los patrones principales. Frecuentemente afectan a los lóbulos frontales con ó sin patrón lineal ó parcheado. Afectan más las zonas anteriores ó asocian edema citotóxico (restringe en DWI y con baja señal del ADC)

Es importante destacar que sobre todo la población pediátrica puede sufrir PRES sin tener presiones arteriales altas.

En cuanto al pronóstico en general el edema es transitorio y desaparece tratando la causa de origen. No se sabe muy bien cuándo es mejor repetir el control para demostrar la desaparición del edema aunque más o menos la resolución del PRES en la imagen ocurre en un rango entre varios días hasta semanas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN CUANTO A LA CLÍNICA:

No nos vamos a detener en este punto pero es importante saber que el PRES puede compartir contexto clínico con otras muchas patologías que se deben tener en cuenta también:

- 1.- Status epiléptico
- 2.- Cuadros metabólicos como la hipoglucemia
- 3.- Patologías de la coagulación: PTT, microangiopatía trombótica

4.- Cuadros de infección como la sepsis

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN CUANTO A IMAGEN

En cuanto a la imagen tanto en TC como en la RM podemos encontrar hallazgos solapables con el PRES en muchas patologías. Aquí vamos a destacar las más habituales de la práctica diaria en el rango desde el neonato al adulto joven.

PATOLOGÍAS PROPIAS DEL NEONATO:

Encefalopatía neonatal: la neurotoxicidad en neonatos se debe sobre todo a causas endógenas y puede ser secundaria a:

1.- Hipoxia-isquemia .

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) aparece en el recién nacido tras un episodio de hipoxia y/o isquemia que ocurre durante el periodo perinatal. La mayoría es efecto de un episodio de asfixia y el 90% de las lesiones cerebrales se producen antes ó durante el parto.

TC:

Es poco específico por la baja resolución debido a la elevada cantidad de agua en el cerebro del neonato.

RMN:

Daño de la sustancia gris (corteza): hiperseñal T1 e intensidad T2 variable
Daño de la sustancia blanca: afectación prioritaria del brazo posterior de la cápsula interna (isquemia y edema inducido) en RNAT.

Entre las 24 h y 8 días la difusión es más sensible para detectar el edema citotóxico y puede revelar restricción antes de que veamos alteraciones en el T1 y T2. A la semana la DWI se normaliza. (**FIGURA 4**) A veces podemos encontrar presentaciones atípicas (**FIGURA 5**)

2.- Leucopatía inespecífica

En ciertas ocasiones en los RN se puede observar retraso de la mielinización y hallazgos compatibles con leucopatía lo que plantea un amplísimo diagnóstico diferencial sin que a veces se consiga llegar a establecer un claro diagnóstico final.

PATOLOGÍA EN LA INFANCIA:

1.- Malformación congénita (displasia cortical focal)

Grupo heterogéneo de desórdenes de la formación de la corteza cerebral con afectación de la arquitectura de la misma de características proliferativas. Es una de las causas más frecuentes de epilepsia y pueden asociar esclerosis del hipocampo/tumores corticosubcorticales.

Como características generales en imagen encontramos: engrosamiento cortical, borramiento de la interfase entre la sustancia blanca/gris, alteración de la arquitectura de la capa subcortical, señal alterada de la sustancia blanca afectando ó no también a la cortical. Suele detectarse tras un primer episodio epiléptico. Los casos más llamativos presentan hipoplasia segmentaria/lobar e incluso atrofia.

RMN

A veces no se aprecian alteraciones evidentes.

T1 hiposeñal predominante en sustancia blanca.

T2/FLAIR hiperseñal de la corteza y de la sustancia blanca.

Hay distintos tipos: Tipo I, Tipo II y Tipo III (este último puede asociar además otras patologías como esclerosis hipocámpal, tumor glioneuronal, malformación vascular, gliosis, DNET...) (**FIGURA**

6)

PATOLOGÍA QUE APARECE TANTO EN EL ADULTO JOVEN COMO EN LA INFANCIA:

1.- Trombosis venosa

Muchas veces coexiste con trombosis cortical y en venas profundas. Puede ocurrir a cualquier edad y puede ser secundario a muchos factores destacando las mujeres que toman anticonceptivos orales.

Los pacientes se quejan habitualmente de dolor de cabeza con náuseas y vómitos. Los déficits neurológicos son variables. Cuando hay trombosis del seno sagital superior ó del seno transversal dominante se puede alterar la absorción por las granulaciones de Paccioni y aumentar el edema cerebral llevando incluso a la hemorragia.

TC

Si no está asociado con hemorragia venosa ó infarto puede presentar hallazgos sutiles como hiperdensidad del seno que además puede aparecer con paredes discretamente engrosadas (2-3mm) Puede haber edema cerebral/ cortical secundario a la hipertensión venosa.

Si administramos contraste deberíamos ver el signo de delta vacío (trombo en seno sagital superior) y realce de las circunvoluciones.

RMN

Trombo agudo: T1 isointenso e hipointenso en T2 con “blooming” en T2*

Trombo subagudo: T1 hiperintenso (ausencia de vacío de flujo en la vena) T2 hiperintenso

2.- Infecciones:

Encefalitis siendo de las más frecuentes la causada por herpes simple (VHS-2 en niños y VHS1 en adultos). Se puede dar por transmisión vertical ó infección al pasar a través del canal del parto. Las manifestaciones afectando al SNC pueden ser inespecíficas incluyendo nivel bajo de conciencia, aletargamiento, crisis epilépticas, letargia y fiebre. Los recién nacidos suelen permanecer al principio asintomáticos una ó dos semanas.

Los hallazgos por imagen varían en base a la edad:

En niños encontramos un patrón difuso que a veces es difícil de identificar por la mielina inmadura. Pueden llegar a estar respetados el lóbulo temporal medial y la porción inferior del frontal. Los cambios hemorrágicos son infrecuentes. Más o menos la mitad muestra restricción en DWI que tiende a ser difusa y bilateral.

En adultos vamos a apreciar en el T2/FLAIR hiperseñal corticosubcortical con respeto predominantemente de la sustancia blanca. Se aprecia restricción de la difusión en el sistema límbico y en el T1 con contraste puede aparecer realce parcheado en etapas tempranas. (**FIGURA 7**)

3.- Desorden metabólico:

Hipoglucemia. Cuando ésta es severa (≤ 25 mg/dl) podemos ver en la RMN alteración difusa de la cortical y sustancia blanca subcortical. Sobre todo se afectan los lóbulos parietales y occipitales. Cuando por ejemplo hay ausencia de contexto clínico pre ó perinatal, hay que sospechar la encefalopatía metabólica en todo neonato que presente crisis ó coma inexplicables.

MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) se manifiesta como lesiones multifocales en la corteza de aspecto isquémico en diferentes estadios de evolución. Muestra predilección por áreas parietales posteriores y lóbulos occipitales. La espectroscopia puede mostrar lactato elevado. El 90% de los casos se manifiestan antes de los 40 años y puede presentarse como episodios de aspecto isquémico, crisis, acidosis láctica, encefalopatía, demencia...

Hallazgos radiográficos:

TC

Zonas isquémicas afectando a muchos territorios vasculares (distribución simétrica/asimétrica), parieto-occipitales y parietotemporales. Puede haber calcificaciones de ganglios basales y atrofia.

RM

Infartos crónicos y también son detectables los agudos: circunvoluciones con hiperseñal T2 que a veces realzan (rotura de BHE y reperfusión con hiperemia). La sustancia blanca subcortical puede afectarse. Aumento de señal en la difusión con poca ó ninguna variación del ADC que parece representar más edema vasogénico que citotóxico.

4.- Encefalopatías tóxicas (fármacos antineoplásicos: **metotrexato**, inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus...)

La leucoencefalopatía tóxica es una encefalopatía que afecta predominantemente a la sustancia blanca como resultado de una sustancia tóxica. La presentación puede ser crónica o aguda. En la fase aguda, la leucoencefalopatía puede tener una apariencia típica en RM que es potencialmente reversible con el tratamiento o la eliminación del agente causal.

Presentación clínica

La presentación clínica de la leucoencefalopatía tóxica es extremadamente variable, y abarca desde el deterioro cognitivo leve a una disfunción neurológica grave. La falta de imágenes en pacientes con síntomas de encefalopatía mínimos ó leves explica por qué esta entidad puede estar infradiagnosticada en la fase aguda.

FLAIR: anomalías de sustancia blanca típicamente confluentes y simétricas pudiendo implicar el cuerpo calloso (en particular el rodete)

DWI: alteración parecida al FLAIR.

(FIGURA 8)

5.- Enfermedad desmielinizante: esclerosis múltiple

Patología crónica y que afecta al SNC. Diseminada en espacio y tiempo. Hay varias variantes clínicas. La presentación ocurre entre la adolescencia y la sexta década de la vida (pico a los 35 años) y más habitual en mujeres.

La presentación clínica varía en base a la localización de las placas desmielinizantes así como a su distribución temporal.

Parece surgir de una respuesta autoinmune contra el componente de mielina con pérdida de oligodendrocitos en la fase aguda y llevando a la degeneración axonal en fases crónicas.

Por tanto en la fase aguda es cuando vemos destrucción activa de mielina (placas) que pueden aparecer en cualquier lugar en el SNC y son típicamente ovoides y con distribución perivenular.

TC

Hallazgos no específicos e incluso pueden encontrarse hallazgos en RMN con Tc normal. Las placas pueden aparecer como placas hipodensas y algunas pueden realizarse tras la administración de contraste en la fase activa.

RM

La resonancia permite el diagnóstico y la realización de los controles posteriores.

T1 lesiones iso ó hipointensas

T2 y FLAIR: lesiones hiperintensas. El FLAIR es más sensible que T2 en la detección de placas juxtacorticales y periventriculares, mientras que el T2 es más sensible en las lesiones infratentoriales.

T1 + C (Gd): Lesiones activas presentan realce de predominio en periferia
DWI / ADC: Placas activas con restricción de la difusión
(FIGURA 9)

6.- ACVA

Hay dos tipos: hemorrágico (20%) e isquémico (80%) Continua siendo la segunda causa más común de morbilidad en todo el mundo. Los factores de riesgo son la aterosclerosis, la hipertensión, el tabaco, la diabetes, la hipercolesterolemia... Vamos a centrarnos en el isquémico.

Se caracteriza por la instauración rápida de un déficit neurológico que es determinado por el área del cerebro afecta.

La RM consume más tiempo y está menos disponible que el TC, pero tiene significativamente mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infarto isquémico agudo en las primeras horas después del inicio.

(DWI) / ADC: restricción de la difusión que puede ser visto minutos después de la aparición de la isquemia

T2 y FLAIR: menos sensible que DWI en las primeras horas. La pérdida de vacío de señal normal en las arterias grandes puede ser visible inmediatamente. El tejido infartado después de 6-12 horas se convierte en hiperseñal. Entre 1-4 semanas (pico 2-3 semanas) la infiltración de células inflamatorias puede reducir la señal T2 de tal manera que se convierte en relativamente isointensa al parénquima normal

T1 baja intensidad en el momento agudo. La necrosis cortical puede verse como una cinta de hiperseñal, por lo general después de 2 semanas

T1 C +: realce arterial que puede ser temprano (0-2 horas), aunque es más común alrededor del día 3 y dura aproximadamente 1 semana

GRE / SWI: altamente sensible en la detección de la hemorragia (ejemplo ya mostrado en **FIGURA 4**)

Imágenes en esta sección:

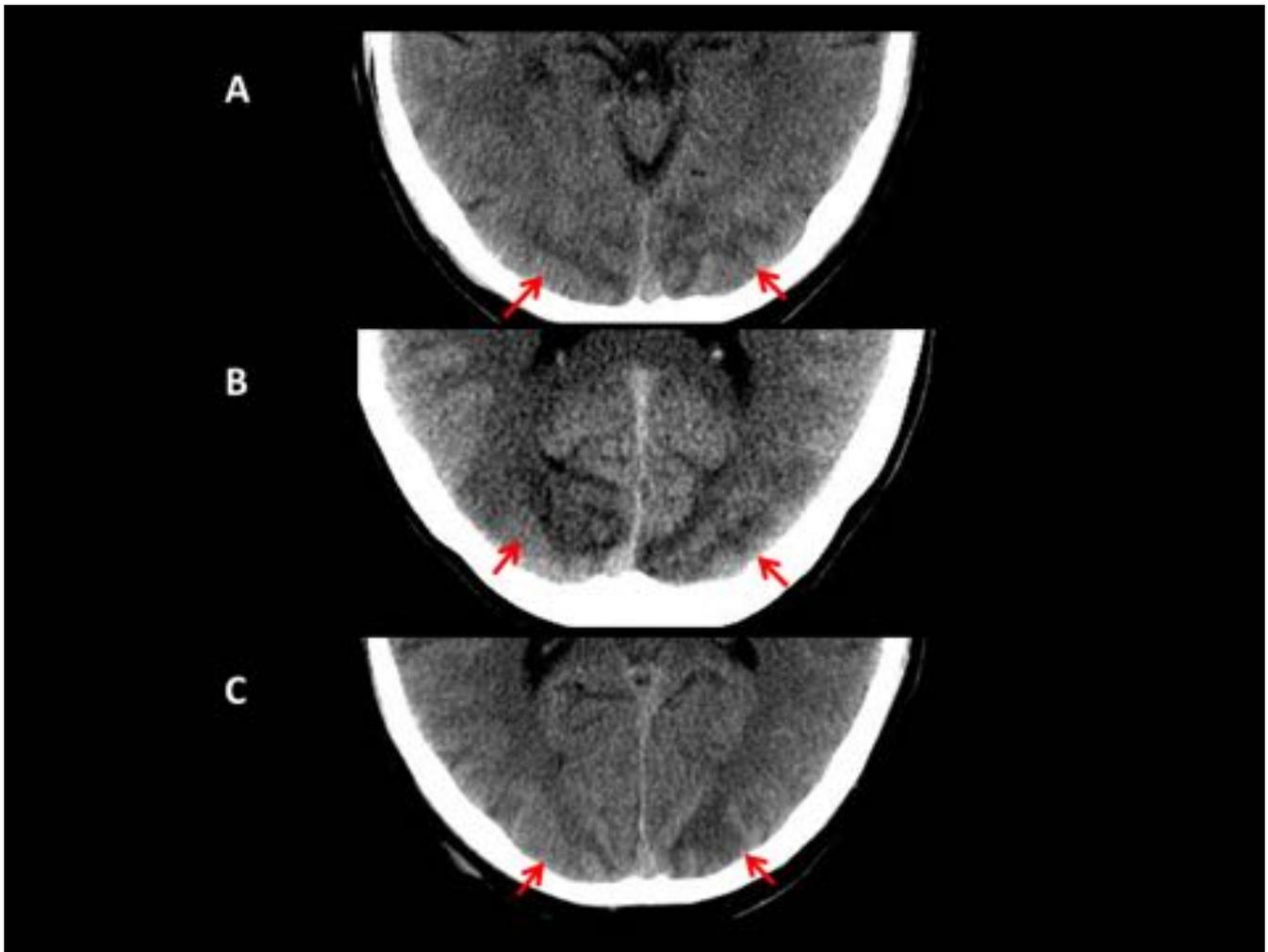


Fig. 1: Niña de 13 años con TMO autólogo. Comienza con crisis parciales complejas. El TC revela zonas hipodensas en sustancia blanca occipitoparietal bilateral (flechas rojas) en probable relación con PRES de perfil tóxico secundario a la quimioterapia.

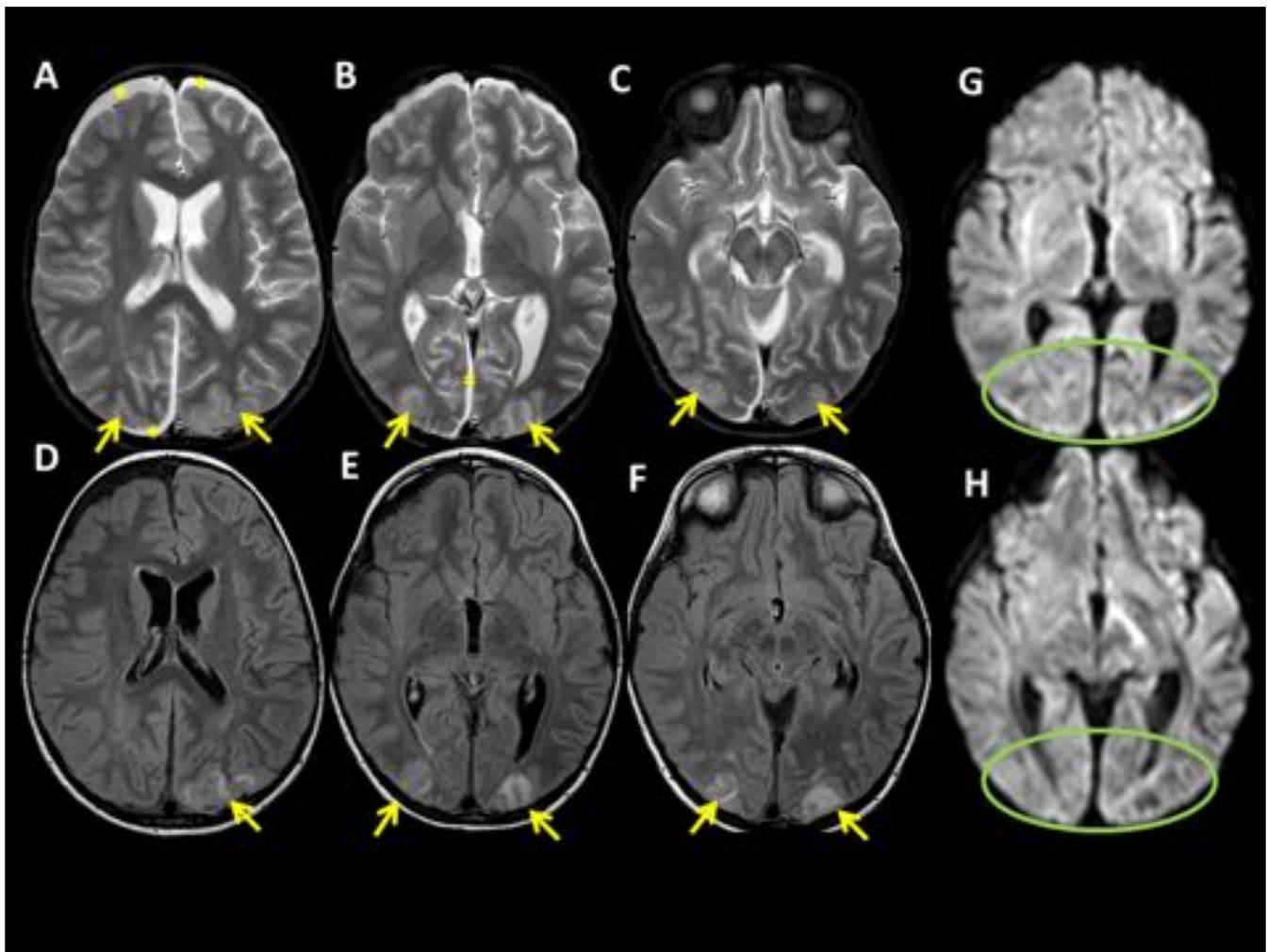


Fig. 2: 5 años operado de meduloblastoma IV ventrículo hace 2 días. 24 horas con HTA, crisis comiciales y priapismo. Se aprecian cambios postquirúrgicos así como focos de hiperseñal FLAIR (imágenes D a F: flechas) y T2 (imágenes A a C) que no restringen en difusión (imágenes G y H: círculos) en relación con edema yuxtacortical parieto-occipital bilateral más llamativo en el lado izquierdo compatible con síndrome de encefalopatía posterior reversible posiblemente secundaria a la HTA.

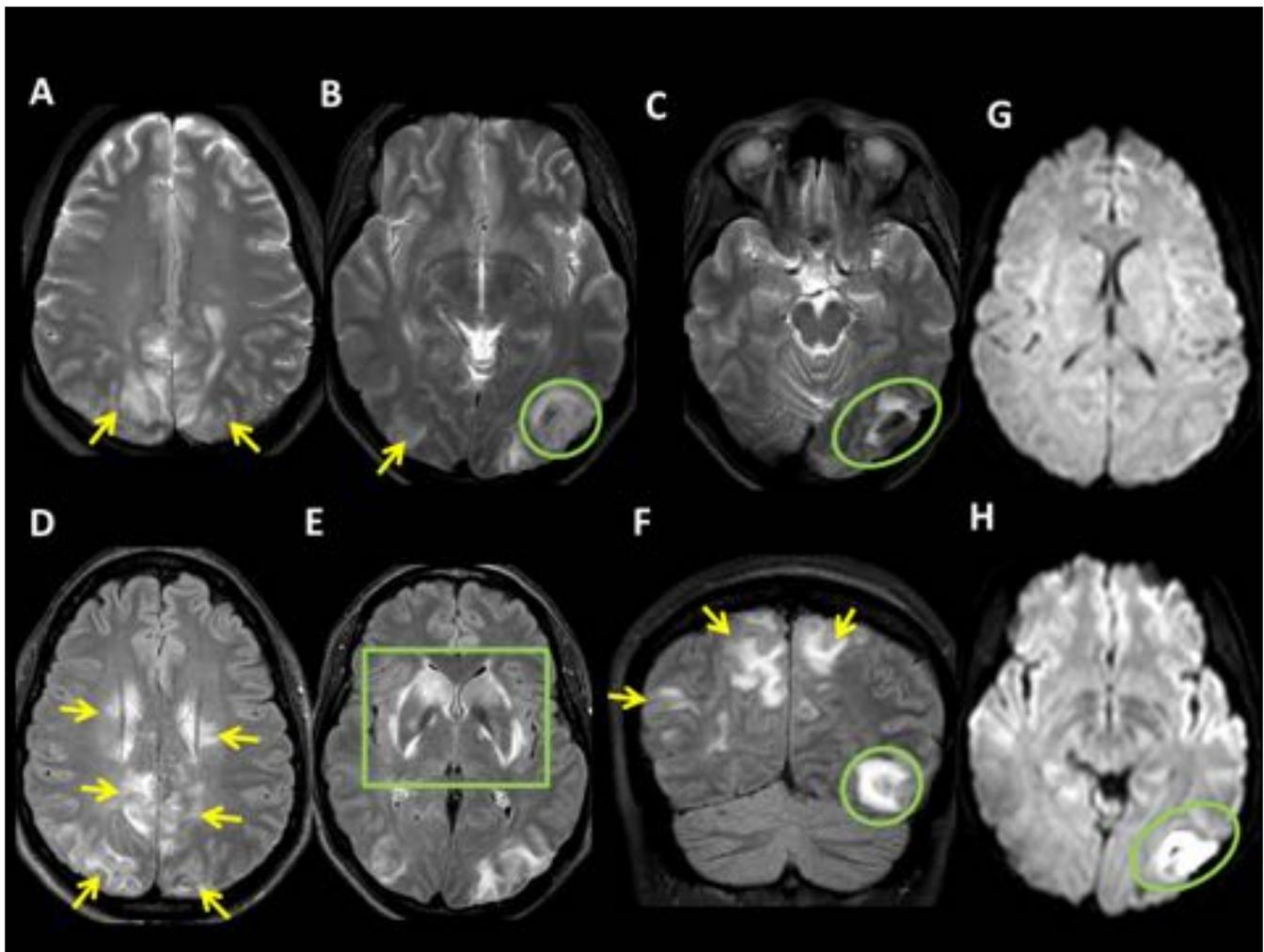


Fig. 3: 19 años. Puérpera con cefalea y alteración visual compatible con PRES en contexto de HELLP (foco de hemorragia aguda temporo-occipital izquierdo) Múltiples focos de hiperseñal (T2 y FLAIR) en sustancia blanca de predominio parietooccipital (flechas amarillas), incluyendo las fibras en "U", junto con alteración de señal en ganglios basales. Estas áreas en conjunto no restringen. Foco hemorrágico agudo temporooccipital izquierdo, hipointenso en T2 (C), con edema vasogénico (círculo B, C, H).

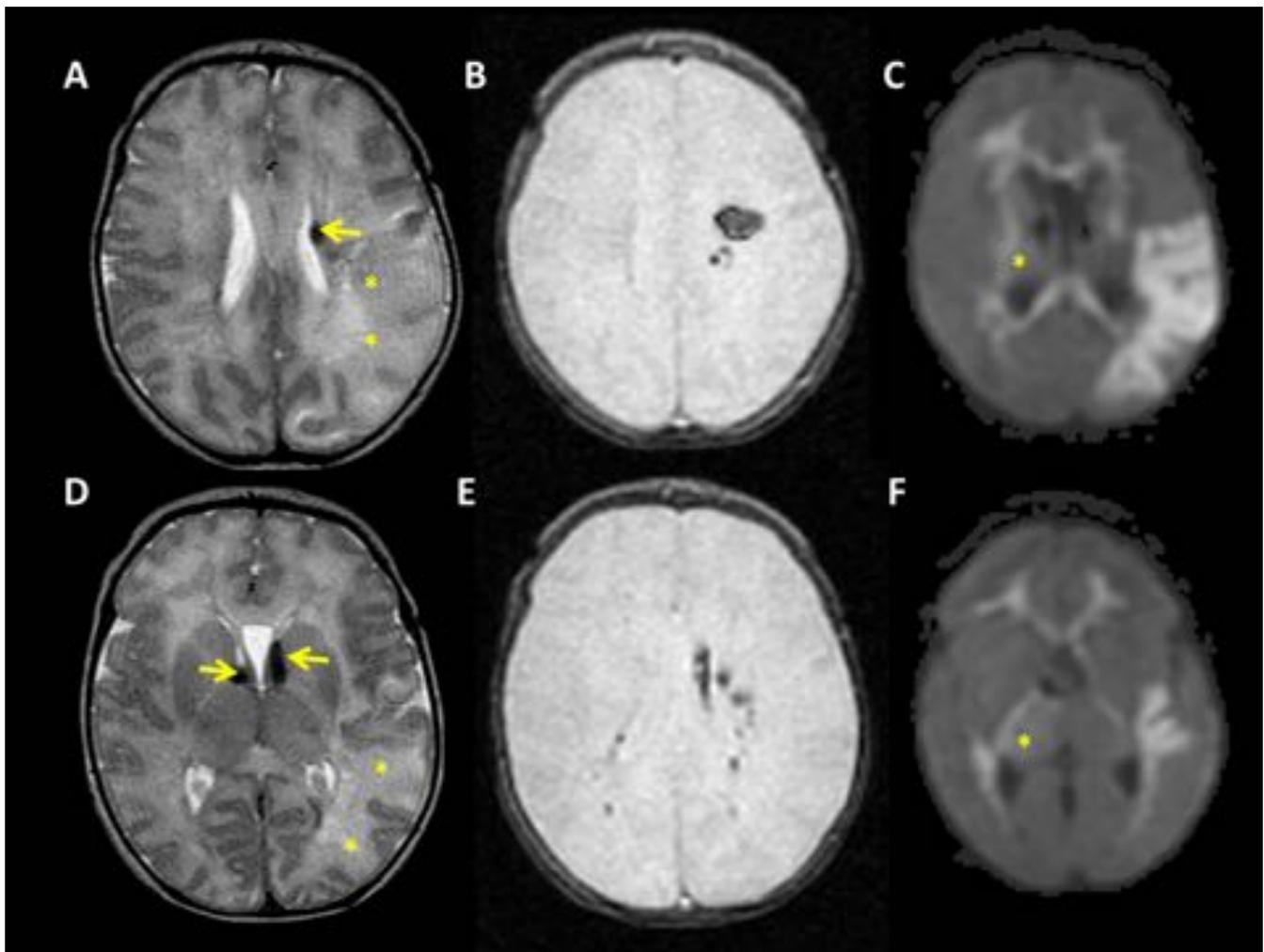


Fig. 4: RN 8 ddv con hipoglucemia precoz. Lesión cortico-subcortical con hiperseñal T2 (A y D: asteriscos) y restricción de la difusión (C y F) afectando la mitad posterior de ínsula y región temporoparietal izda (infarto isquémico agudo). Presencia de hemorragia subependimaria: focos hipointensos en T2 (flechas A y D) y en T2* (B y C) Alteración difusa de señal y restricción de la difusión en gran parte de la sustancia blanca supratentorial sugiriendo encefalopatía hipóxico-isquémica difusa severa.

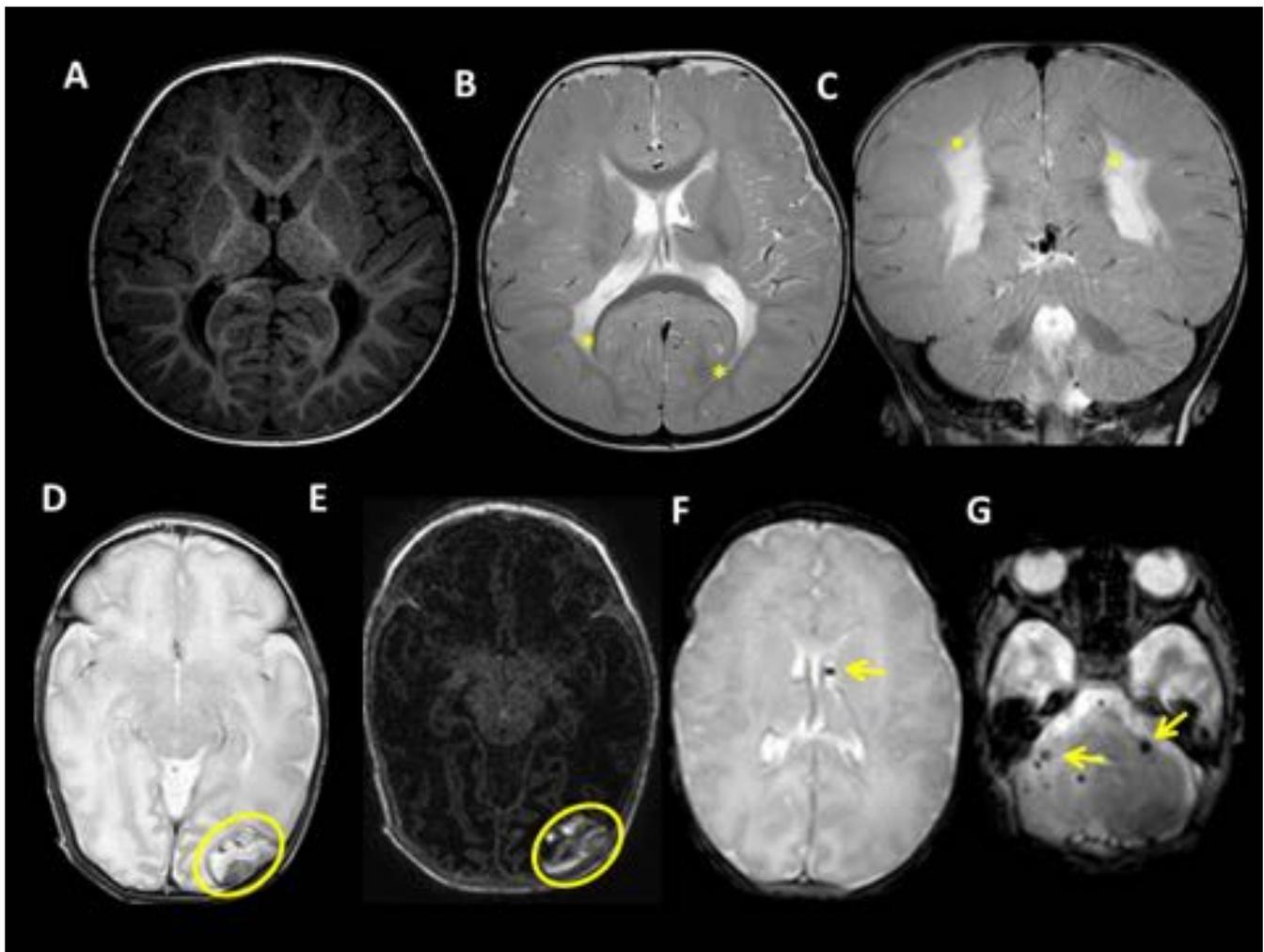


Fig. 5: 9 m (A -C) con retraso psicomotor. En T2 y FLAIR (B y C) área hiperintensa (*) e hipointensa en T1 (A) en la sustancia blanca periventricular (s/t astas occipitales y coronas radiadas,) en relación con leucomalacia periventricular secundaria a antecedente de EHI. Neonato con EHI (D-G): lesión intraparenquimatosa córtico-subcortical occipital izda de centro hiperintenso en T2 (D) y borde hiperintenso en T1 (E) compatible con hematoma subagudo. Múltiples focos hemorrágicos en T2* (F y G)

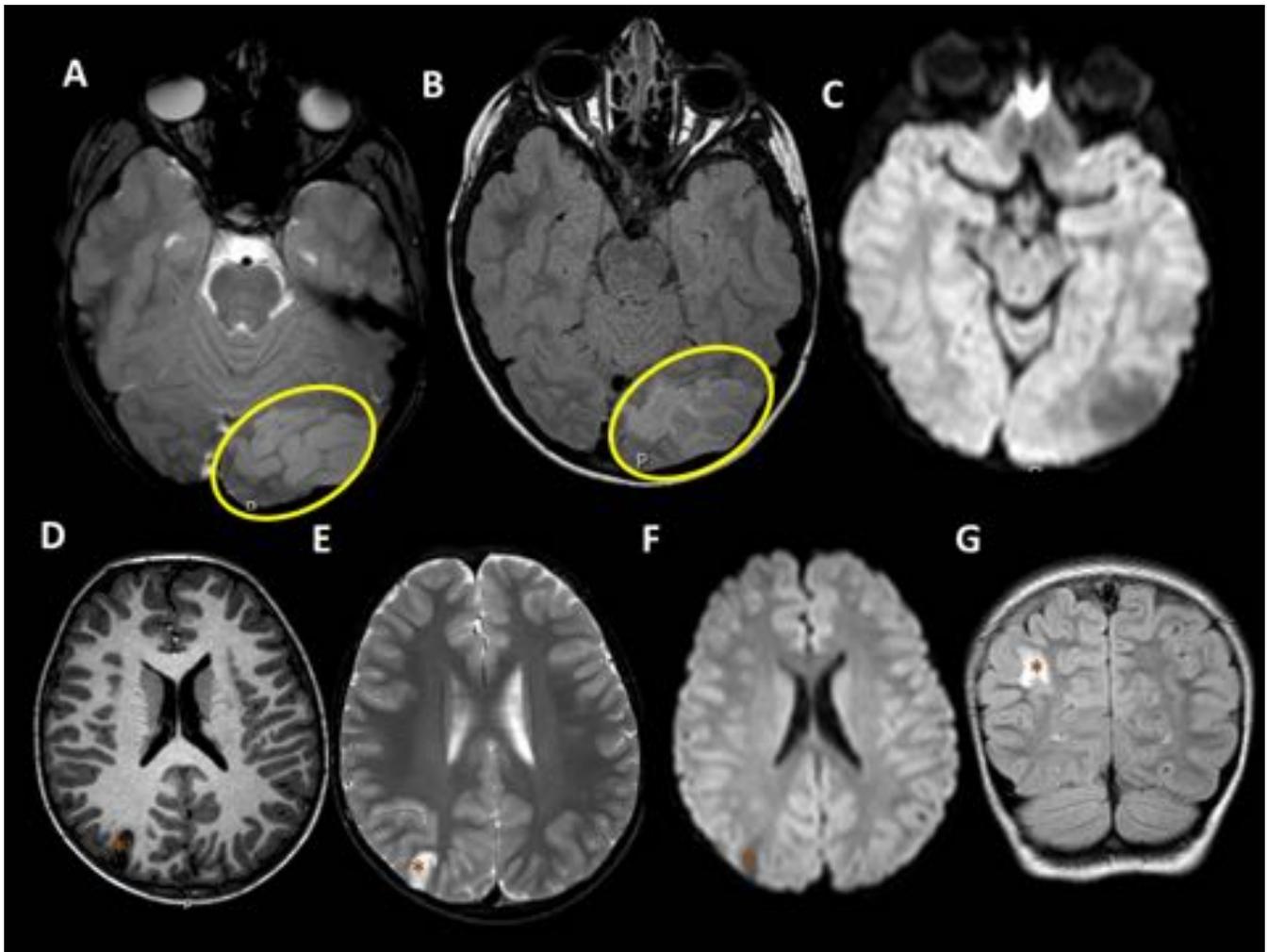


Fig. 6: 6 años (A-C) con crisis. Hiperseñal corticosubcortical T2 en lób. occipital izdo (A) y FLAIR (B) sin restricción T2* (C). Sin cambios en controles posteriores, en relación con malformación del desarrollo cortical. 7 años (D -G) con crisis y clonías. Alteración focal de la corteza parietal derecha (engrosada e hiperintensa en T2: E), en FLAIR (G) e hipointensa en T1 (D). No restringe en T2* (F) y asocia borramiento de la interlínea corteza; todo ello en relación con displasia cortical focal.

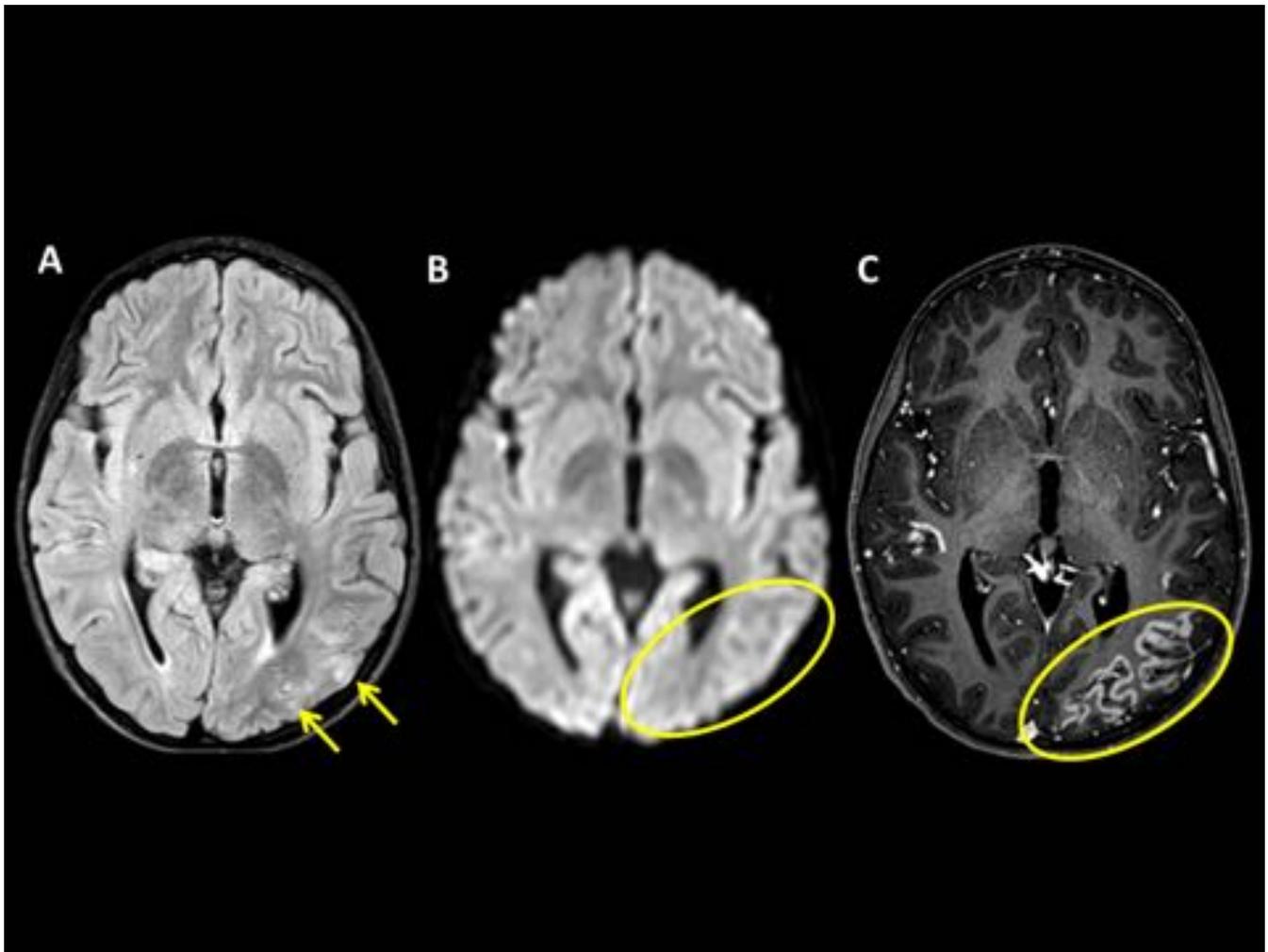


Fig. 7: 8 años. Áreas hiperintensas parcheadas en secuencias FLAIR (A), de predominio cortical y en menor medida subcortical, localizándose la de mayor tamaño en área parieto-occipital izquierda, sin expansividad significativa en la actualidad. Dichas áreas muestran intenso realce parcheado cortical giriforme tras la administración de gadolinio (C) y sin restricción en la difusión (B). Hallazgos compatibles con encefalitis de origen indeterminado por contexto clínico y por resto de estudios realizados.

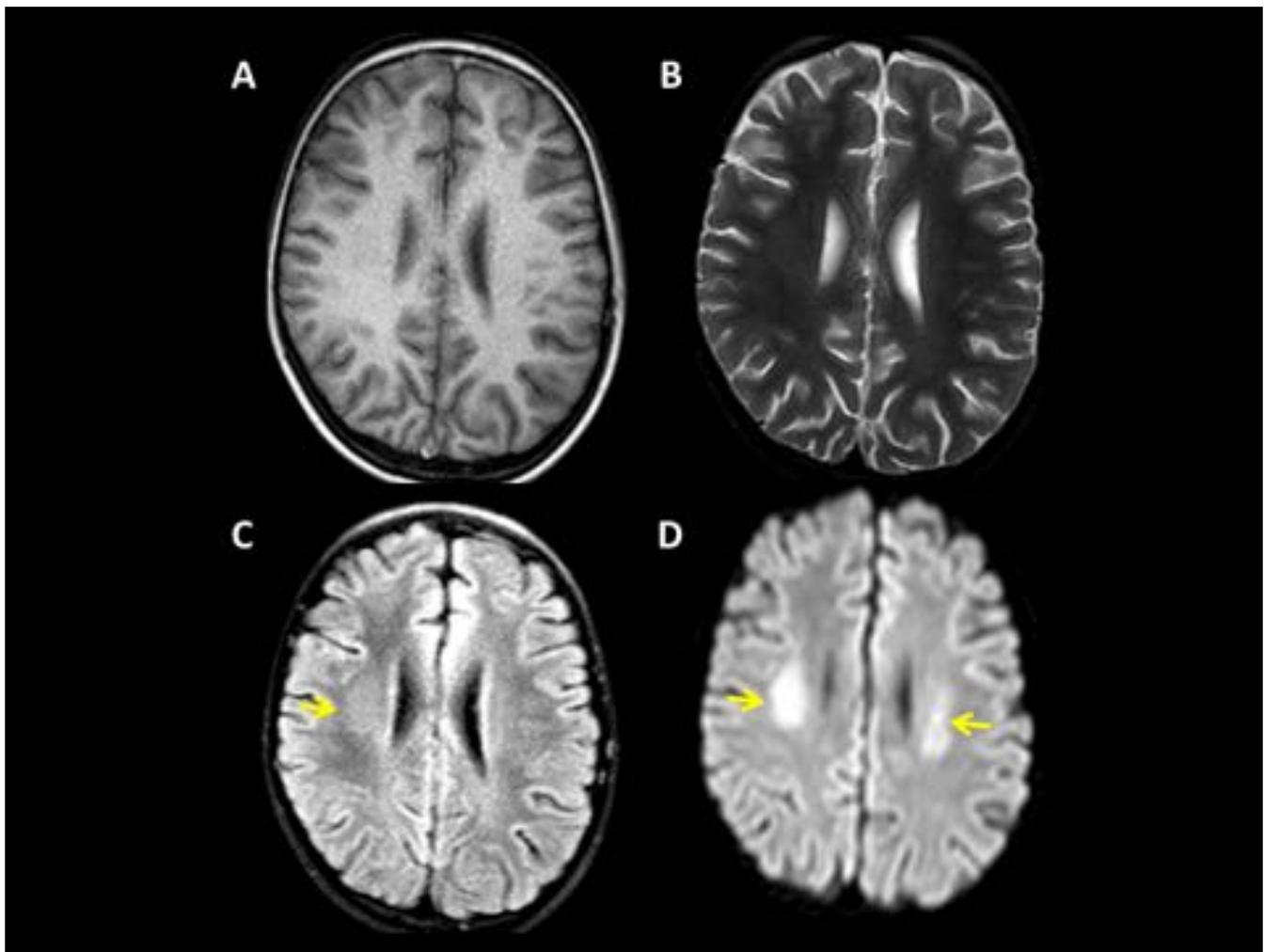


Fig. 8: 7 años en tratamiento con metotrexate intratecal por leucemia aguda linfoide. Foco de restricción en la difusión en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales (región central de ambas coronas radiadas y centros semiovais: D). Estos hallazgos se observan tenuemente en el lado derecho en FLAIR (C), y no se aprecian en T2 ni en T1 (A y B). Los hallazgos son compatibles con leucoencefalopatía tóxica aguda, cuadro descrito tras la administración de metotrexate intratecal.

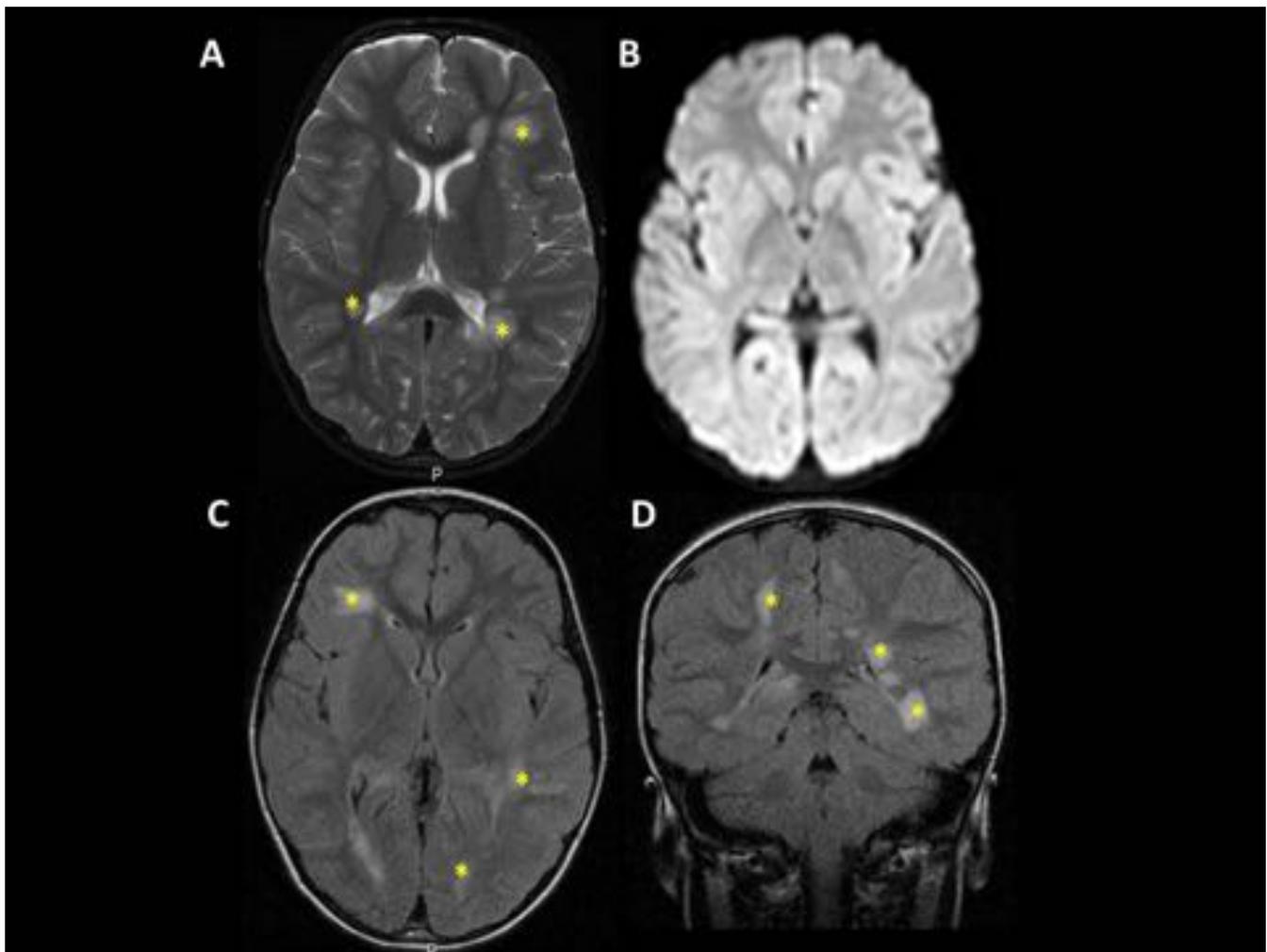


Fig. 9: 5 años: paresia y pérdida de fuerza de mano derecha. Múltiples lesiones supratentoriales en sustancia blanca periventricular (en todos los lóbulos), hiperintensas en T2 y FLAIR (A, C y D), ovaladas, con mínimo efecto expansivo local. No restringen en T2* (B) Inicialmente planteó el ddx entre encefalomyelitis diseminada aguda vs EM (primer brote). En posteriores controles persistían los hallazgos y aparecieron nuevas lesiones siendo compatible con enfermedad desmielinizante tipo EM.

Conclusiones

Los hallazgos del PRES en el TC y la RM incluyen áreas de hipodensidad yuxtacortical multifocales, de predominio en territorio posterior. Pueden ser muy inespecíficos y solapables a un elevado número de patologías tanto en la clínica como en la imagen

Para un correcto diagnóstico del PRES en la edad pediátrica y el adulto joven es básica la correlación entre la imagen radiológica y la historia clínica del paciente ya que el diagnóstico diferencial es muy amplio y muchas veces los datos clínicos nos van a dar pistas sobre qué patología es la subyacente al cuadro.

Bibliografía / Referencias

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible causada por emergencia hipertensiva en paciente con lupus P. Blanch García E. Moral Torres , J. Marín Muñoz , H. Corominas Macías , J. Mallafré Anduig *Revista de hipertensión y riesgo vascular* Vol. 27. Núm. 06. Noviembre 2010 - Diciembre 2010
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible recurrente con respuesta a nimodipino J.A. Matias-Guiu , S. García-Ptacek , C.M. Ordás , A. Marcos-Dolado , J. Porta-Etessam *Revista Neurología* Vol. 27. Núm. 06. Julio 2012 - Agosto 2012
- Reversible posterior leukoencephalopathy caused by azathioprine in systemic lupus erythematosus. Foocharoen C, Tiamkao S, Srinakaran J et-al. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 (7):1029-32
- Toxic leukoencephalopathy. Filley CM, Kleinschmidt-demasters BK. *N. Engl. J. Med.* 2001;345 (6): 425-32. doi:10.1056/NEJM200108093450606
- Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: "chasing the dragon". Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD et-al. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180 (3): 847-50. *AJR Am J Roentgenol*
- "MELAS syndrome.." Koga S J, M. Hodges, C. Markin and P. Gorman. *Western Journal of Medicine* 163, no. 4 (October 1995): 379–381.
- Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1 : S159-72. doi:10.1148/rg.26si065504
- Imaging findings in neonatal hypoxia: a practical review. Heinz ER, Provenzale JM. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192 (1): 41-7. doi:10.2214/AJR.08.1321
- Developmental abnormalities of temporal lobe in children. Vazquez E, Mayolas N. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2008;29 (1): 15-39
- A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et-al. *Neurology.* 2005;65 (12): 1873-87. doi:10.1212/01.wnl.0000183747.05269.2d
- The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R et-al. *Radiology.* 1987;162 (3): 779-85. *Radiology* Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. Bartynski WS, Boardman JF. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28 (7): 1320-7. doi:10.3174/ajnr.A0549
- Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. Bartynski WS. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29 (6): 1036-42. doi:10.3174/ajnr.A0928
- Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. Bartynski WS. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29 (6): 1043-9. doi:10.3174/ajnr.A0929