

Terapia antitumorale ed encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

Gian Paolo Fra

Ambulatorio Ipertensione e Malattie Metaboliche

SCDU Medicina Interna 1

AOU “Maggiore della carità” di Novara



**Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa**
Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa

**EVENTO FORMATIVO
INTERREGIONALE SIIA
PIEMONTE
LIGURIA
VALLE D'AOSTA**

Torino, 14 ottobre 2023

Dati anamnestici

Donna poco più che quarantenne giunge in pronto soccorso per comparsa di

- **Crisi epilettiche generalizzate precedute da cefalea ingravescente**
- **In DEA paziente vigile, non collaborante per agitazione psicomotoria, riscontro di valori pressori elevati (PA 220/100 mmHg).**
- **EO: paziente vigile, non collaborante per agitazione psicomotoria, non deficit di lato**

APP:

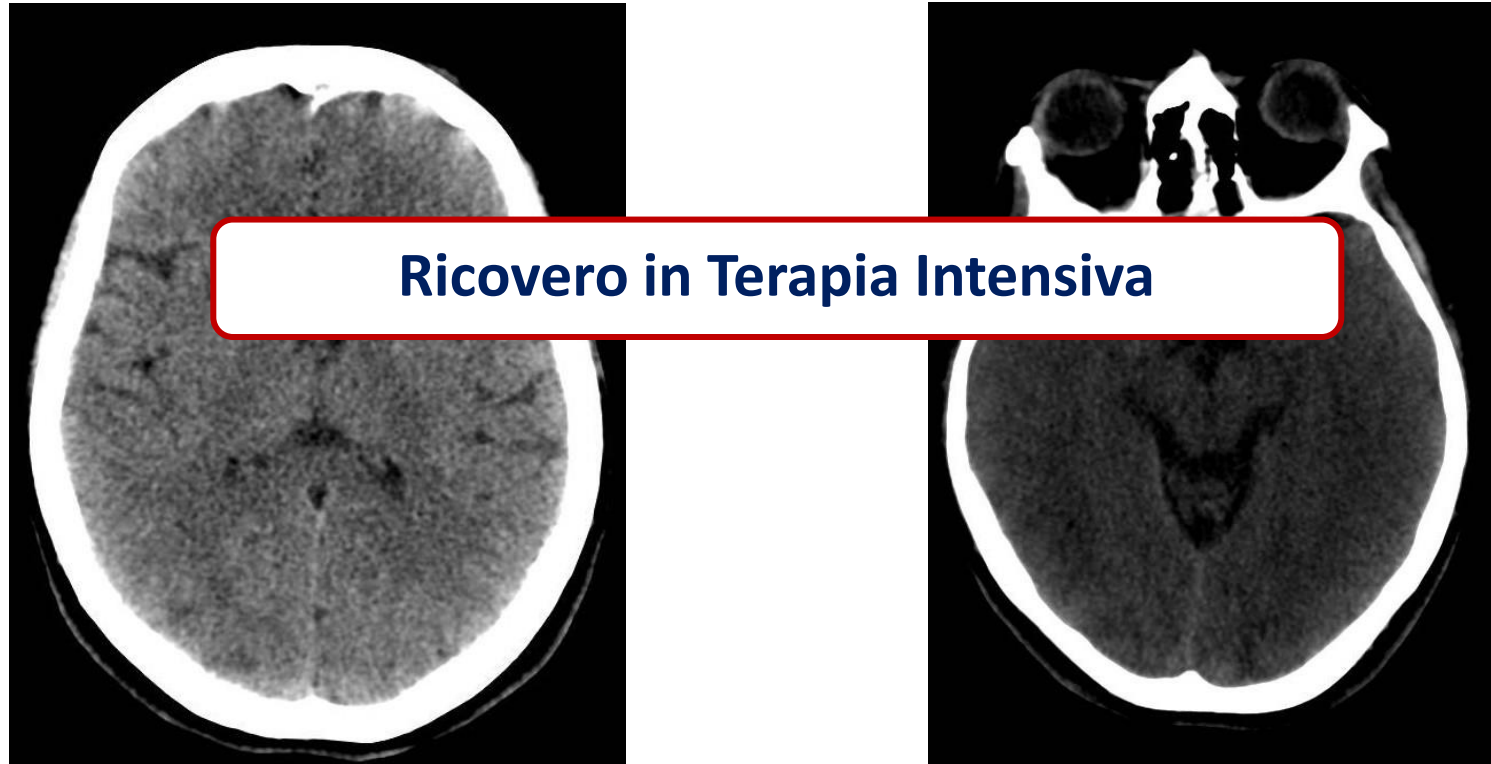
Intervento di isteroannessiectomia per carcinoma sieroso papillare ovarico ad alto grado (pT1c1N0Mx), avviato circa due settimane prima trattamento chemioterapico con carboplatino, dose 500 mg.

APR: Muta.

A.Familiare: Gentilizio positivo per ipertensione arteriosa e dislipidemia.

A.Farmacologica: ondansetron, pantoprazolo, prednisone 25 mg

TC- Cranio



Aree di sfumata ipodensità di aspetto digitato come per edema (PRES ?) in sede occipitale bilaterale

Acute therapies for PRES

Drug	Mechanism of action	Dose
First-line antihypertensive agents		
Labetalol	Alpha-1 blocker/non-selective beta blocker	Initial: 20 mg slow injection over 3 min Titrate: additional 40 mg at 10 min intervals until achieving the desired BP reduction or until 300 mg has been injected
Nicardipine	Dihydropyridine calcium channel blocker	Initial: 5 mg/hour Titrate: Increase by 2.5 mg/hour every 5–15 min until achieving the desired BP reduction
Nimodipine	Calcium channel blocker	Initial: 0.5–1 mg/hour (15mcg/kg/hour) Titrate: increase to 2 mg/hour (30 mg/kg/hour)
Second-line antihypertensive agents		
Enalapril	ACE inhibitor	Dose: 1.25 mg intravenously four times per day. Notes: Use for less than 48 hours, avoid in pregnancy
Hydralazine	Vasodilator by direct relaxation of vascular smooth muscle	Dose: 1.7–3.5 mg/kg divided into four to six doses
Sodium nitroprusside		Initial dose: 0.25–0.5 mcg/kg/min Titrate: increase by 0.2 mcg/kg/min until desired clinical response Maximum dose: 6 mcg/kg/min
Antiseizure medications		
Sodium valproate		Initial loading dose: 30–40 mg/kg (maximum dose of 3500 mg) Continuing dose: 400–1000 mg two times per day (maximum dose 2000 mg two times per day)
Phenytoin		Initial loading dose: 15–20 mg/kg (maximum dose of 1500 mg) Continuing dose: 4–8 mg/kg initially titrating to plasma concentration of 15–20 mg/L Initial infusion rate cannot exceed 50 mg/min.
Levetiracetam		Initial loading dose: 40–60 mg/kg (maximum dose 6000 mg) Continuing dose: 500–1000 mg two times per day (maximum dose 2000 mg two times per day)

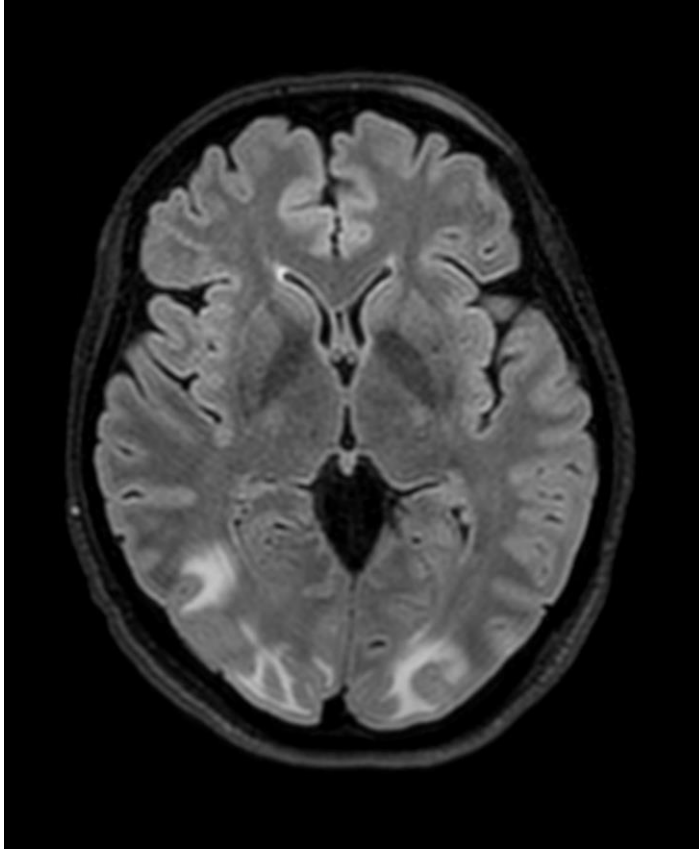
BP, blood pressure; PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome.

Posterior reversible encephalopathy syndrome differential diagnosis

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	Vascular Causes	Posterior circulation stroke
		Intracranial hemorrhage
		Primary central nervous system vasculitis
		Cerebral venous sinus thrombosis
	Non vascular Causes	Infective encephalitis
		Autoimmune encephalitis
		Metabolic/toxic encephalopathy (carbon monoxide, amphetamines, opiates, lead, toluene)

Esame RMN, Angio-RMN

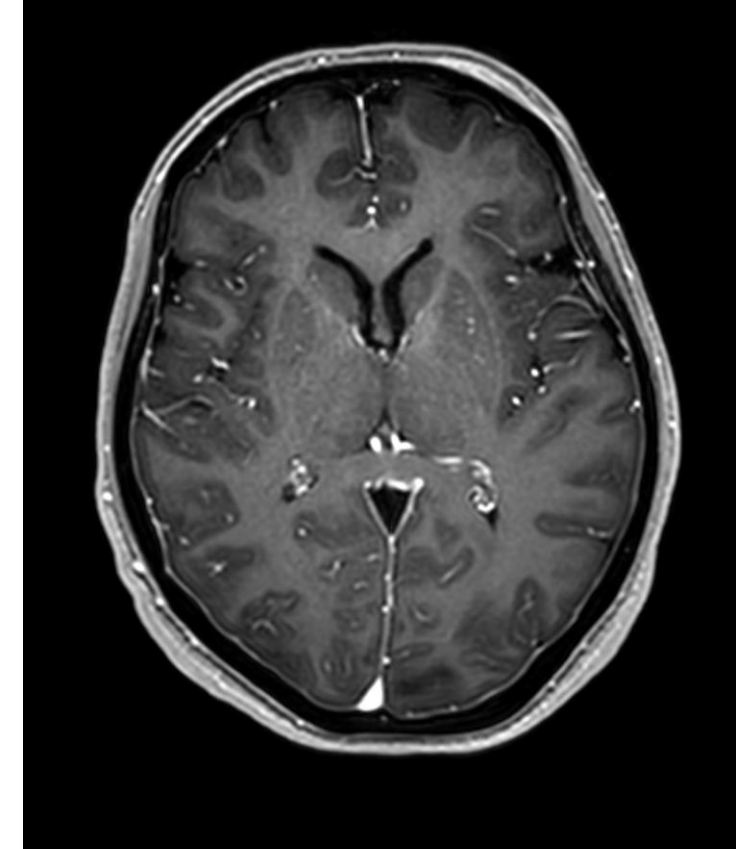
FLAIR assiale



FLAIR coronale



RMN con mdc



A livello della sostanza bianca dei **lobi occipitali, con estensione ai lobi parietali e frontali**, si osservano **diffuse alterazioni di segnale confluenti, di aspetto digitato, iperintense in FLAIR**, riferibili ad edema. **Analoghe alterazioni di segnale, più sfumate, in sede cerebellare**. I reperti descritti sono compatibili con PRES

Decorso

Comparsa di transitoria pancitopenia, al nadir: **GB 2000/ul (N 1490/ul), Hb 7 g/dl, PLTs 65000/ul**

INR, PTT: di norma Fibrinogeno 520 mg/dl.

creatinina 0.6 mg/dL, con filtrato 115, Na/K 141/4 mEq/L, bilirubina e funzione epatica di norma, LDH nei limiti

Elevazione di indici di flogosi: Proteina c reattiva 25 mg/dl, procalcitonina 4.36 ng/ml in corso di lieve rialzo febbrile

Rachicentesi ed esami colturali negativi

Rx-Torace negativo per addensamenti di natura flogistica

Esami colturali ripetutamente negativi

Autoimmunità negativa

Escluse cause ematologiche del quadro clinico

Esclusa una pancitopenia da tossicità da carboplatino per la tempistica

Avviata terapia antibiotica ad ampio spettro

Box 1 Conditions associated with the development of PRES

General conditions

- ▶ Hypertension 20-60%
- ▶ Sepsis 25%
- ▶ Solid organ transplantation
- ▶ Eclampsia and pre-eclampsia 5-15%
- ▶ Renal failure
- ▶ Malignancy (solid organ and haematological)
- ▶ Bone marrow transplantation
- ▶ Stem cell transplantation
- ▶ Hypomagnesaemia
- ▶ Hypercalcaemia
- ▶ Hypercholesterolaemia
- ▶ Late radiation-associated encephalopathy, for example, SMART

45%

Autoimmune disorders

5-11%

- ▶ Rheumatoid arthritis
- ▶ Crohn's disease
- ▶ Systemic lupus erythematosus
- ▶ Scleroderma
- ▶ Vasculitis
- ▶ Neuromyelitis spectrum disorder

Toxins

- ▶ Scorpion poison
- ▶ LSD intoxication
- ▶ Ephedra overdose
- ▶ Alcohol intoxication
- ▶ Cocaine

Cytotoxic and immunosuppressive medications

20-60%

- ▶ Hydroxydaunorubicin/adriamycin
- ▶ Vinblastine/vincristine
- ▶ Gemcitabine
- ▶ Platinum-containing drugs: cisplatin, oxaliplatin and carboplatin
- ▶ Bortezomib
- ▶ Cyclophosphamide
- ▶ Daunorubicin
- ▶ Interferon therapy
- ▶ Capecitabine, 5-fluorouracil
- ▶ Cytarabine
- ▶ Etoposide
- ▶ Corticosteroids
- ▶ Rituximab
- ▶ Ciclosporin
- ▶ Tacrolimus
- ▶ Sirolimus
- ▶ Mycophenolate mofetil
- ▶ Methotrexate
- ▶ Azathioprine

Other medications

- ▶ Lithium
- ▶ Linezolid
- ▶ Intravenous contrast
- ▶ Intravenous immunoglobulin
- ▶ Tyrosine kinase inhibitors

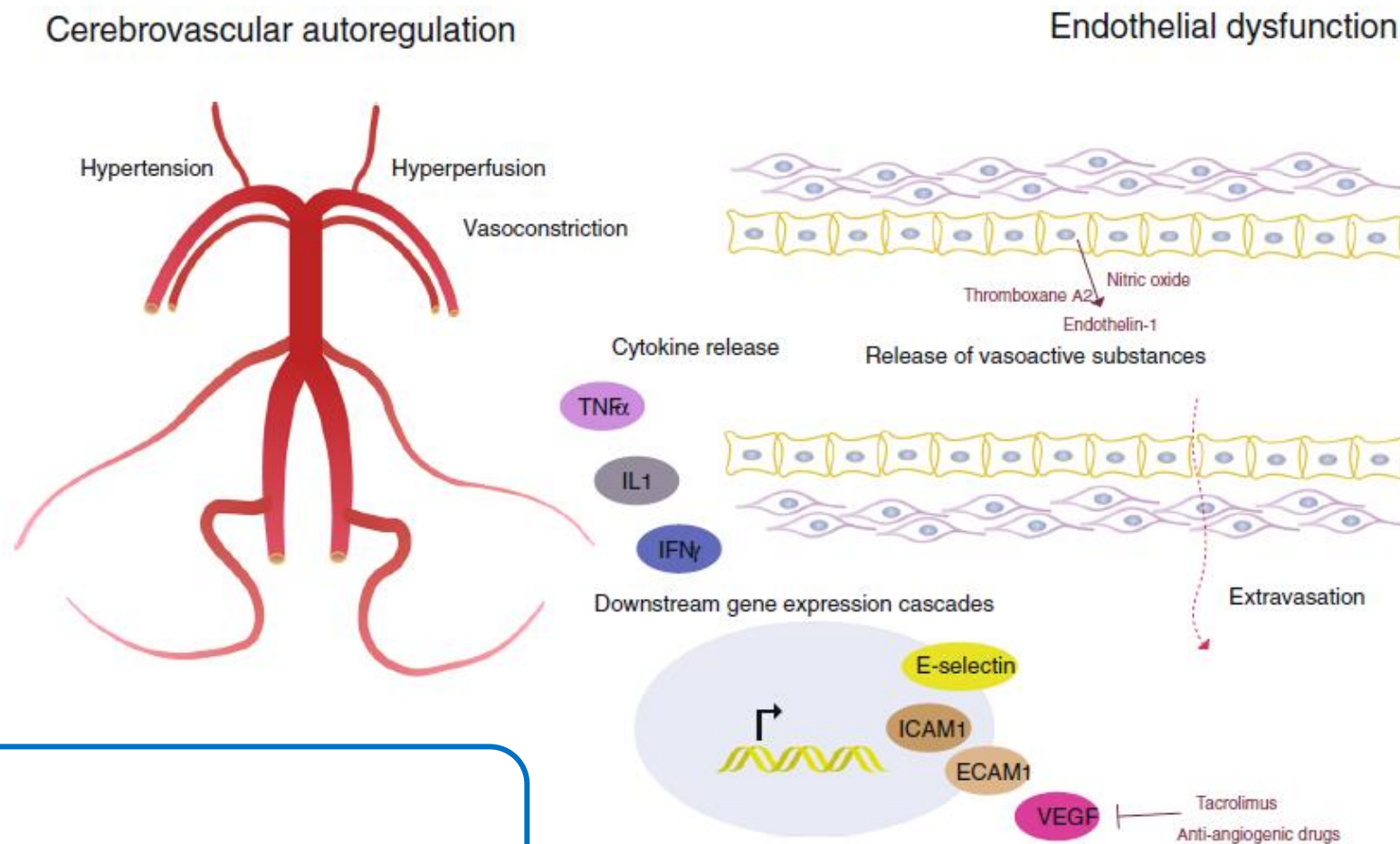
Table 1 General characteristics per drug

Drug	Cases	IC ₀₂₅	Female (%)	Median age [IQR]	Mortality (%)	Median time to onset [IQR]	Median dose [IQR]
Tacrolimus	619	5.7	58.5	35 years [12–53]	10.6	22 days [7–45]	3 mg [1,5–5,5]
Ciclosporin	488	5.6	52.4	14 years [8–42]	10.3	17 days [7–27]	87,5 mg [40–167,5]
Bevacizumab	337	4.7	72.3	61 years [49,5–69]	10.4	74,5 days [21,5–155]	655 mg [370–912,5]
Methotrexate	287	3.3	55.8	15 years [9–55]	6.1	13 days [5–28]	15 mg [12–20]
Vincristine	249	4.9	58.4	13 years [9–54,5]	4.8	16 days [9,5–27]	2 mg [1,6–4]
Cyclophosphamide	232	3.5	64.3	30 years [13–62]	7.9	6 days [3–25]	970 mg [500–1285]
Pre-emptive							
Myeloma							
De novo							
Doxorubicin							
Rituximab							
Methotrexate							
Cisplatin							
Fluorouracil							
Cytarabine							
Boronic acid							
Etoposide							
Pre-emptive							
Oxaliplatin							
Gemcitabine	93	2.8	86.4	50 years [45–61,25]	7.9	21 days [2,75–94,5]	1635 mg [1182,75–1712,5]
Daunorubicin	90	5.3	72.7	12 years [9–22,5]	4.6	25 days [17–29,5]	95 mg [48,5–150,75]
Carboplatin	82	2.3	78.1	60 years [47–64]	8.9	45 days [12–92]	428,365 mg [338–626]
Paclitaxel	79	1.7	83.3	61 years [52,25–68]	9.1	73 days [14–97,5]	260 mg [180–301]
Fludarabine	75	4.4	49.0	12 years [8–25]	24.0	19 days [13–31,5]	58,5 mg [53,375–60,1]
Asparaginase	74	4.8	51.4	10 years [6–13]	0.0	19 days [9,25–23]	N/A
Axitinib	65	4.7	45.3	64 years [61–70]	1.5	10 days [7,25–27,5]	5 mg [5–5]
Pazopanib	65	3.5	66.1	64,5 years [58–73]	9.2	14 days [10,5–16,5]	800 mg [600–800]
Irinotecan	57	2.6	62.7	44 years [28–62,5]	19.3	62 days [13–209,5]	250 mg [160–290]
Sunitinib	55	2.7	62.0	66 years [61,5–74,25]	9.3	28 days [12,75–71,75]	50 mg [50–50]
Human Immunoglobulins	52	1.4	71.4	15 years [7,5–64,5]	5.9	6 days [2,75–19,75]	50 mg [25–50]
Enzalutamide	46	2.2	0.0	75 years [69–81]	2.2	95 days [50–147]	160 mg [160–160]
Lenvatinib	45	4.2	68.2	66 years [62–72]	13.6	18,5 days [14,25–44]	22 mg [18–24]
Thalidomide	44	2.3	86.1	64 years [54–67]	0.0	40 days [21–59]	150 mg [87,5–200]
Carfilzomib	41	3.6	58.8	68 years [57–70]	15.0	41 days [11–67,5]	53 mg [40–100]
Melphalan	35	3.5	71.4	54 years [27,25–58,5]	20.0	N/A	120 mg [120–120]
Pegaspargase	35	3.9	54.5	12 years [9,5–17,75]	8.6	22,5 days [18,25–31,75]	4275 mg [4275–4275]
Ustekinumab	35	1.6	51.6	52 years [48–60]	0.0	N/A	90 mg [45–90]
Fingolimod	34	0.7	87.9	54 years [38–61,64]	0.0	33,5 days [24,25–42,75]	0,5 mg [0,5–0,5]
Capecitabine	33	1.1	74.2	66 years [56–71]	10.3	95,5 days [51–177,5]	3000 mg [2000–3150]
Hydrocortisone	31	3.0	64.3	23 years [19–59,5]	3.2	1136 days [1136–1136]	200 mg [200–200]
Azathioprine	30	2.0	75.0	22 years [14,25–27]	3.4	18 days [18–18]	50 mg [25–125]
Eculizumab	30	1.5	68.0	35 years [17–41]	17.2	7 days [3,5–10,5]	900 mg [900–900]
Sirolimus	27	3.1	47.6	37 years [12–49]	15.4	7 days [7–7]	3 mg [2–4,5]
Hydroxychloroquine	26	1.7	92.3	20 years [12–62]	4.0	13,5 days [9,25–23,75]	2600 mg [525,625–4500]

VigiBase
World Health Organization pharmacovigilance database

Drug	Cases	IC ₀₂₅	Female (%)	Median age [IQR]	Mortality (%)	Median time to onset [IQR]	Median dose [IQR]
Cisplatin	133	2.7	80.5	56 years [46–64]	9.1	9 days [6,5–33,5]	100 mg [77,5–122,375]
Carboplatin	82	2.3	78.1	60 years [47–64]	8.9	45 days [12–92]	428,365 mg [338–626]

Mechanisms contributing to the development of PRES



Reversibile

Mortalità fino al 19% dei casi

Deficit funzionali possono permanere fino al 44%.

Terapia al trasferimento in neurologia:

- **Labetalolo 100 mg bid**
- **Amlodipina 5 mg 1 cp**
- Levetiracetam 500 mg bid
- Pantoprazolo 40 mg
- Enoxaparina 2000 UI/die sc
- Piperacillina/Tazobactam 4.5 tid

ECG:

Tachicardia sinusale, ECG nei limiti.

Ecocardio-TT:

Massa indicizzata BSA **121g/m²** (Setto 13 mm, PP 12 mm, DTD 41 mm),

RWT 0.6: ipertrofia concentrica. FE 57%.

Disfunzione diastolica di 1 grado (e' 7 cm/s, E 48cm/sec, A 66 cm/sec).

Atrio sinistro di normali dimensioni.

EE:

glicemia 85 mg/dl,

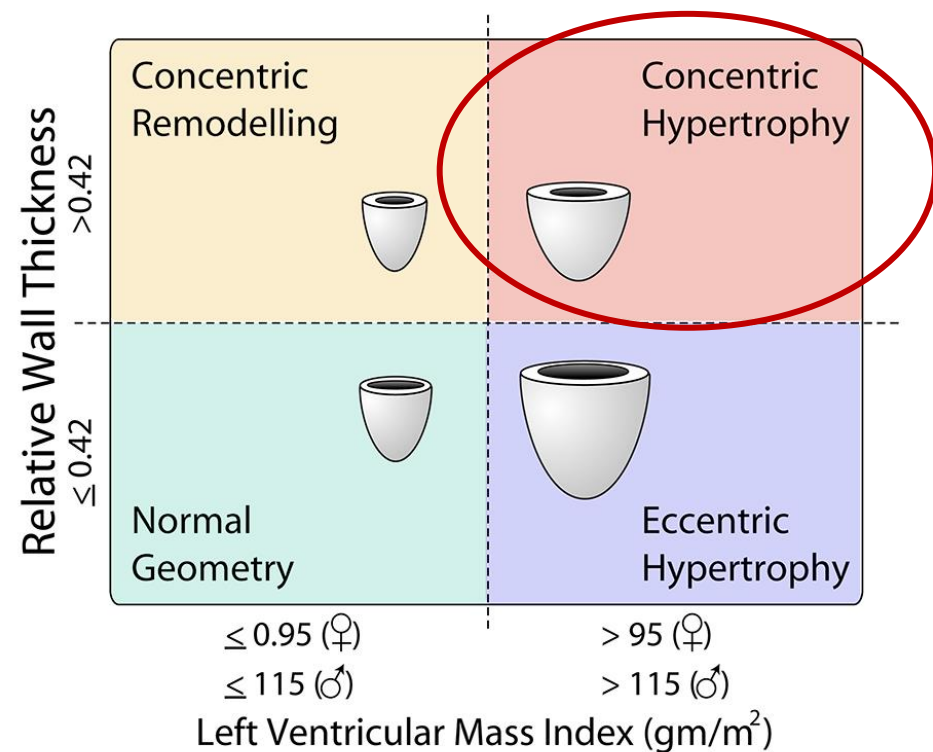
crea 0.56 mg/dl, eGFR 115 ml/min, Na/K 143/3.3 mEq/L, microalbuminuria 16.6 mg/L, ACR 23.4 mg/mmol, calcio 10 mg/dl, funzione epatica di norma

colesterolo totale/**HDL**/**TG**/LDL 169/**27**/**152**/112 mg/dL,

cortisolo 19.6 mcg/dL,

aldosterone 8.2 ng/dL,

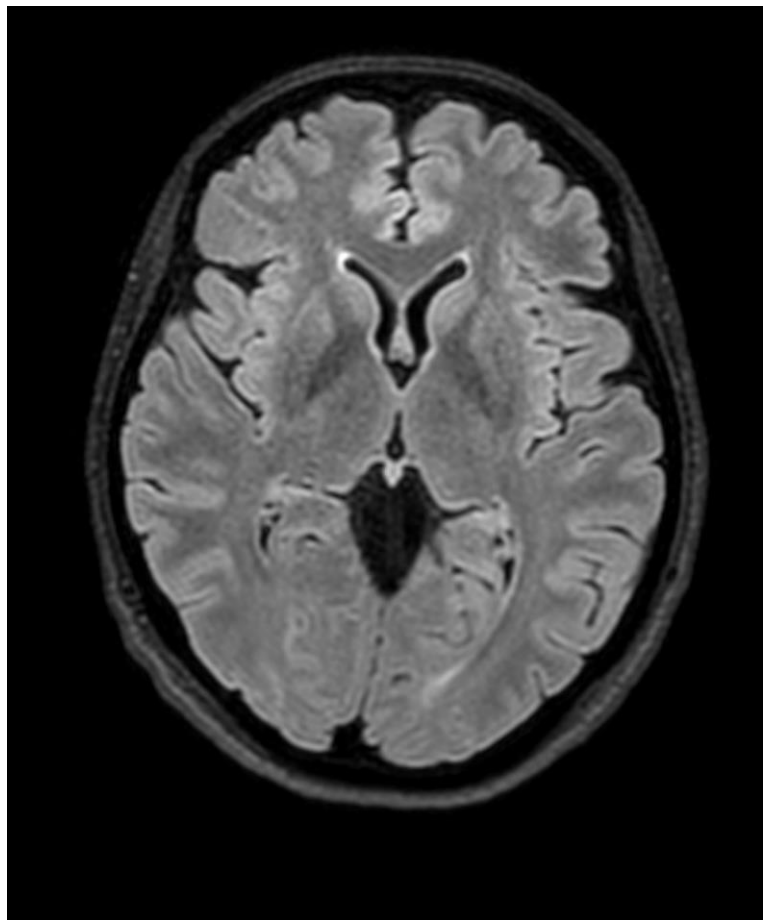
TSH 1.0367 uUI/mL



Terapia alla dimissione:

- **Nebivololo 5 mg ½ cp al mattino**
- Levetiracetam 500 mg bid
- Pantoprazolo 40 mg

Controllo RMN ad un mese dall'evento acuto

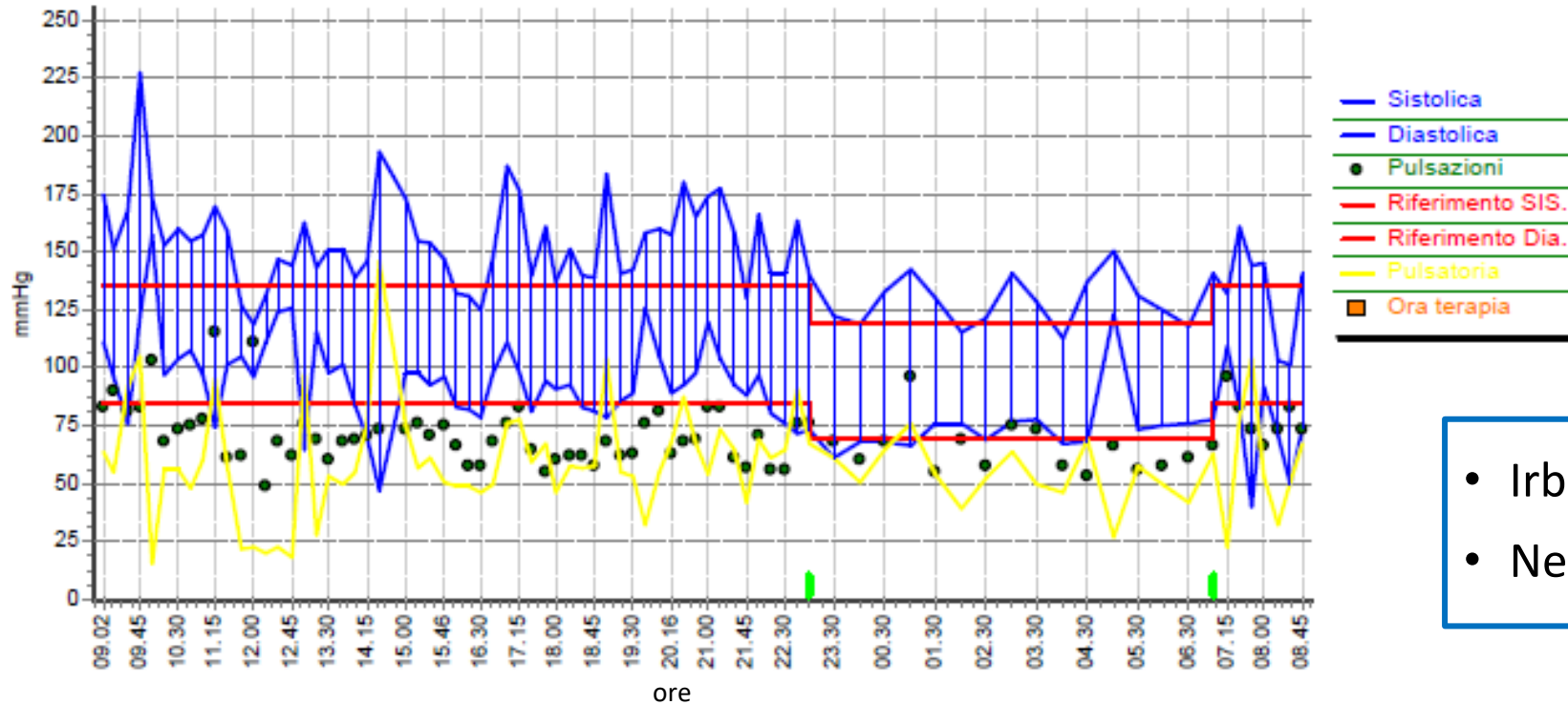


FLAIR assiale



FLAIR coronale

ABPM



Nebivololo 5 mg ½ cp

- Irbesartan 150 mg 1 cp ore 8
- Nebivololo 5 mg 1 cp ore 8

Ipertensione non controllata in corso di trattamento farmacologico,
PA media 24h 148/89 mmHg, veglia 152/93 mmHg, sonno 129/75 mmHg,
elevato carico pressorio, profilo dipper
FC media veglia 75/min, FC media sonno 68/min,

Fundus oculi:

Albero vascolare tortuoso e con riduzione del calibro



Retinopatia Ipertensiva Stadio 1

Ecodoppler-TSA:

IMT 0.7 mm. **Angiosclerosi diffusa e moderata. Apposizione fibrocalcifica bilaterale piana al bulbo ed all'origine carotide interna**, non condizionante stenosi. Asse arterioso succlavio-axillo-omeroale-radio/ulnare pervio ed abitato da segnale diretto trifasico.

Arterie vertebrali pervie con flussimetrie vertebrali ortograde valide.

Ecodoppler- arterie renali:

Nella norma morfologie e flussimetrie delle arterie renali bilateralmente. IR intraparenchimali di norma, rapporto cortico-midollare conservato bilateralmente.

TC-Addome con mdc:

Non evidenza di alterazioni degne di nota a livello surrenalico o renale.

Esami ematochimici

Emocromo : GB 3590/mcl (N/L 2190/850), Hb 11.5 g/dl normocromica-normocitica,

Creatinina 0.73 mg/dl, eGFR 100 ml/min, Na 140 mEq/L, K 4.3 mEq/L,

Glicemia 91 mg/dl, acido urico 5.7 mg/dl, AST/ALT 15/21 U/L, GGT 15 U/L

Colesterolo totale/HDL/TG/**LDL** 182/63/38/**111** mg/dl,

Renina 41.6 microUI/mL, Aldosterone 10.1 ng/dlL -> **ARR 0.24**

Metanefrine urinarie 24h "

TSH reflex 1.88 mcU/ml

- Nebivololo 5 mg 1 cp
- Irbesartan 150 mg 1 cp
- **Rosuvastatina 10 mg 1 cp alla sera**
- Levetiracetam 500 mg 1 cp x 2

Esame Obiettivo

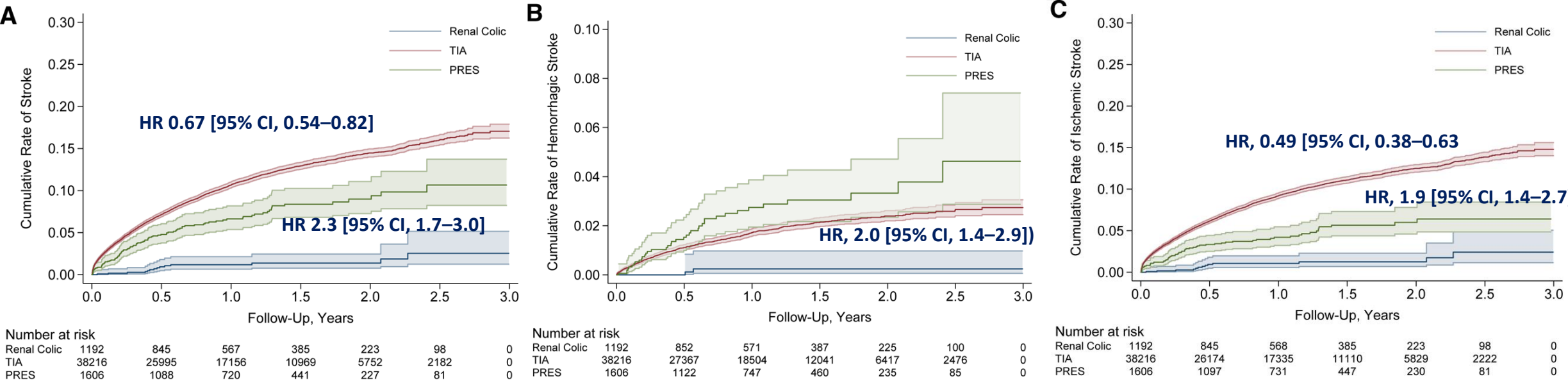
Peso 54 Kg, altezza 155 cm, BMI 22.5 Kg/m² , CV 67 cm, CF 79 cm,

PA (destra) 125/84 mmHg, PA (sinistra) 114/85 mmHg , FC 58 bpm.

Risk of Stroke After Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Sarah C. Parauda, MD; Cenai Zhang, MS; Setareh Salehi Omran, MD; Andrew D. Schweitzer, MD; Santosh B. Murthy, MD, MPH; Alexander E. Merkler, MD, MS; Babak B. Navi, MD, MS; Costantino Iadecola, MD; Hooman Kamel, MD, MS; Neal S. Parikh, MD, MS

Retrospective cohort study in the United States hospitalized patients
1606 patients with PRES,
1192 with renal colic,
and 38 216 with TIA.



Considerazioni conclusive

- La sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) è un'entità clinica rara ad esordio acuto, in cui la diagnosi tempestiva, l'individuazione dei fattori di rischio scatenanti ed una pronta rimozione degli stessi sono fondamentali per la risoluzione del quadro neurologico ed al fine di evitare danni neurologici permanenti
- I farmaci antitumorali rappresentano uno tra i fattori di rischio principali di insorgenza di PRES ed il carboplatino è tra i farmaci descritti. Nel caso in questione è difficile stabilire il suo ruolo causale sia per l'insorgenza dopo una sola somministrazione, sia per la concomitante presenza di altri fattori scatenanti
- In presenza di concomitanti fattori di rischio, un'ipertensione arteriosa misconosciuta o non adeguatamente trattata può risultare un decisivo fattore precipitante
- Dati recenti suggeriscono un maggior rischio di eventi cerebrovascolari (prevalentemente di natura emorragica) dopo episodio di PRES, per cui in questi pazienti potrebbe essere di primaria importanza avere uno stretto controllo dei valori pressori nel post-evento



Grazie per l'attenzione!



email: fra.gianpaolo@maggioreosp.novara.it