

Patogeneza sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije uzrokovane citotoksičnom terapijom

Pozaić, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:437766>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Pozaić

**Patogeneza sindroma posteriorne reverzibilne
encefalopatije uzrokovanog citotoksičnom
terapijom**

Diplomski rad



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za Patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr. sc. Natalije Dedić Plavetić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017.-2018.

Popis i objašnjenje kratica

5-FU – 5-fluorouracil (engl. 5-fluorouracil)

ADC – vidljivi difuzijski koeficijent (engl. apparent diffusion coefficient)

ADH – antidiuretski hormon (engl. antidiuretic hormone)

ALT – alanin transaminaza (engl. alanine transaminase)

AQP – akvaporin (engl. aquaporin)

AST – aspartat transaminaza (aspartate transaminase)

ATP – adenzin trifosfat (adenosine triphosphate)

BBB – krvno-moždana barijera (engl. blood-brain barrier)

BH4 – tetrahidrobiopterin (engl. tetrahydrobiopterin)

CADASIL - cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (engl. cerebral autosomal dominant arteriopathy with sub-cortical infarcts and leukoencephalopathy)

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat (engl. cyclic guanosine monophosphate)

CHOP – ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, onkovin, prednizon (engl. cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone)

CNS – središnji živčani sustav (engl. central nervous system)

CT - kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

CVI – cerebrovaskularni inzult (engl. cerebrovascular insult)

DHFR – dihidrofolat reduktaza (engl. dihydrofolate reductase)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

DWI – difuzijski mjereno oslikavanje (engl. diffusion weighted imaging)

eNOS– endotelna sintaza dušikovog oksida (engl. endothelial nitric oxide synthase)

EPOCH – etopozid, prednizolon, onkovin, ciklofosamid, hidroksidaunorubicin (engl. etoposide, prednisolone, oncovin, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin)

ET-1 – endotelin 1 (engl. endothelin 1)

FLAIR - potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (engl. fluid-attenuated inversion recovery)

FOLFIRI – leukovorin, 5-fluorouracil, irinotekan (engl. folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan)

FOLFOX – leukovorin, 5-fluorouracil, oksaliplatina (engl. folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin)

ICAM-1 – intercelularna adhezijska molekula 1 (engl. intercellular adhesion molecule 1)

IL – interleukin (engl. interleukin)

IT – inhibitor topoizomeraze (engl. topoisomerase inhibitor)

LDH – laktat dehidrogenaza (engl. lactate dehydrogenase)

MELAS -mitohondrijska encefalopatija, laktatna acidoza i epizode nalik moždanog udara (engl. mitochondrial encephalopathy, lacticacidosis, and stroke-like episodes)

MR – magnetska rezonanca (engl. magnetic resonance)

MTX – metotreksat (engl. methotrexate)

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

NO – dušikov oksid (engl. nitric oxide)

NOS – sintaza dušikovog oksida (engl. nitric oxide synthase)

PGI₂ – prostaglandin I₂ (prostaglandin I₂)

PKC – protein kinaza C (engl. protein kinase C)

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija (engl. progressive multifocal leukoencephalopathy)

PRES – sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. posterior reversible encephalopathy syndrome)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav (engl. renin–angiotensin–aldosterone system)

R-ABVD – rituksimab, adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin (engl. rituximab, adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)

R-CHOP – rituksimab, ciklofosfamid, hidroksidaunorubicin, onkovin, prednizon (engl. rituximab, cyclophosphamide, hydroxidaunomycin, oncovine, prednisolone)

RNA – ribonukleinska kiselina (engl. ribonucleic acid)

RPLS – sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

RSW – bubrežni gubitak soli (engl. renal salt wasting)

SIADH - sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

SLE – sistemni lupus eritematosus (engl. systemic lupus erythematosus)

TMA – trombotička mikroangiopatija (thrombotic microangiopathy)

TNF- α – čimbenik nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

VCAM-1 – vaskularna celularna adhezijska molekula-1 (engl. vascular cell adhesion molecule-1)

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

VEGFI – inhibitor vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. vascular endothelial growth factor inhibitor)

VEGFR – receptor vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. vascular endothelial growth factor receptor)

VVO – vezikulo-vakuolarna organela (engl. vesiculo-vacuolar organelle)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Definicija.....	1
2. Nazivlje	1
3. Klinička slika.....	1
4. Epidemiologija.....	2
5. Etiologija.....	2
6. Dijagnostika.....	3
7. Diferencijalna dijagnoza.....	4
8. Laboratorijski nalazi.....	5
9. Liječenje.....	5
10. Komplikacije.....	6
11. Vazogeni edem u PRES-u.....	6
12. Citotoksični edem u PRES-u.....	7
13. Mehanizmi nastanka PRES-a.....	7
13.1. Teorija hipertenzije/hiperperfuzije	7
13.2. Teorija hipoperfuzije.....	8
14. Citotoksični lijekovi.....	8
15. Citotoksični lijekovi koji se povezuju s PRES-om.....	10
16. Mehanizmi nastanka PRES-a inducirana citotoksičnim lijekovima.....	10
16.1. Hipertenzija.....	11
16.2. Endotelna disfunkcija.....	12
16.3. Hipomagnezemija.....	19
16.4. Hipoalbuminemija.....	20
16.5. Hiponatremija.....	21
17. Zaključak.....	22
Zahvale.....	23
Literatura.....	24

Sažetak

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je kliničko-radiološki sindrom obilježen glavoboljom, epileptičnim napadima, promijenjenim stanjem svijesti i smetnjama vida. Nespecifičnu kliničku sliku tipično prate radiološki nalazi simetričnog edema hemisfera u postero-okcipitalnim regijama najbolje uočljivog pretragom magnetskom rezonancom (MR-om). Iako naziv sindroma ukazuje na reverzibilnost simptoma, moguća su trajna neurološka oštećenja i smrtni, prilikom čega letalitet može biti 15%. Najčešća stanja koja se povezuju s PRES-om su preeklampsija/eklampsija, transplantacija solidnih organa i koštane srži, autoimunosne bolesti, hipertenzija te imunosupresivna terapija i citotoksični lijekovi. Cilj ovog rada je ponuditi moguće mehanizme kojima citotoksični lijekovi uzrokuju PRES. Nijedna grupa citotoksičnih lijekova se nije konstantno povezivala sa nastankom PRES-a. Smatra se kako je endotelna disfunkcija glavni mehanizam kojim citotoksični lijekovi dovode do disrupcije krvno-moždane barijere i posljedičnog moždanog edema, a endotelna disfunkcija nastaje kao posljedica izravnog ili neizravnog djelovanja lijekova. Neki citotoksični lijekovi uzrokuju endotelnu disfunkciju uglavnom preko oksidativnog stresa. Osim endotelne disfunkcije, opisat ćemo kako drugi čimbenici rizika inducirani citotoksičnom terapijom, poput hipertenzije, hipoalbuminemije, hipomagnezemije i hiponatremije, doprinose nastanku PRES-a. Iako se smatralo kako je hipertenzija najvažniji pojedinačni čimbenik za nastanak PRES-a, ona bi u slučaju PRES-a induciranog citotoksičnim lijekovima bila posljedica endotelne disfunkcije, a ne njen uzrok. Hipomagnezemija se povezuje s povećanom endotelnom permeabilnošću, moguće zbog povećane ekspresije akvaporina 4, vodopropusnog transmembranskog proteina, a liječenje magnezijevim sulfatom smanjuje propusnost krvno-moždane barijere za 41% na životinjskim modelima. Hiponatremija smanjuje osmolalnost plazme, a hipoalbuminemija onkotski tlak, uzrokujući prijelaz tekućine iz vaskularnog u ekstravaskularni prostor. Navedeni čimbenici rizika naglašavaju važnost regulacije elektrolitnog disbalansa pri liječenju PRES-a, kao i regulaciju tlaka i plazmatske razine albumina.

Ključne riječi: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, citotoksični lijekovi, endotelna disfunkcija

Summary

Pathogenesis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) caused by cytotoxic therapies

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinico-radiological syndrome characterized by headache, seizures, altered consciousness, and visual disturbance. Nonspecific symptoms are typically coupled with symmetric hemispheric edema in the postero-occipital regions, best seen on MR. Although the name of the syndrome indicates it is reversible, permanent neurologic injury or death are possible. Lethality by PRES is 15%. Most frequent conditions associated with PRES are preeclampsia/eclampsia, solid organ and bone marrow transplantation, autoimmune diseases, hypertension and immunosuppressive and cytotoxic drugs. The aim of this study is to propose a mechanism by which cytotoxic drugs cause PRES. No single antineoplastic class or agent has been consistently associated with PRES. It is believed that endothelial dysfunction is the main mechanism by which cytotoxic drugs lead to disruption of the blood-brain barrier and consequently to brain edema. Some cytotoxic drugs cause endothelial dysfunction, mostly by oxidative stress. Here we will also discuss how other risk factors, induced by cytotoxic drugs, such as hypertension, hypoalbuminemia, hypomagnesemia and hyponatremia, contribute to the development of PRES. Although hypertension is the single most important risk factor for developing PRES, it is a consequence of endothelial dysfunction and not its cause. Hypomagnesemia is associated with increased endothelial permeability, possibly because of an increased expression of aquaporin 4, a water-permeable transmembrane protein. Not only that, magnesium sulphate reduces the blood-brain permeability by 41% in animal models. Hyponatremia decreases plasma osmolality and hypoalbuminemia decreases oncotic pressure, allowing fluid to leak out from the intravascular to extravascular space. These risk factors point out the importance of the correction of electrolyte imbalance, as well as the blood pressure and plasma albumin levels.

Key words: posterior reversible encephalopathy syndrome, cytotoxic drugs, endothelial dysfunction

1. Definicija

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je kliničko-radiološki entitet kojeg karakterizira vazogeni edem CNS-a što dovodi do glavobolje, promijenjenog mentalnog stanja, epileptičnih napadaja i gubitka vida (1).

2. Nazivlje

Sindrom su prvi put opisali 1996. godine Hinchey i suradnici kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije - RPLS . Korijen leuko se nalazio u nazivu kao posljedica toga što je bila zahvaćena subkortikalna bijela tvar (2), iako danas znamo da mogu biti zahvaćene kortikalne strukture i bazalni gangliji (3). Naziv "sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije" uveli su Casey i suradnici 2000. godine (4), a u literaturi se se još spominju: sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), sindrom reverzibilnog posteriornog cerebralnog edema, hiperperfuzna encefalopatija. Kako se hiperintenzna područja nalaze često u okcipitalnom i parijetalnom dijelu cerebruma, u literaturi možemo naći i naziv reverzna okcipito-parijetalna encefalopatija (5). Sam naziv bi nas navodio kako postoji simetrična zahvaćenost samo parijeto-okcipitalnog režanja, ali iako su to najčešće zahvaćena područja, fokalna simetrična područja edema možemo nalaziti i u frontalnom režnju, inferiornom temporo-okcipitalnom spoju, te cerebelumu (6). Ujedno mogu biti zahvaćeni i temporalni režanj, bazalni gangliji i moždano deblo (7). Oslanjajući se na samu terminologiju ovog sindroma, dobije se osjećaj kako su ova atipično zahvaćena područja CNS-a ništa više od iznimke, ali to nije tako, jer je od 76 pacijenata kojima je potvrđen PRES, posteriorno frontalno područje je bilo zahvaćeno u 78.9% , temporalno u 68.4 % , talamus i cerebelum u preko 30 % , moždano deblo u 18.4%, a bazalni gangliji u 11.8 % (7).

Ujedno se postavlja i pitanje zašto baš posteriorni dio CNS-a pokazuje veću sklonost razvoju vazogenog edema u PRES-u. Smatra se kako je to posljedica parcijalnog nedostatka simpatičke inervacije vaskulature koja potječe od bazilarne arterije (8) čime je onemogućena autoregulacije (vazokonstrikcija u slučaju povišenja tlaka) kako to opisuje zasad najprihvaćenija teorija hipertenzije/hiperperfuzije.

Nijedan od naziva ne zadovoljava ako se uzme u obzir da sindrom nije uvijek reverzibilan i nije uvijek ograničen na bijelu tvar i posteriorne regije mozga, a prisutna je i hiperperfuzija i hipoperfuzija (9). Upravo iz navedenih razloga Kabre i Kamble predlažu naziv "Potencijalno reverzibilni encefalopatijski sindrom" (10).

3. Klinička slika

Mogu biti prisutni i fokalni neurološki ispadi zbog čega PRES može nalikovati moždanom udaru (9), a u tim slučajevima postoji opasnost da pacijenti nepotrebno i neprimjereno prime trombolitičku terapiju. Mučnina i povraćanje su među učestalijim simptomima (11), a Kabre i Kamble opisuju pacijenta s dijagnozom PRES-a koji se je prezentirao afazijom i slabošću u donjim ekstremitetima (10).

Epileptični napadaji najčešći su simptom PRES-a koji se pojavljuje u 74 % (12) do 92 % slučajeva (13). Iako se epileptični napadaji često javljaju, u samo 23-28% slučajeva su

izolirani (14). Epileptični napadaji u PRES-u mogu biti toničko-klonički ili apsans (15). Status epilepticus je opisan u 3% (14) do 13 % pacijenata (16). Pritom nekonvulzivni status epileptikus može biti učestaliji od generaliziranog statusa epileptikusa (16). Znakovi koji upućuju na nekonvulzivni status epileptikus su stereotipične kretnje poput zurenja, treptanja očima ili okretanja glave zbog čega se može status epileptikus zamijeniti za psihozu, intoksikaciju lijekovima ili psihogena stanja (17).

Težina simptoma među pojedinim pacijentima se razlikuje. Zbog toga se smetnje vida mogu manifestirati kao zamagljen vid, homonimna hemianopsija ili kortikalna sljepoća (18), a promjena svijesti može varirati od blage konfuzije ili agitacije do kome (11).

4. Epidemiologija

Globalna incidencija PRES-a je nepoznata zbog rijetke pojavnosti tog sindroma (10). S druge strane, Lai i suradnici navode da je prevalencija PRES-a kod pacijenata sa SLE-om 0.69% (19). Smatra se kako je povećano prepoznavanje PRES-a u novije vrijeme posljedica veće dostupnosti magnetske rezonance (13). Sindrom je opisan u pacijenata u dobi od 4 do 90 godina (13) iako je srednja dob pojavnosti između 39 i 47 godina (17). PRES češće zahvaća žensku populaciju (10, 20), a Ducros i suradnici navode kako je učestalost tog sindroma čak 2 puta češća u žena i tipično se pojavljuje u 4. desetljeću života (21).

Kako su zatajenje bubrega i kemoterapija rizični čimbenici za nastanak PRES-a, pedijatrijski pacijenti, koji su nerijetko izloženi tim čimbenicima, imaju jednaki rizik kao i adultni za razvoj PRES-a (22). Štoviše, Tsukamoto i suradnici navode kako je incidencija PRES-a veća kod djece u usporedbi s odraslima (23).

5. Etiologija

Razna stanja su se povezivala s PRES-om, ali preeklampsija/eklampsija, transplantacija solidnih organa i koštane srži, autoimunosne bolesti, hipertenzija te imunosupresivna terapija i citotoksični lijekovi, najčešće se spominju (24). Akutno i kronično bubrežno zatajenje često su prisutna u pacijenata s PRES-om (12). Hipertenzija se smatra najčešćim uzrokom PRES-a, a slijede ju lijekovi, eklampsija i sistemski čimbenici (9). Fugate i suradnici navode kako je hipertenzija uzrok PRES-a u 61% slučajeva, dok su citotoksični lijekovi uzrok u 19 % slučajeva (12). 32% pacijenata s PRES-om boluje od malignih bolesti (25).

Od autoimunosnih bolesti koje povezujemo s PRES-om valja istaknuti sistemski lupus eritematosus (SLE). U studiji koja je uključivala 46 pacijenata sa SLEom koji su razvili PRES, njih 95% je imalo arterijsku hipertenziju, 84 % je patilo od smanjene renalne funkcije, a otprilike polovica pacijenata je primala imunosupresivnu terapiju, što su sve čimbenici koje povezujemo s nastankom PRES-a (26).

TABLICA 1. Stanja koja se povezuju s PRES-om

Stanja koja se povezuju s PRES-om
Hipertenzija
Citotoksični i imunosupresivni lijekovi
Preklampsija
Eklampsija
Infekcija/Sepsa/Šok
Transplantacija solidnih organa i koštane srži ili matičnih stanica
Autoimunosne bolesti
Zatajenje bubrega

6. Dijagnostika

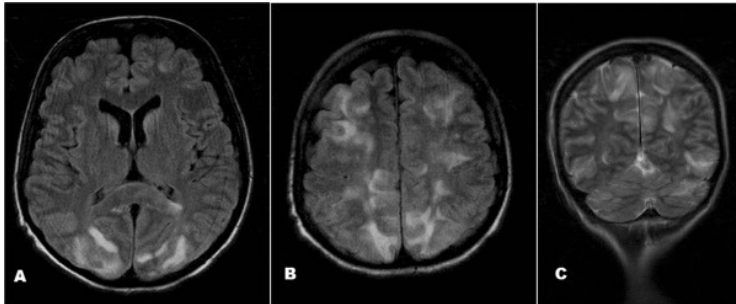
Kako je klinička prezentacija PRES-a nespecifična, za dijagnozu su ključne slike magnetske rezonance (27). Magnetska rezonanca pokazuje hiperintenzivna područja na T2 snimkama (20), dok CT snimke pokazuju hipodenzna područja (13).

U studiji koja je uključivala 136 pacijenata, klasični radiološki obrazac (bilateralna parijeto-okcipitalna zahvaćenost) nađen je u svega 26 % pacijenata (28). Karakteristično je da edem u okcipitalnom režnju nije prisutan u kalkarinom i paramedianom području tog režnja (2).

MR je superioran CT-u u dijagnozi PRES-a jer može detektirati manje fokalne abnormalnosti moždanog parenhima (29). Prema Singeru i suradnicima, 37% pacijenata s MR-om koji je pokazivao znakove PRES-a je imalo normalan CT nalaz (30).

Još jedna od MR sekvenci koje dolaze u obzir je FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), kojim neutraliziramo signale iz cerebrospinalne tekućine, a koji se pokazao efektivnijim u dijagnosticiranju kortikalnih i subkortikalnih lezija od konvencionalnih T2 snimki (4).

SLIKA 1. MR mozga, aksijalni i koronarni presjek. (A i B) Aksijalni presjek koristeći FLAIR prikazuje bilateralne kortikalne/subkortikalne hiperintenzivne lezije koje zahvaćaju okcipitalni, parijetalni i frontalni režanj. **(C)** Koronalne T2W slike prikazuju predilekciju PRES-a za posteriornu cirkulaciju. S dopuštenjem Natalije Dedić-Plavetić.



Bartynski i Boardman opisali su 4 obrasca PRES-a koje možemo uočiti na MR-u. Vazogeni edem prisutan u frontalnom, parijetalnom i okcipitalnom režnju nalazio se u 23% slučajeva i takav obrazac nazivamo holohemisferički. Naglašena involviranost frontalnog režnja sa varijabilnom zahvaćenošću okcipitalnom i parijetalnom režnja nazivamo obrascem superiornog frontalnog sulkusa koji je prisutan u 27% slučajeva. U 22% slučajeva je prisutan tipični posteriorni obrazac koji obuhvaća dominantno okcipitalni i parijetalni režanj. Asimetrični izražaj PRES-a odnosi se na unilateralni nedostatak signala u parijetalnom ili okcipitalnom režnju, dok se parcijalni izražaj PRES-a odnosi na nedostatak signala u parijetalnom ili okcipitalnom režnju bilateralno. Takav je obrazac prisutan u 28% slučajeva (31).

TABLICA 2. Četiri radiološka nalaza kod PRES-a i njihova učestalost prema Bartynskom i Boardmanu

Četiri radiološka obrasca PRES-a	Učestalost
Holohemisferični	23%
Parcijalni ili asimetrični izražaj primarnog obrasca	28%
Superiorni frontalni sulkus	27%
Dominantno parijetalno okcipitalni (tipični)	22%

7. Diferencijalna dijagnoza

Upravo zbog nespecifične kliničke slike i raznolikosti radioloških nalaza, dijagnoza PRES-a zna predstavljati pravi izazov. Mnoga stanja nalikuju PRES-u, uključujući iktalna i post-iktalna stanja, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML), vaskulitis, Creutzfeld-Jakobova bolest, tromboza cerebralnog venskog sinusa, ishemijski moždani udar, MELAS (mitohondrijske encefalopatije, laktatna acidoza, moždani udar i slične epizode), CADASIL

(cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom), infektivni encefalitis, akutni diseminirani encefalomijelitis (32; 33).

Najčešća diferencijalna dijagnoza PRES-a kod Faillea i suradnika, gdje većina pacijenata nije imala MR snimku, bila je primarna ili sekundarna glavobolja (26%). Na drugom mjestu je bila toksično-metabolička encefalopatija (21%) što se objašnjava visokom asocijacijom konfuznog stanja s PRES-om i toksično-metaboličkom encefalopatijom (34).

8. Laboratorijski nalazi

Kako je PRES smrtonosan u 15 % slučajeva (10), važno je klasificirati pacijente prema čimbenicima rizika. Do sada su identificirana dva biokemijska prognostička markera – kreatinin i LDH, a njihovo je povišenje povezano s lošijom prognozom. LDH je rani marker PRES-a koji nagovještava stupanj moždanog edema u pacijenata s eklampsijom i onih koji uzimaju citotoksične lijekove (35). Od laboratorijskih nalaza mogu još biti prisutni: hipomagnezemija, hipoalbuminemija i povećana razina jetrenih proba (36), te hiponatremija (37).

TABLICA 3. Mogući laboratorijski nalazi prisutni kod PRES-a. ¹LDH (laktatna dehidrogenaza), ²AST (aspartat transaminaza), ³ALT (alanin transaminaza)

Mogući laboratorijski nalazi prisutni kod PRES-a
kreatinin ↑
LDH ¹ ↑
AST ² , ALT ³ ↑
Magnezij ↓
Natrij ↓
Albumin ↓

9. Liječenje

Terapija PRES-a zasniva se na micanju uzroka koji je do njega doveo i na liječenju simptoma (11). Ako je PRES povezan sa citotoksičnim lijekovima, prestaje ih se davati i uvodi se terapija onim lijekovima koji se ne povezuju sa razvojem PRES-a jer je u protivnom moguć relaps (38). Nužna je korekcija elektrolitnih poremećaja, posebno hipomagnezemije (10).

Terapija epileptičkih napadaja uključuje intravenske benzodiazepine, a kod refrakternog statusa epileptikusa daju se midazolam (benzodiazepin) i intravenski anestetici: propofol i tiopental dok se ne postigne remisija (10) Pavlidou i suradnici opisuju terapiju epileptičnog napada intravenskim davanjem diazepama, gdje je nakon 20 minuta dodano 20 mg/kg fenitoina zbog refrakternosti samog napada (39).

Ako postoji hipertenzivna kriza cilj je smanjiti tlak ispod 160/100 mmHg unutar 6 sati davanjem intravenskih antihipertenziva kao što su labetalol (beta blokator) i nikardipin (blokator kalcijevih kanala) te, ako je dostupan fenoldopam (10). Oralni antihipertenzivi

uglavnom nisu zadovoljavajuće efektni pri snižavanju krvnog tlaka kod hipertenzivne krize (38).

Pavlidou i suradnici opisuju liječenje PRES-a kod 13 - godišnjeg dječaka antiedematoznom terapijom u vidu midazolama, furosemda i deksametazona (39). Kortikosteroidi mogu smanjiti vazogeni edem ali nedostaje dokaza za njihovu primjenu u PRES-u (11).

10. Komplikacije

Median do kliničke rezolucije PRES-a u djece i odraslih iznosi 5 dana (14), dok Stott i suradnici tvrde da se potpuna rezolucija neuroloških simptoma tipično pojavljuje za oko 2 tjedna od početka simptoma (38). Žarišne abnormalnosti na MR-u u trajanju duljem od 2 tjedna bude sumnju na rezidualni infarkt (14).

Iako je PRES, kao što i ime sugerira, reverzibilan, pod uvjetom da maknemo uzrok koji je do njega doveo, trajna neurološka oštećenja i letalni ishod su mogući, prilikom čega letalitet od PRES-a iznosi 15 % (10). Nепrepoznati PRES progredira do ishemiје, moždanog infarkta i smrti (41). Uzrok smrti od PRES-a uključuju akutnu hemoragiju ili masivni posteriorni edem koji uzrokuje obstruktivni hidrocefalus ili kompresiju moždanog debla (42). Bartynski navodi da se krvarenje pojavljuje u oko 15 % slučajeva (43). Cerebralno krvarenje nastaje kao posljedica reperfuzije regije u kojoj je krvno-moždana barijera još uvijek disfunkcionalna. Oštećenju krvno-moždane barijere i posljedičnoj eksudaciji iz krvnih žila ili njihovoj rupturi doprinose: slobodni kisikovi radikali i leukociti koji izlučuju proteaze. Slobodni kisikovi radikali u ishemičnom području uzrokuju oksidativno oštećenje lipidnih membrana u krvno-moždanoj barijeri (44). Proteaze izlučene od strane leukocita razgrađuju katenin, protein koji sudjeluje u stvaranju intercelularnih epitelnih veza (45). Cordelli i suradnici navode incidenciju komplikacija PRES-a od 18 % u pedijatrijskoj populaciji, te napominju kako osim cerebralnog krvarenja i hernijacije, uzrok smrti kod PRES-a može biti i refraktorni status epileptikus (46).

11. Vazogeni edem u PRES-u

Neovisno o uzroku PRES-a, ključna abnormalnost je cerebralni vazogeni edem, čija patogeneza je još podložna debatama (43).

Vazogeni edem, poznat i kao angiomuralni (žilno-zidni) edem, uzrokovan je oštećenjem kapilarne stijenke što povećava propusnost za proteine zbog čega se povisuje onkotički tlak međustaničnog prostora, a smanjuje se trenutni onkotički tlak plazme (47) zbog čega dolazi do preusmjerenja tekućine u ekstracelularni prostor. U slučaju PRES-a dolazi do oštećenja krvno-moždane barijere (2, 48). Krvno-moždana barijera je selektivna barijera koja odvaja moždani parenhim od sisteme cirkulacije (49). Barijeru čine kapilare izgrađene od endotelnih stanica i perivaskularne stanice u koje ubrajamo astrocite i pericite (50). Možemo, dakle, zaključiti da je PRES endotelioopatija cerebralne vaskulature (25)

12. Citotoksični edem u PRES-u

Iako u PRES-u dominantno nalazimo vazogeni edem (67%), on može biti praćen sa citotoksičnom komponentom (u 33%) (57). Pirker i suradnici pokazali su da se citotoksični edem javlja češće u osoba s normalnom razinom albumina, dok se vazogeni edem javlja češće u osoba sa sniženom razinom albumina. (58).

Citotoksični se edem razlikuje od vazogenom uporabom DWI-a – diffusion-weighted imaging (57), vrstom MR-a, gdje se kontrast stvara kao posljedica razlika u Brownovom gibanju molekula (59). U slikama generiranim sa DWI-om, visoko celularno tkivo ili ono sa celularnim edemom ima niže koeficijente difuzije (60), tj, niži ADC – apparent diffusion coefficient.

Jedno od objašnjenja zašto nastaje citotoksični edem je da vazogeni edem pritiskom na mikrovaskulaturu može dovesti do ishemije (61). Ishemija vodi u stanični deficit ATP-a što rezultira nedostatnom funkcijom Na-K pumpe i posljedičnom hiperosmolarnošću stanice koja se kompenzira difuzijom ekstracelularne vode u neurone i astrocite (62). Prema ovoj teoriji citotoksični edem bi bio posljedica vazogenog edema. Budući da je citotoksični edem znak ishemije koja onda može progredirati u CVI – cerebrovaskularni inzult, niže ADC vrijednosti su negativan prognostički znak (63), a rana detekcija citotoksičnog edema je ključna kako bi se spriječila progresija vazogenog edema u ireverzibilni inzult (57).

13. Mehanizmi nastanka PRES-a

13.1. Teorija hipertenzije/hiperperfuzije

Glavno pitanje pri razmatranju patofiziologije PRES-a je uzrok oštećenja cerebralnih kapilarnih stijenki. Trenutno postoje 2 hipoteze PRES-a koje se međusobno pobijaju (13). Najpoznatija i najprihvaćenija teorija jest teorija hipertenzije/hiperperfuzije koja tvrdi da hipertenzija dovodi do sloma autoregulacije.

Autoregulacija predstavlja intrinzičku sposobnost organa da zadrži konstantnu perfuziju usprkos fluktuacijama u krvnom tlaku (51). To je mehanizam kojim se hiperperfuzija ograničava vazokonstrikcijom, a hipoperfuzija vazodilatacijom. Cerebralnu autoregulaciju možemo definirati kao održavanje konstantnog cerebralnog protoka krvi usprkos promjenama u tlaku cerebralne perfuzije i smatra se kako raspon cerebralne autoregulacije odgovara srednjem arterijskom tlaku od 60 do 160 mmHg (52). Pri srednjem arterijskom tlaku od 150-160 mmHg taj mehanizam zakaže, a kod kroničnih hipertoničara i pri višim vrijednostima. Zbog sloma autoregulacije dolazi do hiperperfuzije tkiva i posljedičnog oštećenja endotela što rezultira povećavanom propusnošću žilja (43).

U PRES-u, uzrok hipertenzije je uglavnom akutno bubrežno zatajenje ili eklampsija (12;2)

Ova teorija svoju popularnost duguje činjenici da 50-70% pacijenata s PRES-om imaju umjerenu do tešku hipertenziju, a promptna antihipertenzivna terapija povezuje se sa poboljšanjem simptoma tijekom nekoliko sati, dana ili tjedana (52). Upravo zbog naglog porasta krvnog tlaka kao najčešćeg uzročnog faktora, PRES se smatra varijantom

hipertenzivne encefalopatije (54). S druge strane, osobe s teškom hipertenzijom imaju blaže vazogene edeme od normotenzivnih osoba (43).

13.2. Teorija hipoperfuzije

Prema drugoj, starijoj teoriji, hipertenzija uzrokuje vazokonstrikciju jer je održan mehanizam autoregulacije (dakle potpuna suprotnost od prethodne teorije), a vazokonstrikcija dovodi do hipoperfuzije i oštećenja endotela zbog ishemije (55) što uzrokuje vazogeni edem. Hipoperfuzija je ovdje, dakle, posljedica prenaplašenog odgovora na hipertenziju. Usporedno postojanje abnormalnosti u parijetalno-okcipitalnom dijelu i vazospazma potvrđenog cerebralnom angiografijom u pacijenata sa hipertenzijom i eklampsijom samo potvrđuje zaključak da ishemija uzrokuje abnormalnosti moždanog parenhima (56) te da bi upravo starija teorija mogla biti bliže istini o patogenezi PRES-a.

Obje teorije kao krucijalni dio patogenetskog lanca navode hipertenziju, ali 20-40% pacijenata s PRES-om nema hipertenziju (43).

14. Citotoksični lijekovi

Razvoj citotoksičnih lijekova je predstavljao revolucionarni događaj u terapiji zloćudnih tumora u prošlom stoljeću. Prvi je citostatik dušikov plikavac koji se u prosincu 1942. godine počeo primjenjivati u liječenju Hodgkinove bolesti, a iako ga je veći broj država skladištio tijekom drugog svjetskog rata, nikada nije korišten u borbi. Usprkos tome, ostaje izazov razviti lijek koji kombinira efikasnost i sigurnost budući da mnogi citotoksični lijekovi imaju uski terapijski indeks. Činjenica da citotoksični lijekovi oštećuju ne samo tumorske, već i zdrave stanice, kao i moguće razvijanje rezistencije na te lijekove, limitira njihovu uporabu. Većina citostatika djeluje na brzo proliferirajuće stanice jer svoj učinak ostvaruju djelovanjem na sintezu proteina, RNA ili DNA, a obilježje tumorskih stanica jest nekontrolirana dioba (64).

Citotoksični lijekovi mogu se različito klasificirati, ali najčešće se klasificiraju prema mehanizmu djelovanja. Pa tako ih dijelimo na 6 skupina: alkilirajuće lijekove, teške metale (citotoksični lijekovi koji sadrže platinu), antimetabolite, citotoksične antibiotike, lijekovi koji interferiraju sa funkcijom mikrotubula i inhibitore topoizomeraze. Mnogi citotoksični lijekovi induciraju mutacije u tumorskim stanicama koje nisu dovoljne da vode u nekrozu, ali ih tumorska stanica prepoznaje kao nepopravljive i aktivira apoptozu (65). Alkilirajući agensi, od kojih se najviše koristi ciklofosamid, svoje djelovanje ostvaruju stvaranjem ukriženih veza između i unutar lanaca DNA čime sprječavaju separaciju lanaca prilikom replikacije ili transkripcije. Te veze su ireverzibilne i stoga induciraju apoptozu (66). Isto djelovanje pokazuju i citotoksični lijekovi koji sadrže platinu – cisplatina, karboplatina, oksaliplatina (67). Citotoksični antibiotici, poput daunorubicina i doksorubicina, imaju više mehanizama djelovanja: vezanje za DNA, inhibicija topoizomeraze II, te generiranje slobodnih radikala (68). Metotreksat i 5-fluoruracil su metaboliti koji smanjuju razinu timina u stanici. Metotreksat to čini neizravno inhibirajući dihidrofolat reduktazu i time smanjujući razinu folata, nužnog za sintezu timina (69), a 5-fluoruracil izravno inhibirajući timidilat sintazu

(70). Mitotički inhibitori se dijele na alkaloide i taksane, prilikom čega alkaloidi se vežu za tubulin i sprječavaju njegovu integraciju u mikrotubule (71), a taksani stabiliziraju cijelu strukturu mikrotubula vezanjem za nju čime se onemogućuje razdvajanje kromosoma (72), proces koji je ključan u diobi stanica. Irinotekan i topotekan spadaju u inhibitore topoizomeraze I, dok etopozid i tenipozid spadaju u inhibitore topoizomeraze II, enzima nužnih za odmatanje DNA što je ključno u replikaciji i transkripciji gena (73).

TABLICA 2. Skupine citotoksičnih lijekova, njihovi predstavnici i mehanizmi djelovanja. ¹ IT1 (inhibitor topoizomeraze 1), ²IT2 (inhibitor topoizomeraze 2)

Grupe citotoksičnih lijekova	Predstavnici	Mehanizam djelovanja
Alkilirajući agenti	Ciklofosamid, ifosamid, klorambucil, busulfan	Stvaranje ukriženih veza čime sprečavaju separaciju lanaca prilikom replikacije ili transkripcije
Citotoksični lijekovi koji sadrže platinu	Cisplatina, karboplatina, oksaliplatina	Stvaranje ukriženih veza čime stvara nepopravljivo oštećenje DNA zbog čega se inducira apoptoza
Citotoksični antibiotici	Daunorubicin, doksorubicin	Interkalacija unutar DNA i disrupcija popravka DNA topoizomerazom II te generiranje slobodnih radikala
Antimetaboliti	Metotreksat (MTX), citarabin, 5-fluoruracil (5 – FU), gemcitabin	MTX – inhibira dihidrofolat reduktazu čime se smanjuje koncentracija folata nužnog za de novo sintezu timidina, koji se koristi za sintezu DNA 5-FU -inhibira timidilat sintazu, nukleozid nužan za DNA replikaciju
Mitotički inhibitori	Alkaloidi- vinkristin, vinblastin, Taksani - paklitaksel, docetaksel	Alkaloidi- vežu se za tubulin i inhibiraju njegovu formaciju u mikrotubule Taksani - stabiliziraju mikrotubule
Inhibitori topoizomeraze	IT1 ¹ – irinotekan, topotekan IT2 ² –etopozid, tenipozid	Inhibicija topoizomeraze 1 i 2, enzima nužnih za odmatanje DNA što je važan korak u replikaciji i transkripciji ⁸

15. Citotoksični lijekovi koji se povezuju s PRES-om

Niti jedna grupa citotoksičnih lijekova se nije konstantno povezivala s PRES-om (38). U literaturi se stoga nalaze veliki broj lijekova koji se povezuju s PRES-om: ciklofosamid (74), citostatiki koji sadrže platinu – cisplatina, karboplatina, oksaliplatina (75), metotreksat (39), vinkristin (75), hidroksidaunorubicin tj. adriamicin (75), gemcitabin (75), etopozid (76) i irinotekan (77) od inhibitora topoizomeraze, citarabin (78) i asparginaza (79). Od politerapija tj. režima nalazimo slučajeve PRES-a uzrokovanog: CHOP/R-CHOPom (75), FOLFOX (38), CDDP/Pem (80), FOLFIRI (81), R-ABVD (82), EPOCH (83), cisplatina + gemcitabin (53), karboplatina + etopozid (84). Iako se veliki broj citotoksičnih lijekova povezuje s PRES-om, How i suradnici su prema sistemnom pregledu literature koji je uključivao 70 kazusa izdvojili 6 najznačajnijih: cisplatina, gemcitabin, ciklofosamid, CHOP/R-CHOP, vinkristin i hidroksidaunorubicin (75).

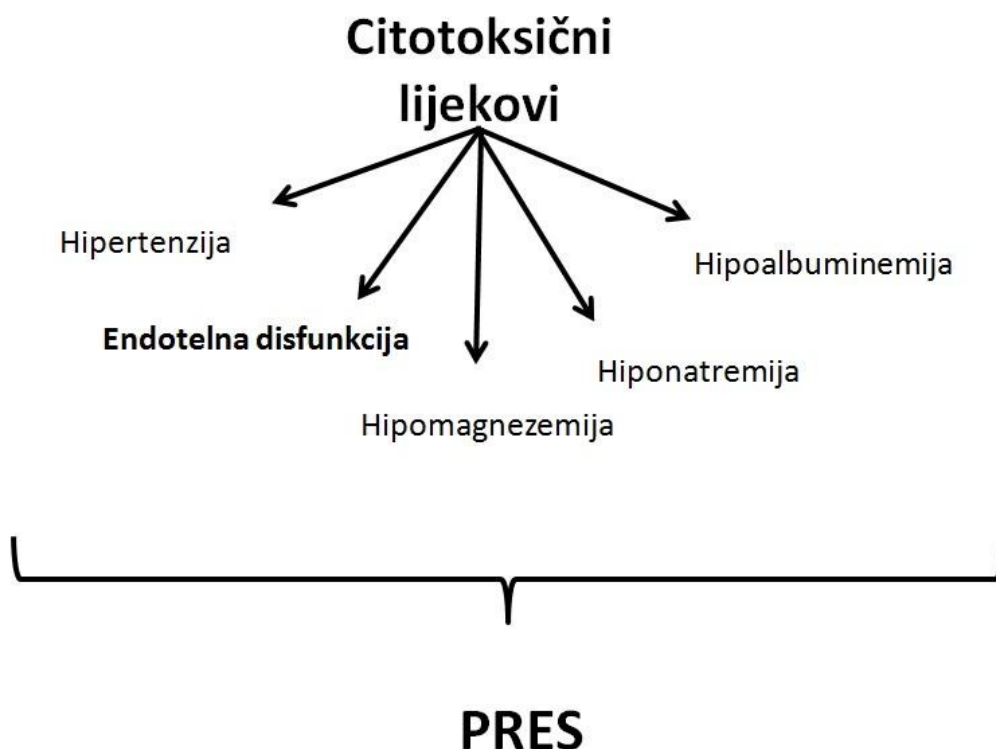
TABLICA 3. Citotoksični lijekovi i protokoli koji se povezuju s PRES-om. ¹CHOP (ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, onkovin i prednizon), R-CHOP (rituksimab + CHOP), ²FOLFOX (leukovorin, 5-fluoruracil i oksaliplatina), ³CDDP/Pem (cisplatina/pemetrekset) ⁴FOLFIRI (Leukovorin, 5-fluoruracil, irinotekan) ⁵R-ABVD (rituksimab + doksorubicin + bleomicin + vinblastin + dakarbazin) ⁶EPOCH (Etopozid, Prednizon, Vinkristin, Ciklofosamid, Doksorubicin)

Citotoksični lijekovi koji se povezuju s PRES-om	
MONOTERAPIJA	POLITERAPIJA/PROTOKOLI
Gemcitabin ¹	CHOP/R-CHOP ¹
Cisplatina ¹	FOLFOX ²
Oxaliplatin ⁴	CDDP/Pem ³
Ciklofosamid ¹	FOLFIRI ⁴
Hidroksidaunorubicin/Adriamicin ¹	R-ABVD ⁵
Vinkristin ¹	EPOCH ⁶
Metotreksat ⁵	Cisplatina i gemcitabin ¹
Citarabin ⁹	Karboplatina i etopozid
Etopozid ¹⁰	
Karboplatina ¹²	
Irinotekan ¹³	
Asparginaza ¹⁴	

16. Mehanizmi nastanka PRES-a inducirano citotoksičnim lijekovima

Mehanizam kojim citotoksični lijekovi, ali i imunosupresivi, uzrokuju PRES, objašnjavao se je direktnim toksičnim efektom tih lijekova na endotel krvno-moždane barijere (85, 86). S druge strane, neki hipertenziju smatraju najčešćim faktorom rizika koji se povezuje sa kemoterapijom induciranim PRES-om (75). Važno je istaknuti kako se polikemoterapija češće povezuje s PRES-om od monokemoterapije (87), a medijan početka simptoma PRES-a nakon primjene citotoksičnih lijekova bio je 8 dana (75). Ovdje ćemo pojedinačno opisivati faktore rizika koji se povezuju s nastankom PRES-a: hipertenzija, endotelna disfunkcija, hipomagnezija, hipoalbuminija i hiponatremija.

SLIKA 2. Čimbenici rizika koji se povezuju s nastankom PRES-a.



16.1. Hipertenzija

Hipertenzija se smatra najčešćim komorbiditetom koji prati pacijente s malignom bolešću i prisutna je u 37% slučajeva (88), dok je prevalencija prije kemoterapije slična prevalenciji u općoj populaciji, tj. oko 29 % (89). Od citotoksičnih lijekova hipertenzija se najčešće povezuje sa alkilirajućim agentima, ali ako se uzmu u obzir svi antitumorski lijekovi, najčešće ju uzrokuju inhibitori VEGF-a (90). 80% pacijenata razvije hipertenziju koja je često ozbiljna i teška za liječiti (91).

Od citotoksičnih lijekova, hipertenziju uzrokuju alkilirajući agenti: ciklofosamid i isofosamid. Mehanizmi kojim alkilirajući lijekovi uzrokuju hipertenziju su: disrupcija endotelne funkcije koja vodi u spazam (92) te nefrotoksičnost (93). Nadalje, cirkulirajuća koncentracija VEGF-a se smanjuje kontinuiranom administracijom ciklofosamida niske doze, čime bi mehanizam vaskularne toksičnosti bio istovjetan s inhibitorima VEGF-a (94).

Hipertenzija je često dokumentirana nuspojava pri upotrebi cisplatina (95). Sagstuen i suradnici navode kako 53% pacijenata koji su uzimali cisplatinu visoke doze razviju hipertenziju tijekom perioda praćenja od 11 godina (96). Strumberg i suradnici navode kako nema signifikantnog porasta u sistoličkom tlaku nakon 13-godišnjeg praćenja pacijenata s testikularnim karcinomom koji su uzimali cisplatinu, iako je 25% njih razvilo dijastoličku hipertenziju (97). Ukupno gledajući, većina studija je pokazalo da signifikantna proporcija pacijenata koji su dobivali cisplatinu razviju hipertenziju, prilikom čega je endotelna

disfunkcija glavni faktor koji tome pridonosi, a antagonisti kalcijevih kanala čine se najpotentnijim u liječenju hipertenzije inducirane cisplatinom (94).

Phalan i suradnici opisuju slučaj hipertenzije uzrokovane gemcitabinom kao posljedice trombotičke mikroangiopatije (TMA) koja je uzrokovala akutno bubrežno zatajenje, čime se i objašnjava hipertenzija (98).

Multipli su mehanizmi kojima se objašnjava patofiziologija hipertenzije inducirana inhibitorima VEGF-a. Endotelne stanice dominantno ekspimiraju VEGFR1 i VEGFR2, prilikom čega vezanje VEGF-A za VEGFR2 ima najznačajniji vaskularni efekt. Aktivacijom VEGFR2 receptora se između ostalog inicira sinteza dišikovog oksida i prostaciklina, potentnih vazodilatatora (94). Blokada tog učinka uzrokovala bi neravnotežu između vazodilatatora i vazokonstriktora u korist vazokonstriktora i dovela do hipertenzije. Toksičan učinak na autonomni živčani sustav pokazan na modelima miša bi također mogao objasniti patofiziologiju hipertenzije kod VEGFI-a (99). Ali, Veronese i suradnici su pokazali da se serumski katekolamini, renin i aldosteron se ne mijenjaju tijekom terapije VEGF inhibitorima što bi značilo da hipertenzija nije adrenergičke ili renovaskularne etiologije (100). Hipertenzija uzrokovana VEGFI pokazuje o dozi ovisan učinak koji se pojavljuje unutar nekoliko sati do nekoliko dana od početka terapije i nestaje sa prestankom davanja terapije (101).

TABLICA 4. Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipertenzijom.

Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipertenzijom
Ciklofosamid
Isofosamid
Cisplatina
Gemcitabin

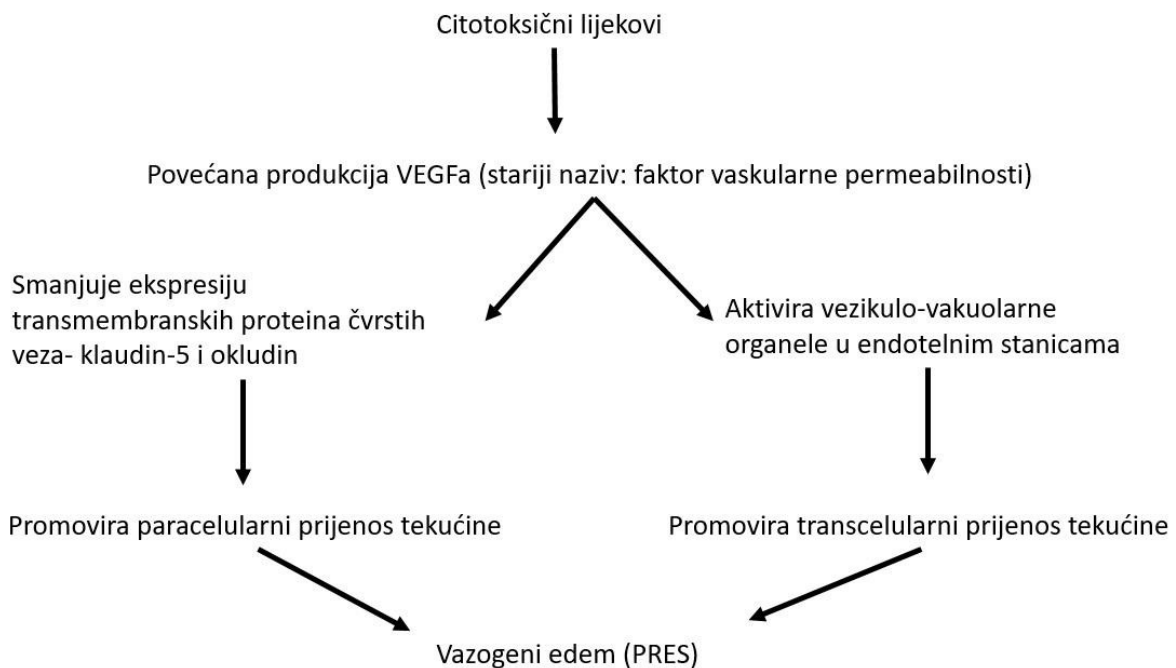
16.2. Endotelna disfunkcija

Osim teorije hiperperfuzije i hipoperfuzije pojavila se je i tzv. endotelna teorija o nastanku PRES-a koja ključnim procesom smatra aktivaciju imunskog sustava što rezultira aktivacijom endotela, a ona narušava normalnu homeostazu krvno-moždane barijere. Konkretno govoreći, to podrazumijeva slabljenje čvrstih veza (zonula occludens) među stanicama cerebralne vaskulature što bi, jasno, uzrokovalo eksudaciju tekućine u međustanični prostor. Aktivacijom imunskog sustava oslobađaju se citokini, od kojih su najznačajniji TNF- α i IL-1, i njih smatramo zaslužnima za aktivaciju endotela (41). TNF- α i IL-1 induciraju ekspresiju adhezijskih molekula: ICAM-1, VCAM-1 i E-selektin (markeri endotelne aktivacije za koje se vežu cirkulirajući leukociti). ICAM-1 izražaj korelira sa povećanom kontrakcijom endotelnih stanica što uzrokuje njihovu separaciju, a blokada ICAM-1 inhibira separaciju endotelnih stanica. Separacija stanica bila bi mehanizam kojim je omogućena dijapedeza leukocita (102). Nakon vezanja za aktivne endotelne stanice zahvaljujući ekspresiji adhezijskih molekula, leukociti otpuštaju kisikove radikale i proteaze koji oštećuju endotel i pridonose eksudaciji tekućine (41). Kisikovi radikali oslabljuju međustaničnu adheziju (102)

TNF- α i IL-1 β induciraju ekspresiju VEGF-a od strane astrocita koji povećava permeabilnost krvno-moždane barijere slabljenjem čvrstih veza djelujući na kladine i okludine, ključne proteine čvrstih veza (103). VEGF-A smanjuje ekspresiju tih proteina što se pokazalo na animalnim modelima i u kulturi (104). Strukturno gledajući čvrste veze čine transmembranski proteini (ponajprije kladin i okludin) koji međusobno povezuju 2 susjedne stanice sa svojim ekstracelularnim domenama, od kojih kladin ima dominantniju funkciju (105). U krvno-moždanoj barijeri najzastupljeniji je kladin-5 (106). Kladin i okludin su preko intracelularnih proteina membrane povezani sa citoskeletom, tj aktinom (107).

VEGF ujedno i aktivira VVO (vezikulo-vakuolarne organele) koje se nalaze na endotelnim stanicama i aktivno transportiraju tekućinu i makromolekule iz lumena žile u ekstracelularni prostor čime pridonose povećanju vaskularne permeabilnosti (108). Endotelne stanice povezane su čvrstim vezama koje ograničavaju paracelularnu propusnost (109), dok minimalna transportna aktivnost vezikula u endotelu limitira transcelularnu propusnost (110). Stoga možemo reći da VEGF promovira paracelularni i transcelularni prijelaz tekućine u ekstracelularni prostor. Zanimljivo je zbog toga i spomenuti kako se VEGF prije zvao i faktor vaskularne permeabilnosti (VPF) (43.). Osim što citotoksični lijekovi mogu neizravno povećati ekspresiju VEGF-a, oni to čine i izravno. Citotoksični lijekovi (cisplatina, karboplatina i 5-fluoruracil) induciraju produkciju VEGF-a invitro u pločastim stanicama karcinoma glave i vrata, prilikom čega najzapaženiji učinak ima karboplatina (111).

SLIKA 3. Mehanizam kojim VEGF uzrokuje povećanu permeabilnost krvno-moždane barijere



Nadalje, TNF- α i IL-1 induciraju ekspresiju VEGF-a, oni stimuliraju i oslobađanje endotelina-1 (ET-1) za koje se zna da uzrokuje cerebralnu vazokonstrikciju i povećava propusnost BBB u animalnim modelima (112).

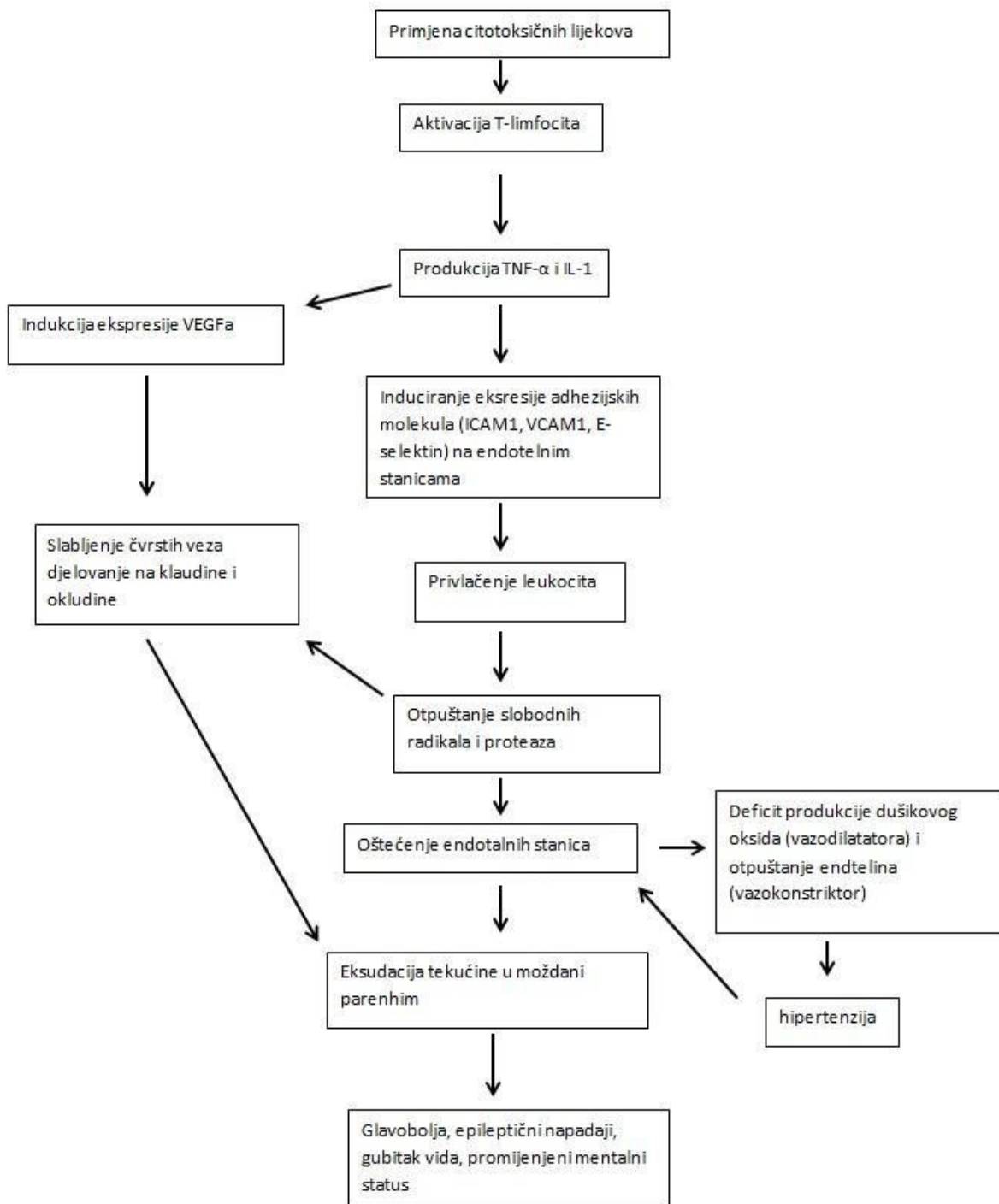
Ključni dokazi cijelog ovog rada leže u tome da citotoksični lijekovi doista aktiviraju imunosni sustav čime dolazi do oslobađanja citokina. Kemoterapijom inducirano oslobađanje citokina smatra se posljedicom aktivacije „toll-like“ receptor 4 (TLR4) (113) Aktivacije TLR-4 vodi u NF κ B posredovanu produkciju inflamatornih citokina (114) Logan i suradnici pokazali su kako su tkivne i serumske koncentracije NF κ B, TNF α , IL-1 β i IL-6 u štakora povišene nakon primjene 5-fluoruracila i prije histološkog dokaza o oštećenju tkiva (115). Ohta i suradnici utvrdili su da cisplatina kod stanica s karcinomom jajnika povećava fosforilaciju NF κ B čime dolazi do aktivacije tog proteina (116). NF κ B je ključan za transkripciju inflamatornih gena IL-1, TNF- α , IL-6 i IL-8 (117) Paklitaksel isto može aktivirati NF κ B, a efekt je vidljiv u raznim karcinomima (118). TNF-alfa otpuštaju in vitro tumorske stanice dojke i jajnika kao odgovor na primjenu taksana (119). Osim tumorskih stanica, TNF- alfa mogu otpuštati i endotelne stanice (120). Yu i suradnici su izmjerili povećanu ekspresiju ICAM-1 kod endotelnih stanica humane pupčane vene nakon primjene cisplatinea (121).

Biopsija mozga pacijenata s PRES-om uzrokovanim kardijalnom transplantacijom (86) i primjenom kemoterapije u liječenju non-Hodgkinovog limfoma (122) je dala je histološku potvrdu postojanja: 1. endotelne aktivacije, 2. prisustva T-limfocita, 3. povećanog izražaj VEGF-a.

PRES predstavlja neurološku manifestaciju sustavnog procesa gdje dolazi do sustavne aktivacije endotela, pa tako i cerebralnog endotela, a posljedica je povećana vaskularna permeabilnost (41).

Kako je za endotelnu teoriju aktivacija imunosnog sustava i otpuštanje molekula poput VEGF-a i TNF- α centralni događaj, moguće je da bi se anti-VEGF i anti-TNF α , kao i inhibitori njihovih receptora mogli koristiti kao terapija za PRES (41). Ako je i ova teorija doista točna, kliničar bi trebao imati na umu da je opisan veći broj slučajeva koji povezuju anti-VEGF terapiju, konkretno bevacizumab (77), kao i anti-TNF α , tj etanercepta s razvojem PRES-a (123) pa bi u tom slučaju liječili PRES s nečim što ga može uzrokovati. Centralni mehanizam kojim endotelna hipoteza objašnjava PRES je aktivacija imunosnog sustava, nije li onda paradoksalno da imunosupresivi, kao što se pokazalo, uzrokuju PRES? Imunosupresivi, posebice ciklosporin, važan su čimbenik koji dovode do nastanka PRES-a (124).

SLIKA 4. Objašnjenje endotelne hipoteze prema kojoj je PRES posljedica aktivacije imunskog sustava



Prema endotelnoj hipotezi hipertenzija bi bila posljedica, a ne uzrok PRES-a jer kod disfunkcije endotela reducirana je proizvodnja dušičnog oksida, potentnog vazodilatatora (41). Dakle, u endotelnoj teoriji endotelna disfunkcija je primarni poremećaj, a hipertenzija nastaje sekundarno zbog endotelne disfunkcije, dok u teoriji hipoperfuzije i hiperperfuzije, endotelna disfunkcija nastaje sekundarno zbog hipertenzije. Za naše potrebe značaj endotelne disfunkcije leži u tome da ona predstavlja važan patofiziološki mehanizam u slučajevima PRES-a povezanih sa citotoksičnom terapijom (125).

Endotelnu disfunkciju citotoksični lijekovi osim preko aktivacije imunskog sustava mogu uzrokovati i izravno.

Osim što endotel služi kao semipermeabilna membrana, ključan je za opuštanje vaskularnog tonusa i smanjenje oksidativnog stresa otpuštanjem medijatora poput: dušikovog oksida (NO), prostaciklina (PGI₂), endotelina (ET-1) i lokalnom kontrolom aktivnosti angiotenzina 2 (126). Dušikov oksid najmanja je poznata signalna molekula koju proizvodi NO sintaza (NOS). NOS katalizira produkciju NO i citrulina iz kisika i L-arginina kao supstrata (127). Razlikujemo 3 izoenzima: NOS I (neuronska NO sintaza), NOS II (inducibilna NO sintaza) i NOS III (endotelna NO sintaza; 128). Osim potentnog vazodilatatornog učinka, NO pokazuje i vazoprotektivan učinak (129). NO posjeduje antioksidativno djelovanje budući da inducira ekspresiju superoksid dismutaze, enzima koji katalizira konverziju superoksidnog iona u vodikov peroksid (130).

Molekularne promjene koje karakteriziraju endotelnu disfunkciju su smanjena razina dušikovog oksida i povećano generiranje slobodnih kisikovih radikala (131). Incalza i suradnici navode kako neravnoteža između generiranja slobodnih kisikovih radikala i antioksidativnog djelovanja predstavlja primarni uzrok endotelne disfunkcije, a njoj prethodi endotelna aktivacija obilježena proinflamatornim i protrombotskim fenotipom endotelne stanice (127). Slobodni kisikovi radikali, posebice superoksidni ion, interferiraju na više razina sa NO-cGMP (ciklički gvanozinmonofosfat) putem (129).

Neki citotoksični lijekovi mogu direktno uzrokovati oštećenje mikrovaskulature CNS-a (38). Antraciklini, alikilirajući citostatici, inhibitori VEGF-a i antimetaboliti direktno uzrokuju endotelnu disfunkciju (132). Ako dođe do izravnog oštećenja endotela, za nastanak vazogenog edema hipertenzija nije nužna (133). Neki antitumorski lijekovi uzrokuju endotelnu disfunkciju uglavnom preko oksidativnog stresa (134).

Glavni mehanizam kojim antraciklini uzrokuju disfunkciju vaskularnog endotela je inhibicija sintaze endotelnog dušikovog oksida vezanje za domenu tog enzima koji je u funkciji reduktaze (135). Time ne samo da reduciraju sintezu dušikovog oksida, potentnog vazodilatatora, već i povećano generiraju superokside, a povećana koncentracija slobodnih kisikovih radikala imala bi ulogu u apoptozi vaskularnog endotela (136;137). Serumna koncentracija nitrita i nitrata pada nakon davanja doksorubicina, citotoksičnog antibiotika iz obitelji antraciklina, što indicira na insuficijentnu aktivnost NO sintaze (138).

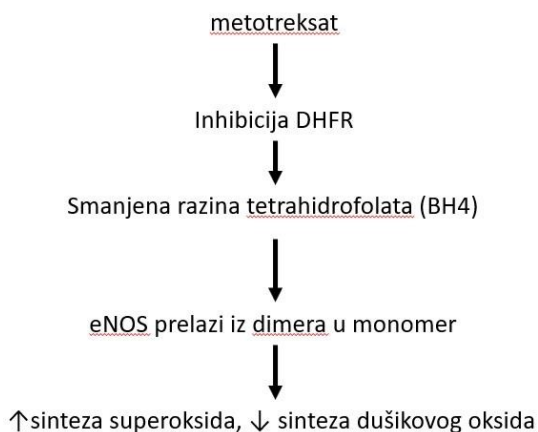
Docetaxel dovodi do endotelne disfunkcije modulacijom protein kinaze C beta (134). Povećana aktivnost protein kinaze C (PKC) vodi u smanjenu aktivnost endotelne NO sintetaze koja onda uzrokuje generiranje slobodnih radikala i staničnu smrt što je pokazano na humanim endotelnim stanicama (139). Docetaxel uzrokuje aktivaciju NADPH oksidaze preko aktivacije PKC β (134) čime se isto generiraju slobodni radikali. Kao i ostali taksani

(paklitaksel) uzrokuje deficijenciju mikrotubula s posljedičnim odvajanjem endotelnih stanica i njihovom apoptozom (95).

Cisplatina stimulira ekspresiju ICAM-1, adhezijske molekule za koju se vežu leukociti iz krvotoka. Jednom kada se vežu za endotel, neutrofilni otpuštaju proteaze, slobodne kisikove radikale i vazoaktivne tvari koje uzrokuju disfunkciju endotela (121). Cisplatina generira slobodne kisikove radikale unutar stanice tako da uzrokuje oštećenja mitohondrijske DNA. Oštećenje mitohondrijske DNA uzrokuje smanjenje sinteze mitohondrijski proteina nužnih za stanično disanje čime se poremeti funkcije elektronskog transportnog lanca i poveća stvaranje slobodnih kisikovih radikala. (140)

Osim što izravno može uzrokovati endotelnu disfunkciju, metotreksat to čini i neposredno povećanjem oksidativnog strasa na način da poveća razine dihidrobiopterina (141). Budući da metotreksat inhibira DHFR (dihidrofolatreduktazu), smanjuje razinu tetrahidrofolata (BH4), a povećava razinu dihidrofolata (BH2; 69). Kada je razina BH4 niska, eNOS prelazi iz dimera u monomer (142) i u toj konformaciji umjesto sintetiziranja dušikovog oksida, ona proizvodi superoksidni ion, visoko reaktivni slobodni radikal (143).

SLIKA 5. Mehanizam kojim metotreksat generira slobodne kisikove radikale.



Gemcitabin uzrokuje aktivacija kiselih sfingomijelinaza u endotelnim stanicama koje konvertiraju sfingomijelin u proapoptotički ceramid (144).

Ciklofosfamid uzrokuje oštećenje endotela preko svog toksičnog metabolita – fosforamida koji u DNA lancu stvara ukrižene sveze, inducirajući na taj način apoptozu (145).

TABLICA 5. Citotoksični lijekovi koji uzrokuju disfunkciju endotela i mehanizam kojim to postižu.

Citotoksični lijekovi koji se povezuju s endotelnom disfunkcijom	Mehanizam kojim uzrokuju endotelnu disfunkciju
Antraciklini (doksorubicin, daunarubicin, epirubicin, idarubicin)	Inhibicija sintaze endotelnog dušikovog oksida što uzrokuje smanjenje koncentracije dušikovog oksida i povećano generiranje kisikovih radikala ¹ aktivacija kaspaza 3 i 7 ³
Docetaksel	poveća aktivnost protein kinaze C beta što vodi u smanjenje aktivnosti sintaze endotelnog dušikovog oksida, te aktivira NADPH oksidazu čime povećava produkciju slobodnih radikala ² te kao i ostali taksani uzrokuje deficijenciju mikrotubula sa posljedičnim odvajanjem endotelnih stanica i njihovom apoptozom ⁵
Cisplatina	Proizvodnja slobodnih radikala, povećan izražaj ICAM-1 čime privlači leukocite ³
Metotreksat	Oštećenje endotela izravno i neizravno povećanjem razine dihidrobiopterina koji uzrokuje oksidativni stres ⁴
Gemcitabin	Aktivacija kiselih sfingomijelinaza u endotelnim stanicama koje konvertiraju sfingomijelin u proapoptotički ceramid
Ciklofosfamid	Oštećenje endotela preko svog toksičnog metabolita – fosforamida koji u DNA lancu stvara ukrižene sveze, inducirajući na taj način apoptozu

16.3. Hipomagnezija

Magnezij je drugi najzastupljeniji intracelularni kation koji je uključen u veliki broj celularnih enzimatskih reakcija (146). Normalna razina magnezija u krvi iznosi 0.6-1.1 mmol/L, dok se koncentracija magnezija ispod 0.6 mmol/L smatra hipomagnezemijom (147).

Sumnja na povezanost serumske koncentracije magnezija i PRES-a potvrđena je retrospektivnom kohortnom studijom u kojoj je 19 pacijenata s potvrđenim PRES-om različite etiologije imalo izmjerenu serumsku koncentraciju magnezija i u svih 19 slučajeva je utvrđena hipomagnezija (148). Hipomagnezija se, naime, povezuje s povećanom endotelnom permeabilnošću, smanjenim vazodilatatornim kapacitetom i povećanom produkcijom vazokonstriktora, citokina i oksidativnih produkata (149). Na modelu štakora kojem je induciran PRES, magnezijev sulfat je reducirao propusnost krvno-moždane barijere za 41%, a taj je učinak posebno bio izražen u posteriornim dijelovima hemisfera. Iz toga slijedi zaključak da bi propusnost krvno-moždane barijere porasla kod pacijenata sa hipomagnezemijom, čime bi porastao rizik razvoja vazogenog edema (150). Ghabriel i suradnici pretpostavili su kako je povećana propusnost kod hipomagnezemije posljedica povećane ekspresije akvaporina 4 (AQP-4; 151), vodopropusnog transmembranskog proteina, visoko ekspimiranog u mozgu, iako Euser i suradnici tu vezu nisu uspjeli dokazati (150)

Osim toga, postoji jasna poveznica između manjka magnezija i oksidativnog stresa (152). U epitelnim stanicama sisavca, manjak magnezija vodi u povećanu aktivnost glutathion transferaze koja je uzrok smanjene dostupnosti glutathiona, važnog staničnog antioksidansa (153). S druge strane, hipomagnezija stimulira oslobađanje kateholamina iz adrenalne žlijezde i aktivaciju RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav, a oni povećavaju oksidativni stres. Hiperkatekolaminemija dodatno povećava deficijenciju magnezija pa predstavlja izvrstan primjer povratne sprege čime se zatvara cijeli patofiziološki lanac (154). Magnezijev sulfat, koji je davan preeklamptičnim ženama, smanjuje peroksidaciju lipida, što samo potvrđuje njegovo antioksidansno djelovanje (155). Jasno je kako oksidativni stres ima potencijal da uzrokuje disrupciju krvno-moždane barijere.

Magnezij igra esencijalnu ulogu u perifernoj vazodilataciji (156), dok s druge strane hipomagnezija potencira kontraktilnost velikog broja neurohumoralnih tvari i na taj način inducira vazospazam (157).

Reducirani ekstracelularni magnezij aktivira influks kalcija u stanice preko kalcijevih kanala čime se povećava koncentracija kalcija i vaskularnom mišićju što rezultira vazokonstrikcijom (158). Ako hipomagnezija uzrokuje hipertenziju, to je prema teoriji hiperperfuzije dovoljno da se razvije PRES.

Mnogi kemoterapeutici, poput cisplatine, karboplatine, pegiliranog liposomalnog doksorubicina mogu dovesti do hipomagnezemije (159).

Cisplatina uzrokuje hipomagnezemiju zbog svoje renalne toksičnosti direktno djelujući na mehanizme resorpcije magnezija u uzlaznom kraku Henleove petlje i distalnom tubulu i to je česta komplikacija kod primjene cisplatina koja zahvaća 90 % pacijenata ako se stanje ne korigira (160).

Hipomagnezemija se može pojaviti kod pacijenata oboljelih od maligne bolesti i neovisno o primjeni citotoksičnih lijekova što se objašnjava gubitkom magnezija preko gastrointestinalnog trakta (dijarea), urinom (diuretici i ostali lijekovi), te malnutricijom i smanjenim unosom magnezija (159). Osim toga, sam tumor iskorištava magnezij (161).

No, iako se hipomagnezemija povezuje s nastankom PRES-a, postoje slučajevi gdje je razina magnezija bila uredna, čak se i nalazila u gornjoj granici od 1.1 mmol/L (74).

TABLICA 6. Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipomagnezemijom.

Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipomagnezemijom
Cisplatina
Karboplatina
Doksorubicin

16.4. Hipoalbuminemija

Hipoalbuminemija je česti pratilac pacijenata koji razviju PRES. Gao i suradnici su utvrdili hipoalbuminemiju u 67 od 79 pacijenata (84,4%) s PRES-om (57). Serumski albumin čini 75% proteina plazme i stoga je glavni doprinositelj koloidnom osmotskom tlaku koji je zaslužan za retenciju tekućine u vaskularnom sustavu (162).

Nadalje, albumin, koji djeluje u vaskularnom sustavu kao antioksidans, štiti vaskularni endotel od oksidativnog oštećenja i ozljede (163).

Wang i suradnici izmjerili su u 49 pacijenata s karcinomom pluća nemalih stanica koncentraciju serumskih albumina prije kemoterapije cisplatinom i gemcitabinom koja je iznosila 36,31 +/- 4,03 g/L, dok je nakon kemoterapije ona iznosila 32,51 +/- 2,62 g/L (164). Mogli bi pretpostaviti kako hipoalbuminemija (albumin <35 g/L) koja može nastati nakon kemoterapije bi pridonijela ekstravaskularnom otjecanju tekućine u PRES-u. Ipak reducirani koloidno osmotski tlak sam po sebi ne uzrokuje moždani edem u zdravom moždanom tkivu, što ponajprije možemo zahvaliti karakteristikama endotela u krvno moždanoj barijeri (165).

Hipoalbuminemija u pacijenata koji primaju cisplatin mogla bi biti posljedica hepatotoksičnog učinka cisplatina. Smanjenje albumina asocirano je sa povećanim koncentracijama cisplatina u hepatocitima. (166) Pacijenti sa hipoalbuminemijom razviju teže toksične simptome asocirane citotoksičnim lijekovima (164).

Opisani su slučajevi gdje doksorubicin može uzrokovati nefrotički sindrom u glodavaca, a samim time zbog povećane permeabilnosti glomerularne membrane i renalni gubitak proteina koji vodi u hipoalbuminemiju (167).

TABLICA 7. Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipoalbuminemijom

Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hipoalbuminemijom
Cisplatin
Kombinacija gemcitabina i cisplatina
Doksorubicin

16.5. Hiponatremija

Hiponatremija, čija je definicija koncentracija natrija manja od 136 mEq/L je najčešća elektrolitna abnormalnost u hospitaliziranih pacijenata (168). Onkološki pacijent ima hiponatremiju najčešće kao posljedica SIADH (Sindroma prekomjernog izlučivanja ADH). Četiri su moguća mehanizma koja bi dovela do SIADH: 1. Ektopična sekrecija ADH iz tumorskog tkiva, 2. povećana hipotalamička proizvodnja ADH, što opet može biti uzrokovano moždanim tumorom, 3. Lijekovi poput citotoksične terapije, karbamazepina, tiazidnih diuretika, tricikličkih antidepresiva, sulfonil ureje, i 4. Egzogena administracija ADH ili oksitocina (169). SIADH je opisan kod primjene vinka alkaloida, cisplatina, a vjerojatno ga mogu uzrokovati i alkilirajući lijekovi. Vinblastin osim što može uzrokovati neprimjereno izlučivanje ADH, oštećuje tubule nefrona što onemogućuje resorpciju natrija (37). Lijekovi koji sadrže platinu mogu uzrokovati RSW (renal sald wasting; 170).

Kliničke manifestacije hiponatremije posebno se povezuju s disfunkcijom centralnog živčanog sustava i dramatičnije su kod akutnog smanjenja natrija nego kod kroničnog (171). Kod hiponatremije, smanjenje osmolalnosti plazme uzrokuje kretanje tekućine u stanice moždanog tkiva što dovodi do moždanog edema (171). Stanice koje najviše nabubre su astrociti, glijalne stanice koje tvore krvno-moždanu barijeru i imaju ključnu ulogu u održavanju tekućine i koncentracije elektrolita u ekstracelularnom prostoru moždanog tkiva (172). U početku kod razvoja hiponatremije, voda ulazi u glijalne stanice kroz akvaporine 1 i 4 (AQP 1 i AQP4), zbog čega selektivno nabubre astrociti, dok su neuroni pošteđeni (173) pa tek kada se taj adaptivni mehanizam premaši, dolazi do bubrenja neurona.

Nadalje, dilatacija cerebralnih žilja kao odgovor na acetilkolin je poremećena u hiponatremiji (174) Vazokonstrikcija dovodi do hipoksije, a hipoksija do disfunkcije $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaze}$ što dovodi do preusmjeravanja tekućine u stanice (175). Ujedno je i koncentracija vazopresina povećana u hiponatremiji, a on olakšava direktni prijenos vode u moždane stanice neovisno o utjecaju hiponatremije (176). Postoje prikazi sličajeva PRES-a sa hiponatremijom sa ili bez hipertenzije (177, 178, 179).

TABLICA 7. Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hiponatremijom.

Citotoksični lijekovi koji se povezuju sa hiponatremijom
Cisplatin
Vinblastin
Vinkristin
Vindezin

17. Zaključak

Patofiziologija PRES-a ostaje kontroverzna i prema svemu što trenutno znamo, teorija hiperperfuzije, iako najpopularnija, ne može sama objasniti nastanak ovog sindroma, posebno ako ga povezujemo s primjenom citotoksične terapije. Za sada jedino endotelna hipoteza nudi zajednički patogenetski mehanizam za sva stanja koja povezujemo s PRES-om. Prema endotelnoj hipotezi primarni je događaj aktivacija imunskog sustava tj. produkcija citokina – TNF- α i IL-1 što na kraju rezultira sistemnom endotelnom disfunkcijom koja se u CNS-u prezentira kao povećana propusnost krvno-moždane barijere, a ona vodi u vazogeni moždani edem. Nužna su dodatna istraživanja o učinku inhibitora TNF- α i VEGF-a na ishod ovog sindroma, budući da ih endotelna hipoteza ističe kao ključne disruptore krvno-moždane barijere.

Rizični čimbenici za nastanak PRES-a su: hipertenzija, hipoalbuminemija, hipomagnezemija, hiponatremija i endotelna disfunkcija. Upravo zbog toga korekcija elektrolita i albumina, snižavanje tlaka, prekid citotoksične ili imunosupresivne terapije, kao i primjena antiepileptika u slučaju epileptičnih napadaja, predstavljaju temelj u zbrinjavanju pacijenta s PRES-om

Iako je PRES reverzibilan, njegovo neprepoznavanje može imati fatalni ishod za pacijenta, zbog čega je izuzetno važno osvijestiti liječnike o postojanju ovog sindroma. Povećanjem osviještenosti kliničara o ovom sindromu, zasigurno bi se povećao broj dijagnosticiranih slučajeva i naše razumijevanje patofizioloških procesa koji se ovdje zbivaju, te, ono što je najvažnije – spriječili bi nastanak trajnih neuroloških deficita, kao i broj smrtnih slučajeva.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Nataliji Dedić Plavetić, bez čijeg vodstva, pomoći, savjeta i korekcija ostvarenje ovog rada ne bi bilo moguće.

Zahvaljujem svim kolegama i prijateljima na savjetima tijekom pisanja ovog rada i nesebičnoj podršci pruženoj tijekom cijelog studija.

Literatura:

1. Pula JH, Eggenberger E (2008.) Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008 Nov;19(6):479-84. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283129746.
2. 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 Feb 22; 334(8):494-500.
3. Agarwal A, Gaurav Kapur, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomenigeal FLAIR signal. *Neuroradiol J.* 2015 Dec; 28(6): 638–643. doi: 10.1177/1971400915609338
4. 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 Aug;21(7):1199-206.
5. Girişgen II, Tosun A, Sönmez F, Ozsunar Y. Recurrent and atypical posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with peritoneal dialysis. *Turk J Pediatr.* 2010 Jul-Aug;52(4):416-9.
6. Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, et al. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:872–80
7. McKinney A. M., James Short, Charles L. Truwit, Zeke J. McKinney1, Osman S. Kozak, Karen S. CruzS.andTeksamM. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence of Atypical Regions of Involvement and Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology.* 2007;189: 904-912. 10.2214/AJR.07.2024
8. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest.* 2007 Jun;131(6):1949-62.
9. Hedna VS, Stead LG, Bidari S, Patel A, Gottipati A, Favilla CG, Salardini A, Khaku A, Mora D, Pandey A, Patel H, Waters MF. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and CT perfusion changes. *Int J Emerg Med.* 2012; 5: 12. doi: 10.1186/1865-1380-5-12
10. Kabre R.S. and Kamble K.M., Gemcitabine and Cisplatin induced posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report with review of literature *J Res Pharm Pract.* 2016 Oct-Dec; 5(4): 297–300
11. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Nataraju AS. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). *Oxf Med Case Reports.* 2017 Apr; 2017(4): omx011. Published online 2017 Apr 3. doi: 10.1093/omcr/omx011
12. 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

13. Legriel S., Pico F., Azoulay E. (2011) Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. In: Vincent JL. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011, vol 1. Springer, Berlin, Heidelberg
14. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA (2008) Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 65: 205–210
15. Hodzic E, Brcic M, Atic M, Halilcevic A, Jasarevic A, Aleckovic-Halilovic M, Trojak D, Atic N, Zulic, S, Mehmedovic Z, Iveljic I. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) as a Complication of Immunosuppressive Therapy in Renal Transplantation in Children. *Medicinski arhiv.* 68. 218-20. 10.5455/medarh.2014.68.218-220.
16. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA (2007) Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 69: 894–897
17. Kaplan PW. No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurologic sequelae (or: “the cure may be worse than the disease”). *Neurophysiol Clin* 2000; 30:377–82
18. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what’s certain, what’s new? *Pract Neurol* 2011; 11:136–44
19. Lai CC, Chen WS, Chang YS, Wang SH, Huang CJ, Guo WY, Yang WC, Huang DF. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1766-74.
20. Marinella MA, Markert RJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs *Intern Med J.* 2009 Dec;39(12):826-34. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01829.x. Epub 2008 Nov 3
21. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain.* 2007 Dec;130(Pt 12):3091-101. Epub 2007 Nov 19.
22. Peter P, George A. Posterior reversible encephalopathy syndrome and the pediatric population. *J Pediatr Neurosci.* 2012 May-Aug; 7(2): 136–138. doi: 10.4103/1817-1745.102579
23. Tsukamoto S, Takeuchi M, Kawajiri C, Tanaka S, Nagao Y, Sugita Y, Yamazaki A, Kawaguchi T, Muto T, Sakai S, Takeda Y, Ohwada C, Sakaida E, Shimizu N, Yokote K, Iseki T, Nakaseko C. Posterior reversible encephalopathy syndrome in an adult patient with acute lymphoblastic leukemia after remission induction chemotherapy. *Int J Hematol.* 2012 Feb; 95(2): 204-8. doi: 10.1007/s12185-011-0982-9. Epub 2011 Dec 9.

24. Staykov D1, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Intensive Care Med.* 2012 Feb;27(1):11-24. doi: 10.1177/0885066610393634. Epub 2011 Jan 21.
25. Granata G., Greco A., Iannella G. Posterior reversible encephalopathy syndrome--insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmune Rev.* 2015;14(9):830–836.
26. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, LeThiHuong D, Combes A, Tieulié N, Haroche J, Amoura Z, Nieszowska A, Chastre J, Dormont D, Piette JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus.* 2008 Feb; 17(2): 139-47.
27. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. (PMID:24365441) *Handbook of Clinical Neurology* [01 Jan 2014, 121:1687-1701] DOI: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00109-7
28. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 447-55.
29. Petrović B, Kostić V, Sternić N, Kolar J, Tasić N. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 2003 Nov-Dec;131(11-12):461-6.
30. Singer S, Grommes C, Reiner AS, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Patients With Cancer. *Oncologist.* 2015 Jul;20(7):806-11. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0149. Epub 2015 Jun 1
31. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct Imaging Patterns and Lesion Distribution in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *American Journal of Neuroradiology* August 2007, 28 (7) 1320-1327
32. Belogolovkin V, Levine SR, Fields MC, Stone JL (2006) Postpartum eclampsia complicated by reversible cerebral herniation. *Obstet Gynecol* 107: 442–445
33. Lamy C, Mas JL (2001) Reversible posterior leukoencephalopathy. A new syndrome or anew name for an old syndrome? *Presse Med* 30: 915–920
34. Faille LD, Fieuws S, Van Paesschen W. Clinical predictors and differential diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2017; 117(2): 469–475. Published online 2017 Jan 31. doi: 10.1007/s13760-017-0750-6
35. Lv C, Gao B: Serum lactate dehydrogenase as a predictor of outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: imperative to unify. *Am J Neuroradiol.* 36:e29–e30. 2015.
36. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1608-1616. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8. Epub 2017 Jan 4.

37. Zavagli G, Ricci G, Tataranni G, Mapelli G, Abbasciano V. Life-threatening hyponatremia caused by vinblastine. *Med Oncol Tumor Pharmacother.* 1988;5(1):67-9.
38. Marrone LCP, Marrone BF, Pascoal TA, Schilling LP, Soder RB, Ferreira SS, Gadonski G, and Costa da Costa J. Case Report Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with FOLFOX Chemotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2013; 2013: 306983. Published online 2013 Feb 27. doi: 10.1155/2013/306983
39. Pavlidou E, Pavlou E, Anastasiou A, Pana Z, Tsotoulidou V, Kinali M, Hatzipantelis E. Posterior reversible encephalopathy syndrome after intrathecal methotrexate infusion: a case report and literature update. *Quant Imaging Med Surg.* 2016 Oct; 6(5): 605–611. doi: 10.21037/qims.2016.10.07
40. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J.* 2005 Feb;35(2):83-90.
41. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses.* 2014 May;82(5):619-22
42. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):914-925. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8. Epub 2015 Jul 13.
43. Bartynski W.S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 2: Controversies Surrounding Pathophysiology of Vasogenic Edema, *American Journal of Neuroradiology* Jun 2008, 29 (6) 1043-1049; DOI: 10.3174/ajnr.A0929
44. Wang X, Lo EH (2003) Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *Mol Neurobiol* 28: 229–244
45. Allport JR, Ding H, Collins T, Gerritsen ME, Lusinskas FW (1997) Endothelial-dependent mechanisms regulate leukocyte transmigration: a process involving the proteasome and disruption of the vascular endothelial-cadherin complex at endothelial cell-to-cell junctions. *J Exp Med* 186: 517–527
46. Cordelli DM, Masetti R, Ricci E, Toni F, Zama D, Maffei M, Gentili A, Parmeggiani A, Pession A, Franzoni E. Life-threatening complications of posterior reversible encephalopathy syndrome in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Sep;18(5):632-40 Epub 2014 Apr 25.
47. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i suradnici. *Patofiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 7. obnovljeno i izmijenjeno izd.

48. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Apr; 26(4):825-30.
49. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008 Jan 24;57(2):178-201. doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.
50. Stamatovic SM, Johnson AM, Keep RF, Andjelkovic AV. Junctional proteins of the blood-brain barrier: New insights into function and dysfunction. *Tissue Barriers*. 2016 Feb 26;4(1):e1154641. doi: 10.1080/21688370.2016.1154641.
51. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990 Summer; 2(2): 161-92.
52. Mirza A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A variant of hypertensive encephalopathy. *J Clin Neurosci*. 2006;13:590–5.
53. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;24:361–64
54. Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*: 2009, 22(5);547-52
55. Toole JF. Lacunar syndromes and hypertensive encephalopathy. In: Toole JF, ed. *Cerebrovascular Disorders*. 5th ed. New York: Raven;1999 :342–55
56. Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 326-29
57. Gao B, Yu BX, Li RS, Zhang G, Xie HZ, Liu FL, and Lv C. Cytotoxic Edema in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Correlation of MR Features with Serum Albumin Levels *AJNR Am J* 2015 Oct;36(10):1884-9. doi: 10.3174/ajnr.A4379. Epub 2015 Jul 2.
58. Pirker A, Kramer L, Voller B, Loader B, Auff E, Prayer D. Type of edema in posterior reversible encephalopathy syndrome depends on serum albumin levels: an MR imaging study in 28 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Mar;32(3):527-31. doi: 10.3174/ajnr.A2332. Epub 2011 Jan 20.
59. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol*. 2016 Sep 28; 8(9): 785–798.
60. An H, Ford AL, Vo K, Powers WJ, Lee JM, Lin W (2011). "Signal Evolution and Infarction Risk for Apparent Diffusion Coefficient Lesions in Acute Ischemic Stroke

Are Both Time- and Perfusion-Dependent". *Stroke*. 42 (5): 1276–1281. doi:10.1161/STROKEAHA.110.610501. ISSN 0039-2499

61. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MR. *Neurology* 1998; 51: 1369–76
62. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus*. 2007 May 15; 22(5): E2.
63. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Prognostic Utility of Quantitative Diffusion-Weighted MR Images. *American Journal of Neuroradiology* June 2002, 23 (6) 1038-1048.
64. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija. Medicinska naklada: Zagreb; 2013.*
65. Payne S, Miles D. (2008). 4 Mechanisms of anticancer drugs. . 10.1201/b15118-6.
66. Hall AG, Tilby MJ (September 1992). "Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies". *Blood Reviews*. 6 (3): 163–73. doi:10.1016/0268-960X(92)90028-O
67. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:364-78. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025. Epub 2014 Jul 21.
68. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, Altman RB. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Jul;21(7):440-6. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833ffb56.
69. Rajagopalan PT, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13481-6. Epub 2002 Oct 1.
70. Longley D. B.; Harkin D. P.; Johnston P. G. (May 2003). "5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies". *Nat. Rev. Cancer*. 3 (5): 330–8. doi:10.1038/nrc1074.
71. Jordan, MA (January 2002). "Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin". *Current medicinal chemistry. Anti-cancer agents*. 2 (1): 1–17. doi:10.2174/1568011023354290.
72. Yvon AM, Wadsworth P, Jordan MA (April 1999). "Taxol Suppresses Dynamics of Individual Microtubules in Living Human Tumor Cells". *Mol. Biol. Cell*. 10 (4): 947–59. doi:10.1091/mbc.10.4.947.

73. Pommier Y, Leo E, Zhang H, Marchand C (2010). "DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs". *Chem. Biol.* 17 (5): 421–33. doi:10.1016/j.chembiol.2010.04.012
74. Jayaweera JL, Withana MR, Dalpatadu CKP, Beligaswatta CD, Rajapakse T, Jayasinghe S, and Chang T Cyclophosphamide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a case report *J Med Case Rep.* 2014; 8: 442.
75. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A, Schindler SE *Neurologist.* 2016 Nov;21(6):112-117. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature.
76. Khanal P, Awan F, Nguyen V. Etoposide induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Hematol.* 2013 Apr; 92(4): 561-2. doi: 10.1007/s00277-012-1601-4.
77. Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR (2006). Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 63: 1475–1478
78. Newey CR, Chandrasekaran PN, Mohebbi MR. Posterior reversible encephalopathy syndrome after high-dose cytarabine in acute myelogenous leukemia. *Neurol India.* 2017 Jan-Feb;65(1):220. doi: 10.4103/0028-3886.198171.
79. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 189: 904–912
80. Ishihara M, Matsutani N, Ota S, Seki N, A Case of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Induced by Cisplatin/Pemetrexed Chemotherapy for Lung Cancer. *Case Rep Oncol* 2017;10:235-238
81. Dedić Plavetić N, Rakušić Z, Ozretić D, Simetić L, Krpan AM, Bišof V. Fatal outcome of posterior "reversible" encephalopathy syndrome in metastatic colorectal carcinoma after irinotecan and fluoropyrimidine chemotherapy regimen. *World J Surg Oncol.* 2014 Aug 20;12:264. doi: 10.1186/1477-7819-12-264.
82. Shaikh N and Wong C. Atypical PRES in Systemic Hodgkins Lymphoma Post R-ABVD Chemotherapy (P4.341) April 05, 2016; 86 (16 Supplement)
83. Floeter AE, Patel A, Tran M, Chamberlain MC, Hendrie PC, Gopal AK, Cassaday RD, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated With Dose-adjusted EPOCH (Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin) Chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Apr;17(4):225-230. Epub 2017 Jan 10.

84. Ryan SA, Maceneaney P, O'Reilly SP, Moylan EJ, Power DG. Reversible posterior leukoencephalopathy induced by carboplatin and etoposide. *Med Oncol*. 2012 Jun;29(2):1287-91
85. Shimono T, Miki Y, Toyoda H, Egawa H, Uemoto S, Tanaka K, et al. MR imaging with quantitative diffusion mapping of tacrolimus-induced neurotoxicity in organ transplant patients. *Eur Radiol*. 2003;13:986–93.
86. Horbinski C, Bartynski WS, Carson-Walter E, Hamilton RL, Tan HP, Cheng S. Reversible encephalopathy after cardiac transplantation: Histologic evidence of endothelial activation, T-cell specific trafficking, and vascular endothelial growth factor expression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:588–90.
87. Shah-Khan FM, Pinedo D, Shah P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and anti-neoplastic agents: A review. *Oncol Rev*. 2007;1:152–61
88. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004 May 26; 291(20):2441-7.
89. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, Elliott WJ, Ivy SP, Leier CV, Lindenfeld J, Liu G, Remick SC, Steingart R, Tang WH. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010 May 5; 102(9):596-604.
90. Mouhayar E and Salahudeen A. Hypertension in Cancer Patients *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(3): 263–265.
91. Bair S.M., Choueiri T.K., Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors: emerging evidence and evolving perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2013;23:104–113.
92. Doll DC, List AF, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med* 1986;105:48–51.
93. Daher IN, Yeh ET. Vascular complications of selected cancer therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:797–805.
94. Cameron AC, Touyz RM, MBBCh and Lang NN Vascular Complications of Cancer Chemotherapy *Can J Cardiol*. 2016 Jul; 32(7): 852–862.
95. Sultati A., Mountzios G., Avgerinou C. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:473–483.

96. Sagstuen H., Aass N., Fosså S.D. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:4980–4990
97. Strumberg D., Brugge S., Korn M.W. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol.* 2002;13:229–236.
98. Phelan PJ, Liew A, Magee C. A case of progressive hypertension preceding gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy complicated by acute kidney injury and stroke. *Ren Fail.* 2009;31(8):743-4.
99. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension.* 2009;54:652–658
100. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24: 1363–9
101. Nagai A., Sado T., Naruse K. Antiangiogenic-induced hypertension: the molecular basis of signaling network. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;73:89–98.
102. Wee H, Oh HM, Jo JH, Jun CD. ICAM-1/LFA-1 interaction contributes to the induction of endothelial cell-cell separation: implication for enhanced leukocyte diapedesis. *Exp Mol Med.* 2009 May 31; 41(5): 341–348. Published online 2009 May 29. doi: 10.3858/emm.2009.41.5.038
103. Argaw AT, Asp L, Zhang J, et al. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest* 2012;122(7):2454–68. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI60842> (Epub 2012 Jun 1).
104. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, and John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 10;106(6):1977-82
105. Tsukita S, Furuse M (2002). Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr Opin Cell Biol* 14:531–536
106. Morita K, Sasaki H, Furuse M, Tsukita S (1999) Endothelial claudin: claudin-5/TMVCF constitutes tight junction strands in endothelial cells. *J Cell Biol* 147:185–194.
107. Anderson JM; Van Itallie CM (August 2009). "Physiology and function of the tight junction". *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1: a002584. doi:10.1101/cshperspect.a002584. PMC 2742087 Freely accessible. PMID 20066090
108. Dvorak AM, Kohn S, Morgan ES, Fox P, Nagy JA, Dvorak HF. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO): a distinct endothelial cell structure that provides a

- transcellular pathway for macromolecular extravasation. *J Leukoc Biol.* 1996 Jan;59(1):100-15.
109. Abbott NJ, Ro"mnba"ck L, Hansson E (2006) Astrocyte-endothelial interactions at the bloodbrain barrier. *Nat Rev Neurosci* 7:41–53.
 110. Stamatovic SM, Johnson AM, Keep RF, Andjelkovic AV. Junctional proteins of the blood-brain barrier: New insights into function and dysfunction. *Tissue Barriers.* 2016 Feb 26;4(1):e1154641. doi: 10.1080/21688370.2016.1154641. eCollection 2016 Jan-Mar.
 111. Riedel F, G"otte K, Goessler U, Sadick H, H"ormann K. Targeting Chemotherapy-induced VEGF Up-regulation by VEGF Antisense Oligonucleotides in HNSCC Cell Lines. *Anticancer Res.* 2004 Jul-Aug;24(4):2179-83.
 112. Salom JB, Torregrosa G, Alborch E. Endotheliins and te cerebral circulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1995; 7(2):131-52
 113. Byrd-Leifer CA, Block EF, Takeda K, Akira S, Ding A. The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol. *Eur J Immunol* 2001;31:2448–57.
 114. Vaure C, Liu Y (2014-07-10). "A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species". *Frontiers in Immunology.* 5: 316.
 115. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NFKB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther.* 2008;7(7):1139–1145.
 116. Ohta T, Ohmichi M, Hayasaka T, Mabuchi S, Saitoh M, Kawagoe J, Takahashi K, Igarashi H, Du B, Doshida M, Mirei IG, Motoyama T, Tasaka K, Kurachi H. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase increases efficacy of cisplatin in in vivo ovarian cancer models. *Endocrinology.* 2006;147(4):1761–1769
 117. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012;22(11):557–566
 118. Pei Z, Lin D, Song X, Li H, Yao H. TLR4 signaling promotes the expression of VEGF and TGFbeta1 in human prostate epithelial PC3 cells induced by lipopolysaccharide. *Cell Immunol.* 2008;254(1):20–27
 119. Sprowl JA, Reed K, Armstrong SR, Lanner C, Guo B, Kalatskaya I, et al. Alterations in tumor necrosis factor signaling pathways are associated with cytotoxicity and resistance to taxanes: a study in isogenic resistant tumor cells. *Breast Cancer Res* 2012;14:R2.

120. Modur V, Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell inflammatory responses to tumor necrosis factor alpha. Ceramide-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase cascades. *J Biol Chem* 1996;271:13094–102.
121. Yu M, Han J, Cui, Dai M, Li H, Zhang J, Xiu R. Cisplatin up-regulates ICAM-1 expression in endothelial cell via a NF- κ B dependent pathway. *Cancer science*. 99. 391-7. 10.1111/j.1349-7006.2008.00696.x.
122. Kofler J, Bartynski WS, Reynolds TQ, Lieberman FS, Murdoch GH, Hamilton RL. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with immune system activation, VEGF up-regulation, and cerebral amyloid angiopathy. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35(1):39–42.
123. Kastrup O, Diener HC (2008) TNF-antagonist etanercept induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Neurol* 255: 452–453
124. Harirchian MH, Ghaffarpour M, Tabaeizadeh M, Siroos B. Immunosuppressive Drugs, an Emerging Cause of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Case Series *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 24, Issue 8, e191 - e195
125. Bathla G, Hegde AN. MR and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. *Clin Radiol*. 2013;68:545–554. doi: 10.1016/j.crad.2012.05.021
126. Sitia, S.; Tomasoni, L.; Atzeni, F.; Ambrosio, G.; Cordiano, C.; Catapano, A.; Tramontana, S.; Perticone, F.; Naccarato, P. (2010). "From endothelial dysfunction to atherosclerosis". *Autoimmunity Reviews*. 9 (12): 830–834
127. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018 Jan;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005. Epub 2017 Jun 1.
128. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304. Epub 2011 Sep 1.
129. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res*. 2002 Aug 1;55(2):250-60.
130. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG (Jun 2000). "Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training". *The Journal of Clinical Investigation*. 105 (11): 1631–9

131. Montezano AC, Touyz RM. Reactiveoxygenspecies and endothelialfunction--role ofnitricoxidesynthaseuncoupling and Noxfamilynicotinamideadeninedinucleotidephosphateoxidases. *Basic ClinPharmacolToxicol*. 2012 Jan;110(1):87-94.
132. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precision Oncology* volume 1, Article number: 31 (2017) doi:10.1038/s41698-017-0034-x
133. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol*. 2011;31:202–15
134. Hung CH, Chan SH, Chu PM, and Tsai KL. Docetaxel Facilitates Endothelial Dysfunction through Oxidative Stress via Modulation of Protein Kinase C Beta: The Protective Effects of Sotrastaurin *Toxicol Sci*. 2015 May; 145(1): 59–67.
135. Vásquez-Vivar J, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Pritchard KA Jr, Kalyanaraman B. Endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide generation from adriamycin. *Biochemistry*. 1997 Sep 23;36(38):11293-7.
136. Kalivendi SV, Kotamraju S, Zhao H, Joseph J, Kalyanaraman B. Doxorubicin-induced apoptosis is associated with increased transcription of endothelial nitric-oxide synthase. Effect of anti-apoptotic antioxidants and calcium. *J Biol Chem*. 2001;276:47266–47276
137. Wu S, Ko YS, Teng MS, Ko YL, Hsu LA, Hsueh C, et al. Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Mol Cell Cardiol*. 2002;34:1595–1607.
138. Duquaine D, Hirsch GA, Chakrabarti A, Han Z, Kehrer C, Brook R, et al. Rapid-onset endothelial dysfunction with adriamycin: evidence for a dysfunctional nitric oxide synthase. *Vasc Med*. 2003;8:101–107.
139. Fleming I, Mohamed A, Galle J, Turchanowa L, Brandes RP, Fisslthaler B, Busse ROxidized low-density lipoprotein increases superoxide production by endothelial nitric oxide synthase by inhibiting PKCalpha. *Cardiovasc Res*. 2005 Mar 1; 65(4):897-906.
140. Marullo R, Werner E, Degtyareva N, Moore B, Altavilla G, et al. (2013) Cisplatin Induces a Mitochondrial-ROS Response That Contributes to Cytotoxicity Depending on Mitochondrial Redox Status and Bioenergetic Functions. *PLOS ONE* 8(11): e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>
141. Sankrityayan H, Majumdar AS. Curcumin and folic acid abrogated methotrexate induced vascular endothelial dysfunction. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2016, 94:89-96, <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0156>

142. Maron BA, Michel T (2012). "Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase". October 2012. *Circulation Journal*. 76 (11): 2497–512
143. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H (Jan 2003). "Protective role of endothelial nitric oxide synthase". *The Journal of Pathology*. 199 (1): 8–17
144. van Hell AJ, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Tap WD, Kolesnick R. Gemcitabine kills proliferating endothelial cells exclusively via acid sphingomyelinase activation. *Cell Signal*. 2017 Jun;34:86-91. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.02.021. Epub 2017 Feb 24.
145. Yeh E. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122–3131.
146. Santos AF, Sousa F, Rodrigues M, Ferreira C, Soares-Fernandes J and Maré R (2015). Reversible cerebellar syndrome induced by hypomagnesemia. *Neurol Clin Neurosci*, 3: 190-191. doi:10.1111/ncn3.183
147. Soar, J; Perkins, GD; Abbas, G; Alfonzo, A; Barelli, A; Bierens, JJ; Brugger, H; Deakin, CD; Dunning, J; Georgiou, M; Handley, AJ; Lockey, DJ; Paal, P; Sandroni, C; Thies, KC; Zideman, DA; Nolan, JP (October 2010). "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution". *Resuscitation*. 81 (10): 1400–33
148. Chardain A, Mesnage V, Alamowitch S, Bourdain F, Crozier S, Lenglet T, Psimaras D, Demeret S, Graveleau P, Hoang-Xuan K, Levy R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and hypomagnesemia: A frequent association? *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jun-Jul;172(6-7):384-8. doi: 10.1016/j.neurol.2016.06.004. Epub 2016 Jun 28.
149. Maier JA, Malpuech-Brugère C, Zimowska W, Rayssiguier Y, Mazur A. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta*. 2004 May 24;1689(1):13-21.
150. Euser AG, Bullinger L, Cipolla MJ. Magnesium sulphate treatment decreases blood–brain barrier permeability during acute hypertension in pregnant rats, *The Physiological Society*, 8 November 2007
151. Ghabriel MN, Thomas A & Vink R (2006). Magnesium restores altered aquaporin-4 immunoreactivity following traumatic brain injury to a pre-injury state. *Acta Neurochir Suppl* 96, 402–406
152. Zheltova AA, Kharitonova MV, Iezhitsa IN, Spasov AA. Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *Biomedicine (Taipei)*. 2016 Dec; 6(4): 20.

153. Wolf FI, Trapani V, Simonacci M, Boninsegna A, Mazur A, Maier JA. Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress. *Nutr Cancer*. 2009; 61(1):131-6.
154. Joborn H, Akerström G, Ljunghall S. Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Sep; 23(3):219-26.
155. Ariza AC, Bobadilla N, Fernández C, Muñoz-Fuentes RM, Larrea F, Halhali A. Effects of magnesium sulfate on lipid peroxidation and blood pressure regulators in preeclampsia. *Clin Biochem*. 2005 Feb;38(2):128-33.
156. Punthumapol C, Kittichotpanich B. Serum Calcium, Magnesium and Uric Acid in Preeclampsia and Normal Pregnancy. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(7):968–72.
157. Altura BM , Altura BT , Carella A , Turlapaty PD Artery [01 Jan 1981, 9(3):212-231] Hypomagnesemia and vasoconstriction: possible relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular diseases.
158. Cunha AR, Umbelino B, Correia ML, Neves MF. Magnesium and vascular changes in hypertension. *Int J Hypertens*. 2012;2012:754250. doi: 10.1155/2012/754250. Epub 2012 Feb 29.
159. Saif M.W., Management of hypomagnesemia in cancer patients receiving chemotherapy *J Support Oncol*. 2008 May-Jun;6(5):243-8.
160. Lajer H, Daugaard G 1999 Cisplatin and hypomagnesemia *Cancer Treat Rev* 25 (1): 47-58
161. Sartori S, Nielsen I, Tassinari D, Mazzotta D, Vecchiatti G, Sero A, Abbasciano V. Serum and erythrocyte magnesium concentrations in solid tumours: relationship with stage of malignancy. *Magnes Res*. 1992 Sep;5(3):189-92.
162. Vande Walle J, Dockerwolcke R. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:283–93
163. Vogel SM, Minshall RD, Pilipovic M, et al. Albumin uptake and transcytosis in endothelial cells in vivo induced by albumin-binding protein. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L512–22
164. Wang X, Han H, Duan Q, Khan U, Hu Y, Yao X. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2014 Oct-Dec;10(4):1019-23.
165. Drummond JC. Colloid osmotic pressure and the formation of posttraumatic cerebral edema. *Anesthesiology* 2010;112:1079 –81

166. Nanji AA, Mikhael NZ, Stewart DJ. Hypoalbuminemia in Patients Receiving Cisplatin: Correlation between Liver Platinum and Decrease in Serum Albumin. *Oncology* 1986;43:33–35
167. Pereira Wde F, Brito-Melo GE, de Almeida CA, Moreira LL, Cordeiro CW, Carvalho TG, Mateo EC, Simões E Silva AC. The experimental model of nephrotic syndrome induced by Doxorubicin in rodents: an update. *Inflamm Res.* 2015 May;64(5):287-301. Epub 2015 Mar 19.
168. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006 Jul; 119(7 Suppl 1):S30-5.
169. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238: 97-110
170. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer.* 1996 Sep;4(5):341-50.
171. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000 May 25; 342(21):1581-9.
172. Kimelberg HK. Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience.* 2004; 129(4):851-60.
173. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience.* 2004; 129(4):877-96
174. Aleksandrowicz M, Koźniewska E. Disturbed regulation of the isolated middle cerebral artery in acute hyponatremia. *Folia Neuropathol.* 2013; 51(3):227-34.
175. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Sep;295(3):F619-24. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2007. Epub 2008 Apr 30.
176. Rosenberg GA, Estrada E, Kyner WT. Vasopressin-induced brain edema is mediated by the V1 receptor. *Adv Neurol.* 1990; 52():149-54.
177. Ozyurek H, Oguz G, Ozen S et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: report of three cases. *J. Child Neurol.* 2005; 20: 990–3.
178. Jeon JS, Park SP, Seo JG. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hyponatremia. *J. Epilepsy Res.* 2014; 4: 31–3.
179. Mukherjee D, Sinha R, Akhtar MS, Akhtar MS. Hyponatremic hypertensive syndrome – a retrospective cohort study. *World J. Nephrol.* 2017; 6: 41–4.