UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI
W OLSZTYNIE

WYDZIAŁ: LEKARSKI

Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Dyscyplina: nauki medyczne

lek. Tomasz Brzeski

ROZPRAWA DOKTORSKA:

"Analiza czynników ryzyka, przebiegu klinicznego i następstw zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych"

"Analysis of risk factors, clinical course and complications of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in children treated for malignancies or after hematopoietic cell transplantation"

Praca wykonana w: Katedrze Pediatrii Klinicznej UWM w Olsztynie

PROMOTORZY:

prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński, Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

prof. dr hab. n.med. Marcin Mycko, Klinika Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

OLSZTYN 2025

Składam gorące, szczere i serdeczne podziękowania:

- Panu Profesorowi Janowi Styczyńskiemu – wybitnemu lekarzowi i naukowcowi, który podjął się trudu bycia promotorem, bez którego ta praca nie powstałaby. Dziękuję za nieocenioną pomoc i wsparcie na każdym etapie, za cierpliwość, za niezliczone godziny poświęconego czasu, za szerokie uchylenie drzwi do świata nauki.
- Panu Profesorowi Marcinowi Mycko, dzięki któremu miałem zaszczyt i możliwość zrealizować doktorat w Uczelni, w której na co dzień pracuję - za niesłychaną życzliwość i przychylność, za gotowość do rozwiązania każdego problemu i wielokrotne konsultacje.
- Moim Mistrzom, Mentorom i Nauczycielom oraz Koleżankom i Kolegom z Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie za ciężką pracę włożoną by z absolwenta studiów medycznych ukształtować lekarza. Dzięki Państwu stałem się pediatrą i onkologiem dziecięcym za co pozostanę na zawsze wdzięczny.
- Szefowej i Całemu Zespołowi Oddziału Klinicznego Onkologii i Hematologii Dziecięcej WSSD w Olsztynie za to, że mogę być jego częścią, za codzienne inspiracje i motywacje, za dbanie o mnie i tolerancję moich wad. Praca z Wami jest wielkim przywilejem.
- Kierownikowi i Wszystkim Pracownikom Katedry Pediatrii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie za wielkie wyróżnienie jakim jest bycie nauczycielem akademickim oraz za możliwość wielokierunkowego rozwoju.
- Moim Pacjentom i Ich Rodzicom za zaufanie, za codzienne wspólne wyprawy w wysokie góry, a czasem wędrówki przez głębokie doliny…
- Kierownikom ośrodków onkologii i hematologii dziecięcej oraz oddziałów przeszczepiania komórek krwiotwórczych u dzieci, a także lekarzom z tych ośrodków za owocną i cierpliwą współpracę w ramach projektu PTOHD dotyczącego PRES u dzieci.
- Rodzinie, która choć została wymieniona na końcu, jest dla mnie najważniejsza – za to, że jesteście oraz za wiele innych rzeczy, których wymienienie choć w części spowodowałoby przynajmniej podwojenie objętości tej pracy.

Pamięci mojego Taty – płk dr Jerzego Brzeskiego

WYKAZ SKRÓTÓW

ABLC – kompleks lipidowy amfoterycyny B

aGvHD – ostra postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

ALCL – chłoniak anaplastyczny wielkokomórkowy

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna

Allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych

ALL Ph (+) – ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia

ALT – aminotransferaza alaninowa

AML – ostra białaczka szpikowa

AST – aminotransferaza asparaginowa

AUC – pole pod krzywą

Auto-HSCT – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych

BM – szpik kostny

B-NHL – chłoniak nieziarniczy z limfocytów B

cGvHD – przewlekła postać choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi

CMV - cytomegalowirus

CRP – białko c-reaktywne

CT – tomografia komputerowa

„de novo" – pierwszy epizod choroby

DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze

DFS – przeżycie wolne od choroby

DLBCL – rozlany chłoniak z dużych komórek B

EBV – wirus Epstein-Barr

FUO – gorączka nieznanego pochodzenia

HAPLO – dawca haploidentyczny

Hbd – tydzień ciąży

Hgb – stężenie hemoglobiny

HL – chłoniak Hodgkina

HLA – układ zgodności tkankowej

HLH – zespół hemofagocytarny

HR – grupa wysokiego ryzyka

HSCT – przeszczepienie komórek krwiotwórczych

IQR – przedział międzykwartylowy

K – płeć żeńska

KKCz – koncentrat krwinek czerwonych

KKP – koncentrat krwinek płytkowych

L-Amb – liposomalna postać amfoterycyny B

LBL – chłoniak limfoblastyczny

M – płeć męska

M ± SD – średnia ± odchylenie standardowe

Me - mediana

MMRD – częściowo zgodny dawca rodzinny

MMUD – częściowo zgodny dawca niespokrewniony

MPAL – białaczka o mieszanym fenotypie

MRD – zgodny dawca rodzinny

MRI – rezonans magnetyczny

MUD – zgodny dawca niespokrewniony

NHL – chłoniak nieziarniczy

NIBP – ciśnienie tętnicze mierzone metodą nieinwazyjną

non-HR – nie spełniający kryteriów wysokiego ryzyka

NOPHO – Nordyckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Dziecięcej

PB – krew obwodowa

PCT - prokalcytonina

PHO – pacjenci leczeni onkologiczne, bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych

PL – punkcja lędźwiowa

PLT – płytki krwi

pre-B ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekurorowych limfocytów B

PRES – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

pre-T ALL - ostra białaczka limfoblastyczna z prekurorowych limfocytów T

OIT – oddział intensywnej terapii

OS – przeżycie całkowite

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PTOHD – Polskie Towarzystwo Onkologii i Hematologii Dziecięcej

SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

STS – mięsaki tkanek miękkich

TBI – napromienianie całego ciała

WBC – krwinki białe/leukocyty

wsp. - współautorzy

VOD/SOS – choroba wenookluzyjna wątroby

vs. – w porównaniu do

ZUM – zakażenie układu moczowego

SPIS TREŚCI

Spis rycin…….……15

Spis tabel……..17

1. WSTĘP……...19

1.1. Definicja PRES……...……..19

1.2. Rys historyczny……...……...……...19

1.3. PRES w bazie Pubmed……..……...……...……..20

1.4. Etiopatogeneza……...……...20

1.5. Objawy kliniczne……...…….……..21

1.6. Badania obrazowe……...……..22

1.7. Odchylenia laboratoryjne……...……...23

1.8. Leczenie……...……...……...23

1.9. Następstwa PRES……...……...24

1.10. Kierunki rozwoju badań nad PRES……...……..24

2. CELE PRACY……...……...……...25

2.1. Główny cel pracy……...…….……...25

2.2. Cele szczegółowe……...……...25

3. METODOLOGIA……...……...26

3.1. Charakter badania i jego etapy……...…….……...26

3.2. Rekrutacja pacjentów……...……..……...27

3.2.1. Kryteria włączenia do grupy badanej……...……..27

3.2.2. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej……...……..28

3.2.3. Ośrodki biorące udział w badaniu……...…….……...28

3.2.4. Charakterystyka zbieranych danych……...……...30

3.2.4.1. Dane uzyskane w grupie badanej……...……...31

3.2.4.2. Dane uzyskane w grupie kontrolnej……...……...……...35

3.3. Stworzenie całościowej bazy danych……...…….....37

3.4. Analiza grupy badanej……...…….……...37

3.5. Analiza grupy kontrolnej……...…….……...38

3.6. Porównanie grup i podgrup……...……...……..38

3.6.1. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną……...……...……...38

3.6.2. Porównanie podgrup grupy badanej……...……...39

3.7. Analiza czynników ryzyka rozwoju PRES…….……...39

3.8. Analiza przeżycia……...……...39

3.9. Metody analizy statystycznej……...……..40

4. WYNIKI……...……..42

4.1. Charakterystyka grupy badanej……...……...……...42

4.1.1 Charakterystyka ogólna pacjentów……...……..42

4.1.2. HSCT w grupie badanej……...……..46

4.1.3. Charakterystyka przebiegu klinicznego PRES……...48

4.1.3.1. Postępowanie medyczne poprzedzające PRES w okresie do 7 dni……..48

4.1.3.2. Objawy kliniczne PRES……..49

4.1.3.3. Odchylenia laboratoryjne w PRES……...……...52

4.1.4. Leczenie PRES……...55

4.1.4.1. Leczenie hipotensyjne……...……...55

4.1.4.2. Leczenie przeciwdrgawkowe……...……...55

4.1.4.3. Mannitol……...……...55

4.1.4.4. Steroidy……...…….……...55

4.1.5. Powikłania PRES……...……..……..57

4.2. Charakterystyka grupy kontrolnej……...……...……...59

4.2.1. Charakterystyka ogólna pacjentów……...……...……..59

4.2.2. HSCT w grupie kontrolnej……...……..63

4.2.3. Objawy i interwencje terapeutyczne w grupie kontrolnej……...65

4.2.4. Powikłania leczenia……..……..……...65

4.3. Porównanie grup……...……..……..66

4.3.1. Porównanie grupy badanej (PRES) z grupą kontrolną (non-PRES) ……...66

4.3.2. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną w zakresie pacjentów
z zachorowaniem „de novo" na ALL (n=78 vs. n=251) ……..……...70

4.3.3. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną w zakresie pacjentów
po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (n=10 vs. n=36) ……...……71

4.3.4. Porównanie w grupie badanej: dzieci z ALL „de novo" (ALL; n=78)
vs. dzieci z innym nowotworem „de novo" (non-ALL, n=24) ……..……...73

4.3.5. Porównanie w grupie badanej: dzieci po przeszczepieniu (HSCT; n=10)
vs. dzieci bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych (PHO, n=110)…….……..74

4.3.6. Porównanie w grupie badanej: dzieci z nadciśnieniem tętniczym (n=89)
vs. dzieci bez nadciśnienia (n=31) w przebiegu PRES…….……..81

4.3.7. Porównanie w grupie badanej: dzieci z drgawkami (n=96)
vs. dzieci bez drgawek w obrazie PRES (n=24) ……...83

4.3.8. Porównanie w grupie badanej: dzieci z zaburzeniami jonowymi (n=90)
vs. dzieci bez zaburzeń jonowych w przebiegu PRES (n=30)……..84

4.3.9. Porównanie w grupie badanej: dzieci z przewlekłymi powikłaniami (n=34)
vs. dzieci bez przewlekłych powikłań po PRES (n=86) ……...85

4.3.10. Porównanie w grupie badanej: dzieci z zachorowaniem
„de novo" na ALL (n=78) vs. dzieci ze wznową ALL (n=14) …….....……...87

4.4. Analiza czynników ryzyka wystąpienia PRES……...……...88

4.4.1. Analiza jednowariantowa……...88

4.4.2. Analiza wielowariantowa……...……...88

4.4.3. Ustalenie możliwości predykcyjnych wybranych czynników dla PRES…….……...90

4.5. Analiza przeżycia……...……...92

4.5.1. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną…….……...92

4.5.1.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) ……...……...92

4.5.1.2. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego od wznowy (DFS) ……...……...93

4.5.2. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES hospitalizowane na OIT
vs. dzieci z PRES niehospitalizowane na OIT…….....……...……94

4.5.2.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) ……...……...……94

4.5.2.2. Analiza przeżycia 5-letniego bez wznowy (DFS) ……...……95

4.5.3. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES z zachorowaniem „de novo”
vs. dzieci ze wznową vs. dzieci po HSCT…….……...……96

4.5.3.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) ……...……...……96

4.5.3.2. Analiza przeżycia 5-letniego bez wznowy (DFS) ……...……...…97

4.5.4. Analiza w grupie badanej: 5-letnie przeżycie wolne od wznowy (DFS)
od dnia rozpoznania PRES……...……...98

5. DYSKUSJA……...…….....99

6. WNIOSKI……...……...……...…….111

7. PIŚMIENNICTWO……...……...……...113

8. STRESZCZENIE…..……...……...…….121

9. SUMMARY ……...……...……123

ANEKS……...……...……125

SPIS RYCIN

Rycina 1. Projekt badania……...…….27

Rycina 2. Rodzaj zbieranych danych……...……...…….31

Rycina 3. Występowanie najważniejszych objawów
w obrazie klinicznym PRES, grupa badana……..……...…….……50

Rycina 4. Występowanie wybranych odchyleń laboratoryjnych
w obrazie klinicznym PRES, grupa badana……...……..…….53

Rycina 5. Częstość kumulacyjna występowania PRES
z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo", ze wznową
oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych……...……..…….58

Rycina 6. Odsetek poszczególnych typów choroby nowotworowej
w grupie badanej i kontrolnej……..……..……...68

Rycina 7. Odsetek zachorowań „de novo", wznów, HSCT w grupie badanej i kontrolnej……...68

Rycina 8. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji w OIT
w grupie badanej i kontrolnej ……..…….…….……69

Rycina 9. Różnica między grupami ALL „de novo"
i innymi nowotworami „de novo", grupa badana……..……..……73

Rycina 10. Porównanie wybranych parametrów pomiędzy
podgrupami HSCT i PHO, grupa badana……..……...80

Rycina 11. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami
z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego w obrazie klinicznym PRES……82

Rycina 12. Różnica w liczbie dni poprzedzających PRES z zaburzeniami widzenia
pomiędzy dziećmi z drgawkami i dziećmi bez drgawek w obrazie klinicznym PRES……83

Rycina 13. Różnica w czasie od HSCT do PRES pomiędzy dziećmi
z zaburzeniami jonowymi oraz bez zaburzeń jonowych w obrazie klinicznym PRES…….....84

Rycina 14. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami
z przewlekłymi powikłaniami po PRES i bez powikłań przewlekłych po PRES…….…….86

Rycina 15. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami
dzieci z zachorowaniem „de novo" na ALL i dzieci ze wznową ALL w grupie badanej….....87

Rycina 16. Krzywe ROC przedstawiające jakość predykcyjną
nadciśnienia tętniczego oraz drgawek dla wystąpienia PRES……..…….……...90

Rycina 17. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) w grupie z PRES oraz w grupie kontrolnej.....92

Rycina 18. Analiza przeżycia 5-letniego bez wznowy (DFS) w grupie z PRES
oraz w grupie kontrolnej……..…….……93

Rycina 19. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) w grupie pacjentów z PRES
w podziale na dzieci hospitalizowane w OIT oraz niehospitalizowane w OIT…….……...94

Rycina 20. Analiza 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS)
w grupie pacjentów z PRES w podziale na
dzieci hospitalizowane w OIT oraz niehospitalizowane w OIT……..……..……95

Rycina 21. Analiza 5-letniego przeżycia (OS) w grupie PRES
z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo", ze wznową oraz po HSCT….……...96

Rycina 22. Analiza 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS)
w grupie PRES z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo",
ze wznową oraz po HSCT……..……..……...97

Rycina 23. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego od wznowy (DFS)
od dnia rozpoznania PRES, grupa badana……..…….…….....98

Rycina 24. Proponowane kierunki dalszych badań nad PRES……..……...…….....108

SPIS TABEL

Tabela 1. Częstość występowania objawów klinicznych PRES u dorosłych i dzieci…….....22

Tabela 2. Liczba pacjentów zgłoszonych z poszczególnych ośrodków…….....29

Tabela 3. Ogólna charakterystyka grupy badanej…….…….....43

Tabela 4. Szczegółowy typ choroby wraz z grupą ryzyka wśród dzieci z grupy badanej…….44

Tabela 5. Protokoły lecznicze zastosowane u dzieci z grupy badanej……..…….....45

Tabela 6. Charakterystyka dotycząca przeszczepień w grupie badanej…….....47

Tabela 7. Procedury poprzedzające PRES w okresie 7 dni……..…….....48

Tabela 8. Charakterystyka objawów klinicznych PRES w grupie badanej…….....51

Tabela 9. Charakterystyka odchyleń laboratoryjnych w przebiegu PRES w grupie badanej……...54

Tabela 10. Charakterystyka przebiegu leczenia PRES w grupie badanej……..….....56

Tabela 11. Charakterystyka powikłań po PRES w grupie badanej…….....57

Tabela 12. Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej……..….....60

Tabela 13. Szczegółowy typ choroby w grupą ryzyka wśród dzieci z grupy kontrolnej….....61

Tabela 14. Protokoły lecznicze zastosowane u dzieci z grupy kontrolnej…….....62

Tabela 15. Charakterystyka dotycząca przeszczepień w grupie kontrolnej…….....64

Tabela 16. Objawy, interwencje terapeutyczne i powikłania w grupie kontrolnej…….....65

Tabela 17. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej…….....67

Tabela 18. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej w zakresie dzieci z zachorowaniem „de novo" na ostrą białaczką limfoblastyczną……..…….....70

Tabela 19. Porównanie w grupie badanej i kontrolnej w zakresie dzieci po HSCT…..….....71

Tabela 20. Charakterystyka przeszczepień w grupie badanej i kontrolnej……..…….....72

Tabela 21. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES po HSCT z dziećmi z PRES, u których HSCT nie wykonywano……..……..…….....75

Tabela 22. Wyniki analizy jednowariantowej i wielowariatnowej dla PRES…….....89

Tabela 23. Wyniki analizy ROC dla PRES……...…...…….....91

Tabela 24. Propozycja kryteriów diagnostycznych PRES……...….....107

Tabela 25. Propozycja indeksu predykcyjnego PRES…….…….....109

1. WSTĘP

1.1. Definicja PRES

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) to połączenie określonych objawów klinicznych z charakterystycznymi zmianami w badaniach neuroobrazowych. Jest schorzeniem, które bardzo często komplikuje leczenie choroby podstawowej, opóźnia terapię i jest przyczyną hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii. Występuje u dorosłych i dzieci leczonych z powodu nowotworów [1-19], schorzeń hematologicznych [4,9,20-32], chorób nerek [33-50], powikłań położniczych [51-56], zakażeń [57-65], po transplantacjach komórek krwiotwórczych i narządów litych [12,20-23,33,66-79], w niedoborach odporności, immunosupresji [20,34,75,78,80-88], chorobach autoimmunologicznych [80,89-105].

1.2. Rys historyczny

PRES jest nową jednostką chorobową, zdefiniowaną w ostatnich dekadach. Określenie PRES (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*) zostało po raz pierwszy użyte w 1996 roku przez Judith Hinchey [106]. Badacze wcześniej opisywali PRES jako encefalopatię nadciśnieniową, istnieje wiele archiwalnych publikacji na ten temat [81,107,108].

W dniu 22 lutego 1996 roku w New England Journal of Medicine ukazała się praca Hinchey i współautorów pod tytułem: „A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome” [106]. Publikacja dotyczyła 15 pacjentów hospitalizowanych w latach 1988-1994 w New England Medical Center w Bostonie i Szpitalu św. Anny w Paryżu leczonych z powodu różnych chorób. Siedmioro chorych otrzymywało immunosupresję po przeszczepieniu lub jako terapię anemii aplastycznej, czworo miało chorobę nerek, trzy miały rzucawkę, a jeden otrzymywał interferon z powodu czerniaka złośliwego. U 12 pacjentów obserwowano nagły wzrost ciśnienia tętniczego. Objawy kliniczne obejmowały bóle głowy, wymioty, drgawki, zaburzenia widzenia i objawy motoryczne. W badaniu neuroobrazowym (CT lub MRI) obserwowano obustronne zmiany obrzękowe w istocie białej tylnych regionów półkul mózgowych, czasem również z objęciem pnia mózgu i móżdżku. W leczeniu stosowano leki hipotensyjne oraz redukcję/odstawienie immunosupresji. U wszystkich 15 pacjentów objawy kliniczne ustąpiły całkowicie po 2 tygodniach. Praca Hinchey i wsp. to początek postrzegania PRES jako interdyscyplinarnego, heterogennego powikłania innych schorzeń. Publikacja ta zapoczątkowała kolejne, liczne badania.

1.3. PRES w bazie Pubmed

Do sierpnia 2024 w bazie Pubmed pojawiło 3330 prac na temat PRES („posterior reversible encefalopathy syndrome"), z czego 651 prac dotyczyło dzieci („posterior reversible encefalopathy syndrome + children"), a dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego 153 („posterior reversible encefalopathy syndrome + children + malignancy"). Większość stanowią opisy przypadków, mniej jest badań wieloośrodkowych, a zaplanowanie badania prospektywnego nastręcza wielu problemów technicznych, logistycznych i klinicznych ze względu na biologię schorzenia. Do tej pory ukazało się kilka przeglądów systematycznych [1,11,109,110]. Polskie publikacje dotyczące PRES w onkologii i hematologii dziecięcej to pojedyncze opisy przypadków oraz doświadczenia jednoośrodkowe [111,112].

1.4. Etiopatogeneza

Pomimo, że od czasu pierwszej publikacji minęło prawie 30 lat, patogeneza PRES nie jest w pełni poznana. Istnieje kilka hipotez, czasem wzajemnie się wykluczających. Wydaje się, że kluczem do zrozumienia zjawisk patologicznych w PRES jest poznanie wpływu określonych czynników na zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego. Autoregulacja zapewnia właściwe zaopatrzenie mózgowia w krew, nawet pomimo wahań ciśnienia tętniczego krwi. Głównym elementem odpowiedzialnym za właściwą regulację przepływu mózgowego jest śródbłonek naczyń tętniczych, który reguluje opór naczyniowy poprzez wydzielanie kombinacji substancji rozszerzających światło naczynia (np. tlenek azotu, prostacyklina) oraz zwężających je (np. angiotensyna II, tromboksan A2). W odpowiedzi na niskie ciśnienie systemowe śródbłonek uwalnia substancje wazodylatacyjne zapewniając prawidłową perfuzję mózgową, a w odwrotnym przypadku, gdy ciśnienie krwi jest wysokie, śródbłonek wydziela wazokonstryktory. Mechanizm jest efektywny i zapewnia stały przepływ mózgowy w zakresie średniego ciśnienia tętniczego u osób dorosłych od 40-50 mmHg do 150-160 mmHg. [1,113]. Większość badaczy zgadza się, że głównym elementem patofizjologii jest zaburzenie funkcjonowania śródbłonka, jednak inaczej postrzegają jego przyczynę. W wiodącej hipotezie zaproponowano gwałtownie rosnące ciśnienie tętnicze krwi, które przekracza wartości możliwe do skorygowania w mechanizmie autoregulacji śródbłonkowej. W efekcie dochodzi do hiperperfuzji i uszkodzenia bariery krew-mózg, przez co dochodzi do wynaczynienia białek osocza do przestrzeni śródmiąższowej, co prowadzi do obrzęku śródmiąższowego i wzrostu wydzielania cytokin. Dodatkowo zwiększa się ekspresja czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), co dodatkowo zwiększa przepuszczalność bariery krew-mózg i nasila

obrzęk śródmiąższowy. Teoria ta nie jest doskonała, gdyż u około 10-20% pacjentów nie obserwuje się nadciśnienia tętniczego w przebiegu PRES, a u większości nie dochodzi do przekroczenia granicznych dla autoregulacji perfuzji wartości średniego ciśnienia tętniczego. Inną teorią jest toksyczne uszkodzenie śródbłonka (np. pod wpływem cytostatyków, leków immunosupresyjnych, czynnika infekcyjnego), które prowadzi do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg. Nadciśnienie tętnicze miałoby występować wtedy tylko u części pacjentów i być efektem zmniejszenia perfuzji mózgowej [1,114]. Przeciwnicy tej teorii podkreślają, że nadciśnienie tętnicze często znacznie poprzedza objawy neurologiczne, a nie następuje wtórnie do nich. Część autorów jest zwolennikami teorii, że to szybkie wahania ciśnienia tętniczego, bardziej niż jego bezwzględna wartość są ważniejsze w patogenezie PRES. Pierwotna teoria zakładająca, że w odpowiedzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego dochodzi do skurczu naczyń mózgowych w mechanizmie autoregulacji, co doprowadza do hipoperfuzji, niedotlenienia i obrzęku naczynioruchowego jest aktualnie rzadziej rozważana. [1,113,115].

1.5. Objawy kliniczne

Do głównych i klasycznych objawów klinicznych PRES należą: drgawki, zaburzenia przytomności, nadciśnienie tętnicze, bóle głowy, zaburzenia widzenia, wymioty [1-8,109]. Ich nasilenie jest indywidualne – opisywane są przebiegi skąpoobjawowe, jak również z nasiloną ekspresją wielu objawów. Istnieją różnice w częstości występowania poszczególnych objawów między dziećmi a dorosłymi. Objawy dotyczące jamy brzusznej – ból brzucha i zaparcia są często spotykane u dzieci, a rzadko u dorosłych, u których opisane są jedynie w pojedynczych przypadkach, a w ogóle nie są uwzględniane w przeglądach systematycznych. W przypadku pozostałych objawów trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski, ze względu na znaczne różnice w częstości występowania poszczególnych objawów pomiędzy publikacjami **(Tabela 1).**

Tabela 1. Częstość występowania objawów klinicznych PRES u dorosłych i dzieci

Objawy	**Dorośli**	**Dzieci**
Drgawki	60-75% [1,116]	64-98% [2,5,8,20,22]
Stan padaczkowy	5-15% [1,117]	5-52% [5,8]
Zaburzenia przytomności	47-80% [1,116]	63-65% [2,8,20]
Nadciśnienie tętnicze	70-80% [113]	57-100% [2,8,20,22]
Bóle głowy	50% [1,117]	6-90% [2,5,8,20,22]
Wymioty	41% [117]	20-58% [2,5,20]
Zaburzenia widzenia	33-42% [1,116,117]	14-38% [2,4,8,20,22]
Zaparcia	RZADKO* [35,118]	52-74% [2,3]
Bóle brzucha	RZADKO* [35,118]	11-54% [2,3]

***** Objawy te występują jedynie w pojedynczych opisach przypadków w bazie PubMed, ze względu na znikomą częstość ich występowania są pomijane w przeglądach systematycznych dotyczących osób dorosłych

1.6. Badania obrazowe

Do diagnozy PRES niezbędne jest badanie neuroobrazowe. Tomografia komputerowa powinna być wykonana tylko w przypadku braku możliwości wykonania MRI, w celu wykluczenia innych przyczyn pogorszenia stanu klinicznego, w tym krwawienia [1]. Rezonans magnetyczny jest podstawową metodą diagnostyczną w PRES [7]. Badanie ma za zadanie zobrazować obrzęk naczyniopochodny mózgowia. Obrzęk jest zwykle asymetryczny, ale w zdecydowanej większości przypadków obustronny [1]. Obejmuje zawsze podkorową istotę białą, często także istotę szarą kory mózgowej [1]. Najczęściej używane i najbardziej użyteczne są obrazy T2-zależne oraz sekwencje FLAIR, ADC i DWI, choć brak jest jednolitych wytycznych diagnostycznych. Ważna jest również ocena wzmocnienia kontrastowego [1,113,115]. Bartynski wyróżnił 3 podstawowe radiologiczne typy PRES, które odpowiadają ok. 70% przypadków PRES: główny typ skroniowo-potyliczny, typ holohemisferyczny i typ bruzdy czołowej górnej [1,113]. Jednak pozostałe obszary mózgowia również mogą być objęte, w tym płaty czołowe, ciemieniowe i móżdżek [1,114,119,120]. Restrykcja dyfuzji jest stwierdzana u 15-42% pacjentów [1,8,114]. Wg Moon i wsp. obecność restrykcji dyfuzji jest często powiązana z nieodwracalnym uszkodzeniem mózgu i niepełnym wycofaniem objawów klinicznych [122]. Wzmocnienie sygnału po podaniu kontrastu występuje u 20-37,4% pacjentów [1,114]. Krwotok wewnątrzczaszkowy jest opisywany w 10-25% przypadków [1,114]. Na temat różnic występujących pomiędzy obrazem radiologicznym u dzieci i

dorosłych mówią prace Donmeza, Sieberta i Pringle [114,120,123]. U dzieci zajęcie płata czołowego jest niemal tak samo częste jak potylicznego czy ciemieniowego (66%) [114]. Częściej niż u dorosłych stwierdza się zajęcie móżdżku – autorzy podają od jednej trzeciej do połowy wszystkich pacjentów [114,120,123]. Wzmocnienie pokontrastowe jest częstsze u dzieci niż dorosłych, ale restrykcja dyfuzji czy krwawienie wewnątrzczaszkowe występują z podobną częstością [114,120].

1.7. Odchylenia laboratoryjne

Nie istnieją odchylenia laboratoryjne typowe dla PRES, niemniej jednak badacze stwierdzają powtarzalne nieprawidłowości. Anastasopoulou i wsp. wskazują, że częste są zaburzenia elektrolitowe, w tym hiponatremia, hipokalcemia oraz nieprawidłowe stężenia magnezu i glukozy [2]. Również Thavamani i wsp. podkreślają związek pomiędzy hipomangezemią a PRES [33]. W grupie opisanej przez Zama i wsp., obejmującą dzieci po HSCT, odsetek pacjentów z hipomagnezemią wyniósł 24% [124].

1.8. Leczenie

Nie ma standardów postępowania terapeutycznego w PRES. W każdym ośrodku leczenie wygląda nieco inaczej, skupia się na zwalczaniu najbardziej nasilonych objawów. W leczeniu można wyróżnić: ogólne działania ratunkowe, postępowanie przeciwdrgawkowe, leczenie hipotensyjne oraz ewentualną eliminację czynnika podejrzanego o wywołanie PRES [1,7,109,121,125].

Ogólne działanie ratunkowe to staranne monitorowanie pacjenta, udrożnienie dróg oddechowych, wentylacja, tlenoterapia, właściwa płynoterapia, wyrównanie zaburzeń wodno-elektrolitowych i równowagi kwasowo-zasadowej. Postępowanie przeciwdrgawkowe opiera się najczęściej na krajowych wytycznych postępowania w napadzie padaczkowym. W pierwszej linii najczęściej stosowany jest diazepam, midazolam lub lorazepam, w drugiej linii lewetiracetam i kwas walproinowy. W leczeniu hipotensyjnym często znajdują zastosowanie leki dożylne: diuretyki takie jak furosemid czy mannitol, urapidil, labetalol, nitroprusydek sodu [109]. W przypadku przytomnego pacjenta stosuje się leki doustne, najczęściej z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów kanałów wapniowych [7]. Jeśli podejrzewany jest związek przyczynowo-skutkowy z danym lekiem a rozwojem PRES, należy rozważyć jego zamianę lub odstawienie [4]. Nierzadko leczenie z powodu PRES wymaga przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii [6].

1.9. Następstwa PRES

Dane dotyczące następstw PRES różnią się w dostępnych publikacjach. Do najważniejszych powikłań PRES zalicza się: konieczność hospitalizacji w OIT, padaczkę, deficyty neurologiczne oraz zgon [1-7]. U większości pacjentów dochodzi do pełnego wycofania się objawów, ale przebieg kliniczny bywa gwałtowny i może doprowadzić do zgonu pacjenta [1]. W pracy Fugate i wsp. śmiertelność w PRES wyniosła 3-6%, natomiast deficyt neurologiczne obserwowano u 10-20% pacjentów [1]. W publikacji Anastasopoulou i wsp. zmarło 3,9% pacjentów, jednak nie były to zgony bezpośrednio związane z PRES. Padaczkę obserwowano u 13,5% pacjentów, u takiej samego odsetka odnotowano deficyty neurologiczne [2]. Inne wyniki uzyskała Sommers i wsp. wśród dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego - 36% pacjentów wymagało przerwania chemioterapii, 79% przyjęcia na oddział intensywnej terapii, a śmiertelność wyniosła 29% [6]. Porównywalne wyniki uzyskali Cordelii i wsp. – 42,3% dzieci wymagało hospitalizacji w OIT, a jej najczęstszą przyczyną był stan padaczkowy. U 6,3% dzieci obserwowano padaczkę, a deficyty neurologiczne u 1,8%. Odsetek zgonów w całej grupie wyniósł 33,3%, w tym 1 dziecko zmarło bezpośrednio z powodu PRES w wyniku krwotoku wewnątrzczaszkowego [5]. W przeglądzie systematycznym Hun i wsp. dotyczącym dzieci z PRES w przebiegu leczenia onkologicznego zmarło 88/418 pacjentów (21%), w tym 6 pacjentów w wyniku PRES [109].

1.10. Kierunki rozwoju badań nad PRES

Z biegiem czasu wiedza na temat PRES jest coraz bogatsza, gdyż zajmują się nim naukowcy wielu specjalności, m.in. onkolodzy, neurolodzy, transplantolodzy, nefrolodzy i radiolodzy. W świetle wielu publikacji medycznych wiadomo, że sama nazwa zespołu, choć szeroko rozpowszechniona i rozpoznawalna, przestała być aktualna. PRES nie zawsze dotyczy tylnych obszarów mózgowia i nie zawsze jest w pełni odwracalny. Nadal istnieją wątpliwości co do patogenezy zespołu. Brakuje również standardów diagnostyki i leczenia, gdyż prowadzone są jedynie badania obserwacyjne, w zdecydowanej większości retrospektywne. Nie było dotychczas krajowego badania wieloośrodkowego dotyczącego PRES u dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Nasza praca ma stanowić uzupełnienie wiedzy na temat PRES u dzieci leczonych przeciwnowotworowo lub będących po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

2. CELE PRACY

2.1. Główny cel pracy

Wieloośrodkowa analiza przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) u dzieci leczonych z powodu choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

2.2. Cele szczegółowe

1. Analiza objawów prodromalnych i odchyleń laboratoryjnych poprzedzających PRES

2. Analiza przebiegu klinicznego i leczenia PRES

3. Porównanie grupy badanej i kontrolnej oraz wybranych podgrup grupy badanej

4. Określenie wpływu PRES na DFS, OS oraz hospitalizację w OIT

3. METODOLOGIA

3.1. Charakter badania i jego etapy

Badanie miało charakter retrospektywny, dotyczyło lat 2014-2022. Dane dotyczące pacjentów zostały zebrane przy pomocy ankiety w arkuszu Excel, który stanowił bazę do późniejszej analizy statystycznej. Przygotowano arkusz dotyczący grupy badanej, arkusz dotyczący grupy kontrolnej oraz arkusz, w którym należało podać opisy badań neuroobrazowych stanowiących podstawę rozpoznania PRES. Obserwację pacjentów zakończono w dniu 31.12.2022.

Uzyskano zgodę na przeprowadzenie badania na podstawie uchwały Komisji Bioetycznej przy Wydziale Lekarskim Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie z dnia 29.09.2022.

Badanie zostało podzielone na etapy:

1. Rekrutacja pacjentów
2. Stworzenie całościowej bazy danych dla grupy badanej i grupy kontrolnej
3. Analiza grupy badanej
4. Analizy grupy kontrolnej
5. Porównanie grup i podgrup
6. Analiza czynników ryzyka PRES
7. Analiza przeżycia

Każdy z etapów badania został scharakteryzowany w dalszej części rozdziału.

Na **Rycinie 1** przedstawiono projekt badania w formie graficznej.



Rycina 1. Projekt badania

3.2. Rekrutacja pacjentów

3.2.1. Kryteria włączenia do grupy badanej

W celu zakwalifikowania do grupy badanej pacjent musiał spełnić wszystkie poniższe kryteria:

- Rozpoznany nowotwór złośliwy w wieku 0-18 lat
- Przebyty epizod PRES w latach 2014-2022
- Wystąpienie PRES w trakcie realizacji leczenia przeciwnowotworowego lub po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych

3.2.2. Kryteria włączenia do grupy kontrolnej

W celu zakwalifikowania do grupy kontrolnej pacjent musiał spełnić wszystkie poniższe kryteria:

- Rozpoznany nowotwór złośliwy w wieku 0-18 lat
- Brak epizodu PRES w wywiadzie
- Realizowane leczenia przeciwnowotworowego lub przeszczepienie komórek krwiotwórczych w latach 2014-2022

Przyjęto zasadę, że na 1 pacjenta włączonego do grupy badanej, ośrodek zgłasza 2-3 pacjentów do grupy kontrolnej z tym samym typem nowotworu lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

3.2.3. Ośrodki biorące udział w badaniu

Do udziału w badaniu zaproszone zostały wszystkie krajowe ośrodki onkologii i hematologii dziecięcej. Badanie uzyskało status Projektu Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Zgodę na udział ośrodka w badaniu stanowiła pisemna zgoda kierownika ośrodka przesłana drogą mailową. Kierownik danego ośrodka wyznaczał spośród lekarzy osobę odpowiedzialną za zebranie i przesłanie danych.

Otrzymano odpowiedź z następujących 16 ośrodków:

- Oddział Kliniczny Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie, Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
- Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Collegium Medicum w Bydgoszczy
- Klinika Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
- Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
- Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
- Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

- Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie
- Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
- Klinika Onkologii, Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
- Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze
- Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
- Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- Klinika Onkohematologii Dziecięcej, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
- Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Chorzowskie Centrum Pediatrii i Rehabilitacji
- Oddział Hematologiczno-Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Kielcach

Do grupy badanej zrekrutowano 120 pacjentów, a do grupy kontrolnej 318 dzieci (**Tabela 2).**

Tabela 2. Liczba pacjentów zgłoszonych z poszczególnych ośrodków

NAZWA OŚRODKA	GRUPA BADANA	GRUPA KONTROLNA
OLSZTYN	10	25
BYDGOSZCZ	12	36
KATOWICE	14	28
WARSZAWA WUM	14	43
ŁÓDŹ	19	57
SZCZECIN	5	15
LUBLIN	7	21
KRAKÓW	4	12
WROCŁAW	8	16
GDAŃSK	9	27
WARSZAWA IPCZD	2	6
ZABRZE	2	6
KIELCE	1	2
BIAŁYSTOK	2	4
RZESZÓW	3	5
POZNAŃ	6	12
CHORZÓW	2	4
RAZEM	**120**	**318**

3.2.4. Charakterystyka zbieranych danych

W arkuszu dotyczącym grupy badanej uwzględniono następujące dane:

1. Dane dotyczące pacjenta

2. Dane dotyczące choroby nowotworowej i\lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych

3. Dane dotyczące chorób przewlekłych i przebytych wraz z wywiadem rodzinnym

4. Dane dotyczące końcowych punktów analizy m.in.: hospitalizacja w OIT, remisja, wznowa, zgon

5. Dane dotyczące PRES

W arkuszu dotyczącym grupy kontrolnej uwzględniono następujące dane:

1. Dane dotyczące pacjenta

2. Dane dotyczące choroby nowotworowej i\lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych

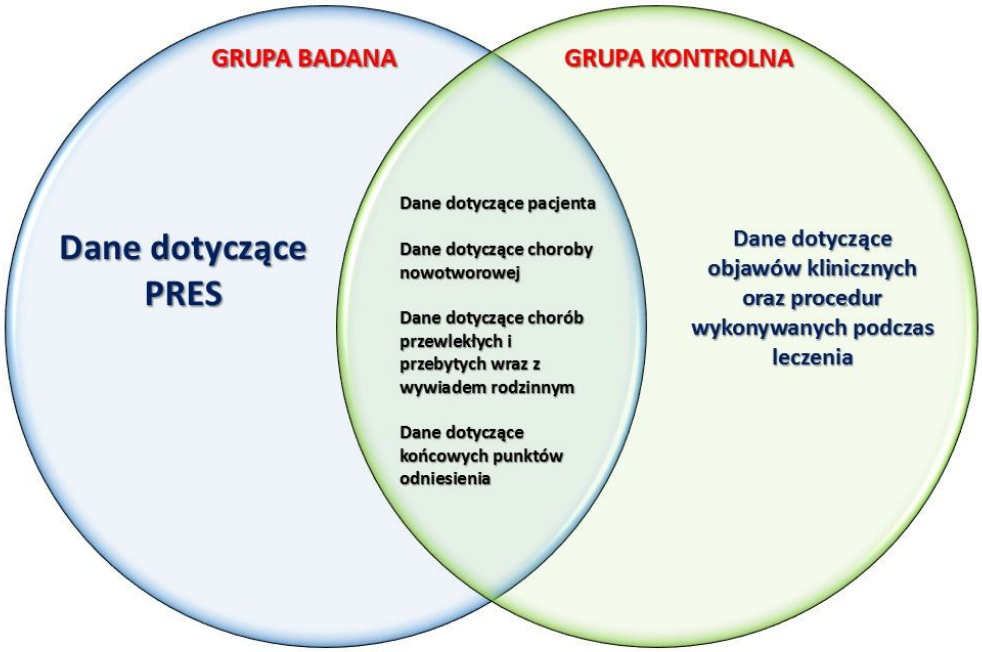
3. Dane dotyczące chorób przewlekłych i przebytych wraz z wywiadem rodzinnym

4. Dane dotyczące końcowych punktów analizy m.in.: hospitalizacja w OIT, remisja, wznowa, zgon

5. Dane dotyczące wybranych objawów klinicznych i procedur wykonywanych podczas leczenia przeciwnowotworowego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

Dane zbierane w punktach 1-4 były zbliżone dla obu grup. W grupie badanej wyodrębniono więcej końcowych punktów analizy w celu wykorzystania ich do porównania podgrup w grupie badanej oraz dodatkowo zebrano dane dotyczące obrazu klinicznego i leczenia PRES. W grupie kontrolnej uzyskano dane dotyczące wybranych objawów klinicznych i procedur wykonywanych podczas leczenia, w celu uwzględnienia ich w analizie porównawczej. Zbierano dane zanonimizowane.

Na **rycinie 2** przedstawiono ujęcie graficzne rodzaju zbieranych danych.



Rycina 2. Rodzaj zbieranych danych

3.2.4.1. Dane uzyskane w grupie badanej

1. Dane dotyczące pacjenta:

- płeć

- data urodzenia

- ośrodek leczący

2. Dane dotyczące choroby nowotworowej:

- data rozpoznania nowotworu

- nazwa choroby wraz z podtypem i grupą ryzyka

- nazwa protokołu leczniczego wraz z punktem czasowym, w którym wystąpił PRES

- zajęcie OUN w przebiegu choroby nowotworowej

- przeszczepienie komórek krwiotwórczych przed PRES; data przeszczepienia, rodzaj kondycjonowania, typ dawcy, źródło komórek krwiotwórczych, powikłania procedury przeszczepowej (aGvHD, cGvHD, VOD)

- radioterapia w trakcie leczenia; czy radioterapię stosowano przed wystąpieniem PRES

3. Dane dotyczące chorób przewlekłych i przebytych wraz z wywiadem rodzinnym:

- nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed chorobą

- wywiad rodzinny dotyczący nadciśnienia

- napad drgawkowy przed chorobą nowotworową

- padaczka rozpoznana przed chorobą nowotworową

- rozpoznanie zespołu genetycznego

- wcześniactwo

- zamartwica urodzeniowa

- opóźniony rozwój psychoruchowy

4. Dane dotyczące końcowych punktów analizy:

- konieczność hospitalizacji w OIT z powodu PRES

- konieczność hospitalizacji w OIT z powodu innego niż PRES

- przewlekłe powikłania PRES

- remisja/wznowa

- żyje/zgon

5. Dane dotyczące obrazu klinicznego i leczenia PRES:

- data rozpoznania PRES

- wystąpienie nadciśnienia tętniczego w obrazie klinicznym PRES wraz z najwyższą wartością NIBP w dniu PRES oraz określeniem czasu od wystąpienia nadciśnienia tętniczego do rozpoznania PRES

- wystąpienie bólu głowy w obrazie klinicznym PRES i określenie czasu od wystąpienia bólu głowy do rozpoznania PRES

- wystąpienie zaburzeń przytomności w obrazie klinicznym PRES i określenie czasu od wystąpienia zaburzeń przytomności do rozpoznania PRES

- wystąpienie drgawek w obrazie klinicznym PRES wraz z określeniem ich typu i czasu od wystąpienia drgawek do rozpoznania PRES

- wystąpienie stanu padaczkowego w obrazie klinicznym PRES (definiowanego jako napad padaczkowy trwający dłużej niż 30 minut albo kilka napadów pomiędzy którymi pacjent nie odzyskuje przytomności) [128]

- wystąpienie apatii, zmęczenia, senności w obrazie klinicznym PRES i określenie czasu od wystąpienia tych objawów do rozpoznania PRES

- wystąpienie nudności i wymiotów w obrazie klinicznym PRES i określenie czasu od wystąpienia tych objawów do rozpoznania PRES

- wystąpienie zaburzeń widzenia w obrazie klinicznym PRES i określenie czasu od wystąpienia zaburzeń widzenia do rozpoznania PRES

- wystąpienie bólów brzucha w obrazie klinicznym PRES oraz określenie czasu od wystąpienia bólów brzucha do rozpoznania PRES

- wystąpienie bólów kończyn w obrazie klinicznym PRES oraz określenie czasu od wystąpienia bólów kończyn do rozpoznania PRES

- wystąpienie infekcji poprzedzającej rozpoznanie PRES o maksimum 7 dni wraz z określeniem rodzaju infekcji

- wystąpienie hiponatremii w obrazie klinicznym PRES wraz z określeniem stężenia sodu oraz czasu od wystąpienia hiponatremii do rozpoznania PRES

- wystąpienie hipokaliemii w obrazie klinicznym PRES wraz z określeniem stężenia potasu oraz czasu od wystąpienie hipokaliemii do rozpoznania PRES

- wystąpienie hipomagnezemii w obrazie klinicznym PRES wraz z określeniem stężenia magnezu oraz czasu od wystąpienia hipomagnezemii do rozpoznania PRES

- wystąpienie hipokalcemii w obrazie klinicznym PRES wraz z określeniem stężenia wapnia oraz czasu od wystąpienia hipokalcemii do rozpoznania PRES

- wystąpienie innych zaburzeń jonowych w obrazie klinicznym PRES

- wystąpienie podwyższonego stężenia CRP w dniu rozpoznania PRES wraz z określeniem jego wartości i czasu od wystąpienia podwyższonego stężenia CRP do rozpoznania PRES

- wystąpienie podwyższonego stężenia PCT w dniu rozpoznania PRES wraz z określeniem jej wartości i czasu od wystąpienia podwyższonego stężenia PCT do rozpoznania PRES

- wystąpienie podwyższonej aktywności AST i/lub ALT w dniu rozpoznania PRES wraz z określenie ich wartości i czasu od wystąpienia podwyższonej aktywności AST i/lub ALT do rozpoznania PRES

- stężenie hemoglobiny w dniu rozpoznania PRES

- liczba płytek krwi w dniu rozpoznania PRES

- liczba WBC w dniu rozpoznania PRES

- punkcja lędźwiowa w okresie 7 dni poprzedzających PRES

- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w okresie 7 dni poprzedzających PRES

- przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych w okresie 7 dni poprzedzających PRES

- leczenie przeciwgrzybicze w okresie 7 dni poprzedzających PRES wraz z określeniem zastosowanego leku przeciwgrzybiczego

- inne objawy w przebiegu PRES

- stosowanie leczenia hipotensyjnego w przebiegu PRES wraz z określeniem zastosowanych leków i czasu do uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego

- stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego wraz z określeniem zastosowanych leków i czasu do ustąpienia napadu padaczkowego

- inne leczenie stosowane w PRES, w tym analgosedacja, leki znieczulenia ogólnego, mannitol, steroidy

3.2.4.2. Dane uzyskane w grupie kontrolnej

1. Dane dotyczące pacjenta:

- płeć

- data urodzenia

- ośrodek leczący

2. Dane dotyczące choroby nowotworowej:

- data rozpoznania nowotworu

- nazwa choroby wraz z podtypem i grupą ryzyka

- nazwa protokołu leczniczego wraz z punktem czasowym, w którym wystąpił PRES

- zajęcie OUN w przebiegu choroby nowotworowej

- przeszczepienie komórek krwiotwórczych; data przeszczepienia, rodzaj kondycjonowania, typ dawcy, źródło komórek krwiotwórczych, powikłania procedury przeszczepowej (aGvHD, cGvHD, VOD)

- radioterapia w trakcie leczenia

3. Dane dotyczące chorób przewlekłych i przebytych wraz z wywiadem rodzinnym:

- nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed chorobą
- wywiad rodzinny dotyczący nadciśnienia
- napad drgawkowy przed chorobą nowotworową
- padaczka rozpoznana przed chorobą nowotworową
- rozpoznanie zespołu genetycznego
- wcześniactwo
- zamartwica urodzeniowa
- opóźniony rozwój psychoruchowy

4. Dane dotyczące końcowych punktów analizy:

- konieczność hospitalizacji w OIT
- przewlekle powikłania po leczeniu
- remisja/wznowa
- żyje/zgon

5. Dane dotyczące wybranych objawów klinicznych i procedur wykonywanych podczas leczenia przeciwnowotworowego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

- punkcje lędźwiowe w trakcie leczenia
- gorączki w trakcie leczenia
- infekcje w trakcie leczenia
- przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w trakcie leczenia
- przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych w trakcie leczenia

3.3. Stworzenie całościowej bazy danych

Każdy zgłoszony pacjent został oceniony pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do grupy badanej lub kontrolnej. W grupie badanej zwrócono uwagę na rozpoznanie PRES. Pacjent musiał prezentować objawy kliniczne PRES w połączeniu z typowymi zmianami w badaniu neuroobrazowym. Dane zweryfikowanych pacjentów zostały umieszczone w ujednoliconym arkuszu kalkulacyjnym Excel, osobnym dla grupy badanej i kontrolnej. Arkusze te posłużyły do dalszej analizy.

3.4. Analiza grupy badanej

Dokonano charakterystyki grupy badanej ze względu na wiek, płeć, typ choroby z określeniem grupy ryzyka, przeszczepienie komórek krwiotwórczych oraz obecność wybranych chorób przewlekłych i przebytych w wywiadzie.

Przeanalizowano czas od rozpoczęcia leczenia nowotworowego lub przeszczepienia komórek krwiotwórczych do wystąpienia PRES oraz wszystkie zgłoszone objawy kliniczne, które wystąpiły przed lub w chwili rozpoznania PRES. Należały do nich: bóle głowy, zaburzenia przytomności, drgawki, apatia/zmęczenie/senność, nudności i wymioty, zaburzenia widzenia, bóle brzucha, bóle kończyn, nadciśnienie tętnicze, infekcja, objawy inne niż wymienione.

Analizie poddano także towarzyszące PRES odchylenia w badaniach laboratoryjnych, ze uwzględnieniem zaburzeń jonowych, wybranych parametrów morfologii krwi obwodowej, wskaźników stanu zapalnego i transaminaz.

Zbadano także jak często wybrane procedury m.in.: punkcja lędźwiowa, przetoczenia preparatów krwiopochodnych, leczenie przeciwgrzybicze poprzedzają PRES do 7 dni przed jego rozpoznaniem.

Uwzględniono częstość danego objawu, odchylenia laboratoryjnego lub procedury i czas od ich wystąpienia do rozpoznania PRES, w celu oceny znaczenia predykcyjnego. Podjęto także próbę stworzenia punktowego indeksu predykcyjnego PRES.

Przeanalizowano także leczenie PRES i jego efekt, z uwzględnieniem leczenia hipotensyjnego, leczenia przeciwpadaczkowego, mannitolu, steroidów, leków znieczulenia ogólnego, innych zastosowanych leków.

Zbadano częstość końcowych punktów analizy takich jak: hospitalizacja w OIT, obecność przewlekłych powikłań po PRES, remisja na dzień zakończenia obserwacji, wznowa, zgon.

3.5. Analiza grupy kontrolnej

Dokonano charakterystyki grupy kontrolnej ze względu na wiek, płeć, typ choroby nowotworowej z określeniem grupy ryzyka, przeszczepienie komórek krwiotwórczych oraz obecność wybranych chorób przewlekłych i przebytych w wywiadzie.

Zbadano częstość występowania w trakcie leczenia wybranych objawów i procedur, takich jak: punkcje lędźwiowe, gorączki, infekcje, przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych.

Przeanalizowano końcowe punkty analizy takie jak: hospitalizacja w OIT, obecność przewlekłych powikłań po leczeniu, remisja na dzień zakończenia obserwacji, wznowa, zgon.

3.6. Porównanie grup i podgrup

Dokonano analizy porównawczej grupy badanej z grupą kontrolną, w trakcie której identyfikowano czynniki mogące istotnie wpływać na ryzyko PRES. Następnie porównano wybrane podgrupy grupy badanej, co miało na celu ocenę czynników wpływających na różny przebieg kliniczny PRES.

3.6.1. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną

Analiza objęła 3 zakresy; porównano:

- wszystkie dzieci z grupy badanej ze wszystkimi dziećmi z grupy kontrolnej

- podgrupę dzieci z zachorowaniem „de novo” na ALL grupy badanej z taką samą podgrupą grupy kontrolnej

- podgrupę dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych grupy badanej z taką samą podgrupą grupy kontrolnej.

3.6.2. Porównanie podgrup grupy badanej

Analiza objęła 7 zakresów; porównano:

- dzieci z zachorowaniem „de novo" na ostrą białaczkę limfoblastyczną z dziećmi z innym nowotworem „de novo"

- dzieci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z dziećmi leczonymi bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- dzieci z nadciśnieniem tętniczym z dziećmi bez nadciśnienia tętniczego w przebiegu PRES

- dzieci z drgawkami z dziećmi bez drgawek w przebiegu PRES

- dzieci z zaburzeniami jonowymi z dziećmi bez zaburzeń jonowych w przebiegu PRES

- dzieci z przewlekłymi powikłaniami po PRES z dziećmi bez przewlekłych powikłań po PRES

- dzieci z zachorowaniem „de novo" na ostrą białaczkę limfoblastyczną z dziećmi ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej

3.7. Analiza czynników ryzyka rozwoju PRES

Wykonano analizę czynników ryzyka PRES w modelu jednoczynnikowym i wieloczynnikowym. Dla wybranych czynników przeprowadzono ocenę zdolności predykcyjnej.

3.8. Analiza przeżycia

W tej części badania wykonano analizę 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) i 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) z określeniem istotności wykazanych różnic pomiędzy:

- grupą badaną i kontrolną

- dziećmi z PRES hospitalizowanymi na OIT z dziećmi z PRES niehospitalizowanymi na OIT

- dziećmi z PRES z zachorowaniem „de novo" na nowotwór z dziećmi z PRES ze wznową choroby nowotworowej i dziećmi z PRES po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

3.9. Metody analizy statystycznej

Analiza statystyczna została wykonana w oprogramowaniu R (wersja 4.1.2).
Parametry numeryczne scharakteryzowano przy pomocy podstawowych statystyk opisowych (średnia, odchylenie standardowe, mediana, przedział międzykwartylowy, wartość minimalna i wartość maksymalna). Parametry kategorialne opisano za pomocą absolutnej liczby obserwacji i odsetka w odniesieniu do analizowanej grupy. W przypadku analiz porównawczych parametry numeryczne były opisane za pomocą średniej i odchylenia standardowego, jeśli ich rozkłady w porównywanych grupami były zbieżne z rozkładem normalnym oraz za pomocą mediany i przedziału międzykwartylowego, jeśli ich rozkłady były rozbieżne z rozkładem normalnym. Normalność rozkładów weryfikowano testem Shapiro-Wilka oraz przy pomocy wskaźników skośności i kurtozy. Jeśli test Shapiro-Wilka wskazywał na zbieżność z rozkładem normalnym, taką zbieżność przyjmowano. Jeśli wynik testu Shapiro-Wilka nie potwierdzał zbieżności z rozkładem normalnym, decyzja opierała się na współczynniku skośności i kurtozie zgodnie z następującym schematem: jeśli współczynnik skośności i kurtoza świadczyły o kształcie rozkładu danego parametru zbliżonym do rozkładu normalnego (współczynnik skośności między -1 a 1 i jednocześnie kurtoza między 2 a 4), to również przyjmowano, że rozkład danego parametru był zbieżny z rozkładem normalnym, jeśli natomiast współczynnik skośności i kurtoza nie spełniały wymienionych warunków, rozkład danego parametru traktowano jako rozbieżny z rozkładem normalnym.

Do porównań między dwiema grupami lub podgrupami wykorzystano następujące narzędzia statystyczne:

- test t-Studenta – w przypadkach porównań zmiennych numerycznych, gdy rozkłady w analizowanych grupach były zbieżne z rozkładem normalnym i zachowany był warunek o homogeniczności wariancji, który weryfikowano testem Levene'a
- test t-Welcha – w przypadkach porównań zmiennych numerycznych, gdy rozkłady w analizowanych grupach były zbieżne z rozkładem normalnym, ale warunek o homogeniczności wariancji nie był spełniony
- test U Manna-Whitneya – w przypadkach porównań zmiennych numerycznych, gdy rozkłady w analizowanych grupach nie były zbieżne z rozkładem normalnym
- test chi-kwadrat Pearsona – w przypadkach porównań zmiennych kategorialnych, jeśli spełniony był warunek o oczekiwanej liczbie obserwacji

- dokładny test Fishera – w przypadkach porównań zmiennych kategorialnych, jeśli warunek o oczekiwanej liczbie obserwacji nie był spełniony.

Analiza regresji logistycznej została przeprowadzona dwuetapowo. W pierwszym kroku obejmowała jednoczynnikowe modele regresji logistycznej dla każdej analizowanej zmiennej niezależnej. Drugi krok polegał na przeprowadzeniu modelowania wieloczynnikowego. Warunkiem włączenia zmiennej niezależnej do analizy wieloczynnikowej była wartość p w analizie jednoczynnikowej nie wyższa niż 0,250 [127]. Kolejno, do docelowej selekcji zmiennych niezależnych wykorzystano procedurę selekcji krokowej. Weryfikacja dopasowania modelu wieloczynnikowego polegała na kalkulacji wskaźnika R^2 Negelkerky'ego oraz na przeprowadzeniu testu dopasowania Hosmer-Lemeshow (tzw. GOF test, *Goodness of fit test*). Do weryfikacji braku współliniowości wykorzystano wskaźniki VIF.

Do oceny jakości predykcyjnej PRES wybranych czynników wykorzystano analizę ROC (*Receiver Operating Characteristic*), a jako parametry oceniające jakość predykcyjną podano AUC (tzw. pole pod krzywą), czułość, swoistość, dokładność, PPV (dodatnią wartość predykcyjną) i NPV (ujemną wartość predykcyjną).

Analiza przeżycia bazowała na modelu Kaplana-Meiera. Podano przeżycie 5-letnie wraz z 95% przedziałami ufności. Różnicę w przeżyciach między grupą badaną, a grupą kontrolną weryfikowano za pomocą testu log rank.

We wszystkich kalkulacjach statystycznych założono $\alpha = 0{,}050$.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka grupy badanej

4.1.1 Charakterystyka ogólna pacjentów

Grupa badana składała się ze 120 dzieci, u których wystąpił PRES. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HSCT) wykonano przed PRES u 8,3% grupy badanej (n=10). Dziewczynki stanowiły 36,7% pacjentów (n=44), chłopcy 63,3% (n=76). Średni wiek w momencie rozpoznania choroby nowotworowej wynosił 7,99 ± 3,77 lat i wahał się od 1,71 do 16,46 lat. Pacjenci leczeni z powodu wznowy stanowili 14,2% grupy (n=17). Średni wiek rozpoznania wznowy wynosił 10,11 ± 4,82 lata i wahał się od 3,85 do 18,79 lat. Średni wiek w momencie przeszczepienia był równy 12,58 ± 4,68 lat (zakres 4,70 lat - 19,08 lat). Charakterystyka ogólna grupy badanej została przedstawiona w **Tabeli 3.**

Najczęstszym typem choroby nowotworowej była ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), która stanowiła 76,7% pacjentów (n=92), z czego u 11,7% dzieci była to wznowa choroby (n=14). W badanym materiale nie odnotowano żadnego przypadku PRES w trakcie leczenia pierwszego epizodu ostrej białaczki szpikowej (AML). Pozostałe choroby nowotworowe stanowiły 20,0% przypadków (n=24). Wśród nich większość stanowiły chłoniaki nieziarnicze, łącznie 13,4% grupy badanej (ALCL: n = 2, B-NHL: n = 9, LBL: n = 5). Pozostałe rozpoznania to: nowotwór OUN (n=2), chłoniak Hodgkina (n=1), retinoblastoma (n=1), STS (n=1), neuroblastoma (n=1), guz Wilmsa (n=1), HLH (n=1). U 19,2% dzieci (n=23) stwierdzono zajęcie OUN w przebiegu choroby nowotworowej. Byli to pacjenci z ALL (n=19), nowotworem OUN (n=2), chłoniakiem Burkitta (n=1) oraz retinoblastoma (n=1).

Nadciśnienie tętnicze przed chorobą nowotworową stwierdzono u 5 dzieci. U takiej samej liczby pacjentów nadciśnienie tętnicze występowało w rodzinie. Padaczkę przed chorobą nowotworową obserwowano u sześciorga dzieci. Inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne występowały u 17 dzieci (13,3%). Częściej były to całościowe zaburzenia rozwoju (n = 2) i zakrzepica (n = 2); pozostałe były odnotowane u jednego dziecka, każdy. Radioterapia była stosowana przed PRES u czwórki dzieci. Siedmioro dzieci urodziło się przed 37. tygodniem ciąży (5,83%). W zamartwicy (Apgar < 8 pkt.) urodziło się jedno dziecko. U sześciorga dzieci występowało opóźnienie rozwoju psychoruchowego.

Tabela 3. Ogólna charakterystyka grupy badanej

Parametr	**Wynik**
N [n (%)]	120 (100,0)
Płeć	
K [n (%)]	44 (36,7)
M [n (%)]	76 (63,3)
Wiek w momencie rozpoznania, lata [M ± SD]	7,99 ± 3,77
Wznowa [n (%)]	17 (14,2)
Wiek rozpoznania wznowy, lata [M ± SD]	10,11 ± 4,82
HSCT [n (%)]	10 (8,3)
Wiek HSCT, lata [M ± SD]	12,58 ± 4,68
Wiek rozpoznania PRES, lata [M ± SD]	8,72 ± 4,01
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące [M ± SD]	7,89 ± 14,55
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące [M ± SD]	2,93 ± 2,85
Czas od HSCT do PRES, miesiące [M ± SD]	6,56 ± 7,30
Choroba	
ALL [n (%)]	92 (76,7)
AML [n (%)]	4 (3,3)
Pozostałe nowotwory [n (%)]	24 (20,0)
Choroba – ujęcie szczegółowe	
ALL [n (%)]	78 (65,0)
Wznowa ALL [n (%)]	14 (11,7)
Wznowa AML [n (%)]	4 (3,3)
Chłoniak nieziarniczny (NHL) [n (%)]	16 (13,4)
Chłoniak Hodgkina [n (%)]	1 (0,8)
Retinoblastoma [n (%)]	1 (0,8)
STS [n (%)]	1 (0,8)
Guz OUN [n (%)]	2 (1,7)
Neuroblasotma [n (%)]	1 (0,8)
Guz Wilmsa [n (%)]	1 (0,8)
HLH [n (%)]	1 (0,8)
Zajęcie OUN [n (%)]	23 (19,2)
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (4,2)
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	5 (4,2)
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	6 (5,0)
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	6 (5,0)
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	17 (14,2)
Hbd 37-42* [n (%)]	65 (90,3)
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (1,4)
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	6 (5,0)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (n = 72) i skali Apgar (n = 71).

W **Tabeli 4** przedstawiono szczegółowo typ choroby nowotworowej u dzieci w grupie badanej. Większość grupy badanej (65%) stanowiły dzieci z pierwszym epizodem ostrej białaczki limfoblastycznej (n=78).

Tabela 4. Szczegółowy typ choroby wraz z grupą ryzyka wśród dzieci z grupy badanej

Typ choroby i grupa ryzyka	**n (%)**
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) ogółem	92 (76,7)
Ostra białaczka limfoblastyczna – pierwszy epizod	78 (65,0)
pre-B- ALL HR	13 (10,8)
pre-B-ALL non-HR	38 (31,7)
pre-B-ALL bez określonej grupy ryzyka	8 (6,7)
ALL Ph (+)	6 (5,0)
pre-T-ALL HR	10 (8,3)
pre-T-ALL non-HR	2 (1,7)
pre-T-ALL bez określonej grupy ryzyka	1 (0,8)
Ostra białaczka limfoblastyczna – wznowa	14 (11,8)
Wznowa pre-B-ALL nieokreślona	2 (1,7)
Wznowa pre-B-ALL izolowana oponowa	1 (0,8)
Wznowa pre-B-ALL izolowana szpikowa	3 (2,5)
Wznowa pre-B-ALL mieszana	3 (2,5)
Wznowa pre-T-ALL nieokreślona	1 (0,8)
Wznowa pre-T-ALL izolowana oponowa	2 (1,7)
Wznowa pre-T-ALL izolowana szpikowa	1 (0,8)
Wznowa pre-T-ALL mieszana	1 (0,8)
Ostra białaczka szpikowa (AML) – ogółem	4 (3,3)
Ostra białaczka szpikowa - wznowa	4 (3,3)
Wznowa AML M0/M1	1 (0,8)
Wznowa AML M2	2 (1,7)
Wznowa AML M5	1 (0,8)
Chłoniak nieziarniczy (NHL) - ogółem	16 (13,4)
ALCL	2 (1,7)
B-NHL nieokreślony	2 (1,7)
DLBCL	1 (0,8)
Chłoniak Burkitta	6 (5,0)
Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy	5 (4,2)
Chłoniak Hodgkina	1 (0,8)
Retinoblastoma	1 (0,8)
STS	1 (0,8)
Guz OUN	2 (1,7)
Neuroblastoma	1 (0,8)
Guz Wilmsa	1 (0,8)
HLH	1 (0,8)

Najczęściej stosowanym protokołem terapeutycznym w grupie badanej był AIEOP BFM 2017 (n=42), w dalszej kolejności były to: ALL IC 2009 (n=30) oraz INTREALL 2010 (n=10). Wszystkie stosowane protokoły przedstawiano w **Tabeli 5.**

Tabela 5. Protokoły lecznicze zastosowane u dzieci z grupy badanej

Protokół leczniczy	**n (%)**
AIEOP BFM 2017	42 (35,0)
ALL IC 2009	30 (25,0)
INTREALL 2010	10 (8,3)
INTER-B-RITUX	8 (6,7)
ESPHALL	6 (5,0)
PROTOKÓŁ LECZENIA GUZÓW MÓZGU IPCZD	2 (1,7)
CWS 2006	1 (0,8)
EURO-LB 02	5 (4,2)
LBL 2018	1 (0,8)
FRALLPOST 2004	1 (0,8)
SIOP-RTSG 2001	1 (0,8)
LINES	1 (0,8)
ALCL 99	1 (0,8)
ALCL RELAPSE	1 (0,8)
AML BFM 2012	2 (1,7)
EURONET PHL C2	1 (0,8)
HLH 04	1 (0,8)

Szczegółowy opis chorób przewlekłych i zespołów genetycznych został podsumowany w **Tabeli 1A (Aneks; strona 127).**

4.1.2. HSCT w grupie badanej

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych wykonano przed PRES u 10 dzieci, co stanowiło 8,3% grupy badanej. Procedurę przeszczepową przeprowadzono z powodu: wznowy ALL (n=5), wznowy AML (n=4) i guza Wilmsa (n=1). W przypadku pięciorga dzieci wykonano jedno przeszczepienie, czworo dzieci było po drugim HSCT, a jedno po trzecim. U dziewięciorga dzieci wykonano przeszczepienie allogeniczne, a u jednego autologiczne. Dane dotyczące źródła komórek krwiotwórczych uzyskano w przypadku sześciorga dzieci. W dwóch przypadkach był to szpik kostny, a w czterech krew obwodowa. Dane dotyczące kondycjonowania otrzymano w przypadku 7 pacjentów. Do kondycjonowania stosowano następujące leki: fludarabina (n = 6), tymoglobulina (n = 4) i melfalan (n = 4), tiotepa (n=3), treosulfan (n=2) i busulfan (n=1). U żadnego dziecka z grupy badanej nie wykonano TBI przed przeszczepieniem bezpośrednio poprzedzającym PRES. Allo-HSCT wykonano od zgodnego dawcy rodzinnego (MRD, n=2), zgodnego dawcy niespokrewnionego (MUD, HLA 10/10, n=5), dawcy haploidentycznego (n=1), brak danych (n=1). Ostrą GvHD rozpoznano u trójki pacjentów, przewlekłą GvHD u jednego pacjenta, VOD/SOS także u jednego pacjenta.

Dane dotyczące HSCT w grupie badanej podsumowuje **Tabela 6.** W przypadku więcej niż jednego przeszczepienia przed PRES, w analizie uwzględniono dane dotyczące HSCT bezpośrednio poprzedzającego PRES.

Tabela 6. Charakterystyka dotycząca przeszczepień w grupie badanej

Parametr	**n (%)**
HSCT	10 (8,3)
Liczba przeszczepów przed PRES	
1	5 (4,1)
2	4 (3,3)
3	1 (0,8)
Typ przeszczepu	
Allo-HSCT	9 (7,5)
Auto-HSCT	1 (0,8)
Źródło KKM	
BM	2 (1,7)
PB	4 (3,3)
Leki użyte w kondycjonowaniu	
Fludarabina	6 (5,0)
Tiotepa	3 (2,5)
Treosulfan	2 (1,7)
Melfalan	4 (3,3)
Busulfan	1 (0,8)
Tymoglobulina	4 (3,3)
Typ dawcy	
MRD	2 (1,7)
MUD	5 (4,2)
HAPLO	1 (0,8)
Stopień zgodności HLA	
5/10	1 (0,8)
10/10	9 (7,5)
aGvHD	3 (2,5)
cGvHD	1 (0,8)
VOD/SOS	1 (0,8)

4.1.3. Charakterystyka przebiegu klinicznego PRES

Rozpoznanie PRES nastąpiło w wieku 8,72 ± 4,01 lat (zakres od 2,40 do 19,24 lat). Czas, który upłynął od rozpoznania nowotworu do diagnozy PRES wynosił 7,89 ± 14,55 miesięcy i wahał się od 0,03 do 93,43 miesięcy. Z kolei czas, który upłynął od rozpoznania wznowy do PRES wynosił 2,93 ± 2,85 miesięcy i wahał się od 0,00 do 10,03 miesięcy. W przypadku dzieci, u których wykonano przeszczepienie, czas od HSCT do PRES wynosił 6,56 ± 7,30 miesięcy i wahał się między 0,33 do 24,63 miesiące.

4.1.3.1. Postępowanie medyczne poprzedzające PRES w okresie do 7 dni

Uzyskano dane dotyczące punkcji lędźwiowych, przetoczeń KKCz, przetoczeń KKP i leczenia przeciwgrzybiczego, które poprzedzały PRES w okresie do 7 dni. Punkcję lędźwiową wykonano u 37 dzieci (30,8%) w okresie 4 ± 3 dni przed PRES (zakres 0-7 dni). Przetoczenie KKCz zastosowano u 67 pacjentów (55,8%) w okresie 3 ± 2 dni przed PRES (zakres 0-7 dni). Przetoczenie KKP wykonano u 54 dzieci (45,0%) w okresie 3 ± 2 dni przed PRES (zakres 0-7 dni). Leki przeciwgrzybicze w ciągu siedmiu dni przed PRES stosowano u 77 dzieci (64,2%). Najczęściej były to: posakonazol (n=32) i mykafungina (n=26). Rzadziej podawano flukonazol (n=9), kaspofunginę i worykonazol (n=7, każdy) oraz preparaty amfoterycyny B – ABLC (n=2) i L-Amb (n = 2). Dane dotyczące procedur poprzedzających PRES w okresie do 7 dni przedstawiono w **Tabeli 7.**

Tabela 7. Procedury poprzedzające PRES w okresie 7 dni

Parametr	**Wynik**
N [(%)]	120 (100,0)
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	37 (30,8)
PL ile dni przed PRES [M ± SD]	4 ± 3
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	67 (55,8)
KKCz ile dni przed PRES [M ± SD]	3 ± 2
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	54 (45,0)
KKP ile dni przed PRES [M ± SD]	3 ± 2
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	77 (64,2)
Leczenie przeciwgrzybicze – leki	
ABLC [n (%)]	2 (1,7)
L-Amb [n (%)]	2 (1,7)
Kaspofungina [n (%)]	7 (5,8)
Worykonazol [n (%)]	7 (5,8)
Posakonazol [n (%)]	32 (26,7)
Flukonazol [n (%)]	9 (7,5)
Mykafungina [n (%)]	26 (21,7)

4.1.3.2. Objawy kliniczne PRES

Nadciśnienie tętnicze w obrazie PRES odnotowano u 89 dzieci (74,2%). Maksymalne SBP w dniu PRES wynosiło średnio 145,4 ± 16,5 mmHg i wahało się od 111 do 180 mmHg, a maksymalne DBP w dniu PRES wynosiło średnio 100,3 ± 13,2 mmHg i wahało się od 70 do 130 mmHg.

Ból głowy stwierdzono u 32 dzieci (26,7%) w okresie 3 ± 3 dni przed PRES (zakres 0-10 dni).

Zaburzenia przytomności wystąpiły u 101 dzieci (84,2%). Najczęściej występowały one w dniu rozpoznania PRES (n=84). Rzadko poprzedzały PRES o więcej niż dobę (n=12), najwcześniej pojawiły się 6 dni przed PRES (n=1).

Drgawki wystąpiły u 96 pacjentów (80,0%). Najczęściej były to uogólnione drgawki toniczno-kloniczne (n=62), rzadziej drgawki ogniskowe (n=14), drgawki ogniskowe z następczym uogólnieniem (n = 9) lub inny rodzaj napadu drgawkowego (n=11). Stan padaczkowy wystąpił u 26 dzieci (21,7%).

Apatię, zmęczenie, senność stwierdzono u 77 dzieci (64,2%) w okresie 4 ± 3 dni przed rozpoznaniem PRES (zakres 0-14 dni)

Nudności wystąpiły u 18 dzieci (15,0%), w okresie 3 ± 2 dni przed rozpoznaniem PRES (zakres 0-7 dni). Wymioty stwierdzono u 23 pacjentów (19,2%) w okresie 3 ± 3 dni przed PRES (zakres 0-7 dni).

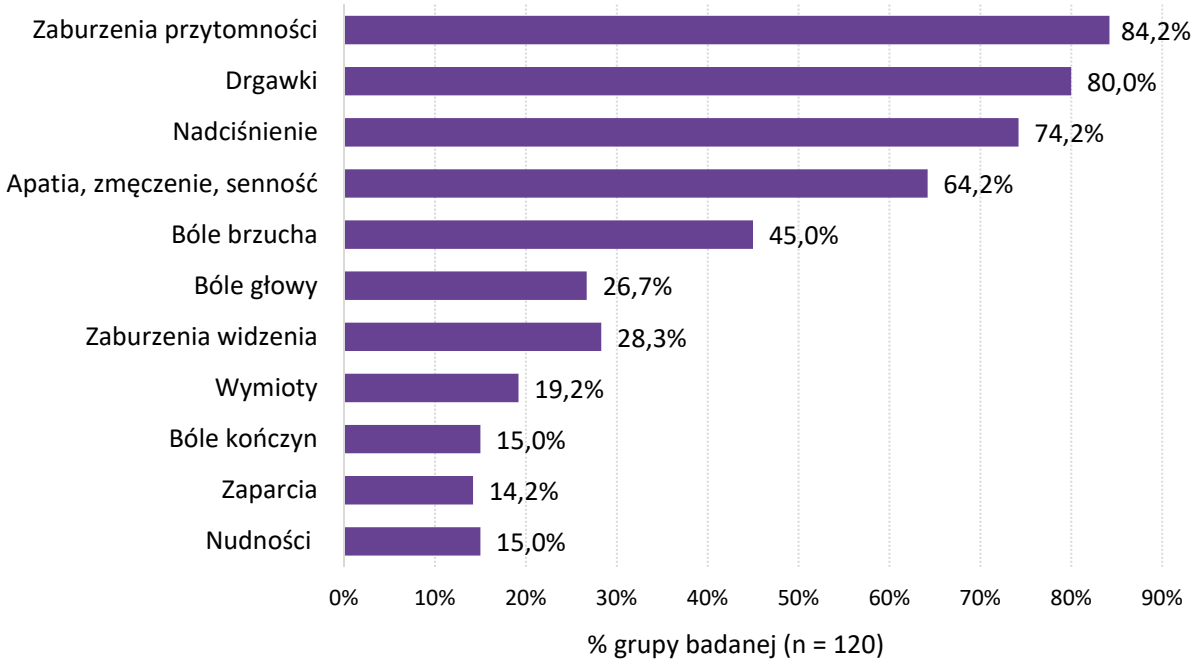
Zaburzenia widzenia wystąpiły u 34 dzieci (28,3%) w okresie 1 ± 2 dni przed rozpoznaniem PRES (zakres 0-10 dni).

Bóle brzucha stwierdzono u 54 dzieci (45,0%) w okresie 5 ± 9 dni przed rozpoznaniem PRES (zakres 0-60 dni).

Bóle kończyn wystąpiły u 18 pacjentów (15,0%) w okresie 5 ± 5 dni przed rozpoznaniem PRES (zakres 0-14 dni).

Infekcje w okresie do siedmiu dni przed PRES wystąpiły u 59 dzieci (49,2%), w tym zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry u 11 dzieci (9,2%), zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego u 10 dzieci (8,3%), infekcja przewodu pokarmowego u 10 pacjentów (8,3%), FUO także u 10 pacjentów. U 7 dzieci (5,8%) rozpoznano infekcję uogólniona/posocznicę, u 2 pacjentów (1,7%) wystąpiło zakażenie EBV lub CMV, także u 2 dzieci (1,7%) stwierdzono zakażenie układu moczowego, inne infekcje u 3 pacjentów (2,5%).

Na **rycinie 3** przedstawiono najczęstsze objawy PRES u dzieci w grupie badanej.



Rycina 3. Występowanie najważniejszych objawów w obrazie PRES, grupa badana

Inne niż opisane powyżej objawy w przebiegu PRES pojawiły się u 41 dzieci (34,2%) - szczegółowo zaprezentowano je w **Tabeli 2A (Aneks, strona 128).**

Pełną charakterystykę objawów klinicznych PRES u pacjentów z grupy badanej podsumowano w **Tabeli 8.**

Tabela 8. Charakterystyka objawów klinicznych PRES w grupie badanej

Parametr	**Wynik**
N [(%)]	120 (100,0)
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	89 (74,2)
SBP max. w dniu PRES [M ± SD] (mmHg)	145,43 ± 16,45
DBP max. w dniu PRES [M ± SD] (mmHg)	100,25 ± 13,23
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	32 (26,7)
Ból głowy – liczba dni przed PRES	2,57 ± 2,84
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	101 (84,2)
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES	0,45 ± 1,30
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	96 (80,0)
Typ drgawek	
Uogólnione toniczno-kloniczne [n (%)]	62 (51,7)
Ogniskowe [n (%)]	14 (11,7)
Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	9 (7,5)
Inne [n (%)]	11 (9,2)
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	26 (21,7)
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	77 (64,2)
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed PRES	3,76 ± 2,94
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	18 (15,0)
Nudności – liczba dni przed PRES	2,79 ± 2,29
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	23 (19,2)
Wymioty – liczba dni przed PRES	2,60 ± 2,46
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	34 (28,3)
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES	0,95 ± 2,32
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	54 (45,0)
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES	5,38 ± 8,62
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	18 (15,0)
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES	5,19 ± 4,69
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	59 (49,2)
Infekcja do 7 dni przed PRES - typ	
Infekcja uogólniona/posocznica/infekcja odcewnikowa [n (%)]	7 (5,8)
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	10 (8,3)
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	2 (1,7)
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	11 (9,2)
ZUM [n (%)]	2 (1,7)
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	10 (8,3)
FUO [n (%)]	10 (8,3)
Inne [n (%)]	3 (2,5)
Mieszane [n (%)]	3 (2,5)
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	41 (34,2)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

4.1.3.3. Odchylenia laboratoryjne w PRES

Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES wystąpiły u 90 dzieci (75,0%).

Hiponatremię stwierdzono u 59 dzieci (49,2%) w okresie średnio 4 ± 5 dni przed PRES (mediana 2,5 dnia; zakres 0-24 dni). Najniższe odnotowane stężenie sodu w tym okresie wynosiło 126,68 ± 4,36 mmol/l, a natremia w dniu PRES wynosiła średnio 128,00 ± 4,55 mmol/l.

Hipokaliemia wystąpiła u 45 dzieci (37,5%) w okresie 3 ± 3 dni przed PRES (mediana 2 dni, zakres 0-10 dni). Najniższe odnotowane stężenie potasu w tym okresie wynosiło 2,82 ± 0,37 mmol/l, a kaliemia w dniu PRES wynosiła 2,87 ± 0,31 mmol/l.

Hipokalcemię stwierdzono u 36 pacjentów (30,0%) w okresie 5 ± 4 dni przed PRES (mediana 4 dni, zakres 0-14 dni). Najniższe odnotowane stężenie wapnia w tym okresie wynosiło 2,13 ± 1,03 mmol/l, a kalcemia w dniu PRES wynosiła 2,30 ± 1,54 mmol/l.

Hipomagnezemia występowała u 15 dzieci (12,5% dzieci) w okresie 3 ± 4 dni przed PRES (mediana 2 dni, zakres 0-10 dni). Najniższe stężenie magnezu w tym okresie wyniosło 0,66 ± 0,26 mmol/l, a magnezemia w dniu PRES wynosiła 0,70 ± 0,33 mmol/l.

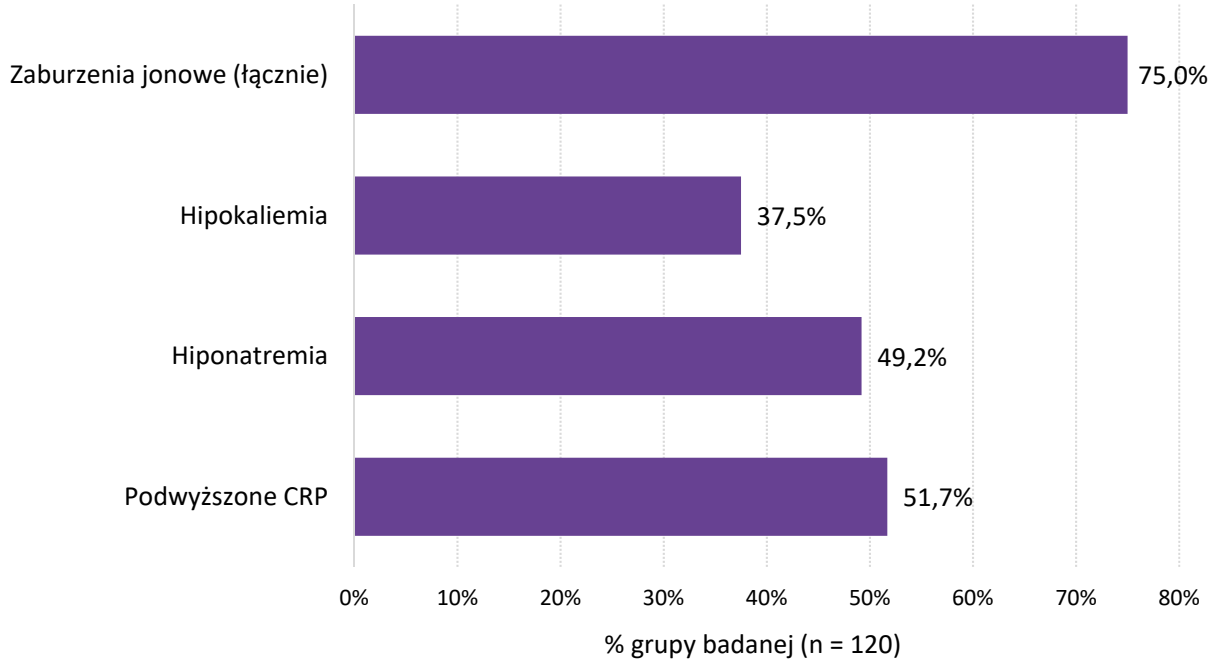
U 11 dzieci (9,2%) wystąpiły zaburzenia jonowe innego typu. Najczęściej była to hipofosfatemia (n = 7), rzadziej hiperfosfatemia (n = 2), hiperkaliemia (n=1), hipernatermia (n=1) i hipochloremia (n=1).

Badano stężenie wskaźników stanu zapalnego w przebiegu PRES. U 62 dzieci (51,7%) stwierdzono podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w dniu PRES. CRP było podwyższone w okresie średnio 6 ± 5 dni przed PRES (mediana 5 dni, zakres 0-21 dni). Wśród pacjentów z podwyższonym stężeniem CRP w dniu PRES wynosiło ono średnio 49,07 ± 45,88 mg/l (zakres od 7,40 do 240,70 mg/l). Podwyższone stężenie prokalcytoniny (PCT) w dniu PRES wystąpiło u 28 pacjentów (23,3%). PCT była podwyższona 7 ± 13 dni przed PRES (mediana 3 dni, zakres 0-60 dni) i wynosiła 3,63 ± 6,35 ng/ml (zakres od 0,06 do 27,86).

Podwyższona aktywność transaminaz w dniu PRES była obserwowana u 53 pacjentów (44,2%). W przypadku podwyższonej aktywności aminotransferazy aspraginowej (AST), w dniu PRES wyniosła ona 95,41 ± 97,61 UI/l (mediana 78 UI/l, zakres od 28,00 do 526,00 UI/l). Wśród pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALT), w dniu PRES wyniosła ona 131,92 ± 116,41 UI/l (mediana 90 IU/l, zakres od 41,00 do 648,00 IU/l).

Stężenie hemoglobiny (Hgb) w dniu PRES było równe 10,19 ± 1,66 g/dl (mediana 10,00 g/dl, zakres od 6,60 do 15,30 g/dl). Liczba płytek krwi (PLT) w dniu PRES była równa 124,68 ± 105,68 tys/mm^3 (mediana 90 tys/mm^3, zakres od 7,00 do 556,00 tys/mm^3). Liczba krwinek białych (WBC) była równa 3,15 ± 3,89 tys/mm^3 (mediana 1,6 tys/mm^3, zakres od 0,00 do 21,00 tys/mm^3).

Najczęstsze odchylenia laboratoryjne w przebiegu PRES przedstawiono na **Rycinie 4**.



Rycina 4. Występowanie wybranych odchyleń laboratoryjnych w przebiegu PRES, grupa badana

Pełną charakterystykę odchyleń laboratoryjnych w przebiegu PRES podsumowuje **Tabela 9.**

Tabela 9. Charakterystyka odchyleń laboratoryjnych w przebiegu PRES w grupie badanej

Zmienna	n (%) / M ± SD	Mediana (zakres)
N [n (%)]	120 (100,0)	-
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	59 (49,2)	-
Hiponatremia – liczba dni przed PRES [dni]	3,89 ± 5,01	2,50 (0,00 - 24,00)
Hiponatremia – najniższa wartość w przebiegu PRES [mmol/l]	126,68 ± 4,36	128,00 (114,00 - 134,00)
Hiponatremia – w dniu PRES [mmol/l]	128,00 ± 4,55	128,00 (117,00 - 134,00)
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	45 (37,5)	-
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES [dni]	2,87 ± 2,89	2,00 (0,00 - 10,00)
Hipokaliemia – najniższa wartość w przebiegu PRES [mmol/l]	2,82 ± 0,37	2,80 (2,00 - 3,49)
Hipokaliemia - w dniu PRES [mmol/l]	2,87 ± 0,31	2,80 (2,30 - 3,40)
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	15 (12,5)	-
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES [dni]	2,78 ± 3,49	2,00 (0,00 - 10,00)
Hipomagnezemia – najniższa wartość w przebiegu PRES [mmol/l]	0,66 ± 0,26	0,62 (0,49 - 1,50)
Hipomagnezemia - w dniu PRES [mmol/l]	0,70 ± 0,33	0,62 (0,51 - 1,70)
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	36 (30,0)	-
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES [dni]	4,93 ± 4,36	4,00 (0,00 - 14,00)
Hipokalcemia – najniższa wartość w przebiegu PRES [mmol/l]	2,13 ± 1,03	2,04 (0,86 - 7,70)
Hipokalcemia - w dniu PRES [mmol/l]	2,30 ± 1,54	2,08 (0,93 - 8,50)
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	11 (9,2)	-
Hiperfosfatemia [n (%)]	2 (1,7)	-
Hiperkaliemia [n (%)]	1 (0,8)	-
Hipernatermia [n (%)]	1 (0,8)	-
Hipofosfatemia [n (%)]	7 (5,8)	-
Hipochloremia [n (%)]	1 (0,8)	-
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	90 (75,0)	-
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	62 (51,7)	-
CRP podwyższone od ilu dni [dni]	6,02 ± 4,67	5,00 (0,00 - 21,00)
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone) [mg/l]	49,07 ± 45,88	32,75 (7,40 - 240,70)
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	28 (23,3)	-
PCT podwyższone od ilu dni [dni]	7,04 ± 12,64	3,00 (0,00 - 60,00)
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone) [ng/ml]	3,63 ± 6,35	1,20 (0,06 - 27,86)
AST i/lub ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	53 (44,2)	-
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone) [IU/L]	95,41 ± 97,61	78,00 (28,00 - 526,00)
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone) [IU/L]	131,92 ± 116,41	90,00 (41,00 - 648,00)
Hgb w dniu PRES [g/dl]	10,19 ± 1,66	10,00 (6,60 - 15,30)
PLT w dniu PRES [tys/mm^3]	124,68 ± 105,68	90,00 (7,00 - 556,00)
WBC w dniu PRES [tyś/mm^3]	3,15 ± 3,89	1,60 (0,00 - 21,00)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

4.1.4. Leczenie PRES

4.1.4.1. Leczenie hipotensyjne

Nadciśnienie tętnicze w obrazie PRES odnotowano u 74,2% dzieci (n= 89). Do najczęściej stosowanych leków hipotensyjnych należały: amlodypina (41,7%; n=50) oraz furosemid (36,7%; n=44), kaptopryl (27,5%; n=33) i enalapryl (16,7%; n=20). Wszystkie stosowane w grupie badanej leki obniżające ciśnienie tętnicze zostały przedstawione w **Tabeli 10.**

4.1.4.2. Leczenie przeciwdrgawkowe

Drgawki w obrazie PRES wystąpiły u 80,0% dzieci z grupy badanej (n=96). W postępowaniu przeciwdrgawkowym najczęściej stosowano diazepam (69,2% dzieci; n=83). Inne zastosowane leki to: klonazepam (30,8%; n=37), lewetiracetam (17,5%; n=21), kwas walproinowy (18,3%; n=22), fenobarbital (23,3%; n=28), midazolam (8,3%; n=10) oraz pregabalina (0,8%; n=1). Konieczność zastosowania leków znieczulenia ogólnego zaistniała u 12,5% dzieci (n=15). Stan padaczkowy wystąpił u 26/120 dzieci (21,7%). Dane dotyczące dokładnego czasu potrzebnego do opanowania epizodu drgawkowego/epizodów drgawkowych uzyskano od 63 pacjentów. Mediana czasu do ustąpienia drgawek wynosiła 1 godzinę (zakres 0,03 – 120).

4.1.4.3. Mannitol

Lek ten był stosowany jako lek przeciwobrzękowy w przebiegu drgawek. Wykorzystywano także jego efekt obniżający ciśnienie tętnicze. Łącznie zastosowano go u 47/120 dzieci (39,2%).

4.1.4.4. Steroidy

Steroidy w trakcie PRES otrzymało 36,7% dzieci (n=44), z czego u 10,8% był to element protokołu leczniczego. Deksametazon zastosowano u 18,3% grupy badanej (n=22), rzadziej był to hydrokortyzon (n = 4) i metylprednizolon (n = 2).

Leczenie PRES w grupie badanej zostało podsumowane w **Tabeli 10.**

Tabela 10. Charakterystyka przebiegu leczenia PRES w grupie badanej

Leki	**Wartość**
N [n(%)]	120 (100,0)
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	47 (39,2)
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	44 (36,7)
Steroidy – stosowane leki	
Deksametazon [n (%)]	22 (18,3)
Hydrokortyzon [n (%)]	4 (3,3)
Metylprednizolon [n (%)]	2 (1,7)
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	13 (10,8)
Leki przeciwdrgawkowe	
Diazepam [n (%)]	83 (69,2)
Klonazepam [n (%)]	37 (30,8)
Lewetiracetam [n (%)]	21 (17,5)
Kwas walproinowy [n (%)]	22 (18,3)
Fenobarbital [n (%)]	28 (23,3)
Midazolam [n (%)]	10 (8,3)
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	15 (12,5)
Pregabalina [n (%)]	1 (0,8)
Leki hipotensyjne	
Urapidil [n (%)]	13 (10,8)
Amlodypina [n (%)]	50 (41,7)
Furosemid [n (%)]	44 (36,7)
Metoprolol [n (%)]	11 (9,2)
Labetalol [n (%)]	10 (8,3)
Kaptopryl [n (%)]	33 (27,5)
Enalapryl [n (%)]	20 (16,7)
Ramipryl [n (%)]	13 (10,8)
Werapamil [n (%)]	1 (0,8)
Nitrogliceryna [n (%)]	3 (2,5)
Hydrochlorotiazyd [n (%)]	1 (0,8)
Klonidyna [n (%)]	6 (5,0)
Propranolol [n (%)]	8 (6,7)
Spironolakton [n (%)]	8 (6,7)
Dihydralazyna [n (%)]	1 (0,8)
Kanreoninan potasu [n (%)]	1 (0,8)
Nifendypina [n (%)]	6 (5,0)
Nitrendypina [n (%)]	1 (0,8)
Nimodypina [n (%)]	2 (1,7)
Bez leczenia [n (%)]	4 (3,3)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

4.1.5. Powikłania PRES

Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (OIT) w przebiegu leczenia onkologicznego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych terapii była konieczna u 60 dzieci z grupy badanej (50%). U 43 dzieci (35,8%) pobyt na OIT był spowodowany przez PRES, a 17 dzieci było hospitalizowanych w OIT z powodu innego niż PRES. U 50 pacjentów wystąpiły odległe powikłania PRES, co stanowiło 41,7% całej grupy badanej. Najczęstszymi powikłaniami były: przetrwałe nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 27 dzieci (22,5%) oraz padaczka, która dotyczyła 25 dzieci (20,8%). Ponadto obserwowano powikłania neuropsychiatryczne u 6 dzieci (5,0%). Inne następstwa PRES wystąpiły u pojedynczych pacjentów (**Tabela 11**).

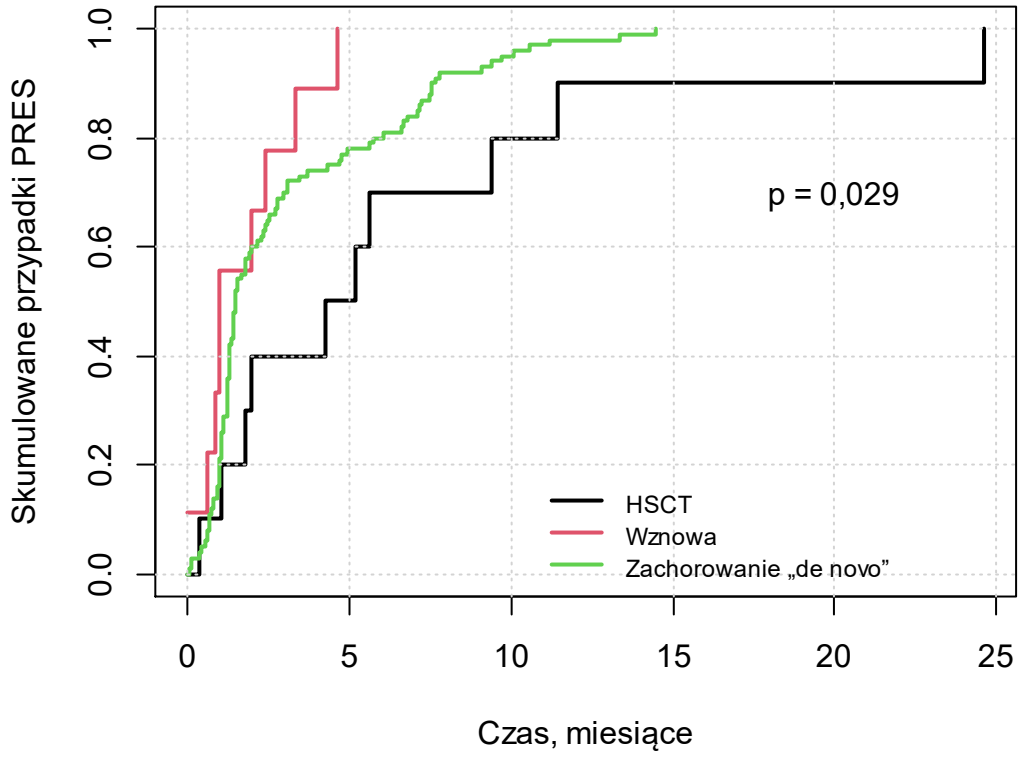
U 13 dzieci (10,8%) rozpoznano wznowę choroby po PRES. Mediana czasu od rozpoznania PRES do wznowy wynosiła 22,85 miesięcy (zakres 10,90-56,20 miesięcy). W dniu zakończenia obserwacji remisję stwierdzano u 92/120 dzieci (76,7%), 2 pacjentów było w trakcie leczenia indukującego remisję, u 1 pacjenta nie uzyskano danych dotyczących remisji. Odsetek zgonów w grupie badanej wyniósł 20,8% (n=25). Mediana czasu od rozpoznania PRES do zgonu wyniosła 14,38 miesięcy (zakres 0,50 - 62,27). Charakterystykę powikłań PRES podsumowano w **Tabeli 11.**

Tabela 11. Charakterystyka powikłań po PRES w grupie badanej

Parametr	**Wartość**
N [n (%)]	120 (100,0)
Powikłania PRES [n (%)]	50 (41,7)
Padaczka [n (%)]	25 (20,8)
Nadciśnienie tętnicze [n (%)]	27 (22,5)
Neuropsychiatryczne [n (%)]	6 (5,0)
Tachykardia [n (%)]	1 (0,8)
Zaburzenia chodu [n (%)]	1 (0,8)
Niedowład czterokończynowy [n (%)]	1 (0,8)
Krwawienie do OUN w przebiegu PRES [n (%)]	1 (0,8)
Niedowład połowiczy [n (%)]	1 (0,8)
Mutyzm [n (%)]	1 (0,8)
Zaburzenia widzenia [n (%)]	1 (0,8)
Niedowład kończyn dolnych [n (%)]	1 (0,8)
Niedowład nerwu odwodzącego [n (%)]	1 (0,8)
OIT w trakcie leczenia [n (%)]	60 (50,0)
OIT z powodu PRES [n (%)]	43 (35,8)
Wznowa po PRES [n (%)]	13 (10,8)
Czas od rozpoznania PRES do wznowy, miesiące [M ± SD]	27,42 ± 15,51
Remisja na dzień zakończenia badania [n (%)]	92 (76,7)
Zgon [n (%)]	25 (20,8)
Czas od rozpoznania PRES do zgonu, miesiące [M ± SD]	18,97 ± 19,62

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

Na **Rycinie 5** przedstawiono krzywą kumulacyjną występowania PRES z podziałem na pierwsze zachorowanie, wznowę oraz przeszczepienie komórek krwiotwórczych.



Rycina 5. Częstość kumulacyjna występowania PRES z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo”, ze wznową oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych

4.2. Charakterystyka grupy kontrolnej

4.2.1. Charakterystyka ogólna pacjentów

Grupa kontrolna składała się z 318 dzieci, z których 43,1% stanowiły dziewczynki, a 56,9% chłopcy. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby nowotworowej wynosił 6,89 ± 4,54 lat i wahał się od 0,12 do 17,81 lat. Pacjenci leczeni z powodu wznowy stanowili 7,5% grupy (n=24). Średni wiek rozpoznania wznowy wynosił 10,56 ± 4,55 lat i wahał się od 4,01 do 19,55 lat. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych wykonano u 11,3% dzieci z grupy kontrolnej (n=36). Średni wiek dzieci w momencie przeszczepu był równy 10,66 ± 4,56 lat (zakres 2,13 - 17,91 lat).

Najczęstszą chorobą w grupie kontrolnej ostra białaczka limfoblastyczna stanowiła 85,8% pacjentów (n=273), z czego 7,5% stanowiła wznowa choroby (n=25). Ostra białaczka szpikowa była rozpoznana u 9 dzieci (2,8%), u żadnego z nich nie była to wznowa. Pozostałe rodzaje nowotworów stanowiły 11,3% (n=36), z czego 6,0% chłoniaki nieziarnicze (NHL). Ponadto, pięcioro dzieci było leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina, czworo dzieci z powodu nowotworu OUN, a każdy z pozostałych typów nowotworów występujących w grupie kontrolnej wystąpił u dwójki dzieci (STS, neuroblastoma, guz Wilmsa i MPAL). Zajęcie OUN miało miejsce u 16,7% dzieci.

Nadciśnienie przed chorobą nowotworową występowało u trojga dzieci. U dziesięciorga dzieci (3,1%) stwierdzono dodatni wywiad rodzinny dotyczący nadciśnienia tętniczego. W okresie przed chorobą nowotworową padaczkę rozpoznano u trojga dzieci, a u siedmiorga wystąpił napad drgawkowy. Poniżej 37 tygodnia ciąży urodziło się 21 dzieci (6,6%). W zamartwicy (Apgar < 8 pkt) urodziło się czworo dzieci. Ponadto, u 5,7% dzieci z grupy kontrolnej występowało opóźnienie rozwoju psychoruchowego (n=18). Inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne występowały u 6,3% dzieci z grupy kontrolnej. Częściej były to całościowe zaburzenia rozwoju (n = 6) i zespół Downa (n = 3). Natomiast pozostałe występujące w tej grupie choroby przewlekłe i zespoły genetyczne były odnotowane u pojedynczego dziecka. Pełny opis chorób przewlekłych i zespołów genetycznych stwierdzonych przed rozpoznaniem nowotworu został umieszczony w **Tabeli 3A (Aneks, strona 128).**

Charakterystykę ogólną grupy kontrolnej podsumowuje **Tabela 12.**

Tabela 12. Ogólna charakterystyka grupy kontrolnej

Parametr	**Wartość**
N [n (%)]	318 (100,0)
Płeć	
K [n (%)]	137 (43,1)
M [n (%)]	181 (56,9)
Wiek w momencie rozpoznania, lata [M ± SD]	6,89 ± 4,54
Wznowa [n (%)]	24 (7,5)
Wiek rozpoznania wznowy, lata [M ± SD]	10,56 ± 4,55
HSCT [n (%)]	36 (11,3)
Wiek HSCT, lata [M ± SD]	10,66 ± 4,56
Choroba	
ALL [n (%)]	273 (85,8)
AML [n (%)]	9 (2,8)
Pozostałe nowotwory [n (%)]	36 (11,3)
Choroba – ujęcie szczegółowe	
ALL [n (%)]	251 (78,9)
Wznowa ALL [n (%)]	22 (6,9)
AML [n (%)]	9 (2,8)
Chłoniak nieziarniczy (NHL) [n (%)]	19 (6,0)
Chłoniak Hodgkina [n (%)]	5 (1,6)
STS [n (%)]	2 (0,6)
GuzOUN [n (%)]	4 (1,3)
Neuroblastoma [n (%)]	2 (0,6)
Guz Wilmsa [n (%)]	2 (0,6)
MPAL [n (%)]	2 (0,6)
Zajęcie OUN [n (%)]	53 (16,7)
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	3 (0,9)
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	10 (3,1)
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	3 (0,9)
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	7 (2,2)
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	20 (6,3)
Hbd 37-42* [n (%)]	186 (89,9)
Apgar < 8 pkt* [n (%)]	4 (2,0)
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego [n (%)]	18 (5,7)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (n = 207) i skali Apgar (n = 204).

Większość grupy kontrolnej (78,9%) stanowili pacjenci leczeni z powodu pierwszego epizodu ostrej białaczki limfoblastycznej (n=251). W **Tabeli 13** przedstawiono szczegółowo rodzaj choroby nowotworowej wraz z grupą ryzyka.

Tabela 13. Szczegółowy typ choroby w grupą ryzyka wśród dzieci z grupy kontrolnej

Typ choroby i grupa ryzyka	**n (%)**
Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) ogółem	273 (85,8)
Ostra białaczka limfoblastyczna – I epizod	251 (78,9)
pre-B-ALL HR	28 (8,8)
pre-B-ALL non-HR	143 (45,0)
pre-B-ALL bez określonej grupy ryzyka	45 (14,2)
ALL Ph (+)	5 (1,6)
pre-T-ALL HR	11 (3,5)
pre-T-ALL non-HR	20 (6,3)
pre-T-ALL bez określonej grupy ryzyka	15 (4,7)
Ostra białaczka limfoblastyczna – wznowa	22 (6,9)
Wznowa pre-B-ALL izolowana szpikowa	2 (0,6)
Wznowa pre-B-ALL mieszana	2 (0,6)
Wznowa pre-T-ALL izolowana szpikowa	1 (0,3)
Wznowa pre-T-ALL mieszana	1 (0,3)
Ostra białaczka szpikowa (AML) – ogółem	9 (2,8)
Ostra białaczka szpikowa – I epizod	9 (2,8)
AML bez określenia podtypu i grupy ryzyka	3 (0,9)
AML M1/M2 bez określonej grupy ryzyka	1 (0,3)
AML M5 HR	1 (0,3)
AML M5 non-HR	1 (0,3)
AML M7 bez określonej grupy ryzyka	1 (0,3)
AML M7 HR	1 (0,3)
MDS-AML	1 (0,3)
Chłoniak nieziarniczy (NHL) – ogółem	19 (6,0)
ALCL	2 (0,6)
B-NHL nieokreślony	1 (0,3)
Chłoniak Burkitta	9 (2,8)
Chłoniak limfoblastyczny	5 (1,6)
Chłoniak Hodgkina - ogółem	5 (1,6)
Chłoniak Hodgkina bez określenia grupy ryzyka	2 (0,6)
Chłoniak Hodgkina II A	1 (0,3)
Chłoniak Hodgkina NLPHL II A	1 (0,3)
Chłoniak Hodgkina NLPHL III A	1 (0,3)
STS	2 (0,6)
Nowotwór OUN	4 (1,3)
Neuroblastoma	2 (0,6)
Guz Wilmsa	2 (0,6)
MPAL	2 (0,6)

Najczęściej stosowanym protokołem terapeutycznym (62,9%) w grupie kontrolnej był AIEOP BFM 2017 (n=200), następnie ALL IC-BFM 2009 (n=58). Pozostałe protokoły stosowano rzadziej. Protokoły lecznicze stosowane w grupie kontrolnej przedstawiono w **Tabeli 14.**

Tabela 14. Protokoły lecznicze zastosowane u dzieci z grupy kontrolnej

Protokół leczniczy	**n (%)**
AIEOP BFM 2017	200 (62,9)
ALL IC-BFM 2009	58 (18,2)
INTREALL 2010	6 (1,9)
INTER-B-RITUX	10 (3,1)
ESPHALL 2004/2009/2017	5 (1,6)
PROTOKÓŁ LECZENIA GUZÓW MÓZGU IPCZD	4 (1,3)
CWS 2006	2 (0,6)
EURO-LB 02	7 (2,2)
SIOP-RTSG 2001	1 (0,3)
UMBRELLA	1 (0,3)
LINES	2 (0,6)
ALCL 99	2 (0,6)
AML BFM	10 (3,1)
AML BFM 2004	1 (0,3)
AML BFM 2012	3 (0,9)
AML BFM 2019	6 (1,9)
EURONET PHL-C2	5 (1,6)
INTERFANT 06	3 (0,9)
MLDS	2 (0,6)

* W przypadku gdy stosowano u danego dziecka więcej niż jeden protokół terapeutyczny podawano ostatni stosowany protokół. Sytuacja taka miała miejsce we wznowach ALL w których pierwotnie stosowano protokół AIEOP BFM 2017 lub ALL IC-BFM 2009, a następnie INTREALL 2010. Ponadto dwukrotnie doszło do zmiany protokołu AIEOP BFM 2017 na AML BFM 2012 - w przypadku MPAL oraz wtórnej AML.

4.2.2. HSCT w grupie kontrolnej

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych wykonano u 36 dzieci z grupy kontrolnej, co stanowiło 11,3% całej grupy. Średni wiek dzieci w momencie przeszczepu był równy 10,66 ± 4,56 lat (zakres 2,13 - 17,91). Procedurę przeszczepową przeprowadzono z powodu: ALL (n=30), wznowy ALL (n=2), AML (n=3), MPAL (n=1). W przypadku 35 dzieci (11,0%) wykonano jedno przeszczepienie, u jednego dziecka odbyły się dwa przeszczepienia. U wszystkich dzieci było to przeszczepienie allogeniczne (allo-HSCT). Dane dotyczące źródła komórek krwiotwórczych podano w przypadku 27 dzieci. U 4 pacjentów był to szpik kostny (BM), a u 23 krew obwodowa (PB). Dane dotyczące kondycjonowania otrzymano w przypadku 26 pacjentów. Najczęściej stosowano procedurę napromieniowania całego ciała (TBI; n=18). Do leków użytych w kondycjonowaniu należały: etopozyd (n=17), tymoglobulina (n=10), cyklofosfamid (n=7), fludarabina (n= 5), busulfan (n=4), tiotepa (n=4), treosulfan (n=4) i melfalan (n=1). Rodzaj dawcy podany został podany dla 28 dzieci. Dawcami przeszczepów byli: MUD (n=16), MRD (n=9), MMUD (n=1), MMRD (n=1) i HAPLO (n=1). Stopień zgodności HLA podano dla 24 pacjentów: 10/10 (n=19), 9/10 (n=3), 7/10 (n=1) i 5/10 (n=1). Ostrą chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) rozpoznano u 15 pacjentów z grupy kontrolnej, cGVHD natomiast u 3 dzieci.

Charakterystykę pacjentów z grupy kontrolnej poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych podsumowuje **Tabela 15**.

Tabela 15. Charakterystyka dotycząca przeszczepień w grupie kontrolnej

Parametr	**Wartość**
N (%)	318 (100)
HSCT [n (%)]	36 (11,3)
Wiek HSCT, lata [M ± SD]	10,66 ± 4,56
Liczba przeszczepień	
1 [n (%)]	35 (11,0)
2 [n (%)]	1 (0,3)
Typ przeszczepu	
ALLO-HSCT [n (%)]	36 (11,3)
Źródło KKM	
BM [n (%)]	4 (1,3)
PB [n (%)]	23 (7,2)
Leki użyte w kondycjonowaniu	
Fludarabina [n (%)]	5 (1,6)
Tiotepa [n (%)]	4 (1,3)
Treosulfan [n (%)]	4 (1,3)
Tymoglobulina [n (%)]	10 (3,1)
Melfalan [n (%)]	1 (0,3)
Busulfan [n (%)]	4 (1,3)
Cyklofosfamid [n (%)]	7 (2,2)
Vepesid/Etopozyd [n (%)]	17 (5,3)
Total Body Irradiation [n (%)]	18 (5,7)
Typ dawcy	
MRD [n (%)]	9 (3,5)
MUD [n (%)]	16 (5,0)
MMRD [n (%)]	1 (0,3)
MMUD [n (%)]	1 (0,3)
HAPLO [n (%)]	1 (0,3)
Stopień zgodności HLA	
10/10 [n (%)]	19 (6,0)
9/10 [n (%)]	3 (0,9)
7/10 [n (%)]	1 (0,3)
5/10 [n (%)]	1 (0,3)
aGVHD [n (%)]	15 (4,7)
cGVHD[n (%)]	3 (0,9)

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

4.2.3. Objawy i interwencje terapeutyczne w grupie kontrolnej

Nadciśnienie tętnicze w trakcie leczenia onkologicznego (PHO) lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT) stwierdzono u 14,2% dzieci z grupy kontrolnej (n=45). Drgawki obserwowano u 6,6% dzieci z tej grupy (n=21), gorączkę u 96,5% (n=307), a infekcje wystąpiły u 97,8% pacjentów (n=311). Punkcję lędźwiową w trakcie choroby nowotworowej wykonano u 95,9% pacjentów (n=305). Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych wykonano u 97,8% dzieci z grupy kontrolnej, a koncentratu krwinek płytkowych u 76,1% (n=242). Radioterapia była elementem leczenia u 12,6% dzieci z grupy kontrolnej (n=40).

4.2.4. Powikłania leczenia

Konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wystąpiła w przypadku 29,6% pacjentów grupy kontrolnej (n=94). Remisja w dniu zakończenia obserwacji dotyczyła 93,7% dzieci (n=298). Odsetek zgonów w grupie kontrolnej wyniósł 6,6% (n=21).

Tabela 16 podsumowuje objawy, interwencje lecznicze oraz powikłania w grupie kontrolnej.

Tabela 16. Objawy, interwencje terapeutyczne i powikłania w grupie kontrolnej

Zmienna	**n (%)**
N (%)	318 (100,0)
Nadciśnienie w trakcie choroby nowotworowej	45 (14,2)
Drgawki w trakcie choroby nowotworowej	21 (6,6)
Gorączka w trakcie choroby nowotworowej	307 (96,5)
Infekcja w trakcie choroby nowotworowej	311 (97,8)
PL w trakcie choroby nowotworowej	305 (95,9)
KKCz w trakcie choroby nowotworowej	311 (97,8)
KKP w trakcie choroby nowotworowej	242 (76,1)
Radioterapia w trakcie choroby nowotworowej	40 (12,6)
Hospitalizacja w OIT	94 (29,6)
Remisja	298 (93,7)
Zgon	21 (6,6)

4.3. Porównanie grup

4.3.1. Porównanie grupy badanej (PRES) z grupą kontrolną (non-PRES)

Porównano grupę badaną (n=120) i grupę kontrolną (n=318)w zakresie danych medycznych dostępnych dla obydwu grup.

Pacjenci z grupy PRES w porównaniu do non-PRES byli starsi; średni wiek w grupie PRES wynosił 8,0 lat vs. 6,9 lat w grupie non-PRES (p=0,019). Ponadto u pacjentów z PRES częściej stwierdzono, przed zachorowaniem na nowotwór nadciśnienie tętnicze (p=0,039), padaczkę (p=0,015) oraz występowanie innych chorób przewlekłych lub zespołów genetycznych (p = 0,014).

U pacjentów z PRES znacznie częściej w trakcie leczenia wystąpiło nadciśnienie tętnicze (p < 0,001), drgawki (p<0,001) oraz konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (p < 0,001).

U dzieci z grupy PRES w porównaniu do dzieci z grupy non-PRES stwierdzono niższy odsetek remisji na dzień zakończenia obserwacji (p < 0,001) oraz wyższy odsetek zgonów (p < 0,001). Grupy nie różniły się w zakresie pozostałych badanych parametrów (p>0,05).

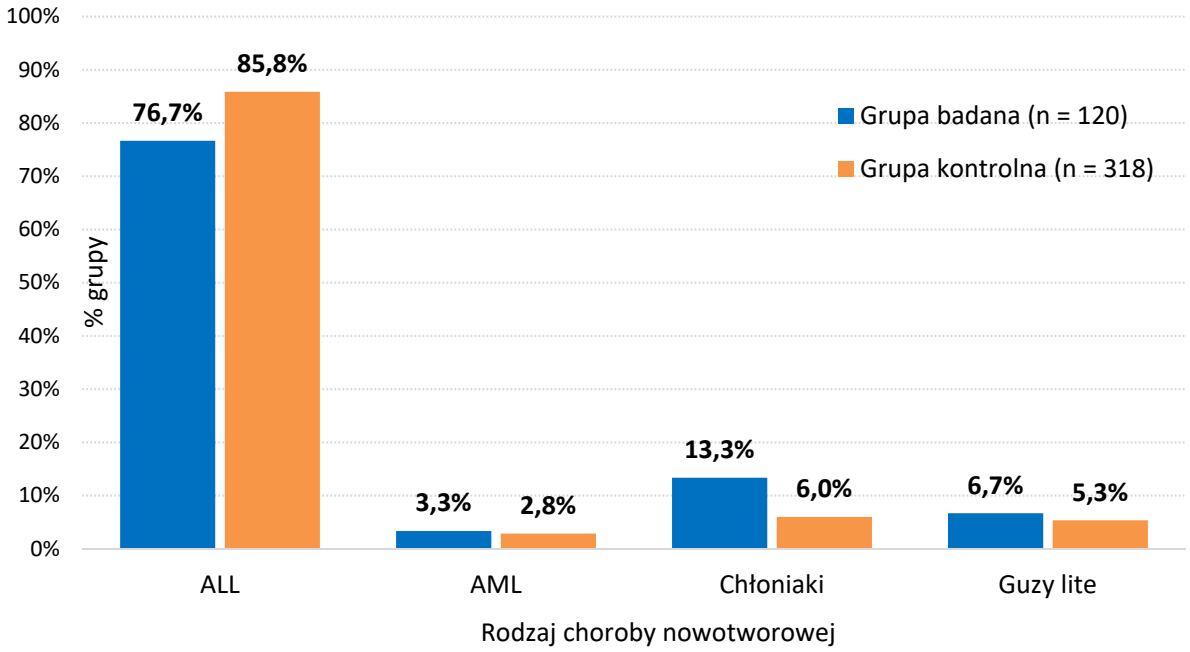
Porównanie grupy badanej i kontrolnej podsumowano w **Tabeli 17.**

Na **Rycinie 6** przedstawiono poszczególne typy nowotworów w grupie badanej i kontrolnej (p=0,057), a na **Rycinie 7** odsetek zachorowań „de novo", wznów (p=0,053) oraz przeszczepień komórek krwiotwórczych (p=0,462). **Rycina 8** pokazuje różnicę w odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji w OIT w grupie badanej i kontrolnej (p < 0,001). Różnicę wieku rozpoznania choroby nowotworowej pomiędzy dziećmi z grupy badanej i kontrolnej przedstawiono na **Rycinie 1A (Aneks, strona 126)**.

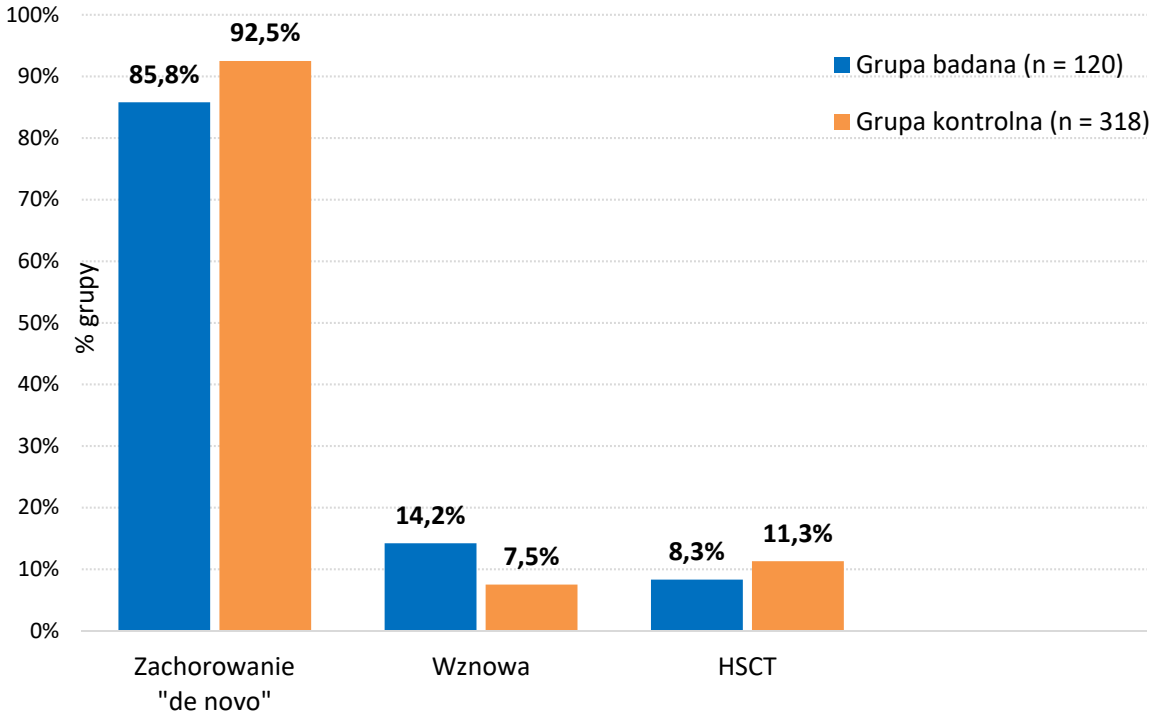
Tabela 17. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej

Parametr	**Grupa badana (PRES)**	**Grupa kontrolna (non-PRES)**	**p**
N (%)	120 (100,0)	318 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	44 (36,7)	137 (43,1)	0,268
M [n (%)]	76 (63,3)	181 (56,9)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	7,99 ± 3,77	6,89 ± 4,54	**0,019**[1]
Wznowa	17 (14,2)	24 (7,5)	0,053
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	10,11 ± 4,82	10,56 ± 4,55	0,808[1]
HSCT [n (%)]	10 (8,3)	36 (11,3)	0,462
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	12,58 ± 4,68	10,66 ± 4,56	0,281[1]
Choroba			
ALL [n (%)]	92 (76,7)	273 (85,8)	0,057
AML [n (%)]	4 (3,3)	9 (2,8)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	24 (20,0)	36 (11,3)	
Zajęcie OUN [n (%)]	23 (19,2)	53 (16,7)	0,635
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (4,2)	3 (0,9)	**0,039**[2]
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	5 (4,2)	10 (3,1)	0,567[2]
Nadciśnienie w obrazie PRES/w trakcie choroby nowotworowej [n (%)]	89 (74,2)	45 (14,2)	**< 0,001**
Drgawki w obrazie PRES/w trakcie choroby nowotworowej [n (%)]	96 (80,0)	21 (6,6)	**< 0,001**
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	6 (5,0)	3 (0,9)	**0,015**[2]
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	6 (5,0)	7 (2,2)	0,202[2]
OIT [n (%)]	60 (50,0)	94 (29,6)	**< 0,001**
Zgon [n (%)]	25 (20,8)	21 (6,6)	**< 0,001**
Remisja [n (%)]	92 (76,7)	298 (93,7)	**< 0,001**
Inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne [n (%)]	17 (14,2)	20 (6,3)	**0,014**
Hbd 37-42* [n (%)]	65 (90,3)	186 (89,9)	> 0,999
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (1,4)	4 (2,0)	> 0,999[2]
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	6 (5,0)	18 (5,7)	0,972

M – średnia, SD – odchylenie standardowe. Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], chi-kwadrat Pearsona i dokładnego testu Fishera[2]. * Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (grupa badana: n = 72, grupa kontrolna: n = 207) i skali Apgar (grupa badana: n = 71, grupa kontrolna: n = 204).

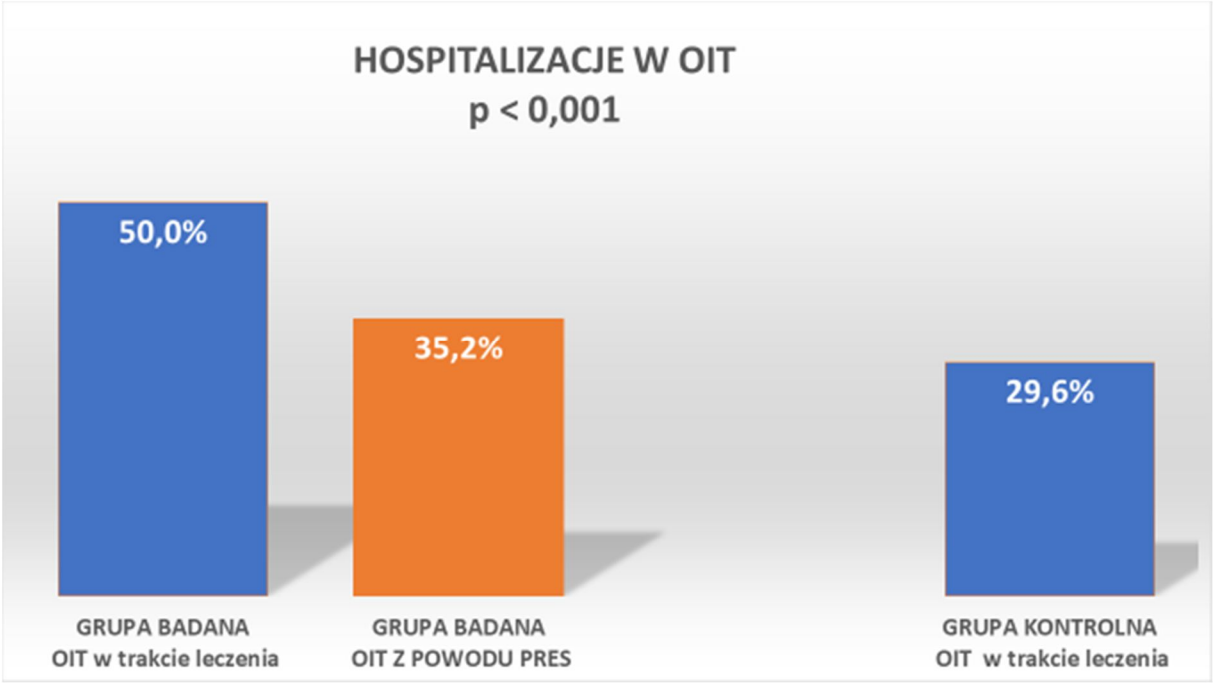


Rycina 6. Odsetek poszczególnych typów choroby nowotworowej w grupie badanej i kontrolnej



Rycina 7. Odsetek zachorowań „de novo", wznów, HSCT w grupie badanej i kontrolnej*

*Praca dotyczyła wyłącznie dzieci z chorobą nowotworową, dlatego: zachorowanie „de novo" + wznowa = 100%. Wszyscy pacjenci poddani HSCT byli leczeni albo z powodu zachorowania „de novo" albo z powodu wznowy (szczegółowo opisano w Rozdziale 4.3.3 i Tabeli 19 na stronie 67).



Rycina 8. Odsetek pacjentów wymagających hospitalizacji w OIT w grupie badanej i kontrolnej

4.3.2. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną w zakresie dzieci z zachorowaniem „de novo" na ALL (n=78 vs. n=251)

Pacjenci z grupy badanej byli starsi (p=0,015), częściej obciążeni padaczką przed chorobą nowotworową (p=0,009), a w trakcie leczenia częściej obserwowano u nich nadciśnienie tętnicze (p<0,001) i drgawki (p<0,001). Pacjenci z grupy kontrolnej rzadziej wymagali pobytu na OIT (p=0,002), częściej stwierdzano u nich remisję w dniu zakończenia obserwacji (p<0,001), a rzadziej dochodziło do zgonu (p=0,002). Analizę podsumowano w **Tabeli 18**.

Tabela 18. Porównanie grupy badanej i grupy kontrolnej, dzieci z zachorowaniem „de novo" na ostrą białaczką limfoblastyczną

Parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
N (%)	78 (100,0)	251 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	31 (39,7)	110 (43,8)	0,613
M [n (%)]	47 (60,3)	141 (56,2)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	7,85 ± 3,74	6,51 ± 4,33	**0,015[1]**
Wykonanie HSCT [n (%)]	0 (0,0)	18 (7,2)	**0,009[2]**
Choroba			
ALL [n (%)]	78 (100,0)	251 (100,0)	-
Zajęcie OUN [n (%)]	12 (15,4)	38 (15,1)	> 0,999
Nadciśnienie w obrazie PRES/w trakcie choroby nowotworowej [n (%)]	59 (75,6)	35 (13,9)	**< 0,001**
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	2 (0,8)	> 0,999[2]
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	3 (3,8)	6 (2,4)	0,447[2]
Drgawki w obrazie PRES/w trakcie choroby nowotworowej [n (%)]	62 (79,5)	14 (5,6)	**< 0,001**
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	2 (0,8)	**0,009[2]**
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	5 (2,0)	0,061[2]
Pobyt w OIT [n (%)]	37 (47,4)	69 (27,5)	**0,002**
Zgon [n (%)]	10 (12,8)	7 (2,8)	**0,002[2]**
Remisja [n (%)]	66 (84,6)	243 (96,8)	**< 0,001**
Inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne [n (%)]	10 (12,8)	14 (5,6)	0,058
Hbd 37-42* [n (%)]	45 (93,8)	145 (92,4)	> 0,999[2]
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	0 (0,0)	2 (1,3)	> 0,999[2]

M – średnia, SD – odchylenie standardowe. Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], chi-kwadrat Pearsona i dokładnego testu Fishera[2]. * Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (grupa badana: n = 48, grupa kontrolna: n = 157) i skali Apgar (grupa badana: n = 47, grupa kontrolna: n = 153).

4.3.3. Porównanie grupy badanej z grupą kontrolną w zakresie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (n=10 vs. n=36)

Dzieci różniły się typem choroby nowotworowej (ALL vs. AML vs. pozostałe nowotwory), p=0,015. W grupie badanej stwierdzono niższy odsetek dzieci ALL, a wyższy z AML i pozostałymi nowotworami. W grupie kontrolnej drgawki występowały rzadziej (p<0,001). Grupy różniły się w zakresie leków zastosowanych w kondycjonowaniu. W grupie badanej częściej stosowano fludarabinę (p=0,001) i melfalan (p=0,002), a rzadziej TBI (p=0,006) i etopozyd (p=0,003). W grupie badanej rzadziej stwierdzano remisję w dniu zakończenia obserwacji (p = 0,012), a odsetek zgonów był wyższy (p = 0,047). Podsumowanie analizy między grupami podsumowano w **Tabeli 19, a** charakterystykę przeszczepień w **Tabeli 20**.

Tabela 19. Porównanie grupy badanej i kontrolnej w zakresie dzieci po HSCT

Parametr	**Grupa badana**	**Grupa kontrolna**	**p**
N (%)	10 (100,0)	36 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	1 (10,0)	10 (27,8)	0,410
M [n (%)]	9 (90,0)	26 (72,2)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	9,29 ± 4,21	7,63 ± 4,74	0,345[1]
Wiek w trakcie HSCT, lata, [M ± SD]	12,58 ± 4,68	10,66 ± 4,56	0,281[1]
Choroba			
ALL [n (%)]	5 (50,0)	32 (88,9)	**0,015**
AML [n (%)]	4 (40,0)	3 (8,3)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	1 (10,0)	1 (2,8)	
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	8 (80,0)	14 (38,9)	0,052
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	13,30 ± 4,58	10,83 ± 3,47	0,279[1]
Zajęcie OUN [n (%)]	3 (30,0)	6 (16,7)	0,384
Nadciśnienie w trakcie choroby nowotworowej [n(%)]	6 (60,0)	11 (30,6)	0,139
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	1 (10,0)	3 (8,3)	> 0,999
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	2 (20,0)	2 (5,6)	0,201
Drgawki w trakcie choroby nowotworowej [n (%)]	7 (70,0)	3 (8,3)	**< 0,001**
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	1 (2,8)	> 0,999
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n(%)]	0 (0,0)	1 (2,8)	> 0,999
Inne choroby lub zespoły genetyczne [n(%)]	2 (20,0)	6 (16,7)	> 0,999
Hbd 37-42 [n (%)]	5 (83,3)	24 (92,3)	0,476
Apgar < 8 pkt [n (%)]	1 (16,7)	2 (7,7)	0,476
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	0 (0,0)	5 (13,9)	0,570
Pobyt OIT [n (%)]	7 (70,0)	15 (41,7)	0,219[2]
Zgon [n (%)]	6 (60,0)	8 (22,2)	**0,047**
Remisja [n (%)]	4 (40,0)	30 (83,3)	**0,012**

M – średnia, SD – odchylenie standardowe. Porównania wykonano testami t-Studenta[1], chi-kwadrat Pearsona[2] .

Tabela 20. Charakterystyka przeszczepień w grupie badanej i kontrolnej

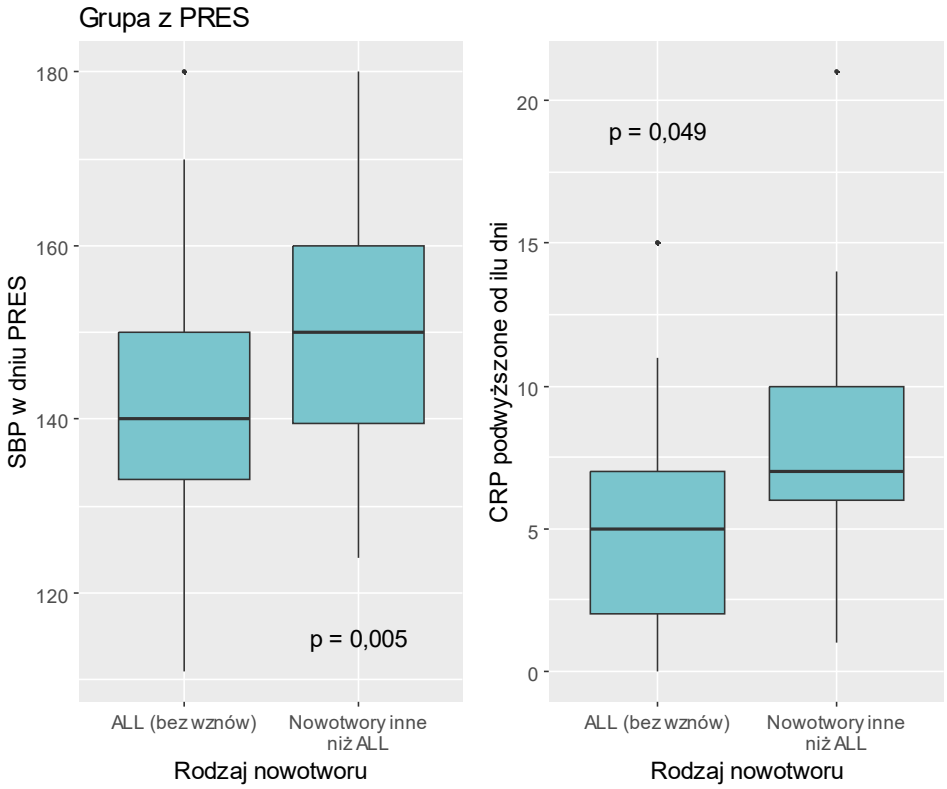
Zmienna	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
N (%)	10 (100,0)	36 (100,0)	-
Typ przeszczepu			
Allo-HSCT [n (%)]	9 (90,0)	36 (100,0)	0,217
Auto-HSCT [n (%)]	1 (10,0)	0 (0,0)	
Źródło KKM			
BM [n (%)]	2 (20,0)	4 (11,1)	0,295
PB [n (%)]	4 (40,0)	23 (63,9)	
Leki użyte w kondycjonowaniu			
Fludarabina [n (%)]	6 (60,0)	5 (13,9)	**0,001**
Tiotepa [n (%)]	3 (30,0)	4 (11,1)	0,101
Treosulfan [n (%)]	2 (20,0)	4 (11,1)	0,310
Melfalan [n (%)]	4 (40,0)	1 (2,8)	**0,002**
Busulfan [n (%)]	1 (10,0)	4 (11,1)	> 0,999
Cyklofosfamid [n (%)]	0 (0,0)	7 (19,4)	0,296
Vepesid/Etopozyd [n (%)]	0 (0,0)	17 (47,2)	**0,006**
Total Body Iradiation (TBI) [n (%)]	0 (0,0)	18 (50,0)	**0,003**
Tymoglobulina [n (%)]	4 (40,0)	10 (27,8)	0,365
Typ dawcy*			
MRD [n (%)]	2 (20,0)	11 (30,6)	0,357
MUD [n (%)]	5 (50,0)	16 (44,4)	
MMUD [n (%)]	0 (0,0)	1 (2,8)	
HAPLO [n (%)]	1 (10,0)	0 (0,0)	
Stopień zgodności HLA			
10/10 [n (%)]	9 (90,0)	19 (52,8)	0,700
9/10 [n (%)]	0 (0,0)	3 (8,3)	
7/10 [n (%)]	0 (0,0)	1 (2,8)	
5/10 [n (%)]	1 (10,0)	1 (2,8)	
aGVHD [n (%)]	3 (30,0)	15 (41,7)	0,717
cGVHD [n (%)]	1 (10,0)	3 (8,3)	> 0,999
VOD [n (%)]	1 (10,0)	0 (0,0)	0,217

*Porównania wykonano za pomocą dokładnego testu Fishera

4.3.4. Porównanie w grupie badanej: dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną „de novo" (ALL; n=78) vs. dzieci z innym nowotworem „de novo" (non-ALL, n=24)

Z analizy wykluczeni zostali pacjenci ze wznową. W podgrupie ALL w porównaniu do non-ALL, w okresie 7 dni poprzedzających PRES częściej stwierdzano infekcję (p=0,010) i stosowano leczenie przeciwgrzybicze (p=0,007). U pacjentów w dniu PRES stwierdzono podwyższone stężenie CRP, to czas jego podwyższenia przed PRES był krótszy w podgrupie ALL (p=0,049) **(Rycina 9)**. U dzieci z podgrupy ALL nie stosowano radioterapii przed PRES, podczas gdy w podgrupie non-ALL przeprowadzono ją u trojga pacjentów (p=0,012). W przebiegu PRES średnia wartość skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) była niższa w grupie ALL o 12 mmHg (p=0,05). Nie potwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie pozostałych parametrów (p>0,05) **(Rycina 9)**.

Analiza została podsumowana w **Tabeli 4A (Aneks, strona 129).**



Rycina 9. Różnica między grupami ALL „de novo" i innymi nowotworami „de novo", grupa badana:

A. SBP w dniu PRES [mmHg] B. Liczba dni podwyższonego CRP przed PRES

4.3.5. Porównanie w grupie badanej: dzieci po przeszczepieniu (HSCT; n=10) vs. dzieci bez przeszczepienia komórek krwiotwórczych (PHO, n=110)

Pomiędzy podgrupami HSCT i PHO stwierdzono różnicę w występowaniu poszczególnych typów nowotworów (p<0,001): w podgrupie HSCT stwierdzono wyższy odsetek dzieci z AML (40,0%, n = 4 vs. n=0), a niższy z ALL (50,0%, n = 5 vs. 79,1%, n=87) i pozostałymi nowotworami (10,0%, n = 1 vs. 20,9%, n=23). W podgrupie HSCT czas od rozpoznania nowotworu do PRES był dłuższy (p<0,001), a leczenie z powodu wznowy częstsze (p<0,001). Wiek rozpoznania wznowy w podgrupie HSCT grupie był wyższy średnio o 5,7 lat (p=0,014). Radioterapię przed PRES stosowano częściej w grupie HSCT (p=0,034).

Pomiędzy podgrupami, w okresie poprzedzającym PRES o 7 dni, stwierdzono inny odsetek poszczególnych infekcji (p=0,004): u pacjentów HSCT infekcję stwierdzono u 40% dzieci (n=4), w tym zakażenie EBV lub CMV (n=2) oraz zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry (n=2). U pacjentów PHO infekcja w okresie 7 dni przed PRES występowała w połowie przypadków (n=55). Nie stwierdzono zakażenia EBV lub CMV, natomiast zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry rozpoznano u 9 dzieci (8,2%), zapalenie płuc lub inną infekcję układu oddechowego u 10 pacjentów (9,1%), zakażenie przewodu pokarmowego u 10 dzieci (9,1%), FUO u takiej samej liczby pacjentów (9,1%; n=10), infekcję uogólnioną/posocznicę u 7 dzieci (6,4%), a ZUM u 2 pacjentów (1,8%).

W podgrupie HSCT, w przebiegu PRES, rzadziej obserwowano apatię/zmęczenie/senność (p=0,034), liczba płytek krwi w dniu PRES była niższa w porównaniu do podgrupy PHO średnio o 37 tys/mm^3 (p=0,014), stwierdzono natomiast wyższe wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (p=0,001) i rozkurczowego (p<0,001). W podgrupie HSCT SBP było wyższe średnio o 25 mmHg, a DBP o 22 mmHg.

W podgrupie HSCT rzadziej stwierdzano remisję w dniu zakończenia badania (p=0,010), a do zgonu dochodziło częściej (p=0,005).

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie pozostałych parametrów (p>0,05). Pełne podsumowanie analizy HSCT vs. PHO zamieszczono w **Tabeli 21**.

Tabela 21. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES po HSCT z dziećmi z PRES, u których HSCT nie wykonywano

Parametr	**HSCT**	**PHO**	**p**
A. Charakterystyka grup			
N (%)	10 (100,0)	110 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	1 (10,0)	43 (39,1)	0,090
M [n (%)]	9 (90,0)	67 (60,9)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	9,29 ± 4,21	7,89 ± 3,74	0,286[1]
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	8 (80,0)	9 (8,2)	**< 0,001**
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	13,30 ± 4,58	7,63 ± 3,48	**0,014[1]**
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	13,12 ± 4,82	8,33 ± 3,71	**< 0,001[1]**
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	25,83 (18,57;54,63)	1,63 (1,10;6,63)	**< 0,001[2]**
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, [M ± SD]	4,45 ± 3,56	1,75 ± 1,48	0,057[1]
Wznowa po PRES [n (%)]	1 (10,0)	12 (10,9)	> 0,999
Czas od rozpoznania PRES do wznowy, miesiące, [M ± SD]	-	27,42 ± 15,51	-
Choroba			
ALL [n (%)]	5 (50,0)	87 (79,1)	**< 0,001**
AML [n (%)]	4 (40,0)	0 (0,0)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	1 (10,0)	23 (20,9)	
Zajęcie OUN [n (%)]	3 (30,0)	20 (18,2)	0,402
Hbd 37-42* [n (%)]	5 (83,3)	60 (90,0)	0,471
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (16,7)	0 (0,0)	0,085
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	0 (0,0)	6 (5,5)	> 0,999
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	2 (20,0)	15 (13,6)	0,632
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	1 (10,0)	4 (3,6)	0,358
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	2 (20,0)	3 (2,7)	0,055
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	6 (5,5)	> 0,999
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	6 (5,5)	> 0,999
Radioterapia przed PRES [n (%)]	2 (20,0)	2 (1,8)	**0,034**
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	2 (20,0)	35 (31,8)	0,722
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 ± 4,24	4,10 ± 2,64	-
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	5 (50,0)	62 (56,4)	0,748

KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,00 (2,00;3,00)	3,00 (1,00;5,00)	0,941[2]
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	5 (50,0)	49 (44,5)	0,752
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	1,00 (1,00;2,00)	3,00 (1,00;4,00)	0,405[2]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	8 (80,0)	69 (62,7)	0,328
ABLC [n (%)]	1 (10,0)	1 (0,9)	0,163
Kaspofungina [n (%)]	2 (20,0)	5 (4,5)	0,104
L-Amb [n (%)]	0 (0,0)	2 (1,8)	> 0,999
Worikonazol [n (%)]	1 (10,0)	6 (5,5)	0,477
Posakonazol [n (%)]	2 (20,0)	30 (27,3)	0,683
Mykafungina [n (%)]	1 (10,0)	25 (22,7)	0,404
Flukonazol [n (%)]	0 (0,0)	9 (8,2)	> 0,999
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	4 (40,0)	55 (50,0)	0,783[3]
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	2 (20,0)	0 (0,0)	**0,004**
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	2 (20,0)	9 (8,2)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	0 (0,0)	7 (6,4)	
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	0 (0,0)	10 (9,1)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	0 (0,0)	2 (1,8)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	0 (0,0)	10 (9,1)	
FUO [n (%)]	0 (0,0)	10 (9,1)	
Inne [n (%)]	0 (0,0)	3 (2,7)	
Mieszane [n (%)]	0 (0,0)	3 (2,7)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	6 (60,0)	83 (75,5)	0,280
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	169,00 ± 12,45	143,79 ± 15,46	**0,001[1]**
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	121,00 ± 7,42	98,81 ± 12,32	**< 0,001[1]**
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	3 (30,0)	29 (26,4)	0,725
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	0,00*	2,70 ± 2,85	-
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	10 (100,0)	91 (82,7)	0,360
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,214[2]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	7 (70,0)	89 (80,9)	0,417
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	7 (70,0)	55 (50,0)	0,458
Ogniskowe [n (%)]	0 (0,0)	14 (12,7)	

Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	0 (0,0)	9 (8,2)	
Inne [n (%)]	0 (0,0)	11 (10,0)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	3 (30,0)	23 (20,9)	0,450
Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	16,83 ± 26,99	9,81 ± 22,91	-
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	3 (30,0)	74 (67,3)	**0,034**
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	7,00 ± 9,90	3,65 ± 2,62	-
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	2 (20,0)	16 (14,5)	0,645
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	-	2,79 ± 2,29	-
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	1 (10,0)	22 (20,0)	0,685
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	-	2,60 ± 2,46	-
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	2 (20,0)	32 (29,1)	0,723
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00*	1,00 ± 2,37	-
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	2 (20,0)	52 (47,3)	0,182
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	-	5,38 ± 8,62	-
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	1 (10,0)	17 (15,5)	> 0,999
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	14,00*	4,60 ± 4,21	-
Zaparcie stolca [n (%)]	1 (10,0)	16 (14,5)	> 0,999
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	3 (30,0)	38 (34,5)	> 0,999
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	3 (30,0)	56 (50,9)	0,349[3]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,33 ± 7,57	3,80 ± 4,92	-
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	126,33 ± 2,52	126,70 ± 4,45	-
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,00 ± 4,00	128,00 ± 4,63	-
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	3 (30,0)	42 (38,2)	0,742
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	10,00*	2,68 ± 2,67	-
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	3,00 ± 0,57	2,81 ± 0,36	-

Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	3,00 ± 0,57	2,86 ± 0,30	-
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	1 (10,0)	14 (12,7)	> 0,999
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	10,00*	1,88 ± 2,36	-
Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	-	0,66 ± 0,26	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	-	0,70 ± 0,33	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	3 (30,0)	33 (30,0)	> 0,999
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,50 ± 6,36	4,96 ± 4,35	-
Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,08 ± 0,09	2,13 ± 1,06	-
Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,08 ± 0,09	2,32 ± 1,64	-
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	1 (10,0)	10 (9,1)	> 0,999
Hiperfosfatemia [n (%)]	0 (0,0)	2 (1,8)	> 0,999
Hiperkaliemia [n (%)]	0 (0,0)	1 (0,9)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	0 (0,0)	1 (0,9)	> 0,999
Hipofosfatemia [n (%)]	1 (10,0)	6 (5,5)	0,465
Hipochloremia [n (%)]	0 (0,0)	1 (0,9)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	6 (60,0)	84 (76,4)	0,266
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	7 (70,0)	55 (50,0)	0,378[3]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,33 ± 5,13	6,14 ± 4,68	-
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	37,70 (29,45;56,95)	31,40 (13,77;63,30)	0,579[2]
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	9,17 ± 1,40	10,28 ± 1,65	0,054[1]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	2,49 (0,58;3,82)	1,60 (0,50;4,34)	0,876[2]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	0 (0,0)	28 (25,5)	0,114
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	-	7,04 ± 12,64	-
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	-	3,63 ± 6,35	-
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	3 (30,0)	50 (45,5)	0,509

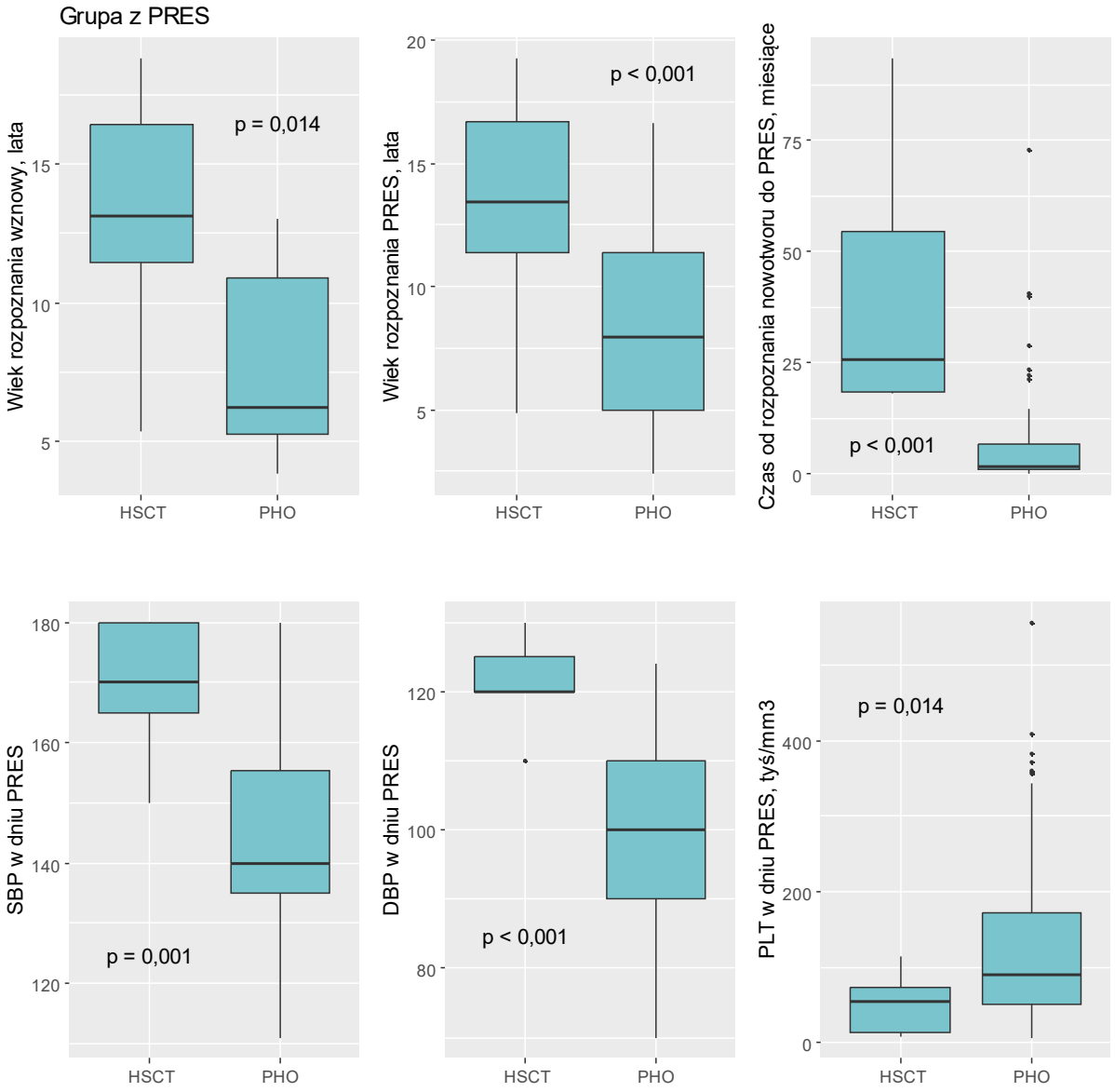
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	61,50 ± 27,58	98,36 ± 101,22	-
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	124,67 ± 79,54	132,35 ± 118,83	-
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	54,00 (14,00;74,00)	91,00 (51,75;172,50)	**0,014**[2]
E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	5 (50,0)	78 (70,9)	0,163
Lewetiracetam [n (%)]	2 (20,0)	19 (17,3)	0,654
Kwas walproinowy [n (%)]	3 (30,0)	19 (17,3)	0,350
Klonazepam [n (%)]	4 (40,0)	33 (30,0)	0,430
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	2 (20,0)	13 (11,8)	0,314
Fenobarbital [n (%)]	0 (0,0)	28 (25,5)	0,098
Midazolam [n (%)]	0 (0,0)	10 (9,1)	> 0,999
Pregabalina [n (%)]	0 (0,0)	1 (0,9)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	5 (50,0)	42 (38,2)	0,511
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	4 (40,0)	40 (36,4)	> 0,999
Deksametazon [n (%)]	1 (10,0)	21 (19,1)	0,579
Metylprednizolon [n (%)]	1 (10,0)	1 (0,9)	0,146
Hydrokortyzon [n (%)]	0 (0,0)	4 (3,6)	> 0,999
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	1 (10,0)	12 (10,9)	> 0,999
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	7 (70,0)	53 (48,2)	0,322[3]
OIT z powodu PRES [n (%)]	4 (40,0)	39 (35,5)	0,744
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	3 (30,0)	26 (23,6)	0,703
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	0 (0,0)	34 (30,9)	0,060
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	0 (0,0)	28 (25,5)	0,114
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	4 (40,0)	88 (80,0)	**0,010**
Zgon [n (%)]	6 (60,0)	19 (17,3)	**0,005**

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], U Manna-Whitneya[2] i chi-kwadrat Pearsona[3] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (HSCT: n = 6, brak HSCT: n = 66) i skali Apgar (HSCT: n = 6, brak HSCT: n = 65).

Na **Rycinie 10** przedstawiono wybrane parametry, które różniły się pomiędzy podgrupami HSCT i PHO.



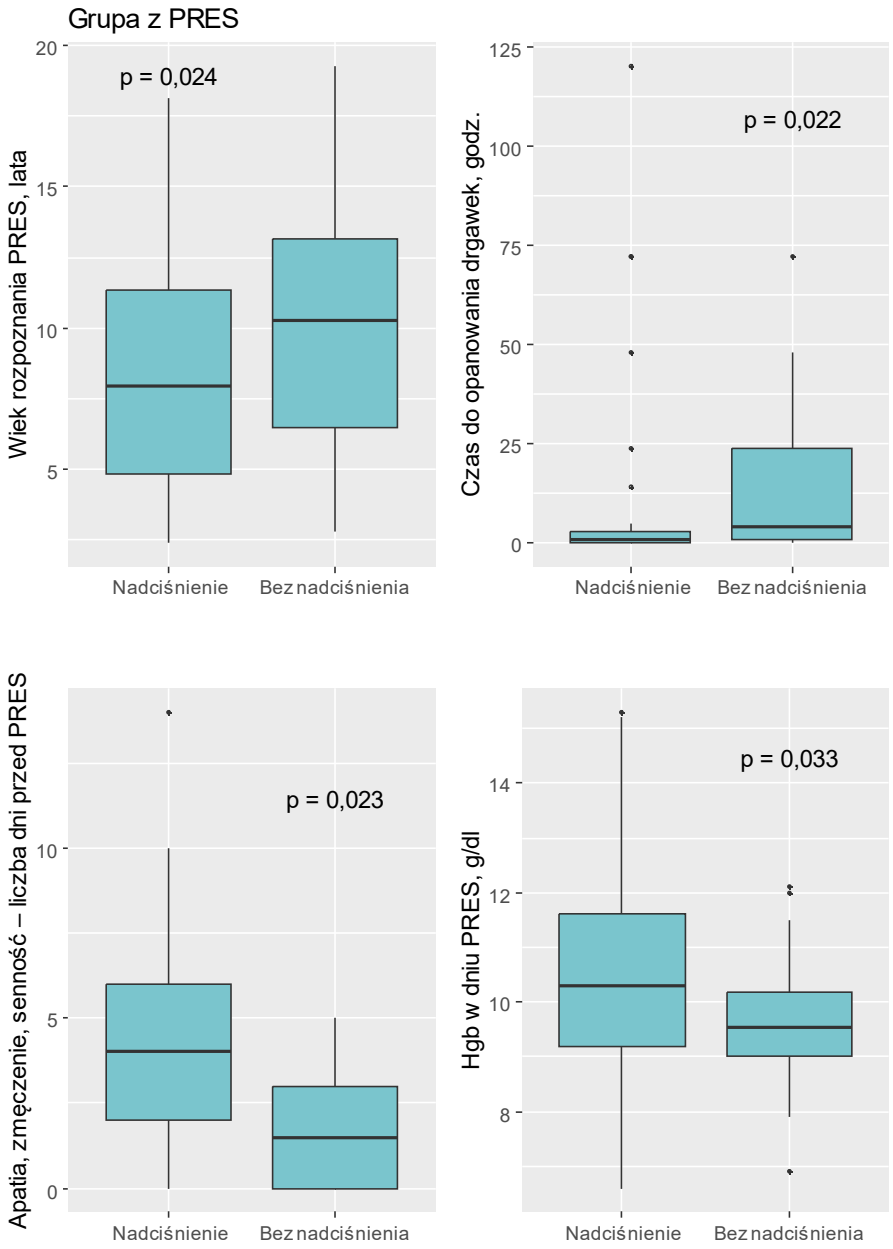
Rycina 10. Porównanie wybranych parametrów pomiędzy podgrupami HSCT i PHO, grupa badana: A. Wiek rozpoznania wznowy, B. Wiek rozpoznania PRES, C. Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, D. SBP w dniu PRES, E. DBP w dniu PRES, F. Liczba płytek krwi w dniu PRES.

4.3.6. Porównanie w grupie badanej: dzieci z nadciśnieniem tętniczym (n=89) vs. dzieci bez nadciśnienia (n=31) w przebiegu PRES

W podgrupie dzieci z nadciśnieniem tętniczym odsetek pacjentów leczonych z powodu wznowy był niższy (9,0% vs. 29%; p=0,013), a PRES został rozpoznany w młodszym wieku (średnio o 1,9 lat; p=0,024). Jeśli w obrazie PRES występowała apatia/zmęczenie/senność to w podgrupie dzieci z nadciśnieniem stwierdzano ją wcześniej (średnia różnica 2,5 dnia; p=0,023). Stężenie hemoglobiny w dniu PRES było niższe w podgrupie dzieci bez nadciśnienia (średnia różnica 0,75 g/dl; p=0,033). U dzieci z nadciśnieniem tętniczym czas do ustąpienia epizodu drgawkowego/epizodów drgawkowych był krótszy (średnia różnica 3 godziny; p=0,022), wyższy był natomiast odsetek dzieci leczonych mannitolem (46,1% vs. 19,4%; p=0,016)
W podgrupie dzieci bez nadciśnienia tętniczego częściej występowała wznowa po PRES (22,6% vs. 6,7%; p=0,038), rzadziej natomiast występowało przetrwałe nadciśnienie tętnicze (3,2% vs. 30,0%; p=0,005).

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie pozostałych parametrów. Podsumowanie analizy między podgrupami dzieci z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu PRES i podgrupą bez nadciśnienia w przebiegu PRES porównawczej przedstawia **Tabela 5A (Aneks, strona 134)**.

Na **Rycinie 11** przedstawiono wybrane parametry, które były różne dla podgrup z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia.

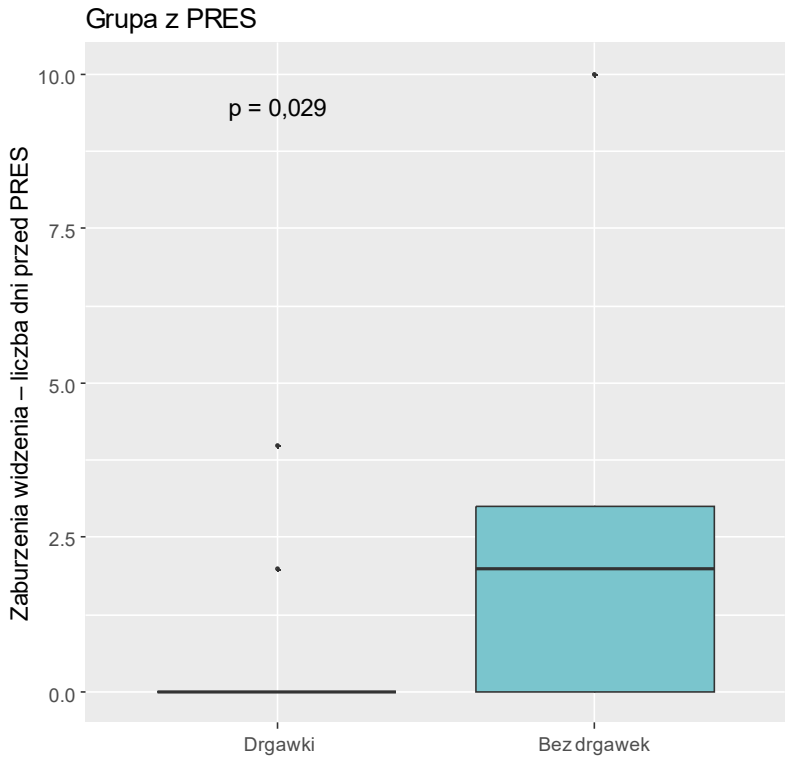


Rycina 11. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego w obrazie klinicznym PRES: A. Wiek rozpoznania PRES, B. Czas potrzebny do opanowania drgawek, C. Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed PRES, D. Stężenie hemoglobiny w dniu PRES.

4.3.7. Porównanie w grupie badanej: dzieci z drgawkami (n=96) vs. dzieci bez drgawek w obrazie PRES (n=24)

U dzieci bez drgawek rzadziej obserwowano bóle brzucha w obrazie PRES (p=0,015). Zaburzenia widzenia poprzedzały PRES u 29 dzieci z drgawkami i u 5 pacjentów bez drgawek i trwały dłużej średnio o 2 dni u dzieci bez drgawek w przebiegu PRES (p=0,029) **(Rycina 12)**.

Nie stwierdzono istotnych różnic między podgrupami w zakresie pozostałych parametrów. Podsumowanie tej analizy przedstawiono w **Tabeli 6A (Aneks, strona 139).**

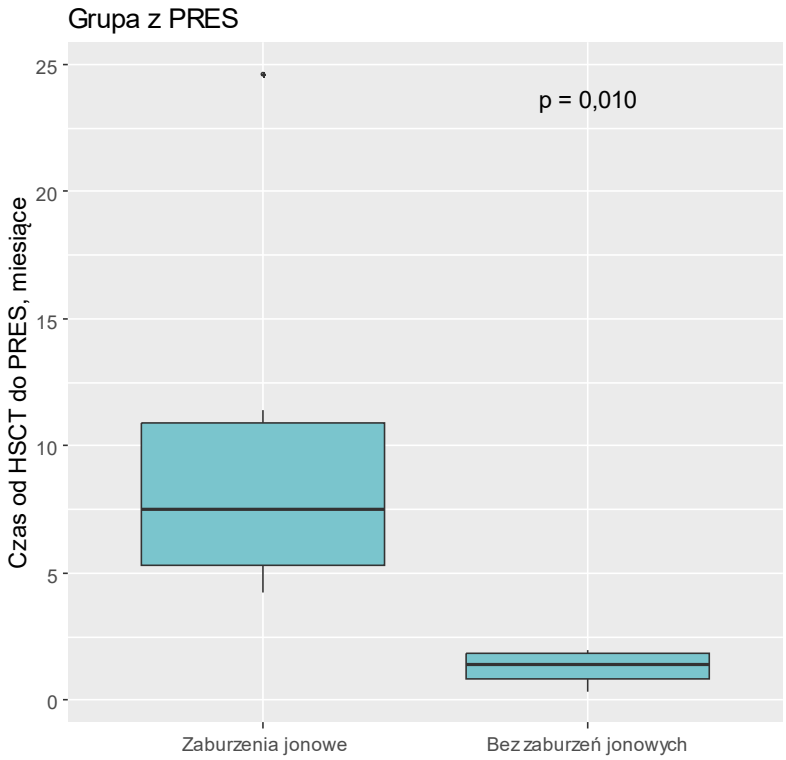


Rycina 12. Różnica w liczbie dni poprzedzających PRES z zaburzeniami widzenia pomiędzy dziećmi z drgawkami i dziećmi bez drgawek w obrazie klinicznym PRES

4.3.8. Porównanie w grupie badanej: dzieci z zaburzeniami jonowymi (n=90) vs. dzieci bez zaburzeń jonowych w przebiegu PRES (n=30)

Zaburzenia jonowe rzadziej występowały u pacjentów z opóźnieniem rozwoju psychoruchowego (p=0,035). U pacjentów bez zaburzeń jonowych częściej obserwowano zajęcie OUN w przebiegu choroby nowotworowej (p = 0,011) i częściej stosowano radioterapię przed PRES (p = 0,048). W przypadku HSCT przed PRES, czas od przeszczepienia do PRES był krótszy u dzieci bez zaburzeń jonowych (średnia różnica 6 miesięcy; p = 0,010) **(Rycina 13)**. Klonazepam zastosowany był częściej w leczeniu drgawek w podgrupie dzieci z zaburzeniami jonowymi (p = 0,049). Dzieci bez zaburzeń jonowych częściej wymagały hospitalizacji w OIT z przyczyny innej niż PRES (40% vs. 18,9%; p=0,036).

Nie stwierdzono istotnych różnic między podgrupami w zakresie pozostałych parametrów. Podsumowanie tej analizy zamieszczono w **Tabeli 7A (Aneks, strona 144)**.

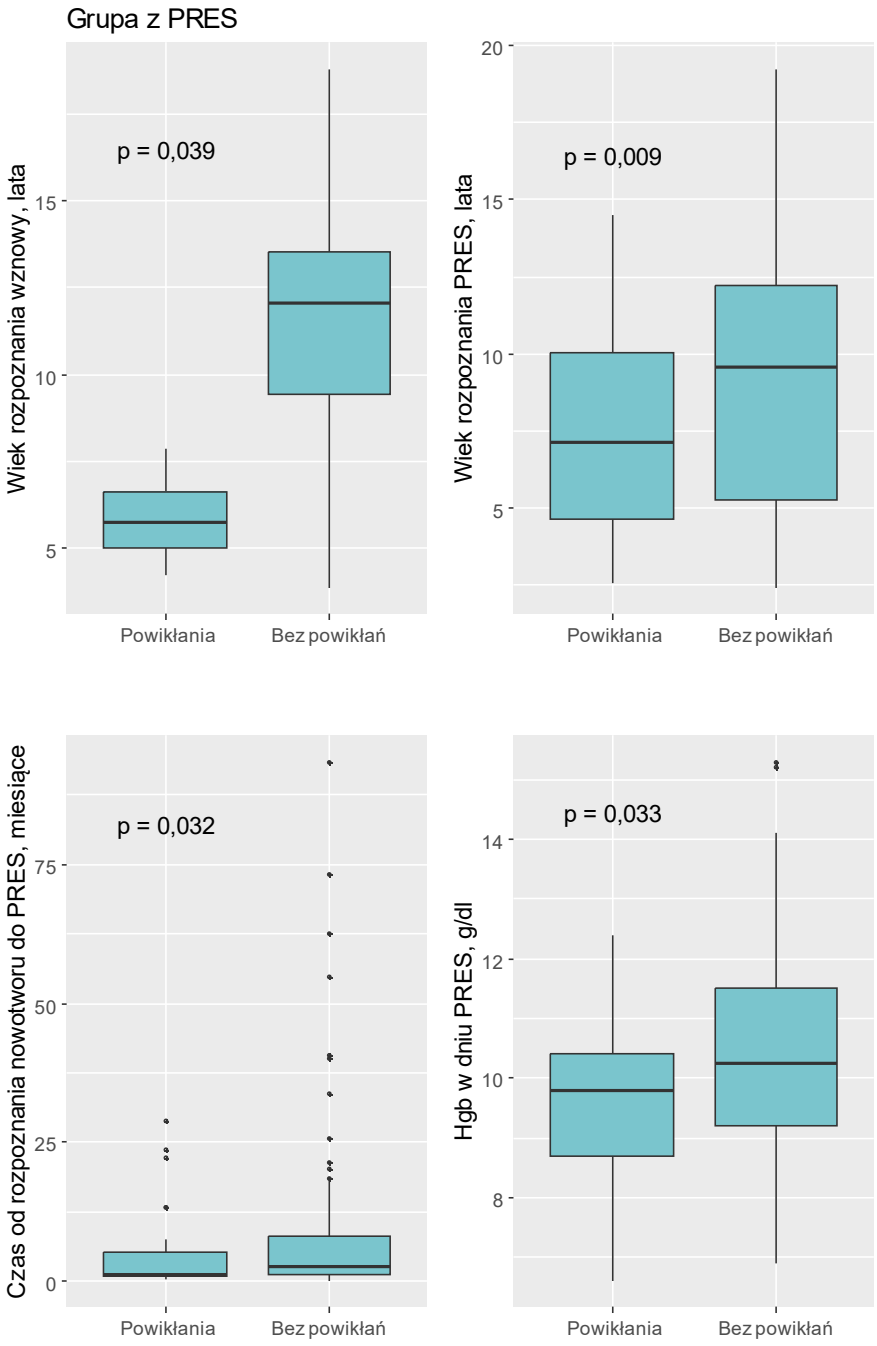


Rycina 13. Różnica w czasie od HSCT do PRES pomiędzy dziećmi z zaburzeniami jonowymi i dziećmi bez zaburzeń jonowych w obrazie klinicznym PRES

4.3.9. Porównanie w grupie badanej – dzieci z przewlekłymi powikłaniami po PRES (n=34) vs. dzieci bez przewlekłych powikłań po PRES (n=86)

Dzieci z powikłaniami po PRES były młodsze w chwili rozpoznania nowotworu (różnica 1,9 lat; p=0,009) oraz w momencie rozpoznania wznowy (różnica 5,6 lat; p=0,039), a czas jaki upłynął od rozpoznania choroby nowotworowej do PRES był u nich krótszy (różnica 1,3 miesiąca; p=0,032). Ponadto u dzieci z powikłaniami po PRES częściej stwierdzano bóle brzucha (p=0,034) i zaburzenia widzenia (p=0,029) w przebiegu PRES. Ponadto u dzieci z powikłaniami po PRES stężenie hemoglobiny w dniu PRES było niższe (różnica 0,7 g/dl; p=0,033), a w leczeniu przeciwdrgawkowym częściej stosowano lewetiracetam (32,4% vs. 11,6%; p=0,034).

Nie stwierdzono istotnych różnic między podgrupami w zakresie pozostałych parametrów. Podsumowanie tego porównania przedstawiono w **Tabeli 8A (Aneks, strona 148)**. Na **Rycinie 14** przedstawiono stwierdzone różnice pomiędzy dziećmi z przewlekłymi powikłaniami po PRES i dziećmi bez powikłań po PRES.



Rycina 14. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami z przewlekłymi powikłaniami po PRES i bez powikłań przewlekłych po PRES: A. Wiek rozpoznania wznowy, B. Wiek rozpoznania PRES, C. Czas od rozpoznania nowotworu do rozpoznania PRES, D. Stężenie hemoglobiny w dniu PRES

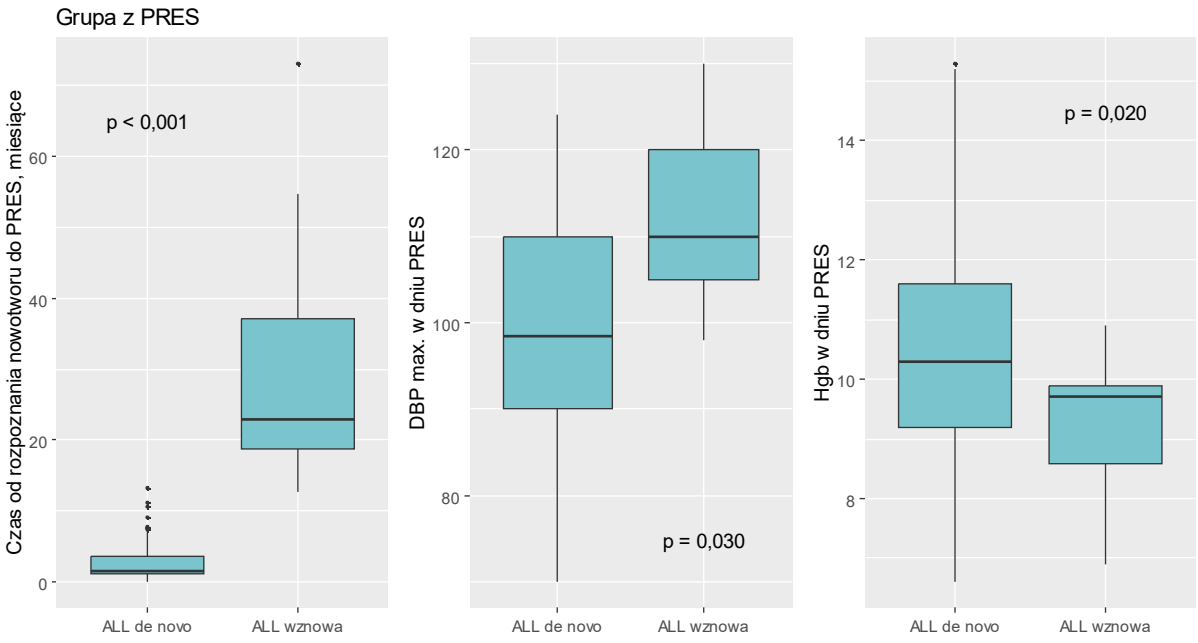
4.3.10. Porównanie w grupie badanej: dzieci z zachorowaniem „de novo" na ostrą białaczkę limfoblastyczną (n=78) vs. dzieci ze wznową ALL (n=14)

U dzieci z pierwszym zachorowaniem na ALL rzadziej wykonywano przeszczepienie komórek krwiotwórczych przed PRES (p<0,001), niższy był odsetek zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (p=0,008), częściej obserwowano apatię/zmęczenie/senność jako objaw PRES (p=0,033), stężenie hemoglobiny w dniu PRES było wyższe (p=0,020), natomiast wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego podczas PRES były niższe (p=0,030).

U dzieci ze wznową rzadziej stwierdzano remisję w dniu zakończenia obserwacji (p<0,001), a odsetek zgonów był wyższy (p<0,001).

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie pozostałych parametrów. Wyniki tej analizy podsumowano w **Tabeli 9A (Aneks, strona 153)**.

Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami przedstawiono na **Rycinie 15.**



Rycina 15. Wybrane parametry różniące się pomiędzy podgrupami dzieci z zachorowaniem „de novo" na ALL i dzieci ze wznową ALL w grupie badanej: A. Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, B. Maksymalne ciśnienie rozkurczowe w dniu PRES (DPB [mmHg]), C. Stężenie hemoglobiny w dniu PRES [g/dl]

4.4. ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA WYSTĄPIENIA PRES

4.4.1. Analiza jednowariantowa

W wyniku przeprowadzonej analizy jednowariantowej wykazano, że czynnikami ryzyka wystąpienia PRES były: nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed chorobą nowotworową (OR = 4,57; CI_{95} [1,10;22,54]; p = 0,040), padaczka przed chorobą nowotworową (OR = 5,53 CI_{95} [1,43;26,53], p = 0,017), występowanie innych chorób przewlekłych lub zespołów genetycznych (OR = 2,46; CI_{95} [1,23;4,88]; p = 0,010), wiek w momencie rozpoznania choroby nowotworowej (ryzyko wyższe o 6%/rok życia, OR = 1,06; CI_{95} [1,01;1,11]; p = 0,019), leczenie z powodu wznowy (OR = 2,02; CI_{95} [1,03;3,89]; p = 0,037), leczenie z powodu nowotworu złośliwego innego niż ALL lub AML (OR = 1,98; CI_{95} [1,11;3,48]; p = 0,019) oraz przede wszystkim wystąpienie nadciśnienia tętniczego w przebiegu terapii (OR = 17,42; CI_{95} [10,52;29,59]; p < 0,001) oraz wystąpienie drgawek w przebiegu leczenia (OR = 56,57; CI_{95} [30,84;108,91]; p < 0,001). Nie wykazano natomiast wpływu czynników takich jak: wiek, płeć, wiek rozpoznania wznowy, przeszczep komórek krwiotwórczych, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, nadciśnienie tętnicze w rodzinie, urodzenie między 37. a 42. tygodniem ciąży, punktacja Apgar < 8 pkt oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego **(Tabela 22).**

4.4.2. Analiza wielowariantowa

Do analizy wielowariantowej włączono czynniki, dla których wartość p w analizie jednowariantowej była niższa lub równa 0,250. Należały do nich: płeć, nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed chorobą nowotworową, padaczka przed chorobą nowotworową, napad drgawkowy przed chorobą nowotworową, inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne rozpoznane przed chorobą nowotworową, wiek w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, leczenie z powodu nowotworu innego niż ALL lub AML, nadciśnienie tętnicze w przebiegu terapii, drgawki w przebiegu leczenia, wystąpienie wznowy.

W wyniku przeprowadzonej selekcji krokowej i analizy wykazano, że jedynie dwa czynniki mają wpływ na wystąpienie PRES: nadciśnienie tętnicze w przebiegu choroby nowotworowej zwiększało ryzyko PRES niemal 24-krotnie (OR = 23,60; CI_{95} [10,36;61,86]; p < 0,001), a drgawki w przebiegu terapii przeciwnowotworowej lub u pacjentów poddanych HSCT łączyły się z prawie 87-krotnie wyższym ryzykiem PRES (OR = 86,58; CI_{95} [36,81;237,86]; p < 0,001) **(Tabela 22).**

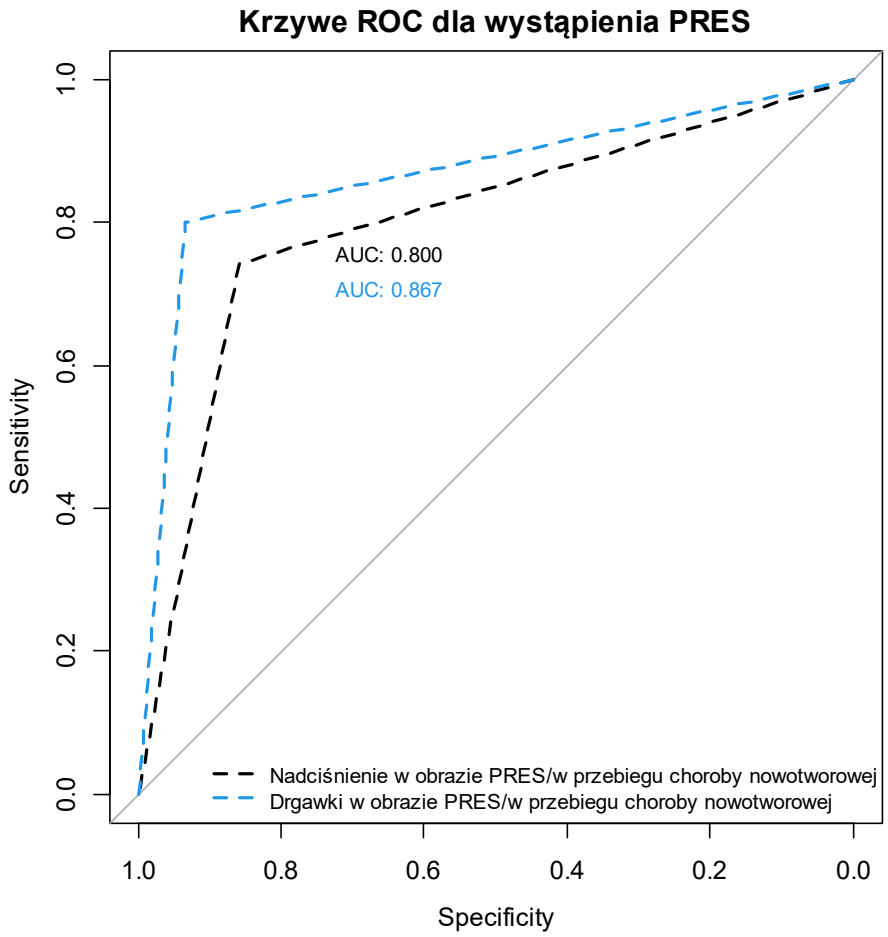
Tabela 22. Wyniki analizy jednowariantowej i wielowariatnowej dla PRES

Parametr	Analiza jednowariantowa			Analiza wielowariantowa		
	OR	**95% CI**	**p**	**OR**	**95% CI**	**p**
Płeć						
K	*Ref*	-	-	*Ref*	-	-
M	1,31	0,85 - 2,03	0,225	-	-	-
Wiek w momencie rozpoznania, lata	1,06	1,01 - 1,11	**0,019**	-	-	-
Wznowa	2,02	1,03 - 3,89	**0,037**	-	-	-
Wiek rozpoznania wznowy, lata	0,98	0,82 - 1,16	0,799	-	-	-
HCT	0,71	0,33 - 1,43	0,365	-	-	-
Choroba						
ALL	*Ref*	-	-	-	-	-
AML	1,32	0,35 - 4,15	0,652	-	-	-
Pozostałe nowotwory	1,98	1,11 - 3,48	**0,019**	-	-	-
OUN	1,19	0,68 - 2,02	0,538	-	-	-
Nadciśnienie w przebiegu terapii	17,42	10,52 - 29,59	**< 0,001**	23,60	10,36 - 61,86	**< 0,001**
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową	4,57	1,10 - 22,54	**0,040**	-	-	-
Nadciśnienie w rodzinie	1,34	0,41 - 3,85	0,601	-	-	-
Drgawki w przebiegu terapii	56,57	30,84 - 108,91	**< 0,001**	86,58	36,81 - 237,86	**< 0,001**
Padaczka przed chorobą nowotworową	5,53	1,43 - 26,53	**0,017**	-	-	-
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową	2,34	0,74 - 7,18	0,134	-	-	-
Inne choroby przewlekłe lub zespoły genetyczne	2,46	1,23 - 4,88	**0,010**	-	-	-
Hbd 37-42	1,05	0,44 - 2,76	0,918	-	-	-
Apgar < 8 pkt.	0,71	0,04 - 4,93	0,765	-	-	-
Opóźnienie rozwoju	0,88	0,31 - 2,15	0,787	-	-	-

OR – ryzyko względne, CI – przedział ufności

4.4.3. Ustalenie możliwości predykcyjnych wybranych czynników dla PRES

Przeprowadzono analizę ROC i obliczono wskaźniki świadczące o możliwościach predykcyjnych dla czynników o najwyższym znaczeniu w analizie wielowariantowej. Nadciśnienie tętnicze oraz drgawki w przebiegu leczenia charakteryzowały się wysokim polem pod krzywą (AUC) równym odpowiednio 0,800 i 0,867, co świadczyło o wysokiej jakości predykcyjnej dla PRES PRES. W przypadku nadciśnienia tętniczego czułość wynosiła 74%, a swoistość 86%. W przypadku drgawek czułość wynosiła 80%, a swoistość 93%. Krzywe ROC przedstawiono na **Rycinie 16.**



Rycina 16. Krzywe ROC przedstawiające jakość predykcyjną nadciśnienia oraz drgawek w przebiegu PRES/w przebiegu choroby nowotworowej dla wystąpienia PRES

Dla porównania w przypadku następujących czynników: występowanie nowotworu złośliwego innego niż ALL lub AML oraz występowania padaczki przed chorobą nowotworową jakość predykcyjna była niższa. Wartości pól pod krzywą (AUC), które wynosiły odpowiednio 0,545 i 0,520, co oznaczało to, że przewidywanie wystąpienia PRES na ich podstawie łączyło się z relatywnie wysokim ryzykiem błędu **(Tabela 23).**

Tabela 23. Wyniki analizy ROC dla PRES

Zmienna	AUC (95% CI)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	p
Nadciśnienie w przebiegu choroby nowotworowej	0,800 (0,755;0,842)	0,74	0,86	0,66	0,90	**< 0,001**
Drgawki w przebiegu choroby nowotworowej	0,867 (0,828;0,902)	0,80	0,93	0,82	0,93	**< 0,001**
Choroba nowotworowa inna niż ALL lub AML	0,545 (0,506;0,585)	0,21	0,88	0,40	0,75	**0,021**
Padaczka przed chorobą nowotworową	0,520 (0,501;0,543)	0,05	0,99	0,67	0,73	**0,013**

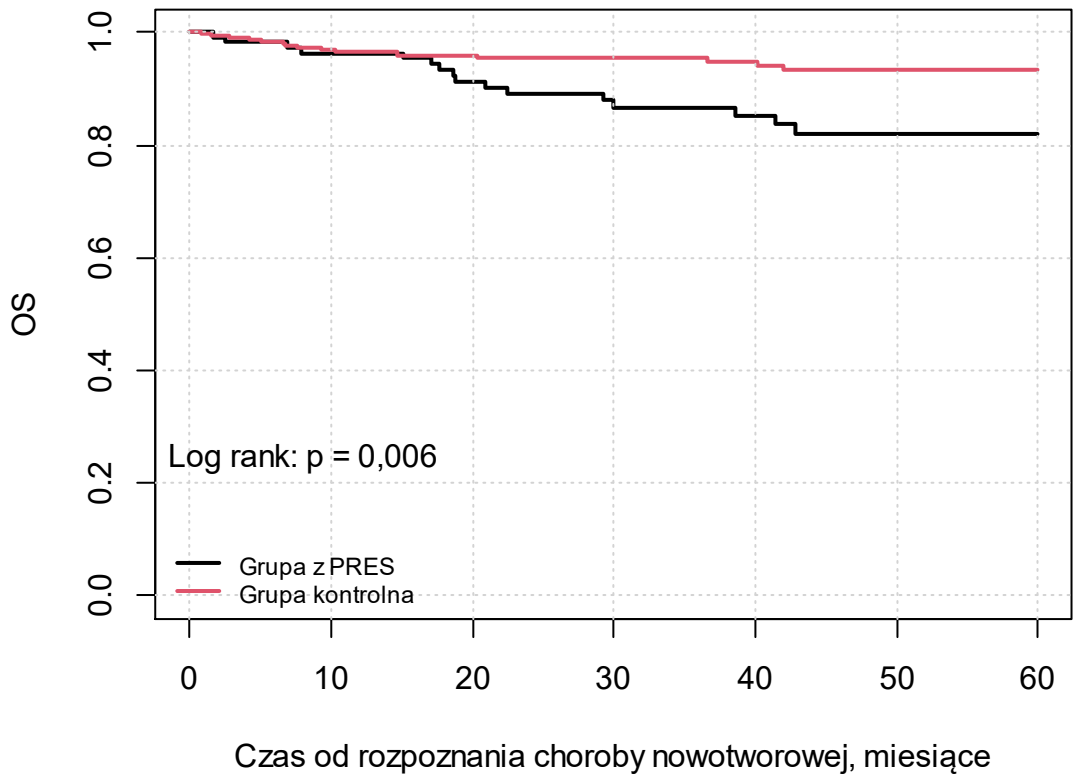
PPV – dodatnia wartość predykcyjna, NPV – ujemna wartość predykcyjna.

4.5. ANALIZA PRZEŻYCIA

4.5.1. Porównanie pomiędzy grupą badaną i kontrolną

4.5.1.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS)

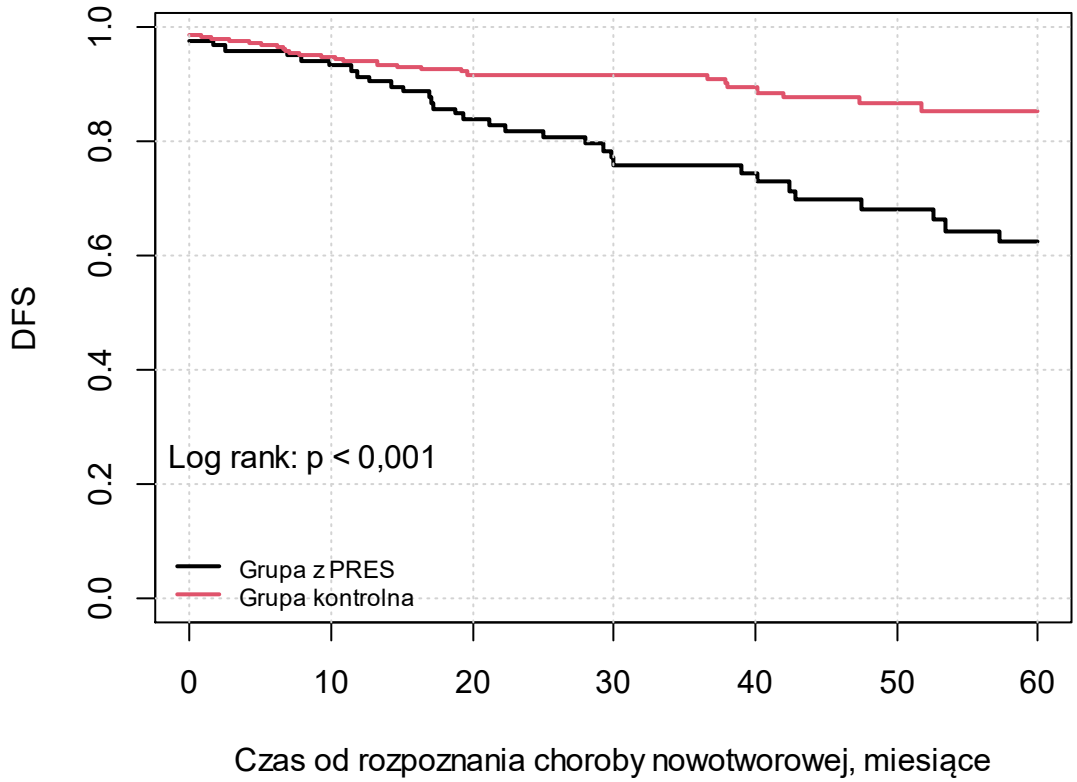
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 82,0% w grupie z PRES vs. 93,3% w grupie kontrolnej (p = 0,006); **Rycina 17.**



Rycina 17. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) w grupie z PRES oraz w grupie kontrolnej

4.5.1.2. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego od wznowy (DFS)

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy wynosiło 62,4% w grupie z PRES vs. 85,3% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$); **Rycina 18.**

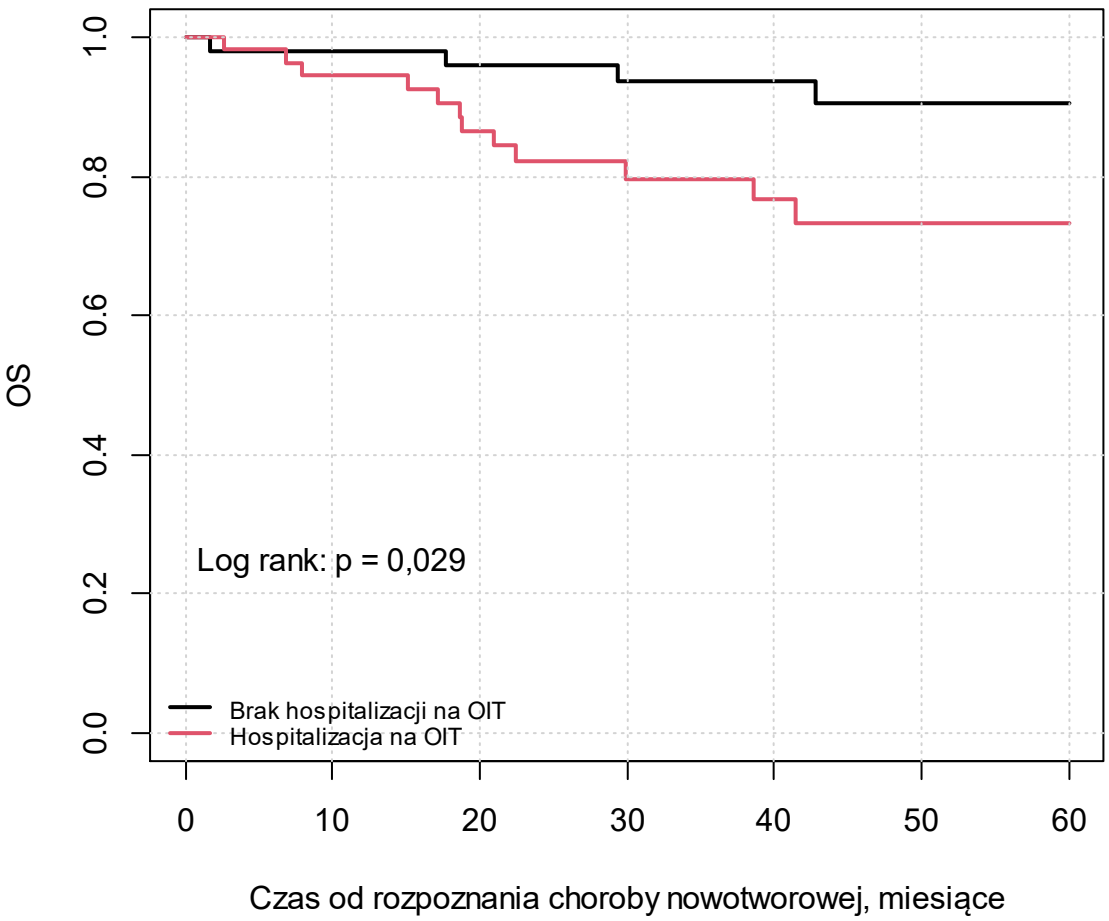


Rycina 18. Analiza przeżycia 5-letniego bez wznowy (DFS) w grupie z PRES oraz w grupie kontrolnej

4.5.2. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES hospitalizowane na OIT (PRES-OIT) vs. dzieci z PRES niehospitalizowane na OIT (PRES-non-OIT)

4.5.2.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS)

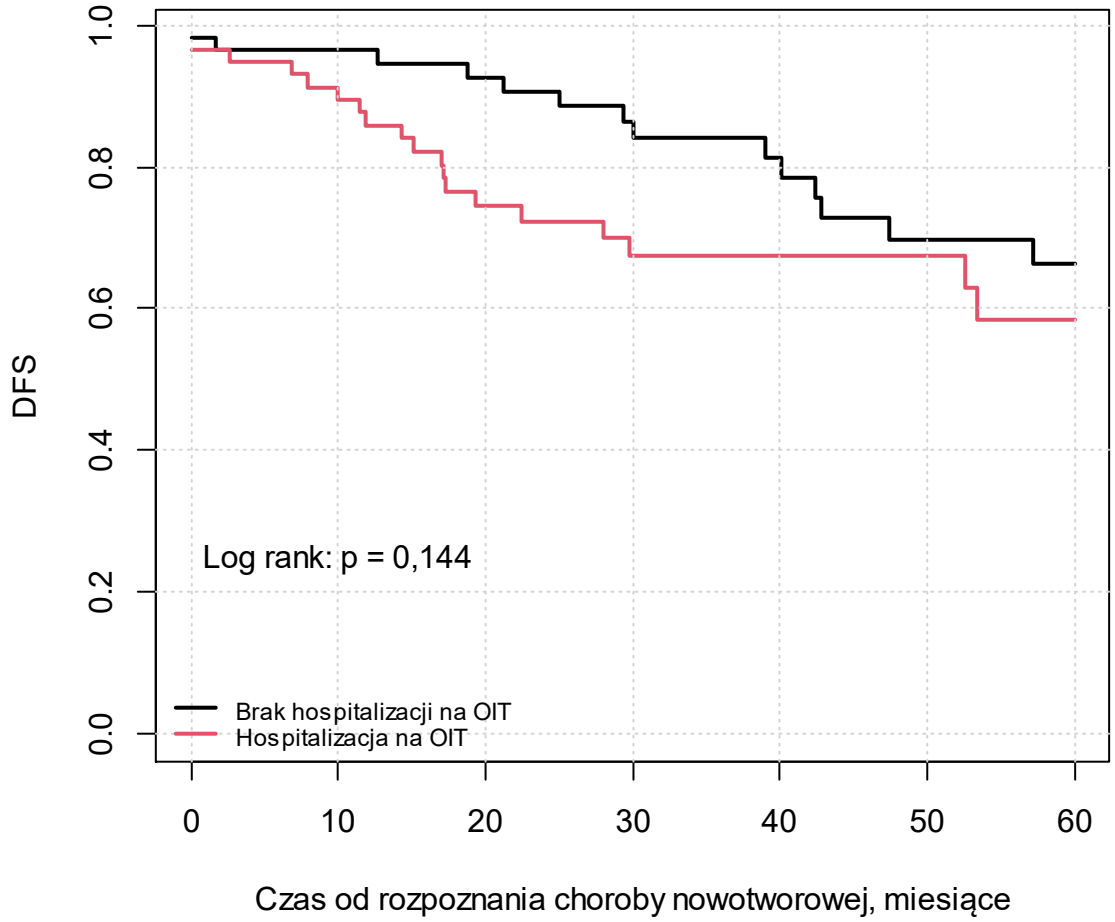
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 73,3% w grupie PRES-OIT vs. 90,6% w grupie PRES-non-OIT (p = 0,029); **Rycina 19**.



Rycina 19. Analiza przeżycia 5-letniego (OS) w grupie pacjentów z PRES, w podziale na dzieci hospitalizowane w OIT oraz niehospitalizowane w OIT

4.5.2.2. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego wznowy (DFS)

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) wynosiło 58,4% w grupie PRES-OIT vs. 66,3% w grupie PRES-non-OIT (p = 0,144); **Rycina 20.**

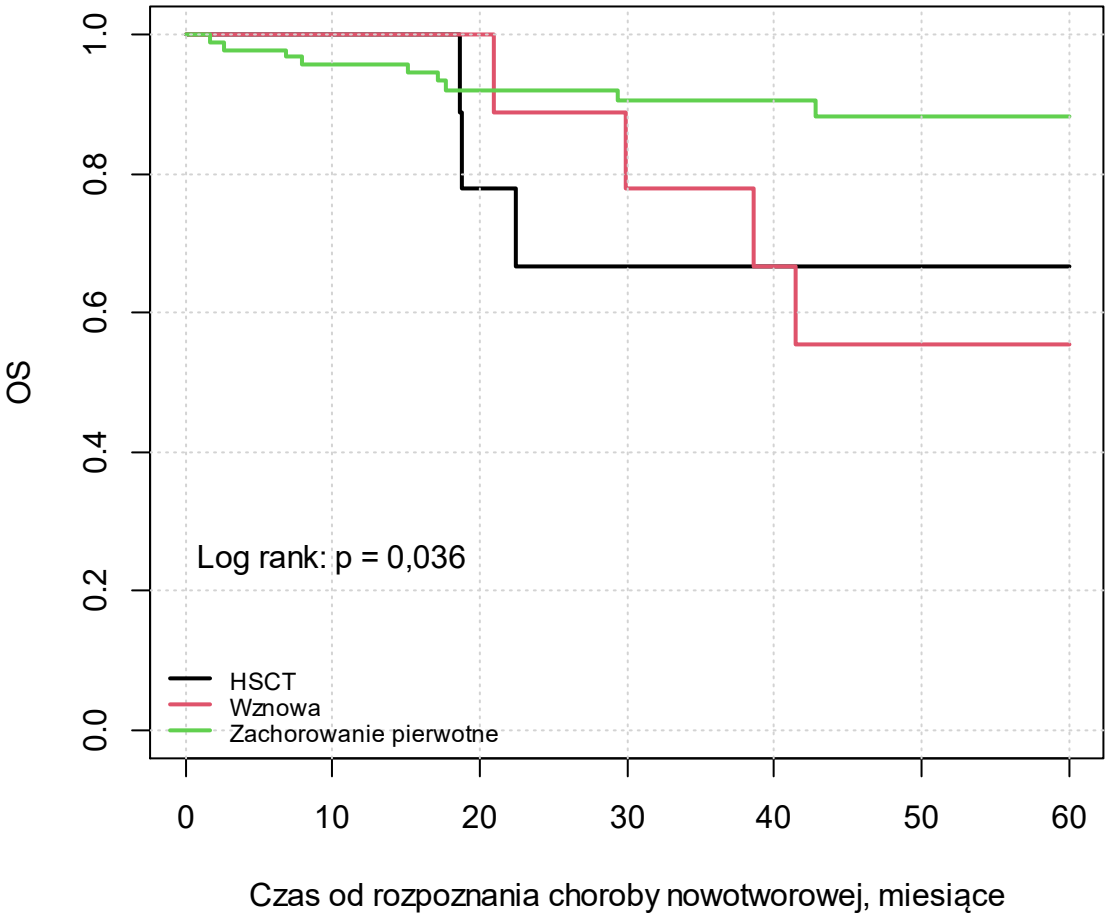


Rycina 20. Analiza 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) w grupie pacjentów z PRES, w podziale na dzieci hospitalizowane w OIT oraz niehospitalizowane w OIT

4.5.3. Porównanie w grupie badanej: dzieci z PRES z zachorowaniem „de novo” vs. dzieci ze wznową vs. dzieci po HSCT

4.5.3.1. Analiza przeżycia 5-letniego (OS)

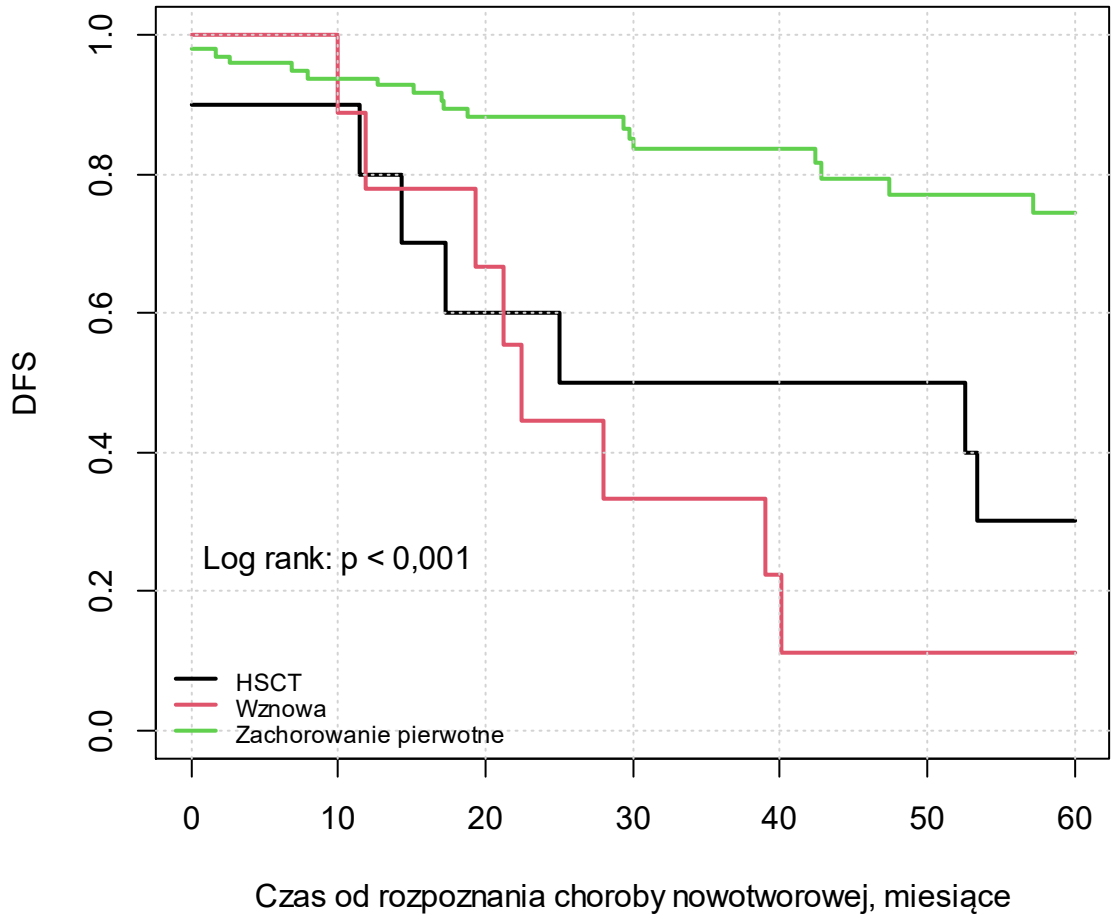
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 88,3% w podgrupie pacjentów z zachorowaniem „de novo” vs. 55,6% w podgrupie ze wznową vs. 66,7% w podgrupie po HSCT (p = 0,036); **Rycina 21.**



Rycina 21. Analiza 5-letniego przeżycia (OS) w grupie PRES z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo”, ze wznową oraz po HSCT

4.5.3.2. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego od wznowy (DFS)

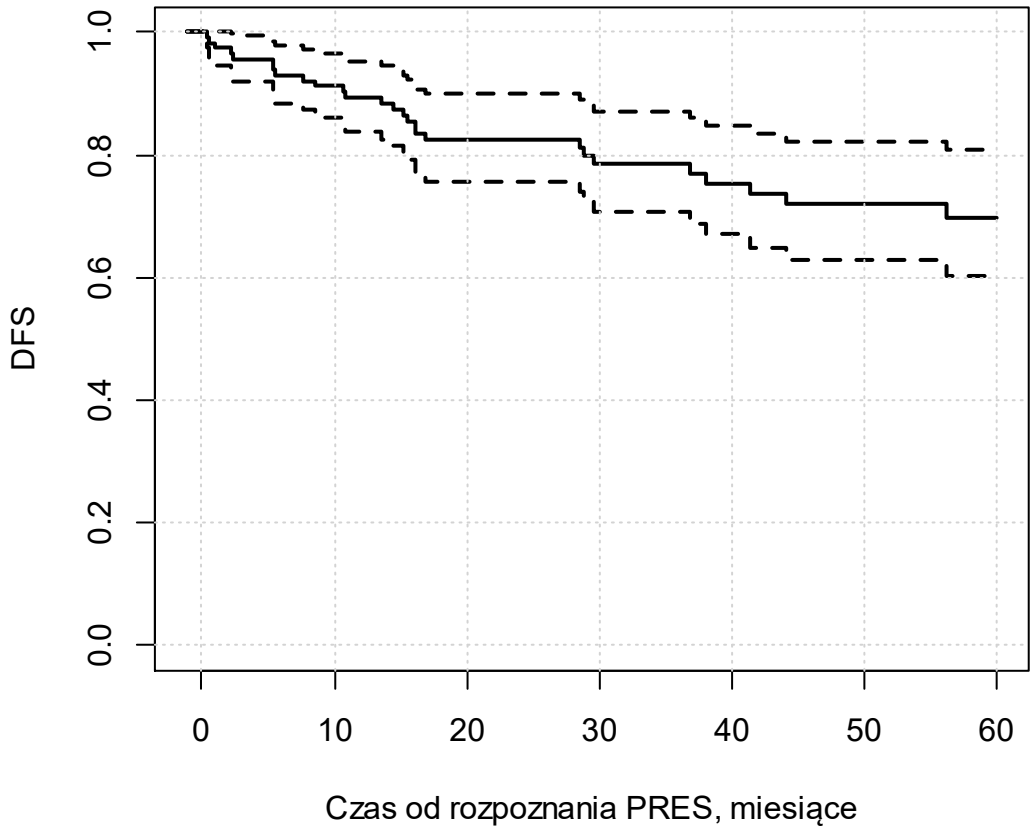
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) wynosiło 74,5% w podgrupie pacjentów z zachorowaniem „de novo" vs. 11,1% w podgrupie ze wznową vs. 30% w podgrupie po HCT ($p < 0,001$); **Rycina 22**.



Rycina 22. Analiza 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) w grupie PRES, z podziałem na pacjentów z zachorowaniem „de novo", ze wznową oraz po HSCT

4.5.4. Analiza w grupie badanej: 5-letnie przeżycie wolne od wznowy (DFS) od dnia rozpoznania PRES

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) od dnia rozpoznania PRES wynosiło 69,8%; **Rycina 23.**



Rycina 23. Analiza przeżycia 5-letniego wolnego od wznowy (DFS) od dnia rozpoznania PRES, grupa badana (przerywane linie wskazują przedział ufności dla krzywej przeżycia)

5. DYSKUSJA

Głównym celem pracy była wieloośrodkowa analiza przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES) u pacjentów pediatrycznych leczonych przeciwnowotworowo lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Przeanalizowaliśmy 120 dzieci z PRES zgłoszonych przez 16 krajowych ośrodków. Uzyskane wyniki porównaliśmy z dostępnymi publikacjami.

W pracy Anastasopoulou i wsp. opisano 52 dzieci z PRES leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w 22 ośrodkach w Szwecji, Norwegii, Danii, Finlandii, Islandii, Estonii i Litwy w latach 2008-2015 [2]. W publikacji Cordelli i wsp. opisano 111 dzieci, u których wystąpił PRES w latach 2000-2018, podczas leczenia w 6 referencyjnych ośrodkach we Włoszech [5]. Gaziev i wsp. opisali 222 pacjentów z talasemią i 59 dzieci z anemią sierpowatokrwinkową, poddanych przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych, spośród których 31 rozwinęło PRES [20]. Banerjee i wsp. opisali 29 dzieci z ALL leczonych w ośrodkach fińskich w latach 1992-2008, u których wystąpił PRES [3]. Praca Thavamani i wsp. to zbiór przypadków PRES zgłoszonych u wszystkich hospitalizowanych dzieci w 2016 roku w Stanach Zjednoczonych; w publikacji zawarto 825 hospitalizacji w czasie których został zgłoszony PRES [33]. W pracy Sommers i wsp. zbadano 473 dzieci leczone w latach 2015-2020 w 1 ośrodku z powodu hematologicznego nowotworu złośliwego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, wśród których 14 rozwinęło PRES [6]. Do porównania użyto również pracy Zama i wsp., którzy przedstawili 112 dzieci z PRES leczone z powodu nowotworu złośliwego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w 12 włoskich ośrodkach zrzeszonych w grupie AIEOP [7]. Odniesiono się również do przeglądów systematycznych. Hun i wsp. uwzględnili 418 dzieci z chorobami onkologicznymi i hematologicznymi, u których wystąpił PRES [109]. Fugate i wsp. podsumowali w Lancet Neurology publikacje powstałe na przestrzeni 20 lat od pierwszego opisania PRES [1].

W naszej pracy nie wykazano wpływu płci na ryzyko PRES. Ten sam wniosek przedstawiła większość autorów w innych publikacjach [2,3,6,20]. Inaczej wykazali Thavamani i wsp. według których płeć żeńska predysponowała do PRES ($p<0,001$) [33]. Ograniczeniem tej obserwacji jest charakter pracy. Dotyczyła ona dzieci z PRES zgłoszonych do bazy danych wszystkich hospitalizacji pediatrycznych w USA w 2016 roku („Kids' Inpatient Database"). Pomimo wysokiej liczebności, grupa była heterogenna. Z 825 dzieci: 400 było leczonych z powodu choroby nerek, 270 z powodu nadciśnienia tętniczego, 94 z powodu niedokrwistości,

a jedynie 39 było po HSCT, a 15 z nowotworem złośliwym. Biorąc pod uwagę dostępne dane, z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że płeć nie ma wpływu na PRES u dzieci leczonych przeciwnowotworowo lub będących po HSCT. Wniosek braku wpływu płci na ryzyko PRES potwierdza także Cordelli i wsp. [5], który badał dzieci leczone zarówno z powodu nowotworów (65,8%), jak również z powodu chorób nienowotworowych (34,2%).

W naszej pracy wśród chorób dominowały nowotwory krwiotwórcze: ostra białaczka limfoblastyczna (n=92) i chłoniaki nieziarnicze (n=16). Guzy lite stanowiły 5% zachorowań (n=6). Ten wniosek potwierdzają inne publikacje. W pracy Cordelii i wsp. wśród 73 dzieci z nowotworem złośliwym, tylko u 7 stwierdzono guz lity, w porównaniu do 58 z białaczką i 5 z chłoniakiem [5]. Także w pracy Zama i wsp. 72,3% pacjentów stanowiły dzieci z ostrą białaczką lub chłoniakiem [7]. Prace Anastasopoulou i wsp. oraz Banerjee i wsp. dotyczyły wyłącznie dzieci z ALL [2,3]. Przytoczone argumenty pozwalają wnioskować, że w pewnych typach nowotworów PRES występuje częściej. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej za kontrargument może służyć epidemiologia nowotworów u dzieci i stwierdzenie, iż PRES występuje najczęściej w ALL, gdyż ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem u dzieci [127]. Jednakże nie tłumaczy to rzadszego, niż wynikałoby z tych samych danych, występowania PRES w guzach litych, zwłaszcza w guzach mózgu oraz w ostrej białaczce szpikowej. Także Gaziev i wsp. wykazali, że typ choroby ma wpływ na wystąpienie PRES w przypadku dzieci będących po HSCT z powodu hemoglobinopatii; występował on częściej u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową (22%) niż z talasemią (8%) [20].

W naszej pracy wśród dzieci z ALL nie stwierdzono wpływu immunofenotypu oraz zajęcia OUN na rozwój PRES. Prace Anastasopoulou i wsp. oraz Banerjee i wsp. wykazały, że czynnikiem ryzyka PRES w ALL jest fenotyp T-ALL i zajęcie OUN przy diagnozie [2,3]. Zama i wsp. nie potwierdza wpływu tych parametrów na wystąpienie PRES [7]. Należy prowadzić dalsze badania w tym kierunku, także w formie przeglądów systematycznych i metanaliz.

Istnieje wiele doniesień naukowych na temat wpływu poszczególnych leków na rozwój PRES. W naszej pracy zdecydowana większość dzieci leczonych przeciwnowotworowo otrzymała winkrystynę przed PRES, a w przypadku dzieci będących po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych fludarabinę; u 64,2% dzieci stosowano leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni poprzedzających PRES, z czego u 62,3% azole. Banerjee i wsp. również sugerują potencjalny związek częstszych dawek winkrystyny ze zwiększonym ryzykiem PRES [3].

Autorzy podkreślają, że stosowanie w profilaktyce przeciwgrzybiczej azoli równocześnie z winkrystyną może mieć wpływ na PRES – w ich grupie 27,6% dzieci otrzymywało itrakonazol w czasie chemioterapii indukującej remisję. Inne dane uzyskali Sommers i wsp., którzy zaobserwowali istotnie częstsze używanie etopozydu w grupie PRES (6,43%) w porównaniu do dzieci bez PRES (2,8%). Autorzy ci nie potwierdzili różnicy pomiędzy grupami w zakresie stosowania: busulfanu, winkrystyny, metotreksatu, cyklofosfamidu, fludarabiny, ATG, TBI, tiotepy, melphalanu, steroidów, asparaginazy, daunorubicyny, doksorubicyny, 6-merkaptopuryny, ARA-C, TKI, dokanałowej chemioterapii [6]. Gaziev i wsp. łączą wystąpienie PRES po HSCT z przyjmowaniem inhibitorów kalcyneuryny, argumentując, że z 31 dzieci, które rozwinęły PRES, 27 otrzymywało CsA, a 4 takrolimus [20]. Ten sam zespół autorów nie potwierdził związku fludarabiny z wystąpieniem PRES. Ustalenie roli poszczególnych leków w patogenezie PRES jest bardzo ważne, gdyż może przyczynić się do ich zmiany na inne, mniej toksyczne, co w konsekwencji może wpłynąć na redukcję epizodów PRES. Uzyskane dotychczas wyniki nie przesądzają, które leki należałoby wyeliminować, raczej wskazują kierunki do dalszych prac w tym kierunku.

W naszej pracy istotnie częściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze i padaczkę przed chorobą nowotworową. Prace części autorów nie potwierdzają tych wniosków: w publikacji Banerjee i wsp. żaden z pacjentów nie miał rozpoznanej padaczki przed epizodem PRES [3], a w pracy Gaziev i wsp. żaden z pacjentów nie miał nadciśnienia tętniczego przed PRES [20]. Niemniej jednak Fugate i wsp. stwierdzili, że u dorosłych PRES występuje częściej u pacjentów z nieprawidłowo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [1]. W pracy Sommers i wsp. pacjenci z rozpoznanym nadciśnieniem lub otrzymujący przewlekle leki hipotensyjne byli wykluczeni z badania [6].

W uzyskanych wynikach nie potwierdziliśmy wpływu wcześniactwa na PRES; taki sam wniosek został zawarty w publikacji Sommers i wsp. [6]

Aktualnie brakuje przekonujących dowodów na wpływ określonych schorzeń rozpoznanych przed chorobą nowotworową na ryzyko PRES. Warto prowadzić dalsze badania epidemiologiczne, na dużych grupach pacjentów w celu minimalizacji ryzyka błędu.

Nasza praca nie wykazała wpływu ostrej ani przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi na ryzyko PRES. W pracy Gaziev i wsp. uznano ostry GvHD za czynnik ryzyka PRES argumentując, że w czasie PRES 52% dzieci miało rozpoznane aGvHD w stopniu II-IV [20]. Należy podkreślić, że praca Gazieva i wsp. nie dotyczyła dzieci poddanych

przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z powodu nowotworu złośliwego. Inni autorzy nie wskazują aGvHD jako czynnika ryzyka PRES po HSCT [7].

Większość badań wykazała, że starszy wiek dziecka może być czynnikiem rozwoju PRES. W naszym badaniu pacjenci z PRES byli starsi niż pacjenci w grupie kontrolnej; 8,0 lat vs. 6,9 lat ($p = 0,019$), OR 1,06/rok. Podobne wyniki uzyskali Anastasopoulou i wsp. - mediana wieku u dzieci z PRES była istotnie wyższa niż u dzieci bez PRES (8,5 vs. 4,4 lat), OR 1,1/rok [2]. Także Thavamani i wsp. wykazali związek PRES z wiekiem (OR 1,02; $p<0,001$), co oznacza, że ryzyko rozwoju PRES wzrastało o 2%/rok życia dziecka; PRES był istotnie częstszy w grupie powyżej 13 lat [33]. W pracy Gaziev i wsp. grupa dzieci z anemią sierpowatokrwinkową, w której PRES występował częściej, była starsza od grupy dzieci z talasemią [20]. Inne wyniki uzyskali Sommers i wsp., którzy nie stwierdzili różnic wieku w grupie dzieci z PRES i bez PRES, jednak liczebność grupy z PRES była mała, stanowiło ją 14 pacjentów [6].

W naszej pracy, w przypadku zachorowania „de novo", czas od wystąpienia nowotworu do PRES wyniósł: w ALL 1,48 miesiąca, a w pozostałych nowotworach 1,63 miesiąca. Okres ten odpowiada najczęściej intensywnej chemioterapii indukującej remisję. Podobne wyniki uzyskali Anastasopoulou i wsp.: ponad połowa dzieci (28/52) miała rozpoznany PRES w początkowym okresie leczenia, a tylko 1 pacjent miał PRES powyżej 1 roku od diagnozy [2]. Znajduje to także potwierdzenie w publikacji Banerjee i wsp., gdzie 28/29 dzieci miało rozpoznany PRES podczas indukcji remisji ALL [3]. W uzyskanych przez nas wynikach, mediana czasu od wykonania HSCT do PRES wyniosła 53 dni; 20% dzieci rozwinęło PRES w ciągu pierwszych 30 dni, a 60% w ciągu pierwszych 100 dni od transplantacji. Podobne wnioski w swojej pracy zawarli Gaziev i wsp., u których mediana czasu od przeszczepienia komórek krwiotwórczych do PRES wyniosła 49 dni; 30/31 tych pacjentów miało 1 procedurę HSCT; 11 pacjentów (34,5%) rozwinęło PRES w ciągu pierwszych 30 dni, a 25 pacjentów (80,6%) w ciągu pierwszych 100 dni od transplantacji [20]. PRES najczęściej występuje w początkowym okresie chemioterapii lub we wczesnym okresie poprzeszczepowym, jednak należy pamiętać, że może wystąpić w każdym momencie leczenia, a nawet po jego zakończeniu.

Drgawki z towarzyszącymi zaburzeniami przytomności należały do głównych objawów PRES w naszym badaniu; drgawki stwierdzono u 80% dzieci, z czego u połowy były to drgawki uogólnione, u 11,7% drgawki częściowe, a u 7,5% częściowe z wtórnym uogólnieniem; stan padaczkowy dotyczył 21,7% dzieci. Wynik ten znajduje potwierdzenie również w pracach innych autorów. W publikacji Anastasopoulou i wsp. drgawki były najczęstszym objawem

klinicznym i dotyczyły 82,7% dzieci, z czego u połowy były to drgawki uogólnione, u 19,2% częściowe, a u 13,5% częściowe z wtórnym uogólnieniem [2]. Również w grupie opisanej przez Cordelli i wsp. drgawki były głównym objawem; obserwowano je u 95% dzieci, a u 52% doprowadziły do stanu padaczkowego [5]. W pracy Sommers i wsp. drgawki dotyczył 80% dzieci [6]; u Gaziev i wsp. natomiast niemal wszystkich pacjentów (97%), ale tylko u 10% doprowadziły do stanu padaczkowego [20].

Kolejnym bardzo ważnym objawem PRES jest nadciśnienie tętnicze; w naszej grupie dotyczyło 74,2% dzieci. W pracach Gaziev i wsp., Sommers i wsp. oraz Banerjee i wsp. wszyscy pacjenci z PRES mieli nadciśnienie tętnicze [3,6,20]. Bardzo wysoki procent pacjentów z nadciśnieniem wykazali także Anastasopoulou i wsp. (78,8%) [2], Zama i wsp. (84%) [7] oraz Hun i wsp. w ramach przeglądu systematycznego (85%) [109]. Wyniki pokazują, że w większości przypadków, PRES przebiega z nadciśnieniem tętniczym, ale prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi nie wykluczają rozpoznania PRES.

Należy zwrócić uwagę, że u dzieci z PRES objawy ze strony przewodu pokarmowego występują częściej niż u osób dorosłych. W naszej pracy bóle brzucha w obrazie PRES występowały u 45% dzieci, wymioty u 19,2% pacjentów, a zaparcie stolca u 14,2%. W pracy Anastasopoulou i wsp. bóle brzucha dotyczyły 53,8% dzieci, zaparcie stolca 51,9% pacjentów, a nudności 20% [2]. W publikacji Banerjee i wsp. ból brzucha dotyczył 72% dzieci, a zaparcie stolca 79% dzieci [3]. U dorosłych takie objawy stwierdza się głównie w opisach przypadków [35,118]; ze względu na ich rzadkość nie są ujmowane w przeglądach systematycznych [1]. Różnica pomiędzy dziećmi i dorosłymi może wynikać z trudności w precyzyjnej lokalizacji bodźca bólowego, zwłaszcza u małych dzieci oraz związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zaparciem stolca, a bólem brzucha. Dzieci z ALL w trakcie indukcji remisji wielokrotnie otrzymują winkrystynę, która sprzyja zaparciom.

Bóle głowy i zaburzenia widzenia występują, według większości badaczy, rzadziej niż powyższe objawy. Istnieją jednak zauważalne różnice pomiędzy autorami dotyczącymi częstość ich występowania w PRES. W naszej grupie bóle głowy w obrazie PRES wystąpiły u 26,7% dzieci, a zaburzenia widzenia u 28,3% pacjentów. W publikacji Gaziev i wsp. zaburzenia widzenia dotyczyły 38,7% dzieci, a bóle głowy zgłaszane były przez 90% badanych [20]. Podobny odsetek zaburzeń widzenia, ale wyraźnie niższy bólów głowy odnotowała Sommers i wsp. [6] i Anastasopoulou i wsp. [2]. Autorzy ci wykazali zaburzenia widzenia odpowiednio u

30% i 33,3% dzieci, a bóle głowy u 40% i 29,4% pacjentów. Najrzadziej objawy te obserwował Cordelii i wsp. - zaburzenia widzenia u 12,6% dzieci, a bóle głowy u 6,3% pacjentów [5].

W naszej grupie do głównych laboratoryjnych odchyleń występujących w obrazie PRES należały zaburzenia jonowe (75%), najczęściej była to hiponatremia (49,2%), w dalszej kolejności hipokaliemia (37,5%), hipokalcemia (30%) i hipomagnezemia (12,5%). Związek PRES z zaburzeniami jonowymi u dzieci PHO/HSCT potwierdzają także obserwacje Anastasopoulou i wsp., którzy stwierdzili hiponatremię u 70,5% dzieci z PRES, hipokalcemię u 41,9%, a zaburzenia stężenia magnezu u 25,6% grupy [2]. Także u Banerjee i wsp. obserwowała obniżone stężenie sodu w przebiegu PRES u 79,3% dzieci, a hipomagnezemię u 6,9% dzieci [3]. W pracy Sommers i wsp. zakres stężenia sodu wyniósł w dniu PRES 136-144 mmol/l, co oznacza, że żaden pacjent nie miał hiponatremii [6]. Różnica w wynikach może wynikać, że w pracy Sommers i wsp. grupa dzieci z PRES jest nieliczna, inny jest rozkład chorób nowotworowych, badanie stężenia elektrolitów jest zawężone do dnia PRES i dni następnych, z pominięciem okresu prodromalnego.

U 51,7% dzieci stwierdziliśmy podwyższone stężenie CRP w dniu PRES, co pokrywa się z doniesieniami Anastasopoulou i wsp., którzy stwierdzili, że odsetek pacjentów z infekcją podczas PRES wynosił 44,9% [2].

Nie potwierdzono wpływu głębokiej cytopenii na PRES; w naszej grupie mediana stężenia hemoglobiny w dniu PRES wyniosła 10 g/dl, liczby płytek krwi 90 tys/mm^3, a liczby krwinek białych 1,6 tys/mm^3. U Sommers i wsp. te wyniki były porównywalne i wynosiły odpowiednio: Hgb 10,2 g/dl, PLT 75 tys/mm^3, WBC 3,8 tys/mm^3 [6].

Najczęściej stosowanym lekami w terapii PRES są leki przeciwdrgawkowe, hipotensyjne i przeciwobrzękowe. Dobór konkretnych preparatów jest zależny od doświadczenia i preferencji danego ośrodka oraz dostępności leku. W naszej grupie najczęściej stosowanym lekiem przeciwdrgawkowym był diazepam (69,2%), a hipotensyjnym amlodypina (41,7%); mannitol stosowano u 39,2% dzieci. W badaniu Anastasopoulou i wsp. leczenia przeciwdrgawkowego wymagało 75,0% dzieci; najczęściej stosowano benzodiazepiny [2]. Leczenie hipotensyjne prowadzono u 67,3% pacjentów [2]. Także w pracy Zama i wsp. [7] oraz przeglądzie systematycznym opublikowanym przez Hun i wsp. [109] lekami pierwszego wyboru przy leczeniu napadu drgawkowego były benzodiazepiny (odpowiednio 72,3% i 54,9% dzieci). Sommers i wsp. dokładnie scharakteryzowali leczenie hipotensyjne w 14-osobowej grupie dzieci z PRES: ciągły wlew dożylny stosowano u 57% dzieci, a bolusy leków dożylnych u 86%;

doustnych leków przeciwnadciśnieniowych wymagało 86% pacjentów, w tym u 79% zastosowano bloker kanału wapniowego [6].

PRES zwiększa częstość hospitalizacji w OIT; w naszej pracy 50% dzieci z grupy badanej wymagało leczenia w oddziale intensywnej terapii, w porównaniu do 29,6% pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,001$). U 35,8% dzieci z PRES pobyt na OIT był bezpośrednio spowodowany objawami PRES, najczęściej stanem padaczkowym. W pracy Sommers i wsp. pobytu w OIT wymagało 79% dzieci z PRES, a konieczność czasowego przerwania chemioterapii zaistniała u 36% dzieci [6]; u Anastasopoulou i wsp. odsetek przyjęć na OIT z powodu PRES wyniósł 64,7% [2]. W publikacji Cordelli i wsp. 42,3% pacjentów wymagało przyjęcia na OIT, a najczęstszą przyczyną był stan padaczkowy [5].

PRES, wbrew nazwie, nie zawsze jest odwracalny; stanowi czynnik ryzyka rozwoju padaczki, deficytów neurologicznych i przetrwałego nadciśnienia tętniczego. W naszej pracy padaczkę po PRES rozwinęło 20,8% dzieci, a przetrwałe nadciśnienie tętnicze 22,5% pacjentów. W publikacji Cordelli i wsp. u 6,3% badanych została rozpoznana padaczka po PRES, a u 1,8% deficyty neurologiczne [5]. Anastasopoulou i wsp. potwierdzili, że u 13,5% dzieci po PRES rozpoznano padaczkę; u takiego samego odsetka wystąpiły deficyt neurologiczne [2].

W naszej pracy wystąpienie PRES było czynnikiem ryzyka zgonu; odsetek zgonów wyniósł w grupie badanej 20,8%, a w grupie kontrolnej 6,6% ($p<0,001$). Analizując wyłącznie pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych OS i DFS był niższy u pacjentów z PRES. Wpływ na to mogła mieć choroba będąca podstawą kwalifikacji do przeszczepu (większy stosunek AML\ALL w grupie PRES vs. non-PRES); nie potwierdziliśmy wpływu typu dawcy na rokowanie. Liczebność naszej grupy z PRES po HSCT jest zbyt mała, żeby formułować ostateczne wnioski, ale uzyskane wyniki zachęcają do dalszych badań w tym kierunku. W pracy Sommers i wsp. odsetek zgonów pacjentów z PRES wyniósł 29% [6], a w publikacji Cordelli i wsp. zmarło 33,3% pacjentów, w tym 1 pacjent bezpośrednio z powodu PRES [5]. Także u Thavamani i wsp. odsetek śmiertelności wyniósł w grupie PRES 3,2%, w porównaniu do 0,4% w grupie non-PRES ($p <0,001$) [33]. Gaziev i wsp. wykazali, że w całej grupie dzieci po HSCT z powodu hemoglobinopatii, OS u pacjentów z PRES był niższy niż u chorych bez PRES (77% vs. 90%; $p = 0,02$). Bardziej szczegółowa analiza pozwoliła stwierdzić, że w podgrupie z dawcą MSD, OS i DFS u dzieci z talasemią był zbliżony wśród dzieci PRES vs. non-PRES (82% i 73% vs. 92% i 88%), w przeciwieństwie do dzieci z SCD, gdzie OS i DFS były niższe w grupie z PRES vs. non-PRES (67% i 67% vs. 94% i 94%; $p = 0,08$). Tym samym Gaziev i wsp.

udowodnili, że typ choroby i rodzaj dawcy mogą mieć wpływ na rokowanie w PRES [20]. Anastasopoulou i wsp. odmiennie niż inni badacze wykazali, że pomimo znacznego odsetka dzieci z PRES wymagających hospitalizacji w OIT (64,7%), śmiertelność wyniosła 3,8%, a zgony nie było bezpośrednio związane z PRES [2]. Wynik jest zbliżony do podawanego przez Fugate i wsp. [1] dla pacjentów dorosłych z różnorodnymi jednostkami chorobowymi (zgony 3-6%). Jednak najbardziej zbliżona do pracy Anastasopoulou i wsp., publikacja Banerjee i wsp. [3], która także dotyczyła wyłącznie dzieci z ALL, ze zbliżonego obszaru geograficznego (NOPHO), ale leczonych w innym czasie, wykazała że PRES zmniejsza OS (p = 0,040) i EFS (p = 0,001). Wartym odnotowania jest fakt, że prace były wykonane przy użyciu zbliżonej metodologii, zostały opublikowane w podobnym czasie, a Banerjee jest także jedną ze współautorek pracy Anastasopoulou i wsp. [2,3].

Istnieją dwie najbardziej prawdopodobne przyczyny różnic w przeżywalności po PRES w pracy Anastasopoulou i wsp. oraz Banerjee i wsp., a także innych badaczy zajmujących się dziećmi PHO/HSCT. Pierwszym jest mała liczebność grupy badanej, pomimo wielośrodkowego charakteru prac, co zwiększa ryzyko błędu (risk of bias). Drugim jest kryterium czasowe i sposób prezentacji wyniku. Banerjee i wsp. przedstawili dzieci leczone w Finlandii w latach 1992-2008, a sama publikacja ukazała się w 2017 roku w Journal of Pediatric Hematology/Oncology (JPHO), przedstawiając 5-letnie OS i EFS [3]. Publikacja Anastasopoulou i wsp. dotyczy dzieci leczonych w ramach grupy nordyckiej (NOPHO) w latach 2008-2015 i ukazała się w roku 2018 w Pediatric Blood&Cancer. Z racji zbyt krótkiego czasu obserwacji nie zawiera odsetka przeżyć 5-letnich, tylko posługuje się odsetkiem przeżyć na dzień ostatniej obserwacji („at the last follow-up") [2]. W przeglądzie systematycznym opublikowanym przez Hun i wsp. do którego włączono 418 dzieci z chorobami onkologicznymi, hematologicznymi i po HSCT śmiertelność wyniosła 21%, co pokrywa się z większością prac oryginalnych dotyczących grupy dzieci PHO/HSCT [109]. Według większości opracowań PRES istotnie zwiększa śmiertelność wśród dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. W większości przypadków nie są to zgony bezpośrednio związane z PRES, ale z progresją choroby lub toksycznością leczenia. Jednym z prawdopodobnych patomechanizmów może być znacznie większa liczba hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii, które zwiększają ryzyko powikłań, w tym zakażeń. Kolejnym jest konieczność przerwania terapii choroby zasadniczej ze względu na ciężki stan ogólny, co może zwiększać ryzyko wznowy, rokującej gorzej niż zachorowanie „de novo".

Do mocnych stron naszej pracy należy liczebność grupy badanej. Jest to największa grupa dzieci z PRES leczonych przeciwnowotworowo lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych spośród dotychczas opublikowanych prac oryginalnych. Kolejnym atutem jest jej wieloośrodkowy charakter. Zaletą jest także znaczna ilość zebranych danych, które pozwoliły wyciągnąć statystycznie istotne wnioski na temat różnic międzygrupowych. Udało się także dokładnie scharakteryzować pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. Uzyskane wyniki to ważny element w dyskusji dotyczącej PRES. Nowym podejściem jest położenie szczególnego nacisku na okres bezpośrednio poprzedzający PRES, a także szczegółowy przebieg kliniczny samego zespołu i podjęte interwencje terapeutyczne. Ograniczeniem pracy jest jej retrospektywny charakter i subiektywny dobór pacjentów do grupy kontrolnej.

Podsumowując, do dzisiaj nie istnieją uniwersalne kryteria diagnostyczne PRES, być może dlatego, że rozpoznanie zespołu, zwłaszcza pełnoobjawowego, nie nastręcza wielu trudności. Pamiętać należy jednak, że spektrum objawów klinicznych jest szerokie i zdarzają się przebiegi PRES tylko z 1 objawem [1]. Ostateczna diagnoza, także w wątpliwych przypadkach, stawiana jest na podstawie rezonansu magnetycznego mózgowia. MRI decydujące o rozpoznaniu powinno być ocenione przez radiologa mającego doświadczenie w ocenie PRES. W naszej grupie badanej obserwowano pojedyncze sytuacje, w których przy typowym obrazie radiologicznym PRES, opis badania nie wskazywał na niego i wymagał późniejszej weryfikacji. Propozycję kryteriów diagnostycznych przedstawiono w **Tabeli 24.**

Tabela 24. Propozycja kryteriów diagnostycznych PRES

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE PRES
KRYTERIUM KLINICZNE (PRZYNAJMNIEJ JEDNO)
Drgawki lub zaburzenia przytomności
Ciśnienie tętnicze powyżej 95 centyla normy dla pacjenta
Apatia/zmęczenie
Bóle głowy
Bóle brzucha
Zaburzenia widzenia
KRYTERIUM RADIOLOGICZNE (OBOWIĄZKOWE)
Charakterystyczne zmiany w badaniu MRI odpowiadające jednemu z trzech wzorców PRES stwierdzone przez radiologa mającego doświadczenie w ocenie PRES [1,113]

Wiedzę na temat PRES warto definiować, systematyzować i ujednolicać. Ułatwi to powstawanie dużych i przekonujących przeglądów systematycznych, a przede wszystkim badań prospektywnych. Proponowane kierunki dalszych badań nad PRES przedstawia **Rycina 24.**



Rycina 24. Proponowane kierunki dalszych badań nad PRES

W przypadku badań retrospektywnych warto skupić się na istnieniu interakcji pomiędzy obrazem radiologicznym a przebiegiem klinicznym PRES w grupie dzieci PHO/HSCT. Kolejnym pomysłem jest badanie z udziałem dzieci z ALL, w której PRES występuje najczęściej; skupienie się na dzieciach tylko z jednym typem nowotworu, leczonych według tego samego protokołu zminimalizuje ryzyko błędu. Grupę kontrolną stanowić mogą w tej sytuacji wszystkie dzieci leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej tym samym schematem, u których nie wystąpił PRES; pozwoli to wyeliminować element subiektywizmu w doborze grupy kontrolnej, co jest ograniczeniem naszego badania. Po zakończeniu tych projektów warto wykonać uaktualniony przegląd systematyczny na temat przebiegu PRES u dzieci PHO/HSCT, co ma szanse rozstrzygnąć rozbieżności, które pojawiają się pomiędzy pracami oryginalnymi, dotyczących mniejszych grup.

Badaniami, które istotnie mogą wpłynąć, nie tylko na poszerzanie wiedzy na temat PRES, ale także na jego przebieg naturalny są badania prospektywne. W mojej opinii, znacznie istotniejsze niż powstanie szeroko akceptowanych kryteriów diagnostycznych jest jak najszybsze rozpoznanie PRES. Szczególny nacisk należy położyć na diagnozę przed wystąpieniem drgawek, gdyż to one doprowadzają do stanu padaczkowego, stanowiącego najczęstszą przyczynę przyjęcia pacjenta z PRES na OIT. Pierwszym krokiem w badaniach prospektywnych mogłoby być zatem stworzenie i poddanie ocenie indeksu lub kilku indeksów przewidywania PRES. Propozycję indeksu predykcyjnego PRES przedstawia **Tabela 25.**

W naszej propozycji znalazły się objawy, które wystąpiły u przeważającej większości pacjentów w grupie badanej. Za dodatni wynik należałoby uznać 2 z 3 zawartych w nim warunków. W grupie badanej dodatni indeks wystąpił u 109/120 pacjentów (90,8%).

Tabela 25. Propozycja indeksu predykcyjnego PRES

INDEKS PREDYKCYJNY PRES (MUSZĄ BYĆ SPEŁNIONE 2 Z 3 WARUNKÓW)	
WARUNEK	**% PACJENTÓW GRUPY BADANEJ**
Ciśnienie tętnicze powyżej 95 centyla dla wieku	80%
Bóle brzucha LUB bóle głowy LUB apatia/zmęczenie LUB zaburzenia widzenia	89,1%
Zaburzenia jonowe	75%

Kolejnym krokiem badawczym powinny być badania interwencyjne dotyczące poszukiwania sposobów zapobiegania PRES lub zapewnienia jak najłagodniejszego przebiegu schorzenia i zoptymalizowania terapii. Pozwoli to na stworzenie rekomendacji i standardów diagnostyczno-leczniczych opartych na EBM.

6. WNIOSKI

1. PRES jest istotnym powikłaniem leczenia onkologicznego i transplantacyjnego u dzieci. Występuje najczęściej w początkowym okresie chemioterapii lub we wczesnym okresie poprzeszczepowym; większość pacjentów stanowiły dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną.

2. Drgawki i nadciśnienie tętnicze należały do najczęstszych objawów PRES; zaburzenia jonowe poprzedzały PRES u 75% pacjentów. Najczęściej stosowanym lekiem przeciwdrgawkowym był diazepam, a hipotensyjnym amlodypina.

3. Padaczka i przetrwałe nadciśnienie tętnicze to najczęstsze powikłania PRES.

4. Hospitalizacja w oddziale intensywnej terapii była istotnie częstsza w grupie badanej; główną przyczyną przyjęcia dziecka z PRES na OIT był stan padaczkowy.

5. Wystąpienie PRES było niekorzystnym czynnikiem pogarszającym przeżycie. Odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) i 5-letniego przeżycia wolnego od wznowy (DFS) był istotnie niższy w grupie badanej.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol. Sep 2015;14(9):914-925. doi:10.1016/s1474-4422(15)00111-8

2. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. Pediatr Blood Cancer. May 2019;66(5):e27594. doi:10.1002/pbc.27594

3. Banerjee JS, Heyman M, Palomäki M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Risk Factors and Impact on the Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Nordic Protocols. J Pediatr Hematol Oncol. Jan 2018;40(1):e13-e18. doi:10.1097/mph.0000000000001009

4. Danhofer P, Tomečková M, Černá D, et al. Prognostic factors and seizure outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in children with hematological malignancies and bone marrow failure: A retrospective monocentric study. Seizure. Nov 2019;72:1-10. doi:10.1016/j.seizure.2019.08.007

5. Cordelli DM, Marra C, Ciampoli L, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in infants and young children. Eur J Paediatr Neurol. Jan 2021;30:128-133. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.009

6. Sommers KR, Skiles J, Leland B, et al.. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Incidence and Clinical Characteristics in Children With Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. Mar 1 2022;44(2):54-59. doi:10.1097/mph.0000000000002153

7. Zama D, Gasperini P, Berger M, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centres: The challenge of posterior reversible encephalopathy syndrome. Eur J Haematol. Jan 2018;100(1):75-82. doi:10.1111/ejh.12984

8. Yamamoto H, Natsume J, Kidokoro H, et al. Clinical and neuroimaging findings in children with posterior reversible encephalopathy syndrome. Eur J Paediatr Neurol. Nov 2015;19(6):672-8. doi:10.1016/j.ejpn.2015.07.005

9. Tambasco N, Mastrodicasa E, Salvatori C, et al. Prognostic factors in children with PRES and hematologic diseases. Acta Neurol Scand. Dec 2016;134(6):474-483. doi:10.1111/ane.12570

10. Ramanathan S, Subramani V, Kembhavi S, et al. Clinical features, predictors and outcome of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in children with hematolymphoid malignancies. Childs Nerv Syst. Sep 2022;38(9):1689-1698. doi:10.1007/s00381-022-05557-w

11. Ghali MGZ, Davanzo J, Leo M, et. al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Leuk Lymphoma. Oct 2019;60(10):2365-2372. doi:10.1080/10428194.2019.1594210

12.Siegal D, Keller A, Xu W, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. Biol Blood Marrow Transplant. Nov 2007;13(11):1369-79. doi:10.1016/j.bbmt.2007.07.013

13. Aureli V, Giammattei L, Maduri R, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) due to neuroblastoma in a child presenting with acute hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2018:15-17. vol. 1.

14. Baloda R, Sharma S, Anand R, et al. Neurologic Complications in Patients With Lymphoreticular Malignancy: A Descriptive Cohort Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. Oct 1 2023;45(7):e885-e891. doi:10.1097/mph.0000000000002722

15. Bilir Ö A, Dikme G, Malbora B, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Childhood Hematological/Oncological Diseases: Multicenter Results. *J Pediatr Hematol Oncol*. May 1 2021;43(4):e462-e465. doi:10.1097/mph.0000000000001965

16. Khan RB, Sadighi ZS, Zabrowski J, et al. Imaging Patterns and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Childhood Cancer Treatment. *Pediatr Blood Cancer*. Mar 2016;63(3):523-6. doi:10.1002/pbc.25790

17. Sarbay H, Demir Ü F, Yılmaz G, et al. Ifosfamide induced encephalopathy in a child with osteosarcoma. *J Oncol Pharm Pract*. Jul 2021;27(5):1302-1306. doi:10.1177/1078155220963545

18. Scheuermann A, Harker-Murray P, Pommert L. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in the Setting of Asparaginase-associated Pancreatitis in 2 Pediatric Patients With Acute Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2022 Apr 1;44(3):e709-e712. doi: 10.1097/MPH.0000000000002367. PMID: 34966101.

19. Lin W, Xie J, Zhang J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction chemotherapy: a single-center retrospective study. Minerva Pediatr (Torino). Dec 2023;75(6):808-816. doi:10.23736/s2724-5276.19.05675-5

20. Gaziev J, Marziali S, Paciaroni K, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Hemoglobinopathies. Biol Blood Marrow Transplant. Sep 2017;23(9):1531-1540. doi:10.1016/j.bbmt.2017.05.033

21. Behfar M, Babaei M, Radmard AR, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Fanconi Anemia, a Prospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. Dec 2020;26(12):e316-e321. doi:10.1016/j.bbmt.2020.08.021

22. Heo S, Cho HJ, Jeon IS. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with myelodysplastic syndrome following allogenic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*. Feb 2010;27(1):59-64. doi:10.3109/08880010903420661

23. Jafari L, Behfar M, Tabatabaie S, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Beta Major Thalassemia: The Association between the PRES Occurrence and Class of Beta Major Thalassemia. *Clin Transplant*. Jan 2024;38(1):e15164. doi:10.1111/ctr.15164

24. Bhunia N, Abu-Arja R, Bajwa RPS, et al. Successful treatment with eculizumab for posterior reversible encephalopathy syndrome due to underlying transplant-associated thrombotic microangiopathy in patients transplanted for sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. Oct 2019;66(10):e27912. doi:10.1002/pbc.27912

25. Geevasinga N, Cole C, Herkes GK, et al. Sickle cell disease and posterior reversible leukoencephalopathy. *J Clin Neurosci*. Aug 2014;21(8):1329-32. doi:10.1016/j.jocn.2013.10.028

26. Kolovou V, Zampakis P, Ginopoulou A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after blood transfusion in a pediatric patient with sickle cell disease. *Pediatr Neurol*. Sep 2013;49(3):213-7. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.04.024

27. Li XY, Huang K, Zhou DH, et al. Severe hypertension is an independent risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome post-hematopoietic cell transplantation in children with thalassemia major. *Clin Transplant*. Jan 2019;33(1):e13459. doi:10.1111/ctr.13459

28. Nair A, Testai FD. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome in a sickle cell patient. *J Natl Med Assoc*. Feb 2011;103(2):170-2. doi:10.1016/s0027-9684(15)30267-4

29. Navarro CE, Rodríguez PJ, Espitia OM. Fludarabine-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Pediatric Patient With β-Thalassemia: Case Report and Literature Review. *Clin Neuropharmacol*. Nov/Dec 2018;41(6):224-229. doi:10.1097/wnf.0000000000000309

30. Picchi E, Di Giuliano F, Marziali S, et al. Radiological findings of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in transplanted children previous affected by hemoglobinopathy: A neuroimaging retrospective analysis. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:144-151. doi:10.1016/j.ejro.2019.03.001

31. Solh Z, Taccone MS, Marin S, et al. Neurological PRESentations in Sickle Cell Patients Are Not Always Stroke: A Review of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. Jun 2016;63(6):983-9. doi:10.1002/pbc.25932

32. Vargas A, Testai FD. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in adult sickle-cell patients: Case series and literature review. *J Clin Neurosci*. Dec 2019;70:249-250. doi:10.1016/j.jocn.2019.08.070

33. Thavamani A, Umapathi KK, Puliyel M, et al. Epidemiology, Comorbidities, and Outcomes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children in the United States. Pediatr Neurol. Feb 2020;103:21-26. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2019.07.007

34. Hassan SMA. Tacrolimus-Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Renal Transplant Recipient in Early Posttransplant Period: Case Report. Exp Clin Transplant. Jan 2024;22(Suppl 1):336-337. doi:10.6002/ect.MESOT2023.P3

35. Muco E, Hasa A, Rroji A, et. al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. Case Rep Infect Dis. 2020;2020:1017689. doi:10.1155/2020/1017689

36. Aatif T, El Farouki MR, Benyahia M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a hypertensive patient with renal failure. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. Mar 2016;27(2):411-4. doi:10.4103/1319-2442.178586

37. Chiang WF, Chen PT, Chen YL, et al. Atypical posterior reversible encephalopathy syndrome in a noncompliant hemodialysis patient: Case report and literature review. *Hemodial Int*. Oct 2019;23(4):E100-e103. doi:10.1111/hdi.12735

38. El Hage S, Akiki D, Khalife L et al. Rapid clinical recovery of posterior reversible encephalopathy syndrome in two cases of IgA nephropathy disease and nephrotic syndrome type 9 post-renal transplant. *Transpl Immunol*. Oct 2021;68:101450. doi:10.1016/j.trim.2021.101450

39. Funken D, Götz F, Bültmann E, et al. Focal Seizures and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as Presenting Signs of IgA Vasculitis/Henoch-Schoenlein Purpura-An Educative Case and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021;12:759386. doi:10.3389/fneur.2021.759386

40. Gavrilovici C, Miron I, Voroneanu L, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney disease. *Int Urol Nephrol*. Oct 2017;49(10):1793-1800. doi:10.1007/s11255-017-1684-x

41. Gera DN, Patil SB, Iyer A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney disease. *Indian J Nephrol*. Jan 2014;24(1):28-34. doi:10.4103/0971-4065.125053

42. Ghaffari-Rafi A, Netzel AC, Prat M, Miles DT. Cerebellar Parieto-occipital Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Cerebral Metamorphopsia Associated with Asymptomatic Atrial Septum Vegetation and Renal Disease: Case Report. *Am J Case Rep*. Jun 9 2020;21:e923441. doi:10.12659/ajcr.923441

43. Han C, Cui X, Tan Z, et al. Antiglomerular basement membrane antibody type rapidly progressive glomerulonephritis with seizures: Two cases and literature review. *Immun Inflamm Dis*. Nov 2023;11(11):e1074. doi:10.1002/iid3.1074

44. Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol*. Mar 2012;27(3):375-84. doi:10.1007/s00467-011-1873-2

45. Kurukumbi M, Castellanos MI, Crawford AK, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Patient with Newly Diagnosed HIV Infection and End Stage Renal Disease. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:473618. doi:10.1155/2013/473618

46. Popa IL, Bălgrădean M, Costin M, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Pediatric Patient with End-Stage Renal Disease. *Children (Basel)*. 2023. vol. 4.

47. Shah SM, South AM. Association of kidney function with posterior reversible encephalopathy syndrome in children. *Clin Nephrol*. Jul 2022;98(1):10-15. doi:10.5414/cn110706

48. Sharaf MA, Mohammed MZ. Neurological complications in Egyptian children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health*. Jul 2022;58(7):1168-1173. doi:10.1111/jpc.15927

49. Shieh A, Darro N. Recurrent Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in an Adolescent Boy with End-Stage Renal Disease. *Case Rep Pediatr*. 2021;2021:6675454. doi:10.1155/2021/6675454

50. Virojtriratana T, Hongsawong N, Wiwattanadittakul N, et al. Comparison of Clinical Manifestations, Laboratory, Neuroimaging Findings, and Outcomes in Children With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Children With and Without Renal Disease. *Pediatr Neurol*. Sep 2022;134:37-44. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.012

51. Siddiqui ZH, Cohen KA, Scott J. Preeclampsia With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome at 19 Weeks Gestation Resulting in Intrauterine Fetal Demise. Cureus. 2024 Mar 4;16(3):e55490. doi: 10.7759/cureus.55490

52. Bahadur A, Mundhra R, Singh R, et al. Predictors of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Women With Pre-eclampsia/Eclampsia: A Retrospective Analysis. *Cureus*. Nov 2022;14(11):e31459. doi:10.7759/cureus.31459

53. Camara-Lemarroy CR, Escobedo-Zúñiga N, Villarreal-Garza E, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) associated with severe eclampsia: Clinical and biochemical features. *Pregnancy Hypertens*. Jan 2017;7:44-49. doi:10.1016/j.preghy.2017.01.003

54. Murali S, Miller K, McDermott M. Preeclampsia, eclampsia, and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:63-77. doi:10.1016/b978-0-444-64240-0.00004-0

55. Rashid H, Saleem MS, Podile S, et al. Eclampsia-Associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Complicated by Intracerebral Hemorrhage: A Case Report and Review of Management Strategies. *Cureus*. Jun 2023;15(6):e41147. doi:10.7759/cureus.41147

56. Yin X, Duan Y, Zhang L, et al. Eclampsia with hypothyroidism complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome-a case report. *BMC Neurol*. Feb 10 2023;23(1):63. doi:10.1186/s12883-023-03068-y

57. Christofidis C, Anastasiou A, Krasnikova E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of bacterial meningitis. *Hippokratia*. Copyright 2019, Hippokratio General Hospital of Thessaloniki.; 2019:131-134. vol. 3.

58. Cisowska-Adamiak M, Sakwińska K, Szymkuć-Bukowska I, et al. A Case Report of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a Nonsevere Case of COVID-19. *Brain Sci*. 2022. vol. 7.

59. Fisler G, Monty MA, Kohn N, et al. Characteristics and Outcomes of Critically Ill Pediatric Patients with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Neurocrit Care*. Feb 2020;32(1):145-151. doi:10.1007/s12028-019-00720-9

60. Garner O, Ramirez A, Iardino A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with sepsis. *BMJ Case Rep*. Jul 10 2018;2018doi:10.1136/bcr-2018-225128

61. Kishfy L, Casasola M, Banankhah P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid-19. *J Neurol Sci*. Jul 15 2020;414:116943. doi:10.1016/j.jns.2020.116943

62. Lallana S, Chen A, Requena M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19. *J Clin Neurosci*. Jun 2021;88:108-112. doi:10.1016/j.jocn.2021.03.028

63. Orhun G, Sencer S, Tüzün E, et al. Posterior Reversible Encephalopathy in Sepsis-Associated Encephalopathy: Experience from a Single Center. *Neurocrit Care*. Apr 2022;36(2):372-386. doi:10.1007/s12028-021-01433-8

64. Racchiusa S, Mormina E, Ax A, et al.. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and infection: a systematic review of the literature. *Neurol Sci*. May 2019;40(5):915-922. doi:10.1007/s10072-018-3651-4

65. Yeahia R, Schefflein J, Chiarolanzio P, et al. Brain MRI findings in COVID-19 patients with PRES: A systematic review. *Clin Imaging*. Jan 2022;81:107-113. doi:10.1016/j.clinimag.2021.10.003

66. Chen Q, Zhao X, Fu HX, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after haploidentical haematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. Bone Marrow Transplant. Oct 2020;55(10):2035-2042. doi:10.1038/s41409-020-0894-5

67. Kapoor R, Simalti A, Kumar R, et al. PRES in Pediatric HSCT: A Single-Center Experience. J Pediatr Hematol Oncol. Aug 2018;40(6):433-437. doi:10.1097/mph.0000000000001190

68. Masetti R, Cordelli DM, Zama D, et al. PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. Pediatrics. May 2015;135(5):890-901. doi:10.1542/peds.2014-2325

69.Zama D, Masetti R, Cordelli DM, et al. Risk factor analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2014:1538-40. vol. 12.

70. Acerbis A, Orofino G, Campodonico E, et al. Pre-engraftment neurological impairment in allogeneic stem cell transplant: A case report of atypical posterior reversible encephalopathy syndrome with pontine involvement. *Front Transplant*. 2022;1:1089995. doi:10.3389/frtra.2022.1089995

71. Balaguer-Rosello A, Bataller L, Piñana JL, et al. Noninfectious Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. Sep 2019;25(9):1818-1824. doi:10.1016/j.bbmt.2019.05.024

72. Bhatt VR, Balasetti V, Jasem JA, et al. Central Nervous System Complications and Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. Oct 2015;15(10):606-11. doi:10.1016/j.clml.2015.06.004

73. Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. May 2012;58(5):785-90. doi:10.1002/pbc.23344

74. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure*. Feb 2014;23(2):140-5. doi:10.1016/j.seizure.2013.11.003

75. Dilibe A, Subramanian L, Poyser TA, et al. Tacrolimus-induced posterior reversible encephalopathy syndrome following liver transplantation. *World J Transplant*. Jun 18 2024;14(2):91146. doi:10.5500/wjt.v14.i2.91146

76. Hun M, Xie M, She Z, et al. Management and Clinical Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Oncologic/Hematologic Diseases: A PRES Subgroup Analysis With a Large Sample Size. *Front Pediatr*. 2021;9:678890. doi:10.3389/fped.2021.678890

77. Kartal Ö, Gürsel O, Ünay B, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Normotensive Child after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *P R Health Sci J*. Dec 2019;38(4):272-274.

78. Malkan UY, Gunes G, Demiroglu H, et al. Immunosuppression-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in an acute leukemia case. *Hematol Rep*. Nov 6 2018;10(4):7257. doi:10.4081/hr.2018.7257

79. Lim JH, Kim SH, Mo C, et al. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: a case series. Clin Transplant Res. 2024 Jun 30;38(2):154-162. doi: 10.4285/ctr.24.0009. Epub 2024 Jun 24. PMID: 38910457; PMCID: PMC11228383.

80. Dai Y, Liu W, Hong F. Post reversible encephalopathy syndrome attributed to mycophenolate mofetil used in the treatment of SLE: A case report and review of literature. J Int Med Res. Jan 2024;52(1):3000605231218620. doi:10.1177/03000605231218620

81. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. AJR Am J Roentgenol. Sep 1995;165(3):627-31. doi:10.2214/ajr.165.3.7645483

82. Dai Y, Liu W, Hong F. Post reversible encephalopathy syndrome attributed to mycophenolate mofetil used in the treatment of SLE: A case report and review of literature. *J Int Med Res*. Jan 2024;52(1):3000605231218620. doi:10.1177/03000605231218620

83. Khajuria B, Khajuria M, Agrawal Y. Mycophenolate-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Am J Ther*. Jul-Aug 2016;23(4):e1072-3. doi:10.1097/mjt.0000000000000270

84. Pool ER, Porte M, Durham N, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in HIV-positive patients: a case report and literature review. *Int J STD AIDS*. Aug 2018;29(9):937-941. doi:10.1177/0956462418758776

85. Sasson SC, Oon A, Chagantri J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in an HIV-1 infected patient with disseminated varicella zoster virus: a case report. *BMC Infect Dis*. Aug 28 2013;13:396. doi:10.1186/1471-2334-13-396

86. Stevenson J, Taylor C. Posterior reversible encephalopathy syndrome in disseminated histoplasmosis and advanced HIV infection. *Int J STD AIDS*. Jul 2014;25(8):611-3. doi:10.1177/0956462413517670

87. Zhang L, Xu J. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) attributed to mycophenolate mofetil during the management of SLE: a case report and review. *Am J Clin Exp Immunol*. 2018;7(1):1-7.

88. Balcerac A, Bihan K, Psimaras D, et al. Drugs associated with posterior reversible encephalopathy syndrome, a worldwide signal detection study. *J Neurol*. Feb 2023;270(2):975-985. doi:10.1007/s00415-022-11450-y

89. Lee KW, Lee ST, Cho H. Posterior reversible encephalopathy syndrome caused by presumed Takayasu arteritis. *Korean J Pediatr*. Nov 2016;59(Suppl 1):S145-s148. doi:10.3345/kjp.2016.59.11.S145

90. Liu Y, Li Q, Qiao P et al. The challenging clinical dilemma of posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. Feb 2024;83(Suppl 1):124-131. Das herausfordernde klinische Dilemma des Syndroms der posterioren reversiblen Enzephalopathie bei systemischem Lupus erythematosus. doi:10.1007/s00393-023-01385-8

91. Manadan A, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, et al. Rheumatic Diseases Associated With Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Rheumatol*. Dec 1 2021;27(8):e391-e394. doi:10.1097/rhu.0000000000001470

92. Merayo-Chalico J, Apodaca E, Barrera-Vargas A, et al. Clinical outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicentric case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 2016;87(3):287-94. doi:10.1136/jnnp-2014-310145

93. Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Juárez-Vega G, et al. Differential serum cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Exp Immunol*. May 2018;192(2):165-170. doi:10.1111/cei.13095

94. Nasri A, Bedoui I, Mrissa R, et al. Recurrent status epilepticus in posterior reversible encephalopathy syndrome as initial feature of pediatric lupus: A newly diagnosed case and literature review. *Brain Dev*. Oct 2016;38(9):835-41. doi:10.1016/j.braindev.2016.03.011

95. Shaharir SS, Remli R, Marwan AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: pooled analysis of the literature reviews and report of six new cases. *Lupus*. Apr 2013;22(5):492-6. doi:10.1177/0961203313478303

96. Sudan S, Kaur N, Anand S, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Systemic Lupus Erythematosus: A Rare Presentation. *Cureus*. Nov 2022;14(11):e31376. doi:10.7759/cureus.31376

97. Tagliaferri A, Kania B, Rezkalla A, et al. A Critical Care Standpoint in the Diagnosis of Scleroderma Renal Crisis. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. © 2023 Greater Baltimore Medical Center.; 2023:72-76. vol. 5.

98. Valdez-López M, Aguirre-Aguilar E, Valdés-Ferrer SI, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. Feb 2021;20(2):102739. doi:10.1016/j.autrev.2020.102739

99. Zekić T, Benić MS, Antulov R, et al. The multifactorial origin of posterior reversible encephalopathy syndrome in cyclophosphamide-treated lupus patients. *Rheumatol Int*. Dec 2017;37(12):2105-2114. doi:10.1007/s00296-017-3843-x

100. Zhang P, Li X, Li Y, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome secondary to systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: A case report and review of the literature. *Biomed Rep*. Jan 2015;3(1):55-58. doi:10.3892/br.2014.380

101. Li Y, Song J, Huq AM, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2023 Feb;22(2):103239. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103239. Epub 2022 Dec 1. PMID: 36464226.

102. Baisya R, Kumar Devarasetti P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in juvenile lupus- a case series and literature review. *Lupus*. Apr 2022;31(5):606-612. doi:10.1177/09612033221088207

103. Budhoo A, Mody GM. The spectrum of posterior reversible encephalopathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. Dec 2015;34(12):2127-34. doi:10.1007/s10067-015-3055-2

104. Camara-Lemarroy CR, Lara-Campos JG, Perez-Contreras E, et al. Takayasu's arteritis and posterior reversible encephalopathy syndrome: a case-based review. *Clin Rheumatol*. Mar 2013;32(3):409-15. doi:10.1007/s10067-012-2151-9

105. Cui HW, Lei RY, Zhang SG, et al. Clinical features, outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Lupus*. Jul 2019;28(8):961-969. doi:10.1177/0961203319856416

106. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med. Feb 22 1996;334(8):494-500. doi:10.1056/nejm199602223340803

107. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. AJR Am J Roentgenol. Aug 1992;159(2):379-83. doi:10.2214/ajr.159.2.1632361.

108. Dinsdale HB. Hypertensive encephalopathy. Neurol Clin. Feb 1983;1(1):3-16.

109. Hun M, Tian J, Xie M, et al. Analysis of Risk Factors Associated With Poor Outcome in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Treatment in Children: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2020;11:938. doi:10.3389/fneur.2020.00938

110. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. Can Assoc Radiol J. May 2017;68(2):147-153. doi:10.1016/j.carj.2016.08.005

111. Musioł K, Waz S, Boroń M, et al. PRES in the course of hemato-oncological treatment in children. Childs Nerv Syst. Apr 2018;34(4):691-699. doi:10.1007/s00381-017-3664-y

112. Ociepa T, Maloney E, Richter B, Urasiński T, Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii w przebiegu leczenia indukcyjnego ostrej białaczki limfoblastycznej u 4-letniego dziecka – opis przypadku, Pediatria Polska, Volume 84, Issue 1,2009,Pages 84-87, ISSN 0031-3939, https://doi.org/10.1016/S0031-3939(09)70171-4.

113. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol. Jun 2008;29(6):1043-9. doi:10.3174/ajnr.A0929

114.Donmez FY, Guleryuz P, Agildere M. MRI Findings in Childhood PRES: What is Different than the Adults? Clin Neuroradiol. Jun 2016;26(2):209-13. doi:10.1007/s00062-014-0350-2

115. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol. Jun 2008;29(6):1036-42. doi:10.3174/ajnr.A0928

116. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. J Neurol. Jan 2012;259(1):155-64. doi:10.1007/s00415-011-6152-4

117. Li Y, Gor D, Walicki D, et al. Spectrum and potential pathogenesis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. J Stroke Cerebrovasc Dis. Nov 2012;21(8):873-82. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.010

118. Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, et al. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. Acta Neurol Taiwan. Sep 2008;17(3):177-83.

119.Hilal K, Khandwala K, Sajjad N, et al. Paediatric posterior reversible encephalopathy syndrome: is there an association of blood pressure with imaging severity and atypical magnetic resonance characteristics? Pediatr Radiol. Dec 2022;52(13):2610-2619. doi:10.1007/s00247-022-05400-z

120. Siebert E, Spors B, Bohner G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: radiological and clinical findings - a retrospective analysis of a German tertiary care center. Eur J Paediatr Neurol. Mar 2013;17(2):169-75. doi:10.1016/j.ejpn.2012.08.003

121. Triplett JD, Kutlubaev MA, Kermode AG, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management. *Pract Neurol*. Jun 2022;22(3):183-189. doi:10.1136/practneurol-2021-003194

122. Moon SN, Jeon SJ, Choi SS, et al. Can clinical and MRI findings predict the prognosis of variant and classical type of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)? Acta Radiol. Dec 2013;54(10):1182-90. doi:10.1177/0284185113491252

123. Pringle C, Portwood K, Viamonte MA, et al. Imaging Findings in Neonatal and Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Differ From Adults. Pediatr Neurol. Oct 2022;135:6-11. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2022.06.022

124. Zama D, Masetti R, Cordelli DM, et al. Risk factor analysis of posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2014:1538-40. vol. 12.

125. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J*. Oct 2020;96(1140):623-628. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137706

126. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Second edition. Wiley; 2000.

127. Styczyński J, Balwierz W, Dembowska-Bagińska B, et al. Paediatric oncology and haematology in Poland: position paper. Pediatria Polska - Polish Journal of Paediatrics. 2018;93(6):451-461. doi:10.5114/polp.2018.82653.

8. STRESZCZENIE

WSTĘP: PRES to zespół określonych objawów klinicznych z charakterystycznymi zmianami w badaniach neuroobrazowych. Występuje u dorosłych i dzieci, w tym u pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT). Jest schorzeniem, które często komplikuje leczenie choroby podstawowej i jest przyczyną opóźnienia terapii.

CELE PRACY: Wieloośrodkowa analiza przypadków PRES w polskich ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej (PHO) oraz oddziałach przeszczepiania komórek krwiotwórczych (HSCT), obejmująca charakterystykę kliniczną i laboratoryjną oraz ocenę wpływu PRES na hospitalizację w OIT, powikłania przewlekłe, OS oraz EFS.

PACJENCI I METODY: Wieloośrodkowa analiza retrospektywna dotycząca dzieci leczonych z powodu nowotworu złośliwego lub po HSCT w latach 2014-2022. Grupę badaną stanowili pacjenci z PRES (n=120). Grupę kontrolną stanowili pacjenci leczeni z powodu tych samych chorób, co pacjenci w grupie badanej lub po HSCT, u których PRES nie wystąpił (n=318).

WYNIKI: PRES rozpoznano u 120 dzieci w wieku 1,7-16,5 (mediana 7,7) lat. Czas od rozpoznania nowotworu do PRES dla całej grupy wynosił 0,03-93 (mediana 1,9) miesięcy. Najczęstszym rozpoznaniem była ALL (76.7%). Nie odnotowano PRES w AML u pacjentów PHO. Chłoniaki stanowiły 14,2% rozpoznań aguzy lite 5,8%. PRES w trakcie leczenia zachorowania „de novo" wystąpił u 93 dzieci w czasie 0,03-14,5 (mediana 1,47) miesięcy od rozpoznania choroby nowotworowej. PRES podczas leczenia wznowy stanowił 14,2% grupy badanej. Czas od rozpoznania wznowy do PRES wynosił 0,0-10 (mediana 1,6) miesięcy. Liczba dzieci po HSCT w grupie badanej wynosiła 10. PRES wystąpił 0,3-24,6 (mediana 4,7) miesięcy po HSCT.

Do najczęstszych objawów PRES należały: zaburzenia przytomności (84,2%), drgawki (80,0%), nadciśnienie tętnicze (74,2%), zmęczenie (64,2%), bóle brzucha (45,0%), zaburzenia widzenia (28,3%), bóle głowy (26,7%). Zaburzenia jonowe obserwowano u 75,0% dzieci, najczęściej hiponatremię (49,2%) i hipokaliemię (37,5%).U pacjentów z PRES częściej niż w grupie kontrolnej podczas leczenia rozpoznano nadciśnienie tętnicze (74,2% vs. 14,2%, $p<0,001$) oraz drgawki (80,0% vs. 6,6%, $p<0,001$). Dzieci z PRES częściej wymagały

hospitalizacji w OIT (50,0% vs. 29,6%, p<0,001). Najczęstszymi powikłaniami przewlekłymi po PRES były: przetrwałe nadciśnienie tętnicze, które wystąpiło u 27 dzieci (22,5%) oraz padaczka, która dotyczyła 25 dzieci (20,8%). Pacjenci PHO z PRES mieli niższy odsetek remisji długotrwałej (lepiej tu podać konkretną informację czasową np. 2-letniej) (76,7% vs. 93,7%, p < 0,001) oraz wyższy odsetek zgonów (20,8% vs. 6.6%, p<0,001). Pacjenci HSCT również mieli niższy odsetek remisji długotrwałej (40,0% vs. 83,3%, p=0,012) i wyższy odsetek zgonów (60,0% vs. 22,2%, p=0,047).

WNIOSKI: PRES jest istotnym powikłaniem leczenia onkologicznego i transplantacyjnego u dzieci. Większość przypadków występowała u pacjentów z ALL. Drgawki i nadciśnienie tętnicze należały do najczęstszych objawów PRES, a padaczka i nadciśnienie tętnicze do jego najczęstszych powikłań. Zaburzenia jonowe poprzedzały PRES u 75% pacjentów. Wystąpienie PRES było niekorzystnym czynnikiem przeżycia dzieci z chorobą nowotworową.

Słowa kluczowe: PRES, dzieci, onkologia dziecięca, HSCT, czynniki predykcyjne

9. SUMMARY

INTRODUCTION: PRES is a compilation of specific clinical symptoms with characteristic findings in neuroimaging tests. It occurs in adults and children, including patients treated for cancer or after hematopoietic cell transplantation (HSCT). PRES often complicates the treatment of the underlying disease and delays the therapy.

OBJECTIVES: Multicenter analysis of PRES cases in Polish pediatric oncology and hematology centers (PHO) and hematopoietic cells transplantation units (HSCT). Analysis of prodromal symptoms, laboratory abnormalities, clinical course and treatment of PRES. Assessment of the impact of PRES on ICU hospitalization, chronic complications, OS and EFS.

PATIENTS AND METHODS: Multicenter retrospective analysis of children treated for malignancy or after HSCT in 2014-2022. The study group included patients with PRES (n=120). The control group consisted of patients treated for the same diseases as patients in the study group or after HSCT, in whom PRES did not occur (n=318).

RESULTS: PRES was diagnosed in 120 children aged 1.7-16.5 (median 7.7) years. The time from diagnosis of malignancy to PRES for the entire group was 0.03-93 (median 1.9) months. The most common diagnosis was ALL (76.7%). There was no PRES in AML in PHO patients. Lymphomas accounted for 14.2% of diagnoses and other tumors 5.8%. PRES during “de novo” treatment occurred in 93 children within 0.03-14.5 (median 1.47) months from the diagnosis of malignancy. PRES during treatment of recurrence accounted for 14.2% of the study group. The time from diagnosis of recurrence to PRES was 0.0-10 (median 1.6) months. The number of children after HSCT in the study group was 10. PRES occurred 0.3-24.6 (median 4.7) months after HSCT.

The symptoms of PRES included: consciousness disturbances (84.2%), seizures (80.0%), hypertension (74.2%), fatigue (64.2%), abdominal pain (45.0%), visual disturbances (28.3%), and headaches (26.7%). Ionic disorders were observed in 75.0% of children, most often hyponatremia (49.2%) and hypokalemia (37.5%). Patients with PRES were more likely to be diagnosed with hypertension (74.2% vs. 14.2%, $p<0.001$) and seizures (80.0% vs. 6.6%, $p<0.001$) during treatment. Children with PRES required hospitalization in the ICU more often (50.0% vs. 29.6%, $p<0.001$). The most common chronic complications after PRES were: persistent arterial hypertension, which occurred in 27 children (22.5%) and epilepsy, which occurred in 25 children (20.8%). PHO patients with PRES had a lower long-term remission rate

(76.7% vs. 93.7%, p<0.001) and a higher mortality rate (20.8% vs. 6.6%, p<0.001). HSCT patients also had a lower long-term remission rate (40.0% vs. 83.3%, p=0.012) and a higher mortality rate (60.0% vs. 22.2%, p=0.047).

CONCLUSIONS: PRES is a significant complication of oncological and transplantation treatment in children. Most cases occurred in patients with ALL. Seizures and hypertension were the most common symptoms of PRES, and epilepsy and hypertension were its most common complications. Ionic disturbances preceded PRES in 75% of patients. The occurrence of PRES was an unfavorable survival factor.

Keywords: PRES, children, pediatric oncology, HSCT, predictive factors

ANEKS

Spis rycin w aneksie

Rycina 1A. Różnica w wieku rozpoznania choroby nowotworowej pomiędzy dziećmi z grupy badanej oraz dziećmi z grupy kontrolnej……...126

Spis tabel w aneksie

Tabela 1A. Choroby przewlekłe i zespoły genetyczne u dzieci w grupie badanej……..127

Tabela 2A. Inne objawy w przebiegu PRES, grupa badana……128

Tabela 3A. Choroby przewlekłe i zespoły genetyczne u dzieci z grupy kontrolnej……128

Tabela 4A. Porównanie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną „de novo" z dziećmi z pozostałymi nowotworami „de novo", grupa badana……129

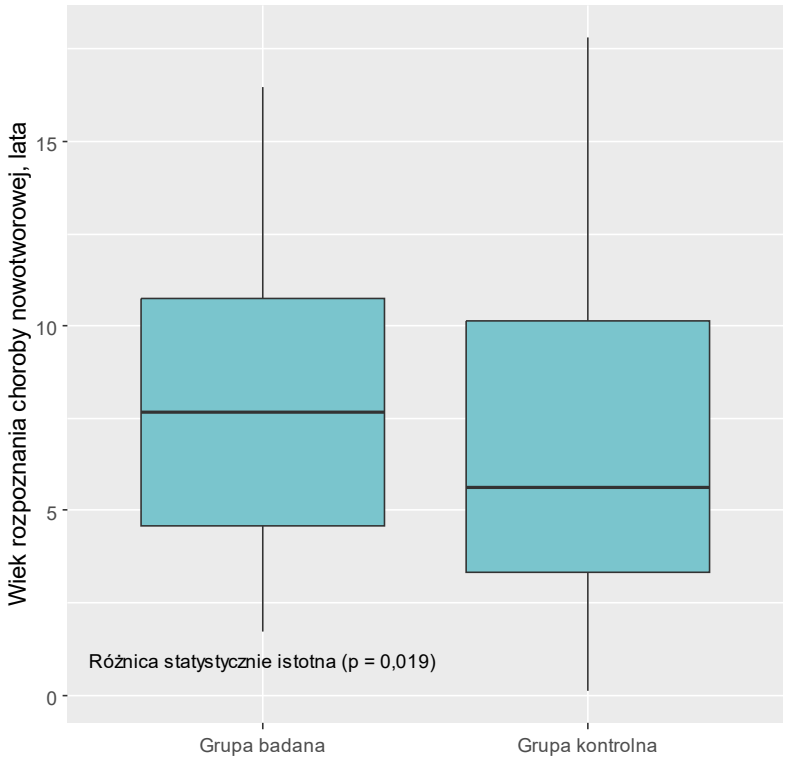
Tabela 5A. Porównanie dzieci z nadciśnieniem tętniczym z dziećmi bez nadciśnienia tętniczego w obrazie klinicznym PRES, grupa badana……134

Tabela 6A. Porównanie dzieci z drgawkami z dziećmi bez drgawek w obrazie klinicznym PRES, grupa badana……..139

Tabela 7A. Porównanie dzieci z zaburzeniami jonowymi z dziećmi bez zaburzeń jonowych w obrazie klinicznym PRES, grupa badana ……...144

Tabela 8A. Porównanie dzieci z PRES z przewlekłymi powikłaniami z dziećmi z PRES bez powikłań przewlekłych, grupa badana…….148

Tabela 9A. Porównanie dzieci z PRES z ALL „de novo" z dziećmi z PRES ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej, grupa badana……...153



Rycina 1A. Różnica w wieku rozpoznania choroby nowotworowej pomiędzy dziećmi z grupy badanej oraz dziećmi z grupy kontrolnej

Tabela 1A. Choroby przewlekłe i zespoły genetyczne u dzieci w grupie badanej

Choroba	**n (%)**
Padaczka	6 (5,0)
Nadciśnienie tętnicze	5 (4,2)
Całościowe zaburzenia rozwoju	2 (1,7)
Zakrzepica	2 (1,7)
Mózgowe porażenia dziecięce	1 (0,8)
Zespół Gilberta	1 (0,8)
Fenyloketonuria	1 (0,8)
Choroba Crohna	1 (0,8)
Zespół Guillian Barre	1 (0,8)
Torbielowatość nerek	1 (0,8)
Mastocytoza	1 (0,8)
Nadciśnienie płucne	1 (0,8)
Toczeń rumieniowaty układowy	1 (0,8)
Ostre zapalenie trzustki	1 (0,8)
Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów	1 (0,8)
Zespół Downa	1 (0,8)

Tabela 2A. Inne objawy w przebiegu PRES, grupa badana

Objaw	**n (%)**
Tachykardia	6 (5,0)
Biegunka	4 (3,3)
Afazja	4 (3,3)
Splątanie	3 (2,5)
Ból pleców	3 (2,5)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	3 (2,5)
Objawy wytwórcze	2 (1,7)
Zmiana zachowania	2 (1,7)
Spadki saturacji	2 (1,7)
Brak apetytu	2 (1,7)
Żółtaczka	2 (1,7)
Zaburzenia pamięci	1 (0,8)
Zasinienie twarzy	1 (0,8)
Osłabienie siły mięśniowej	1 (0,8)
Wysypka	1 (0,8)
Niewydolność kory nadnerczy	1 (0,8)
Hipertrójglicerydemia	1 (0,8)
Anizokoria	1 (0,8)
Tarcza zastoinowa na dnie oka	1 (0,8)
Zaburzenia świadomości	1 (0,8)
Niedowład lewostronny	1 (0,8)
Niedowład czterokończynowy	1 (0,8)
Polineuropatia	1 (0,8)
Cholestaza	1 (0,8)
Niedowład kończyny dolnej	1 (0,8)
Ból przy mikcji	1 (0,8)
Ostre zapalenie trzustki	1 (0,8)

Tabela 3A. Choroby przewlekłe i zespoły genetyczne u dzieci z grupy kontrolnej

Choroba	**n (%)**
Padaczka	1 (0,3)
Całościowe zaburzenia rozwoju	6 (1,9)
Mózgowe porażenie dziecięce	1 (0,3)
Zespół Downa	3 (0,9)
Porażenie nerwu twarzowego	1 (0,3)
Astma oskrzelowa	1 (0,3)
ADHD	1 (0,3)
Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne	1 (0,3)
Wada wrodzona kciuka	1 (0,3)
Krzywica hipofosfemiczna	1 (0,3)
Głuchota	1 (0,3)
Zespół Blooma	1 (0,3)
Stan po leczeniu Retinoblastoma	1 (0,3)
VACTERL	1 (0,3)
Rozszczep podniebienia	1 (0,3)
Somatotropinowa niedoczynność przysadki	1 (0,3)

Tabela 4A. Porównanie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną „de novo" z dziećmi z pozostałymi nowotworami „de novo", grupa badana

Parametr	**ALL „de novo"**	**Pozostałe nowotwory "de novo"**	**p**
A. Charakterystyka grup			
N (%)	78 (100,0)	24 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	31 (39,7)	9 (37,5)	> 0,999[3]
M [n (%)]	47 (60,3)	15 (62,5)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	7,85 ± 3,74	8,82 ± 3,82	0,270[1]
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	8,09 ± 3,74	9,15 ± 3,69	0,225[1]
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,48 (1,15;3,63)	1,63 (0,75;6,35)	0,758[2]
HSCT przed PRES [n (%)]	0 (0,0)	1 (4,2)	0,235
Zajęcie OUN [n (%)]	12 (15,4)	4 (16,7)	> 0,999
Hbd 37-42* [n (%)]	45 (93,8)	13 (81,2)	0,159
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	5 (6,4)	1 (4,2)	> 0,999
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	10 (12,8)	3 (12,5)	> 0,999
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	2 (8,3)	0,054
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	3 (3,8)	0 (0,0)	> 0,999
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	0 (0,0)	0,589
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	0 (0,0)	0,589
Radioterapia przed PRES [n (%)]	0 (0,0)	3 (12,5)	**0,012**
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	24 (30,8)	8 (33,3)	> 0,999[3]
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	4,50 (1,25;7,00)	3,00 (1,00;6,00)	0,603[2]
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	47 (60,3)	10 (41,7)	0,171[3]
KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,02 ± 2,26	4,50 ± 2,01	0,061[1]
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	39 (50,0)	6 (25,0)	0,055[3]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	3,05 ± 2,16	1,83 ± 1,83	0,199[1]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	55 (70,5)	9 (37,5)	**0,007[3]**
ABLC [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Kaspofungina [n (%)]	4 (5,1)	1 (4,2)	0,557
L-Amb [n (%)]	1 (1,3)	1 (4,2)	0,271
Worikonazol [n (%)]	5 (6,4)	1 (4,2)	> 0,999
Posakonazol [n (%)]	25 (32,1)	2 (8,3)	0,277

Mykafungina [n (%)]	22 (28,2)	2 (8,3)	0,462
Flukonazol [n (%)]	6 (7,7)	3 (12,5)	0,115
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	45 (57,7)	6 (25,0)	**0,010**[3]
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	8 (10,3)	1 (4,2)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	6 (7,7)	1 (4,2)	
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	6 (7,7)	3 (12,5)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	2 (2,6)	0 (0,0)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	10 (12,8)	0 (0,0)	
FUO [n (%)]	8 (10,3)	1 (4,2)	
Inne [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	
Mieszane [n (%)]	3 (3,8)	0 (0,0)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	59 (75,6)	21 (87,5)	0,341[3]
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	141,15 ± 14,64	153,22 ± 17,20	**0,005**[1]
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	98,63 ± 13,48	99,00 ± 9,31	0,916[1]
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	24 (30,8)	5 (20,8)	0,493[3]
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,35 ± 2,37	3,50 ± 4,73	0,481[1]
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	64 (82,1)	21 (87,5)	0,756
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,171[2]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	62 (79,5)	21 (87,5)	0,551
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	38 (48,7)	12 (50,0)	0,789
Ogniskowe [n (%)]	9 (11,5)	5 (20,8)	
Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	6 (7,7)	2 (8,3)	
Inne [n (%)]	9 (11,5)	2 (8,3)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	17 (21,8)	5 (20,8)	> 0,999[3]
Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	1,00 (0,10;4,00)	1,00 (0,34;1,75)	0,818[2]
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	57 (73,1)	12 (50,0)	0,062[3]
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	4,00 (2,00;6,00)	3,50 (1,00;5,00)	0,636[2]
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	12 (15,4)	4 (16,7)	> 0,999
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,92 ± 2,31	2,00 ± 2,83	-

Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	15 (19,2)	7 (29,2)	0,453[3]
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,00 (0,25;4,75)	2,50 (0,50;3,00)	0,675[2]
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	22 (28,2)	9 (37,5)	0,541[3]
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;2,00)	0,388[2]
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	39 (50,0)	10 (41,7)	0,631[3]
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	4,00 (2,00;7,00)	3,00 (3,00;4,00)	0,710[2]
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	14 (17,9)	2 (8,3)	0,347
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,92 ± 4,60	9,00 ± 7,07	-
Zaparcie stolca [n (%)]	12 (15,4)	2 (8,3)	0,510
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	31 (39,7)	5 (20,8)	0,147[3]
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	44 (56,4)	9 (37,5)	0,165[3]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 (1,00;6,00)	0,50 (0,00;3,25)	0,096[2]
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,00 (125,00;130,00)	128,00 (121,00;129,00)	0,712[2]
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,65 ± 4,42	126,00 ± 5,10	0,151[1]
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	31 (39,7)	9 (37,5)	> 0,999[3]
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,83 ± 2,87	2,29 ± 1,89	0,635[1]
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,76 ± 0,35	2,94 ± 0,40	0,200[1]
Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,83 ± 0,32	2,92 ± 0,19	0,571[1]
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	11 (14,1)	2 (8,3)	0,728
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	1,86 ± 2,54	-	-
Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,69 ± 0,29	0,59 ± 0,03	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,75 ± 0,39	0,59 ± 0,03	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	26 (33,3)	5 (20,8)	0,363[3]
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,35 ± 4,54	2,75 ± 2,22	0,278[1]

Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,06 (1,95;2,12)	1,89 (1,56;2,03)	0,142
Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,46 ± 1,77	0,98*	-
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	9 (11,5)	1 (4,2)	0,445
Hiperfosfatemia [n (%)]	1 (1,3)	1 (4,2)	0,417
Hiperkaliemia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Hipofosfatemia [n (%)]	6 (7,7)	0 (0,0)	0,331
Hipochloremia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	60 (76,9)	18 (75,0)	> 0,999[3]
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	39 (50,0)	10 (41,7)	0,631[3]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	5,35 ± 4,01	8,78 ± 5,76	**0,049**[1]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	47,50 (13,68;75,50)	19,75 (14,25;23,98)	0,114
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	10,41 ± 1,76	10,10 ± 1,38	0,459[1]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	1,60 (0,44;3,80)	1,60 (0,76;5,82)	0,384[2]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	22 (28,2)	4 (16,7)	0,386[3]
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,60 ± 5,55	5,00 ± 0,00	-
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	1,47 (0,77;2,83)	0,80 (0,52;2,88)	0,354[2]
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	37 (47,4)	9 (37,5)	0,535[3]
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	82,79 ± 42,02	217,00 ± 269,82	-
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	90,00 (66,00;137,00)	148,00 (82,00;324,00)	0,128[2]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	91,00 (51,00;167,00)	97,00 (47,00;212,00)	0,893[2]
E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	54 (69,2)	20 (83,3)	0,670
Lewetiracetam [n (%)]	16 (20,5)	2 (8,3)	0,186[3]
Kwas walproinowy [n (%)]	12 (15,4)	4 (16,7)	> 0,999
Klonazepam [n (%)]	24 (30,8)	6 (25,0)	0,502[3]
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	9 (11,5)	3 (12,5)	> 0,999

Fenobarbital [n (%)]	20 (25,6)	7 (29,2)	> 0,999[3]
Midazolam [n (%)]	7 (9,0)	3 (12,5)	0,714
Pregabalina [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	29 (37,2)	11 (45,8)	0,603[3]
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	27 (34,6)	10 (41,7)	0,700[3]
Deksametazon [n (%)]	14 (17,9)	6 (25,0)	> 0,999
Metylprednizolon [n (%)]	0 (0,0)	1 (4,2)	0,286
Hydrokortyzon [n (%)]	4 (5,1)	0 (0,0)	0,303
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	8 (10,3)	3 (12,5)	> 0,999
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	37 (47,4)	11 (45,8)	> 0,999[3]
OIT z powodu PRES [n (%)]	29 (37,2)	8 (33,3)	0,920[3]
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	17 (21,8)	6 (25,0)	0,961[3]
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	26 (33,3)	4 (16,7)	0,190[3]
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	22 (28,2)	4 (16,7)	0,386[3]
Wznowa po PRES [n (%)]	7 (9,0)	1 (4,2)	0,677
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	66 (84,6)	19 (79,2)	0,540
Zgon [n (%)]	10 (12,8)	4 (16,7)	0,735

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], U Manna-Whitneya[2] i chi-kwadrat Pearsona[3] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (ostra białaczka limfoblastyczna bez wznów: n = 48, pozostałe nowotwory: n = 16) i skali Apgar (ostra białaczka limfoblastyczna bez wznów: n = 47, pozostałe nowotwory: n = 16)

Tabela 5A. Porównanie dzieci z nadciśnieniem tętniczym z dziećmi bez nadciśnienia tętniczego w obrazie klinicznym PRES, grupa badana

Parametr	**Nadciśnienie**	**Bez nadciśnienia**	**p**
A. Charakterystyka grup			
N (%)	89 (100,0)	31 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	29 (32,6)	15 (48,4)	0,175[3]
M [n (%)]	60 (67,4)	16 (51,6)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	7,74 ± 3,76	8,74 ± 3,76	0,212[1]
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	8 (9,0)	9 (29,0)	**0,013**
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	8,46 ± 4,93	11,75 ± 4,40	0,180[1]
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	8,24 ± 3,79	10,12 ± 4,37	**0,024[1]**
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,70 (1,12;7,18)	3,63 (1,33;13,32)	0,097[2]
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, Me (IQR)	1,57 (0,94;3,47)	2,17 (0,88;4,87)	0,834[2]
HSCT przed PRES [n (%)]	6 (6,7)	4 (12,9)	0,280
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	10,66 ± 4,88	15,47 ± 2,73	0,114[1]
Czas od HSCT do PRES, miesiące, [M ± SD]	4,88 ± 3,70	9,08 ± 11,08	0,404[1]
Choroba			
ALL [n (%)]	66 (74,2)	26 (83,9)	0,157
AML [n (%)]	2 (2,2)	2 (6,5)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	21 (23,6)	3 (9,7)	
Zajęcie OUN [n (%)]	17 (19,1)	6 (19,4)	> 0,999[3]
Hbd 37-42* [n (%)]	52 (88,1)	13 (100,0)	0,337
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (1,7)	0 (0,0)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	4 (4,5)	2 (6,5)	0,648
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	12 (13,5)	5 (16,1)	0,767
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (5,6)	0 (0,0)	0,326
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	4 (4,5)	1 (3,2)	> 0,999
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (5,6)	1 (3,2)	> 0,999
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (5,6)	1 (3,2)	> 0,999
Radioterapia przed PRES [n (%)]	4 (4,5)	0 (0,0)	0,571
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	28 (31,5)	9 (29,0)	0,979[3]
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	5,00 (1,00;6,50)	4,00 (1,25;6,75)	0,943[2]

KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	49 (55,1)	18 (58,1)	0,936[3]
KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,50 ± 2,13	2,67 ± 2,17	0,164
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	41 (46,1)	13 (41,9)	0,850[3]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,82 ± 1,90	3,08 ± 2,63	0,705
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	58 (65,2)	19 (61,3)	0,865[3]
ABLC [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,2)	0,424
Kaspofungina [n (%)]	4 (4,5)	3 (9,7)	0,346
L-Amb [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,2)	0,424
Worikonazol [n (%)]	7 (7,9)	0 (0,0)	0,185
Posakonazol [n (%)]	23 (25,8)	9 (29,0)	0,639[3]
Mykafungina [n (%)]	22 (24,7)	4 (12,9)	0,319[3]
Flukonazol [n (%)]	7 (7,9)	2 (6,5)	> 0,999
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	44 (49,4)	15 (48,4)	> 0,999[3]
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,2)	
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	9 (10,1)	2 (6,5)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	5 (5,6)	2 (6,5)	
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	9 (10,1)	1 (3,2)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,2)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	8 (9,0)	2 (6,5)	
FUO [n (%)]	6 (6,7)	4 (12,9)	
Inne [n (%)]	3 (3,4)	0 (0,0)	
Mieszane [n (%)]	2 (2,2)	1 (3,2)	
C. Objawy			
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	27 (30,3)	5 (16,1)	0,192[3]
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,76 ± 2,97	1,75 ± 2,36	0,534[1]
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	77 (86,5)	24 (77,4)	0,363[3]
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,184[2]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	71 (79,8)	25 (80,6)	> 0,999[3]
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	47 (52,8)	15 (48,4)	0,750
Ogniskowe [n (%)]	11 (12,4)	3 (9,7)	
Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	6 (6,7)	3 (9,7)	
Inne [n (%)]	7 (7,9)	4 (12,9)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	18 (20,2)	8 (25,8)	0,692[3]

Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	1,00 (0,10;3,00)	4,00 (1,00;24,00)	**0,022[2]**
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	57 (64,0)	20 (64,5)	> 0,999[3]
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	4,00 (2,00;6,00)	1,50 (0,00;3,00)	**0,023[2]**
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	16 (18,0)	2 (6,5)	0,209[3]
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,67 ± 2,46	3,50 ± 0,71	-
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	19 (21,3)	4 (12,9)	0,445[3]
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,50 (0,75;5,00)	1,50 (0,00;3,25)	0,442[2]
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	25 (28,1)	9 (29,0)	> 0,999[3]
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;2,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,103[2]
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	44 (49,4)	10 (32,3)	0,148[3]
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	4,00 (2,00;7,00)	2,00 (2,00;3,00)	0,280[2]
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	15 (16,9)	3 (9,7)	0,502[3]
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,57 ± 4,82	2,50 ± 3,54	-
Zaparcie stolca [n (%)]	12 (13,5)	5 (16,1)	0,767
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	29 (32,6)	12 (38,7)	0,690[3]
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	46 (51,7)	13 (41,9)	0,467[3]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 (0,00;6,00)	2,00 (0,00;4,00)	0,417[2]
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	127,50 (125,00;129,75)	128,00 (124,00;129,00)	0,720[2]
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,33 ± 4,66	126,86 ± 4,14	0,374[1]
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	34 (38,2)	11 (35,5)	0,957[3]
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,03 ± 3,15	2,25 ± 1,49	0,501[1]
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,79 ± 0,39	2,90 ± 0,30	0,371
Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,85 ± 0,32	2,93 ± 0,32	0,587[1]
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	13 (14,6)	2 (6,5)	0,349
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,12 ± 3,56	0,00*	-

Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,66 ± 0,28	0,63 ± 0,00	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,72 ± 0,37	0,64 ± 0,01	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	28 (31,5)	8 (25,8)	0,716[3]
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,04 ± 4,26	4,50 ± 5,13	0,791[1]
Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,02 (1,95;2,12)	2,06 (1,98;2,12)	0,807[2]
Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,08 (2,00;2,15)	2,08 (2,05;2,15)	0,852[2]
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	9 (10,1)	2 (6,5)	0,726
Hiperfosfatemia [n (%)]	2 (2,2)	0 (0,0)	> 0,999
Hiperkaliemia [n (%)]	1 (1,1)	0 (0,0)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	0 (0,0)	1 (3,2)	0,258
Hipofosfatemia [n (%)]	6 (6,7)	1 (3,2)	0,676
Hipochloremia [n (%)]	1 (1,1)	0 (0,0)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	70 (78,7)	20 (64,5)	0,185[3]
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	46 (51,7)	16 (51,6)	> 0,999[3]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	6,00 (3,00;9,00)	3,00 (1,00;5,50)	0,214[2]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	35,00 (13,85;62,60)	30,50 (17,90;70,35)	0,935[2]
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	10,38 ± 1,75	9,64 ± 1,23	**0,033[1]**
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	1,64 (0,47;4,18)	1,60 (0,70;4,46)	0,816[2]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	23 (25,8)	5 (16,1)	0,393[3]
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	6,45 ± 13,36	11,00 ± 6,08	-
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	1,16 (0,70;2,19)	2,00 (0,75;6,33)	0,662[2]
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	41 (46,1)	12 (38,7)	0,617[3]
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	77,00 (45,00;105,47)	78,00 (48,00;81,00)	0,634[2]
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	92,00 (67,00;148,00)	83,50 (61,50;139,00)	0,588[2]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	90,00 (54,00;174,00)	79,00 (46,75;145,50)	0,437[2]

E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	65 (73,0)	18 (58,1)	0,113
Lewetiracetam [n (%)]	14 (15,7)	7 (22,6)	0,453[3]
Kwas walproinowy [n (%)]	13 (14,6)	9 (29,0)	0,084[3]
Klonazepam [n (%)]	26 (29,2)	11 (35,5)	0,508[3]
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	12 (13,5)	3 (9,7)	0,755
Fenobarbital [n (%)]	23 (25,8)	5 (16,1)	0,455[3]
Midazolam [n (%)]	8 (9,0)	2 (6,5)	> 0,999
Pregabalina [n (%)]	1 (1,1)	0 (0,0)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	41 (46,1)	6 (19,4)	**0,016[3]**
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	35 (39,3)	9 (29,0)	0,419[3]
Deksametazon [n (%)]	18 (20,2)	4 (12,9)	> 0,999
Metylprednizolon [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,2)	0,364
Hydrokortyzon [n (%)]	4 (4,5)	0 (0,0)	0,566
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	10 (11,2)	3 (9,7)	> 0,999
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	43 (48,3)	17 (54,8)	0,677[3]
OIT z powodu PRES [n (%)]	32 (36,0)	11 (35,5)	> 0,999[3]
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	20 (22,5)	9 (29,0)	0,623[3]
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	21 (23,6)	13 (41,9)	0,085[3]
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	27 (30,3)	1 (3,2)	**0,005[3]**
Wznowa po PRES [n (%)]	6 (6,7)	7 (22,6)	**0,038[1]**
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	71 (79,8)	21 (67,7)	0,264[3]
Zgon [n (%)]	17 (19,1)	8 (25,8)	0,593[3]

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], U Manna-Whitneya[2] i chi-kwadrat Pearsona[3] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (nadciśnienie: n = 59, brak nadciśnienia: n = 13) i skali Apgar (nadciśnienie: n = 58, brak nadciśnienia: n = 13).

Tabela 6A. Porównanie dzieci z drgawkami z dziećmi bez drgawek w obrazie klinicznym PRES, grupa badana

Parametr	Drgawki	Bez drgawek	p
A. Charakterystyka grup			
N (%)	96 (100,0)	24 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	39 (40,6)	5 (20,8)	0,118[3]
M [n (%)]	57 (59,4)	19 (79,2)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	8,16 ± 3,73	7,28 ± 3,96	0,315[1]
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	12 (12,5)	5 (20,8)	0,329
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	9,81 ± 4,69	10,99 ± 5,86	0,688[1]
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	8,73 ± 3,80	8,69 ± 4,87	0,965[1]
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,53 (1,08;7,58)	2,40 (1,78;6,22)	0,233[2]
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, Me (IQR)	1,08 (0,92;2,63)	5,10 (3,69;5,84)	0,249[2]
HSCT przed PRES [n (%)]	7 (7,3)	3 (12,5)	0,417
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	12,26 ± 4,12	13,35 ± 6,80	-
Czas od HSCT do PRES, miesiące, [M ± SD]	5,42 ± 3,93	9,22 ± 13,36	-
Choroba			
ALL [n (%)]	73 (76,0)	19 (79,2)	0,208
AML [n (%)]	2 (2,1)	2 (8,3)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	21 (21,9)	3 (12,5)	
Zajęcie OUN [n (%)]	17 (17,7)	6 (25,0)	0,602[3]
Hbd 37-42* [n (%)]	45 (86,5)	20 (100,0)	0,179
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (1,9)	0 (0,0)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	4 (4,2)	2 (8,3)	0,345
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	15 (15,6)	2 (8,3)	0,519
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	4 (4,2)	1 (4,2)	> 0,999
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	4 (4,2)	1 (4,2)	> 0,999
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (5,2)	1 (4,2)	> 0,999
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	4 (4,2)	2 (8,3)	0,345
Radioterapia przed PRES [n (%)]	3 (3,1)	1 (4,2)	> 0,999
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	28 (29,2)	9 (37,5)	0,587[3]
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	4,00 (1,00;6,00)	5,50 (1,75;7,00)	0,521[2]
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	53 (55,2)	14 (58,3)	0,963[3]

KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,21 ± 2,18	3,50 ± 2,14	0,661[1]
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	40 (41,7)	14 (58,3)	0,215[3]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,95 ± 2,09	2,69 ± 2,14	0,705[1]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	62 (64,6)	15 (62,5)	> 0,999[3]
ABLC [n (%)]	1 (1,8)	1 (7,1)	0,358
Kaspofungina [n (%)]	4 (7,0)	3 (21,4)	0,133
L-Amb [n (%)]	2 (3,5)	0 (0,0)	> 0,999
Worikonazol [n (%)]	7 (12,3)	0 (0,0)	0,331
Posakonazol [n (%)]	29 (50,9)	3 (21,4)	0,092[3]
Mykafungina [n (%)]	20 (35,1)	6 (42,9)	0,817[3]
Flukonazol [n (%)]	7 (12,3)	2 (14,3)	> 0,999
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	43 (44,8)	16 (66,7)	0,091[3]
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	9 (20,9)	1 (6,7)	
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	1 (2,3)	1 (6,7)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	5 (11,6)	2 (13,3)	
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	6 (14,0)	4 (26,7)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	9 (20,9)	2 (13,3)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	1 (2,3)	1 (6,7)	
FUO [n (%)]	2 (4,7)	1 (6,7)	
Inne [n (%)]	8 (18,6)	2 (13,3)	
Mieszane [n (%)]	2 (4,7)	1 (6,7)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	71 (74,0)	18 (75,0)	> 0,999[3]
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	146,00 ± 16,21	142,33 ± 18,12	0,482[1]
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	101,08 ± 12,98	95,75 ± 14,24	0,202[1]
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	23 (24,0)	9 (37,5)	0,278[3]
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	1,00 (0,00;3,00)	4,00 (2,00;6,00)	0,059[2]
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	91 (94,8)	10 (41,7)	**< 0,001**
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,867[2]
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	59 (61,5)	18 (75,0)	0,318[3]
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	4,00 (1,75;5,00)	4,00 (2,50;6,50)	0,280[2]
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	14 (14,6)	4 (16,7)	0,756
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,50 ± 2,42	3,50 ± 2,08	0,483[1]
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	19 (19,8)	4 (16,7)	0,954[3]

Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,19 ± 2,29	4,25 ± 2,75	0,137[2]
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	29 (30,2)	5 (20,8)	0,510[3]
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	2,00 (0,00;3,00)	**0,029[2]**
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	49 (51,0)	5 (20,8)	**0,015[3]**
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	4,00 (2,00;5,50)	3,00 (1,00;10,00)	0,905[2]
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	15 (15,6)	3 (12,5)	> 0,999
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,85 ± 4,62	6,67 ± 5,77	-
Zaparcie stolca [n (%)]	16 (16,7)	1 (4,2)	0,189
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	49 (51,0)	10 (41,7)	0,553[3]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,00 (0,00;5,00)	4,00 (1,25;6,00)	0,310[2]
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	126,53 ± 4,38	127,40 ± 4,43	0,570[1]
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,06 ± 4,63	127,71 ± 4,42	0,858[1]
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	33 (34,4)	12 (50,0)	0,239[3]
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 (1,00;5,00)	1,00 (0,25;2,00)	0,204[2]
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,83 ± 0,39	2,78 ± 0,31	0,691[1]
Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,80 ± 0,32	2,98 ± 0,28	0,141[1]
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	11 (11,5)	4 (16,7)	0,497
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,14 ± 3,93	1,50 ± 0,71	-
Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,68 ± 0,29	0,61 ± 0,11	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,72 ± 0,37	0,64 ± 0,08	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	29 (30,2)	7 (29,2)	> 0,999[3]
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,43 ± 4,55	3,00 ± 3,10	0,229[1]
Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,02 (1,94;2,09)	2,12 (2,04;2,16)	0,130[2]

Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,08 (1,97;2,15)	2,11 (2,05;3,74)	0,482[2]
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	8 (8,3)	3 (12,5)	0,458
Hiperfosfatemia [n (%)]	2 (2,1)	0 (0,0)	> 0,999
Hiperkaliemia [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	> 0,999
Hipofosfatemia [n (%)]	4 (4,2)	3 (12,5)	0,142
Hipochloremia [n (%)]	1 (1,0)	0 (0,0)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	72 (75,0)	18 (75,0)	> 0,999[3]
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	45 (46,9)	17 (70,8)	0,061[3]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	5,00 (3,00;7,00)	5,00 (2,00;10,00)	0,922[2]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	25,65 (12,96;57,67)	59,65 (41,38;75,50)	0,058[2]
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	10,08 ± 1,51	10,60 ± 2,10	0,168[1]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	1,60 (0,53;4,68)	1,87 (0,46;3,53)	0,563[2]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	21 (21,9)	7 (29,2)	0,627[3]
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,00 (1,00;5,00)	2,50 (2,00;12,00)	0,888[2]
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	1,02 (0,61;3,44)	1,47 (1,14;2,10)	0,524[2]
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	42 (43,8)	11 (45,8)	> 0,999[3]
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	75,00 (42,00;101,00)	80,00 (73,75;96,00)	0,481[2]
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	97,00 (67,25;148,00)	70,00 (56,50;105,00)	0,139[2]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	90,00 (52,50;175,00)	76,00 (47,25;129,50)	0,332[2]
E. Leczenie			
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	40 (41,7)	7 (29,2)	0,374[3]
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	33 (34,4)	11 (45,8)	0,421[3]
Deksametazon [n (%)]	18 (58,1)	4 (44,4)	0,705
Metylprednizolon [n (%)]	1 (3,2)	1 (11,1)	0,404
Hydrokortyzon [n (%)]	3 (9,7)	1 (11,1)	> 0,999
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	10 (32,3)	3 (33,3)	> 0,999
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	50 (52,1)	10 (41,7)	0,494[3]
OIT z powodu PRES [n (%)]	38 (39,6)	5 (20,8)	0,140[3]

OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	20 (20,8)	9 (37,5)	0,150[3]
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	30 (31,2)	4 (16,7)	0,244[3]
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	23 (24,0)	5 (20,8)	0,957[3]
Wznowa po PRES [n (%)]	10 (10,4)	3 (12,5)	0,722
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	76 (79,2)	16 (66,7)	0,305[3]
Zgon [n (%)]	17 (17,7)	8 (33,3)	0,160[3]

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], U Manna-Whitneya[2] i chi-kwadrat Pearsona[3] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (drgawki: n = 52, brak drgawek: n = 20) i skali Apgar (drgawki: n = 52, brak drgawek: n = 19).

Tabela 7A. Porównanie dzieci z zaburzeniami jonowymi
z dziećmi bez zaburzeń jonowych w obrazie klinicznym PRES, grupa badana

Parametr	**Zaburzenia jonowe**	**Bez zaburzeń jonowych**	**p**
A. Charakterystyka grup			
N (%)	90 (100,0)	30 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	32 (35,6)	12 (40,0)	0,827[4]
M [n (%)]	58 (64,4)	18 (60,0)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	8,04 ± 3,75	7,85 ± 3,89	0,821[1]
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	11 (12,2)	6 (20,0)	0,364
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	11,42 (8,58;12,80)	5,33 (4,51;12,42)	0,313[3]
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	8,72 ± 3,99	8,73 ± 4,16	0,990[1]
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,53 (1,15;7,40)	2,87 (1,46;10,50)	0,218[3]
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, Me (IQR)	0,98 (0,79;1,77)	4,45 (2,63;5,87)	0,065[3]
HSCT przed PRES [n (%)]	6 (6,7)	4 (13,3)	0,266
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	13,50 ± 2,65	11,21 ± 7,06	0,573[2]
Czas od HSCT do PRES, miesiące, [M ± SD]	7,50 (5,31;10,92)	1,40 (0,86;1,82)	**0,010[3]**
Choroba			
ALL [n (%)]	69 (76,7)	23 (76,7)	> 0,999
AML [n (%)]	3 (3,3)	1 (3,3)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	18 (20,0)	6 (20,0)	
Zajęcie OUN [n (%)]	12 (13,3)	11 (36,7)	**0,011[4]**
Hbd 37-42* [n (%)]	48 (88,9)	17 (94,4)	0,672
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	1 (1,9)	0 (0,0)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	2 (2,2)	4 (13,3)	**0,034**
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	10 (11,1)	7 (23,3)	0,129
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	4 (4,4)	1 (3,3)	> 0,999
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	4 (4,4)	1 (3,3)	> 0,999
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	4 (4,4)	2 (6,7)	0,639
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	4 (4,4)	2 (6,7)	0,639
Radioterapia przed PRES [n (%)]	1 (1,1)	3 (10,0)	**0,048**
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	27 (30,0)	10 (33,3)	0,909[4]
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	3,50 (1,00;6,00)	7,00 (4,00;7,00)	0,076[3]

KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	53 (58,9)	14 (46,7)	0,339[4]
KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,13 ± 2,12	3,79 ± 2,29	0,320[1]
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	39 (43,3)	15 (50,0)	0,672[4]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,92 ± 2,15	2,79 ± 1,97	0,838[1]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	61 (67,8)	16 (53,3)	0,227[4]
ABLC [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,3)	0,380
Kaspofungina [n (%)]	4 (4,4)	3 (10,0)	0,158
L-Amb [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,3)	0,380
Worikonazol [n (%)]	4 (4,4)	3 (10,0)	0,158
Posakonazol [n (%)]	27 (30,0)	5 (16,7)	0,461[4]
Mykafungina [n (%)]	23 (25,6)	3 (10,0)	0,229[4]
Flukonazol [n (%)]	8 (8,9)	1 (3,3)	0,673
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	42 (46,7)	17 (56,7)	0,461[4]
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,3)	
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	7 (7,8)	4 (13,3)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	5 (5,6)	2 (6,7)	0,961
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	7 (7,8)	3 (10,0)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	2 (2,2)	0 (0,0)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	7 (7,8)	3 (10,0)	
FUO [n (%)]	7 (7,8)	3 (10,0)	
Inne [n (%)]	3 (3,3)	0 (0,0)	
Mieszane [n (%)]	3 (3,3)	0 (0,0)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	70 (77,8)	19 (63,3)	0,185[4]
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	145,03 ± 15,72	147,07 ± 19,70	0,670[1]
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	100,85 ± 13,64	97,73 ± 11,49	0,416[1]
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	21 (23,3)	11 (36,7)	0,233[4]
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 (0,25;4,00)	0,00 (0,00;2,50)	0,248[3]
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	76 (84,4)	25 (83,3)	> 0,999[4]
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,503[3]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	72 (80,0)	24 (80,0)	> 0,999[4]
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	45 (50,0)	17 (56,7)	0,494
Ogniskowe [n (%)]	12 (13,3)	2 (6,7)	
Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	8 (8,9)	1 (3,3)	

Inne [n (%)]	7 (7,8)	4 (13,3)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	18 (20,0)	8 (26,7)	0,609[4]
Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	1,00 (0,10;3,00)	1,00 (0,75;16,00)	0,207[3]
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	60 (66,7)	17 (56,7)	0,442[4]
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	3,62 ± 2,72	4,33 ± 3,80	0,457[1]
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	14 (15,6)	4 (13,3)	> 0,999
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,73 ± 2,33	3,00 ± 2,65	-
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	17 (18,9)	6 (20,0)	> 0,999[4]
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,50 ± 2,44	2,83 ± 2,71	0,789[1]
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	27 (30,0)	7 (23,3)	0,640[4]
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;2,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,200[3]
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	43 (47,8)	11 (36,7)	0,397[4]
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	4,00 (2,25;6,75)	2,00 (2,00;3,75)	0,224[3]
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	15 (16,7)	3 (10,0)	0,557
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,23 ± 4,17	5,00 ± 7,81	-
Zaparcie stolca [n (%)]	15 (16,7)	2 (6,7)	0,234
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	28 (31,1)	13 (43,3)	0,317[4]
D. Odchylenia laboratoryjne			
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	45 (50,0)	17 (56,7)	0,673[4]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	5,00 (2,25;9,50)	5,50 (2,75;7,00)	0,970[3]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	35,00 (17,65;62,60)	20,00 (11,95;56,75)	0,433[3]
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	10,21 ± 1,78	10,12 ± 1,23	0,757[2]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	1,60 (0,42;4,07)	2,36 (1,01;4,94)	0,175[3]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	23 (25,6)	5 (16,7)	0,455[4]
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,30 ± 4,93	25,33 ± 30,83	-
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	1,21 (0,76;2,67)	1,20 (0,44;2,00)	0,617[3]
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	41 (45,6)	12 (40,0)	0,750[4]

AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	81,00 (44,00;106,50)	65,50 (50,50;76,75)	0,524[3]
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	100,00 (67,00;152,00)	77,50 (63,00;89,75)	0,085[3]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	90,00 (49,00;162,50)	95,00 (66,75;156,75)	0,600[3]
E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	63 (70,0)	20 (66,7)	0,276
Lewetiracetam [n (%)]	15 (16,7)	6 (20,0)	0,964[4]
Kwas walproinowy [n (%)]	14 (15,6)	8 (26,7)	0,309[4]
Klonazepam [n (%)]	32 (35,6)	5 (16,7)	**0,049[4]**
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	12 (13,3)	3 (10,0)	0,752
Fenobarbital [n (%)]	24 (26,7)	4 (13,3)	0,159[4]
Midazolam [n (%)]	9 (10,0)	1 (3,3)	0,444
Pregabalina [n (%)]	1 (1,1)	0 (0,0)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	39 (43,3)	8 (26,7)	0,160[4]
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	37 (41,1)	7 (23,3)	0,126[4]
Deksametazon [n (%)]	16 (17,8)	6 (20,0)	0,105
Metylprednizolon [n (%)]	1 (1,1)	1 (3,3)	0,323
Hydrokortyzon [n (%)]	4 (4,4)	0 (0,0)	> 0,999
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	13 (14,4)	0 (0,0)	0,074
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	41 (45,6)	19 (63,3)	0,140[4]
OIT z powodu PRES [n (%)]	32 (35,6)	11 (36,7)	> 0,999[4]
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	17 (18,9)	12 (40,0)	**0,036[4]**
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	25 (27,8)	9 (30,0)	> 0,999[4]
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	22 (24,4)	6 (20,0)	0,803[4]
Wznowa po PRES [n (%)]	9 (10,0)	4 (13,3)	0,735
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	72 (80,0)	20 (66,7)	0,213[4]
Zgon [n (%)]	17 (18,9)	8 (26,7)	0,516[4]

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], t-Welcha[2], U Manna-Whitneya[3] i chi-kwadrat Pearsona[4] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (zaburzenia jonowe: n = 54, brak zaburzeń jonowych: n = 18) i skali Apgar (zaburzenia jonowe: n = 53, brak zaburzeń jonowych: n = 18).

Tabela 8A. Porównanie dzieci z PRES z przewlekłymi powikłaniami z dziećmi z PRES bez powikłań przewlekłych, grupa badana

Parametr	Przewlekłe powikłania po PRES	Bez przewlekłych powikłań po PRES	p
A. Charakterystyka grup			
N (%)	34 (100,0)	86 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	13 (38,2)	31 (36,0)	0,989[4]
M [n (%)]	21 (61,8)	55 (64,0)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	6,65 (4,40;9,94)	8,28 (4,86;11,36)	0,063[3]
Leczenie z powodu wznowy [n (%)]	4 (11,8)	13 (15,1)	0,854[4]
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	5,90 ± 1,53	11,51 ± 4,75	**0,039[1]**
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	7,35 ± 3,24	9,27 ± 4,17	**0,009[2]**
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,35 (1,03;5,25)	2,62 (1,26;8,12)	**0,032[3]**
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, Me (IQR)	1,65 ± 1,50	3,36 ± 3,11	0,315[1]
HSCT przed PRES [n (%)]	0 (0,0)	10 (11,6)	0,060
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	-	12,58 ± 4,68	-
Czas od HSCT do PRES, miesiące, [M ± SD]	-	6,56 ± 7,30	-
Choroba			
ALL [n (%)]	30 (88,2)	62 (72,1)	0,167
AML [n (%)]	0 (0,0)	4 (4,7)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	4 (11,8)	20 (23,3)	
Zajęcie OUN [n (%)]	7 (20,6)	16 (18,6)	> 0,999[4]
Hbd 37-42* [n (%)]	13 (81,2)	52 (92,9)	0,179
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,8)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	1 (2,9)	5 (5,8)	0,674
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	5 (14,7)	12 (14,0)	> 0,999[4]
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	1 (2,9)	4 (4,7)	> 0,999
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	0 (0,0)	5 (5,8)	0,320
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	1 (2,9)	5 (5,8)	0,674
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	1 (2,9)	5 (5,8)	0,674
Radioterapia przed PRES [n (%)]			
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	12 (35,3)	25 (29,1)	0,656[4]

PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	2,50 (1,25;3,75)	6,00 (1,00;7,00)	0,110[3]
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	19 (55,9)	48 (55,8)	> 0,999[4]
KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,44 ± 2,15	3,21 ± 2,18	0,696[1]
KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	14 (41,2)	40 (46,5)	0,745[4]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	3,08 ± 1,98	2,82 ± 2,14	0,705[1]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	26 (76,5)	51 (59,3)	0,120[4]
ABLC [n (%)]	0 (0,0)	2 (2,3)	0,546
Kaspofungina [n (%)]	1 (2,9)	6 (7,0)	0,410
L-Amb [n (%)]	1 (2,9)	1 (1,2)	> 0,999
Worikonazol [n (%)]	4 (11,8)	3 (3,5)	0,216
Posakonazol [n (%)]	13 (38,2)	19 (22,1)	0,396[4]
Mykafungina [n (%)]	9 (26,5)	17 (19,8)	> 0,999[4]
Flukonazol [n (%)]	2 (5,9)	7 (8,1)	0,708
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	21 (61,8)	38 (44,2)	0,125[4]
Zakażenie EBV/CMV [n (%)]	0 (0,0)	2 (2,3)	
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	2 (5,9)	9 (10,5)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	1 (2,9)	6 (7,0)	0,124
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	4 (11,8)	6 (7,0)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	2 (5,9)	0 (0,0)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	4 (11,8)	6 (7,0)	
FUO [n (%)]	4 (11,8)	6 (7,0)	
Inne [n (%)]	1 (2,9)	2 (2,3)	
Mieszane [n (%)]	3 (8,8)	0 (0,0)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	21 (61,8)	68 (79,1)	0,085[4]
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	141,67 ± 13,69	146,58 ± 17,14	0,270[1]
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	99,06 ± 10,56	100,61 ± 14,01	0,666[1]
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	9 (26,5)	23 (26,7)	> 0,999[4]
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	1,80 ± 1,30	2,81 ± 3,17	0,500[1]
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	31 (91,2)	70 (81,4)	0,296[4]
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,822[3]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	30 (88,2)	66 (76,7)	0,244[4]
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	16 (47,1)	46 (53,5)	0,193
Ogniskowe [n (%)]	6 (17,6)	8 (9,3)	

Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	2 (5,9)	7 (8,1)	
Inne [n (%)]	6 (17,6)	5 (5,8)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	8 (23,5)	18 (20,9)	0,948[4]
Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	3,00 (0,10;16,00)	1,00 (0,10;2,25)	0,104[3]
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	20 (58,8)	57 (66,3)	0,578[4]
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	3,00 ± 2,32	4,00 ± 3,10	0,271[1]
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	2 (5,9)	16 (18,6)	0,140[4]
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 ± 1,41	2,75 ± 2,45	-
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	4 (11,8)	19 (22,1)	0,299[4]
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 ± 0,00	3,06 ± 2,38	-
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	15 (44,1)	19 (22,1)	**0,029[4]**
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;2,00)	0,180[3]
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	21 (61,8)	33 (38,4)	**0,034[4]**
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	3,50 (2,00;7,00)	4,00 (2,00;5,00)	0,599[3]
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	3 (8,8)	15 (17,4)	0,364[4]
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,00 ± 5,29	5,46 ± 4,74	-
Zaparcie stolca [n (%)]	7 (20,6)	10 (11,6)	0,328[4]
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	13 (38,2)	28 (32,6)	0,706[4]
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	15 (44,1)	44 (51,2)	0,622[4]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,00 (1,00;5,00)	2,00 (0,00;5,25)	0,418[3]
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	129,00 (126,50;131,00)	127,00 (124,00;128,25)	0,079[3]
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,76 ± 4,20	127,79 ± 4,68	0,556[1]
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	13 (38,2)	32 (37,2)	> 0,999[4]
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,00 (1,00;3,00)	2,00 (0,00;4,25)	0,728[3]
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,78 ± 0,35	2,83 ± 0,38	0,674

Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,94 ± 0,32	2,84 ± 0,32	0,494[1]
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	3 (8,8)	12 (14,0)	0,552
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 ± 3,61	2,67 ± 3,78	-
Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,54 ± 0,08	0,70 ± 0,29	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,61 ± 0,04	0,73 ± 0,37	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	12 (35,3)	24 (27,9)	0,565[4]
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,89 ± 4,68	4,95 ± 4,33	0,973[1]
Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,00 (1,97;2,06)	2,06 (1,95;2,12)	0,516[3]
Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,09 (2,04;2,16)	2,07 (1,97;2,15)	0,619[3]
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	1 (2,9)	10 (11,6)	0,177
Hiperfosfatemia [n (%)]	0 (0,0)	2 (2,3)	> 0,999
Hiperkaliemia [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,2)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,2)	> 0,999
Hipofosfatemia [n (%)]	1 (2,9)	6 (7,0)	0,672
Hipochloremia [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,2)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	25 (73,5)	65 (75,6)	> 0,999[4]
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	21 (61,8)	41 (47,7)	0,234[4]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	5,00 (3,00;8,00)	5,00 (2,00;7,00)	0,650[3]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	27,80 (12,05;57,30)	44,90 (19,75;69,50)	0,263
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	9,67 ± 1,39	10,40 ± 1,72	**0,033**[1]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	2,50 (0,70;4,90)	1,60 (0,50;3,81)	0,329[3]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	11 (32,4)	17 (19,8)	0,219[4]
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,00 (1,00;14,00)	2,50 (1,25;5,00)	0,547[3]
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	1,16 (0,52;2,67)	1,30 (0,77;2,14)	0,860[3]
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	11 (32,4)	42 (48,8)	0,151[4]

AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	60,50 (43,50;79,75)	79,00 (49,00;102,15)	0,340[3]
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	101,00 (76,50;150,00)	87,50 (66,00;145,25)	0,503[3]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	90,00 (50,00;174,00)	85,00 (50,25;157,75)	0,593[3]
E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	27 (79,4)	56 (65,1)	0,719
Lewetiracetam [n (%)]	11 (32,4)	10 (11,6)	**0,034[4]**
Kwas walproinowy [n (%)]	11 (32,4)	11 (12,8)	0,055[4]
Klonazepam [n (%)]	13 (38,2)	24 (27,9)	0,660[4]
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	3 (8,8)	12 (14,0)	0,474[4]
Fenobarbital [n (%)]	6 (17,6)	22 (25,6)	0,276[4]
Midazolam [n (%)]	4 (11,8)	6 (7,0)	0,497
Pregabalina [n (%)]	0 (0,0)	1 (1,2)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	15 (44,1)	32 (37,2)	0,623[4]
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	11 (32,4)	33 (38,4)	0,684[4]
Deksametazon [n (%)]	6 (17,6)	16 (18,6)	0,476
Metylprednizolon [n (%)]	0 (0,0)	2 (2,3)	> 0,999
Hydrokortyzon [n (%)]	2 (5,9)	2 (2,3)	0,213
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	2 (5,9)	11 (12,8)	0,690
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	22 (64,7)	38 (44,2)	0,068[4]
OIT z powodu PRES [n (%)]	17 (50,0)	26 (30,2)	0,068[4]
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	7 (20,6)	22 (25,6)	0,735[4]
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]			
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	12 (35,3)	16 (18,6)	0,088[4]
Wznowa po PRES [n (%)]	3 (8,8)	10 (11,6)	0,757
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	30 (88,2)	62 (72,1)	0,100[4]
Zgon [n (%)]	3 (8,8)	22 (25,6)	0,074[4]

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], t-Welcha[2], U Manna-Whitneya[3] i chi-kwadrat Pearsona[4] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (powikłania: n = 16, brak powikłań: n = 56) i skali Apgar (powikłania: n = 15, brak powikłań: n = 56).

Tabela 9A. Porównanie dzieci z PRES z ALL „de novo" z dziećmi z PRES ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej, grupa badana

Parametr	**ALL „de novo"**	**Wznowa ALL**	**p**
A. Charakterystyka grup			
N (%)	78 (100,0)	14 (100,0)	-
Płeć			
K [n (%)]	31 (39,7)	3 (21,4)	0,314[4]
M [n (%)]	47 (60,3)	11 (78,6)	
Wiek w momencie rozpoznania, lata, [M ± SD]	7,85 ± 3,74	7,10 ± 4,17	0,499[1]
Wiek rozpoznania wznowy, lata, [M ± SD]	-	9,34 ± 4,48	-
Wiek rozpoznania PRES, lata, [M ± SD]	8,09 ± 3,74	9,52 ± 4,48	0,203[1]
Czas od rozpoznania nowotworu do PRES, miesiące, [Me (IQR)]	1,48 (1,15;3,63)	23,00 (18,78;37,19)	**< 0,001[2]**
Czas od rozpoznania wznowy do PRES, miesiące, Me (IQR)	-	2,24 ± 2,11	-
HSCT przed PRES [n (%)]	0 (0,0)	5 (35,7)	**< 0,001**
Wiek HSCT, lata, [M ± SD]	-	12,22 ± 4,61	-
Czas od HSCT do PRES, miesiące, [M ± SD]	-	5,56 ± 4,92	-
Choroba			
ALL [n (%)]	78 (100,0)	14 (100,0)	> 0,999
AML [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	
Pozostałe nowotwory [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	
Zajęcie OUN [n (%)]	12 (15,4)	7 (50,0)	**0,008**
Hbd 37-42* [n (%)]	45 (93,8)	6 (100,0)	> 0,999
Apgar < 8 pkt.* [n (%)]	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,999
Opóźnienie rozwoju [n (%)]	5 (6,4)	0 (0,0)	> 0,999
Inne choroby genetyczne lub przewlekłe [n (%)]	10 (12,8)	4 (28,6)	0,217
Nadciśnienie przed chorobą nowotworową [n (%)]	0 (0,0)	2 (14,3)	**0,022**
Nadciśnienie w rodzinie [n (%)]	3 (3,8)	1 (7,1)	0,489
Padaczka przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	1 (7,1)	> 0,999
Napad drgawkowy przed chorobą nowotworową [n (%)]	5 (6,4)	1 (7,1)	> 0,999
Radioterapia przed PRES [n (%)]	0 (0,0)	1 (7,1)	0,152
PL w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	24 (30,8)	5 (35,7)	0,759
PL ile dni przed PRES, [M ± SD]	4,50 (1,25;7,00)	5,50 (3,75;6,25)	> 0,999[2]
KKCz w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	47 (60,3)	9 (64,3)	> 0,999[4]
KKCz ile dni przed PRES,[Me (IQR)]	3,02 ± 2,26	3,33 ± 1,50	0,694[1]

KKP w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	39 (50,0)	8 (57,1)	0,840[4]
KKP ile dni przed PRES, [Me (IQR)]	3,05 ± 2,16	3,12 ± 1,89	0,932[1]
Leczenie przeciwgrzybicze w ciągu 7 dni przed PRES [n (%)]	55 (70,5)	11 (78,6)	0,750
ABLC [n (%)]	1 (1,3)	1 (7,1)	0,247
Kaspofungina [n (%)]	4 (5,1)	1 (7,1)	0,518
L-Amb [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Worikonazol [n (%)]	5 (6,4)	1 (7,1)	> 0,999
Posakonazol [n (%)]	25 (32,1)	5 (35,7)	0,473
Mykafungina [n (%)]	22 (28,2)	2 (14,3)	0,462
Flukonazol [n (%)]	6 (7,7)	0 (0,0)	> 0,999
Infekcja do 7 dni przed PRES [n (%)]	45 (57,7)	6 (42,9)	0,462[4]
Zapalenie jamy ustnej lub zapalenie skóry [n (%)]	8 (10,3)	2 (14,3)	
Infekcja uogólniona/posocznica [n (%)]	6 (7,7)	0 (0,0)	
Zapalenie płuc lub inna infekcja układu oddechowego [n (%)]	6 (7,7)	1 (7,1)	
Zakażenie układu moczowego [n (%)]	2 (2,6)	0 (0,0)	
Infekcja przewodu pokarmowego [n (%)]	10 (12,8)	0 (0,0)	
FUO [n (%)]	8 (10,3)	1 (7,1)	
Inne [n (%)]	1 (1,3)	2 (14,3)	
Mieszane [n (%)]	3 (3,8)	0 (0,0)	
C. Objawy			
Nadciśnienie w obrazie PRES [n (%)]	59 (75,6)	7 (50,0)	0,061
SBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	141,15 ± 14,64	153,00 ± 17,89	0,095[1]
DBP max. w dniu PRES, [M ± SD]	98,63 ± 13,48	112,60 ± 12,60	**0,030**[1]
Ból głowy w obrazie PRES [n (%)]	24 (30,8)	3 (21,4)	0,751
Ból głowy – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,35 ± 2,37	-	-
Zaburzenia przytomności w obrazie PRES [n (%)]	64 (82,1)	12 (85,7)	> 0,999
Zaburzenia przytomności – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,421[2]
Drgawki w obrazie PRES [n (%)]	62 (79,5)	11 (78,6)	> 0,999
Uogólnione toniczno-kloniczne [n(%)]	38 (48,7)	10 (71,4)	0,267
Ogniskowe [n (%)]	6 (7,7)	1 (7,1)	
Ogniskowe z następczym uogólnieniem [n (%)]	9 (11,5)	0 (0,0)	
Inne [n (%)]	9 (11,5)	0 (0,0)	
Stan padaczkowy po drgawkach [n (%)]	17 (21,8)	3 (21,4)	> 0,999

Czas do opanowania drgawek, godz., [M ± SD]	1,00 (0,10;4,00)	5,00 (1,15;30,00)	0,234[2]
Apatia, zmęczenie, senność w obrazie PRES [n (%)]	57 (73,1)	6 (42,9)	**0,033**
Apatia, zmęczenie, senność – liczba dni przed dni, [M ± SD]	3,91 ± 2,68	2,33 ± 2,08	-
Nudności w obrazie PRES [n (%)]	12 (15,4)	1 (7,1)	0,683
Nudności – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,92 ± 2,31	-	-
Wymioty w obrazie PRES [n (%)]	15 (19,2)	0 (0,0)	0,115
Wymioty – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	2,79 ± 2,69	-	-
Zaburzenia widzenia w obrazie PRES [n (%)]	22 (28,2)	2 (14,3)	0,342
Zaburzenia widzenia – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	0,58 ± 1,38	0,00 ± 0,00	-
Bóle brzucha w obrazie PRES [n (%)]	39 (50,0)	4 (28,6)	0,235[4]
Bóle brzucha – liczba dni przed PRES, [Me (IQR)]	4,64 ± 3,37	2,00 ± 2,00	-
Bóle kończyn w obrazie PRES [n (%)]	14 (17,9)	2 (14,3)	> 0,999
Bóle kończyn – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	4,92 ± 4,60	3,00 ± 2,83	-
Zaparcie stolca [n (%)]	12 (15,4)	3 (21,4)	0,694
Inne objawy w przebiegu PRES [n (%)]	31 (39,7)	3 (21,4)	0,314[4]
D. Odchylenia laboratoryjne			
Hiponatremia w przebiegu PRES [n (%)]	44 (56,4)	5 (35,7)	0,255[4]
Hiponatremia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	3,00 (1,00;6,00)	2,00 (0,00;3,00)	0,500[2]
Hiponatremia – najniższa wartość Na w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,00 (125,00;130,00)	126,00 (124,00;127,00)	0,220[2]
Hiponatremia – Na w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	128,65 ± 4,42	128,00 ± 4,53	0,763[1]
Hipokaliemia w przebiegu PRES [n (%)]	31 (39,7)	2 (14,3)	0,127[4]
Hipokaliemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	2,83 ± 2,87	1,00*	-
Hipokaliemia – najniższa wartość K w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,76 ± 0,35	3,03 ± 0,33	-
Hipokaliemia - K w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,83 ± 0,32	3,03 ± 0,33	-
Hipomagnezemia w przebiegu PRES [n (%)]	11 (14,1)	1 (7,1)	0,684
Hipomagnezemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	1,86 ± 2,54	2,00*	-

Hipomagnezemia – najniższa wartość Mg w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,69 ± 0,29	0,49*	-
Hipomagnezemia - Mg w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	0,75 ± 0,39	0,58*	-
Hipokalcemia w przebiegu PRES [n (%)]	26 (33,3)	3 (21,4)	0,536
Hipokalcemia – liczba dni przed PRES, [M ± SD]	5,35 ± 4,54	-	-
Hipokalcemia – najniższa wartość Ca w przebiegu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,20 ± 1,15	2,02 ± 0,03	-
Hipokalcemia - Ca w dniu PRES, [mmol/l, M ± SD]	2,46 ± 1,77	2,02 ± 0,03	-
Inne zaburzenia jonowe w przebiegu PRES [n (%)]	9 (11,5)	0 (0,0)	0,345
Hiperfosfatemia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Hiperkaliemia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Hipernatermia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Hipofosfatemia [n (%)]	6 (7,7)	0 (0,0)	0,586
Hipochloremia [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Zaburzenia jonowe w przebiegu PRES (łącznie) [n (%)]	60 (76,9)	9 (64,3)	0,328
CRP podwyższone w dniu PRES [n (%)]	39 (50,0)	10 (71,4)	0,235[4]
CRP podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	5,00 (2,00;7,00)	3,00 (2,75;5,75)	0,754[2]
CRP w dniu PRES (jeśli podwyższone), [mg/l, Me (IQR)]	47,50 (13,68;75,50)	46,75 (30,98;81,95)	0,779[2]
Hgb w dniu PRES, [g/dl, M ± SD]	10,41 ± 1,76	9,16 ± 1,21	**0,020**[1]
WBC w dniu PRES, [tyś/mm^3, Me (IQR)]	1,60 (0,44;3,80)	2,06 (0,30;4,06)	0,971[2]
PCT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	22 (28,2)	2 (14,3)	0,342
PCT podwyższone od ilu dni, [M ± SD]	4,60 ± 5,55	60,00*	-
PCT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [ng/ml, Me (IQR)]	4,12 ± 6,97	0,60 ± 0,22	-
AST/ALT podwyższone w dniu PRES [n (%)]	37 (47,4)	6 (42,9)	0,980[4]
AST w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	82,79 ± 42,02	54,33 ± 16,44	-
ALT w dniu PRES (jeśli podwyższone), [IU/L, M ± SD]	90,00 (66,00;137,00)	93,50 (70,25;110,75)	0,944[2]
PLT w dniu PRES, [tys/mm^3, Me (IQR)]	91,00 (51,00;167,00)	63,00 (33,00;125,75)	0,230[2]

E. Leczenie			
Leki przeciwdrgawkowe			
Diazepam [n (%)]	54 (69,2)	7 (50,0)	0,112
Lewetiracetam [n (%)]	16 (20,5)	3 (21,4)	> 0,999
Kwas walproinowy [n (%)]	12 (15,4)	5 (35,7)	0,055
Klonazepam [n (%)]	24 (30,8)	5 (35,7)	0,731
Leki znieczulenia ogólnego [n (%)]	9 (11,5)	2 (14,3)	0,652
Fenobarbital [n (%)]	20 (25,6)	1 (7,1)	0,262
Midazolam [n (%)]	7 (9,0)	0 (0,0)	0,582
Pregabalina [n (%)]	1 (1,3)	0 (0,0)	> 0,999
Mannitol w leczeniu PRES [n (%)]	29 (37,2)	6 (42,9)	0,917[4]
Steroidy w leczeniu PRES [n (%)]	27 (34,6)	4 (28,6)	0,894[4]
Deksametazon [n (%)]	14 (17,9)	2 (14,3)	> 0,999
Hydrokortyzon [n (%)]	4 (5,1)	0 (0,0)	> 0,999
Jako składowa protokołu leczenia choroby nowotworowej [n (%)]	8 (10,3)	1 (7,1)	> 0,999
F. Powikłania			
Hospitalizacja w OIT [n (%)]	37 (47,4)	10 (71,4)	0,173[4]
OIT z powodu PRES [n (%)]	29 (37,2)	5 (35,7)	> 0,999[4]
OIT z powodu innego niż PRES [n (%)]	17 (21,8)	5 (35,7)	0,310
Powikłania przewlekłe PRES [n (%)]	26 (33,3)	4 (28,6)	0,968[4]
Nadciśnienie po PRES [n (%)]	22 (28,2)	2 (14,3)	0,342
Wznowa po PRES [n (%)]	7 (9,0)	4 (28,6)	0,060
Remisja w dniu zakończenia badania [n (%)]	66 (84,6)	5 (35,7)	**< 0,001**
Zgon [n (%)]	10 (12,8)	9 (64,3)	**< 0,001**

M – średnia, SD – odchylenie standardowe, Me - mediana, IQR - przedział międzykwartylowy

Porównania wykonano za pomocą testów t-Studenta[1], U Manna-Whitneya[2] i chi-kwadrat Pearsona[3] i dokładnego testu Fishera.

* Odsetek podano w stosunku do wszystkich pacjentów z informacją na temat Hbd (ALL jako choroba pierwotna: n = 48, ALL jako wznowa: n = 6) i skali Apgar (ALL jako choroba pierwotna: n = 47, ALL jako wznowa: n = 6).