



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA
REVERSIBLE POSTERIOR EN PACIENTES
CON LUPUS ERIEMATOSO GENERALIZADO.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. ELIXABETH APOJACA CHÁVEZ

DIRECTOR DE TESIS
DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN
ASESOR DE TESIS
DRA. MARIA DEL CARMEN CARDENAS CORTES



México D.F. Julio 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. ALFONSO GOLLAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"



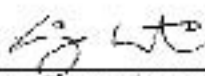
RICMINEZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
JEFE DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"



Dra. MARÍA DEL CARMEN CÁRDENAS CORTÉS
ASesor DE TESIS
DIRECCIÓN GENERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"



Dra. DIANA GÓMEZ MARTÍN
DIRECTOR DE TESIS
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

Contenido

- Marco teórico
- Planteamiento del problema
- Justificación
- Hipótesis
- Objetivos
- Material y métodos
- Análisis estadístico
- Resultados
- Discusión y conclusiones
- Bibliografía

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA REVERSIBLE POSTERIOR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

Marco teórico

Definición y epidemiología

El síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES, por sus siglas en inglés) fue descrito por primera vez por Hinchey en 1996 (1), como una entidad clínica-radiológica caracterizada por la presencia de cambios en el estado mental, crisis convulsivas, alteraciones visuales y hallazgos típicos en resonancia magnética (RMN), definidos por iso-intensidad o hipo-intensidad en T₁ e hiper-intensidad en T₂ y FLAIR, en región parieto-temporo-occipital bilateral asimétrica, generalmente reversibles (2). A pesar de la definición original de PRES, se conoce que no solo afecta a la sustancia blanca, ya que también se puede localizar en otras regiones del sistema nervioso central y en raras ocasiones presenta secuelas (3). La incidencia de PRES es desconocida, su prevalencia es menor al 10%, es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta década de la vida (3).

Fisiopatología

La fisiopatología del PRES es poco comprendida. Actualmente existen tres principales teorías que intentan dar explicación de esta patología, aunque ninguna comprobada. La primera de ellas y más antigua, es la teoría de hiperperfusión, tiene su base en que el incremento de la presión arterial mayor al umbral del mecanismo de autorregulación cerebral, provocará vasodilatación pasiva, lo cual a su vez aumentará el flujo sanguíneo cerebral, generando así edema vasogénico (4,5); esta teoría se basa en que hasta el 75% de los casos de PRES tienen aumento de la presión arterial, y al disminuirla, tanto la sintomatología como las manifestaciones radiológicas, presentan reversibilidad (3, 4, 6). Apoyando esta teoría, Schwartz et al realizaron tomografía computada con emisión de positrones (SPECT) en pacientes con preclampsia, eclampsia y encefalopatía hipertensiva por otras causas. En este trabajo se documentó un aumento en la perfusión de los lóbulos occipitales (6). Sin embargo, en contra de esta teoría se encuentran varios puntos: primero aquellos pacientes que desarrollaron PRES sin una elevación de la presión arterial mayor al umbral del mecanismo de autorregulación, y en segundo lugar, Bartynski et al compararon pacientes con presión arterial media (TAM) de 95mmHg contra pacientes con TAM de 137mmHg, y observaron que la extensión del edema cerebral en los estudios de imagen fue de menor grado en el grupo con hipertensión ($p=0.01$) (7), lo cual deja en entredicho la factibilidad de esta teoría.

Una segunda teoría es la hipoperfusión cerebral, en donde la evidencia que existe en pacientes con PRES se confirma por la vasculopatía (vasoconstricción focal y difusa) documentada en angiografías cerebrales; además de la presencia de hipoperfusión en las áreas afectadas por PRES en la resonancia magnética de perfusión (5,7). El factor desencadenante de hipoperfusión cerebral es la elevación de la presión arterial por encima del umbral de la autorregulación, lo cual generaría vasoconstricción e hipoxemia (4,5). Las concentraciones disminuidas de oxígeno pueden estimular la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por parte del endotelio cerebral, aumentando la permeabilidad vascular y provocando edema vasogénico (5,8). Sin embargo hasta un 20-30% de los casos con PRES no presentan hipertensión arterial, por lo que una tercera teoría (y que pudiera explicar en mayor medida lo ocurrido a nivel local) es la teoría de disfunción y activación endotelial, que tiene su principal sustento en los mecanismos patogénicos comunes de las diferentes entidades asociadas con PRES (7). En esta teoría las enfermedades autoinmunes, la toxemia del embarazo, sepsis, trasplante de órganos sólidos y de médula ósea, y el empleo de quimioterapia; provocaría que los linfocitos T generen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α por sus siglas en inglés) e interleucina-1 (IL-1); citocinas que inducen la expresión de moléculas de adhesión endotelial (tales como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina), lo cual estimula la interacción entre los leucocitos y el endotelio, y por lo tanto la secreción por parte de los leucocitos de especies reactivas de oxígeno y proteasas, generando así daño endotelial, y como consecuencia fuga de líquido al espacio extravascular (9). El TNF- α a su vez estimula a los astrocitos y al endotelio para la producción de VEGF, un potente inductor del aumento de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica (9).

Espectro clínico-radiológico del PRES, evolución y pronóstico.

Las principales manifestaciones clínicas del PRES se observan en la tabla 1 (10,11). Por definición, las manifestaciones clínicas en PRES son reversibles, y por lo general el promedio de recuperación va desde 1 a 9 días aproximadamente (11, 12).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas en PRES

Manifestaciones	Frecuencia (%)
Crisis convulsivas	64-87%
Encefalopatía	28-73%
Alteraciones visuales	20-67%
Cefalea	28-53%
Estatus epiléptico	1-3%

Por otro lado, las manifestaciones radiológicas de PRES se han descrito en diversos estudios de imagen: en la tomografía de cráneo, donde las lesiones se describen como áreas hipodensas difusas en las regiones afectadas (2); sin embargo son mejor identificadas y diagnosticadas por RMN, en donde las imágenes demuestran un aumento de señal en T2 y en la recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés), e incremento en el coeficiente de difusión, lo cual traduce edema vasogénico (3).

Las alteraciones radiológicas se extienden tanto en región cortical como subcortical y se localizan con mayor frecuencia en región parietooccipital (94-98%), frontal (77-79%) y temporal (64-68%) (4). Bartynski et al describieron tres patrones radiológicos: dominante o típico, en el cual la afección se ubican en la corteza y sustancia blanca del lóbulo parietal y occipital; patrón del surco frontal superior, en donde la lesión se localiza en región media y posterior del lóbulo frontal y puede afectar al lóbulo parietal y occipital en parches, sin que exista confluencia de las lesiones; y por último el patrón holohemisférico, con una distribución lineal del lóbulo frontal, parietal y occipital sin afección del lóbulo temporal (14). En este estudio, se observó que cerca de un 30% de los casos de PRES no cumplían con las características de los patrones radiológicos mencionados; algunos presentaron afección parcial (definida porque las lesiones se localizan en lóbulos parietales u occipitales bilaterales), asimétrica (donde las lesiones son unilateral en cualquier lóbulo) y la afección parcial asimétrica (donde la localización es unilateral en el lóbulo occipital o parietal) (4,14). En otros estudios se ha observado que las localizaciones atípicas de PRES por RMN, se pueden presentar en cerebelo en una tercera parte de los pacientes, y en un 12-20% en ganglios basales y tronco encefálico (14,15). La afección de la sustancia blanca periventricular y el tálamo son consideradas también localizaciones atípicas, y se encuentran en un 5% de los afectados (16,17). Por otro lado, la mejoría radiológica se presenta hasta en un 88% de los pacientes con imagen de seguimiento en un lapso de hasta 30 días (18).

En relación a la evolución del PRES, en un estudio de seguimiento a 10 años en 23 pacientes, el 68% de los casos de forma inicial, se trató en un área de terapia intensiva, durante un promedio de 4 días (1-9 días) requiriendo un solo paciente ventilación mecánica asistida. La mejoría clínica se alcanzó en el 25 % de los casos en un día, y en el 75% restante en menos de 11 días (19). Las principales complicaciones del PRES (aunque raras) son: isquemia cerebral (0.12%), hemorragia (15.2%) y epilepsia (5-8%) (3, 17,20). La epilepsia es una complicación que se puede presentar en el transcurso de 1 mes hasta 2 años después del PRES; se han reportado casos de epilepsia temporal que tienen como único antecedente PRES, y pacientes con PRES que desarrollan esclerosis del hipocampo, pero aún existe controversia al respecto (21,22). Ningún estudio al momento ha demostrado como complicación alteraciones cognitivas (3).

La recurrencia del PRES se puede presentar hasta en un 8% de los casos, y se observó principalmente en pacientes con quimioterapia, post-trasplantado de órgano sólido y de médula ósea, enfermedades autoinmunes, anemia de células falciformes y crisis hipertensivas (3, 18,23). Richard et al encontraron mayor recurrencia en pacientes con hipertensión arterial primaria en comparación con la hipertensión arterial secundaria ($p=0.05$) (24). Onder et al estudiaron 18 casos de PRES en pacientes pediátricos, 2 pacientes presentaron recurrencia (cada uno tres episodios) y la crisis hipertensiva fue el desencadenante en cinco episodios (25). La recurrencia se puede presentar hasta en lapsos de dos años (25,26). El pronóstico a corto y largo plazo, por lo general es bueno, con excelente recuperación clínica y radiológica (19).

Factores asociados al desarrollo de PRES

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de PRES como lo son hipertensión arterial, preclampsia-eclampsia, inmunosupresión, trasplante de órgano sólido y médula ósea, tratamiento citotóxico, enfermedades autoinmunes e infecciones, y en raras ocasiones hipomagnesemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, uso de linezolid y síndrome de Guillain-Barré entre otros (5). Dentro de los más relevantes, se encuentra la hipertensión arterial que comúnmente se presenta en PRES, aproximadamente en el 80 % de los casos; por esta razón se ha reconocido como uno de los principales factores de riesgo (3,5). Algunos autores reportaron que el promedio de presión arterial sistólica al momento del evento fue de 191mmHg (99-268mmHg), un 10% de los pacientes tuvieron presión igual o menor a 140mmHg (18).

Por otro lado los regímenes de inmunosupresión para trasplante de médula ósea se han relacionado con PRES en un 9%; los más comunes son ciclosporina y tacrolimus (10,19). En el trasplante de órgano sólido, la prevalencia de PRES se reporta entre un 0.4% y 6% (3). En cuanto a la inmunosupresión y PRES; en la serie de Fugate et al, se encontró que un 42% de los pacientes con PRES empleaban tratamiento inmunosupresor, de los cuales el 38% usaban ciclofosfamida y tacrolimus, y un 24% ciclosporina y micofenolato de mofetilo (18). También la infección y el choque séptico se han reportado en PRES hasta en un 24%, durante el momento de la sepsis o incluso 2 semanas después (12, 18, 27). Bartynski et al observaron que el 84% de los cultivos positivos, mostraron crecimiento de microorganismos gram positivos (27). La enfermedad renal es un factor de riesgo para PRES ampliamente conocido, en algunas series, documentaron que de los pacientes con PRES, el 57% tuvieron enfermedad renal al momento del PRES, con una creatinina sérica de 2.5 ± 2.7 mg/dl (18, 28, 29).

Por otro lado, el porcentaje de pacientes con PRES que presentan enfermedades autoinmunes va desde un 6.9% hasta 45% (3,18). La mayoría de la literatura sobre PRES y enfermedades autoinmunes se encuentra como reporte de caso, razón por la cual una gran variedad de enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano específicas se han relacionado con PRES (escleroderma, poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, púrpura trombocitopénica trombótica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren y púrpura de Henoch-Schönlein) (30,31,32,33). Finalmente en la serie más grande de PRES, Fugate et al reportaron que el 65% de las enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas a PRES fue LEG (18).

El LEG es una enfermedad sistémica autoinmune con un gran espectro de manifestaciones clínicas, por afección en diferentes tejidos; una de sus principales características es la presencia de autoanticuerpos en contra de DNA de doble cadena, histonas y nucleosomas (34,35). El LEG es nueve veces más frecuente en mujeres que en hombres, es más común en Afroamericanos e Hispánicos y se estima una prevalencia de 20-70 por 100 000 persona año (36, 37). El LEG tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas como pérdida de peso, fiebre, artritis, eritema malar, manifestaciones hematológicas, renales y neuropsiquiátricas (36).

Evidencia de la asociación de LEG y PRES

Desde la publicación de Hinchey en 1996, se encontró que de los 15 pacientes que él reportado, 2 tenían LEG (1). Posteriormente en una revisión de la literatura de 2007, Chan et al encontraron 17 casos de PRES y LEG, donde el 94.1% fueron mujeres, con un promedio de edad de 29.8 años; el 100% con crisis convulsivas, 94.1% hipertensión arterial, 88.2% falla renal aguda, 70.6% cefalea, 47.1% visión borrosa y 29.4% ceguera cortical bilateral; la media de TAS y TAD al momento del PRES fue de 187.6 y 113.5mmHg respectivamente, mientras que el promedio de creatinina fue de 3.72 mg/dl (42). El 76.5% tuvo inicio o aumento reciente de inmunosupresión con un promedio de 6.9 días antes del PRES, los más empleados fueron: metilprednisolona (8/17), ciclofosfamida (6/17) y ciclosporina (2/17) (42). La recuperación clínica fue de 7.2 días, el 58.8 % presentó afección de la circulación posterior y 56% regiones atípicas (tronco encefálico, ganglios basales y cerebelo), la reversibilidad radiológica fue en promedio de 24.5 días (14-45 días) (42).

Posteriormente en 2009, Baizabal-Carvalho et al describieron 22 episodios de PRES en 21 pacientes con LEG, el 95.5% de sexo femenino de 24.9 años de edad; las principales características en estas pacientes fueron: hipertensión arterial (81.8%), falla renal (72.7% Cr ≥ 1.5 mg/dl), SLEDAI elevado (100% con un rango de 12-39 puntos) y empleo previo de ciclofosfamida (13.6%) (43). El 95.5% de los casos presentaron crisis convulsivas, 86.3% cefalea y 45.4% amaurosis, la

recuperación clínica se logró en 7 días para 18 pacientes, y dos pacientes quedaron con déficit neurológico 6 meses después del evento (43). Dentro de los estudios de laboratorio se observó linfopenia (menor de 1500 cel/mm^3) en un 95.4% y anemia ($\text{Hb} \leq 11,5 \text{ gr/dl}$) en un 90.9% (43). Un 95.5% de los pacientes utilizaba prednisona al momento del episodio (43). En 2012 Liu et al describieron 10 casos de PRES y LEG de sexo femenino, con una media de edad de 23 años, 80% presentó hipertensión arterial aguda, 20% falla renal ($\text{Cr} \geq 1.5 \text{ mg/dl}$) y 80% tuvieron historia de nefritis lúpica acompañada de hipoproteinemia (80%) e hipocomplementemia (80%) (44). En la RMN fueron observadas lesiones en lóbulos occipitales y parietales bilaterales; un 56% afecto tronco encefálico, cerebelo, ganglios basales, lóbulos frontal y temporal, y la normalización de las lesiones se logró a las 2 semanas (44).

En 2013 Chien-Chih et al estudiaron 26 episodios de PRES en 23 pacientes con LEG, con respecto a las series previas documentaron una prevalencia de 0.69% de PRES en LEG, además el 65% de los casos durante el episodio agudo presentaron deterioro rápidamente progresivo de la función renal, hemorragia pulmonar, microangiopatía trombótica, síndrome de activación de los macrófagos o disfunción orgánica múltiple (45). Encontraron dos factores de riesgo para hemorragia intracraneal relacionada con PRES, la hipoalbuminemia ($< 2 \text{ gr/dl}$, RM 30, IC 95% 2.04-441.84) y trombocitopenia ($< 30,000/\text{mm}^3$, RM 21, IC 95% 1.27-346.93) (45). Los pacientes con SLEDAI-N > 18 puntos durante el episodio de PRES tuvieron mayor mortalidad, comparados con pacientes con un SLEDAI-N ≤ 18 puntos ($P=0.009$) (45). En ese mismo año Jung et al compararon pacientes con LEG y PRES, contra pacientes con LEG y manifestaciones neurológicas, en el análisis multivariado el único factor de riesgo independiente para PRES fue nefritis lúpica con insuficiencia renal (creatinina $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$) con una razón de momios de 129.250 (IC 95%, 13.121-1273.183) (46).

Planteamiento del problema

La información que existe sobre PRES y LEG se encuentra demostrada en series de casos y en un estudio de casos y controles. El LEG tiene una alta prevalencia en nuestro medio y es una de las enfermedades autoinmunes que más se asocia a PRES. En este campo hace falta investigación para poder ofrecer prevención, diagnóstico y tratamiento apropiado. Debido a la fuerte asociación entre PRES y LEG es relevante conocer potenciales factores de riesgo relacionados con dicha asociación.

Justificación

PRES es una patología de la que se desconocen su fisiopatología, seguimiento y tratamiento no solo en pacientes con LEG, sino en el resto de las entidades a las que se asocia. Por eso se requieren estudios donde se describan sus características, situación que en un futuro permitirá un mejor entendimiento de dicha entidad. La detección de factores de riesgo asociados al desarrollo de PRES en LEG permitirá mantener una vigilancia más estrecha de aquellos pacientes que los presentan y un alto índice de sospecha para poder realizar un diagnóstico oportuno, que impacte en la morbilidad de este grupo de pacientes.

Hipótesis

Los pacientes con diagnóstico de LEG que tengan hipertensión arterial sistémica, disfunción renal, altos puntajes de actividad y otras alteraciones metabólicas, tendrán un mayor riesgo para el desarrollo de PRES.

Área de estudio

El presente estudio se realizó con expedientes pertenecientes a pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" con sede en la Ciudad de México, Delegación Tlalpan.

Objetivos del estudio

Primario

- Determinar la asociación entre hipertensión arterial, actividad por LEG, alteraciones metabólicas y disfunción renal de PRES en pacientes con LEG.

Secundarios

- Determinar las características clínicas, radiológicas, evolución y tratamiento de PRES en LEG.

Material y métodos

Diseño del estudio: casos y controles

Población: Se reclutaron 144 pacientes con diagnóstico de LEG (48 casos y 96 controles). El periodo de estudio fue de 15 años (de 1999 al 2014). Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva del expediente clínico de los pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”. Fueron incluidos como casos aquellos pacientes con diagnóstico de LEG (con 4 o más criterios según American College of Rheumatology (47)) y PRES, el cual fue definido por la presencia de alteraciones neurológicas clínicas y radiológicas (cambios compatibles en la RMN), verificadas por un neurólogo y/o neuroradiólogo. Fueron excluidos los pacientes que no contaran con el expediente completo y en los que se tuviera duda diagnóstica.

Los sujetos utilizados como controles fueron pacientes con LEG (con cuatro o más criterios del ACR (47)) sin PRES, ajustados por género y tiempo de evento. Fueron excluidos los pacientes con expediente clínico incompleto y aquellos en los que quedaba la duda del antecedente de PRES. Los expedientes de los controles se eligieron cegados para el diagnóstico y de manera aleatorizada por parte del investigador.

Definiciones operacionales

SLEDAI: índice previamente validado para valorar la actividad de los pacientes con LEG, el cual se mide en puntos (anexo 1).

Disfunción renal: Se definió como el empleo de terapia de reemplazo renal al momento del evento.

Linfopenia persistente: linfocitos menores de 1200 K/ul antes y durante el PRES.

Patrón típico de la RMN en PRES: se define como la presencia de lesiones con hiperintensidad en región occipital unilateral o bilateral más región fronto-parietal.

Patrón atípico de la RMN en PRES: se define como las lesiones con hiperintensidad que afectaran cualquier otra zona que no incluya el patrón típico.

Análisis estadístico

Las variables se describieron en términos de media, desviación estándar, error estándar de la media y proporciones. Para la comparación entre grupos se utilizó prueba de X^2 para variables categóricas o t Student para variables cuantitativas. Se empleó como medida de asociación la razón de momios con IC 95%. Las variables que presentaron significancia estadística en el análisis univariado o aquellas que pudieran tener traducción clínica importante fueron incluidas en el análisis multivariado, el cual se realizó mediante regresión logística binaria. Se consideraron valores de p significativos ≤ 0.05 . Los datos se analizaron con apoyo del programa SPSS versión 20.

Resultados

Se incluyeron 48 casos (LEG/PRES) y 96 controles (LEG sin PRES). La edad fue significativamente menor en los casos (27.90 ± 1.05 vs 35.20 ± 1.36 años, $p < 0.001$) (tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas

Variab	LEG/PRES (caso)	LEG no PRES (control)	p
	Media \pm EEM (%)	Media \pm EEM (%)	
Edad (años)	27.90 ± 1.05	36.20 ± 1.36	$<0.001^*$

Mujer	43/48(89.6%)	86/96(89.6%)
-------	--------------	--------------

* $p \leq 0.05$ significancia estadística

Factores de riesgo asociados a PRES en pacientes con LEG

Dentro de los factores de riesgo metabólicos para el PRES se observó que el 93.75% presentó hipertensión arterial sistémica al momento del evento (tabla 3); además la hipertensión arterial previa y durante el episodio incrementó el riesgo de PRES (RM 3.5 IC 95% 1.68-7.32 $p=0.001$, RM 13.63 IC 95% 5.88-31.56 $p<0.001$ respectivamente).

Tabla 3. Características de la hipertensión arterial al momento del PRES

	LEG/PRES (caso) % (Proporción)	LEG no PRES (control) % (Proporción)
Hipertensión arterial	93.75% (45/48)	19.79% (19/96)
Cifras de presión arterial (mmHg)		
Mayor 190	22.91% (11/48)	1.04% (1/96)
171-190	12.50% (6/48)	2.08% (2/96)
150-170	27.08% (13/48)	7.29% (7/96)
Menor 149	31.25% (15/48)	9.37% (9/96)

En relación a la asociación que existe entre la enfermedad renal y PRES, observamos que los marcadores de función renal incrementaron en el evento (tabla 4), y que la presencia de terapia de remplazo renal antes o durante el evento aumenta el riesgo de tener PRES (tabla 5).

Tabla 4. Características metabólicas

Variables	LEG/PRES (caso) Media \pm EEM	LEG no PRES (control) Media \pm EEM	p
Previas al PRES u hospitalización			
Albúmina (gr/dl)	2.49 \pm 0.14	3.29 \pm 0.7	<0.001*
IMC (kg/m ²)	23.23 \pm 0.65	24.22 \pm 0.49	0.243
Al momento del PRES u hospitalización			
Creatinina (mg/dl)	3.44 \pm 0.49	2.06 \pm 0.28	0.010*
BUN (mg/dl)	46.44 \pm 4.47	29.85 \pm 2.77	0.001*
Albúmina (gr/dl)	2.51 \pm 0.13	2.92 \pm 0.09	0.014*

* $p \leq 0.05$ significancia estadística

Tabla 5. Características renales.

Variables	OR	IC 95%	P
Antes del PRES u hospitalización			
Historia TRR	2.66	1.15-6.12	0.019*
Al PRES u hospitalización			
TFG \leq 60 ml/mint	4.75	1.93-11.65	<0.001*
Nueva TRR	4.27	1.97-9.24	<0.001*
Disfunción renal	2.97	1.96-4.51	<0.001*

* $p \leq 0.05$ significancia estadística

Como se observa en la tabla 6, los pacientes con LEG/PRES presentaron niveles más altos de DNAdc y SLEDAI y niveles más bajos de C3. Además los niveles bajos de C3 y C4 antes del PRES elevan el riesgo de PRES en LEG (RM 2.71 IC 95% 1.21-6.07 p=0.013, RM 2.23 IC95% 1.06-4.68 p=0.031, respectivamente).

Tabla 6. Características inmunológicas

Variables	LEG/PRES (caso) Media ± EEM	LEG no PRES (control) Media ± EEM	p
Previo al PRES u hospitalización			
DNAdc (u/ml)	330.62±95.52	245.85±54.50	<0.001*
C3 (mg/dl)	47.63±3.42	69.84±3.87	<0.001*
C4 (mg/dl)	13.14±1.81	15.26±1.16	0.309
SLEDAI (puntos)	12.47±0.857	7.14±0.643	<0.001*
Al PRES u hospitalización			
DNAdc (u/ml)	528.03±184.42	196.54±43.14	0.021*
C3 (mg/dl)	53.19±3.92	78.94±5.70	0.004*
C4 (mg/dl)	13.37±1.77	17.98±1.53	0.074
SLEDAI (puntos)	17.6±0.85	6.67±0.63	<0.001*
SLEDAI (sin neurológico)	9.96±0.77	6.38±0.62	0.001*

*p ≤0.05 significancia estadística

De las características hematológicas se encontró que los pacientes con LEG/PRES presentaron cifras más bajas de linfocitos totales tanto previo al evento del PRES como durante el evento (tabla 7).

Tabla 7. Características hematológicas

Variables	LEG/PRES (caso) Media ± EEM	LEG no PRES (control) Media ± EEM	p
Previas al PRES u hospitalización			
Hemoglobina (gr/dl)	10.29±0.36	12.0±0.24	<0.001*
Linfocitos (k/ul)	769.29±88.49	1114.99±73.11	0.005*
Al PRES u hospitalización			
Hemoglobina (gr/dl)	10.14±0.32	11.22±0.26	0.016*
Linfocitos (k/ul)	776.75±90.75	1051.69±104.87	0.049*
Previas al PRES	OR	IC 95%	p
Linfopenia	3.36	1.36-8.29	0.006*

*p ≤0.05 significancia estadística

En cuanto al uso de inmunosupresores antes del PRES se consideraron diferentes medicamentos, y se encontró que el uso de prednisona aumenta 4.20 veces más la presencia de PRES en pacientes con LEG, y los gramos de ciclofosfamida (dosis acumulada en los 6 meses previos) 7.49 veces (IC 95% 1.18-14.88 p0.018, IC95% 2.50-22.39 p<0.001, respectivamente) (tabla 8).

Tabla 8. Tratamiento inmunosupresor

Variables	LEG/PRES (caso) Media ± EEM	LEG no PRES (control) Media ± EEM	p
Previo al PRES u hospitalización			
Prednisona (mg)	29.56±2.98	18.71±2.08	0.003*
Azatioprina (mg)	28.72±6.67	31.25±5.51	0.499
Ciclofosfamida acumulada 6 meses previos (mg)	1385.87±475.52	322.37±211.08	0.019*
Al PRES u hospitalización			
Prednisona (mg)	31.53±3.08	44.29±13.06	0.499
Azatioprina (mg)	17.55±5.31	24.48±4.88	0.383
MMF (mg)	180.85±78.17	244.79±69.45	0.574
Previo al PRES u hospitalización			
	OR	IC 95%	P
Prednisona	4.20	1.18-14.88	0.018*
Ciclofosfamida	7.49	2.50-22.39	<0.001*

* $p \leq 0.05$ significancia estadística

En el análisis multivariado se encontraron como factores de riesgo independientes para PRES en pacientes con LEG: hipertensión arterial al momento del PRES (RM 16.3 IC 95% 4.03-65.85 $p < 0.001$); terapia de remplazo renal (TRR) al ingreso (RM 6.65 IC 95% 1.24-35.64 $p = 0.027$); linfopenia persistente (RM 5.76 IC 95% 1.36-24.40 $p = 0.017$); SLEDAI ≥ 6 puntos al momento del ingreso (RM 1.11 IC 95% 1.01-1.22 $p = 0.031$) y la edad (RM 0.863 IC 95% 0.81-0.91 $p < 0.001$) (tabla 9).

Tabla 9. Analisis Multivariado Factores de riesgo independientes para PRES en pacientes con LEG.

Variables	RM	IC 95%	p
HTA al PRES	16.3	4.03-65.85	<0.001*
TRR al ingreso	6.65	1.24-35.64	0.027*
Linfopenia persistente	5.76	1.36-24.40	0.017*
SLEDAI ≥ 6 puntos	1.11	1.01-1.22	0.031*
Edad	0.863	0.81-0.91	<0.001*

* $p \leq 0.05$ significancia estadística

Desenlaces clínicos y estrategias terapéuticas para PRES en pacientes con LEG

El 60.41% de los casos ingresó por PRES o lo tuvo en las primeras 24 horas; un 27% presentó el padecimiento una semana después de su hospitalización. En la tabla 10 se puede observar la frecuencia de las manifestaciones clínicas. La resolución clínica se dio en las primeras 72 horas en el 91.66%, y el 4.16% presentó déficit neurológico durante los 12 meses de seguimiento.

Tabla 10. Frecuencia de las manifestaciones clínicas.

	% Proporción
Crisis convulsivas	81.25%
Visión borrosa	8.32%
Estado confusional agudo	10.41%

Al 87.49% se le realizó tomografía de cráneo, de éstas el 66.66% con lesiones hipo-densas en regiones occipitales. De las características de la RMN un 81.25% con patrón típico y un 18.74% atípico. La RMN de control se llevó a cabo en un 56.25%. La resolución radiológica se alcanzó en el 93% de los casos en las primeras 12 semanas.

Algunas de las características durante el seguimiento de estos pacientes se observan en la tabla 11. El 50% de los casos presentaron infección al momento del PRES, el 28% en vías urinarias y pulmón; en aquellos pacientes con sospecha de infección en sistema nervioso central, fue descartada mediante la ausencia de aislamientos en los cultivos de LCR.

Tabla 11. Características durante el seguimiento de LEG/PRES

	% Proporciones
Requirieron VMI	18.75%
Unidad monitorizada	65.6%
Tratamiento con antihipertensivo y anticonvulsivante	50%
Pacientes con PTT	6.25%
Anticonvulsivo al alta	70.85%
Vivo al alta	100%

La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos (17.33 ± 2.07 vs 14.60 ± 1.11 días $p=0.20$). En cuanto a la función renal se encontró que un 45.9% de los casos tuvieron terapia de remplazo renal (antes o durante el PRES) a diferencia de los controles (11.45%). Durante el seguimiento a doce meses el 33.34% de los casos presentó datos de actividad, 10.41% con actividad hematológica. El 6.25% murió en los siguientes doce meses a diferencia de los controles (1.04%).

Discusión y conclusiones

La fisiopatología de PRES es desconocida, se asocia con múltiples enfermedades como preclampsia, trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido, uso de inmunosupresión, sepsis y enfermedades autoinmunes, las cuales en la teoría de la hipótesis vascular tienen en común la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas que provocan disfunción endotelial (5). De las enfermedades autoinmunes sistémicas que se han asociado con PRES, LEG es la más frecuente, representando un 60% (18). Por esta razón se buscaron, en este estudio los factores de riesgo para PRES en pacientes con LEG.

En las diversas series de casos de LEG y PRES se reportó una edad promedio de 22.93 ± 2.48 años (44). En nuestro estudio los pacientes con LEG y PRES eran más jóvenes que los controles, lo cual concuerda con lo reportado por Mak et al, quienes compararon pacientes con PRES/LEG contra PRES sin LEG, y observaron una diferencia similar (29.8 vs 40.2 años). Dichos autores explicaron que esto se debía a que el LEG se presenta en pacientes jóvenes; sin embargo esto se descarta con los resultados de nuestro estudio, donde se encontró esta misma diferencia pero comparando pacientes con LEG/PRES contra LEG sin PRES (42). Una probable explicación, se encuentra en el impacto que tiene la edad de inicio de las manifestaciones clínicas en pacientes con LEG; se ha reportado que el daño renal es mayor en pacientes con LEG que inician de los 18-50 años (RM 20.11 IC 95% 12.68-31.88 $p<0.0001$) a diferencia de los que tienen un inicio tardío (RM 1.99 IC 95% 1.36-2.93 $p<0.0005$) (48). Uno de los principales factores de riesgo de PRES en LEG, reportado en la literatura es el daño renal (RM 129.250 IC 95% 13.121-1273.183 $p<0.001$) (46). Además en el presente estudio se encontró que la terapia de remplazo renal es un factor de riesgo para PRES en pacientes con LEG (RM 6.65, IC 95% 1.24-35.64, $p=0.027$). Una explicación a esta asociación es la teoría de la hipertensión arterial como consecuencia de la falla renal, en diferentes series de PRES y LEG se reportó el 95% con hipertensión arterial (49,50). Al igual que los estudios previos el 93.74% de las pacientes presentaron hipertensión arterial al momento del PRES.

Moon et al reportaron que la presencia de un SLEDAI alto (≥ 15 puntos) incrementaba el riesgo de PRES en pacientes con LEG (RM 10.83 IC 95% 2.189-53.619 $p=0.004$), sin embargo en el análisis multivariado no fue significativo (46). En una revisión de 86 casos de Shaharir y et al, el 97.5% de las pacientes con LEG y PRES tuvieron actividad de la enfermedad (45), lo cual concuerda con nuestros hallazgos, puesto que en el presente trabajo, la presencia de SLEDAI ≥ 6

puntos antes del ingreso a hospitalización se encontró como factor de riesgo independiente (RM 1.11, IC 95% 1.01-1.22, $p=0.031$).

diferencia de estudios previos, se encontró que la linfopenia persistente es un factor de riesgo independiente (RM 5.76, IC 95% 1.36-24.40, $p=0.017$). El mecanismo de la linfopenia en LEG no es claro pero existen diversos estudios que buscan dar una explicación (52,53). La linfopenia se presenta en un 62% de los pacientes con LEG al diagnóstico y 90% en el curso de la enfermedad; Chun li y et al reportaron la presencia de IgG anti-linfocito en 55.6% de las pacientes con LEG, además a través de regresión logística documentaron que los IgG anti-linfocito se asocian a linfopenia (RM 6.034 IC 95% 1.38- 26.3 $p=0.017$), actividad de la enfermedad (RM 3.71 IC 95% 1.56-8.83 $p=0.003$) y nefropatía lúpica (RM 5.83 IC 95% 2.52-13.67 $p<0.001$) (52). Haskard et al encontraron que la linfopenia se puede generar por la adhesión de los linfocitos T a las células endoteliales, lo que permite que estas lleguen al espacio perivascular, la adhesión es estimulada por citocinas, en este estudio se presentó disminución de la adhesión en pacientes con LEG a diferencia de sus controles, la explicación es la ausencia del receptor CR3 en los linfocitos T o el efecto de los anticuerpos antilinfocito (53).

En LEG predomina un estado de inflamación y disfunción endotelial, que contribuye con la aterosclerosis acelerada (54). Las células endoteliales progenitoras mantienen la función y la integridad del endotelio, niveles bajos como los que se encuentran en LEG, se relacionan con eventos cardiovasculares (54). Castejón et al reportaron que la rigidez arterial (medida por velocimetría por US doppler) se asocia con la disminución de las células endoteliales progenitoras en pacientes con LEG comparados con pacientes que no tienen daño vascular ($p<0.003$) (55). Además documentaron que en los pacientes con engrosamiento de la íntima el número de células endoteliales progenitoras en apoptosis fue elevado ($p=0.003$) (55).

Tomando en cuenta los párrafos previos que hablan sobre la linfopenia y la disfunción endotelial en LEG, hay pocos estudios sobre la asociación de ambas entidades, las cuales podrían estar involucradas en la fisiopatología de PRES en LEG. Huang y et al demostraron a través de un estudio longitudinal que la linfopenia basal y al diagnóstico ($p=0.012$, $p=0.045$ respectivamente) se asocia con progresión de aterosclerosis en pacientes con LEG juvenil, fueron analizados factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis y otros datos de actividad de LEG sin embargo no se encontraron estadísticamente significativos (57). Por lo anterior los autores concluyen que la respuesta inmune es un factor para la progresión de la aterosclerosis en pacientes jóvenes con LEG (56).

En relación al uso previo de fármacos inmunosupresores, aunque en la serie descrita de Leroux et al de 46 pacientes, el 43% tiene antecedente de uso de esteroides y el 26% de ciclofosfamida (57), nosotros no encontramos asociación entre el uso de inmunosupresores y el desarrollo de PRES en LEG. Esta discrepancia puede ser explicada por los diseños de los estudios previos, en los cuales solo pueden describirse frecuencias y no existe un grupo de comparación como en el presente trabajo.

En cuanto a la presentación clínica y desenlaces, 50 % de los casos ingresó por síntomas atribuidos a PRES, el 27 % desarrollo la enfermedad una semana después de su ingreso, lo que indica que no siempre es el motivo por el cual los pacientes acuden al hospital, esto no se ha reportado en las series de casos previamente descritas.

La tomografía de cráneo no se emplea para el diagnóstico, en las diferentes series no se realiza, solo en 1985 los primeros casos descritos de lesiones reversibles en sustancia blanca asociados a encefalopatía hipertensiva fueron diagnosticados con TAC, donde se encontró hipodensidad en la zona afectada (58). En este estudio un 87.49% de los casos tuvieron TAC, de los cuales el 66.66% presentaron cambios sugerentes de PRES. Por lo tanto la tomografía de cráneo puede sugerir de forma inicial el diagnóstico, podría ser útil en caso de no tener disponible RMN.

Las RMN de control se realizó en el 56.25%, de las cuales el 88.88% presentó resolución completa y el 93% logró la normalidad en las primeras 12 semanas. La resolución radiológica es muy variable porque no está descrito cuando se debe de realizar la resonancia magnética de control, sin embargo en una serie de casos de Leroux y et al

porcentaje de resolución fue muy similar al nuestro (93%), con un tiempo muy variable desde un día hasta 4 semanas (57).

Una de las limitaciones del estudio es que se trata de un diseño retrospectivo, lo que no permite el seguimiento de los pacientes. Además de la falta de un grupo control con manifestaciones neurológicas que pudiera ser un grupo para definir los factores asociados al diagnóstico de PRES y que puedan apoyar para un diagnóstico más temprano. Por otro lado por el tipo de estudio no es posible realizar punciones lumbares en las pacientes para medir diversas sustancias que nos permitan evaluar actividad de LEG.

En conclusión los factores de riesgo independientes para PRES en LEG son: la hipertensión arterial, terapia de remplazo renal, edad y actividad de LEG (SLEDAI). Como nuevo factor de riesgo se encontró la linfopenia persistente (RM 6.034 IC 95% 1.38- 26.3 $p=0.017$), la cual puede estar involucrada con la disfunción endotelial.

Anexo 1.

SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Ulceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Ulceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.

Bibliografía

- 1) Hinchey. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 22: 494–500.
- 2) Hugonnet. Posterior reversible encephalopathy syndrome: features on CT and MR imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2013; 94: 45-52.
- 3) Staykov. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2012; 27: 11-24.
- 4) Jeffrey B. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Seminars in Ultrasound CT and MRI*. 2014; 35: 118-135.
- 5) Bartynski. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema. *American Journal Neuroradiology*. 2008; 29:1043–1049.
- 6) Schwartz RB. Hypertensive Encephalopathy; Findings on CT, MR and SPECT imaging in 14 cases. *American Journal Radiology*. 1992; 2: 379-383.
- 7) Bartynski. Catheter Angiography, MR Angiography, and MR Perfusion in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal Neuroradiology*. 2008; 29:447-455.
- 8) Schoch. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain*. 2002; 125: 2549-2557.
- 9) Marra, Vargas. Posterior reversible encephalopathy syndrome: The endothelial hypotheses. *Medical Hypotheses*. 2014; 1-4.
- 10) Courtney M, Schusse, M.D. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Psychocomatics*. 2013; 54:205-211.
- 11) Lee, Eelco. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Archive Neurology*. 2008; 65: 205-210.
- 12) Sang-Duk Yoon, Byung-Moon Cho. Clinical and Radiological Spectrum of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Journal Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery*. 2013; 15: 206-213.
- 13) Bartynski. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *American Journal Neuroradiology*. 2008; 1036-1042.
- 14) Bartynski, Boardman. Distinct Imaging Patterns and Lesion Distribution in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal Neuroradiology*. 2007; 28: 1320-1327.
- 15) McKinney. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence of Atypical Regions of Involvement and Imaging Findings. *American Journal Radiology*. 2007; 189: 904-912.
- 16) McKinney. Central-Variant Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Brainstem or Basal Ganglia Involvement Lacking Cortical or Subcortical Cerebral Edema. *American Journal Radiology*. 2013; 201: 631-638.
- 17) Hefzy HM, Bartynski WS. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: Imaging and clinical features. *American Journal Neuroradiology*. 2009; 30:1371-1379.
- 18) Fugate, DO. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clinic*. 2010; 85: 427-432.
- 19) Roth, Ferbert. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *Journal Neurology Neurosurgical Psychiatry*. 2010; 81:773-777.
- 20) Covarrubias, Patrick H. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Pronostic Utility of Quantitative Diffusion-Weighted MR Images. *American Journal Neuroradiology*. 2002; 23:1038-1048.
- 21) Lawn N, Laich E. Eclampsia, hippocampal sclerosis, and temporal lobe epilepsy: accident or association? *Neurology*. 2004; 62:1352-1356.
- 22) Solinas C, Briellmann RS. Hypertensive encephalopathy: antecedent to hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy? *Neurology*. 2003; 60:1534-1536.
- 23) Thaipisuttikul Phanthumchinda. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Journal Neurology*. 2005; 252:230–231.
- 24) Richard, Mitchel. Is hypertensive predictive of clinical recurrence in posterior reversible encephalopathy syndrome? *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013; 20: 248-252.
- 25) Onder A, Lopez R. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatric Nephrology*. 2007; 22:1921–1929.
- 26) Nicholas j. Daniel. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a pediatric patient with end stage renal disease. *The journal of emergency medicine*. 2014; 46:39-42.
- 27) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *American Journal Neuroradiology*. 2006; 27:2179–2190.
- 28) Gera, Patil. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney disease. *Indian Journal of Nephrology*. 2014; 24: 28-34.
- 29) Graham, Pylpchuk. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient undergoing peritoneal dialysis: a case report and literature review. *Nephrology*. 2014; 15: 1-6.
- 30) Liliane Min. Reversible Posterior Leukoencephalopathy in Connective Tissue Diseases. *Seminar Arthritis Rheumatology*. 2006; 35:388-395.

- 31) Dhillon, Velazquez. Rheumatologic diseases and posterior reversible encephalopathy syndrome: two case reports and review of the literature. *Rheumatology*. 2012; 32: 3707-3713.
- 32) Primavera. Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Annals Rheumatology Disease*. 2001; 60:534-537.
- 33) Kastrup O. TNF-antagonist etanercept induced posterior leucoencephalopathy syndrome. *Journal Neurology*. 2008; 255:452-453.
- 34) Renard D, Westhovens. Reversible posterior leucoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *Journal Neurology*. 2004; 251:226-228.
- 35) Ole Petter Rekvig. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus: still not resolved. *Seminar Immunopathology*. 2014.
- 36) Kiriakidou MD. Systemic Lupus Erythematosus. In *The Clinic*. 2013. 1-14.
- 37) Calixto. Lupus mimickers. *Autoimmunity Reviews*. 2014. 1-42.
- 38) Joseph, Scolding. Neurolyupus. *Practice Neurology* 2010; 10:4-15.
- 39) Kampylafka EI. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus a 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One* 2013.
- 40) Bertsias, Loannidis, Aringer. EULAR recommendations for the management of systemic erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals Rheumatology Disease*. 2010; 69:2074-2082.
- 41) Toledano, Sarbu. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmunity Reviews*. 2013; 12: 1166-1170.
- 42) Mak, Chan, Yeh. Neuropsychiatric lupus and reversible posterior leucoencephalopathy syndrome: a challenging clinical dilemma. *Rheumatology*. 2008;47:256-262.
- 43) Baizabal-Carvallo. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2009; 359-363.
- 44) Bin Liu, Xuan Zhang. Posterior reversible encephalopathy syndrome could be an underestimated variant of reversible neurological deficits in Systemic lupus Erythematosus. *BMC Neurology*. 2012; 12:2-8.
- 45) Chien-Chih Lai, Wei-Sheng Chen. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2013; 65: 1766-1774.
- 46) Jung, S-J Moon. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Korean Patients with systemic lupus erythematosus risk factors and clinical outcome. *Lupus*. 2013; 22; 885-891.
- 47) Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of LEG. *Arthritis Rheumatology* 1982;25:1271.
- 48) Chen Lin. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology*. 2014; 53:180-185.
- 49) SS Shaharir, R Remli. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: pooled analysis of the literature reviews and report of six new cases. *Lupus*. 2013; 22: 492-496.
- 50) Barber, Leclerc. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: An Emerging Disease Manifestation in Systemic Lupus Erythematosus. *Semarthrit*. 2011; 353-363.
- 51) Le Coz. Circulating TFH Subset Distribution Is Strongly Affected in Lupus Patients with an Active Disease. *PLOS ONE*, 2013; 8:1-8.
- 52) Chun Li. Antilymphocyte Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Disease Activity and Lymphopenia. *Journal of Immunology*. 2014; 1-6.
- 53) Haskard, Cavender. T-cell adhesion to endothelial cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1989; 9: 33-37.
- 54) Westerweel. Endothelial progenitor cell dysfunction in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009; 5:332-340.
- 55) Castejon, Jiménez-Ortiz. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014; 53: 631-638.
- 56) Huang, Chung. Lymphopenia Is a Risk Factor in the Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Juvenil-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2009; 12: 3766-3775.
- 57) Leroux, Sellam. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus*. 2008; 17: 139-147.
- 58) Aisen AM. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *American Journal of Rheumatology*. 1985; 144:1027-1031.