

# SINDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL

## Relato de caso

*Francine Judith Freitas Fernandes<sup>1</sup>, Marcos Alberto da Costa Machado Júnior<sup>3</sup>, Adriana Vieira Pedreira<sup>1</sup>, Cleonice Isabela S. Silva<sup>1</sup>, Heleno Cabral Tavares<sup>2</sup>, Verônica Aline Barbosa<sup>2</sup>*

**RESUMO** - A encefalopatia posterior reversível é uma síndrome aguda / subaguda geralmente causada pela encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia, neurotoxicidade a ciclosporina-A, encefalopatia urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica. A maioria dos pacientes apresenta elevação acentuada dos níveis tensionais outros, níveis moderados ou normais. Os sintomas são progressivos e compreendem cefaléia, diminuição do nível de consciência, crises epiléticas e distúrbios visuais. A sintomatologia regride completamente se corrigidas em tempo as causas determinantes, caso contrário, podem instalar-se danos irreversíveis como a cegueira cortical e morte. A tomografia computadorizada (TC) e, sobretudo, a ressonância magnética (RM) contribuem para o diagnóstico. Tais métodos evidenciam edema da substância branca e cinzenta, principalmente das regiões parieto-occipitais. Os achados podem apresentar dificuldade no diagnóstico, hoje superado em parte, com a técnica de difusão pela RM, capaz de diferenciar edema citotóxico de vasogênico. Apresentamos um caso de encefalopatia posterior reversível decorrente de encefalopatia hipertensiva estudada com TC e RM.

**PALAVRAS-CHAVE:** encefalopatia posterior reversível, encefalopatia hipertensiva, neurorradiologia.

### **Reversible posterior encephalopathy syndrome: case report**

**ABSTRACT** - The posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) is a recently proposed clinico-neuroradiologic entity. The most common causes of PRES are hypertensive encephalopathy, eclampsia, cyclosporin A neurotoxicity and the uremic encephalopathies. Most patients are markedly hypertensive at presentation, although some have only mildly elevated or even normal blood pressure. Symptoms may include headache, nausea, vomiting, altered mental status, seizures, stupor, and visual disturbances. On CT and MR studies, edema has been reported in a relatively symmetrical pattern, typically in the subcortical white matter and occasionally in the cortex of the occipital and parietal lobes. These often striking imaging findings usually are resolved on follow-up studies obtained after appropriate therapy. Diffusion-weighted images would not show hyperintense signal because of the presence of interstitial rather than cytotoxic edema. We report a case of PRES due to hypertensive encephalopathy studied by CT and MRI.

**KEY WORDS:** reversible posterior encephalopathy, hypertensive encephalopathy, neuroradiology.

Em 1996, a expressão síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível foi introduzida por Hinchey e col.<sup>1-4</sup> para abranger a encefalopatia hipertensiva e suas condições relacionadas em uma única síndrome cliniconeuroradiológica. A expressão encefalopatia posterior reversível (PRES) foi proposta por Casey<sup>5</sup> para descrever a síndrome caracterizada por cefaléia, alteração das funções mentais, convulsões e déficit visual associados a achados de ima-

gem que traduzem edema cortical e subcortical de distribuição predominantemente posterior. As causas mais frequentemente associadas com a PRES são: encefalopatia hipertensiva, eclâmpsia, neurotoxicidade a ciclosporina-A e encefalopatia urêmica<sup>6-9</sup>. Outras causas menos comuns têm sido descritas, como púrpura trombocitopênica trombótica e associação com a infecção pelo HIV-1<sup>3</sup>. Os achados neurológicos podem ser agudos ou subagudos; usual-

Setor de Neurorradiologia do Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor, Salvador BA, Brasil: <sup>1</sup>Médica Residente de Radiologia; <sup>2</sup>Médico Assistente do Serviço de Bioimagem; <sup>3</sup>Médico Coordenador do Setor de Neurorradiologia do Serviço de Bioimagem.

Recebido 12 Dezembro 2001, recebido na forma final 22 Fevereiro 2002. Aceito 11 Março 2002.

Dr. Marcos Alberto Machado - Praça Dois de Julho 156/1301 - 40080-120 Salvador BA - Brasil. E-mail:machado@e-net.com.br

mente são complicações de doenças já conhecidas ou decorrentes do tratamento com drogas imunossupressoras. A maioria dos pacientes apresenta acentuada elevação da tensão arterial, outros apenas moderados níveis e até mesmo nível normal<sup>4,10</sup>. Os sintomas incluem cefaléia, vômitos, alteração das funções mentais, convulsões, estupor e distúrbios visuais.

Têm sido relatados achados tomográficos (TC) e de ressonância magnética (RM) que traduzem a presença de edema subcortical e ocasionalmente cortical nos lobos occipital e parietal, ocorrendo em menor grau nos lobos temporal e frontal, ponte, cerebelo e outras localizações<sup>4,7,8,11-17</sup>. Tais achados podem gerar problemas diagnósticos, hoje superados em parte com as técnicas de difusão pela RM. A sintomatologia regride completamente, se corrigidos os mecanismos determinantes em tempo; caso contrário, podem instalar-se danos irreversíveis como a cegueira cortical e morte. Os achados de imagem desaparecem nos exames de "follow-up", obtidos após a terapia apropriada. A história clínica usualmente orienta o diagnóstico neurorradiológico da PRES, porém o neurorradiologista nem sempre tem informações clínicas suficientes; mesmo após a correlação clínica, pode estar diante de um paciente que não se enquadra numa única categoria de risco. Estes pacientes podem apresentar múltiplas desordens e estar recebendo múltiplas medicações, algumas das quais são fatores de risco para PRES. Além disso, podem apresentar níveis pressóricos sistêmicos moderadamente aumentados ou normais, assim a expressão encefalopatia hipertensiva anteriormente utilizada de maneira indiscriminada para descrição da síndrome é inadequada.

Apresentamos um caso de PRES estudado com TC e RM decorrente de encefalopatia hipertensiva (EH), enfatizando a importância do diagnóstico precoce e seus achados de imagem.

#### CASO

Paciente do sexo masculino, negro, com 60 anos de idade deu entrada no Serviço de Emergência com crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e distúrbio de linguagem. Não havia déficit motor.

Apresentava antecedente médico de hipertensão arterial sistêmica de longa data e uso irregular de anti-hipertensivos e diuréticos. Ao exame físico, a tensão arterial era 240 X 140 mm Hg. Os exames laboratoriais mostraram taxas de uréia e creatinina normais.

A TC revelou apagamento dos sulcos da convexidade, redução das dimensões do sistema ventricular supratentorial e acentuada hipodensidade da substância branca subcortical parietal bilateral (Fig 1). A RM evidenciou a presença de hiperintensidade de sinal nas sequências pon-

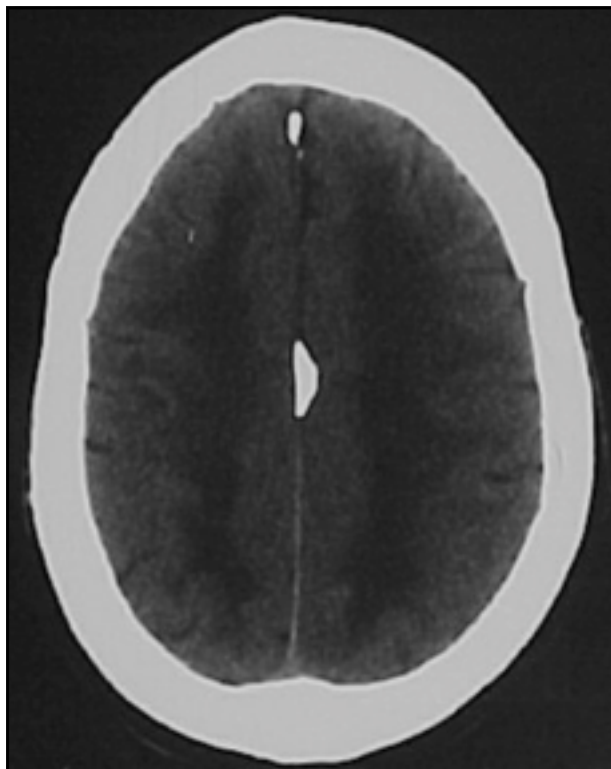


Fig 1. TC revela apagamento dos sulcos das convexidades, redução das dimensões do sistema ventricular supratentorial e acentuada hipodensidade da substância branca subcortical parietal bilateral sugerindo edema vasogênico.

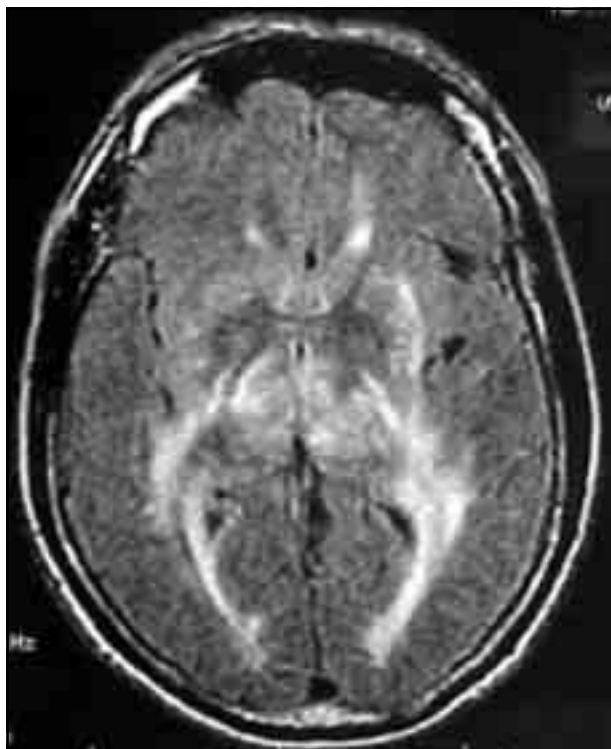


Fig 2. Sequência FLAIR. Áreas focais hiperintensas corticais e, prevalentemente, subcorticais traduzindo a presença de edema.



Fig 3. Imagem de difusão pela RM (DW) com áreas de sinal moderadamente elevado.

deradas em T2 ao nível da substância branca da coroa radiada, notadamente daquela adjacente aos cornos posteriores. Vê-se acometimento do tronco encefálico, cerebelo e tálamo, associado à redução das dimensões do sistema ventricular infra e supratentorial e dos espaços sub-

racnóides das convexidades e da base (Fig 2). Não se identifica restrição do coeficiente de difusão aparente (CDA) que pudesse traduzir isquemia recente (Fig 3). Há achados sugestivos de transudato protéico, prevalentemente no território vascular do sistema vertebrobasilar. O CDA não evidenciava alterações, o que confirmava a ausência de edema citotóxico (Fig 4).

Após normalização dos níveis tensionais, foi realizado, novo estudo TC do crânio; 72 horas após, não mais evidenciou alterações.

#### DISCUSSÃO

Antes de 1996, as várias causas de PRES foram listadas sob a categoria de encefalopatia hipertensiva ou como entidades separadas<sup>6,8,17</sup>. Em 1996, a expressão síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível foi introduzida por Hinchey e col.<sup>4</sup> para abranger a encefalopatia hipertensiva e condições a ela relacionadas em uma única síndrome cliniconeurorradiológica; entretanto, esta expressão é controversa, porque não há, geralmente, acometimento isolado da substância branca<sup>3,10,11,12</sup>. Quando, ocasionalmente, as circunstâncias não são inteiramente reversíveis e os pacientes têm complicações fatais, o termo reversível é ainda apropriado, porque as lesões são predominantemente reversíveis se for instituída a terapia apropriada. Embora nem todas as lesões tenham localização posterior, a tendência é a localização no território vertebrobasilar devido à inexistência de barorreceptores. As lesões da circulação anterior tendem a ser vistas somente nos casos

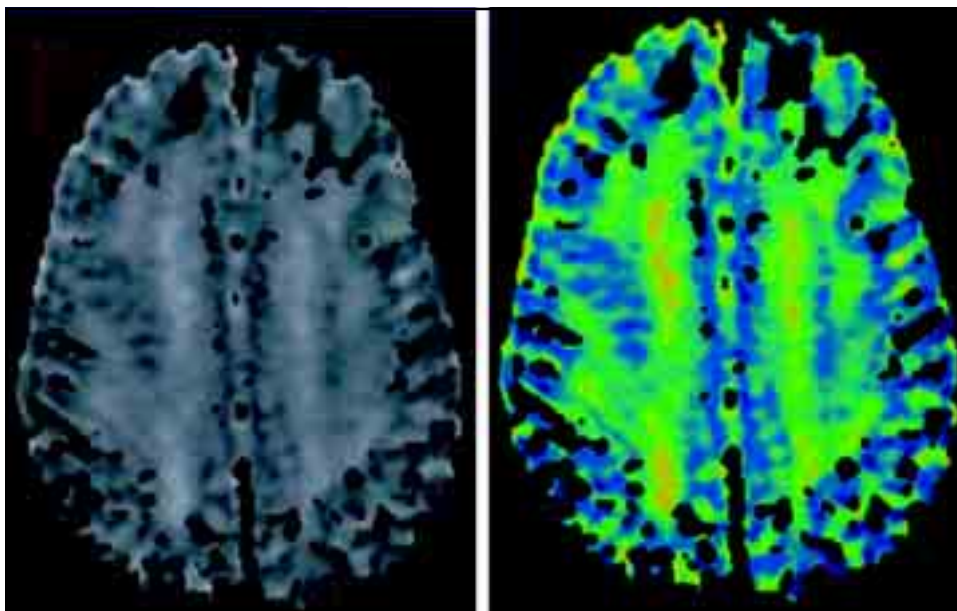


Fig 4. Mapa de coeficiente de difusão aparente (CDA) sem alterações, o que confirma a ausência de edema citotóxico. A - Escala de cinza. B - Escala rainbow.

mais severos e sempre acompanhadas de achados nos territórios de circulação posterior. Provenzale e col. sugerem a expressão síndrome da encefalopatia posterior reversível ou mais simplesmente PRES<sup>18</sup>. A sigla em língua inglesa PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) tem a vantagem mnemônica, que lembra elevação da pressão arterial, componente subjacente em geral importante. A síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) é caracterizada por cefaléia, distúrbios visuais, rebaixamento do nível de consciência e convulsões. A maioria dos pacientes apresenta também acentuada elevação dos níveis tensionais; contudo, alguns têm, moderada ou mesmo nenhuma elevação.

A fisiopatologia da PRES tem sido estudada extensivamente, mas continua a ser debatida. A primeira teoria sugere uma reação exagerada da autorregulação vascular cerebral resultando em vasoespasmos reversíveis com potencial para o desenvolvimento de isquemias, principalmente nos territórios vasculares "border-zones"<sup>19</sup>. Esta teoria tem tido suporte pelo encontro ocasional de grandes vasos em espasmo durante cateterismo angiográfico e angioressonância, especialmente em pacientes com eclampsia e pré-eclampsia<sup>20,21</sup>.

As lesões associadas a esta síndrome são tipicamente hiperintensas nas imagens ponderadas em T2 e isointensas à substância cinzenta normal em imagens isotrópicas de DW, indicando a presença de edema vasogênico. Contudo, a maioria dos casos de PRES não está associada a espasmo de grandes vasos. A maioria dos investigadores concorda com uma segunda teoria mais recente de hiperperfusão para a fisiopatologia da PRES<sup>22-26</sup>. A autorregulação mantém um fluxo sanguíneo cerebral constante, apesar das alterações da pressão arterial sistêmica, por meio da constricção e da dilatação arteriolar<sup>27,28</sup>.

Sabe-se de modelos animais que, com elevações severas da tensão arterial, além do limite superior ao da autorregulação cerebral ("breakthrough point"), as arteríolas contraídas são forçadas a dilatar-se por causa da pressão sistêmica aumentada, tendo como resultado uma hiperperfusão cerebral. Esta pressão aumentada de perfusão é suficiente para superar a barreira hematoencefálica, permitindo o extravasamento de líquido, macromoléculas, e até mesmo de hemácias no parênquima cerebral<sup>29,30</sup>. Isto foi mostrado ocorrer no córtex dos animais por meio do extravasamento da tintura azul de Evan. O córtex, que é mais firme e organizado do que a substância branca, tende a resistir ao acúmulo de quantidades maiores de edema. O edema progressivo tende con-

sequentemente a migrar para a substância branca subcortical<sup>31</sup>.

Os achados de áreas hiperintensas na sequência fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) em situação cortical corroboram a sustentação desta teoria fisiopatológica<sup>5</sup>. Com a sequência FLAIR, verifica-se tendência nos casos mais brandos de participação maior da substância cinzenta do que da substância branca. Antes do advento da sequência FLAIR, tais casos corticais brandos de PRES não foram corretamente diagnosticados. A quantidade crescente de edema subcortical vista nos casos mais severos resulta em porcentagem relativamente menor da participação cortical. Os estudos precedentes realizados com sequências spin echo (SE) pesadas em T2 e densidade de prótons (DP) podem ter diagnosticado uma proporção maior de casos mais severos; isso pode esclarecer a falsa idéia que PRES é uma condição da substância branca. Os casos de PRES com doença da substância branca subcortical na ausência de edema cortical são mais difíceis de explicar. Talvez isso ocorra pelo tratamento da hipertensão, pois o edema dentro do córtex pode desaparecer mais rapidamente do que o edema subcortical. Os relatos de anatomia patológica em PRES tipicamente mostraram não haver quase nenhuma evidência de infarto, ao invés, revelaram somente edema intersticial, microhemorragias petequiais, e necrose fibrinóide dentro das paredes das arteríolas<sup>3,4,32</sup>. A teoria fisiopatológica mais nova é suportada mais e mais pela experiência recente com imagens de difusão (DW) e por alterações do coeficiente de difusão aparente (CDA). Estudos recentes sugerem que as lesões da encefalopatia hipertensiva e da PRES representam edema vasogênico ao invés de edema citotóxico na maioria dos casos<sup>10,33</sup>. Nós não encontramos alterações das imagens DW no caso em estudo, mas Provenzale refere casos complicados com isquemia demonstrável em mapas de CDA<sup>18</sup>. Tais experiências sugerem que é provável que não somente a encefalopatia hipertensiva, mas também a eclampsia, a toxicidade a CSA, e os outros fatores da PRES se adaptem a esta teoria fisiopatológica mais nova. Estudos de imagem com perfusão podem adicionar novos dados à fisiopatologia da PRES. Algumas das PRES, entretanto, têm provavelmente mecanismos patogênicos sobrepostos adicionais que complicam explicações fáceis. Por o exemplo, é provável que CSA tenha efeito adicional na barreira hematoencefálica, levando o "breakthrough point" a um nível de TA mais baixo do que na encefalopatia hipertensiva pura.

Tipicamente, PRES pode ser suspeitada com base na história, mas os sinais e os sintomas clínicos são inespecíficos. Frequentemente, por exemplo, antes da realização da RM, os pacientes imunossuprimidos recebem o diagnóstico clínico de toxicidade a drogas como a CSA ou de infecção oportunista intracraniana. Os pacientes com hipertensão severa recebem o diagnóstico clínico diferencial de hemorragia hipertensiva ou de encefalopatia hipertensiva. Às vezes, os sinais e os sintomas clínicos são consistentes com a PRES, mas o diagnóstico clínico não é considerado inicialmente (em especial quando são envolvidos fatores de risco mais obscuros). A RM é essencial no diagnóstico da PRES quando os fatores de risco clínico não estão presentes ou quando a TA não está muito elevada. A melhoria dos achados de RM em exames subseqüentes pode também ser chave no diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

1. Yoshida K, Yamamoto T, Mori K, Maeda M. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with hypertensive encephalopathy-case report. *Neurol Med Chir* 2001;41:364-369.
2. Lay C, Mas JL. Reversible posterior leukoencephalopathy: a new syndrome or a new name for an old syndrome? *Presse Med* 2001;30:915-920.
3. Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R. Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: names for an old syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:277-281.
4. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
5. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit C. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-1206.
6. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol* 1992;159:379-383.
7. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 1991;12:651-659.
8. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Roentgenol* 1995;165:627-631.
9. Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353-367.
10. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-1376.
11. Dillon WP, Rowley H. The reversible posterior cerebral edema syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998;19:591.
12. Schwartz RB. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:1743.
13. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK, Abella SD. Cyclosporin A toxicity: MRI appearance of the brain. *Pediatr Radiol* 1995;25:180-183.
14. Jansen O, Krieger D, Krieger S, Sartor K. Cortical hyperintensity on proton density-weighted images: an MR sign of cyclosporine-related encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 1996;17:337-344.
15. Jarosz JM, Howlett DC, Cox TC, Bingham JB. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology* 1997;39:711-715.
16. Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD. Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:665-670.
17. Sengar AR, Gupta RK, Dhanuka AK, Roy R, Das K. MR imaging, MR angiography, and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1485-1490.
18. Provenzale JM, Petrella JR, Cruz LCH, Wong JC, Engelter S, Barboriak DP. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am Neuroradiol* 2001;22:1455-1461.
19. Byrom F. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension. *Lancet* 1954;2:201-211.
20. Ito T, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1344-1346.
21. Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayama N, Terao T. Cerebral magnetic resonance angiographic findings in severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:249-252.
22. Haggendal E, Johansson B. On the pathophysiology of the increased cerebrovascular permeability in acute arterial hypertension in cats. *Acta Neurol Scand* 1972;48:265-270.
23. Johansson B. Regional cerebral blood flow in acute experimental hypertension. *Acta Neurol Scand* 1974;50:366-372.
24. Johansson B. The blood brain barrier and cerebral blood flow in acute hypertension. *Acta Med Scand* 1983;(Suppl)78:107-112.
25. Ekstrom-Jodal B, Haggendal E, Linder LE, Nillson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol* 1972;6:6-10.
26. Tamaki K, Sadoshima S, Baumbach GL, Iadecola C, Reis DJ, Heistad DD. Evidence that disruption of the blood-brain barrier precedes reduction in cerebral blood flow in hypertensive encephalopathy. *Hypertension* 1984;6:75-81.
27. Auer L. The sausage-string phenomenon in acutely induced hypertension: arguments against the vasospasm theory in the pathogenesis of acute hypertensive encephalopathy. *Eur Neurol* 1978;17:166-173.
28. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-192.
29. Mackenzie ET, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976;39:33-41.
30. Ijima T, Kubota Y, Kuroiwa T, Sankawa H. Blood-brain barrier opening following transient reflex sympathetic hypertension. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;(Suppl)60:142-144.
31. Kalimo H, Fredriksson K, Norborg C, Auer RN, Olsson Y, Johansson B. The spread of brain oedema in hypertensive brain injury. *Med Biol* 1986;64:133-137.
32. Lanzino G, Cloft H, Hemstreet MK, West K. Reversible posterior leukoencephalopathy following organ transplantation: description of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:222-226.
33. Schwartz RB, Mulkern RV, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging and hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *Am Neuroradiol* 1998;19:859-862.