



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Síndrome de encefalopatía posterior reversible en población pediátrica: características clínicas y radiológicas.

Laura Marcela Fino Velásquez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas
Bogotá, Colombia
2021

Síndrome de encefalopatía posterior reversible en población pediátrica: características clínicas y radiológicas.

Laura Marcela Fino Velásquez

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Directora:

Doctora Luz Ángela Moreno Gómez, MD.

Asesor metodológico:

Doctor Oscar Mauricio Espitia, MD.

Línea de Investigación:

Neurorradiología pediátrica.

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación en Radiología e Imágenes Diagnósticas (GRID)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Imágenes Diagnósticas

Bogotá, Colombia

2021

A Dios, por sostener mi mano y guiarme por el mejor camino. A Él le doy gracias por su compañía y amor inagotable.

A mi esposo y compañero de vida, Camilo, por su amor, generosidad y apoyo incondicional.

A mi Madre, Luz Mery, por su comprensión, amor y paciencia. Gracias por creer en mí siempre.

A mi hermana Paula Andrea, por su dulzura que me inspira a ser mejor cada día.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Laura Marcela Fino Velásquez

25/10/2021

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia, en especial al Departamento de Imágenes Diagnósticas, por acogerme durante los últimos 4 años.

A la Doctora Luz Ángela Moreno Gómez. Médico Radióloga y docente del Departamento de imágenes Diagnósticas de la Universidad Nacional de Colombia. Asesora de tesis, gracias por sus invaluable aportes y constante apoyo durante la realización de este trabajo.

Al Doctor Oscar Mauricio Espitia. Médico Neuropediatra de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia. Co-Investigador, gracias por su asesoría y apoyo en el trabajo investigativo.

A la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, particularmente a los Departamentos de Imágenes Diagnósticas y Neuropediatría.

Resumen

Síndrome de encefalopatía posterior reversible en población pediátrica: características clínicas y radiológicas.

Introducción: el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un desorden clínico-radiológico de instauración aguda, que se caracteriza por presentar síntomas neurológicos asociados a edema vasogénico que compromete principalmente los territorios irrigados por la circulación posterior.

Objetivo: describir las características clínicas y radiológicas de PRES en la población de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

Metodología: se realizó un estudio retrospectivo tipo serie de casos, en el que se incluyeron 19 pacientes pediátricos con diagnóstico de PRES. Un médico especialista en radiología revisó las imágenes de tomografía computarizada y resonancia magnética adquiridas en el episodio agudo y durante el seguimiento radiológico de cada paciente.

Resultados: la media de la edad fue de 11,16 años ($\pm 4,5$) al momento del diagnóstico y el 52,6% eran mujeres (n=10). El diagnóstico primario más frecuente fueron las neoplasias linfoproliferativas en el 47,4% (n=9). La alteración del estado de conciencia se presentó en 78,9% (n=15) y las convulsiones en 73,7% (n=14). El factor de riesgo más importante fue la hipertensión arterial, en el 85,2% de la población (n=16). El patrón radiológico más frecuente fue el dominante parieto-occipital en 63,2% (n=12). Se contaron con imágenes de seguimiento de 14 pacientes, de los cuales el 64,3% presentaron resolución completa o casi completa de las lesiones.

Conclusión: el PRES es una enfermedad multifactorial, que puede estar asociada a hipertensión arterial, quimioterapia, corticoides e infecciones. Las lesiones atípicas tienden a persistir en las imágenes de seguimiento.

Palabras clave: Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior, Encefalopatías, Leucoencefalopatías, Niño, Pediatría

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric population: clinical and radiological features.

Introduction: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinically-radiological disorder of acute onset, characterized by presenting neurological symptoms associated with vasogenic edema that mainly affects the territories irrigated by the posterior circulation.

Objective: to describe the clinical and radiological features of PRES in the population of Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

Methods: a retrospective case series study, which included 19 pediatric patients with PRES. A radiologist reviewed computed tomography and magnetic resonance images acquired in the acute episode and during the radiological follow-up of each patient.

Results: the mean age was 11.16 years ($\pm 4,5$) at the time of diagnosis, and 52.6% were women (n=10). The most frequent primary diagnosis was lymphoproliferative neoplasms in 47.4% (n=9). Alteration of consciousness occurred in 78.9% (n=15) and seizures in 73.7% (n=14). The most important risk factor was arterial hypertension in 85.2% (n = 16). The most frequent radiological pattern was the parieto-occipital dominant in 63.2% (n=12). Follow-up images of 14 patients were available, of which 64.3% had complete or almost complete resolution of the lesions.

Conclusion: PRES is a multifactorial disease, which can be associated with high blood pressure, chemotherapy, corticosteroids, and infections. Atypical lesions tend to persist on follow-up images.

Keywords: Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, Brain Diseases, Leukoencephalopathies, Child, Pediatrics

Contenido

	Pág.
Resumen.....	XI
Lista de figuras.....	XVII
Lista de tablas	XIX
Lista de gráficas.....	XX
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XXI
Introducción	1
1. Fundamento teórico.....	3
1.1 Epidemiología	3
1.2 Fisiopatología.....	4
1.3 Factores de riesgo	6
1.4 Manifestaciones clínicas	7
1.5 Imágenes Diagnósticas.....	8
1.6 Revisión de la Literatura.....	13
2. Objetivos	17
2.1 Objetivo general.....	17
2.2 Objetivos específicos	17
3. Justificación.....	19
4. Metodología.....	21
4.1 Tipo de Estudio	21
4.2 Población	21
4.2.1 Criterios de Inclusión	21
4.2.2 Criterios de Exclusión.....	22
4.3 Definiciones	22
4.4 Aspectos Éticos	23
4.5 Análisis estadístico.....	23
5. Resultados y discusión	25
5.1 Resultados.....	25
5.2 Discusión	36
5.3 Limitaciones del estudio.....	38

6. Conclusiones 39

**A. Anexo: Carta de aprobación del comité de Ética de la Fundación Hospital
Pediátrico La Misericordia 41**

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Fisiopatología del PRES: teoría vasogénica y citotóxica. Imagen tomada de Anderson y col. ⁶	5
Figura 2. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón Holo-hemisférico/Circulación limítrofe. Tomado de Bartynski y col. ³⁰	9
Figura 3. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón del surco frontal superior en dos pacientes diferentes. Imagen A tomada de Picchi y col. ³¹ Imagen B tomada de Bartynski y col. ³⁰	10
Figura 4. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón parietooccipital. Tomado de Darwish AH. ⁸	11
Figura 5. Imágenes de TC y RM (FLAIR axial). Patrón de expresión asimétrica. Tomado de Tchaou y col. ³²	12
Figura 6. Revisión de la literatura.	14
Figura 7. Paciente femenina de 14 años con diagnóstico de PRES, quien presenta lesiones hemorrágicas frontoparietales bilaterales. Imágenes de RM (T2 GRE axial).	30
Figura 8. Distribución de las lesiones secundarias a PRES (patrones radiológicos).	30
Figura 9. Localización anatómica de las lesiones asociadas a PRES.	31
Figura 10. Paciente femenina de 14 años con patrón holo-hemisférico/ Circulación limítrofe. Imágenes axiales de CT y RM (FLAIR).	32
Figura 11. Paciente femenina de 13 años con patrón dominante parieto-occipital. Imágenes de RM (FLAIR axial y coronal).	33
Figura 12. Paciente masculino de 14 años con patrón del surco frontal superior. Imágenes de RM (FLAIR axial y coronal).	33
Figura 13. Paciente femenina de 6 años con patrón de expresión parcial/asimétrica. Imágenes de RM (FLAIR axial).	34
Figura 14. Seguimiento imagenológico de los pacientes pediátricos con PRES.	35

Figura 15. Distribución de las lesiones residuales en pacientes con PRES (patrones radiológicos en imagen de seguimiento).....	35
---	----

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de la leucoencefalopatía posterior reversible en población general y población pediátrica.....	7
Tabla 2. Literatura indexada de PRES en Sudamérica.	15
Tabla 3. Definición de TA normal y Estadios de HTA.....	22
Tabla 4. Localización de las lesiones secundarias a PRES en RM de seguimiento.....	36

Lista de gráficas

	Pág.
Gráfica 1. Diagnósticos primarios en pacientes con PRES (parte 1).....	25
Gráfica 2. Diagnósticos primarios en pacientes con PRES (parte 2).....	26
Gráfica 3. Tensión arterial en niños con PRES.	27
Gráfica 4. Factores de riesgo asociados a PRES en población pediátrica.	28
Gráfica 5. Manifestaciones clínicas asociadas a PRES en niños(as).	28
Gráfica 6. Hallazgos en resonancia magnética asociados a PRES.....	29

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>ADC</i>	Apparent diffusion coefficient
<i>AF</i>	Anemia de Fanconi
<i>BHE</i>	Barrera hematoencefálica
<i>BT</i>	Beta-talasemia
<i>col</i>	Colaboradores
<i>COVID-19</i>	Coronavirus disease 2019
<i>DWI</i>	Diffusion-weighted Imaging
<i>ERC</i>	Enfermedad Renal Crónica
<i>FLAIR</i>	Fluid attenuated inversion recovery
<i>HTA</i>	Hipertensión Arterial
<i>LB</i>	Linfoma de Burkitt
<i>LES</i>	Lupus Eritematoso Sistémico
<i>LLA</i>	Leucemia Linfoblástica Aguda
<i>LMA</i>	Leucemia Mieloide Aguda
<i>mmHg</i>	Milímetros de mercurio
<i>PAI</i>	Porfiria Aguda Intermitente
<i>p</i>	Percentil
<i>PRES</i>	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
<i>RM</i>	Resonancia Magnética
<i>RPLS</i>	Reversible posterior leukoencephalopathy
<i>SARS-CoV-2</i>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<i>SNC</i>	Sistema Nervioso Central
<i>TA</i>	Tensión Arterial
<i>TAD</i>	Tensión Arterial Diastólica
<i>TAS</i>	Tensión Arterial Sistólica
<i>TC</i>	Tomografía computarizada
<i>TMO</i>	Trasplante de Médula Ósea
<i>UCIP</i>	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica.

Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es un desorden clínico-radiológico de instauración aguda, que se caracteriza por presentar edema vasogénico asociado a síntomas neurológicos como convulsiones, cefalea y alteración del estado de conciencia. Esta entidad fue descrita por Hinchey y col en 1996; y desde entonces ha recibido múltiples denominaciones como leucoencefalopatía reversible posterior, encefalopatía occipito-parietal reversible y síndrome de edema cerebral posterior reversible.¹⁻³

El PRES puede afectar a personas en cualquier rango de edad, desde niños hasta adultos mayores; sin embargo, es más frecuente en adultos jóvenes o de mediana edad. En los adultos existe una clara predilección por el género femenino, mientras que en los niños esta relación ha sido controversial.^{4,5}

Aunque no está clara su fisiopatología, se considera que el edema vasogénico es secundario a disfunción endotelial, falla en la autorregulación cerebral y daño en la barrera hemato-encefálica. Este proceso es facilitado por múltiples factores predisponentes que incluyen hipertensión arterial, enfermedades renales, pre-eclampsia/eclampsia, trasplante de órganos, medicamentos inmunosupresores, agentes citotóxicos (quimioterapia) y enfermedades autoinmunes.^{3,6,7}

Las manifestaciones clínicas suelen ser diversas y de rápida instauración. En la población pediátrica, el síntoma más frecuente son las convulsiones, seguidas por la alteración del estado de conciencia, cefalea y síntomas visuales. La asociación con retraso en el desarrollo y bajo rendimiento escolar no es clara; sin embargo, es motivo de preocupación en pediatría.^{3,7,8}

En las imágenes diagnósticas, se pueden evidenciar áreas de edema vasogénico cortico-subcorticales, bilaterales, los cuales son de alta señal en T2 y FLAIR. Clásicamente afectan los lóbulos occipitales y parietales; sin embargo, pueden comprometer los lóbulos temporales, frontales, cerebelo y región ganglio-basal. Se ha descrito que los pacientes pediátricos presentan con mayor frecuencia hallazgos imagenológicos atípicos como edema citotóxico, hemorragia y realce postcontraste.^{2,3,9,10}

La leucoencefalopatía posterior reversible tiene un pronóstico favorable en la mayoría de los pacientes, dado que las manifestaciones clínicas y radiológicas son potencialmente reversibles. Sin embargo, el 5-10% de los pacientes pueden presentar recurrencia del episodio generalmente 1-2 semanas después y suele estar asociado a mal control de las cifras tensionales; así mismo, el 12,8% de los pacientes pueden presentar esclerosis temporal mesial y epilepsia focal meses o años después del episodio agudo. Se ha descrito mortalidad en hasta 16% de los casos.^{2,11}

El primer caso descrito en población pediátrica data de 1998.¹² Sin embargo, hoy en día la literatura es escasa y hacen falta estudios que nos ayuden a conocer las características clínicas y radiológicas asociadas a esta enfermedad, especialmente en este grupo etario.

1. Fundamento teórico

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) fue descrito en 1996 por Hinchey y colaboradores, quienes documentaron 15 pacientes con edema reversible de la sustancia blanca subcortical bilateral asociado a síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones y pérdida de la visión.¹

Actualmente el PRES se define como una enfermedad aguda que se caracteriza por presentar diversas manifestaciones clínicas asociadas a edema vasogénico, el cual es potencialmente reversible y afecta principalmente el parénquima encefálico irrigado por la circulación posterior. Esta entidad afecta con mayor frecuencia a los pacientes con antecedente de neoplasias malignas, hipertensión arterial, falla renal, enfermedades autoinmunes, consumo de medicamentos inmunosupresores o citotóxicos, pre-eclampsia o eclampsia.^{3,8,13}

1.1 Epidemiología

La leucoencefalopatía posterior reversible es una entidad poco frecuente, de la cual no se conoce la incidencia en población general. Sin embargo, su incidencia en subgrupos poblacionales es de 0,4% en pacientes con antecedente de trasplante de órganos sólidos, 0,69% en Lupus Eritematoso Sistémico y 0,84% en enfermedad renal crónica en estadio terminal. Así mismo, los pacientes receptores de trasplante de médula ósea presentan una incidencia reportada de 2,7 a 25%.^{4,14-20}

El PRES se puede presentar en cualquier grupo etario; sin embargo, es más frecuente en adultos jóvenes o de mediana edad, con una edad promedio reportada de 36-55 años. Clásicamente se describe un predominio por el género femenino, ya que el 51-75% de los

pacientes afectados por esta entidad son mujeres y esta relación persiste incluso al excluir a las pacientes con pre-eclampsia/eclampsia.^{4,10,14}

La prevalencia de PRES en población pediátrica es 0,04% en pacientes hospitalizados y 0,4% en la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP), con una incidencia de 5,9/1000 personas/año en niños con antecedente de cáncer o trasplante de médula ósea (TMO), siendo más frecuente en pacientes con leucemia (1,6%) y menos común en niños con tumores sólidos (0,4%) y tumores encefálicos (0,3%). A diferencia de los adultos, en los niños no hay una clara predilección de género dado que los estudios son contradictorios.^{5,21-23} Con respecto a la edad de presentación de la enfermedad, se han documentado casos de pacientes entre 1 y 17 años, aunque la edad media de presentación oscila entre 6 y 12 años.^{3,5,21}

1.2 Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de encefalopatía posterior reversible es un tema en desarrollo y existen diferentes teorías que explican las diversas manifestaciones clínicas y radiológicas.

En los pacientes con HTA, la teoría vasogénica es la más aceptada actualmente. Esta teoría propone que el aumento rápido y severo de la tensión arterial (TA) genera una falla en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral condicionando hiperperusión, daño en la barrera hematoencefálica (BHE) y posterior extravasación de plasma y macromoléculas. Esto se manifiesta en las imágenes diagnósticas como edema vasogénico que compromete principalmente los territorios irrigados por la circulación posterior, ya que allí hay una escasa inervación simpática. Adicionalmente, el control rápido y relativamente fácil del evento desencadenante, es decir, la hipertensión arterial, explica la pronta reversibilidad de los hallazgos clínicos y radiológicos.^{4,6,13,14}

En pacientes con TA normal o límite, la propuesta más aceptada es la teoría citotóxica que indica que moléculas endógenas o exógenas estimulan la liberación de citoquinas, como el interferón γ , interleucina 1 y factor de necrosis tumoral α , las cuales activan las

células endoteliales condicionando disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad y edema vasogénico. Así mismo, estos factores estimulan la producción de sustancias vasoactivas como el tromboxano A2 o la endotelina-1 que generan vasoespasmo cerebral y por ende hipertensión arterial. Esta teoría es especialmente reconocida en pacientes con enfermedades autoinmunes, sepsis o en tratamiento con medicamentos citotóxicos o inmunosupresores.^{4,6,13,14}

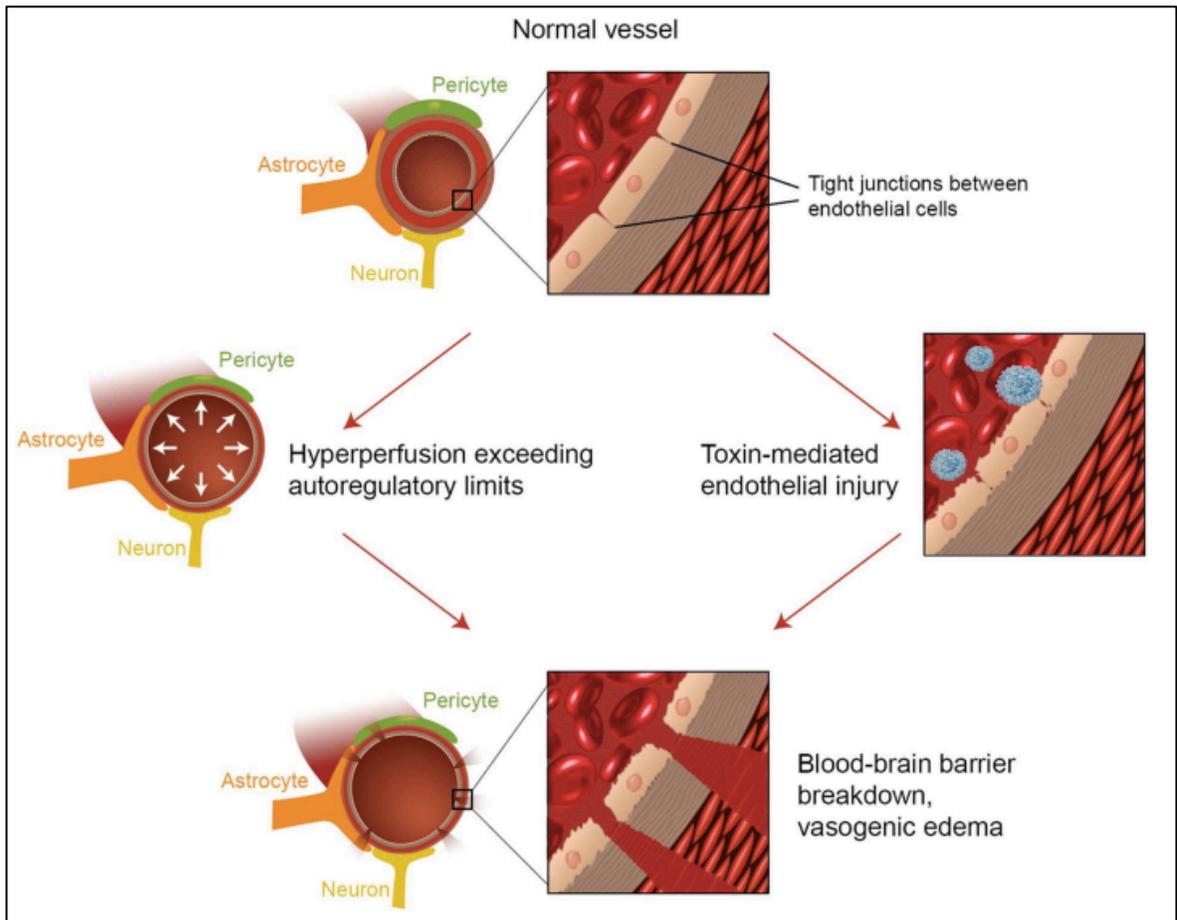


Figura 1. Fisiopatología del PRES: teoría vasogénica y citotóxica. Imagen tomada de Anderson y col.⁶

1.3 Factores de riesgo

El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible es una entidad relativamente nueva, pues su primera descripción data de hace 25 años. Sin embargo, ha sido objeto de estudio y se ha asociado a múltiples entidades, como lo son:

- Hipertensión arterial
- Enfermedad renal aguda o crónica
 - Glomerular o Tubulointerstitial
- Pre-eclampsia/eclampsia
- Neoplasias
 - Neoplasias linfoproliferativas
 - Leucemia
 - Linfoma
- Enfermedades autoinmunes
 - Lupus Eritematoso Sistémico
 - Escleroderma
 - Vasculitis
 - Enfermedad de Crohn
 - Púrpura trombocitopénica trombótica
- Hemoglobinopatías
 - Anemia de Células Falciformes
 - Porfiria Aguda Intermitente
- Quimioterapia y medicamentos inmunosupresores
 - Trasplante de médula ósea
 - Ciclosporina A
 - Tacrolimus
 - Metotrexato
 - Vincristina
- Enfermedades Infecciosas
 - Sepsis
 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS COV 2)

1.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del PRES suelen ser diversas, de instauración aguda e incluyen:

Tabla 1. Prevalencia de las manifestaciones clínicas de la leucoencefalopatía posterior reversible en población general y población pediátrica.

Manifestación clínica	Descripción y observaciones	Frecuencia en población general	Frecuencia en población pediátrica
Convulsiones	Usualmente episodios tónico clónicos generalizados. Episodios múltiples: frecuente. ^{5,14}	43-81% ¹⁰	70-100%. ^{7,8} Más frecuente en población pediátrica. ^{9,24} Estatus epiléptico: 5-20%. ^{3,8}
Cefalea	Ocasionalmente “en trueno” → Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado? ¹⁴	22-68% ¹⁰	25-88% ^{3,5}
Alteración del estado de conciencia	Letargia a coma. ²	27-60% ¹⁰	26-63% ^{3,24}
Síntomas Visuales	Ceguera cortical, defectos de campo visual, diplopía, alucinaciones y visión borrosa. ¹⁴	14-36% ¹⁰	5-57% ^{5,9}
Déficit Neurológico focal	Se correlacionan con el área anatómica comprometida. ¹⁴	Hemiparesia 8,5%, hemiplejía 4,2% y disartria: 4,2%	-

Otros síntomas menos frecuentes son debilidad, náuseas, emesis o compromiso de pares craneales.⁹ En la población pediátrica es importante evaluar si existe retraso en el desarrollo o bajo rendimiento escolar después del episodio de PRES.⁸

1.5 Imágenes Diagnósticas

Los estudios imagenológicos tienen un rol crucial en el abordaje de los pacientes con sospecha de leucoencefalopatía posterior reversible. Usualmente, la primera neuroimagen que se solicita a un paciente con síntomas neurológicos agudos como convulsiones, cefalea o alteración del estado de conciencia, es una tomografía computarizada de cráneo simple.

En la tomografía computarizada (TC) podemos observar áreas hipodensas corticales, subcorticales o en la sustancia blanca profunda; sin embargo, el rendimiento de este estudio es muy bajo e incluso encontramos series donde el 100% de los pacientes con diagnóstico confirmado de PRES presentaban un TC de cráneo simple normal. A diferencia de la TC, la resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección que nos va a permitir hacer un adecuado abordaje diagnóstico.²⁵⁻²⁸

En las imágenes diagnósticas de pacientes con PRES, se pueden evidenciar áreas de edema vasogénico subcorticales, bilaterales, los cuales son de alta señal en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery). En la población en general (adultos vs niños), se ha descrito que el síndrome de encefalopatía posterior reversible afecta clásicamente los lóbulos occipitales (93% vs 90%) y parietales (93% vs 70-100%). También se ha descrito el compromiso de los lóbulos temporales (39% vs 33-63%), frontales (89% vs 25-84%), cerebelo (10-21% vs 57%) y tálamo (32% vs 5-10%) en adultos y niños, respectivamente.^{3,9}

En la población pediátrica, se ha descrito con mayor frecuencia el compromiso de los lóbulos temporales, mientras que las lesiones en hemisferios cerebelosos son más frecuentes en personas adultas y están asociadas a enfermedades autoinmunes.^{9,29}

En el año 2007, Bartynski y col propusieron cuatro patrones radiológicos que caracterizan la distribución de las lesiones en la encefalopatía posterior reversible:

- **Holo-hemisférico / Circulación limítrofe**

Se caracteriza por presentar edema vasogénico de disposición lineal en los lóbulos frontales, parietales y occipitales, con relativo respeto por los lóbulos temporales. Compromete las zonas de circulación limítrofe entre los territorios irrigados por la arteria cerebral anterior, media y posterior.³⁰ Este patrón se ha descrito en 16-23% de la población adulta y 0-28% de la población pediátrica.^{24,30,31}

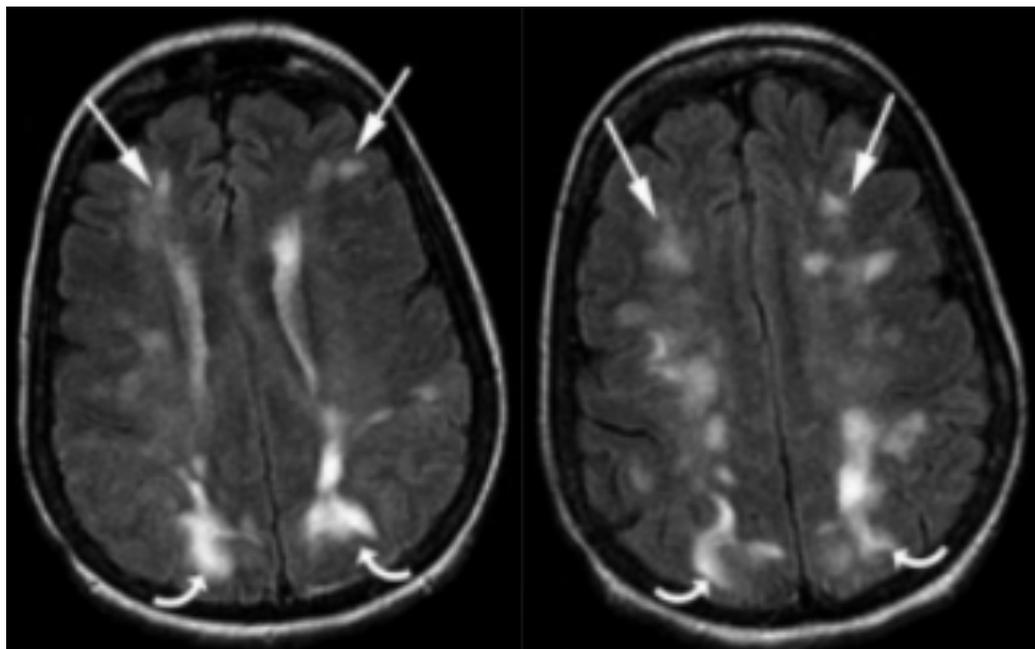


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón Holo-hemisférico/Circulación limítrofe. Tomado de Bartynski y col.³⁰

- **Surco frontal superior:**

Afecta los dos tercios posteriores del surco frontal superior, con compromiso variable de los lóbulos parietales y occipitales. Se caracteriza por respetar el polo frontal o segmento más anterior de los lóbulos frontales.³⁰ Se presenta en el 27% de los adultos y en 8-19% de los niños.^{8,30,31}

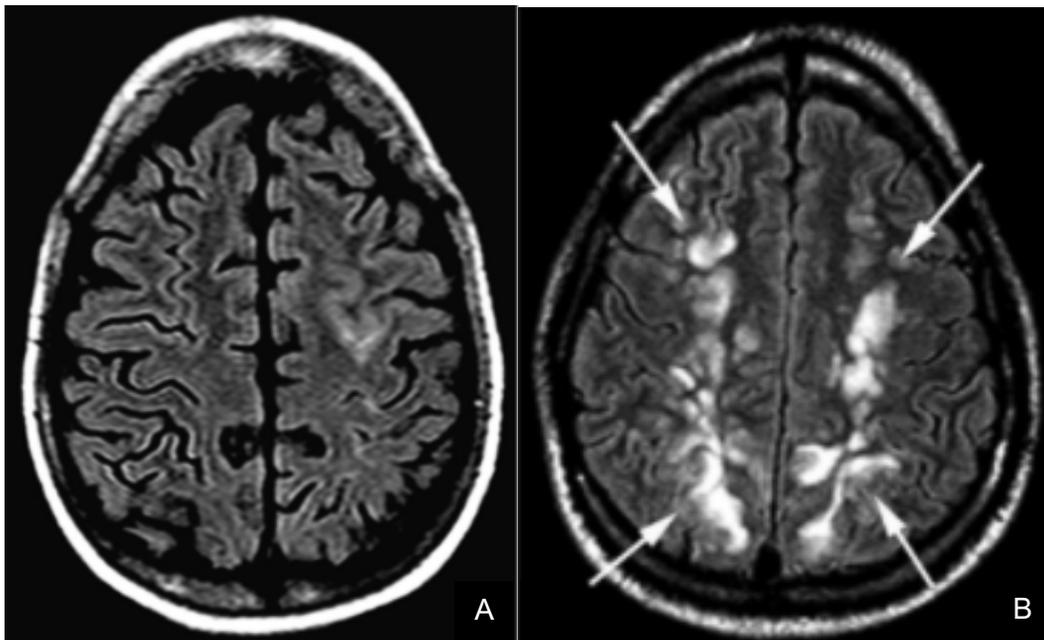


Figura 3. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón del surco frontal superior en dos pacientes diferentes. Imagen A tomada de Picchi y col.³¹
Imagen B tomada de Bartynski y col.³⁰

- **Predominantemente parieto-occipital:**

Compromete los lóbulos parietales y occipitales, en algunos casos el compromiso se puede extender hacia la región temporal. Es el patrón clásico y se encuentra en el 22% de los adultos y 24-62% de la población pediátrica.^{8,30,31}

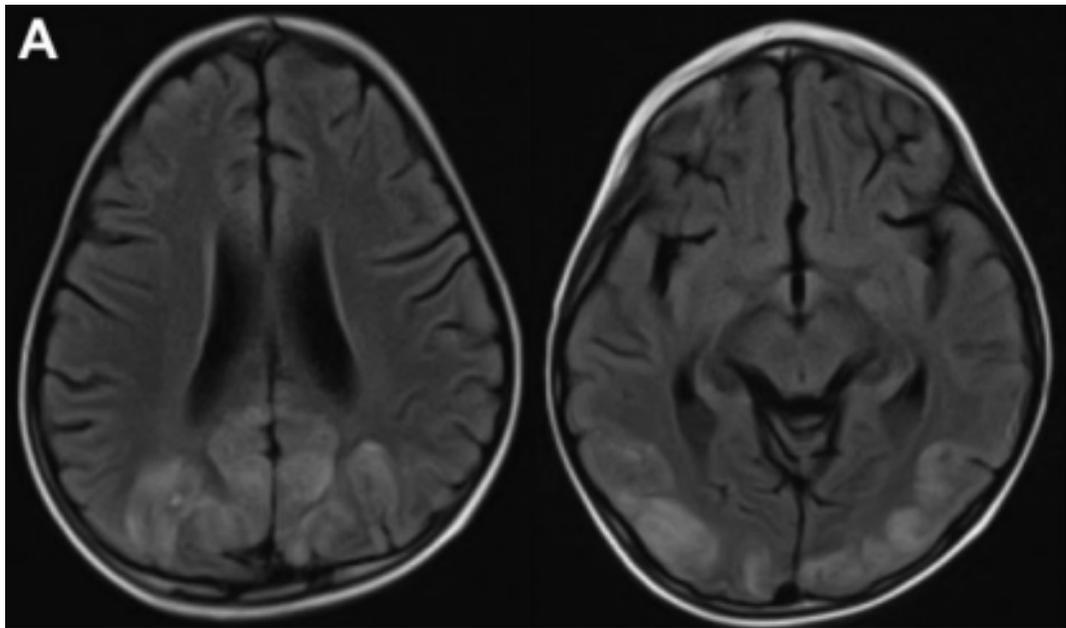


Figura 4. Imágenes de resonancia magnética (FLAIR axial). Patrón parietooccipital. Tomado de Darwish AH.⁸

- **Expresión parcial o asimétrica**

Expresión incompleta de los tres patrones descritos previamente, usualmente comprometen los lóbulos frontales. Se puede presentar con lesiones en distribución lineal o en “parches”.³⁰ Afecta al 28% de los adultos y 12-29% de los niños.

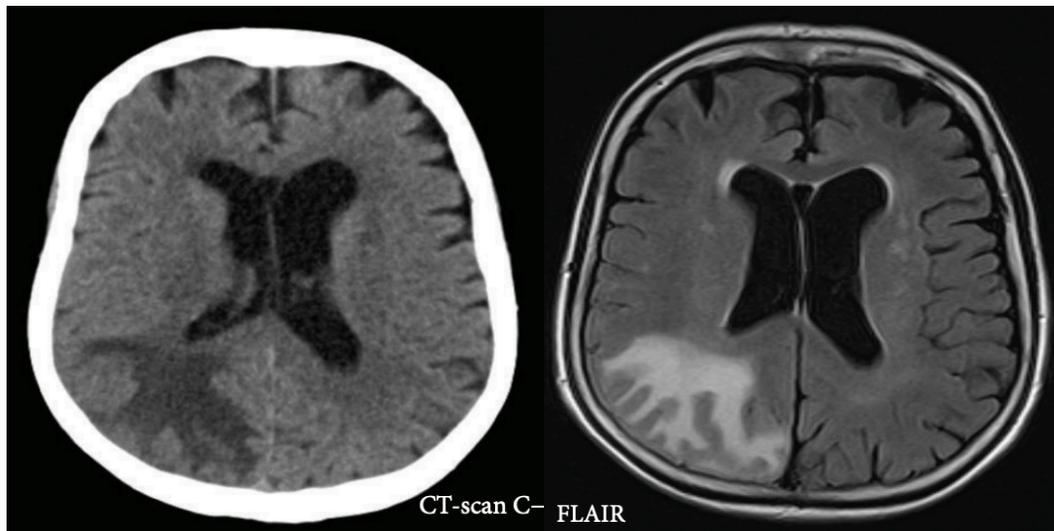


Figura 5. Imágenes de TC y RM (FLAIR axial). Patrón de expresión asimétrica.
Tomado de Tchaou y col.³²

Si bien el hallazgo clásico de la leucoencefalopatía microangiopática es el edema vasogénico posterior, los pacientes con PRES pueden presentar manifestaciones radiológicas atípicas como lesiones hemorrágicas, con restricción a la difusión, realce postcontraste o localizadas en los lóbulos frontales, tronco encefálico, ganglios basales, cuerpo calloso y cerebelo.¹⁰

El 10-33% de los pacientes pueden presentar áreas de edema citotóxico, las cuales se caracterizan por disminución de su intensidad de señal en el mapa de ADC. La restricción en DWI es un factor de riesgo para daño neuronal irreversible y se ha asociado a atrofia cortical, gliosis y necrosis laminar en las imágenes de seguimiento; esta última también se asocia a realce postcontraste, el cual representa el daño que sufrió la barrera hematoencefálica en el episodio agudo.^{3,10,33,34} Otros hallazgos que se pueden observar en el

seguimiento imagenológico de los pacientes pediátricos con PRES, son las lesiones con depósito hemorrágico (8%) y los infartos (8%).^{3,33}

1.6 Revisión de la Literatura

Durante la planeación de este estudio, se realizó una amplia revisión de la literatura en la cual se consultaron las bases de datos Pubmed, LILACS y Scielo utilizando los siguientes términos de búsqueda en inglés y en español.

((child[Title] OR children[Title] OR infant[Title] OR pediatric[Title] OR
paediatric[Title] OR childhood[Title])) AND ((pres[Title] OR (posterior[Title] OR
occipital[Title])) AND (reversible [Title] AND (encephalopathy [Title] OR
leukoencephalopathy [Title] OR (syndrome [Title])) OR (RPLS [Title]))

Inicialmente, encontramos 220 artículos y 198 después de excluir los artículos no relacionados con el tema de investigación y aquellos que estaban repetidos. Hicimos especial énfasis en las series de caso (n=88) y los estudios de casos y controles (n=11), los cuales correspondían a 98 artículos, de los cuales 28 (28,6%) correspondían a estudios con 5 pacientes o menos y solo 5 artículos (5,1%) describían 50 o más casos.

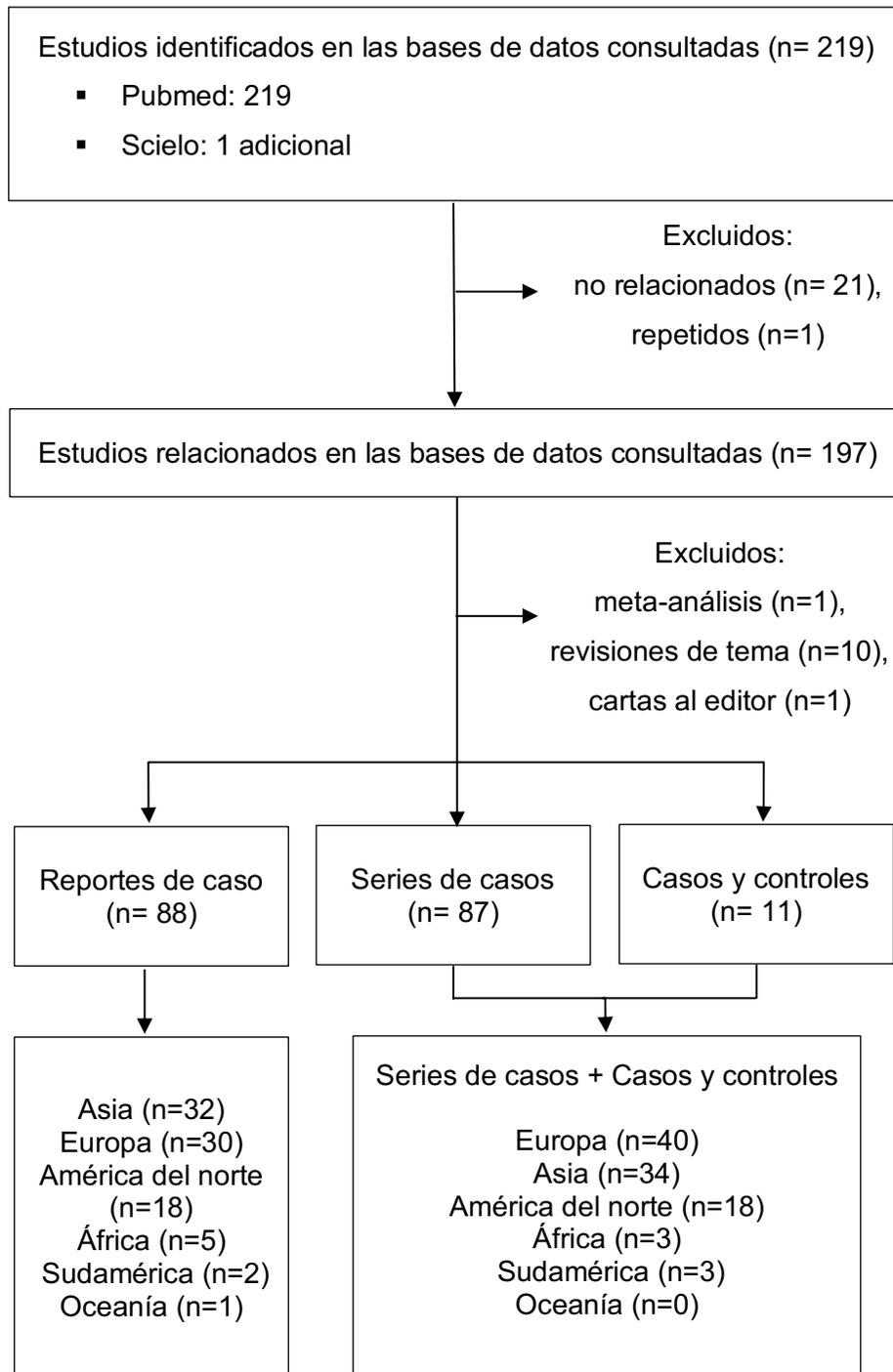


Figura 6. Revisión de la literatura.

Con respecto a la literatura en Sudamérica, encontramos que es muy escasa en esta región. Actualmente, solo se encuentran publicados 5 artículos indexados, 3 series de casos y 2 reportes de caso. Las series de casos publicadas describen 2, 4 y 9 casos de Uruguay y Brasil.³⁵⁻³⁷ El único artículo de población colombiana que encontramos en las bases de datos consultadas es un reporte de caso de Navarro CE y col.³⁸

Tabla 2. Literatura indexada de PRES en Sudamérica.

Autor	Ferraz-Filho JR y col. ³⁵	Gamio B y col. ³⁶	Santos MM y col. ³⁷	Carvalho EG y col. ³⁹	Navarro CE y col. ³⁸
Año	2006	2018	2011	2019	2018
# Pacientes	9	4	2	1	1
Revista	Arq Neuropsiquiatr.	Arch. Pediatr. Urug.	Pediatric Transplant.	J Bras Nefrol.	Clin Neuropharmacol.
País	Brasil	Uruguay	Brasil	Brasil	Colombia

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Describir las características clínicas e imagenológicas del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en la población de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia durante los años 2016 a 2021.

2.2 Objetivos específicos

- Describir los patrones radiológicos que se presentan en los pacientes pediátricos con diagnóstico de PRES.
- Identificar el comportamiento de las lesiones en las secuencias de difusión y mapa de ADC.
- Determinar las características sociodemográficas de los pacientes diagnosticados con PRES.
- Describir los factores de riesgo asociados a PRES, que están presentes nuestra población

3. Justificación

El PRES es un síndrome clínico-radiológico con escasos estudios en población pediátrica, los cuales han mostrado resultados contradictorios y se han realizado en otras latitudes, por lo que es imperativo describir las características de los pacientes con PRES en nuestra población para poder hacer un diagnóstico temprano y así mejorar el desenlace clínico. Así mismo, es importante definir los factores predisponentes y los patrones radiológicos más frecuentes en nuestro hospital, el cual es un centro de alta complejidad enfocado en la oncología pediátrica.

4. Metodología

4.1 Tipo de Estudio

Estudio retrospectivo tipo series de casos.

4.2 Población

Se revisaron las bases de datos de los servicios de neurorradiología y neuropediatría, con el objetivo de extraer los pacientes con diagnóstico de síndrome de encefalopatía posterior reversible valorados en la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia durante los años 2016 a 2021. El tamaño de muestra se definió a conveniencia de los investigadores.

Posteriormente, se recopilaron datos sociodemográficos y clínicos a partir de la historia clínica institucional de cada paciente. Las imágenes diagnósticas (TC y RM) en formato DICOM fueron analizadas de forma conjunta por un médico radiólogo especialista en neuroimágenes pediátricas y un residente de radiología e imágenes diagnósticas en cuarto año de formación.

La definición de caso compatible con PRES, se estableció por consenso entre un médico neuropediatra y un médico radiólogo especialista en neuroimágenes pediátricas. Los casos que generaron controversia fueron excluidos del estudio.

4.2.1 Criterios de Inclusión

- Edad inferior a 18 años.

- Presencia de síntomas neurológicos como convulsiones, variación del estado de conciencia, cefalea o alteraciones visuales (visión borrosa, alucinaciones visuales, hemianopsia, ceguera cortical).
- Pacientes con factores de riesgo para PRES como hipertensión, falla renal, quimioterapia, enfermedades autoinmunes u otros previamente reportados en la literatura
- Resonancia magnética de cerebro con o sin medio de contraste realizada en la Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia), en el periodo comprendido entre 2016 y 2021.

4.2.2 Criterios de Exclusión

- Resonancia magnética de cerebro de mala calidad (“no diagnóstica”).
- Pacientes con otras causas de encefalopatía

4.3 Definiciones

Tensión Arterial (TA)

Definiciones tomadas de la Guía de práctica clínica para la detección y el tratamiento de la presión arterial alta en niños y adolescentes de la Academia Americana de Pediatría.⁴⁰

Tabla 3. Definición de TA normal y Estadios de HTA.

Edad	Normal	TA elevada	Estadio 1	Estadio 2
1-13 años	Menor a p90	Mayor o igual a p90 pero menor a p95 o mayor a 120/80 mmHg pero menor a p95	Mayor o igual a p95 pero menor a p95 + 12 mmHg o 130/80 a 139/89 mmHg	Mayor o igual a p95 + 12 mmHg o mayor a 140/90 mmHg

≥ 13 años	<120/80 mmHg	TAS: 120-129 mmHg TAD <80 mmHg	TAS: 120-139 mmHg TAD: 80-89 mmHg	Mayor o igual a 140/90 mmHg
-----------	--------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------

Resolución de lesiones radiológicas

- Completa: resolución del 100% de las lesiones visualizadas en el estudio inicial.
- Casi completa: resolución del 70-99% de las lesiones visualizadas en el estudio inicial.
- Parcial: resolución de menos del 70% de las lesiones visualizadas en el estudio inicial.
- Sin cambios: no hay cambios significativos con respecto al estudio inicial.
- Aumento: existe mayor número o extensión de las lesiones visualizadas en el estudio inicial.

4.4 Aspectos Éticos

El presente estudio se encuentra en la categoría de “investigación sin riesgo” según el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 del ministerio de salud, dado que todos los datos y variables se recolectarán de forma retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participen en el mismo.

La información de cada paciente será confidencial y el tratamiento de los datos se realizará únicamente por parte del grupo de investigadores, quienes declaran no tener ningún conflicto de interés.

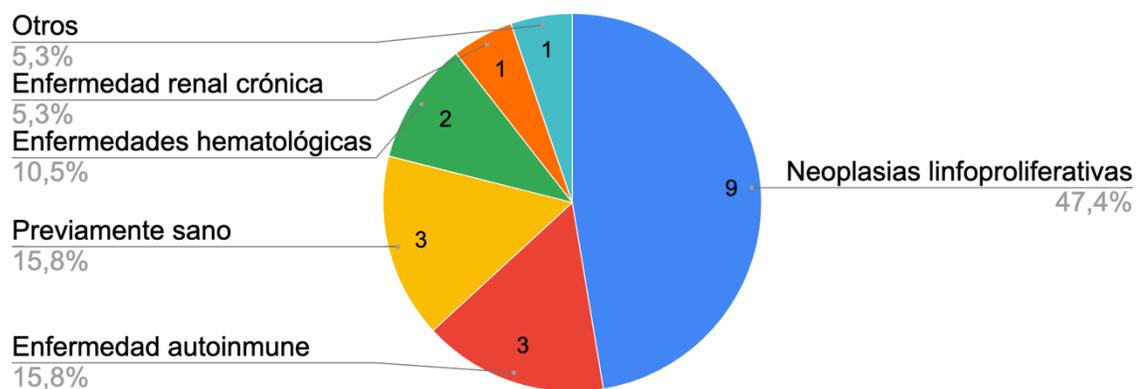
4.5 Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo, en el cual las variables cualitativas y semi-cualitativas se presentaron como porcentajes. Mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar

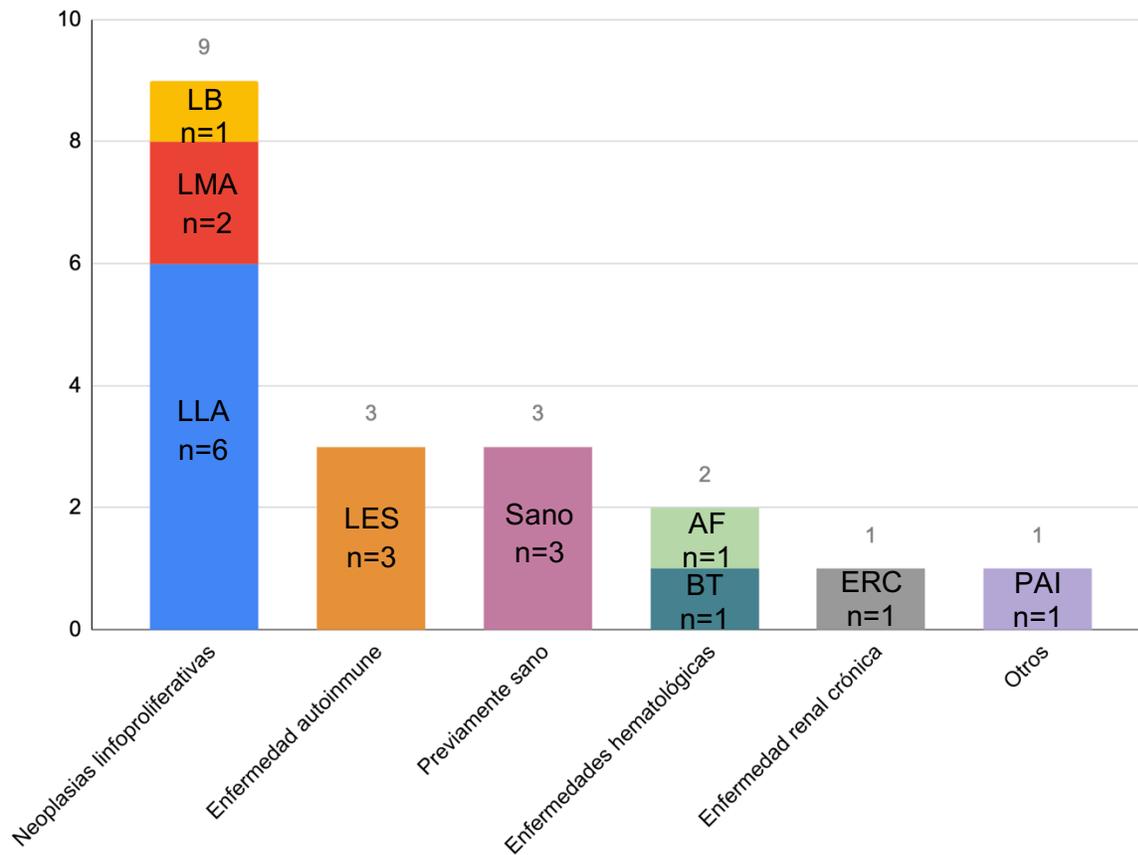
5. Resultados y discusión

5.1 Resultados

Se incluyeron 19 pacientes, 10 mujeres y 9 hombres con edad media de 11,16 años con desviación estándar de 4,5 años. La relación hombre-mujer fue 1 : 1,1; es decir, que no se encontró predilección significativa por un género. El diagnóstico primario más frecuente en nuestra población fueron las neoplasias linfoproliferativas, entre ellas la leucemia linfoblástica fue la más común afectando al 66,7% (n=6) de la población. La segunda causa en frecuencia fueron las enfermedades autoinmunes, representadas por el lupus eritematoso sistémico (LES). Ver gráficas 1 y 2.

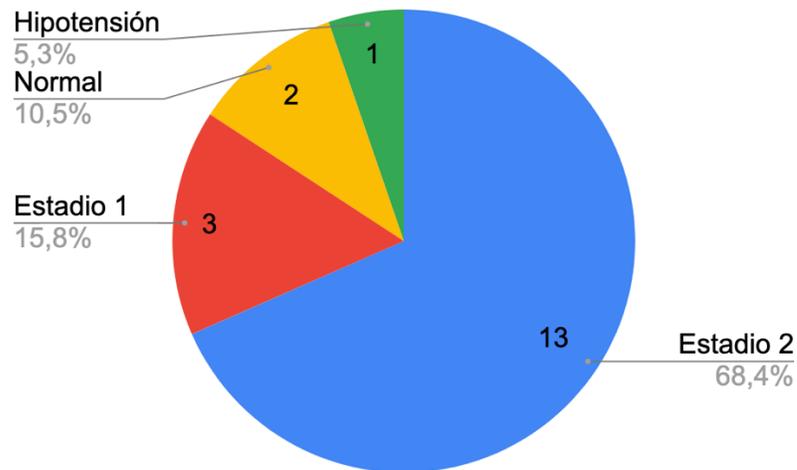


Gráfica 1. Diagnósticos primarios en pacientes con PRES (parte 1).



Gráfica 2. Diagnósticos primarios en pacientes con PRES (parte 2).

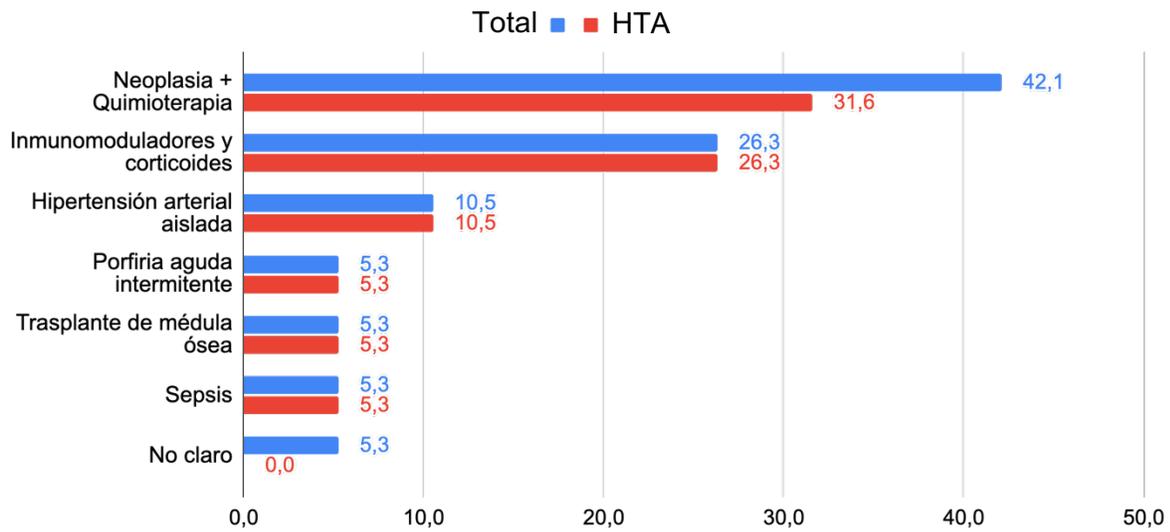
En el 89,5% de los pacientes co-existen dos o más factores de riesgo previamente asociados a PRES. Uno de los factores de riesgo más importantes en nuestra población, fue la HTA presente en el 84,2% de los pacientes (n=16).



Gráfica 3. Tensión arterial en niños con PRES.

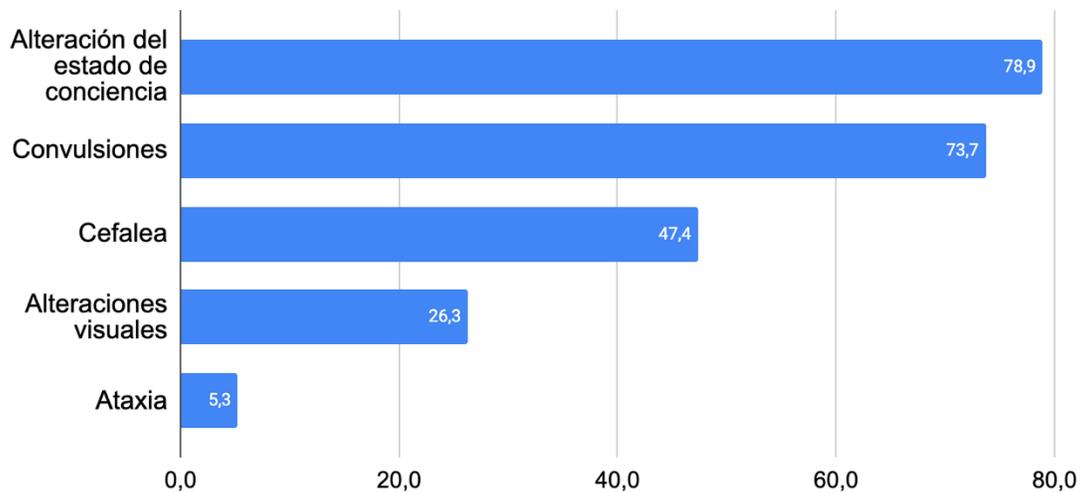
Entre los factores de riesgo más importantes encontramos la asociación de neoplasia linfoproliferativa - quimioterapia (n=8) y el consumo de medicamentos inmunomoduladores o corticoides (n=5). Algunos de los medicamentos citotóxicos e inmunomoduladores son la ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, entre otros; sin embargo, es difícil asociar la leucoencefalopatía posterior reversible con un medicamento, ya que la mayoría de pacientes están polimedcados.

Otros factores de riesgo que encontramos en nuestra población son el antecedente de trasplante de médula ósea (n=1), porfiria aguda intermitente (n=1) y sepsis (n=1). En un paciente no se encontraron factores de riesgo asociados a PRES. Así mismo, encontramos que 2 pacientes femeninas de 13 y 15 años con antecedente de infección por SARS COV 2, asociado al diagnóstico primario de leucemia mieloide aguda y lupus eritematoso sistémico, respectivamente.



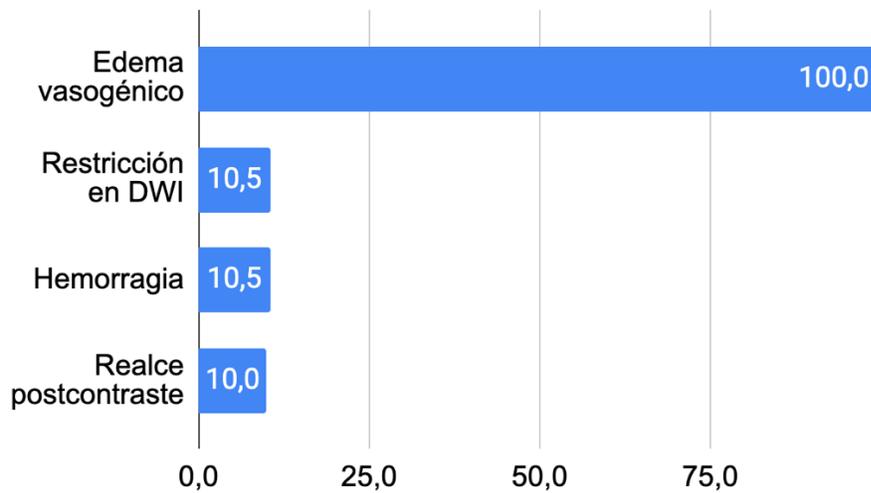
Gráfica 4. Factores de riesgo asociados a PRES en población pediátrica.

La manifestación clínica más frecuente en nuestra población es la alteración del estado de conciencia (n=15), seguido por las convulsiones (n=14), cefalea (n=9) y alteraciones visuales (n=5), las cuales abarcan amaurosis, pérdida de la agudeza visual, diplopía, nistagmus y asimetría pupilar.



Gráfica 5. Manifestaciones clínicas asociadas a PRES en niños(as).

La modalidad diagnóstica inicial fue la tomografía computarizada en 84,2% (n=16) y la resonancia magnética en 15,8% (n=3). Sin embargo, es importante mencionar que el 68,8% de los pacientes con PRES, no presentaron hallazgos tomográficos anormales o sugestivos de PRES. Por otro lado, el 31,3% de las TC a pesar de tener hallazgos anormales subestimaron la extensión de los hallazgos. El tiempo transcurrido entre la toma de la TC y la RM fue en promedio 59 horas, con una desviación estándar de 34,8 horas. El hallazgo radiológico más frecuente fue el edema citotóxico, el cual se presentó en todos los pacientes. Adicionalmente se documentaron lesiones con restricción a la difusión, hemorragia y realce postcontraste.



Gráfica 6. Hallazgos en resonancia magnética asociados a PRES.

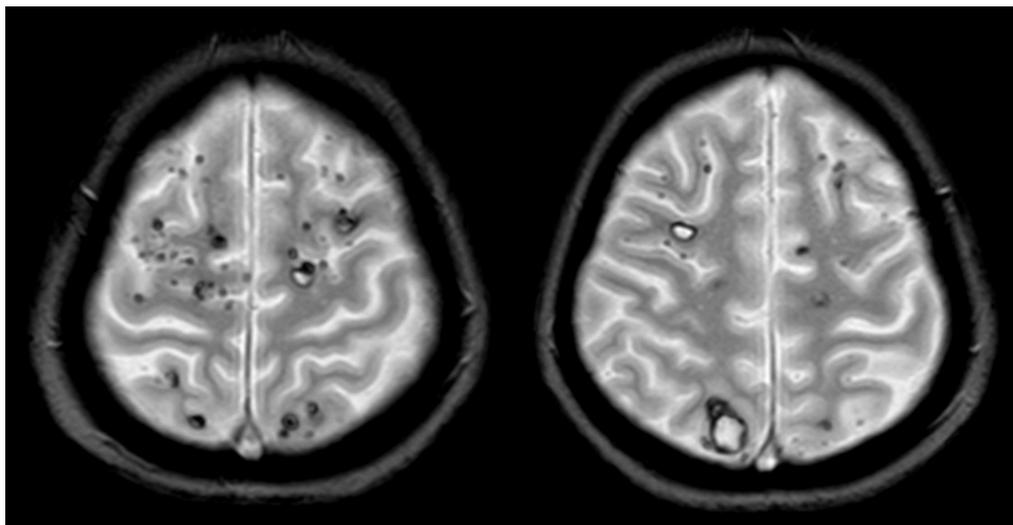


Figura 7. Paciente femenina de 14 años con diagnóstico de PRES, quien presenta lesiones hemorrágicas frontoparietales bilaterales. Imágenes de RM (T2 GRE axial).

Los patrones de distribución más frecuentes en nuestra población fueron el dominante parieto-occipital y posteriormente el holo-hemisférico/circulación limítrofe. Con respecto a la localización de las lesiones, los lóbulos parietales y occipitales fueron los más comúnmente afectados, seguidos de los lóbulos frontales, temporales, cerebelo y cápsula interna. El 75% de las regiones anatómicas presentaron compromiso bilateral, el 25% unilateral izquierdo y solo el 3,6% unilateral derecho.

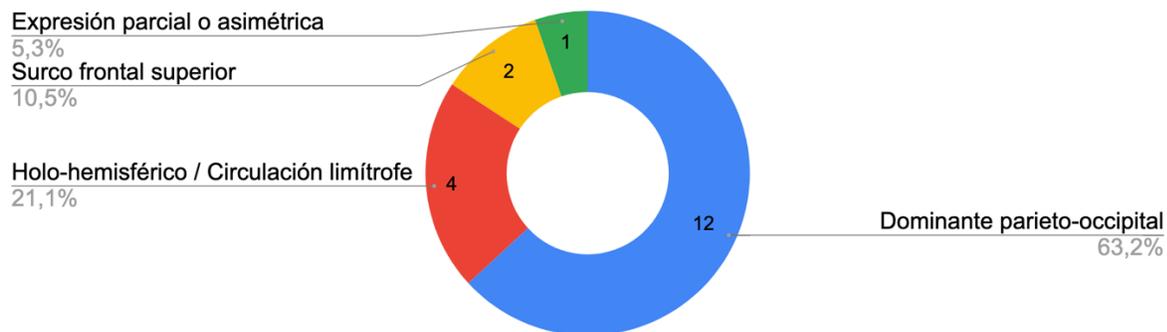


Figura 8. Distribución de las lesiones secundarias a PRES (patrones radiológicos).

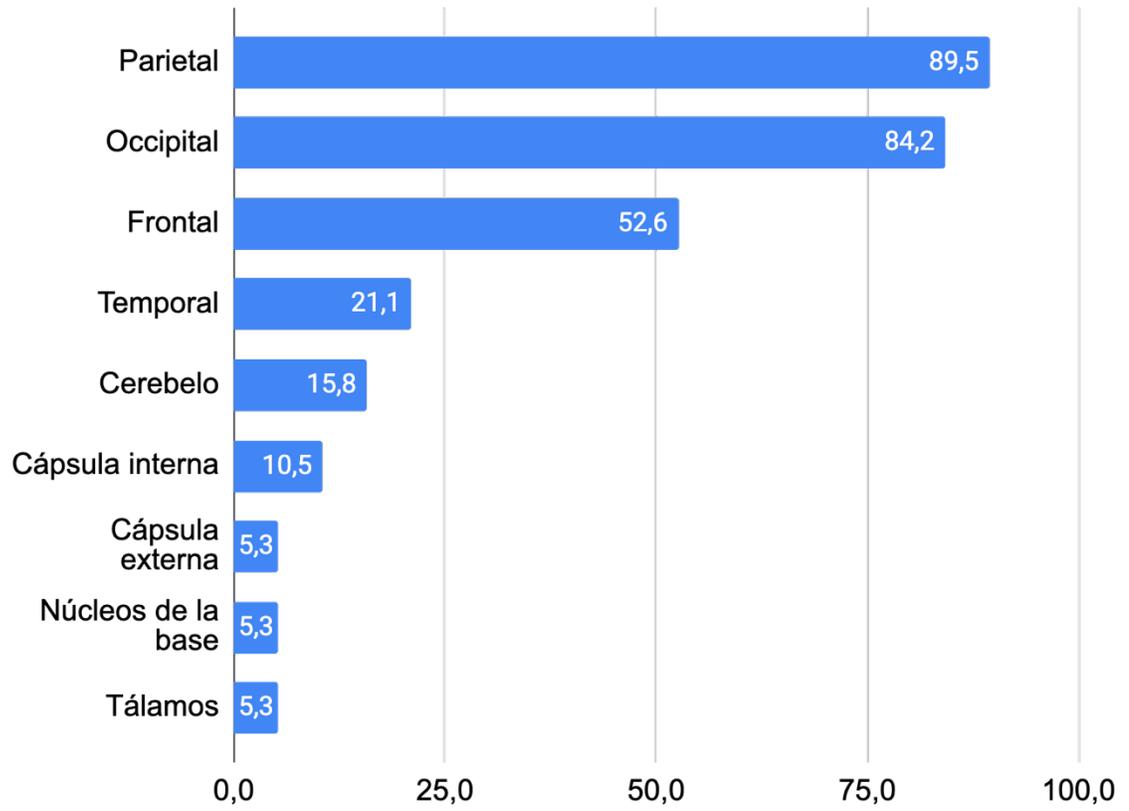


Figura 9. Localización anatómica de las lesiones asociadas a PRES.

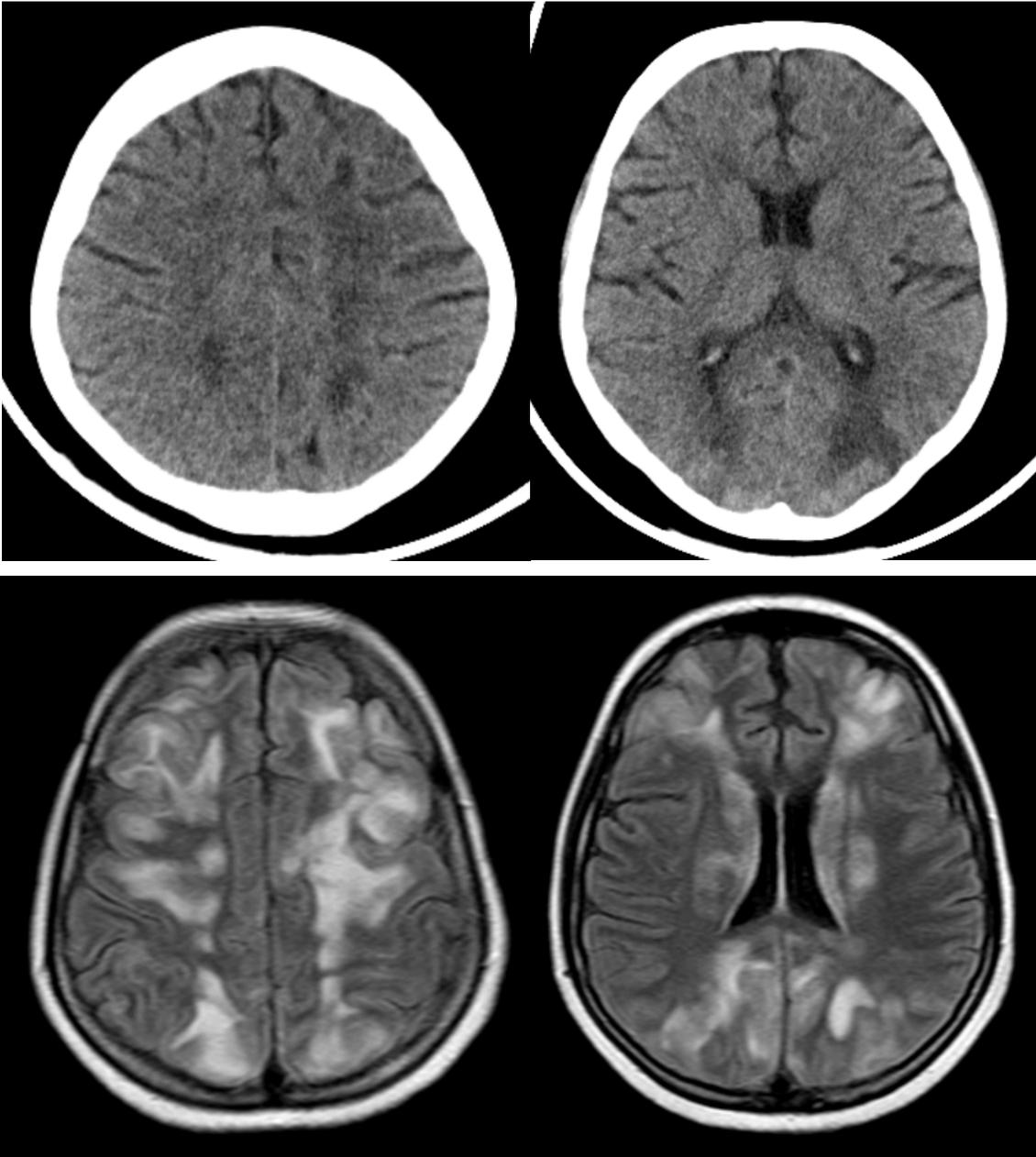


Figura 10. Paciente femenina de 14 años con patrón holo-hemisférico/
Circulación limítrofe. Imágenes axiales de CT y RM (FLAIR).

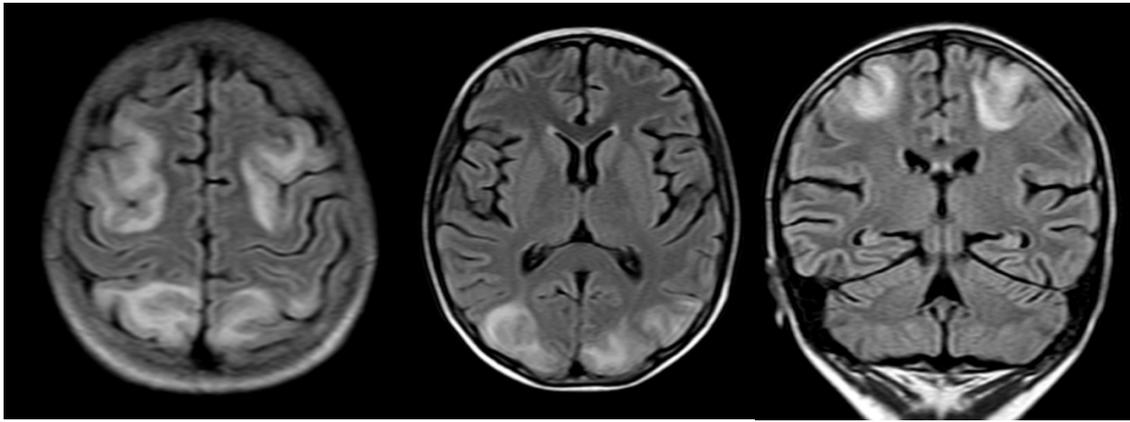


Figura 11. Paciente femenina de 13 años con patrón dominante parieto-occipital.
Imágenes de RM (FLAIR axial y coronal).

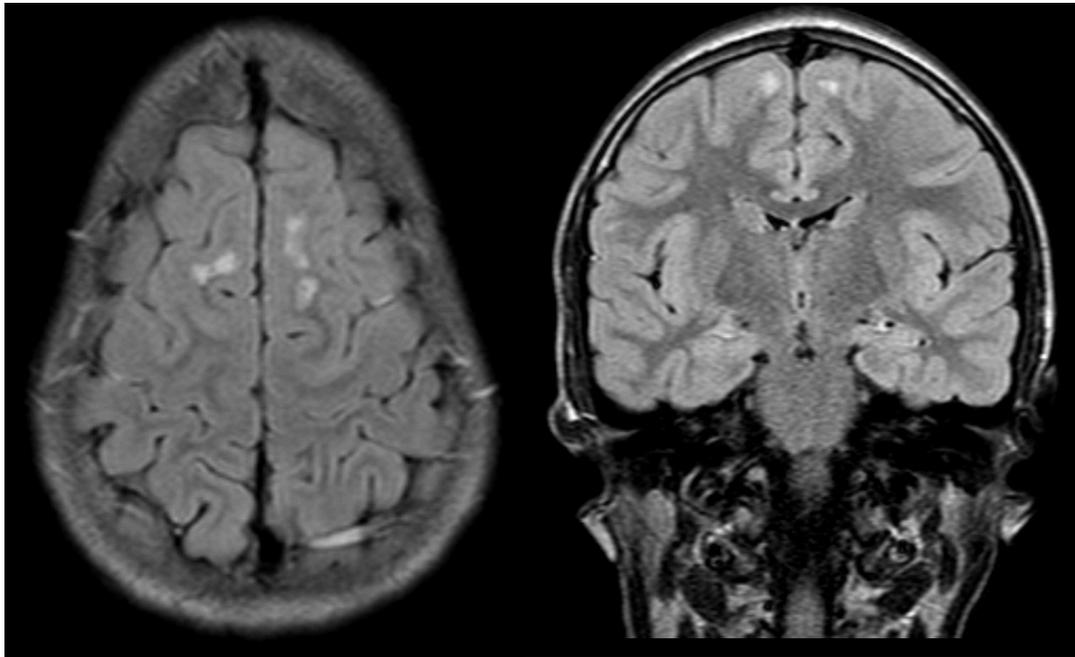


Figura 12. Paciente masculino de 14 años con patrón del surco frontal superior.
Imágenes de RM (FLAIR axial y coronal).

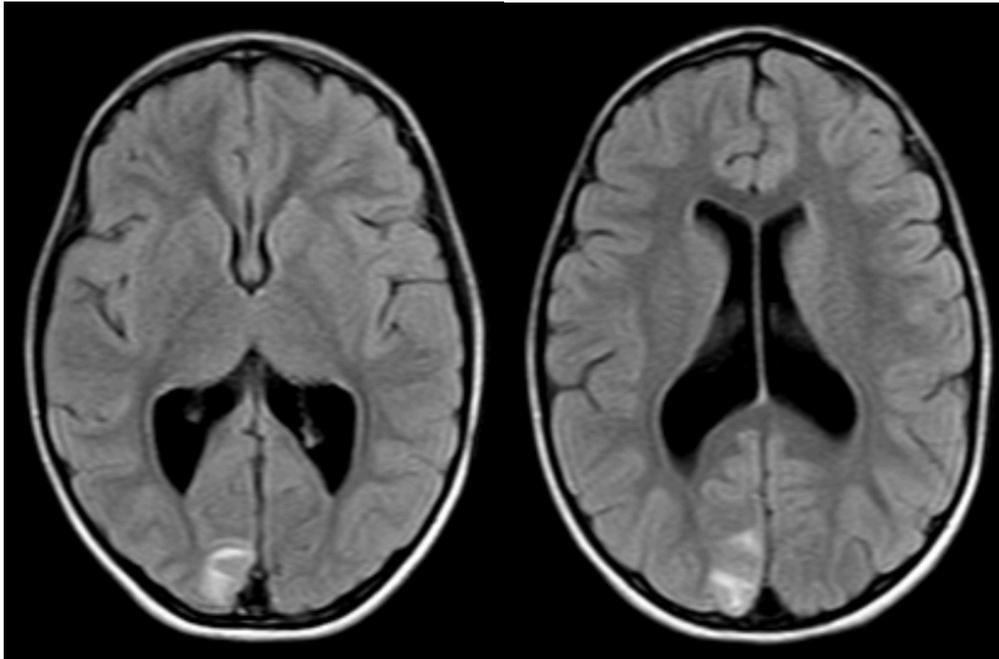


Figura 13. Paciente femenina de 6 años con patrón de expresión parcial/asimétrica.
Imágenes de RM (FLAIR axial).

El 73,7% (n=14) de los pacientes contaban con una resonancia magnética de seguimiento, la cual se realizó 41,3 días (promedio) después de la RM inicial, con una desviación estándar de 55,3 días. La mayoría de los pacientes (35,7%) presentaron una resolución radiológica casi completa y las lesiones persistentes correspondían a edema vasogénico en 71,4% (n=10), hemorragia en 14,3% (n=2), gliosis y necrosis laminar en 7,14% (n=1). A algunos pacientes se les realizaron más de dos RM; sin embargo, para este estudio se asumió la última imagen disponible como estudio de seguimiento.

El patrón radiológico más frecuente fue expresión parcial o asimétrica, seguido de resolución completa, patrón dominante parieto-occipital y por último patrón holo-hemisférico/circulación limítrofe.

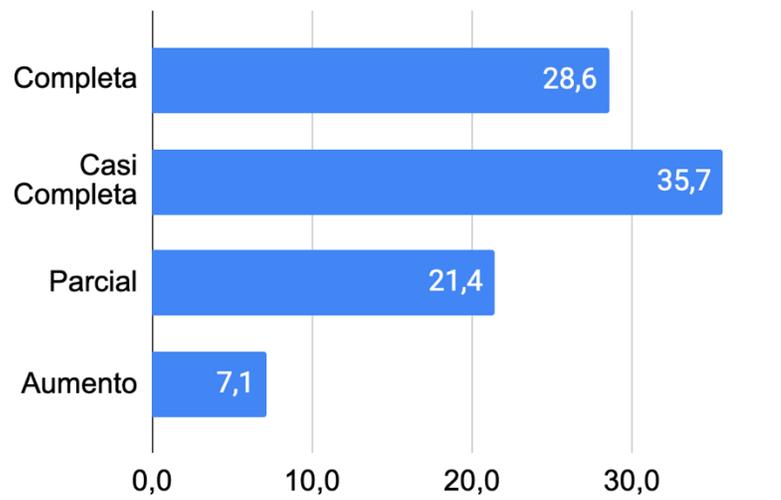


Figura 14. Seguimiento imagenológico de los pacientes pediátricos con PRES.

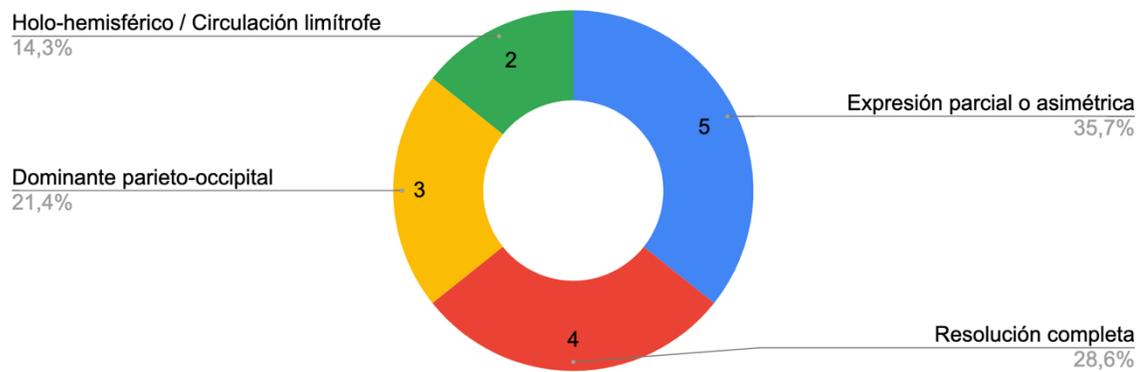


Figura 15. Distribución de las lesiones residuales en pacientes con PRES (patrones radiológicos en imagen de seguimiento).

Tabla 4. Localización de las lesiones secundarias a PRES en RM de seguimiento.

Localización Anatómica	Estudio Inicial (n)	Seguimiento (n)	Lesiones persistentes (%)
Parietal	14	8	57,1
Occipital	13	4	30,8
Frontal	8	6	75,0
Temporal	4	3	75,0
Cerebelo	3	1	33,3
Cápsula interna	2	1	50,0
Cápsula externa	1	0	0,0
Núcleos de la base	1	0	0,0
Tálamos	1	0	0,0

En las imágenes iniciales, la localización anatómica más frecuente fueron los lóbulos occipitales y parietales. Mientras que en la RM de seguimiento, las lesiones occipitales y frontales fueron más prevalentes. Al comparar la resonancia magnética inicial y de seguimiento, pudimos observar que el 75% de los pacientes con lesiones en los lóbulos frontales o temporales persistían con ellas en la imagen de control.

5.2 Discusión

En nuestro estudio incluimos 19 pacientes pediátricos con diagnóstico de leucoencefalopatía posterior reversible. La edad de los pacientes osciló entre 1 y 17 años, por lo que dividimos nuestra población en tres grupos: menores de 5 años (5,3%), de 5 a 12 años (36,8%) y mayores de 13 años (47,4%), siendo este último el más frecuentemente afectado. Lo anterior ya había sido reportado en la literatura por Thavamani y col, quienes encontraron que el 52,2% de los niños con PRES tenían entre 13 y 20 años, el 35% entre 5 y 12 años y solo el 12,8% menos de 5 años.⁴¹

En la serie casos publicada por Darwish AH, el diagnóstico primario más frecuente fueron las neoplasias malignas (66,7), de las cuales la más prevalente fue la leucemia linfoblástica aguda (29,1%), lo cual es similar a los resultados obtenidos en nuestra población, donde el 47,4% de los casos estaban asociados a cáncer y el 31,5% de los pacientes tenían diagnóstico de LLA. Sin embargo, nosotros no encontramos casos de PRES asociados a neoplasias sólidas a diferencia de este estudio donde encontraron que el neuroblastoma estaba asociado al 12,5% de los pacientes con PRES. Así mismo, nuestros resultados difieren de la series de Donmez y col, quienes encontraron que el diagnóstico primario más frecuente es la enfermedad renal crónica.⁴²

La asociación de PRES y COVID 19 ha sido descrita recientemente y hay solo un caso pediátrico reportado en la literatura.⁴³ En nuestra serie de casos, reportamos dos pacientes con antecedente de COVID 19. Los síntomas relacionados con PRES iniciaron 24 días y 10 meses después de la prueba confirmatoria de SARS COV 2. Según Lallana y col suelen transcurrir 31 días en promedio entre el episodio de COVID 19 y la leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes adultos.⁴⁴

Los patrones radiológicos presentes en nuestra población, en orden de frecuencia, fueron dominante parieto-occipital, holo-hemisférico/circulación limítrofe, surco frontal superior y expresión parcial o asimétrica. Lo anterior difiere de lo reportado por Picchi y col, quienes encontraron que los patrones más frecuentes en población pediátrica eran holo-hemisférico/circulación limítrofe (28,6%) y expresión parcial o asimétrica (28,6%).³¹

Los hallazgos radiológicos atípicos como restricción en DWI, realce postcontraste, hemorragia y lesiones localizadas en lóbulos frontales, cuerpo caloso, núcleos de la base, cerebelo y tallo encefálico han sido reportados en hasta el 82% de la población pediátrica.² Sin embargo, en nuestra población solo el 47,4% (n=9) de los pacientes presentaban hallazgos atípicos.

Habetz y col encontraron que las lesiones con restricción en DWI son más frecuentes en los niños (42%), con respecto a los adultos (18%), con una diferencia estadísticamente

significativa.³⁴ Sin embargo, en nuestro trabajo de investigación, la restricción a la difusión solo se presentó en el 10,5% de los pacientes.

En las imágenes de seguimiento encontramos que el 64,3% de los pacientes presentaban resolución completa o casi completa de las lesiones observadas inicialmente, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.² En orden de frecuencia, los patrones radiológicos más frecuentes son la expresión parcial o asimétrica en 35,7%, resolución completa en 28,6% y dominante parieto-occipital en 21,6%.

En Sudamérica, se han reportado 17 pacientes pediátricos con PRES en 3 series de casos y 2 reportes de caso. El 100% presentaron HTA y convulsiones, los cuales están presentes en el 84,2% y 73,7% de nuestra población. Así mismo, se realizó resonancia magnética de seguimiento en 8 de los 17 casos reportados previamente, de las cuales 5 están reportadas como normal (62%).³⁵⁻³⁹

5.3 Limitaciones del estudio

Estudio retrospectivo.

Información tomada de la historia clínica de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia.

6. Conclusiones

La literatura acerca del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) en población pediátrica es escasa y hacen falta estudios que permitan conocer mejor la epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y hallazgos imagenológicos de la enfermedad.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible es una enfermedad multifactorial, que puede estar asociada al diagnóstico primario (cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedades hematológicas o autoinmunes), tratamiento (inmunomoduladores y medicamentos citotóxico), tensión arterial e infecciones (COVID 19) presentadas por el paciente.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de PRES son la alteración del estado de conciencia, las convulsiones y la hipertensión arterial. El rendimiento de la tomografía computarizada en el diagnóstico de PRES es bajo y la modalidad diagnóstica de elección es la resonancia magnética.

El PRES afecta con mayor frecuencia los lóbulos occipitales y parietales; sin embargo, en la población pediátrica se observa compromiso de los lóbulos frontales, temporales, región ganglio-basal y hemisferios cerebelosos. El patrón imagenológico más frecuente en nuestra población es el parieto-occipital seguido por el holo-hemisférico o de circulación limítrofe. En el seguimiento imagenológico, las lesiones localizadas en los lóbulos frontales y temporales persistieron con mayor frecuencia. Por lo que debemos preguntarnos si las lesiones en localizaciones atípicas son un factor de mal pronóstico.

A. Anexo: Carta de aprobación del comité de Ética de la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia



Bogotá, 30 de Noviembre 2020

Doctora
Laura Marcela Fino Velásquez
Investigadora Principal

Acta No.
363-20

Ref. Respuesta Evaluación Comité de Ética e Investigación

Reciba un cordial saludo.

El Comité de Ética e Investigación de HOMI Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia, el cual se constituyó mediante acta No. 02-02-10 el 12 de febrero de 2010, certifica que:

Evaluó la solicitud para el desarrollo del proyecto de investigación "**Síndrome de encefalopatía posterior reversible en población pediátrica: características clínicas y radiológicas**", considerando viable desde el punto de vista ético y metodológico su desarrollo en HOMI, motivo por el cual da su concepto de **APROBACIÓN**. Co-investigadores: Dra. Luz Ángela Moreno Gómez, Dr. Oscar Mauricio Espitia.

El comité informará a las directivas institucionales cualquier desacato de los investigadores a las solicitudes del comité, cualquier suspensión o terminación de la aprobación de este comité, lesiones o daños a sujetos humanos por la participación en esta investigación o cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité. El investigador principal deberá informar cualquier cambio que se proponga con este proyecto y no podrá ejecutar ningún cambio hasta no tener aprobación nuevamente del comité, a menos que esto implique minimizar o suprimir un riesgo grave que se represente para los sujetos que participan en la investigación y debe avisar cualquier situación que considere implica un riesgo para los sujetos o la comunidad en la cual se lleva a cabo la investigación, informar cualquier evento adverso que se presente. Y al final, debe entregar un informe final de cierre del estudio firmado por el investigador principal. Por otro lado, el comité recuerda que los datos extraídos del Hospital para el desarrollo de este estudio, son exclusivo del personal de la institución y no pueden ser empleados ahora ni a futuro, en otro tipo de investigación sin previa autorización.

Cordialmente,

Fernando Fierro M.D. MSc.
Especialista en Cirugía Pediátrica, Bloeticista, Profesor Asociado UN
Presidente Comité de Ética e Investigación HOMI



Bibliografía

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med*. 1996:494-500.
2. Chen T. Childhood Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : Clinicoradiological Characteristics , Managements , and Outcome. *Front Pediatr*. 2020;8:1-11. doi:10.3389/fped.2020.00585
3. Yamamoto H, Natsume J, Kidokoro H, et al. Clinical and neuroimaging findings in children with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(6):1-7. doi:10.1016/j.ejpn.2015.07.005
4. Hinduja A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : Clinical Features and Outcome. *Front Neurol*. 2020;11:1-10. doi:10.3389/fneur.2020.00071
5. Chen T, Lin W, Tseng Y, Tseng C, Chang T, Lin T. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children : Case Series and Systematic Review. *J Child Neurol*. 2013;28(11):1378-1386. doi:10.1177/0883073813500714
6. Anderson R, Patel V, Sheikh-bahaei N, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Front Neurol*. 2020;11:1-10. doi:10.3389/fneur.2020.00463
7. Gupta V, Bhatia V, Khandelwal N, Singh P, Singhi P. Imaging Findings in Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): 5 Years of Experience From a Tertiary Care Center in India. 2016. doi:10.1177/0883073816643409
8. Darwish AH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children : A Prospective Follow-up Study. *J Child Neurol*. 2020;35(1):55-62. doi:10.1177/0883073819876470

9. Habetz K, Ramakrishnaiah R, Raina SK, Fitzgerald RT, Hinduja A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A comparative study of pediatric versus adult patients. *Pediatr Neurol.* 2016;65:45-51. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.001
10. Chen Z, Zhang G, Lerner A, Wang A, Gao B, Liu J. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(4):421-432. doi:10.21037/qims.2018.05.07
11. Faraci M, Nobile G, Nobili L, et al. Mesial Temporal Sclerosis as Late Consequence of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Haemato-oncological Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* March 2021. doi:10.1097/MPH.0000000000002139
12. Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R. Hypertensive Encephalopathy, Reversible Occipitoparietal Encephalopathy, or Reversible Posterior Leukoencephalopathy: Three Names for an Old Syndrome. *J Child Neurol.* 1999;14(5):277-281.
13. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015:1-12. doi:10.1016/S1474-4422(15)00111-8
14. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(19):1-9.
15. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(5):924-930. doi:10.3174/ajnr.A0960
16. Lai C-C, Chen W-S, Chang Y-S, et al. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1766-1774. doi:10.1002/acr.22047
17. Canney M, Kelly D, Clarkson M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in end-stage kidney disease: not strictly posterior or reversible. *Am*

- J Nephrol.* 2015;41(3):177-182. doi:10.1159/000381316
18. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant.* 1991;8(5):393-401.
 19. Bartynski WS, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Variable incidence of cyclosporine and FK-506 neurotoxicity in hematopoietic malignancies and marrow conditions after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurocrit Care.* 2005;3(1):33-45. doi:10.1385/NCC:3:1:033
 20. Bartynski WS, Zeigler ZR, Shadduck RK, Lister J. Pretransplantation conditioning influence on the occurrence of cyclosporine or FK-506 neurotoxicity in allogeneic bone marrow transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(2):261-269.
 21. Thavamani A, Umapathi KK, Puliyeel M, Super D, Allareddy V, Ghori A. Epidemiology , Comorbidities , and Outcomes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children in the United States. *Pediatr Neurol.* 2020;103:21-26.
 22. Raj S, Overby P, Erdfarb A, Ushay HM. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence and associated factors in a pediatric critical care population. *Pediatr Neurol.* 2013;49(5):335-339. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.007
 23. Khan RB, Sadighi ZS, Zabrowski J, Gajjar A, Jeha S. Imaging patterns and outcome of posterior reversible encephalopathy syndrome during childhood cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):523-526. doi:10.1002/pbc.25790.Imaging
 24. Siebert E, Bohner G, Endres M, Liman TG. Clinical and Radiological Spectrum of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : Does Age Make a Difference ? – A Retrospective Comparison between Adult and Pediatric Patients. *PLoS One.* 2014;9(12):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0115073
 25. Chen T, Lin W, Kao W, Tseng C, Tseng Y. Posterior Reversible

- Encephalopathy Syndrome With Spinal Cord Involvement in Children :
Clinicoradiologic Findings and a Retrospective Comparison Between Adult
and Pediatric Patients. *J Child Neurol.* 2016;1-8.
doi:10.1177/0883073816671237
26. de Laat P, te Winkel ML, Devos AS, Catsman-Berrevoets CE, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(2):472-478.
doi:10.1093/annonc/mdq382
 27. Hugonnet E, Ines D Da, Bobby H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Features on CT and MR imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(1):45-52. doi:10.1016/j.diii.2012.02.005
 28. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1921-1929. doi:10.1007/s00467-007-0578-z
 29. 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(5):427-432.
doi:10.4065/mcp.2009.0590
 30. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct Imaging Patterns and Lesion Distribution in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. 2007.
doi:10.3174/ajnr.A0549
 31. Picchi E, Di F, Marziali S, et al. Radiological findings of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in transplanted children previous affected by hemoglobinopathy : A neuroimaging retrospective analysis. *Eur J Radiol Open.* 2019;6(April):144-151. doi:10.1016/j.ejro.2019.03.001
 32. Tchaou M, Modruz N, Agoda-koussema LK, et al. Two Unusual Aspects of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Mimicking Primary and Secondary Brain Tumor Lesions. *Case Rep Radiol.* 2015;2015:1-5.
 33. Siebert E, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children : Radiological and clinical findings - A

- retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;17(2):169-175. doi:10.1016/j.ejpn.2012.08.003
34. Habetz K, Ramakrishnaiah R, Kumar S, Fitzgerald RT, Hinduja A. Pediatric Neurology Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome : A Comparative Study of Pediatric Versus Adult Patients. *Pediatr Neurol*. 2016;65:45-51.
 35. Ferraz-filho JR, Rocha-filho JA, Bichuette TF, et al. Studying the evolution and the magnetic resonance findings of reversible posterior leukoencephalopathy in children. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64((3-B)):718-722.
 36. Gamio B, Pandolfo S, Giachetto G, Cerisola A, Kanopa V. Encefalopatía posterior reversible en el curso de una emergencia hipertensiva , serie de cuatro niños hospitalizados en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2018;89(3):171-178.
 37. Santos MM, Tannuri ACA, Gibelli NE, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after liver transplantation in children: a rare complication related to calcineurin inhibitor effects. *Pediatr Transplant*. 2011;15(2):157-160. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01430.x
 38. Navarro CE, Rodríguez PJ, Espitia OM. Fludarabine-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Pediatric Patient With β -Thalassemia: Case Report and Literature Review. 2018;41(6):224-229. doi:10.1097/WNF.0000000000000309
 39. Carvalho EG, Peluso HGC, Batista LL, et al. Reversible posterior encephalopathy syndrome in a 10-year-old child. *J Bras Nefrol 'orgao Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2019;41(3):436-439. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0111
 40. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):1-72.
 41. Thavamani A, Umapathi KK, Puliyl M, Super D, Allareddy V, Ghori A. Pediatric Neurology Epidemiology , Comorbidities , and Outcomes of

- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children in the United States. *Pediatr Neurol* 103. 2020;103:21-26.
42. Donmez F, Guleryuz P, Agildere M. MRI Findings in Childhood PRES : What is Different than the Adults ? *Clin Neuroradiol*. 2014;1-5. doi:10.1007/s00062-014-0350-2
43. Korkmazer B, Ozogul M, Hikmat E, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Pediatric COVID-19 Patient. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(6):e240-e242. doi:10.1097/INF.0000000000003130
44. Lallana S, Chen A, Requena M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19. *J Clin Neurosci*. 2021;88:108-112.