

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA

LUIZ CARLOS PORCELLO MARRONE

**SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR: ASPECTOS  
CLÍNICOS, IMAGENOLÓGICOS E EXPERIMENTAIS**

Porto Alegre  
2011

LUIZ CARLOS PORCELLO MARRONE

**SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR: ASPECTOS  
CLÍNICOS, IMAGENOLÓGICOS E EXPERIMENTAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre  
2011

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

M361s Marrone, Luiz Carlos Porcello  
Síndrome da encefalopatia reversível posterior: aspectos clínicos,  
imagenológicos e experimentais / Luiz Carlos Porcello Marrone. Porto  
Alegre: PUCRS, 2012.

98 f.: gráf. il. tab.

Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio  
Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências  
da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

1. SÍNDROME DA LEUCOENCEFALOPATIA POSTERIOR. 2. IMAGEM POR  
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 3. BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA. 4. EDEMA  
ENCEFÁLICO. 5. ENCEFALOPATIAS. 6. PRÉ-ECLAMPSIA. 7. HUMANOS. 8.  
PESQUISA TRANSLACIONAL. 9. MODELOS ANIMAIS. 10. RATOS WISTAR. I.  
Costa, Jaderson Costa da. II. Título.

C.D.D. 616.83  
C.D.U. 616.831:537.635(043.3)  
N.L.M. WL 348

Aos meus queridos pais.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais Antônio Carlos e Vera Maria, os quais foram os alicerces da minha formação; e hoje são o modelo de inspiração para minha carreira profissional e vida pessoal.

À minha esposa Bianca, pela compreensão e carinho durante a elaboração dessa tese e por todos os anos de convívio.

Ao meu orientador Dr. Jaderson Costa da Costa, por todo conhecimento que me foi passado durante a minha formação como neurologista e durante a elaboração dessa tese e pelas oportunidades que me conferiu.

Ao Dr. Giovani Gadonski e ao grupo do laboratório de Nefrologia do Instituto de Pesquisas Biomédicas-PUCRS, por todas as tardes empregadas nesse projeto, por todos os ensinamentos e por sua amizade.

À Dra. Maria Francisca Torres Lopes, por todo auxílio na avaliação das peças anatômicas, pelo carinho que me passou através de ensinamentos, os quais levarei durante toda a minha vida e em especial pela oportunidade de conhecê-la.

Ao Dr. João Rubião Hoefel Filho, pelos conhecimentos que foram passados na área de neuroradiologia e por todo auxílio na busca de um melhor entendimento da síndrome estudada nessa tese.

Ao Dr. Luciano Passamani Diogo, por todo auxílio na análise estatística dos dados dessa tese, pela parceria nos estudos e artigos publicados e por sua amizade.

Aos meus Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da PUCRS, pela motivação que despertaram em mim no desenvolvimento do meu projeto.

Ao Grupo do Neurolab, pelo meu acolhimento a esse grupo e por todas as orientações que me foram passadas durante a execução desse projeto.

À Gabriela Laguna, por todo carinho, disponibilidade e ímpeto em me auxiliar no estudo desse assunto.

À Sra. Zuzete Pires, por todo auxílio e carinho empregado nesse projeto.

Ao Sr. Ricardo Breda, pela amizade e pelo auxílio em resolver todas dificuldades técnicas que apresentamos durante esse trabalho.

Ao Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas-PUCRS, pelos ensinamentos que me foram passados durante a minha formação.

“As armas e os barões assinalados  
Que, da ocidental praia lusitana,  
Por mares nunca de antes navegados  
Passaram ainda além da Taprobana,  
Em perigos e guerras esforçados,  
Mais do que prometia a força humana,  
E entre gente remota edificaram  
Novo reino, que tanto sublimaram.”  
(*Os Lusíadas*, Canto I - Luís de Camões)

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Encefalopatia Reversível Posterior (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* – PRES) é uma entidade clínico-radiológica caracterizada por cefaléia, alteração do nível de consciência, crises convulsivas e alteração visual e está associado a um edema provavelmente vasogênico na substância branca encefálica, predominantemente afetando os lobos occipitais e parietais. A fisiopatogenia do PRES permanece desconhecida e não existe um modelo experimental de tal distúrbio.

**Objetivos:** O objetivo desse trabalho é avaliar apresentação clínica juntamente com os exames de neuroimagem realizados por pacientes com Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior no Hospital São Lucas-PUCRS e baseado nos achados clínicos desenvolver um modelo translacional que mimetize essa síndrome em ratos *Wistar*.

**Métodos:** Foram revisados os prontuário juntamente com os exames de neuroimagem e laboratoriais de 25 pacientes portadores da síndrome da encefalopatia reversível posterior, os quais foram atendidos no Hospital São Lucas-PUCRS no período de 15 de março de 2007 à 15 de setembro de 2011. A partir das características clínicas e de neuroimagem analisadas nesta pesquisa desenvolvemos modelo experimental de PRES com o uso de ratas *Wistar* gestantes, as quais foram submetidas à redução da pressão de perfusão uterina (RUPP do inglês *Reduction of Uterine Pressure Perfusion*), medida de pressão arterial invasiva e estudo anatomopatológico dos encéfalos dos animais, após infusão venosa de azul de Evans para avaliação da permeabilidade da barreira hemato-encefálica.

**Resultados:** Dos 25 pacientes com PRES analisados com idade média de 27,84 anos (variando de 2 anos a 74 anos), 4 eram homens e 21 mulheres. As causas e/ou desencadeadores mais comumente encontrados foram de origem obstétricas em 11 casos (44%). O sintoma mais frequentemente referido foi cefaléia em 18 pacientes (72%). A topografia mais comumente acometida pelo edema gerado pelo PRES foi occipital em 23 pacientes (92%). O valor da pressão arterial sistólica máxima em média foi de 176 mmHg e a pressão arterial diastólica máxima em média foi de 95,2 mmHg. Os animais submetidos ao modelo experimental proposto através do procedimento RUPP para mimetizar o PRES apresentaram alterações de permeabilidade da barreira hematoencefálica e elevação da pressão arterial quando comparado aos animais controles.

**Conclusão:** Na nossa casuística o PRES foi nitidamente predominante em mulheres, os fatores desencadeantes/causais mais frequentes foram os de origem obstétrica, predominando a cefaleia como sintoma; os exames de neuro-imagem confirmaram o predomínio posterior



das alterações estruturais e sugerem serem decorrentes de edema vasogênico com quebra da barreira hematoencefálica. O modelo experimental em ratos *Wistar* foi desenvolvido baseado nestas observações clínicas motivo pelo qual utilizamos ratas gestante submetidas a redução da pressão de perfusão uterina. Identificamos nestes animais a quebra da barreira hematoencefálica corroborando para o estabelecimento do modelo experimental do PRES, o qual pensamos que possa ser de fundamental importância para estudos posteriores que permitam uma melhor compreensão desta síndrome.

**Palavras-chave:** Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior, modelo experimental, encefalopatia posterior, barreira hematoencefálica, ressonância magnética de encéfalo, pré-eclampsia,

## ABSTRACT

**Introduction:** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a clinico-radiological entity that presents with headache, altered mental status, seizure and visual disturbance and is associated with a reversible probably vasogenic edema, predominantly in occipital and parietal lobes. The precise physiopathology remains unclear and there isn't an experimental model of this disorder.

**Objectives:** The objectives of this paper were (1) the clinical and radiological evaluation of patients with PRES in the Hospital São Lucas-PUCRS and (2) the development of a translational model based on clinical features that mimetize this syndrome in pregnant *Wistar* rats.

**Methods:** It was performed a review of clinical data, neuroimage and blood basic test of 25 patients with PRES, that were followed in Hospital São Lucas-PUCRS in the period from March 15 of 2007 to September 15 of 2011. Based on clinical features and neuroimagem findings, we developed a rat model of PRES using pregnant *Wistar* rats, which were submitted to a reduction of uterine pressure perfusion (RUPP), measurement of arterial blood pressure with an invasive catheter and a brain anatomo-pathologic study, after Evans's blue venous infusion to verify the permeability of the blood-brain-barrier.

**Results:** Our clinical sample consisted of 25 patients (4 men and 21 women) with mean age of 27,84 years old (range from 2 to 74 years old). The most common causes of PRES reported in this series were associated with pregnant situations that occurred in 11 cases (44%). The symptom more commonly reported was headache in 18 patients (72%). The occipital lobe was the most common topography of the magnetic ressonance abnormality (edema) and occurred in 23 cases (92%). The highest value of the systolic blood pressure presented the mean of 176 mmHg and the highest value of the diastolic blood pressure presented the mean of 95,2 mmHg. Animals submitted to RUPP to simulate the PRES presented increase of the blood-brain-barrier permeability and elevation of blood pressure, when compared with the control animals.

**Conclusion:** In our series, PRES occurred predominantly in women and the most frequent triggers were obstetric causes; headache was the most common symptom and the neuroimage findings showed a predominance of posterior alteration suggesting a vasogenic edema due a breakdown of blood brain barrier. The experimental rat model was developed based on these clinical observations, so, we used pregnant rats submitted to reduction of uterine pressure perfusion. We identified in these animals increase of blood pressure and a breakdown of

blood brain barrier corroborating to establish an experimental model of PRES. We believe that an experimental model of PRES could be important for future studies allowing a better comprehension of this syndrome.

**Keywords:** PRES, experimental model, posterior encephalopathy, blood-brain barrier, brain magnetic resonance, pre-eclampsia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ressonância Magnética de Encéfalo (FLAIR/T2) evidenciando hipersinal em regiões occipital e temporal bilateralmente comprometendo o córtex e a substância branca com relativa simetria. ....	19
Figura 2 – Gráfico da Autorregulação Cerebral em indivíduos normais (FSC: Fluxo Sanguíneo Cerebral; PAM: Pressão Arterial Média).....	21
Figura 3 – Redução da pressão de perfusão uterina: exposição do útero para identificação das artérias uterinas. ....	38
Figura 4 – Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento do clipe metálico na aorta. ....	38
Figura 5 – Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento do clipe metálico nas artérias uterinas. ....	39
Figura 6 – Redução da pressão de perfusão uterina: sutura da incisão cirúrgica. ....	39
Figura 7 – Posicionamento do cateter na artéria carótida.....	40
Figura 8 – Representação da janela de visualização do software Kananda durante mensuração da pressão arterial. ....	41
Figura 9 – Extração do encéfalo de animal submetido à RUPP.....	42
Figura 10 – Realização de cortes em criostato. ....	43
Figura 11 – Encéfalo de animal submetido à RUPP e à infusão do azul de Evans. Observa-se intensa impregnação do corante nos hemisférios cerebrais. ....	45
Figura 12 – Encéfalo fatiado de animal submetido à RUPP e a injeção do azul de Evans. ....	46
Figura 13 – Encéfalo fatiado de animal submetido à RUPP (A e B) e de animal não submetido à RUPP (C e D) e que foram realizadas injeções com azul de Evans. ....	47
Figura 14 – Corte histológico de encéfalo corado com H&E (aumento de 400x) evidencia aumento do espaço perivascular (seta). ....	48
Figura 15 – Corte histológico de encéfalo corado com H&E (aumento de 400x): em A em animal sem RUPP e em B em animal submetido à RUPP, evidenciando menor densidade celular em B. ....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais Causas e Desencadeadores da Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior.....	29
Tabela 2 – Principais sintomas associados à Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior. ....	30
Tabela 3 – Topografias mais comumente acometidas pela síndrome da encefalopatia reversível posterior baseado no exame de ressonância magnética de encéfalo.....	30
Tabela 4 – Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e imaginológicos dos 25 casos de Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior. ....	32
Tabela 5 – Diferenças clínicas, laboratoriais e imagenológicas entre gestantes e não-gestantes com PRES.....	34
Tabela 6 – Permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans avaliada pela presença (sim) ou ausência (não) do corante no hemisfério cerebral; Pressão arterial média (PAM) aferida em mmHg.....	44
Tabela 7 – Valores da pressão arterial média.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

- CGTC- Crise convulsiva generalizada tônico-clônica
- CP – Crise convulsiva parcial com ou sem generalização secundária
- FDG - Fluor-2-deoxi-glicose
- FLAIR: *Fluid attenuated inversion recovery* (recuperação inversa da atenuação de fluido)
- FSC - Fluxo Sanguíneo Cerebral
- H&E - Hematoxilina e eosina
- HELLP - *Hemolysis elevated liver enzymes low platelets* (síndrome com hemólise, enzimas hepáticas elevadas e baixa de plaquetas)
- LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico
- Micro-PET/CT - *Micro Positron Emission Tomography/Computadorized Tomography*  
(Micro – Tomografia por emissão de pósitrons/Tomografia computadorizada)
- MPI - Medida de Pressão Invasiva
- PAD - Pressão Arterial Diastólica
- PAM - Pressão Arterial Média
- PAS - Ácido periódico de Schiff
- PASi - Pressão Arterial Sistólica
- PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* (síndrome da encefalopatia reversível posterior)
- RUPP - *Reduction of Uterine Perfusion Pressure* (redução da pressão de perfusão uterina)
- T1- *Time 1 of relaxation* (Tempo 1 de relaxamento)
- T2 – *Time 2 of relaxation* (Tempo 2 de relaxamento)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
1.1 Causas e Mecanismos .....	20
1.1.1 Autorregulação Cerebral.....	20
1.1.3 Principais condições associadas ao PRES:.....	22
1.1.2.1 Pré-eclampsia e eclampsia.....	22
1.1.2.2 Infecção, Sepsis e Choque.....	23
1.1.2.3 Lúpus eritematoso sistêmico e doenças auto-imunes .....	23
1.1.2.4 Neoplasia e uso de quimioterápicos .....	23
1.1.2.5 Transplantes e imunossupressão.....	24
1.2 Modelo Experimental .....	24
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>26</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>4 AVALIAÇÃO CLÍNICO IMAGENOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR. ....</b>	<b>28</b>
4.1 Objetivos Específicos do Estudo Clínico .....	28
4.2 Pacientes e Métodos .....	28
4.3 Resultados.....	29
4.3.1 Diferenças entre pacientes gestante e não-gestantes .....	33
<b>5 DESENVOLVIMENTO DE MODELO EXPERIMENTAL DA SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR.....</b>	<b>35</b>
5.1 Objetivos específicos.....	35
5.2 Material e Métodos.....	35
5.2.1 Animais.....	35
5.2.2 Delineamento Experimental .....	36
5.2.2.1 Grupo Gestante (Grupo Gest).....	36
5.2.2.2 Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina - <i>Reduction of Uterine Pressure Perfusion</i> (Grupo RUPP) .....	36

5.2.2.3 Grupo submetido à medida da pressão arterial (Grupo MP) .....	36
5.2.2.4 Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) e da medida de pressão arterial (Grupo RUPP/MP) .....	37
5.2.3 Descrição dos Procedimentos .....	37
5.2.3.1 Protocolo de anestesia .....	37
5.2.3.2 Redução do fluxo sanguíneo uterino com redução da pressão de perfusão uterina ( <i>Reduced Uterine Perfusion Pressure Model – RUPP Model</i> ) .....	37
5.2.3.3 Posicionamento do cateter na artéria carótida comum para monitorização da pressão arterial .....	40
5.2.3.4 Monitorização invasiva da pressão arterial .....	40
5.2.3.5 Infusão de azul de Evans e perfusão do encéfalo .....	42
5.2.3.6 Preparo da peça anatômica e avaliação anatomopatológica .....	42
5.2.4 Cálculo de tamanho amostral e análise estatística .....	43
5.3 Resultados .....	43
5.3.1 Avaliação Macro e Microscópica dos encéfalos submetidos à RUPP e dos grupos não submetidos à RUPP .....	45
5.3.1.1 Avaliação Macroscópica .....	45
5.3.1.2 Avaliação Microscópica .....	47
5.3.1.3 Avaliação invasiva da pressão arterial .....	49
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>57</b>
<b>8 PERSPECTIVAS .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO A –Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP-PUCRS) .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO B – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais da PUCRS (ceua-PUCRS). .....</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO C – Artigo publicado no Case Reports in Oncology .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO D – Artigo submetido à publicação no Brazilian Journal of Rheumatology .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO E – Artigo submetido à publicação no Clinical Advances in Hematology &amp; Oncology .....</b>	<b>81</b>



<b>ANEXO F – Artigo em fase de revisão para submissão à publicação. ....</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO G – Artigo em fase de revisão para submissão à publicação. ....</b>	<b>92</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES, do inglês *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) é uma entidade clinico-radiológica caracterizada por cefaléia, alteração do nível de consciência, crises convulsivas e alteração visual e está associado a um edema provavelmente vasogênico na substância branca encefálica, predominantemente afetando os lobos occipitais e parietais.<sup>1</sup>

As primeiras descrições desse quadro surgiram na década de 90 e na última década novos casos foram descritos possivelmente em decorrência da maior qualidade dos exames de neuroimagem e em função de tratamentos que levam a imunossupressão do paciente. Diferentes nomes foram utilizados para descrever esta síndrome: “*reversible occipitoparietal encephalopathy*”, “*hyperperfusion encephalopathy*”, “*hypertensive encephalopathy*”, “*posterior leukoencephalopathy*”, “*reversible posterior cerebral oedema syndrome*” e “*potentially reversible encephalopathy*”. Em 2000, Casey e colaboradores consagraram o termo *posterior reversible encephalopathy syndrome*, que na atualidade é o mais frequentemente utilizado.<sup>2</sup>

A fisiopatogenia do PRES permanece desconhecida, embora duas teorias tentem explicá-la: a teoria vasogênica e a teoria citotóxica. A teoria citotóxica sugere que o aumento intenso e súbito da pressão arterial causaria vasoconstrição cerebral, levando a dano endotelial causado por hipóxia, seguido de vasoespasmos e formação de edema citotóxico. Entretanto, a reversibilidade das lesões torna pouco provável essa hipótese. A teoria vasogênica alicerçada nos pacientes que apresentam PRES associado à hipertensão arterial grave, estabelece que haveria comprometimento inicial da autoregulação cerebral com conseqüente vasodilatação e quebra ou aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica determinando essa sucessão de eventos a instalação do edema vasogênico.<sup>1,3,4</sup> Outra vertente da mesma teoria sugere que em algumas situações clínicas em que a hipertensão arterial grave não seja o fator preponderante como na pré-eclâmpsia ou nas terapias citotóxicas, possa a disfunção endotelial ser o elemento desencadeador do aumento da permeabilidade vascular com conseqüente edema vasogênico.<sup>1</sup>

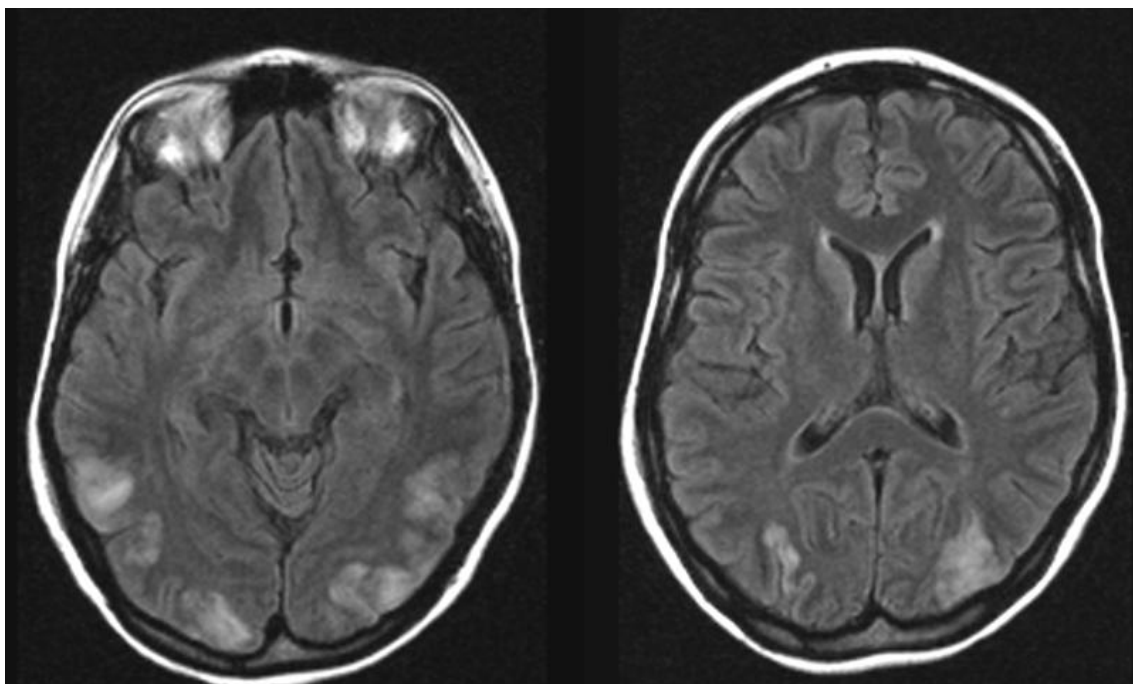
Outra entidade com caráter reversível é a Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível, também conhecida como síndrome de Call-Fleming ou “*thunderclap headache*”, é uma síndrome com fisiopatogenia incerta associada a uma alteração transitória do tônus da parede vascular caracterizada por cefaléia intensa e vasoconstrição cerebral segmentar reversível com resolução posterior.<sup>5-9</sup>

Vários fatores podem desencadear essa síndrome observando-se mais comumente a elevação aguda da pressão arterial, a alteração da função renal e a terapia imunossupressora.<sup>1</sup> Outras possíveis etiologia ou fatores relacionados são: eclampsia,<sup>3,10-12</sup> lúpus eritematoso sistêmico (LES),<sup>13-16</sup> transplantes,<sup>17</sup> neoplasia e seu tratamento,<sup>18,19</sup> infecções sistêmicas,<sup>20</sup> doença renal aguda ou crônica.<sup>21,22</sup>

As principais manifestações clínicas do PRES são: cefaléia, alteração do nível de consciência (torpor até coma), distúrbios visuais e crises convulsivas. No entanto, outros sintomas podem ocorrer em função de disfunção cortical, tais como disfasias e paresias.<sup>1,2,13,20</sup>

O padrão mais característico do PRES na neuroimagem, especialmente na ressonância magnética de encéfalo, é a presença de alteração de sinal envolvendo a substância branca da porção posterior de ambos os hemisférios cerebrais, especialmente nas regiões parieto-occipitais, com distribuição relativamente simétrica (Figura 1).<sup>1</sup> Entretanto, outras estruturas tais como o tronco cerebral, cerebelo e lobos frontal e temporal também podem estar envolvidas, e, embora tal síndrome afete principalmente a substância branca subcortical, o córtex cerebral e os gânglios da base também podem estar envolvidos.<sup>23</sup> Segundo Donmez e colaboradores, as localizações mais comumente envolvidas foram lobo frontal em 51,5%, lobo parietal em 84,8%, lobo occipital em 72,7%, lobo temporal em 33,3% e no cerebelo em 33,3%.<sup>24</sup>

Figura 1 – Ressonância Magnética de Encéfalo (FLAIR/T2) evidenciando hipersinal em regiões occipital e temporal bilateralmente comprometendo o córtex e a substância branca subjacente com relativa simetria.



Os lobos parietais e occipitais são mais comumente afetados, seguidos pelos lobos frontais, temporais e pelo cerebelo.<sup>25-29</sup>

O edema é visto na ressonância com um aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2 e difusão; o que sugere que as áreas de anormalidade representam edema vasogênico que geralmente é completamente revertido em um período médio de duas semanas.<sup>1,30-33</sup>

## 1.1 CAUSAS E MECANISMOS

A fisiopatogenia do PRES persiste obscura. Elevações bruscas na pressão arterial sistêmica que excedem a capacidade de autoregulação da vasculatura cerebral parecem ser o desencadeante mais provável.<sup>34-37</sup>

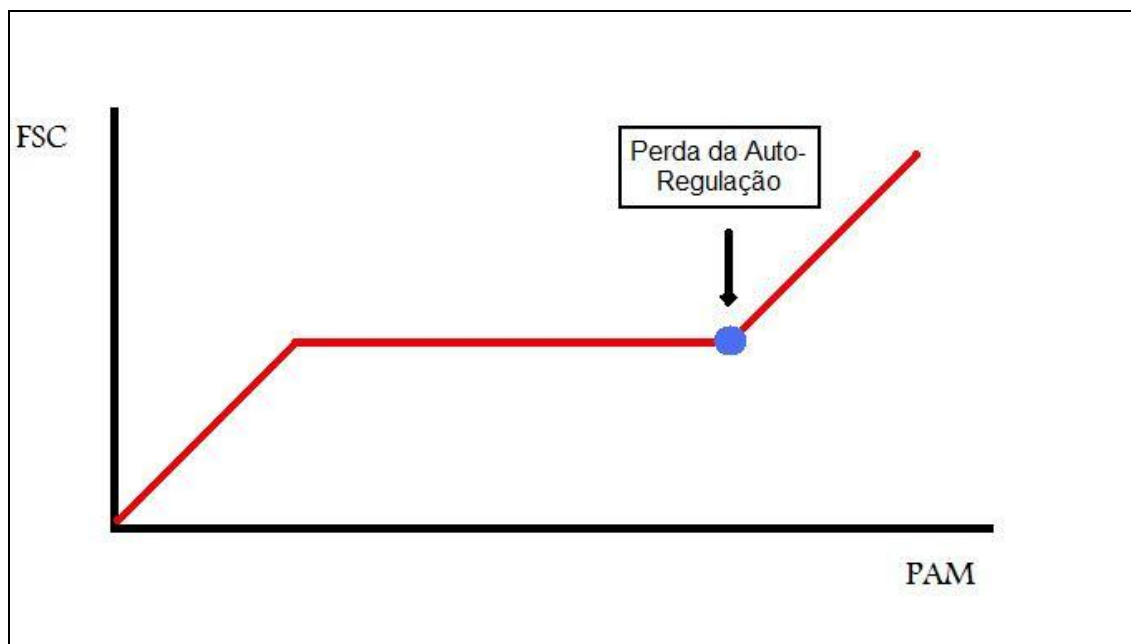
Os pacientes com encefalopatia hipertensiva têm o mesmo quadro clínico e sinais como aqueles com síndrome da encefalopatia reversível posterior, e ambas também têm uma resolução rápida dos exames clínicos e anormalidades nas imagens quando pressão arterial é reduzida. A maioria das autoridades no assunto acredita que a encefalopatia hipertensiva e a eclâmpsia compartilham mecanismos similares.<sup>38-40</sup> A apresentação em exames de neuroimagem com características típicas e a reversibilidade mostram que o PRES trata-se de um distúrbio diferente dos demais, provavelmente com mecanismos fisiopatogênicos distintos.<sup>1,34</sup>

### 1.1.1 Autorregulação Cerebral

A autorregulação cerebral é uma função intrínseca da vasculatura encefálica, desenvolvida para manter estável o fluxo sanguíneo cerebral independente das variações da pressão arterial. O gráfico 1 mostra a curva de auto-regulação cerebral, evidenciando que com o aumento da pressão arterial além do limite superior pode ocasionar um incremento do fluxo sanguíneo cerebral (Figura 2). Em modelos animais, quando a pressão arterial é aumentada de maneira rápida até além do limite superior de auto-regulação, ocorre dilatação arteriolar, a qual pode levar a dano do leito capilar, com lesão microvascular ocasionado assim edema vasogênico e alterações da morfologia arteriolar e arterial.<sup>41</sup> O limite superior da autorregulação varia entre os pacientes. Esse limite depende primariamente da pressão hidrostática capilar, sofrendo influência também da pressão arterial sistólica, da integridade da barreira

hematoencefálica e outras situações que modifiquem a estrutura gliovascular (doenças e medicamentos neurotóxicos).<sup>42</sup>

Figura 2 – Gráfico da Autorregulação Cerebral em indivíduos normais (FSC: Fluxo Sanguíneo Cerebral; PAM: Pressão Arterial Média).



O conceito da perda da autorregulação é um importante evento na patogênese da encefalopatia hipertensiva aguda foi demonstrado em estudos prévios. Existe uma maior facilidade na perda da autorregulação em indivíduos normotensos uma vez que em hipertensos crônicos há um deslocamento do ponto da perda de autorregulação para a direita.<sup>43</sup>

Algumas possibilidades visam explicar a autorregulação baseando-se nas teorias mio gênica, metabólica, mecânica e neurogênica.

A teoria mio gênica pressupõe que um mecanismo intrínseco da parede vascular altera a vasoconstrição conforme o aumento da pressão interna do vaso. A teoria metabólica explica as alterações vasomotoras da parede vascular a partir de modificações metabólicas do tecido. Nessa hipótese, o evento primário que desencadearia as demais alterações seria devido a alterações metabólicas. O aumento do diâmetro dos vasos seria secundário a hipercapnia e diminuindo o diâmetro dos vasos com a hipocapnia. A acidose metabólica e alterações eletrolíticas também parecem ter papel importante na reatividade vascular. Avaliando a teoria mecânica, a autorregulação ocorreria com pressões vasculares baixas, devido à pressão tecidual. A teoria neurogênica apóia a importância do sistema nervoso autônomo.<sup>44-45</sup>

A perda da autoregulação com resultante vasodilatação, como visto em casos de encefalopatia hipertensiva, é freqüentemente citada como um mecanismo paralelo do PRES.<sup>4,10</sup>

A participação da inervação autonômica dos vasos sanguíneos encefálicos no controle da autoregulação é ainda pouco comprovada. A inervação dos vasos cerebrais é descrita com detalhes anátomo-histológicos há mais de duzentos anos, porém os trabalhos recentes de ultraestrutura e neuroquímica demonstraram melhor a atividade adrenérgica e colinérgica nas artérias intracranianas. As fibras adrenérgicas (simpáticas) provêm dos gânglios da cadeia látero-vertebral do simpático cervical, sendo que o primeiro e o segundo gânglios enviam fibras para as artérias carótidas internas e o terceiro gânglios ou inferior para o sistema vertebrobasilar. As fibras adrenérgicas penetram no crânio na adventícia das artérias carótidas internas ou vertebrais. As fibras colinérgicas (parasimpáticas) têm origem em nervos cranianos, principalmente glossofaríngeo e vago.<sup>46</sup>

A influência da inervação adrenérgica nos vasos cerebrais ainda é controversa e não apresentou os resultados que se esperavam em simpatectomias cervicais, tanto em estudos experimentais como na prática clínica. Muito menos influência teria a inervação colinérgica na vasodilatação ou vasoconstrição das artérias cerebrais.<sup>46</sup>

Em função disso, considera-se que a inervação extrínseca pouco influi no controle do fluxo nos vasos encefálicos, sendo a autoregulação intracraniana possivelmente mais dependente de mecanismos metabólicos, miogênicos e hidrostáticos.<sup>11,44-47</sup>

### 1.1.3 Principais condições associadas ao PRES:

Muitas situações são descritas como fatores associados ou desencadeadores de PRES, tais como a pré-eclampsia, eclampsia, as doenças auto-imunes, o uso de quimioterápicos e a imunossupressão.

#### 1.1.2.1 Pré-eclampsia e eclampsia

Pré-eclampsia ou toxemia da gravidez é uma síndrome caracterizada por um início súbito de hipertensão arterial e proteinúria após 20 semanas de gestação em mulheres previamente normotensas. Eclampsia trata-se do desenvolvimento de crises convulsivas associadas ou não a posterior rebaixamento do nível de consciência, a qual ocorre em mulheres com pré-eclampsia.<sup>48-50</sup>

A associação de PRES com toxemia da gravidez é bem estabelecida.<sup>12,33,51,52</sup> A pré-eclampsia desenvolve-se em aproximadamente 5% das gestações e eclampsia, em aproximadamente 1 em cada 3000 nascimentos.<sup>53-54</sup> Esses números ainda podem ser maiores, se levarmos em conta o não reconhecimento de muitos casos.<sup>55</sup> Com saída da placenta, a paciente é tida como curada, no entanto, existem casos que estão relacionadas a manifestações tardias de encefalopatia hipertensiva em puérperas com retenção de fragmentos placentários.<sup>56</sup>

#### 1.1.2.2 Infecção, Sepsis e Choque

Na infecção, sepsis, ou choque, existem casos associados à PRES, onde predominam infecções por gram-positivos, e em 40% dos pacientes, a pressão arterial encontra-se normal ou está apenas minimamente aumentada.<sup>21</sup>

Relato de caso descreve a correlação de um quadro de PRES durante crise falcêmica na malária cerebral.<sup>57</sup>

#### 1.1.2.3 Transtornos Autoimunes

Doenças autoimunes surgem quando a resposta imunitária é efetuada contra alvos existentes no próprio indivíduo com etiopatogênese complexa e multifatorial. Respostas autoimunes são frequentes, porém transitórias e reguladas. A autoimunidade como causadora de doenças não é frequente, ocorre quando há um desbalanço na regulação do sistema imunológico.

Relatos de caso que mostram o surgimento de PRES em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica, granulomatose de Wegener e poliarterite nodosa. Esses pacientes seguidamente estão expostos a imunossupressão com altas doses de corticosteróides, ciclofosfamida e ciclosporina, que também podem estar envolvidos no desenvolvimento do PRES.<sup>16,58-61</sup>

Em uma série de 120 casos de PRES, transtornos autoimunes foram identificadas em 45% dos pacientes.<sup>62-65</sup>

#### 1.1.2.4 Neoplasia e uso de quimioterápicos

A presença de neoplasia e o seu tratamento através do uso de quimioterápicos são muitas vezes citados em relatos de caso como causa de PRES. Alguns autores levantam a possibilidade de existir relação entre drogas que bloqueiam a angiogênese (bevacizumab e

erlotinib) e a quebra da barreira hematoencefálica. O mecanismo imunossupressor dessas medicações pode ter papel fundamental na fisiopatogenia do PRES.<sup>20, 66-69</sup>

Entre as neoplasias mais frequentemente relacionadas ao PRES estão a leucemia e o linfoma.

Uma contribuição do nosso grupo foi a primeira descrição do quimioterápico gencitabine isoladamente causando PRES, possivelmente relacionado a neurotoxicidade do fármaco e a mecanismos metabólicos.<sup>19</sup>

#### 1.1.2.5 Transplantes e imunossupressão

PRES já é uma situação reconhecida em pacientes que são submetidos a transplante de medula óssea. O fato dos pacientes necessitarem imunossupressão prolongada parece ter íntima relação com o quadro.<sup>70-73</sup>

A imunossupressão, a qual consiste em uma redução da atividade do sistema imunológico, é utilizada no transplante de órgãos há muitos anos. Entretanto, permaneceu restrita à administração empírica e não-monitorizada de drogas, como a azatioprina e a prednisona por muitos anos. Com a disponibilização de outras drogas, como o tacrolimus (FK506) e o sirolimus, houve uma melhora no controle dessas terapias.<sup>74</sup>

A ciclosporina A e o Tacrolimus, tendo por base o sítio de ação imunomodulatório, são classificados como inibidores da transcrição do primeiro sinal para ativação do linfócito T.<sup>75-76</sup>

O Tacrolimus (FK506), o qual foi descrito em 1987 como uma opção terapêutica, é um macrolídeo derivado do *Streptomyces tsukubaensis* e possui ação imunossupressora mais potente que a ciclosporina A.<sup>77</sup> Os resultados com o uso de Tacrolimus em transplantes hepáticos e renais comprovam sua elevada eficácia na prevenção da rejeição aguda; porém também há uma elevada incidência de efeitos colaterais, como a nefro e a neurotoxicidade.<sup>78</sup>

Relatos de caso reportam associação do Tacrolimus com quadro de leucoencefalopatia reversível em função de comprometimento da barreira hematoencefálica.<sup>79</sup>

## 1.2 MODELO EXPERIMENTAL

Não existe descrição na literatura científica revisada de modelo experimental da síndrome da encefalopatia reversível posterior.



Como uma das enfermidades mais freqüentemente referida associada ao PRES é a pré-eclampsia (em nossa série 44% dos casos), o modelo proposto nesse trabalho foi a realização da avaliação macro e microscópica de encéfalos de ratas grávidas submetidas à modelo experimental de pré-eclampsia.

Um modelo descrito para mimetizar a pré-eclampsia em ratas *Sprague-Dawley* grávidas consiste no clampeamento parcial da aorta (suboclusão) e das artérias uterinas (suboclusão), o que provoca importante alteração do fluxo sanguíneo uterino ocasionando síndrome semelhante à pré-eclampsia.<sup>80-82</sup> Esse modelo demonstrou aumento da pressão arterial média e aumento da liberação urinária de proteína.

Até o presente momento, não havia sido realizado estudo anátomo-histológico do encéfalo desses animais e/ou avaliação da permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Um modo de avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica é com o uso de agentes que em condições fisiológicas não ultrapassam a mesma. O azul de Evans tem sido amplamente utilizado em diversos trabalhos experimentais.<sup>83-84</sup> Este corante apresenta algumas características como inocuidade, alta solubilidade em água e afinidade pela albumina. O azul de Evans, quando inoculado via endovenosa, combina-se com a albumina (complexo corante-albumina) de maneira reversível e dependente de pH. Por sua ligação a albumina e por outros mecanismos relacionados ao tamanho do pigmento e polaridade o mesmo não extravasa, enquanto intacta a barreira hematoencefálica, mas extravasa quando há quebra da barreira hematoencefálica como na lesão endotelial.<sup>85-90</sup>

## **2 JUSTIFICATIVA**

A síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) é uma entidade ainda pouco conhecida por profissionais da saúde. Em função do pouco conhecimento desta síndrome, das múltiplas causas ou fatores associados, a PRES por vezes não é reconhecida pelos profissionais que deveriam diagnosticá-la.

Com o aumento considerável do número de exames de neuroimagem que vêm sendo realizados, assim como com o aumento de terapias que podem provocar o PRES (imunossupressão em pacientes transplantados, aumento do número de pacientes tratados com quimioterapia), esse quadro está tornando-se cada vez mais comum.

Por outro lado, o desconhecimento da fisiopatogenia dessa síndrome e a ausência de um modelo experimental que simule a mesma dificultam o estabelecimento de condutas preventivas.

### **3 OBJETIVOS**

O objetivo dessa pesquisa é avaliar a apresentação clínica juntamente com os exames de neuroimagem em pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior internados no Hospital São Lucas-PUCRS no período de 15 de março de 2007 a 15 de setembro de 2011.

Além disso, o outro objetivo principal desse trabalho é o desenvolvimento de um modelo experimental que mimetize essa síndrome baseado nos achados de imagem e nos fatores clínicos associados mais relevantes nos nossos pacientes com PRES.

## **4 AVALIAÇÃO CLÍNICO IMAGENOLÓGICO DE PACIENTES COM SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR.**

Inicialmente descreveremos os objetivos, a metodologia e os resultados do estudo clínico.

### **4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS DO ESTUDO CLÍNICO**

Descrever as manifestações clínicas e imagenológicas de pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior.

Verificar se pacientes gestantes ou puérperas apresentam manifestações clínicas e alterações estruturais com topografia semelhante aos dos demais pacientes.

Avaliar se existem diferenças entre os níveis de pressão arterial e creatinina dos paciente com PRES gestantes e não gestantes.

### **4.2 PACIENTES E MÉTODOS**

Foi realizada a revisão de prontuários, exames de neuroimagem e laboratoriais de 25 pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior que foram internados no Hospital São Lucas da PUCRS no período compreendido entre 15 de março de 2007 e 15 setembro de 2011

Foram avaliados os seguintes dados: gênero, idade, comorbidades prévias, medicações em uso no momento do quadro clínico, sintomatologia, níveis máximos de pressão arterial durante o evento (mensurados em mmHg), exames de neuroimagem (tomografia computadorizada de crânio e ressonância magnética de encéfalo) e exames laboratoriais relacionados à função renal (creatinina). O aparelho de ressonância magnética de encéfalo utilizada foi Siemens Magnetom 1,5 Tesla, sendo realizados exames sem contraste com uso das seqüências T1, T2, FLAIR e difusão.

Foram relacionados os níveis máximos de pressão arterial registrados até 48 horas antes do surgimento das manifestações neurológicas e 24 horas após seu surgimento. A avaliação dos resultados dos exames laboratoriais foi feita com os dados que constam no sistema de informática do Hospital São Lucas-PUCRS, além da revisão de prontuários

médicos. Foram considerados os exames realizados até duas semanas antes do surgimento dos sintomas neurológicos.

Elaborou-se um banco de dados em Excel e a análise estatística dos resultados com uso de SPSS.

Para análise estatística aplicamos o teste de Qui-quadrado na comparação de dados com distribuição não paramétrica e Teste t de Student na comparação entre médias. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado significativo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Comitê de Pesquisa do Hospital São Lucas-PUCRS - CEP 11/05388. (Anexo B)

### 4.3 RESULTADOS

Entre os 25 pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior a média de idade foi de 27,8 anos (variando de 2 anos a 74 anos), sendo 4 homens e 19 mulheres.

As causas e/ou desencadeadores mais comumente encontrados foram: causas obstétricas (pré-eclampsia, eclampsia e síndrome HELLP) em onze casos (44%), lúpus eritematoso sistêmico em quatro casos (16%), uso de quimioterápicos, síndrome hemolítico-urêmica, estados hipertensivos e glomerulonefrite difusa aguda em dois casos (8%), transplante renal, alteração súbita de função renal em um caso (4%), conforme mostrado na Tabela 1.

**Tabela 1 – Principais Causas e Desencadeadores da Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior.**

<b>Causa/desencadeador</b>	<b>Número de Casos (%)</b>
Distúrbio relacionado à gestação	11 (44)
Lúpus eritematoso sistêmico	4 (16)
Quimioterapia	2 (8)
Síndrome hemolítico-urêmico	2 (8)
Estados hipertensivos	2 (8)
Glomerulonefrite difusa aguda	2 (8)
Transplante renal	1 (4)
Alteração da função renal	1 (4)

Os sinais e sintomas registrados com maior frequência foram: cefaléia encontrado em 18 casos (72%), alteração visual encontrado em 17 casos (68%), crises convulsivas em 13 casos (52%) e alteração do nível de consciência em 9 casos (36%), relacionados na Tabela 2.

O padrão de cefaléia mais reportado pelos 18 pacientes foi holocraneana em 15 casos; dos 13 pacientes que tiveram crises convulsivas relatadas ou presenciadas pela equipe médica foram em 7 casos crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas (CGTC) e em 6 casos crises parciais com ou sem generalização secundária (CP). Entre os 17 pacientes que apresentaram alteração visual, amaurose bilateral e visão turva bilateral foram os sintomas mais frequentes.

**Tabela 2 – Principais sintomas associados à Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior.**

Sintomas	Número de Casos (%)
Cefaléia	18 (72)
Alteração visual	17 (68)
Crise convulsiva	13 (52)
Alteração do nível de consciência	9 (36)

As topografias mais comumente acometidas pelo edema gerado pelo PRES e definidas pelo exame de ressonância magnética de encéfalo foram: occipital (23 casos, 92%), parietal (15 casos, 60%), temporal (7 casos, 28%) e frontal (6 casos, 24%), conforme evidenciado na Tabela 3. Em dois casos com acometimento occipital evidenciamos além do comprometimento da substância branca, alterações de sinal em FLAIR/T2 do córtex cerebral.

**Tabela 3 – Topografias mais comumente acometidas pela síndrome da encefalopatia reversível posterior baseado no exame de ressonância magnética de encéfalo.**

Topografia da Lesão	Número de Casos (%)
Occipital*	23 (92)
Parietal	15 (60)
Temporal	7 (28)
Frontal	6 (24)

\*Dois casos com comprometimento cortical e subcortical.

A pressão arterial sistólica (PASi) máxima reportada no período de 48 horas antes dos sintomas neurológicos até 24 horas após o surgimento desses foi em média 176,08 mmHg

( $\pm 11$ mmHg).A pressão arterial diastólica (PAD) máxima encontrada no mesmo período de avaliação foi em média de 95,21 mmHg ( $\pm 4,6$ mmHg)..

O nível médio da maior creatinina encontrada nesses pacientes no período de até duas semanas dos sintomas neurológicos foi de 2,21mg/dl, variando de 0,6mg/dl a 17,3mg/dl.

Todos os casos descritos são apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4 – Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e imaginológicos dos 25 casos de Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior.**

N	Sexo	Idade	Diagnóstico	Creatinina Máxima (mg/dl)	Pressão Arterial Máxima (mmHg)	Topografia da Lesão	Sintomas
1	Fem	30	Lupus	1,31	160/80	Occipital	Cefaléia e Alteração Visual
2	Fem	34	Lupus	1,3	150/100	Occipital, Parietal	Alteração Visual
3	Fem	14	Lupus	0,81	180/90	Occipital, Parietal, Frontal	CP e Alteração de Consciência
4	Fem	74	Neoplasia de Pâncreas (em quimioterapia)	1,4	170/90	Occipital, Temporal	Cefaléia, Alteração Visual e CP
5	Fem	27	Neoplasia Colorrectal (em quimioterapia)	1,9	200/120	Occipital, Parietal	Alteração Visual, CGTC e Alteração de Consciência
6	Masc	16	Transplante Renal (uso de Tacrolimus)	3,52	170/100	Occipital, Parietal, Frontal, Temporal	Cefaléia e Alteração de Consciência
7	Fem	8	Glomerulonefrite Difusa Aguda	0,6	190/100	Occipital, Parietal	CGTC
8	Masc	39	Alteração Aguda de Função Renal	17,3	250/120	Occipital, Temporal	CGTC e Alteração de Consciência
9	Fem	48	Estados Hipertensivos	1,71	240/110	Occipital, Parietal, Frontal	Cefaléia e Alteração Visual
10	Masc	3	Glomerulonefrite Difusa Aguda	2,3	140/90	Occipital, Parietal	Cefaléia, Alteração Visual, CGTC e Alteração de Consciência
11	Fem	47	Estados Hipertensivos	1,1	200/90	Occipital, Temporal	Cefaléia e Alteração Visual
12	Fem	27	Distúrbio ligado à Gestação	0,75	180/90	Parietal, Frontal	Cefaléia e CGTC
13	Fem	34	Distúrbio ligado à Gestação	0,9	200/110	Occipital, Parietal	Cefaléia, Alteração Visual e CP
14	Fem	26	Distúrbio ligado à Gestação	1,28	160/80	Occipital, Temporal	Alteração Visual
15	Fem	30	Distúrbio ligado à Gestação	1,42	150/90	Occipital	Cefaléia e Alteração Visual
16	Fem	28	Distúrbio ligado à Gestação	1,07	160/90	Occipital, Parietal	Alteração Visual
17	Fem	27	Distúrbio ligado à Gestação	1,3	170/100	Occipital	Cefaléia e CP
18	Fem	32	Distúrbio ligado à Gestação	1,7	170/90	Occipital, Parietal, Temporal	Cefaléia, Alteração Visual e Alteração de Consciência
19	Fem	14	Distúrbio ligado à Gestação	1,21	160/90	Occipital, Parietal, Frontal, Temporal	Cefaléia, Alteração Visual e CP
20	Fem	22	Distúrbio ligado à Gestação	1,1	170/80	Occipital	Cefaléia, Alteração Visual e Alteração de Consciência



**Tabela 4 – Dados demográficos, clínicos, laboratoriais e imaginológicos dos 25 casos de Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior.**

N	Sexo	Idade	Diagnóstico	Creatinina Máxima (mg/dl)	Pressão Arterial Máxima (mmHg)	Topografia da Lesão	Sintomas
21	Masc	2	Síndrome Hemolítico-Urêmico	3,5	150/90	Occipital, Parietal	Cefaléia, Alteração Visual e CGTC
22	Fem	39	Lupus	2,27	180/110	Occipital, Parietal, Frontal	Cefaléia, CGTC e Alteração de Consciência
23	Fem	25	Distúrbio ligado à Gestação	1,12	150/80	Occipital	Cefaléia
24	Fem	27	Distúrbio ligado à Gestação	0,93	190/120	Parietal	Cefaléia e Alteração Visual
25	Fem	23	Síndrome Hemolítico-Urêmico	12	200/90	Occipital	Cefaléia, Alteração Visual, CP e Alteração de Consciência

Crise convulsiva: crise parcial com ou sem generalização secundária (CP); crise generalizada tônico-clônica (CGTC)

#### 4.3.1 Diferenças entre pacientes gestante e não-gestantes

Para um melhor pareamento dos casos, tendo em vista os diferentes valores dos níveis de pressão arterial e creatinina apresentados na infância, exclui-se dessa sub-análise os pacientes que apresentavam idade inferior a 12 anos. Dessa forma, apresentamos as diferenças entre 11 pacientes em cada subgrupo. A idade média das pacientes gestantes foi de 26,5 anos, enquanto das não-gestantes foi de 35,5 anos, sendo esse segundo grupo composto por oito mulheres e dois homens.

A média da pressão arterial sistólica foi de 169 mmHg ( $\pm 4,1$  mmHg) e a diastólica de 92,7 mmHg ( $\pm 3,3$  mmHg) no grupo de pacientes gestantes. Já no grupo de pacientes não gestantes, a média de pressão arterial sistólica foi de 190 mmHg ( $\pm 5,1$  mmHg) e a da diastólica foi de 100 mmHg ( $\pm 3,9$  mmHg).

A média da creatinina máxima apresentada no grupo de pacientes gestantes e não-gestantes foram respectivamente 1,16mg/dl (variando de 0,75mg/dl a 1,7mg/dl) e 4,05mg/dl (variando de 0,81mg/dl a 17,3mg/dl).

Cefaléia foi relatada por 64,3% dos pacientes no grupo de não- gestante e 81,8% pelas pacientes gestantes; a alteração visual ocorreu em 64,3% das pacientes não-gestantes e em 63.6% das pacientes gestantes; crise convulsiva foi mais frequente em pacientes não-gestantes

(64,3%) quando comparado com a ocorrência em pacientes gestantes (36,4%); o nível de consciência foi considerado alterado quando o paciente apresentasse escore igual ou inferior a 14 na Escala de Coma de Glasgow; esta alteração foi identificada em 50% dos pacientes não-gestantes e em 18,1% das pacientes gestantes.

As diferenças entre os grupos estão expressas na Tabela 5.

**Tabela 5 – Diferenças clínicas, laboratoriais e imagenológicas entre gestantes e não-gestantes com PRES.**

	Gestante	Não-gestante	P
Idade	26,5	35,5	0,015
Sexo (feminino)	100	71,4	0,053
Pressão arterial sistólica máxima (mmHg)	169	190	0,05
Creatinina máxima (mg/dl)	1,16	4,05	0,03
Cefaléia (%)	81,8	64,3	0,332
Crise convulsiva (%)	36,4	64,3	0,165
Alteração visual (%)	63,6	64,3	0,973
Alteração do nível de consciência (%)	18,1	50	0,1
Localização das alterações na ressonância magnética			
Occipital (%)	81,8	100	0,096
Parietal (%)	54,6	64,3	0,622
Frontal (%)	18,2	28,6	0,546
Temporal (%)	27,3	28,6	0,943

## 5 DESENVOLVIMENTO DE MODELO EXPERIMENTAL DA SÍNDROME DA ENCEFALOPATIA REVERSÍVEL POSTERIOR

A seguir apresento o desenvolvimento de um modelo experimental do PRES baseado nos dados clínicos, estruturais e causais/desencadeadores mais frequentemente identificados nos pacientes com PRES descritos inicialmente.

### 5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver um modelo experimental de síndrome da encefalopatia reversível posterior baseado na redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) em ratas *Wistar* gestantes

- Verificar possíveis alterações macro e/ou microscópicas nos encéfalos dos animais submetidos ao procedimento RUPP.

- Avaliar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica ao azul de Evans nos animais pós a realização da RUPP.

- Verificar se existe diferença de pressão arterial média entre os animais submetidos a RUPP e os não-submetidos (controles).

### 5.2 MATERIAL E MÉTODOS

#### 5.2.1 Animais

Para a realização desse estudo, foram utilizadas 20 ratas grávidas da linhagem *Wistar*, provenientes do biotério da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Os animais permaneceram em ambiente climatizado recebendo ração padronizada e água *ad libitum*, com ciclo claro-escuro de 12 horas em caixas individualizadas. A analgesia pós-operatória foi feita com uso de Tramadol diluído na água dos animais. Em todas as situações de pós-operatório os animais foram mantidos em caixas isolados do contato com outros animais.

Todos procedimentos desse estudo estiveram de acordo com o protocolo CEUA 11/00222 aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da PUCRS (Anexo C)

## 5.2.2 Delineamento Experimental

### 5.2.2.1 Grupo Gestante (Grupo Gest)

Os animais desse grupo foram sacrificados no 21º dia da gestação. Foi aplicada dose de 0,5ml de azul de Evans 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O encéfalo dos ratos foi removido e, através de exame anatomopatológico foi realizado estudo macro e microscópico para identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

### 5.2.2.2 Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina - *Reduction of Uterine Pressure Perfusion* (Grupo RUPP)

Os animais desse grupo foram submetidos à anestesia (com ketamida e xilasina) e foram submetidas à redução de fluxo sanguíneo uterino através da colocação de clipe de prata de 0,2 mm na aorta (próximo a bifurcação ilíaca) e artéria uterina com a finalidade de se obter sub-oclusão desses vasos. Esse procedimento foi realizado entre o 13º e o 15º dia de gestação e os animais foram sacrificados no 21º dia da gestação.

Foi aplicada dose de 0,5ml de Azul de Evans 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O encéfalo dos ratos foi removido e, através de exame anatomopatológico foi realizado estudo macro e microscópico para identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

### 5.2.2.3 Grupo submetido à medida da pressão arterial (Grupo MP)

As ratas desse grupo foram submetidas à anestesia no 20º dia de gestação (com ketamida e xilasina) e tiveram sua pressão arterial medida através de cateter posicionado na artéria carótida comum. Os níveis de pressão arterial foram avaliados com uso de monitorização invasiva através de cateter posicionado na artéria carótida no 21º dia de gestação através do programa Kananda®.

Os animais desse grupo foram sacrificados no 21º dia da gestação. Foi aplicada dose de 0,5ml de Azul de Evans 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O encéfalo dos ratos foi removido e, através de exame anatomopatológico foi realizado estudo macro e microscópico para identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

#### 5.2.2.4 Grupo submetido à redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) e da medida de pressão arterial (Grupo RUPP/MP)

Os animais desse grupo foram submetidos à anestesia com ketamida e xilasina e à redução de fluxo sanguíneo uterino através da colocação de clipe de prata de 0,2 mm na aorta (próximo a bifurcação ilíaca) e artéria uterina com objetivo de sub-oclusão desses vasos entre o 13º e o 15º dia de gestação. No 20º dia de gestação foram novamente anestesiadas para avaliação da pressão arterial. Os níveis de pressão arterial foram avaliados com uso de monitorização invasiva através de cateter posicionado na artéria carótida comum no 21º dia de gestação através do programa Kananda (desenvolvido pelo Dr Marcio Moraes do Departamento de Fisiologia e Biofísica da Universidade Federal de Minas Gerais).

Após este procedimento de medida da pressão arterial foi aplicada dose de 0,5ml de azul de Evans à 2% e realizada perfusão com paraformaldeído. O encéfalo dos ratos foi removido para estudo macro e microscópico com o objetivo de identificar a presença de azul de Evans no espaço extravascular.

### 5.2.3 Descrição dos Procedimentos

#### 5.2.3.1 Protocolo de anestesia

Antes da realização de procedimentos cirúrgicos - redução da pressão de perfusão uterina ou implantação de cateter para aferição da pressão arterial - todos os animais foram submetidos a protocolo de anestesia com uso de xilasina (0,42mg/kg) e ketamida (0,21mg/kg) por via intraperitoneal com uso de agulha de insulina (12,7mm).

#### 5.2.3.2 Redução do fluxo sanguíneo uterino com redução da pressão de perfusão uterina (*Reduced Uterine Perfusion Pressure Model – RUPP Model*)

Com o animal posicionado na mesa cirúrgica é realizada a tricotomia no local da incisão e posterior antisepsia com uso de iodoform aquoso. O abdômen é incisado na linha média com exposição do útero (Figura 3). Na aorta, junto à bifurcação das artérias ilíacas, coloca-se o clipe de prata com 0,2mm de espessura (Figura 4). Em seguida as artérias uterinas são também ocluídas com clipe de prata idêntico. (Figura 5). Após esses procedimentos os planos cirúrgicos são suturados com fio de seda 2.0 (plano profundo) e fio mononylon 2.0 (plano superficial) (Figura 6).

Figura 3 – Redução da pressão de perfusão uterina: exposição do útero para identificação das artérias uterinas.



Figura 4 – Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento do clipe metálico na aorta.

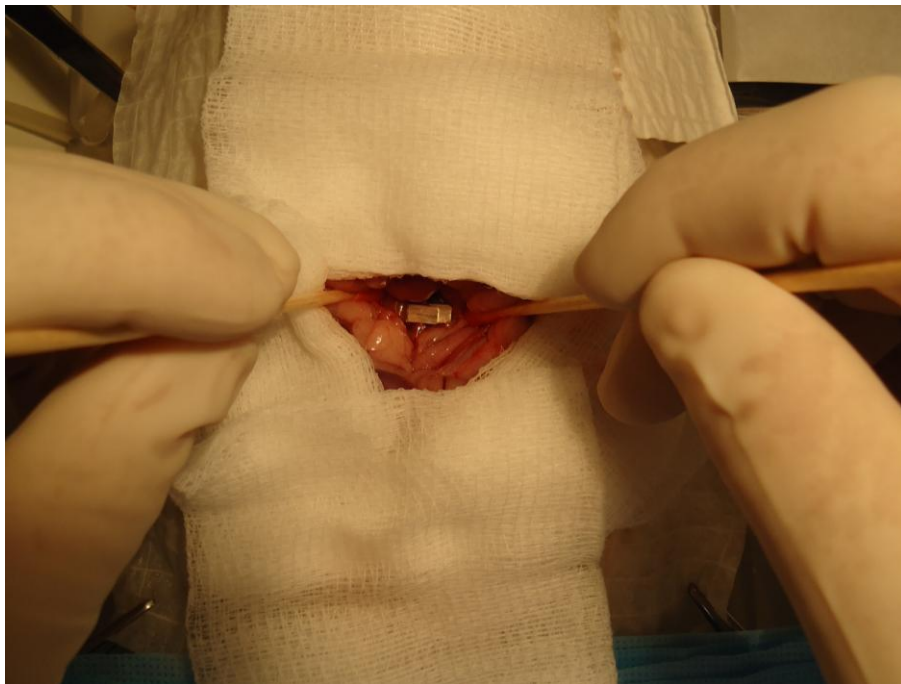


Figura 5 – Redução da pressão de perfusão uterina: posicionamento do clipe metálico nas artérias uterinas.

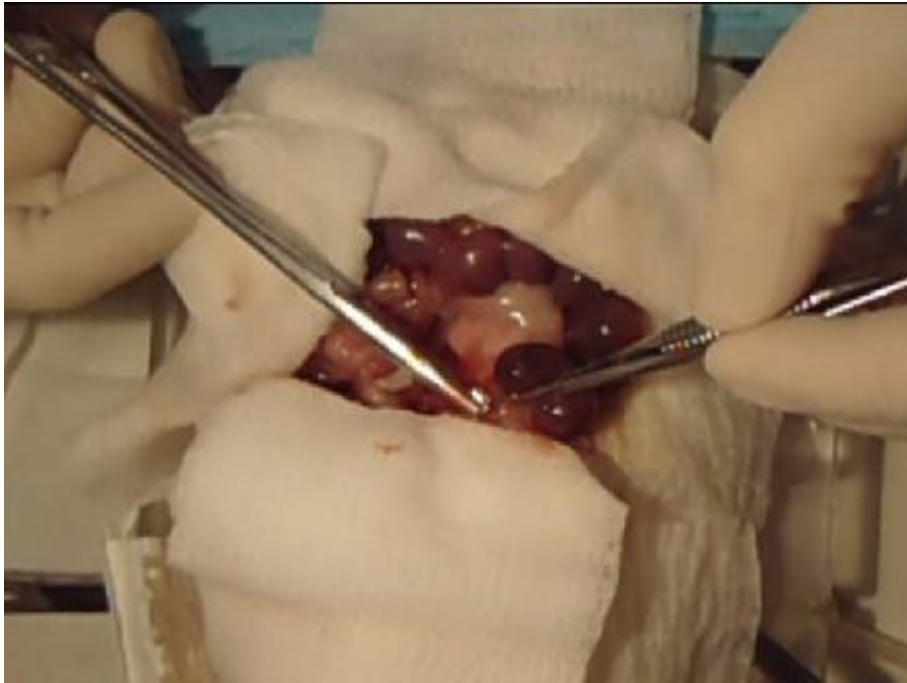
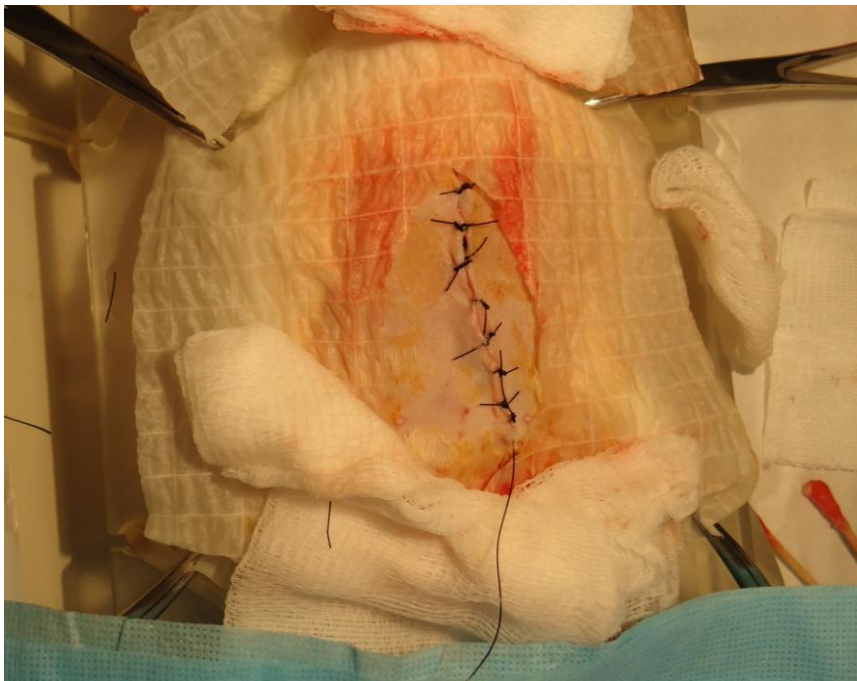


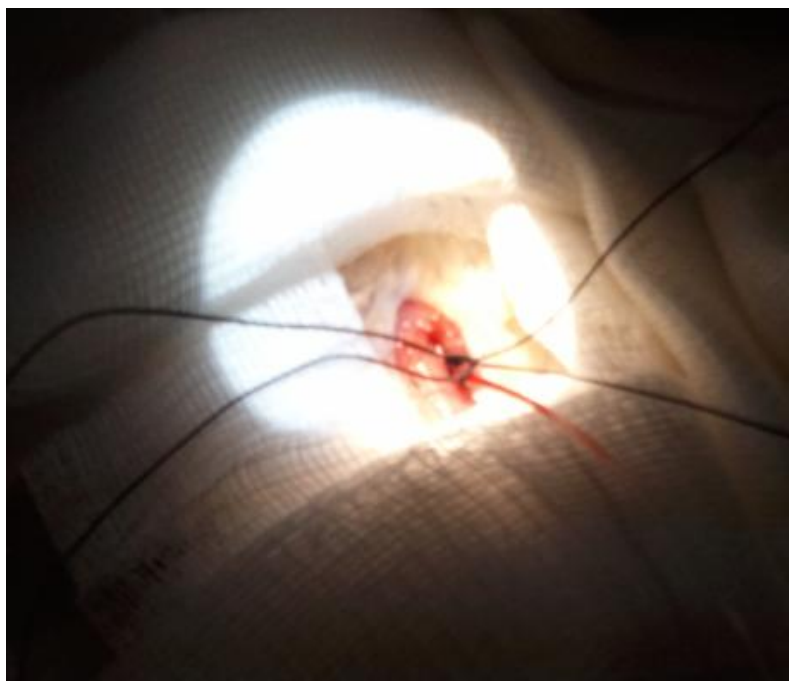
Figura 6 – Redução da pressão de perfusão uterina: sutura da incisão cirúrgica.



### 5.2.3.3 Posicionamento do cateter na artéria carótida comum para monitorização da pressão arterial

Com o animal anestesiado realiza-se a tricotomia na região cervical e posterior antisepsia com uso de iodoform aquoso. Procede-se a incisão na linha média cervical por via anterior, localiza-se a artéria carótida esquerda, a qual é ocluída transitoriamente para introdução intravascular de uma extremidade do cateter (Micro Medical Tubing – 85 Durometer Vinyl – BB31785-V/3 – Scientific Commodities Inc.), sendo a outra extremidade exteriorizada por via cervical posterior (Figura 7).

Figura 7 – Posicionamento do cateter na artéria carótida.



Realiza-se sutura dos planos cirúrgicos com uso de fio de seda 2.0 (plano profundo) e fio mononylon 2.0 (plano superficial), mantendo-se a extremidade externa do cateter protegida para a monitorização da pressão arterial.

### 5.2.3.4 Monitorização invasiva da pressão arterial

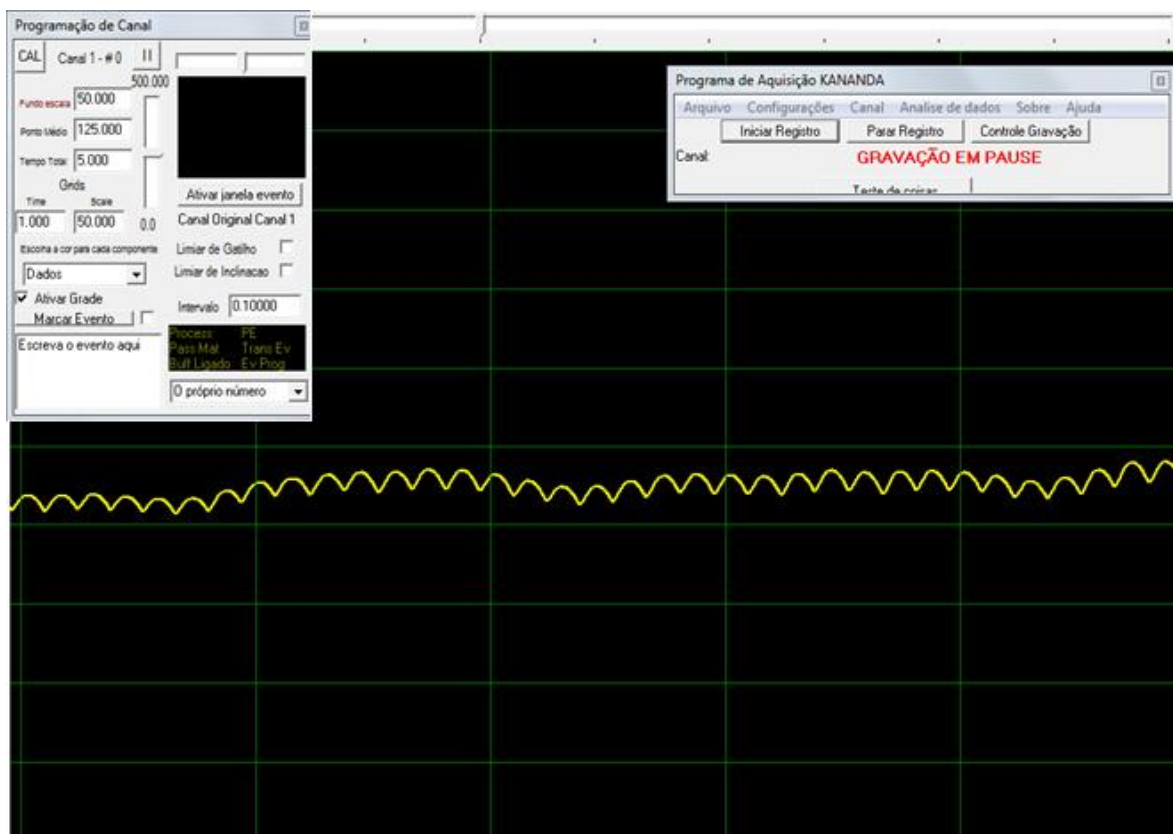
A extremidade externa do cateter (heparinizado 1:40) posicionado na artéria carótida comum é conectada através de uma agulha a um transdutor (Edwards Lifesciences – Transdutor de pressão descartável PX 260), o qual é preenchido com soro fisiológico 0,9% e calibrado através de um esfigmomanômetro, juntamente com uma coluna de água para



equalizar com a pressão atmosférica. O transdutor encontra-se ligado ao equipamento (Kananda®, que consiste de um amplificador e uma placa de aquisição de dados com conversão analógico-digital (WinDaq Acquisition da National Instruments), o qual é conectado através de porta USB a microcomputador. O registro dos dados é feito através do software de aquisição Kananda® em uma frequência de amostragem de 1000Hz. A figura 8 mostra a representação da janela de visualização e aquisição do software Kananda® durante mensuração de pressão arterial invasiva. Os animais são mantidos em monitorização por período médio de dois minutos.

O sistema Kananda® consiste de um mecanismo invasivo de aquisição da pressão arterial, que permite transformar dados analógicos em digitais. Os valores da pressão são registrados em tempo real, armazenados e analisados utilizando o software Kananda®, o qual mensura a pressão arterial em mmHg. Os valores da pressão arterial mensurados durante a monitorização são transferidos para planilha do software Excel®, onde é calculada a pressão arterial média.

Figura 8 – Representação da janela de visualização do software Kananda® durante mensuração da pressão arterial.



#### 5.2.3.5 Infusão de azul de Evans e perfusão do encéfalo

Foi realizada a infusão de 0,5 ml de azul de Evans à 2% na veia da cauda no 21º dia de gestação com uso de agulha de insulina (12,7mm). Após os animais foram sacrificados e perfundidos com paraformaldeído.

#### 5.2.3.6 Preparo da peça anatômica e avaliação anatomopatológica

Após a perfusão com paraformaldeído, realizou-se incisão longitudinal da pele e gálea aponeurótica expondo-se a calota craniana para craniectomia ampla e retirada de todo encéfalo das ratas gestantes (Figura 9).

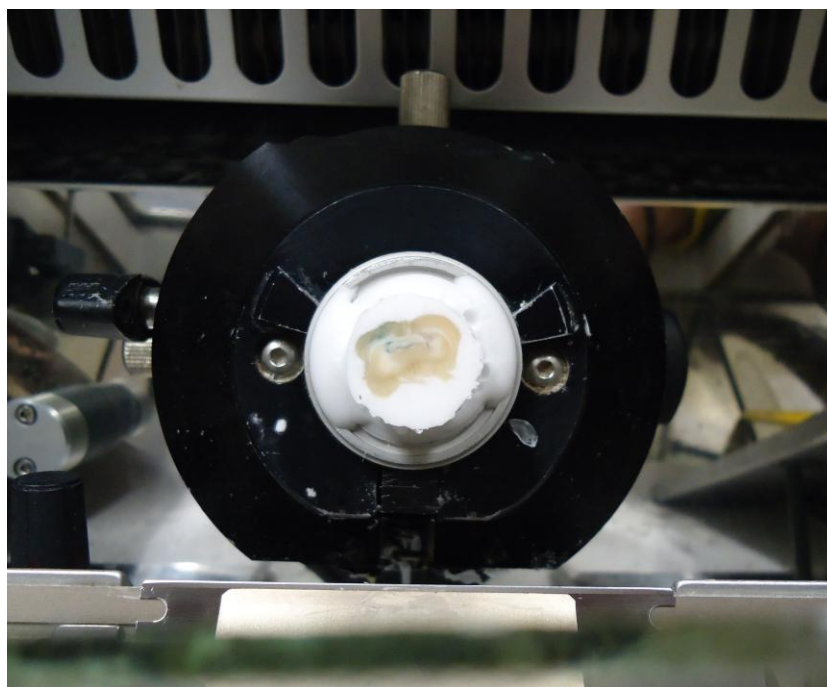
Figura 9 – Extração do encéfalo de animal submetido à RUPP.



No momento da retirada dos encéfalos, os mesmos foram fotografados com máquina digital Sony Cybershot 8,1 Megapixel, congelados e mantidos em temperatura de -6º Celsius. Posteriormente, os encéfalos foram fatiados em criostato com cortes com espessura de 30 micra para posterior avaliação microscópica (Figura 10). Os encéfalos de 18 dos 20 animais foram submetidos a processo de fixação em paraformaldeído 4% e posterior congelação. Os outros dois encéfalos (provenientes de um animal submetido à RUPP e outro não submetido) foram fixados em paraformaldeído 10% tamponado e, após processamento, corados por hematoxilina e eosina (H&E) e por ácido periódico de Schiff (PAS). Esses dois encéfalos

foram desidratados em paraformaldeído 4% e após esses processos foram colocados em parafina para realização de cortes com 30 micra de espessura. A avaliação histológica foi realizada por médica patologista (MFTL), a qual a fez de maneira cega utilizando microscópio Olympus CH-30 com aumentos de 40x, 100x e 400x.

Figura 10 – Realização de cortes em criostato.



#### 5.2.4 Cálculo de tamanho amostral e análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado em cinco animais por grupo esperando-se diferença mínima de 2,5 desvio padrões com alfa de 5% e poder estatístico de 90%. As variáveis quantitativas foram avaliadas por ANOVA seguido de teste de Tukey e as variáveis categóricas com teste exato de Fisher.

### 5.3 RESULTADOS

Avaliando-se os 20 encéfalos retirados (os quais foram divididos em quatro grupos conforme apresentado no item anterior), observamos a presença de alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica com passagem de Azul de Evans além do ambiente intravascular (presença do corante no parênquima cerebral) em dois grupos (Grupo RUPP e Grupo RUPP-MPI). Nesses dois grupos, quatro dos cinco animais apresentavam presença de azul de Evans no parênquima, sendo que em dois encéfalos (um de cada grupo),

apenas um hemisfério apresentava a presença do pigmento. Os resultados dessa análise estão expressos na Tabela 6.

**Tabela 6 – Permeabilidade da barreira hematoencefálica ao azul de Evans avaliada pela presença (sim) ou ausência (não) do corante no hemisfério cerebral; Pressão arterial média (PAM) aferida em mmHg.**

Grupo-Animal	Corante no hemisfério direito	Corante no hemisfério esquerdo	PAM
Gest-1	Não	Não	Não aferida
Gest-2	Não	Não	Não aferida
Gest-3	Não	Não	Não aferida
Gest-4	Não	Não	Não aferida
Gest-5	Não	Não	Não aferida
MP-1	Não	Não	84
MP-2	Não	Não	86
MP-3	Não	Não	84
MP-4	Não	Não	82
MP-5	Não	Não	88
RUPP-1	Sim	Sim	Não aferida
RUPP-2	Sim	Sim	Não aferida
RUPP-3	Sim	Sim	Não aferida
RUPP-4	Não	Não	Não aferida
RUPP-5	Sim	Não	Não aferida
RUPP/MP-1	Sim	Sim	112
RUPP/MP-2	Sim	Sim	110
RUPP/MP-3	Não	Não	110
RUPP/MP-4	Sim	Não	90
RUPP/MP-5	Sim	Sim	96

Nos grupos não submetidos à RUPP i.e grupos MP e Gest não houve coloração do encéfalo e nos grupos submetidos à RUPP (RUPP e RUPP/MP) ocorreu coloração em 8 dos 10 encéfalos; no teste de Qui-quadrado, a diferença foi estatisticamente significativa com  $p\alpha < 0,0001$ .

### 5.3.1 Avaliação Macro e Microscópica dos encéfalos submetidos à RUPP e dos grupos não submetidos à RUPP

#### 5.3.1.1 Avaliação Macroscópica

Ao exame macroscópico as amostras RUPP apresentavam intensa impregnação difusa de pigmento azul especialmente na corticalidade do encéfalo, na maioria dos casos poupando o cerebelo. (Figuras 11 e 12)

Figura 11 – Encéfalo de animal submetido à RUPP e à infusão do azul de Evans. Observa-se intensa impregnação do corante nos hemisférios cerebrais.

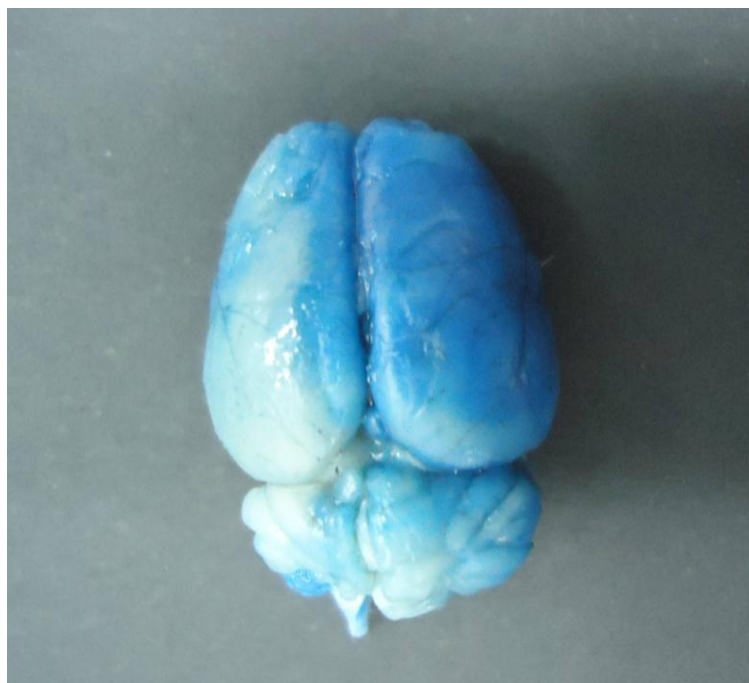
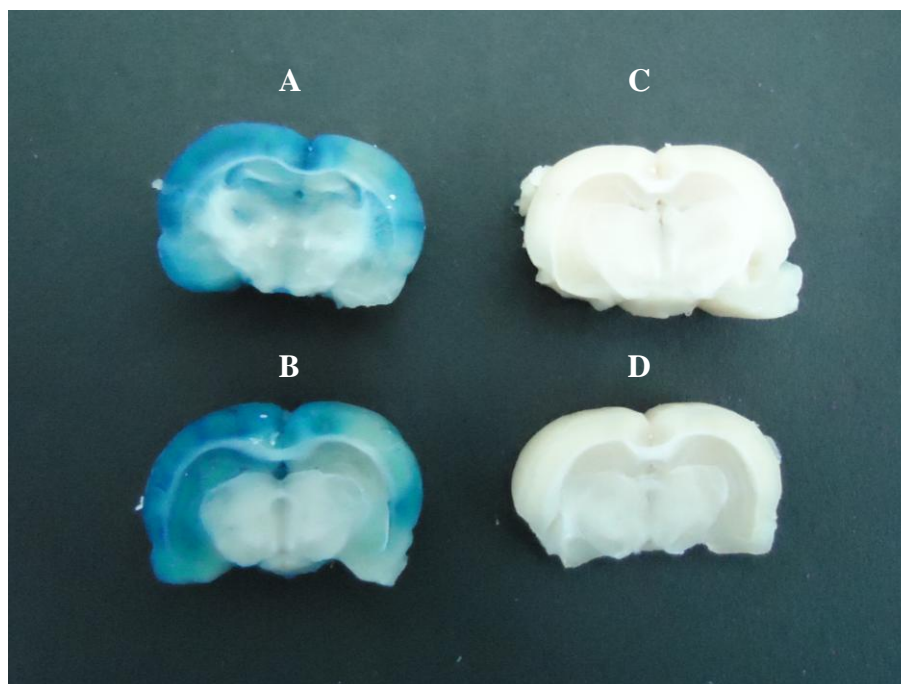


Figura 12 – Encéfalo fatiado de animal submetido à RUPP e a injeção do azul de Evans.



Nos cortes coronais do encéfalo observa-se nas amostras RUPP impregnação de pigmento azul no córtex, de maneira difusa, mais intensa na periferia, sendo que o tronco cerebral e o cerebelo não mostram impregnação (Figura 12). Nas amostras dos animais não submetidos à RUPP não houve evidência de pigmentação do parênquima cerebral pelo azul de Evans. Na Figura 13 comparamos um encéfalo submetido à RUPP corado com azul de Evans e um encéfalo não submetido à RUPP.

Figura 13 – Encéfalo fatiado de animal submetido à RUPP (A e B) e de animal não submetido à RUPP (C e D) e que foram realizadas injeções com azul de Evans.



Avaliando-se os dez animais submetidos à RUPP, em oito houve impregnação pelo azul de Evans em ambos os hemisférios cerebrais, em dois casos apenas o hemisfério cerebral direito apresentou impregnação pelo corante e em dois casos não foi observado tingimento do encéfalo na avaliação macroscópica.

Dentre os dez animais que não foram submetidos à RUPP, em nenhum caso foi visto impregnação por pigmento azul.

#### 5.3.1.2 Avaliação Microscópica

Após avaliação macroscópica, os encéfalos foram submetidos ao processamento habitual de fixação em paraformaldeído 4% e posterior congelação, sendo esse procedimento realizado em 18 dos 20 encéfalos.

As amostras impregnadas de azul de Evans, mantiveram esse padrão mesmo após do processamento histológico completo.

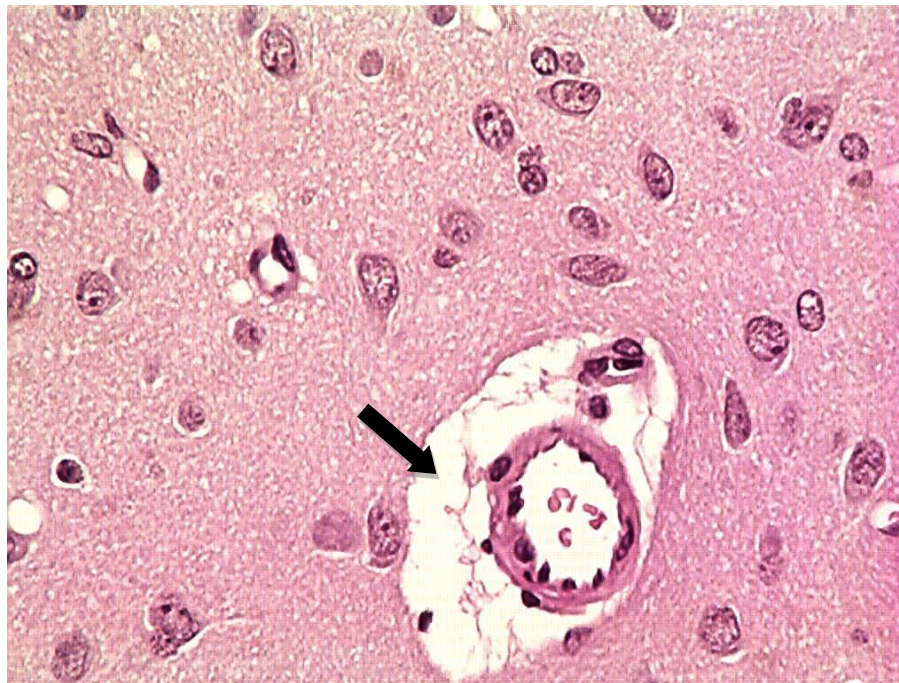
Realizaram-se cortes de 30 micra de espessura nas peças que foram submetidas à congelação.

Dois encéfalos (um submetido à RUPP e outro não submetido) foram corados por hematoxilina e eosina (H&E) e PAS, para verificar se mesmo após o processo de

desidratação, parafinização e coloração ainda era possível visualizá-lo corante no parênquima cerebral.

Foram observadas pequenas diferenças histológicas entre os grupos submetidos ou não submetidos à RUPP. Entre estas alterações descrevemos nas amostras RUPP o constante aumento do espaço perivascular, que parece vazio e não se cora por nenhum corante, o que não ocorre nos encéfalos de animais não submetidos à RUPP (Figura 14). Nesses encéfalos corados por H&E não se observou a presença do azul de Evans.

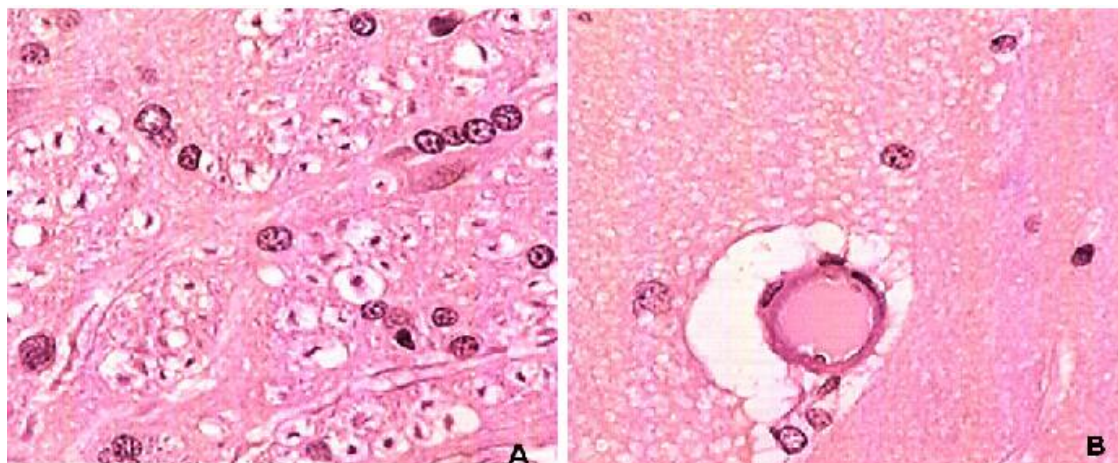
Figura 14 – Corte histológico de encéfalo corado com H&E (aumento de 400x) evidencia aumento do espaço perivascular (seta).



Outra observação microscópica foi a menor densidade celular no grupo submetido à RUPP quando comparado ao grupo não-submetido à RUPP (Figura 15).



Figura 15 – Corte histológico de encéfalo corado com H&E (aumento de 400x): em A em animal sem RUPP e em B em animal submetido à RUPP, evidenciando menor densidade celular em B.



### 5.3.1.3 Avaliação invasiva da pressão arterial

Dois grupos (Grupo MP e Grupo RUPP/MP) foram submetidos à mensuração do nível de pressão arterial média através de cateter posicionado na artéria carótida interna.

A média da pressão arterial média foi de 84,8mmHg (valor máximo: 88mmHg; valor mínimo: 82mmHg) no grupo MP e 103,6mmHg (valor máximo: 112mmHg ;valor mínimo: 90mmHg) no grupo RUPP/MP. Utilizando o Teste de Mann-Whitney, a diferença foi estatisticamente significativa, com  $p = 0,002$ .

Os valores da pressão arterial média são expressos na Tabela 7.

**Tabela 7 – Valores da pressão arterial média.**

	Pressão (mmHg)
MPI-1	84
MPI-2	86
MPI-3	84
MPI-4	82
MPI-5	88
RUPP-MPI-1	112
RUPP-MPI-2	110
RUPP-MPI-3	110
RUPP-MPI-4	90
RUPP-MPI-5	96

## 6 DISCUSSÃO

A real fisiopatogenia do PRES permanece desconhecida. Muitos artigos vêm sendo publicados sobre o assunto, em sua maioria relatos de caso ou pequenas séries de casos, os quais muito pouco contribuem para um melhor entendimento dessa síndrome.

A Síndrome da Vasoconstrição Cerebral Reversível é um diagnóstico diferencial do PRES e caracteriza-se por cefaléia de forte intensidade, podendo também ocorrer distúrbios visuais, crises convulsivas, confusão e déficit neurológicos focal. O padrão-ouro para o diagnóstico é a arteriografia cerebral, a qual evidencia constrição arterial segmentar difusa e deve excluir a presença de aneurisma cerebral. Não existe um critério diagnóstico para essa síndrome e o uso de bloqueadores do canal de cálcio (como a nimodipina) parece ser uma boa alternativa para o tratamento.<sup>5-9</sup>

Poucos trabalhos visaram buscar diferenças entre os desencadeadores dessa síndrome.

Em 2009, Roth e colaboradores avaliaram as diferenças existentes entre pacientes gestantes e não gestantes com PRES. Estudando 21 pacientes, sendo 8 gestantes e 13 não-gestantes, os autores relataram algumas diferenças entre os sintomas reportados pelas pacientes. No grupo de pacientes gestantes, cefaléia foi reportada em 87,5% dos casos e alterações visuais em 75%. Já no grupo de pacientes não gestantes essas queixas ocorreram em 30,% e 46,2% respectivamente. Não ocorreram diferenças entre os níveis de pressão arterial dos grupos.<sup>91</sup>

Em nossa série, cefaléia também foi o sintoma mais freqüente, sendo relatada por 64,3% dos pacientes do grupo de não-gestante e 81,8% das pacientes gestantes. Entre os 18 pacientes que relataram cefaléia, em 15 casos essa apresentava-se como holocraneana. Alteração visual ocorreu em 64,3% das pacientes não-gestantes e em 63.6% das pacientes gestantes, sendo em sua maioria amaurose bilateral ou visão turva.

A ocorrência de cefaléia e alteração visual foi semelhante a da série de Roth e colaboradores no grupo de pacientes gestantes, entretanto na série de Roth ocorreram diferenças na sintomatologia quando comparados os grupos de gestantes ou não gestantes. O fato dos desencadeadores do PRES em pacientes não gestantes serem diferentes nos dois estudos pode ser a causa que levou a tal diferença.<sup>91</sup>

Alterações do nível de consciência foram identificadas em 50% dos pacientes não-gestantes e em 18,1% das pacientes gestantes. As crises convulsivas foram mais freqüentes em pacientes não-gestantes (64,3%) quando comparado com a ocorrência em pacientes gestantes (36,4%). Avaliando os pacientes que apresentaram crises convulsivas quanto ao tipo

de crise com base em dados da anamnese, dentre os 13 pacientes avaliados, sete apresentaram crise convulsivas tônico-clônicas generalizadas. No entanto, nenhuma das manifestações clínicas apresentou significância estatística entre os dois grupos (gestantes e não gestantes). As crises convulsivas provavelmente têm origem multifatorial incluindo a toxemia gravídica, os distúrbios hidroeletrólíticos, a hipertensão arterial, o transtorno vasomotor, acompanhados das modificações bioelétricas do encéfalo.

Em 2011, Kastrup e colaboradores realizaram revisão de prontuários de 49 casos de PRES, encontrando 38 pacientes com crises convulsivas, o que corresponde a 77,5% dos casos, sendo esses valores próximos aos descritos no nosso trabalho e na primeira descrição dessa síndrome e menores que os descritos por Ni e colaboradores.<sup>1,92-93</sup>

No estudo retrospectivo realizado em Pequim, as apresentações clínicas mais comuns em pacientes com PRES incluíram crises convulsivas (91,7%), cefaléia (83,3%), distúrbios visuais (62,5%) e encefalopatia (29,2%). As comorbidades mais freqüentes foram lúpus eritematoso sistêmico (29,2%), doença renal (20,8%), eclâmpsia (20,8%), estenose da artéria renal (12,5%), arterite de Takayasu (4,2%), síndrome de Sheehan (4,2%), púrpura alérgica (4,2%) e porfiria aguda intermitente (4,2%). Elevação aguda da pressão arterial foi encontrada em 22 pacientes (91,7%). Dez pacientes (41,7%) estavam em uso de corticoesteróides ou imunossupressores, três (12,5%) apresentaram insuficiência renal aguda antes dos sintomas. As características dos exames de neuroimagem incluíram achados atípicos em alguns pacientes: edema envolvendo lobo frontal (54,2%), gânglios da base (4,2%) e córtex (8,3%). A maior incidência de crises convulsivas no estudo realizado em Pequim, talvez deva-se a inclusão de muitos casos que não apresentaram reversibilidade dos achados de neuroimagem ou a alguns aspectos raciais relacionado a população estudada.<sup>93</sup> Em nossa série houve um predomínio de pacientes caucasianos (92%).

Outra possibilidade para as variações encontradas no estudo realizado por Ni e colaboradores seria que a população estuda nesse artigo possui características genéticas diferentes dos pacientes dos demais estudos. Variações na incidência de hipertensão arterial entre populações geneticamente distintas já foram reportadas, sendo que a população chinesa e japonesa apresenta níveis pressóricos menores que os da ocidental. Diferenças raciais na incidência de pré-eclâmpsia também já foram descritas, sendo essas mais comuns em caucasianos.<sup>94-96</sup>

Entre os 25 casos que avaliamos, todos através de ressonância magnética de encéfalo, as topografias mais comumente acometidas foram o lobo occipital em 23 casos (92%) e o lobo parietal em 15 casos (60%). Não ocorreu acometimento da circulação do sistema

vértebro-basilar em apenas dois casos, ambos relacionados a distúrbios ligados a gestação. Em dois casos com alteração occipital, ocorreu além do acometimento da substância branca comprometimento cortical.

Na primeira série de casos, descrita por Hinchey e colaboradores em 1996, apenas um dos 15 casos descritos não apresentava acometimento do sistema vértebro-basilar.<sup>1</sup> Fugate e colaboradores, encontraram acometimento da circulação posterior em 94% dos casos avaliados.<sup>62</sup> Nos 17 casos descritos no artigo de Kastrup e colaboradores sempre houve envolvimento da circulação posterior.<sup>92</sup>

No presente estudo, encontramos níveis mais elevados de pressão arterial e creatinina nos pacientes não gestantes.

Roth e Febert em 2009, não encontraram diferenças entre as pacientes gestantes e não gestantes quanto ao nível de pressão arterial. Nesse estudo os pacientes foram subdivididos em pequenos grupos conforme o limite de pressão arterial de acordo com a classificação internacional de hipertensão arterial.<sup>97</sup> O fato de não encontrar diferenças nesse estudo muito possivelmente deve-se ao baixo número de paciente que cada grupo continha, o qual oscilava de dois a cinco indivíduos.<sup>91</sup>

Liman e colaboradores em 2011, em uma série de 96 casos, encontraram diferenças na pressão arterial média ao comparar os diferentes desencadeadores do PRES. O valor da pressão arterial média foi de 131 mmHg em casos de infecção, 119 mmHg em casos de eclampsia, 123 mmHg para transtornos autoimunes, 110 mmHg para pacientes que estavam em quimioterapia e 106 mmHg para casos de imunossupressão.<sup>98</sup>

A abordagem tentando diferenciar se os diferentes desencadeadores do PRES apresentam o mesmo comportamento (com sintomatologia semelhante, topografia da lesão em mesma localização) é muito pouco explorada na literatura e faltam dados que nos auxiliem nessa avaliação.<sup>91,98</sup> A raridade da síndrome e talvez o fato dela ser pouco diagnosticada pelo desconhecimento dos médicos são potenciais dificuldades de realizar grandes estudos que visem essa distinção.

Em revisão de 53 casos de PRES, Liman e colaboradores encontraram resolução completa (reversibilidade total dos achados de neuroimagem) em 58% e resolução quase completa em 26% dos casos.<sup>98</sup> Ni e colaboradores em 2010, mostraram a presença de lesões irreversíveis em 16,7% dos pacientes avaliados.<sup>93</sup> Em nosso trabalho, todos os casos apresentaram reversibilidade das alterações de exames de neuroimagem, conforme o conceito estabelecido inicialmente por Hinchey e colaboradores para o PRES.<sup>1</sup> Os estudos realizados com casos de PRES irreversíveis podem estar incluindo outras síndromes como encefalopatia

hipertensiva ou quadros isquêmicos encefálicos vistos através de lesões estruturais definitivas na ressonância magnética.<sup>99</sup>

Alguns trabalhos mostram mecanismos similares entre a encefalopatia hipertensiva, a eclampsia e o PRES uma vez que esses compartilham características clínicas bastante semelhantes.<sup>37-40</sup> Entretanto, embora tenham esse comportamento clínico similar, a apresentação em exames de neuroimagem com padrão bem estabelecido e a reversibilidade nos mostram que o PRES trata-se de um distúrbio diferente dos demais, provavelmente com mecanismos fisiopatogênicos distintos.<sup>1,34,91</sup>

Entre os 25 pacientes avaliados nesse trabalho com idade média de 27,8 anos, apenas quatro eram homens. Esse fato, também é visto nos principais estudos já realizados sobre PRES; e mesmo excluindo os pacientes com causas relacionadas à gestação e doenças autoimunes (as quais têm maior prevalência no sexo feminino) ainda vemos esse perfil demográfico.<sup>1,34</sup> Não existe na literatura revisada uma explicação para esse comportamento do PRES mas é possível que o papel de transtornos autoimunes possa ter importância visto o maior acometimento de mulheres.<sup>62</sup>

Em função desse predomínio em mulheres, a relação com fatores hormonais é uma das situações que merece destaque para um melhor entendimento dessa preferência. As variações no padrão hormonal já foram reportadas como responsáveis por alterações no metabolismo de lipídeos e na pressão arterial. Mulheres com ciclo menstrual mais prolongado possuem nível de pressão arterial mais elevado e com menores variações de valores.<sup>91,100,101</sup>

Não existem na literatura até o presente momento modelos experimentais que possibilitem produzir em animais alterações fisiopatológicas no encéfalo semelhante aquelas encontradas no PRES. A escolha por trabalharmos com um modelo de pré-eclampsia foi feita em função da causa mais freqüente em nossa série de casos ser relacionada a situações que envolvem gestação.

Assim, a partir de técnica cirúrgica em ratas *Wistar* gestantes que provoca no animal um quadro de alteração da pressão arterial semelhante ao da pré-eclampsia, conseguimos induzir aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica com extravasamento do complexo corante (azul de Evans)-albumina para o espaço extracelular dos hemisférios cerebrais compatível com as alterações (edema cerebral) encontradas na neuroimagem de pacientes com PRES (hipersinal em janelas T2 em exames de ressonância magnética sugestivos de edema vasogênico).

As alterações encontradas no encéfalo, no modelo experimental de RUPP, decorrentes da quebra da barreira hematoencefálica foram confirmadas macro e microscopicamente com a identificação do corante azul de Evans no córtex cerebral e substância branca subjacente.

Um aspecto interessante é a observação que a alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica não parece manter relação com o nível pressórico uma vez que alguns animais com valores de pressão arterial média superior aos outros não apresentaram aumento da permeabilidade vascular encefálica ao azul de Evans.

A avaliação histológica dos encéfalos estudados nos permitiu verificar que o pigmento azul de Evans foi encontrado apenas em animais submetidos ao modelo de RUPP.

O pigmento azul não foi identificado quando os encéfalos foram submetidos ao processo de coloração (H&E). Talvez por fraca expressão em cortes muito finos e pela sobreposição de corantes; mesmo se utilizando uma coloração de PAS, que utiliza menos azul como base, o pigmento não foi observado.

Algumas alterações podem ser registradas: nas amostras RUPP existe um constante espaço perivascular ampliado, que parece vazio e não se cora por nenhum corante, que pode corresponder a edema perivascular ou poderia ser o local onde o pigmento se acumula.

No grupo não submetido à RUPP observa-se uma densidade celular maior, quando comparado ao grupo submetido à RUPP. É possível que possa representar que as células na amostra RUPP estejam mais espaçadas por edema intersticial. Este fato tem sido descrito em exames histológicos em modelos experimentais e em pacientes com edema cerebral devido à elevação aguda da pressão arterial e a tumores cerebrais.<sup>102,103</sup>

A limitação do modelo proposto para simular PRES é que não demonstramos a reversibilidade do edema cerebral. Uma possibilidade de tentarmos verificar tal reversibilidade seria através da realização do estudo anatomopatológico em um período mais distante da realização da RUPP (uma semana após o parto seria uma opção). No entanto, essa possibilidade poderia nos gerar um fator de confusão uma vez que nem todos os animais submetidos à RUPP apresentaram edema cerebral. Acreditamos que a verificação da reversibilidade do edema cerebral possa ser constatada no futuro com o auxílio de exames de neuroimagem.

A reversibilidade do aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica é vista em poucas situações clínicas. Quando ocorrem lesões orgânicas, como em processos expansivos, infecciosos e vasculares, a permeabilidade da barreira hematoencefálica permanece persistentemente aumentada. Nesses casos, existe uma alteração do substrato

anatômico da barreira hematoencefálica que inclui um sinergismo funcional entre vários elementos teciduais.<sup>104</sup>

A reversibilidade transitória da permeabilidade da barreira hematoencefálica foi vista em estudos experimentais prévios induzindo crises convulsivas em ratos, sugerindo modificações funcionais na permeabilidade da barreira hematoencefálica. Assim, alterações eletrofisiológicas determinadas pelas crises convulsivas poderiam explicar as modificações na seletividade da barreira hematoencefálica aos corantes.<sup>104</sup>

A participação do tecido glial na permeabilidade da barreira hemoatoencefálica foi estudada em modelos experimentais. Estudos demonstram que a astroglia perivascular pode afetar diretamente as propriedades da barreira hematoencefálica do endotélio, modificando sua permeabilidade.<sup>105-106</sup>

Estudos demonstram que o conceito da quebra da autorregulação é um evento importante na patogenia das encefalopatias. O limite máximo da autorregulação cerebral é mais elevado em hipertensos crônicos, o que dificulta o surgimento de alterações da permeabilidade capilar nesses pacientes e torna mais fácil o surgimento de alterações em grandes variações de pressão em indivíduos previamente normotensos, como visto na pré-eclampsia e possivelmente no PRES.<sup>43,45</sup>

A relação entre pressão arterial, a autorregulação cerebral e permeabilidade da barreira hematoencefálica parecem ser os mecanismos envolvidos direta ou indiretamente na fisiopatogenia do PRES. Tais fatores mantêm uma relação entre eles e que varia de indivíduo para indivíduo; entretanto, poucos dados são conclusivos para um melhor entendimento dessa interação funcional.<sup>43,45</sup>

Alguns autores discutem que para a ocorrência de alterações na autorregulação da circulação posterior é necessário que exista uma lesão estrutural na fossa posterior.<sup>107-108</sup>

O comprometimento da circulação vértebro-basilar, com a perda da autorregulação e alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica nessa topografia poderia estar relacionado a lesões na área postrema. A área postrema, localizada no limite inferior do IV ventrículo e sem a ação da barreira hematoencefálica, parece estar relacionada a funções autonômicas, variações do equilíbrio hidroeletrolítico, regulação cardiovascular assim como com indução de vômito. Estudos experimentais confirmam a importância da área postrema sobre alterações na curva de autorregulação.<sup>44,107-111</sup>

O estudo *in vivo* das alterações reversíveis da barreira hematoencefálica é uma perspectiva imediata para o melhor entendimento da fisiopatologia do PRES. A possibilidade

de identificar e seguir a evolução dessas alterações neurovasculares do encéfalo talvez possa ser obtida com modernos métodos de neuroimagem.



## 7 CONCLUSÕES

Após a avaliação dos 25 pacientes com PRES descritos nos resultados do presente estudo, verificamos:

1. Que entre as manifestações clínicas a mais comum foi a cefaléia e que o achado mais comum nos exames de neuroimagem foi o acometimento do lobo occipital
2. A avaliação dos casos de pacientes com PRES descritos nos permitiu verificar que as manifestações clínicas e os achados dos exames de neuroimagem foram bastante semelhantes entre as gestantes e não gestantes.
3. Verificamos um maior nível de creatinina e maior valor de pressão arterial nos pacientes não-gestantes.

Quanto ao modelo experimental de PRES:

O modelo de eclampsia baseado na redução da pressão de perfusão uterina (RUPP) mostrou-se adequado para o estudo do PRES por determinar:

1. Aumento da pressão arterial média em ratas grávidas
2. Identificação no RUPP de aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica com extravasamento do complexo corante-albumina predominantemente para o espaço extracelular do córtex cerebral,
3. Aumento dos espaços perivasculares provavelmente relacionados ao extravasamento do complexo corante-albumina e ao edema vasogênico.

Finalmente, as observações clínicas e imagenológicas dos nossos pacientes portadores da síndrome da encefalopatia reversível posterior ao serem translacionadas para o laboratório permitiram o estabelecimento de um modelo experimental para estudo do PRES.

A real fisiopatogenia do PRES permanece desconhecida mas acreditamos que o modelo proposto estabelece novas perspectivas para futuras pesquisas que serão de fundamental importância para um melhor entendimento de tal entidade.

## 8 PERSPECTIVAS

Com o término desse trabalho, novas perspectivas se abrem para pesquisas futuras utilizando o modelo experimental proposto. Mantendo a mesma linha de pesquisa, uma possibilidade bastante interessante seria avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica com o uso de exames de neuroimagem que avaliem a perfusão cerebral (micro SPECT-CT) ou o metabolismo tecidual (micro PET-CT). O emprego de técnicas de neuroimagem estrutural e a avaliação da barreira hematoencefálica utilizando Fluor-2-deoxiglicose (FDG) como marcador (microPET-CT) podem auxiliar na avaliação da dinâmica da reversibilidade dos achados de neuroimagem.

O uso de SPECT-CT com tecnécio para avaliação da perfusão cerebral pode ser outra possibilidade para trabalhos futuros, com a tentativa de quantificar e avaliar as alterações da perfusão cerebral e sua reversibilidade.

Através de um melhor entendimento da reversibilidade da síndrome, baseado no conhecimento gerado por exames de neuroimagem, poderá ser utilizado em nosso modelo experimental fármacos com o intuito de facilitar a reversibilidade do edema, fazendo com o que o mesmo tenha a menor duração possível, ou objetivando a prevenção do PRES.

Quanto às perspectivas de estudos clínicos, pretendemos comparar as características clínico-imaginológicas de pacientes com PRES distribuídos em 2 grupos: pacientes hipertensos crônicos e pacientes normotensos; e correlacionar a extensão da lesão com os níveis pressóricos.

**REFERÊNCIAS**

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494-500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(7):1199-206.
3. Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology*. 1988;30(1):59-64.
4. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke*. 1984; 15(3):413-6.
5. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med*. 2007; 146(1):34-44.
6. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke*. 1988; 19(9):1159-1170.
7. Dodick DW, Brown RD Jr., Britton JW, Huston J. 3rd. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multifocal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia*. 1999; 19(2):118-123.
8. Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol*. 1993; 20(12):2046-2050.
9. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, Dubuis PY. Postpartum cerebral angiopathy: reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *Eur Neurol*. 1989; 29(2):102-105.
10. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology*. 2000;217(2):371-6.
11. Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, Guerrini P. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology*. 1985;27(4):313-7.
12. Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, Azar-Kia B, Gianopoulos J, Zarandy S. Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9(3):497-501.
13. Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus*. 2007;16(6):436-43.
14. Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B. Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):576-9.

15. Baizabal-Carvallo JF, Barragán-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estañol B, Cantú-Brito C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(4):359-63.
16. Dilek NO, Gulay K, Emel U, Forta H. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *Neurol India.* 2009;57(4):497-9.
17. 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):924-30.
18. Hourani R, Abboud M, Hourani M, Khalifeh H, Muwakkit S. L-asparaginase-induced posterior reversible encephalopathy syndrome during acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Neuropediatrics.* 2008;39(1):46-50.
19. Marrone LCP, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol.* 2011;4(1): 82-7.
20. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(10):2179-90.
21. Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(11):1921-9.
22. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care.* 2006;4(2):133-6.
23. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging.* 2004;14(2):89-96.
24. Donmez FY, Basaran C, Kayahan Ulu EM, Yildirim M, Coskun M. MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome in 33 patients. *J Neuroimaging.* 2010;20(1):22-8.
25. Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, Lin L, Andrews DF. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21(6): 872-80.
26. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1901-14.
27. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;165(3):627-31.

28. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998; 51(5):1369-76.
29. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23 (6):1038-48.
30. Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1068-70.
31. Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2001;219(3):756-65.
32. Provenzale JM, Petrella JR, Cruz LC Jr, Wong JC, Engelter S, Barboriak DP. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1455-61.
33. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*. 1997;28(5): 1082-5.
34. Robertson DM, Dinsdale HB, Ayashi T, Tu J. Cerebral lesions in adrenal regeneration hypertension. *Am J Pathol*. 1970;59(1):115-32.
35. Dinsdale HB, Robertson DM, Chiang TY, Mukherjee SK. Hypertensive cerebral microinfarction and cerebrovascular reactivity. *Eur Neurol*. 1971-1972;6(1):29-33.
36. Dinsdale HB, Robertson DM, Haas RA. Cerebral blood flow in acute hypertension. *Arch Neurol*. 1974;31(2):80-7.
37. Johansson BB. The blood-brain barrier and cerebral blood flow in acute hypertension. *Acta Med Scand Suppl*. 1983;678:107-12.
38. Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC, Lipshitz J, Anderson GD, Shier RW, et al. The late postpartum eclampsia controversy. *Obstet Gynecol*. 1980;55(1):74-8.
39. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(4 Pt 1):935-41.
40. Donaldson JO. Invited review: the brain in eclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 1994;13(2):115-33.
41. Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1978;27:1-111.
42. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol*. 2011;31(2):202-15.

43. Strandgard S, Sengunpta D, Mackenzie ET. The lower and upper limits for autoregulation of cerebral blood flow. In: Laghfit TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H, editors. *Cerebral circulation & metabolism*. Berlin: Springer; 1975. p.3-6. (6<sup>th</sup> International Symposium on Cerebral Blood Flow. Philadelphia, 1973).
44. Costa JC. Fisiologia da circulação cerebral. *Rev AMRIGS*. 1977;21 (2):17-25.
45. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Johansson B, Linder LE, Nilsson NJ. Acute arterial hypertension and blood-brain barrier: An experimental study in dogs. In Laghfit TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H. *Cerebral Circulation and Metabolism*. Berlin: Springer-Verlag; 1975.
46. Marrone ACH. Vascularização arterial encefálica: aspectos da circulação colateral e inervação. *Rev AMRIGS*. 1977;21(2):71-4.
47. Lazorthes G, Gouaze A, Salamon G. *Vascularization et circulation de l'encéphale*. Paris: Masson; 1976.
48. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992;326(14):927-32.
49. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ*. 1997;157(6):715-25.
50. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 52(5):805-6.
51. Waldron RL 2nd, Abbott DC, Vellody D. Computed tomography in preeclampsia-eclampsia syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1985;6(3):442-3.
52. Raroque HG Jr, Orrison WW, Rosenberg GA. Neurologic involvement in toxemia of pregnancy: reversible MRI lesions. *Neurology*. 1990;40(1):167-9.
53. Cunningham FG, Gant NF, Cox SM, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams obstetrics: textbook and study guide*. 21<sup>st</sup>.ed. New York: McGraw Hill; 2001.
54. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179 (5):1359-75.
55. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):1049-55.
56. Delefosse D, Samain E, Helias A, Regimbeau JM, Deval B, Farah E, et al. Late onset of cortical blindness in a patient with severe preeclampsia related to retained placental fragments. *Anesthesiology*. 2003;98(1):261-3.
57. Lacout A, Guidoux C, Carlier RY. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuro-malaria. *Indian J Radiol Imaging*. 2010;20(3):198-201.
58. Kur JK, Esdaile JM. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an underrecognized manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2178-83.

59. Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):396-402.
60. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(5):534-7.
61. Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol.* 2005;252(2):230-1.
62. 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):427-32.
63. Strand V. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(2):389-406.
64. Smolen JS. Therapy of systemic lupus erythematosus: a look into the future. *Arthritis Res.* 2002;4(Suppl 3):s25-30.
65. Gescuk BD, Davis JC Jr. Novel therapeutic agents for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(5):515-21.
66. Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK. Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders--report of three cases. *Radiology.* 2000;214(3):711-6.
67. Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):152-9.
68. Sánchez-Carpintero R, Narbona J, López de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesúmaga L. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):145-8.
69. Pihko H, Tyni T, Virkola K, Valanne L, Sainio K, Hovi L, et al. Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1993;123(5):718-24.
70. Kishi Y, Miyakoshi S, Kami M, Ikeda M, Katayama Y, Murashige N, et al; Tokyo Stem Cell Transplantation Consortium. Early central nervous system complications after reduced-intensity stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004;10(8): 561-8.
71. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralt SA, Hosing C, Ippoliti C, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003;122(1):128-34.

72. Zimmer WE, Hourihane JM, Wang HZ, Schriber JR. The effect of human leukocyte antigen disparity on cyclosporine neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(4):601-10.
73. Kanekiyo T, Hara J, Matsuda-Hashii Y, Fujisaki H, Tokimasa S, Sawada A, et al. Tacrolimus-related encephalopathy following allogeneic stem cell transplantation in children. *Int J Hematol*. 2005;81(3):264-8.
74. Ellenhorn JD, Woodle ES, Ghobreal I, Thistlethwaite JR, Bluestone JA. Activation of human T cells in vivo following treatment of transplant recipients with OKT3. *Transplantation*. 1990;50(4):608-12.
75. Graham RM. Cyclosporine: mechanisms of action and toxicity. *Cleve Clin J Med*. 1994;61(4):308-13.
76. Foxwell BM, Woerly G, Ryffel B. Inhibition of interleukin 4 receptor expression on human lymphoid cells by cyclosporin. *Eur J Immunol*. 1990;20(5):1185-8.
77. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1256-65.
78. Jordan ML, Shapiro R, Vivas CA, Scantlebury VP, Rhandhawa P, Carrieri G, et al. FK506 "rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation*. 1994;57(6):860-5.
79. Kaczmarek I, Groetzner J, Meiser B, Mueller M, Landwehr P, Ueberfuhr P, et al. Impairment of the blood-brain barrier can result in tacrolimus-induced reversible leucoencephalopathy following heart transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(5):469-72.
80. Alexander BT, Kassab SE, Miller MT, Abram SR, Reckelhoff JF, Bennett WA, et al. Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension*. 2001;37(4):1191-5.
81. Crews JK, Herrington JN, Granger JP, Khalil RA. Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):367-72.
82. Walsh SK, English FA, Johns EJ, Kenny LC. Plasma-mediated vascular dysfunction in the reduced uterine perfusion pressure model of preeclampsia: a microvascular characterization. *Hypertension*. 2009;54(2):345-51.
83. Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res*. 2008; 1234:198-205.
84. Suzuki R, Nitsch C, Fujiwara K, Klatzo I. Regional changes in cerebral blood flow and blood-brain barrier permeability during epileptiform seizures and in acute hypertension in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4(1):96-102.



85. Linderkamp O, Mader T, Butenandt O, Riegel KP. Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans blue method. *Eur J Pediatr.* 1977;125(2):135-41.
86. Woods KL, Smith JL, Graham DY. Intra-gastric accumulation of Evan's blue as a method for assessing aspirin-induced acute gastric mucosal injury in humans. *Dig Dis Sci.* 1988;33(7):769-73.
87. Freedman FB, Johnson JA. Equilibrium and kinetic properties of the Evans blue-albumin system. *Am J Physiol.* 1969;216(3):675-81.
88. LeVeen HH, Fishman WH. Combination of Evans blue with plasma protein; its significance in capillary permeability studies, blood dye disappearance curves, and its use as a protein tag. *Am J Physiol.* 1947;151(1):26-33.
89. Rawson RA. The binding of T-1824 and structurally related diazo dyes by the plasma proteins. *Am J Physiol.* 1943;138(5):708-17.
90. Steele RH, Wilhelm DL. The inflammatory reaction in chemical injury. I. Increased vascular permeability and erythema induced by various chemicals. *Br J Exp Pathol.* 1966;47(6):612-23.
91. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol.* 2009;62(3):142-8.
92. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalography findings and seizure patterns. *Journal of neurology* 2011; [Epub ahead of print].
93. Ni J, Zhou LX, Hao HL, Liu Q, Yao M, Li ML, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: a retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging.* 2011;21(3):219-24.
94. Dwivedi G, Beevers DG. Hypertension in ethnic groups: epidemiological and clinical perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(8):955-63.
95. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376; 112–23.
96. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):324.e1-5.
97. Chobanian AV (Chair). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services, 2004.
98. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol.* 2011 Jun 30. [Epub ahead of print]

99. Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy. Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol.* 1988;45(10):1078-83.
100. Matthews KA, Santoro N, Lasley B, Chang Y, Crawford S, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors in Women Approaching Menopause to Menstrual Cycle Characteristics and Reproductive Hormones in the Follicular and Luteal Phases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1789–1795.
101. Shelley JM, Green A, Smith AMA, Dudley E, Dennerstein L, et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol.* 1998; 8:39–45.
102. Roy S, Sarkar C. Ultrastructural study of micro-blood vessels in human brain tumors and peritumoral tissue. *J Neurooncol.* 1989;7(3):283-92.
103. Abumiya T, Masuda J, Kawai J, Suzuki T, Ogata J. Heterogeneity in the appearance and distribution of macrophage subsets and their possible involvement in hypertensive vascular lesions in rats. *Lab Invest.* 1996;75(2):125-36.
104. Costa JC. Influencia de Eletroconvulsões sobre a permeabilidade da barreira sangüe-cérebro ao azul Tripán. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1972; 30:1-7.
105. Risau W. Induction of blood-brain barrier endothelial cell differentiation. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;633:405-19. (Abbott NJ, editor. *Glial-Neuronal interaction.* New York: Annals of the New York Academy of Sciences; 1991).
106. Brightman M. Implication of astroglia in the blood-brain barrier. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;633:343-7. (Abbott NJ, editor. *Glial-Neuronal interaction.* New York: Annals of the New York Academy of Sciences; 1991).
107. Wislocki GB, Putnam TJ. Note on the anatomy of the area postremae. *Anat. Rec.* 1920; 19:281.
108. Heimer L. *The Human Brain and Spinal Cord – Functional Neuroanatomy and Dissection Guide.* New York. Springer-Verlag. 1994.
109. Dimattio J, Hochwald GM, Malhan C. The effects of the hydrocephalic process on cerebral blood flow in the cat. In Langfitt TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H. *cerebral circulation & metabolism.* Springer-Verlag. Berlin, 1975.p 223-227.
110. Walberg F, Ottersen OP. Neuroactive amino acids in the area postrema. An immunocytochemical investigation in rat with some observations in cat and monkey (*Macaca fascicularis*). *Anat Embryol (Berl).* 1992;185(6):529-45.
111. Jones BV, Egelhoff JC, Patterson RJ. Hypertensive encephalopathy in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(1):101-6.
112. Kwong YL, Yu YL, Lam KS, Woo E, Ma JT, Huang CY. CT appearance in hypertensive encephalopathy. *Neuroradiology.* 1987; 29(2):215.

113. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(2):379-83.
114. Weingarten KL, Zimmerman RD, Pinto RS, Whelan MA. Computed tomographic changes of hypertensive encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1985;6(3):395-8.

**ANEXO A –Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP-PUCRS).**



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-852/11

Porto Alegre, 23 de maio de 2011.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05388 intitulado **“Desenvolvimento de um modelo experimental e avaliação clínico radiológica de pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa  
HSL  
Nesta Universidade

**PUCRS**

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000  
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

**ANEXO B – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Uso de Animais da PUCRS (CEUA-PUCRS).**



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Ofício 090/11 – CEUA

Porto Alegre, 21 de julho de 2011.

Senhor Pesquisador:

A Comissão de Ética no Uso de Animais da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa, registro CEUA 11/00222 intitulado: **“Desenvolvimento de um modelo experimental e avaliação clínico radiológica de pacientes com síndrome da encefalopatia reversível posterior”**.

Sua investigação está autorizada a partir da presente data.

Atenciosamente,



Prof. Dra. Anamaria Gonçalves Feijó  
Coordenadora da CEUA/PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa  
Nesta Universidade

PUCRS

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 – Prédio 60, sala 314  
CEP: 90610-000  
Fone/Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [ceua@pucrs.br](mailto:ceua@pucrs.br)

## ANEXO C – Artigo publicado no Case Reports in Oncology.

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 License ([www.karger.com/OA-license](http://www.karger.com/OA-license)), applicable to the online version of the article only. Distribution for non-commercial purposes only.

## Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone<sup>a, b, d</sup> Bianca Fontana Marrone<sup>e</sup>  
Julia de la Puerta Raya<sup>d</sup> Giovanni Gadonski<sup>b, d</sup>  
Jaderson Costa da Costa<sup>a, c, d</sup>

<sup>a</sup>Instituto do Cérebro, <sup>b</sup>Hospital São Lucas, and <sup>c</sup>Department of Neurology, Faculdade de Medicina, all at <sup>d</sup>Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, and <sup>e</sup>Department of Oncology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

### Key Words

Posterior reversible encephalopathy syndrome · Gemcitabine · Chemotherapy

### Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinicoradiologic entity that may present with headaches, altered mental status, seizures and visual loss as well as specific neuroimaging findings. We report a case of a 74-year-old woman receiving adjuvant gemcitabine chemotherapy as monotherapy for a stage IIa pancreatic adenocarcinoma, who developed posterior reversible encephalopathy syndrome.

### Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the posterior occipital and parietal lobes of the brain [1–6].

The pathophysiology of PRES remains unclear. Two pathophysiologic mechanisms have been proposed regarding cerebral autoregulation: cerebral vasospasm, which results in cytotoxic edema [7, 8], and vasodilatation, which results in vasogenic edema [3, 9, 10]. The latter is more favored by most experimental and clinical data [11–15]. The pathophysiology of PRES also implicates endothelial dysfunctions, such as preeclampsia or cytotoxic therapies, especially in cases without severe hypertension [1, 16, 17].

Luiz Carlos Porcello Marrone

Instituto do Cérebro, Hospital São Lucas  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Avenida Ipiranga 6690, Jardim Botânico, Porto Alegre, RS 90160-090 (Brazil)  
Tel. +55 51 9682 8472, E-Mail lcpmarrone@gmail.com

Numerous factors can trigger this syndrome, the most common being acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy [1]. Other possible etiologies are eclampsia [7, 18–21], lupus [22, 23], transplantation [24], neoplasia and chemotherapy treatment [25], systemic infections [26], and acute or chronic renal disease [27, 28].

Gemcitabine has been associated with PRES; nevertheless, the contributory effects of other drugs administered simultaneously with or previously to gemcitabine are not well clarified [29]. The purpose of this report is to present a case treated with gemcitabine as monotherapy.

### Case Report

A 74-year-old woman was diagnosed with pancreatic cancer without evidence of metastasis. She underwent pancreaticoduodenectomy, which revealed no regional lymph node metastases or microscopic residual disease (T3 N0 M0). After 4 weeks, the patient was started on her first course of adjuvant treatment with gemcitabine (1,000 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle). Her ECOG performance status was 1.

One day after the beginning of the third chemotherapy cycle, the patient developed severe headache. After a few hours, she experienced a tonic-clonic seizure and visual blurring. At that time, her blood pressure was 170/90 mm Hg and her creatinine level was 1.4 mg/dl (2 months before, it was 1.0 mg/dl). A head computed tomography was obtained, which showed mild focal hypodensity in both occipital lobes without any evidence of brain metastasis. In addition, a brain magnetic resonance imaging (MRI; T2 and fluid-attenuated inversion recovery image sequences) was performed, which revealed a subcortical T2 hyperintensity without enhancement, apparent on both the occipital and temporal lobes ([fig. 1](#)).

The patient was treated with phenytoin and had no further seizures. After 10 days, the patient was asymptomatic and after 2 weeks, she underwent a follow-up brain MRI, which showed no cortical or subcortical T2 hyperintensity ([fig. 2](#)).

### Discussion

The cause of PRES is not yet understood. Hypertension with failed autoregulation and hyperperfusion remains a popular consideration for developing brain edema [1]. The suggested pathophysiologic mechanisms are cerebral vasospasm with resulting ischemia within the involved territories and a breakdown in cerebrovascular autoregulation with ensuing interstitial extravasation of fluid [8].

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of an edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes [1, 3, 30, 31]. However, other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be affected [5, 32–34].

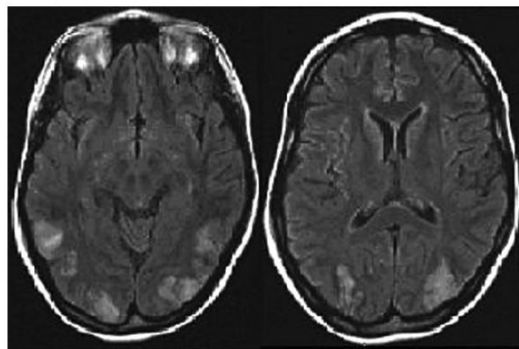
No single antineoplastic class or agent has been consistently associated with PRES, although some chemotherapeutic agents may cause direct CNS microvascular injury [35]. PRES is more likely to be encountered after high-dose multidrug cancer therapy, typically in hematopoietic malignancies [36–39].

Gemcitabine is a nucleoside analogue antineoplastic agent structurally similar to cytarabine that is approved by the US Food and Drug Administration for the use in non-small cell lung, breast, ovarian, and pancreatic cancers [40]. It is unclear if gemcitabine can cross the blood-brain barrier [41]. Neurologic toxicities with gemcitabine are uncommon and include peripheral neuropathy and somnolence in 3 and 9% of patients, respectively [42]. Few data are available showing the association of PRES and gemcitabine. Gemcitabine-associated PRES was first identified in 2001 in the treatment of non-small cell carcinoma of the lung [29]. Two studies demonstrated the association of PRES and gemcitabine in gallbladder and pancreatic cancer treatment [35, 43]. This case is the first report of PRES associated with gemcitabine monotherapy in a treatment with adjuvant intent.

### Conclusion

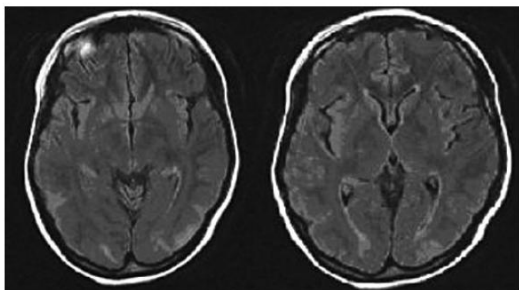
PRES is an entity not well known by neurologists and radiologists. Due to the poor knowledge of this syndrome, i.e. its cause and pathophysiology are not yet fully defined, it is sometimes not recognized. However, because of the increasing number of neuroimaging studies that have been conducted as well as of therapies that can induce PRES (which increases the number of patients treated with chemotherapy or immunosuppression), this phenomenon is becoming increasingly common.

Our report demonstrates that gemcitabine per se is associated with PRES, independent of other drugs.



**Fig. 1.** Brain MRI showing the subcortical edema in the occipital and temporal lobes.





**Fig. 2.** Brain MRI showing a reduction of the subcortical edema.

### References

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- Sheth RD, Riggs JE, Bodenstenier JB, Gutierrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA: Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 1996;36:25-28.
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR: Hypertensive encephalopathy: magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 1988;45:1078-1083.
- 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.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, Holman BL: Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:379-383.
- Fisher M, Maister B, Jacobs R: Hypertensive encephalopathy: diffuse reversible white matter CT abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:268-270.
- Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, Hasso AN, Thompson JR: CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59-64.
- Port JD, Beauchamp NJ Jr: Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:253-267.
- Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-416.
- Nag S, Robertson DM, Dinsdale HB: Cerebral cortical changes in acute experimental hypertension: an ultrastructural study. *Lab Invest* 1977;36:150-161.
- Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F: Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:859-862.
- Mukherjee P, McKinstry RC: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;219:756-765.
- Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH: Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997;28:1082-1085.

- 14 Coley SC, Porter DA, Calamante F, Chong WK, Connelly A: Quantitative MR diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1507–1510.
- 15 Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ: Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369–1376.
- 16 Donaldson JO: The brain in eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:115.
- 17 Roberts JM, Redman CWG: Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447–1451; erratum 1993;342:504.
- 18 Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT: Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371–376.
- 19 Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, Guerrini P: CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27:313–317.
- 20 Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, Azar-Kia B, Gaianopoulos J, Zarandy S: Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:497–501.
- 21 Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH: Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007;16:436–443.
- 22 Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B: Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:576–579.
- 23 Baizabal-Carvallo JF, Barragán-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estañol B, Cantú-Brito C, García-Ramos G: Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:359–363.
- 24 Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW: Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:924–930.
- 25 Hourani R, Abboud M, Hourani M, Khalifeh H, Muwakkit S: L-asparaginase-induced posterior reversible encephalopathy syndrome during acute lymphoblastic leukemia treatment in children. *Neuropediatrics* 2008;39:46–50.
- 26 Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J: Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179–2190.
- 27 Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, Hizaji R, Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G: Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1921–1929.
- 28 Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G: Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care* 2006;4:133–136.
- 29 Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F: Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging* 2001;19:129–132.
- 30 Duncan R, Hadley D, Bone I, Symonds EM, Worthington BS, Rubin PC: Blindness in eclampsia: CT and MR imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:899–902.
- 31 Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T: MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651–659.
- 32 Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.
- 33 Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russo L: Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991;180:475–478.
- 34 De Klippel N, Sennesael J, Lamote J, Ebinger G, de Keyser J: Cyclosporin leukoencephalopathy induced by intravenous lipid solution. *Lancet* 1992;339:1114.
- 35 Rajasekhar A, George TJ Jr: Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of literature. *Oncologist* 2007;12:1332–1335.
- 36 Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK: Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders – report of three cases. *Radiology* 2000;214:711–716.
- 37 Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB: Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:152–159.
- 38 Sánchez-Carpintero R, Narbona J, López de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesúmaga L: Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001;24:145–148.
- 39 Pihko H, Tyni T, Virkola K, Valanne L, Sainio K, Hovi L, Saarinen UM: Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1993;123:718–724.

- 40 Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–2413.
- 41 Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grundewald R, Gandhi V: Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potential. *Semin Oncol* 1995;22(suppl 11):3–10.
- 42 Gemzar\_ (gemcitabine HCl for injection) [package insert]. Indianapolis, Eli Lilly and Company, 2006.
- 43 Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim do Y: A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 2009;41:53–55.

**ANEXO D – Artigo submetido à publicação no Brazilian Journal of Rheumatology.**

**Brief communication**

## **Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and systemic lupus erythematosus**

Marrone LCP (1), Costa da Costa J (1), Gadonski G (2), Streck A (3), Freitas CX (3), Staub HL (3).

*(1)Neurology Department, Sao Lucas Hospital, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS);*

*(2) Nephrology Department, Sao Lucas Hospital of PUCRS*

*(3)Rheumatology Department, São Lucas Hospital of PUCRS*

Correspondence:

Marrone LCP

Neurology Department

Sao Lucas Hospital

Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul

Av. Ipiranga 6690 room 220

90610-000 Porto Alegre-RS

Brazil

A posterior leukoencephalopathy clinically characterized by transient headache, changes of mental status, seizures, and visual loss was originally described in 1996; white-matter vasogenic edema of occipital and parietal lobes was a remarkable feature of those 15 patients then reported (1). In 2000, Casey et al proposed the term posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) for this entity (2).

The cause of PRES is not yet fully understood. Autoregulatory failure with resultant vasodilatation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. Vasospasm with ischaemic abnormalities are also postulated (3). On magnetic resonance imaging (MRI), parieto-occipital subcortical T2 hyperintensity without enhancement is typical. Other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved. Abnormalities of the subcortical white-matter are the rule, but the cortex and the basal ganglia are eventually affected (4)

PRES could result from a number of associated morbidities, including autoimmune disorders. To date, the issue has been rarely addressed in the Rheumatology scenario. We herein describe two cases of systemic lupus erythematosus (SLE) and PRES whereby the possible triggers and outcome differed considerably.

Case1: A 30-year-old woman diagnosed with SLE at the age 19 was treated with IV methylprednisolone (MP) “pulsetherapy” 1gram/daily due to an anti-DNA positive nephritis. On day four of the treatment, she suddenly presented severe headache and right hemianopsia. She was alert, with normal mental status. At that time, her blood pressure was 160/80 mmHg and her creatinine was 1,31mg/dL (six months before the creatinine was 0,72). Sodium and potassium levels were normal. A cranial computed tomography (CT) was unremarkable. A brain MRI-T2 with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences showed a

subcortical T2 hyperintensity without enhancement, apparent on both occipital lobes (Figure 1). MP pulse was interrupted, and analgesics were prescribed. The vision abnormalities improved after 72 hours and resolved within five days. After ten days, the patient was asymptomatic. Three weeks later, a new brain MRI showed no cortical or subcortical T2 hyperintensity (Figure 2).

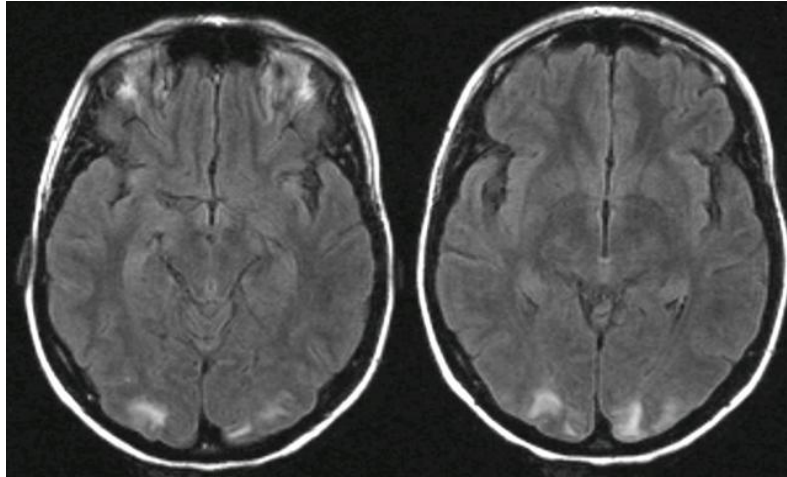


Figure 1. Brain MRI-T2 with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences showing a subcortical T2 hyperintensity without enhancement in occipital lobes (case 1).

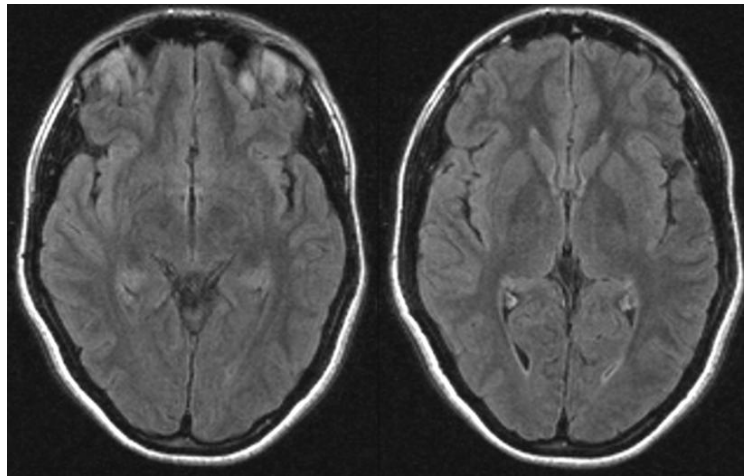


Figure 2. Brain MRI-T2 with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences showing the disappearance of the subcortical T2 hyperintensity (case 1)

Case 2: A 39-year old woman with SLE diagnosed two years before has been, so far, on low-dose prednisone and azathioprin due to thrombocytopenia. Owing to a recent episode of severe haemolytic anemia (haemoglobin 1.7 g/L), she was submitted to methylprednisolone “pulse” and IV immunoglobulin infusion. Subsequently, a bacterial pneumonitis and a catheter infection required intensive care and a long in-patient stay. After recovery, she was discharged from Hospital in a good general state. A week later, the patient returned to Hospital due to an acute cholangitis, which demanded endoscopic treatment followed by colecistectomy. Post-surgery, the patient evolved with multiple intra-hepatic abscesses. After two weeks in the infirmary receiving antibiotics, the patient, who had concomitant autoimmune haemolysis, showed elevation of blood pressure, headache, seizure, and mental confusion. A cranial CT was normal, as well as the cerebrospinal fluid exam. The cerebral MRI-T2 with FLAIR revealed typical features of PRES in occipital and parietal lobes (Figure

3a). Neurological improvement was obtained by adjusting blood pressure levels. A brain MRI carried out two weeks later showed impressive regression of findings attributable to PRES (Figure 3b). Passed one month, the patient died due to a refractory sepsis.

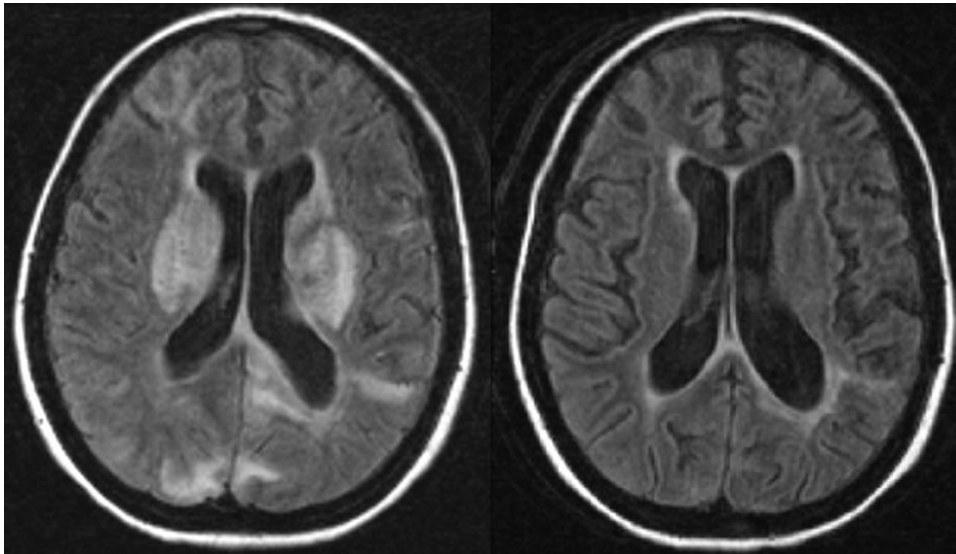


Figure 3. Brain MRI-T2 with FLAIR sequences showing parieto-occipital T2 hyperintensity without enhancement before (a) and after (b) therapy (case 2).

PRES is an enigmatic disorder potentially triggered by a variety of conditions, most commonly hypertensive crisis, renal insufficiency, and immunosuppressive therapy (5). Other possible etiologies include eclampsia (6), transplantation (7), systemic infections (8), and renal insufficiency (9). Our group recently described a case of a patient with tumor who developed PRES after chemotherapy (10). In a series of 120 cases of PRES, autoimmune disorders were identified in 45% of the patients (11).

The first description of PRES in SLE are as recent as 2006. The pathogenesis of PRES in patients with SLE is probably multifactorial: hypertension, nephritis, disease activity and immunosuppressive drugs have all been implicated. The distinctive role of immune mechanisms in the physiopathology of PRES can be clouded by these concurrent conditions (12).

In the first case herein reported, PRES was diagnosed in a patient with active lupus nephritis undergoing MP “pulsetherapy”. Thus, both renal disease and MP infusion could be triggered PRES in this patient, but the rapid neurological improvement after withdrawal of MP favored the second hypothesis. In the second patient, PRES appeared to be associated to active disease (haemolysis), infection (hepatic abscesses) and a hypertensive crisis, probably the latter being more relevant considering the clinical response to anti-hypertensive drugs.

Looking at the recent literature, PRES manifested by seizures and loss of vision was reported in a case of SLE in 2007 (13). In 2008, four new cases of PRES were described in adults with SLE (14). A woman with lupus nephritis and PRES developed intraparenchymal hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, according to a 2010 report (15). Recently, Balint syndrome (a disorder of inaccurate visually guided saccades, optic ataxia, and simultanagnosia) presented as PRES in a SLE patient (16). Of interest, two reports accounted for the occurrence of PRES in juvenile SLE (17,18).

Varaprasad et al reviewed the features of 13 patients with SLE and PRES from 2006-2010: all, like the two patients here reported, had active disease and hypertension. Six patients had PRES as a part of their initial presentation SLE, and 9 had nephritis. Four patients were

on cyclophosphamide therapy when they developed PRES (19). An association of PRES with lupus activity had already been postulated (12,20).

Classical neurolupus includes seizures and psychosis, but also a number of other features such as myelopathy, optic neuropathy, meningitis, cognitive dysfunction, and antiphospholipid-related cerebral infarction (21). PRES has been claimed as a particular form of neurological manifestation of SLE with characteristic MRI findings and a usual good outcome. Antihypertensives, antiepileptics and supportive care are the mainstay of treatment (12,22).

In summary, we herein report possibly the first two cases of PRES in Brazilian patients with SLE. Disease activity, MP “pulsetherapy”, hypertension, and infection were possible triggers. In practical terms, patients with SLE presenting headache, altered sensorium, seizures and visual loss should be suspicious of PRES. If the intrinsic mechanisms leading to PRES in SLE patients are associated to the disease itself or to comorbidities, it should be clarified in the future.

### References:

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1199-1206.
3. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
4. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
5. Petrović B, Kostić V, Sternić N, Kolar J, Tasić N. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2003;131:461-6.
6. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-6.
7. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Am J Neuroradiol* 2008;29:924-30.
8. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-90.
9. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care* 2006;4:133-6.
10. Marrone LCP, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82-7.

11. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc* 2010;85:427-32.
12. Kur JK, Esdaile JM. Posterior reversible encephalopathy syndrome - an underrecognized manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:2178-83.
13. Ozgencil E, Gülücü C, Yalçın S, Alanoğlu Z, Unal N, Oral M, Tulunay M. Seizures and loss of vision in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 2007; 65:274.
14. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes A, Tieulié N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus* 2008;17:139-47.
15. Chen HA, Lin YJ, Chen PC, Chen TY, Lin KC, Cheng HH. Systemic lupus erythematosus complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome and intracranial vasculopathy. *Int J Rheum Dis* 2010;13:79-82.
16. Kumar S, Abhayambika A, Sundaram AN, Sharpe JA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Presenting as Balint Syndrome. *J Neuroophthalmol* 2011 May 11.
17. Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B. Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:576-9.
18. Muscal E, Traipe E, de Guzman MM, Myones BL, Brey RL, Hunter JV. MR imaging findings suggestive of posterior reversible encephalopathy syndrome in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Radiol* 2010;40:1241-5.
19. Varaprasad IR, Agrawal S, Prabu VN, Rajasekhar L, Kanikannan MA, Narsimulu G. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2011 May 15. [Epub ahead of print].
20. Baizabal-Carvallo JF, Barragán-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, Alonso-Juarez M, Estañol B, Cantú-Brito C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(4):359-63.
21. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:273-98.
22. Ishimori ML, Pressman BD, Wallace DJ, Weisman MH. Posterior reversible encephalopathy syndrome: another manifestation of CNS SLE? *Lupus* 2007;16:436-43.



## **ANEXO E – Artigo submetido à publicação no Clinical Advances in Hematology & Oncology**

Review  
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone, MD;  
Bianca Fontana Marrone, MD;  
Giovani Gadonski, MD, PhD;  
Antônio Carlos Huf Marrone, MD, PhD;  
Jaderson Costa da Costa, MD, PhD.

Instituto do Cérebro  
Department of Neurology of Hospital São Lucas  
Pontifícia Universidade Católica (PUCRS)  
Avenida Ipiranga 6690 (sala 220)- Porto Alegre, Brazil  
e-mail: lcpmarrone@gmail.com

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, seizures, altered mental status, and visual disturbance that is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. This edema is potentially reversible in totality, but in some cases it can persist without recovery. [1]

PRES has gained substantial recognition since its initial description by Hinchey et al in 1996. [1] During the last years this syndrome was also called by reversible occipitoparietal encephalopathy, hyperperfusion encephalopathy, hypertensive encephalopathy, posterior leukoencephalopathy, reversible posterior cerebral oedema syndrome and potentially reversible encephalopathy. In 2000, Casey proposes the term Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). [2]

The cause of PRES is not yet understood. Autoregulatory failure with resultant vasodilatation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. [3,4]

PRES is commonly seen in the setting of hypertension; probably due to a breakdown of autoregulation. The autoregulation is an intrinsic function of the vasculature of the brain, designed to maintain a stable blood flow independent of the variation of blood pressure. In animal models, when a severe increase in blood pressure beyond the upper limit of autoregulation was caused, occur an arteriolar dilation, injury to the capillary bed, vasogenic edema and vessel injury with altered artery morphology. [5] The upper limits of autoregulation range among the patients. This limits depends primary on the capillary hydrostatic pressure, under the influence of the systolic blood pressure, the integrity of blood-brain barrier and other situations (various disease and neurotoxic medications). [6]

The most common neuroimaging presentation of PRES is the parieto-occipital subcortical T2 hyperintensity without enhancement; however, other structures such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be affected. The edema usually completely reverses.

[7,8] In a review of 53 cases of PRES, Liman et al found the total reversibility of the edema in 58% of the cases and a partial reversibility in 26% of the cases. [9]

Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy. [1] Other possible etiologies are eclampsia [10-12], transplantation [13], neoplasia and chemotherapy treatment [8], renal disease acute or chronic [14].

In general, the cases of PRES are associated with higher levels of blood pressure or with renal disorder. [1,8-10]

Quoc et al described a very interesting case of a 57 years old women with metastatic breast cancer that presents with clinical signs of PRES (headache, nausea, visual disturbance and seizure) associated with hypertension five days after the use of Gencitabine. In acute brain magnetic resonance imaging (MRI; T2) was identified an increased signal in occipital and parietal lobes. The patient was submitted to a new MRI in two months that shows the reversibility of the lesions. [15]

In a previous report, our group described a case of 74 years-old woman receiving adjuvant gemcitabine chemotherapy (1,000 mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle) as monotherapy for a stage IIa pancreatic adenocarcinoma, that during this treatment developed a tonic-clonic seizure and visual blurring and in a brain MRI (T2 and fluid-attenuated inversion recovery image sequences) that was performed revealed a subcortical T2 hyperintensity in both occipital and temporal lobes. In this report, we demonstrated that gemcitabine per se is associated with PRES, independent of other drugs [8]

No single antineoplastic class or agent has been consistently associated with PRES, although some chemotherapeutic agents may cause direct central nervous system microvascular injury [16]. PRES is more likely to be encountered after high-dose multidrug cancer therapy, typically in hematopoietic malignancies [17,18]

The precise cause of PRES remains enigmatic. The treatment of PRES is not clear; however we think that the use of antihypertensive therapy like in hypertensive emergency cases and eliminate the possible cause/triggers (like drugs, immunosuppressive agents) could be the key of an adequate treatment and for a good outcome.

#### References:

23. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500.
24. Casey SO, Sampaio RC, Michel E *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am*
25. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
26. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-55.)

27. Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1978;27:1-111.
28. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011 Apr; 31(2):202-15.
29. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL: Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89–96.
30. Marrone LCP, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82–87.
31. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol.*2011 Jun 30. [Epub ahead of print].
32. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371–76.
33. Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, et al. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27:313–17.
34. Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, et al. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59–64.
35. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 May;29(5):924-30.
36. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care.* 2006;4(2):133-6.
37. Quoc T, Jame A, Govardhanan N, Mike N, Lauren V. Gemcitabine associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): A Case Report and Review of the Literature.
38. Rajasekhar A, George TJ Jr: Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of literature. *Oncologist* 2007;12:1332–1335.
39. Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK: Hypertensive encephalopathy: complication in children treated for myeloproliferative disorders – report of three cases. *Radiology* 2000;214:711–716.

40. Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB: Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:152–159.

**ANEXO F – Artigo em fase de revisão para submissão à publicação.**

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Differences between pregnant and non-pregnant patients

Luiz Carlos Porcello Marrone  
Giovani Gadonski  
Luciano Passamani Diogo  
Laura Fuchs Bahlis  
Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo  
João Rubião Hoefel Filho  
Antônio Carlos Huf Marrone  
Jaderson Costa da Costa

**Abstract**

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinikoradiologic entity not yet understood, that's present with transient neurologic symptoms and particular radiological findings. We review the cases of 25 patients with diagnosis of PRES looking for differences between ten pregnant patients and thirteen non-pregnant patients. There were differences in the age (26,5 years old in pregnant and 35,5 years old in non pregnant;  $p:0,015$ ); in the mean of highest systolic blood pressure, that was higher in non-pregnant group (190mmHg x 169mmHg;  $p:0,05$ ); and in creatinine that also was higher in non-pregnant group (4,05mg/dl x 1,16mg/dl;  $p:0,03$ ). The real mechanisms underlying and the differences possible pathophysiology of this syndrome remains enigmatic.

**Key words:** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES, Reversible Leukoencephalopathy, Pre-eclampsia, Eclampsia, Brain Image, Brain Magnetic Resonance Image, Blood pressure, creatinine, Cerebral autoregulation.

## Introduction

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. [1] The cause of PRES is not yet understood.

Autoregulatory failure with resultant vasodilation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. On the other hand, vasospasm with ischaemic change is also observed in some patients. [2,3]

Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy. [1] Other possible etiologies are eclampsia [4-7], transplantation [8], neoplasia and chemotherapy treatment [9], systemic infections [10], renal disease acute or chronic [11,12].

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes.[1] (FIGURE-1) However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved. [13]

Pre-eclampsia (PE) is one of the most common situations described in association with PRES. PE is a multisystem disorder that complicates 3%–8% of pregnancies in Western countries; [14,15] and has a complex pathophysiology, the primary cause being abnormal placentation. Defective invasion of the spiral arteries by cytotrophoblast cells is observed during pre-eclampsia. [16] The crucial issue to understand is that the prime mover of PE is abnormal placentation. Two common theories appear to be interlinked, a genetic theory and an immunological theory. [17]

Clinical and laboratory tests are intended to define and determine the severity of PE. Headaches, tinnitus, visual disorders, brisk tendon reflexes, and vigilance disorders are related to cerebral edema; oliguria to acute renal failure; uterine contraction, vaginal bleeding to placental abruption; vomiting to HELLP syndrome; bandlike epigastric pain to subcapsular hepatic hematoma; and dyspnea to cardiac failure. Eclampsia, the major neurological complication of pre-eclampsia, is defined as a convulsive episode or any other sign of altered consciousness arising in a setting of PE, and which cannot be attributed to a pre-existing neurological condition. Delivery is the only curative treatment for PE. [18]

## Methods

It was realized a review of 25 cases of PRES (11 pregnant and 14 non-pregnant patients) that were admitted in the Neurologic Service of Hospital São Lucas-PUCRS or that were assisted in other units of the same hospital by our service. All the patients were submitted to a brain magnetic resonance image (MRI); 23 (92%) were submitted to two brain MRI; one patient was submitted to one brain MRI and one brain CT; and one realized only one exam.

It was evaluated the follow data: age, sex, previous diseases and past medical history, use of medications, the neurologic manifestations, the highest blood pressure during the neurologic presentation, the highest creatinine during the period of observation and the neuroimage alterations in brain MRI.

The highest blood pressure was measured during the 48 hours before the neurologic manifestation and the highest creatinine was analyzed during a mean period of two week before the neurologic manifestation.

All the brain MRI was analyzed by a neurologist, who had no contact with the patient's clinical data.

We analyzed our data using the SPSS. We applied Chi-square test for comparing data with non-parametric distribution and the Student t test for comparison of means. A p value of <0.05 was considered significant.

## Results

It was performed the review of 25 cases of patients with the diagnosis of PRES, that were assisted in Hospital São Lucas-PUCRS. Among this 25 cases, with mean age 27,84 years old (range from 2 to 74) and 84% of female, there were three children, that were excluded of this analyzes. The children were excluded of analyze of the creatinine and blood pressure, because in our opinion, their age didn't premises us to include them in some evaluations (creatinine level and blood pressure).

By this way, it was identified 22 patients (eleven were pregnant or in puerperium period). The other group was composed by four patients with lupus, two patients with neoplasia in chemotherapy, two patients with hypertension, one patient in use of Tacrolimus after renal transplantation, one patient with Hemolytic Uremic syndrome and one patient with alteration of renal function.

The mean age of the group of pregnant patients was 26,5 years old and was 35,5 years old in the other group. The group of non-pregnant patients was composed by two men and eight women.

There was an important difference in the highest systolic blood pressure among both groups. In the non-pregnant group the mean highest systolic blood pressure was 190 mmHg and in the pregnant group was 169mmHg.

The mean creatinine was 4,05mg/dl in the non-pregnant patients and was 1,16mg/dl in the pregnant patients.

The most common symptom was headache in both groups (reported by 81% of the pregnant patients and 64% of non-pregnant patients); followed by visual disturbance (63% of pregnant patients and 64% of non-pregnant patients); seizure (36% in pregnant group and 64% in non-pregnant group) and mental status alteration (18% of pregnant patients and 50% of non-pregnant patients).

In the table 1, the alterations are described with all patients and the neuroimage findings.

**Table 1- Differences among Pregnant and Non-Pregnant Patients**

	Pregnant	Non-Pregnant	P
Age	26,5	35,5	0,015
Gender (Female)	100	71,4	0,053
Highest Systolic Blood Pressure* (mmHg)	169	190	0,05
Highest Creatinine* (mg/dl)	1,16	4,05	0,03
Headache (%)	81,8	64,3	0,332
Seizure (%)	36,4	64,3	0,165
Visual Disturbance (%)	63,6	64,3	0,973
Altered Mental Status (%)	18,1	50	0,1
MRI findings			
Occipital (%)	81,8	100	0,096
Parietal (%)	54,6	64,3	0,622

Frontal (%)	18,2	28,6	0,546
Temporal (%)	27,3	28,6	0,943

\* Patients with less than 12 years old were excluded of analyze.

## Discussion

Since 1985, neuroradiologic findings had been described in the presence of eclampsia and other pregnant dysfunctions. [5] After its first description in 1996, many papers were published; however the precise pathophysiological mechanism remains unclear. [1] In 2000, Casey et al proposer the term Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). [19]

Few papers analyzed if the syndrome presented in pregnant patients was the same described in the other patients with PRES.

In our group of patients, there was a difference in blood pressure and in creatinine; both of them with higher value in non-pregnant group. Even excluding the patients with hypertension (in case of blood pressure analyzes) and excluding the patient with renal disease (in case of creatinine level analyzes), the difference between the groups remains.

In 2009, Roth explored the differences between pregnant patients and non pregnant patients in a very interesting paper. Studying 21 patients, Roth described few differences in both groups, like headache was more reported by pregnant patients (87,5%) than non-pregnant patients (30,8%) and visual disturbance that was also more reported in pregnant patients than in non-pregnant patients (75% x 46,2%). In this study, the mean age of pregnant patients was 22 years old and was 49 years old in the group of non-pregnant patients. The blood pressures of both groups were very similar. [20]

Liman et al performed the investigation of the mean arterial pressure in different groups of patients with PRES and found in infection (131mmHg), auto-imunes disorders (123mmHg), eclampsia (119mmHg) and chemotherapy (110mmHg). [21]

PRES is commonly seen in the setting of hypertension; probably due to a breakdown of autoregulation.

The autoregulation is an intrinsic function of the vasculature of the brain, designed to maintain a stable blood flow independent of the variation of blood pressure. In animal models, when a severe increase in blood pressure beyond the upper limit of autoregulation was caused, occur an arteriolar dilation, injury to the capillary bed, vasogenic edema and vessel injury with altered artery morphology. [22] The upper limits of autoregulation range among the patients. This limits depends primary on the capillary hydrostatic pressure, under the influence of the systolic blood pressure, the integrity of blood-brain barrier and other situations (like medications). [23]

We speculate that the pregnant patients had different triggers of the other patients and the fact of the delivery is the curative treatment for PE can represent the finish of the stimulus for the brain vasogenic edema. Is it the reason that causes differences in the pregnant patients when compared with non-pregnant patients? This paper contributes showing differences of blood pressure and creatinine in this



both groups. The precise pathophysiology mechanism of this syndrome remains enigmatic.

## References

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500.
2. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
3. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-55.)
4. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371–76.
5. Colosimo C Jr, Fileni A, Moschini M, et al. CT findings in eclampsia. *Neuroradiology* 1985;27:313–17.
6. Lewis LK, Hinshaw DB Jr, Will AD, et al. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59–64.
7. Naheedy MH, Biller J, Schiffer M, et al. Toxemia of pregnancy: cerebral CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:497–501.
8. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 May;29(5):924-30.
9. Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82–87.
10. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2179-90.
11. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1921-9.
12. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):133-6.

13. Lamy C, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004;14:89-96.
14. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010;28:1349–1355.
15. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130–137.
16. Fisher SJ, McMaster M, Roberts M. The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In: *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. Amsterdam, the Netherlands: Academic Press, Elsevier; 2009.
17. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36:38–58.
18. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:467–474.
19. Casey SO, Sampaio RC, Michel E *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199–1206.
20. Roth C, Ferbert A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Is There a Difference between Pregnant and Non-Pregnant Patients?. *Eur Neurol* 2009;62:142-148.
21. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol*.2011 Jun 30. [Epub ahead of print].
22. Auer LM. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy: experimental data and their clinical relevance with special reference to neurosurgical patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1978;27:1-111.
23. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011 Apr; 31(2):202-15.

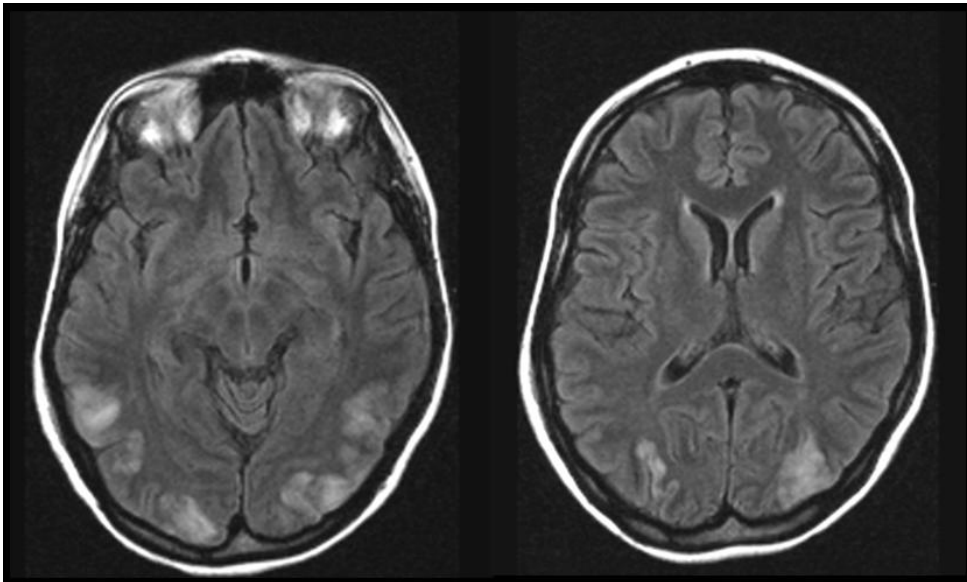
**Table 1- Differences among Pregnant and Non-Pregnant Patients**

	Pregnant	Non-Pregnant	P
Age	26,5	35,5	0,015
Gender (Female)	100	71,4	0,053
Highest Systolic Blood	169	190	0,05

Pressure* (mmHg)			
Highest Creatinine* (mg/dl)	1,16	4,05	0,03
Headache (%)	81,8	64,3	0,332
Seizure (%)	36,4	64,3	0,165
Visual Disturbance (%)	63,6	64,3	0,973
Altered Mental Status (%)	18,1	50	0,1
MRI findings			
Occipital (%)	81,8	100	0,096
Parietal (%)	54,6	64,3	0,622
Frontal (%)	18,2	28,6	0,546
Temporal (%)	27,3	28,6	0,943

\* Patients with less than 12 years old were excluded of this analyzes.

Figure-1: FLAIR Brain MRI showing a hypersinal in occipital and temporal lobes.



**ANEXO G – Artigo em fase de revisão para submissão à publicação.**

## An Experimental Model of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Luiz Carlos Porcello Marrone  
Giovani Gadonski  
Maria Francisca Torres Lopes  
Gabriela Laguna  
Bruno Razera  
Carlos Eduardo Poli-de-Figueiredo  
Antônio Carlos Huf Marrone  
Jaderson Costa da Costa

**Abstract****Introduction:**

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual disturbance and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. In the literature, there are no experimental models that produce animal's brain changes similar to those found in PRES.

**Methods:**

Twenty pregnant *Wistar* rats were divided in four groups: Group Pregnant-Control (n=5); Group Reduction of Uterine Pressure of Perfusion (RUPP) (n=5); Group Measurement of Invasive Blood Pressure (MIBP) (n=5) and Group Reduction of Uterine Pressure of Perfusion and Measurement of Invasive Blood Pressure (RUPP-MIBP) (n=5). From day 13 to 15, animals of RUPP and RUPP-MIBP groups were submitted to reduction of uterine blood pressure. Animals of two groups (Group MIBP and Group RUPP-MIBP) were submitted to measurement of mean arterial pressure on day 20. Animals of all groups were submitted to an evaluation of blood brain barrier using Evan's blue 2% on day 21.

**Results:**

Animals submitted to RUPP presented increase of the blood-brain-barrier permeability to Evans's blue and elevation of blood pressure, when compared with the control animals. The staining occurred in 8 of 10 brains of the animals submitted to RUPP and in none of brains of the animals not submitted to this procedure; in the  $\chi^2$  test (chi-square), the difference was statistically significant with  $p < 0.0001$ .

The average mean arterial pressure was higher in animals submitted to RUPP 103.6mmHg x 84.8mmHg; when compared with animals non-submitted. Using the Mann-Whitney test, the difference was statistically significant with  $p=0.002$ .

**Discussion:**

The changes found in the brain in an experimental model of RUPP, arising from the breakdown of the blood-brain barrier was confirmed with a macroscopic and microscopic identification of Evans's blue dye in the cerebral cortex.

The animals submitted to RUPP presented higher arterial blood pressure. As previously published, chronic reduction of uteroplacental perfusion in day 14 pregnant dams resulted in a hypertensive condition.

The histological evaluation of the brains shows a constant expanded perivascular space in the animals submitted to RUPP and a lower density of cells in this sample.

In this study, we couldn't verify the reversibility of the cerebral edema. We believe that verification of the reversibility of cerebral edema can be seen with the help of neuroimaging evaluations in the future.

The physiopathology of PRES remains unclear. In this paper, we described the first rat model of PRES, which we think, will be important to a better comprehension of this syndrome.

**Key words:** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Blood-brain Barrier, Experimental Model, Reduction of Uterine Blood Pressure.

## **Introduction**

Posterior reversible encephalopathy syndrome is a clinicoradiologic entity characterized by headaches, altered mental status, seizures, and visual loss and is associated with white matter vasogenic edema predominantly affecting the occipital and parietal lobes of the brain. [1]

The cause of PRES is not yet understood. Autoregulatory failure with resultant vasodilation, as seen in hypertensive encephalopathy, is often cited as the underlying mechanism. On the other hand, vasospasm with ischaemic changes is also observed in some patients. [2,3]

Numerous factors can trigger the syndrome, most commonly: acute elevation of blood pressure, abnormal renal function and immunosuppressive therapy. [1] Pre-eclampsia (PE) is one of the most common situations described in association with PRES.

Other possible etiologies are transplantation [4], neoplasia and chemotherapy treatment [5], systemic infections [6], renal disease acute or chronic. [7,8]

The most characteristic imaging pattern in PRES is the presence of edema involving the white matter of the posterior portions of both cerebral hemispheres, especially the parieto-occipital regions, in a relatively symmetric pattern that spares the calcarine and paramedian parts of the occipital lobes.[1] (FIGURE-1) However, other structures (such as the brain stem, cerebellum, and frontal and temporal lobes) may also be involved, and although the abnormality primarily affects the subcortical white matter, the cortex and the basal ganglia may also be involved. [9]

The use of the Reduction of Uterine Pressure of Perfusion (RUPP) rats showed arterial hypertension; proteinuria as indicated by increased urinary protein excretion; impaired renal function, as indicated by reduction in glomerular filtration rate and renal plasma flow; decreased litter size and pup weight and is an established model of pre-eclampsia. [10]

## **Methods**

All of the studies were performed in age-matched, timed pregnant and Wistar rats. Animals were housed in a temperature-controlled room (23°C) with a 12:12-hour light/dark cycle. All of the experimental procedures and protocols executed in this study were approved

by Institutional Animal Care and Use Committee at the Pontificae Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Twenty pregnant rats were divided in four groups: Group Pregnant-Control (n=5); Group Reduction of Uterine Pressure of Perfusion (RUPP) (n=5); Group Measurement of Invasive Blood Pressure (MIBP) (n=5) and Group Reduction of Uterine Pressure of Perfusion and Measurement of Invasive Blood Pressure (RUPP-MIBP) (n=5).

### **Protocol for RUPP**

Animals of two groups (Group RUPP and Group RUPP-MIBP) were submitted to RUPP.

From day 13 to day 15 of pregnancy, pregnant rats destined to be in the RUPP group were anesthetized with Ketamina 5% and Xilasina 2% by intraperitoneal infusion, the abdominal cavity was opened via a midline incision, the lower abdominal aorta was exposed, and a silver clip (0.2 mm ID) was placed around the aorta above the iliac bifurcation.

This procedure has been shown to reduce uterine perfusion pressure in the gravid rat by 40%. [11] Because compensation of blood flow to the placenta occurs in pregnant rats through an adaptive increase in ovarian blood flow, a silver clip (0.2 mm ID) was also placed on the main uterine branches of both the right and left ovarian arteries. [12]

RUPP rats in which the clipping procedure resulted in maternal death or total reabsorption of the fetuses were excluded from the study.

### **Protocol for Measurement of Invasive Blood Pressure**

Animals of two groups (Group MIBP and Group RUPP-MIBP) were submitted to measurement of mean arterial pressure.

On day 20 arterial catheters were placed in the carotid artery for the measurement of mean arterial pressure in conscious rats with a pressure transducer. Arterial pressure was monitored with a pressure transducer connected to an arterial pressure recording device (Kananda device). Kananda is a device that transforms blood pressure measurements, in real time, via sphygmomanometer in records on a microcomputer.

The blood pressure values measured during monitoring are transferred to Excel 6.0 software, in order to calculate the mean arterial pressure.

### **Evaluation of Blood Brain Barrier by Evan's blue and Brain Tissue Processing**

Animals of all groups were submitted to an evaluation of blood brain barrier using Evan's blue. Evan's blue dye (2% wt/vol in PBS) was intravenously administered (3 mL/kg) via the tail vein at the start of the 3-hour reperfusion. At the end of reperfusion, the rats were transcardially perfused with 250 mL cold phosphate buffered saline to remove intravascular Evan's blue dye. The brains were then removed and rapidly frozen in a freezer.

### **Anatomo-Pathological Study**

All rat brains were evaluated macroscopically by a pathologist that didn't know to which groups the materials belong. After this analysis, the brains were prepared to a microscopic evaluation using an Olympus CH-30 electronic microscopic.

### **Statistical Analysis**

For both blood pressure and anatomo-pathological study ANOVA, Mann-Whitney test were used.

## Results

Evaluating the 20 brains removed (which were divided into four groups as shown in the previous section), we observed the presence of alterations in the permeability of the blood-brain barrier to passage of Evans's blue in addition to the intravascular environment (presence of the dye in the brain parenchyma) into two groups (Group RUPP and Group RUPP-MIBP). In both groups, four of five animals showed the presence of Evans's blue in the parenchyma, and in two brains (one from each group), only one hemisphere showed the presence of pigment.

In groups not submitted to RUPP (Pregnant-control and MIBP groups) there was no staining of the brain and in groups submitted to RUPP (RUPP and RUPP-MIBP groups) staining occurred in 8 of 10 brains; in the  $\chi^2$  test (chi-square); the difference was statistically significant with  $p < 0.0001$ .

Macroscopic examination showed in the RUPP samples an intense diffuse uptake especially of blue pigment in the cortex of the brain. (Figure 2,3)

On microscopic examination, histological differences were observed between the groups submitted or not submitted to RUPP. In animals submitted to RUPP there was a constant increase of the perivascular space, which seems empty and without any dye stains, which does not occur in the brains of animals not subjected to RUPP. (Figure 4)

Other important observation on microscopic examination is that the cell density was lowest in the group submitted to RUPP, when compared with the non-subjected to RUPP. (Figure 5).

The average mean arterial pressure was 84.8mmHg (maximum 88mmHg; minimum 82mmHg) in the MIBP group and 103.6mmHg (maximum 112mmHg; minimum 90mmHg) in the RUPP-MIBP group. Using the Mann-Whitney test, the difference was statistically significant, with  $p = 0.002$ . The values of mean arterial pressure are shown in Table 1.

Table 1 – Values of mean arterial pressure

	<b>Mean Blood Pressure (mmHg)</b>
MIBP-1	84
MIBP-2	86
MIBP-3	84
MIBP-4	82
MIBP-5	88
RUPP-MIBP-1	112
RUPP-MIBP-2	110
RUPP-MIBP-3	110
RUPP-MIBP-4	90
RUPP-MIBP-5	96

## Discussion

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a clinico-radiology disorder associated with a reversible vasogenic edema, predominantly in occipital and parietal lobes. [1,5]

There aren't data in the literature of experimental models that allow animal's brain changes similar to those found in PRES.

The search for an experimental model that simulated PRES made us think of a possible model that was similar to the picture of PRES like it occurs in a model of preeclampsia. The choice to work with a model of preeclampsia was made according to the most frequent cause in our series of cases to be related to situations involving pregnancy.

The changes found in the brains of the RUPP animals, arising from the breakdown of the blood-brain barrier were confirmed with a macroscopic and microscopic identification of Evans's blue dye in the cerebral cortex.

The preference of PRES to the posterior areas remains unclear. One possibility is due to the variation of autonomic innervations in carotid artery when compared with posterior circulation. This fact can be a potential difference that leads to the preference of the PRES occur in the posterior lobes. If the cerebral auto-regulation is more sensible in the posterior circulation, this predisposes to a facility in the breakdown the autoregulation in this vascular zone. In our model, all the encephalic parenchyma shows permeability of blood-brain-barrier, because this vascular difference is not present in the *Wistar* rat. [5,9]

As previously published, chronic reduction of uteroplacental perfusion in day 14 pregnant dams resulted in a hypertensive condition. [13] An interesting aspect is the observation that changing the permeability of the blood-brain barrier does not seem to maintain relationship with the pressure level because some animals with mean blood pressure values above the others did not have increased brain vascular permeability to Evans's blue.

Histological evaluation of the brains studied allowed us to verify that the Evans's blue dye was found only in animals subjected to RUPP model, however did not occur in all animals. Some minor changes may be evidenced in the RUPP samples where there is a constant expanded perivascular space, which seems empty and without any dye stains, which may correspond to perivascular edema or could be the place where the pigment accumulates. (Figure 4)

Another observation, comparing the two groups (submitted or not to RUPP), is that in the pregnant-control and MIBP groups has a higher cell density when compared to RUPP and RUPP-MIBP groups. It is possible that it represents that this cells in the sample are more spaced by interstitial edema in the RUPP groups. (Figure 5)

The reversibility of the increased permeability of blood brain barrier is seen in a few clinical situations. When tissue damage occurs as in brain tumors, infectious and vascular disorders the permeability of the blood-brain barrier remains persistently increased. In these cases, there is a change in the anatomical substrate of the blood-brain barrier that includes a functional synergism between various tecidual elements. [14]

The reversibility of transient blood-brain barrier permeability was seen in previous experimental studies inducing seizures in mice, suggesting functional changes in the permeability of blood brain barrier. Thus, electrophysiological changes determined by the seizures could explain the changes in the selectivity of the blood-brain barrier to dyes. [14]

The major limitation of this model is that we couldn't verify the reversibility of cerebral edema. One possibility would be to try to verify this reversibility through the completion of clinical pathology at a more distant the day of RUPP in future studies. However, this possibility can generate a confounding factor since not all animals underwent RUPP had cerebral edema. We believe that verification of the reversibility of cerebral edema can be seen with the help of neuroimaging evaluations in the future.

The relationship between blood pressure, cerebral autorregulation and blood-brain barrier permeability mechanisms appear to be directly or indirectly involved in the pathophysiology of PRES. These factors have a relation between them and it varies from



individual to individual; however, few data are conclusive for a better understanding of this functional interaction. 15-16

The in vivo study of reversible changes in blood-brain barrier is an immediate perspective for a better understanding of the pathophysiology of PRES. The physiopathology of PRES remains enigmatic. In this paper, we described the first rat model of PRES, which we think, will be important to a better comprehension of this syndrome.

Figure 1: Brain MRI - FLAIR showing a hypersignal in occipital and temporal lobes.

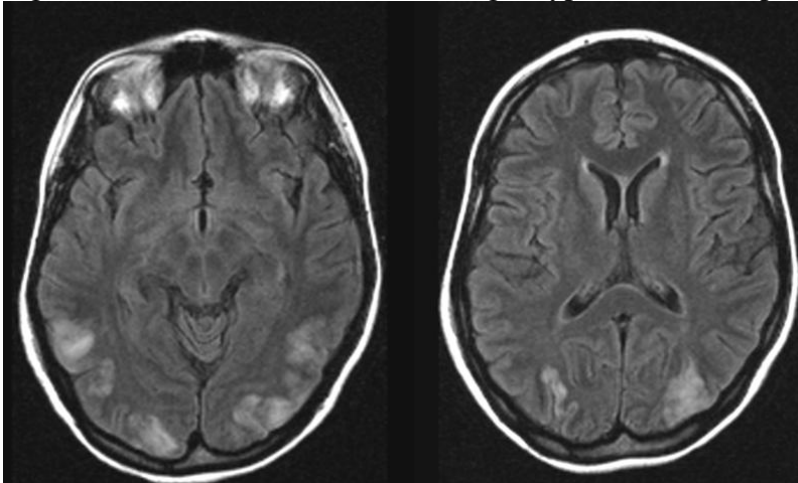


Figure 2: Brain of an animal subjected to RUPP after Evans's blue staining, there was intense uptake of the dye in the cerebral hemispheres.

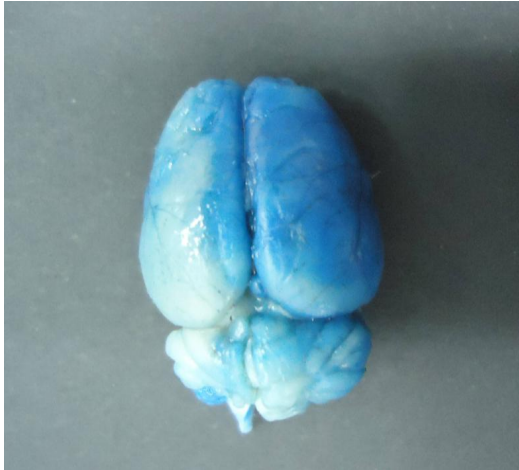


Figure 3: Brain slices from animals subjected to RUPP after staining with Evans's blue



Figure 4: Histology of brain stained with H&E (400x) shows an increase perivascular space.

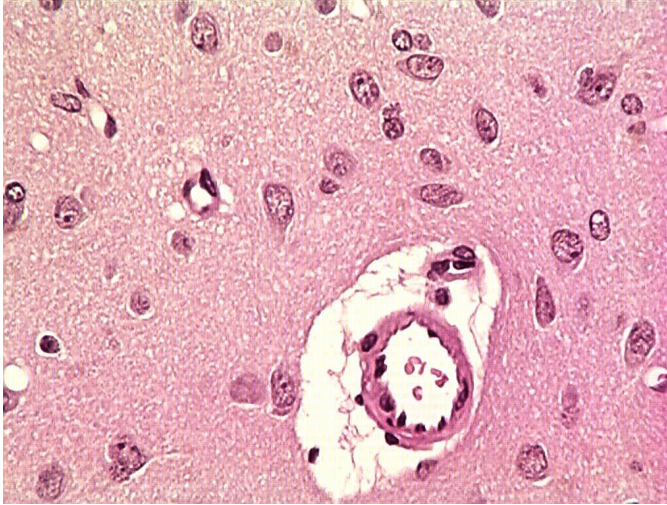
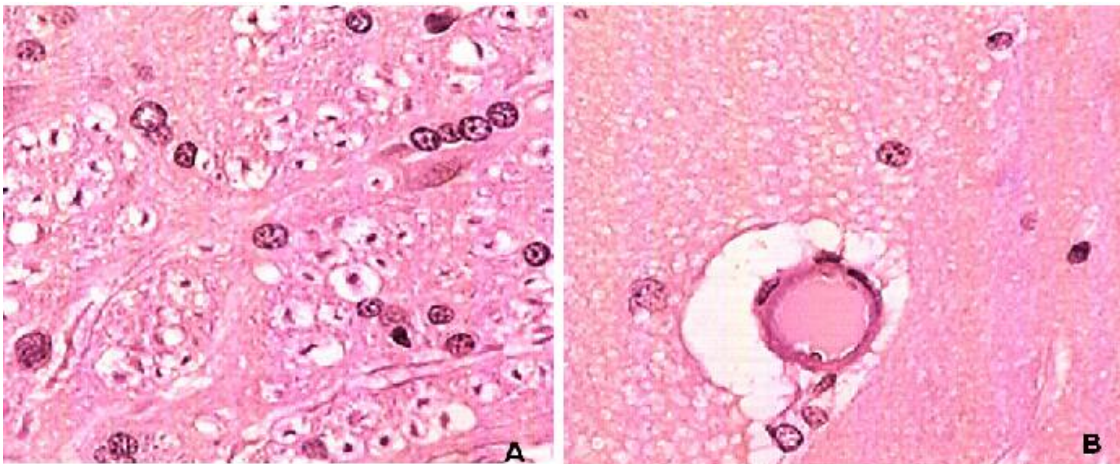


Figure 5: Histology of brain stained with H&E (400x): in animal without RUPP in A; and in an animal with RUPP in B (subject to RUPP); indicating lower cell density in B.



Reference:

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
2. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist* 2002;8:22-34.
3. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-55.
4. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 May;29(5):924-30.
5. Marrone LC, Marrone BF, Raya JP, et al. Gemcitabine Monotherapy Associated with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Case Rep Oncol* 2011;4:82-87.

6. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2179-90.
7. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol*. 2007 Nov;22(11):1921-9.
8. Gokce M, Dogan E, Nacitarhan S, Demirpolat G. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by hypertensive encephalopathy and acute uremia. *Neurocrit Care*. 2006;4(2):133-6.
9. Lamy C, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004;14:89-96.
10. Alexander BT, Kassab SE, Abrams SR, Reckelhoff JF, Granger JP. Renal protein expression of neuronal NOS is reduced in a rat model of pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 1999;34:368. Abstract.
11. Eder DJ, McDonald MT. A role for brain angiotensin II in experimental pregnancy-induced hypertension in laboratory rats. *Clin Exp Hyper Hyper Preg*. 1987;B6:431–451.
12. Nienartowicz A, Link S, Moll W. Adaptation of the uterine arcade in rats to pregnancy. *J Dev Physiol*. 1989;12:101–108.
13. Gilbert J, Dukes M, LaMarca B, Cockrell K, Babcock S, Granger JP. Effects of reduced uterine perfusion pressure on blood pressure and metabolic factors in pregnant rats. *Am J Hypertens*. 2007;20:686–691.
14. Costa JC. Influencia de Eletroconvulsões sobre a permeabilidade da barreira sangue-cérebro ao azul Tripan. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 1972; 30:1-7.
15. Strandgard S, Sengunpta D, Mackenzie ET. The Lower and Upper Limits for Autoregulation of Cerebral Blood Flow. In Laghfit TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H. *Cerebral Circulation and Metabolism*. Springer-Verlag. Berlin 1975.
16. Ekström-Jodal B, Häggendal E, Johansson B, Linder LE, Nilsson NJ. Acute arterial hypertension and blood-brain barrier: An experimental study in dogs. In Laghfit TW, McHenry Jr LC, Reivich M, Wollman H. *Cerebral Circulation and Metabolism*. Springer-Verlag. Berlin 1975.