

REVERSİBL POSTERİOR LÖKOENSEFALOPATİ SENDROMU

Dr. Mesut Okur,¹ Dr. Cahide Yılmaz,² Dr. Avni Kaya,¹ Dr. Ahmet Sami Güven,¹ Dr. Murat Doğan,¹
Prof. Dr. Hüseyin Çaksen²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye.

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Van, Türkiye.

ÖZET

Reversibl posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS), baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvulsiyon, görme bozuklukları ve radyolojik olarak her iki hemisferin posterior kısımlarındaki beyaz cevherde özellikle bilateral parieto-okspital bölgelerde ödem gibi semptom ve bulguları içeren klinikoradyolojik bir sendromdur. RPLS ilk kez hipertansiyon, eklampsi ya da immun-supresif tedavinin muhtemel sonucu olarak tanımlanmış ancak son zamanlarda birkaç iatrojenik ve nörotoksik etyolojiyi içeren çeşitli hastalıklarda da bildirilmiştir. Genellikle RPLS'de aktive edici faktörlerin ortadan kaldırılması ve uygun tedavi sonrası klinik ve radyolojik anormallikler geriye dönmektedir. Tedaviye

hemen başlandığında RPLS reversibl olmasına rağmen, tanı ve tedavinin gecikmesi durumunda kalıcı beyin hasarı ile sonuçlanabilir.

Bu yazıda başağrısı, halsizlik, idrar miktarında azalma, bacaklarında ve karnında şişlik şikayetleri ile getirilen, fizik muayenesinde letarji, asit, pretibial ödem ve hipertansiyon (145/90 mmHg) saptanan ve izlemde kronik böbrek yetmezliği tanısı alan 14 yaşında kız hasta seyrek görüldüğünden dolayı sunulmuştur.

• **Anahtar Kelimeler:** Reversibl posterior lökoensefalopati sendromu, hipertansiyon, magnetik rezonans görüntüleme, kronik böbrek yetmezliği. *Nobel Med 2010; 6(2): 97-100*

ABSTRACT

REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is a clinico-radiological syndrome which includes symptoms such as headache, confusion, seizures, and visual disturbances and radiological findings of edema involving the white matter in the posterior regions of the cerebral hemispheres, and in particular bilaterally in the parietooccipital regions. RPLS was firstly described as a possible result of hypertension, eclampsia or immunosuppressive treatment. Recently reported with some other diseases that include iatrogenic and neuro-

toxicological etiologies. Usually, clinical and radiological abnormalities resolve when precipitating factors are treated with appropriate therapy. Although RPLS is reversible with early the treatment, permanent cerebral injury may occur if the treatment is delayed. In this article, we present 14 years-old-female patient who was brought with headache, fatigue, decrement at urine output complaints and at her physical examination revealed lethargy, ascite, pretibial edema and hypertension (145/90mmHg) and later diagnosed with chronic renal failure

• **Key Words:** Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, hypertension, magnetic resonance imaging, chronic renal failure *Nobel Med 2010; 6(2): 97-100*

GİRİŞ

Posterior lökoensefalopati sendromu (PLES) olarak da bilinen bu sendrom ilk kez 1996'da malign hipertansiyona ilişkili akut kliniko-radyolojik bir sendrom tanımlanmak üzere Hinckey ve arkadaşları tarafından Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS) olarak adlandırılmıştır.¹ Bununla birlikte orta derecede kan basıncı yüksekliği olan veya kan basıncının normal olduğu hastalarda ilaçların aktive edebildiği klinik ve radyolojik özellikleri ile tanınan vakalar da vardır. Bu vakalarda siklosporin A, sitarabin, interferon-alfa ve sisplatin gibi sitotoksik veya immünsupresif ilaçlar en sık neden olan ajanlardır.³⁻⁵ Ciddi hipertansiyon, üremik ensefalopati ve eklamptik toksemi gibi durumlar ile ilişkili olarak bildirilen birçok vaka vardır.³

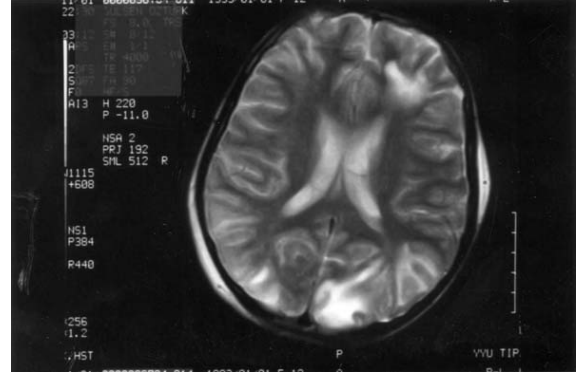
Klinik özellikleri değişken olmakla birlikte baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvulsiyon ve görme bozukluğu ile diğer fokal nörolojik bulguları içerebilir. Tipik olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) simetrik posterior serebral ve serebellar beyaz cevher anormallikleri ile birlikte. MRG'de beyaz ve gri cevherde ortaya çıkabilen lezyonlar görülür.²

Bu çalışmada, baş ağrısı, halsizlik, idrar miktarında azalma, bacaklarda ödem ve karn şışlığı şikayetleriyle getirilen, muayenesinde hipertansiyon (145/90 mmHg), letarji, asit ve pretibial +++ gode bırakan ödem saptanan, izleminde kronik böbrek yetmezliği tanısı alan RPLS'li 14 yaşında kız olgu sunulmaktadır.

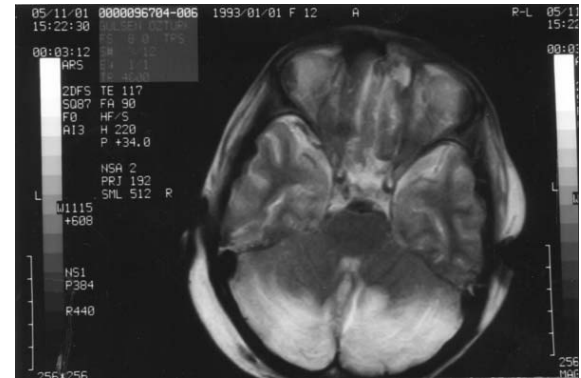
OLGU SUNUMU

14 yaşında kız hasta, 20 gündür baş ağrısı, halsizlik, idrar miktarında azalma ve vücudunda şışlık şikayetleri ile hastanemiz acil polikliniğine getirildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. Başvuruda kan basıncı 145/90 mmHg, nabız 72/dk, vücut sıcaklığı 36,7 °C idi. Vücut ağırlığı 41 kg (3-10 persentil), boy 146 cm (<3 persentil) idi. Pretibial +++ gode bırakan ödemi vardı ve asit mevcuttu. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere, derin tendon refleksleri normoaktif ve plantar cevap bilateral fleksör, kranial sinir muayenesi ve serebellar testler normaldi. Meningeal irritasyon bulguları yoktu. Fundoskopik incelemede bilateral hipertansif retinopati ile uyumlu bulgular mevcuttu.

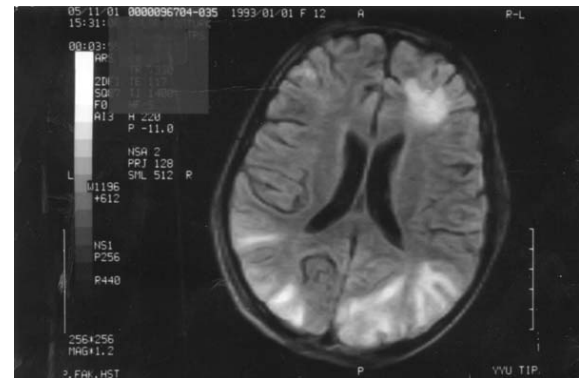
Laboratuvar incelemelerinde Hb:12.6 gr/dL, Htc: %37.8, lökosit: 5600/mm³, eritrosit: 5.1 milyon/mm³, MCV: 73 fl, trombosit: 243000/mm³ idi. Biyokimyasal tetkiklerinde BUN: 74 mg/dL, kreatinin: 3,6 mg/dL, ürik asit: 9,6 mg/dL, Na: 134 mEq/L, K: 7 mEq/L, Cl: 114 mEq/L, Ca: 8,2 mEq/L, P: 11,3 mEq/L, Mg: 3 mEq/L, glukoz: 72 mg/dL, AST: 18 U/L, ALT: 14 U/L,



Resim 1. MRG'de T2 ağırlıklı horizontal kesitte, serebral hemisferde, sol frontalde beyaz cevherde, solda kaudat nükleusta yaygın iskemi-ödem ile uyumlu hipertensif alanlar.



Resim 2. MRG'de T2 ağırlıklı horizontal kesitte, her iki serebellar hemisferde hipertensif alanlar.



Resim 3. MRG'de FLAIR kesitlerde, serebral hemisferde ve sol frontalde beyaz cevherde hipertensif alanlar.

LDH: 581 U/L, ALP: 393 U/L, GGT: 7 U/L, albumin: 2,3 g/dL, total protein: 5,3 g/dL, total bilirubin: 0,1 mg/dL, kreatinin kinaz: 111 mg/dL, parathormon 250 pg/ml idi. Arteryel kan incelemesinde Ph: 7,13, PCO₂: 36, PO₂: 23, HCO₃: 11 olup metabolik asidozu mevcuttu.

Hastanın izleminde böbrek fonksiyonlarında düzelme gözlenmedi ve kan basıncı 180/125 mmHg'a kadar yükseldi. Yatışının dördüncü gününde jeneralize tonik-klonik tarzda konvulsiyonu olması üzerine intravenöz diazepam ile konvulsiyonu durduruldu. Aynı gün →

içerisinde toplam 3 defa benzer şekilde konvulsiyonun olması üzerine hastaya intravenöz yoldan fenitoin ve ardından oral fenobarbital tedavisi başlandı. Daha sonraki takiplerinde hastanın nöbeti gözlenmedi. Elektroensefalografi (EEG) ensefalopati ile uyumluydu. Kan basıncını yüksekliği nedeniyle nifedipin ve furosemid uygulanmasına rağmen kan basıncı kontrol altına alınamadı, yatışının 4. gününde tedaviye sodyum nitroprussid eklendi. Üriner sistem ultrasonografisinde bilateral grade II renal parankim hastalığı saptandı. BT'de bilateral parietooksipitalde ve sentrum semi-ovalede düşük dansite alanları ve MRG'de her iki serebellar-serebral hemisfer beyaz cevherinde, solda kaudat nükleusta ve frontalde yaygın sinyal değişiklikleri izlendi (Resim 1,2,3). Bu semptom ve bulgular ile hastaya kronik böbrek yetmezliği zemininde kan basıncının ani yükselmesine bağlı olarak ortaya çıkan RPLS olabileceği düşünüldü. Hasta hemodiyaliz programına alındı. Kontrol beyin MRG yapılmak istendi ancak hasta kontrollere gelmediği için yapılamadı.

TARTIŞMA

RPLS baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvulsiyon, görme bozukluğu ve radyolojik olarak her iki hemisferin posterior kısımlarındaki beyaz cevherde özellikle bilateral parieto-okspital bölgelerde ödem gibi semptom ve bulguları içeren klinik-radyolojik bir sendromdur.¹ Bu sendrom ilk kez hipertansiyon, eklampsi ya da immunsupresif tedavinin muhtemel sonucu olarak tanımlanmış ancak son zamanlarda birkaç iatrojenik ve nörotoksik etyolojiyi içeren çeşitli hastalıklarda da gösterilmiştir.^{1, 4} Bununla birlikte orta derecede kan basıncı yüksekliği olan veya normotansif hastalarda ilaçların aktive edebildiği klinik ve radyolojik özellikleri ile tanınan vakalar da vardır. Bu vakalarda siklosporin A, sitarabin, interferon-alfa ve Sisplatin gibi sitotoksik veya immünsupresif ilaçlar en sık neden olan ajanlardır.³⁻⁵ Karaman ve arkadaşları T hücreli lenfoma ve Wilms tümörlü hastalarda verilen kemoterapisi sırasında gelişen iki adet RPLS olgusu sunmuşlardır.⁶ Vakamızda kronik böbrek yetmezliği zemininde kan basıncının akut yükselmesine bağlı olarak RPLS ortaya çıktığı görülmektedir.

Kontrolsüz hipertansiyonda RPLS bildirilmiştir. Onder ve arkadaşları zemininde böbrek hastalığı olan 18 hastalarında gelişen 22 RPLS atağında, 8 hastada (%44) kontrolsüz hipertansiyon tespit etmişlerdir. Ayrıca bu hastaların %59'unda tonik-klonik nöbetler olduğunu bildirmişlerdir.⁷

Hastalığın klinik özellikleri değişken olmakla birlikte baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvulsiyon ve kortikal görme bozukluğu ile bazen diğer fokal nörolojik bulguları içerir.² RPLS'nin patofizyolojisinde sistemik

kan basıncının serebral vasküler yataktaki oto-regülatuar kapasiteyi aşması yer alır.^{1, 8} Kan beyin bariyerinin bozulması sonucu beyin içerisine kan ve sıvı transüstasyonu olmaktadır.^{9, 10} Klinik ve radyolojik parametreler oksipito-parietal vasküler yatağın daha zede-
nebilir yapıda olduğunu göstermiştir.¹ Hipertansiyon yokluğunda RPLS gelişmesinde immunsupresyonun patofizyolojisi açık değildir, fakat muhtemelen kan-beyin bariyerinin primer ya da sekonder bozulması ile ilişkilidir.¹

Günümüzde MRG'nin yaygın olarak kullanılması çoğu klinisyenler için RPLS'yi daha bilinir hale getirmiş, böylece hastalığın daha erken tanınmasına ve daha uygun tedavisine olanak sağlamıştır. Karakteristik MRG bulguları genellikle simetrik, posterior serebral sirkülasyon ile beyaz cevherin derinliklerine ve kortikal yüzeye yayılabilen juxta-kortikal beyaz cevher lezyonları şeklindedir ki; bunlar genellikle oksipital lobları ve seyrek olarak da korpus kallosum ve parietal ve temporal loblar ile pons ve serebellum tutulumu şeklindedir.^{1, 2} Beyaz cevher anormallikleri genellikle T2 ağırlıklı MRG' de görülürken, kortikal anormallikler FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) kesitlerde daha bariz şekilde görülür.² Hastamızın MRG' sinde her iki serebral-serebellar hemisfer beyaz cevherinde ve solda kaudat nükleusta yaygın sinyal değişikliği, T2 ve FLAIR kesitlerde hiperintens alanlar şeklinde izlendi. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme vazojenik beyin ödeminden (ki bu karakteristik olarak RPLS' li hastalarda görülür ve tanı konulmasında ve takibinde yardımcı olabilir) akut arteriyel iskemik hasarın ayırımında yardımcı olabilir.¹¹⁻¹⁴

RPLS'de aktive edici faktörlerin iyileşmesi ve uygun tedavi sonrası klinik ve radyolojik anormallikler geriye dönmektedir. Tedaviye hemen başlandığında RPLS reversibl olmasına rağmen, tanı ve tedavinin gecikmesi durumunda kalıcı beyin hasarı ile sonuçlanabilir.^{1, 4, 15} Tipik olarak orta ve posterior serebral arterler arasındaki posterior bölgede iskemi ve infarktlara bağlı olarak komplikasyonlar ortaya çıkabilir.¹⁶ RPLS'yi posterior serebral enfarktın ayıran önemli bir özellik, kalkarın ve paramedial oksipital loblar sıklıkla korunmuş olmasıdır.¹⁷

Hipokampal skleroz, RPLS'den aylar hatta yıllar sonra oluşur ve temporal lob epilepsisi gelişmesine neden olabilir.¹⁸⁻²⁰ Bu aynı zamanda hastalığın akut faz esnasında benign seyir göstermesine rağmen, daha sonra epilepsi ve diğer bazı kronik nörolojik sekellerle sonuçlanabileceği şeklinde de öne sürülebilir. RPLS'de genelde radyolojik olarak her iki hemisferin posterior kısımlarını tutar. Frontal lob tutulumu nadirdir. Lee ve arkadaşlarının 36 hastada 38 RPLS ataklı serilerinde 22 atak (%58) gibi yüksek bir oran bildirmişlerdir.²¹ Vakamızda oksipital ile frontal lob tutulumu gözlemlendi. Ayrıca RPLS'de izole cerebellar tutulum gösteren vaka bildirilmiştir.²²→

RPLS'li hastaların doğru tanımlanması ve hemen tedavisinin başlanması belirgin tanı koydurucu değeri vardır. Bu hastalarda kan basıncı normale döndürülmeli ve sebep immunsupresif tedavi ise bu ilaç belirgin olarak azaltılmalı veya kesilmelidir. İlk etapta kan basıncının hızlı düzeltilmesine odaklanılmalı, tercihen de paranteral antihipertansifler uygulanmalıdır. Nicardipine ya da labetalol ilk tercih edilecek ilaçlardır.^{23,24}

Nitroglicerinin muhtemelen beyin vazodilatasyonunu artırıcı özelliği nedeniyle bu hastalarda bazen beyin

ödemi artırabileceğini bildirilmiştir.²⁵ Ek olarak nimodipinin kabul edilen nöroprotektif etkisi de olduğu bildirilmiştir.²⁶

SONUÇ

Biz bu çalışma ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kan basıncının kontrolünün önemli olduğunu vurgulamak ve regüle edilemeyen durumlarda kan basıncının ani yükselmesine bağlı olarak RPLS görülebileceğini hatırlatmak amacı ile sunduk.

i	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Mesut Okur Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 65100 Van/Türkiye okurmesut@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 21 / 06 / 2008 • KABUL TARİHİ: 15 / 04 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- 2 Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199-1206
- 3 Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1996; 51: 1369-1376.
- 4 Kwon S, Jahoon K, Sangkwon L. Clinical spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Pediatr Neurol*, 2001; 24: 361-364
- 5 Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 415-417.
- 6 Karaman S, Celkan T, Alhaj S, et al. Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu İki vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 324-329
- 7 Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 22:1921-1929.
- 8 Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR* 1992; 159: 379-383.
- 9 Gottrand F, Largilliere C, Farriaux JP. Cyclosporine neurotoxicity. *N Engl J Med* 1991; 324: 1744-1745.
- 10 Friese CE, Rowley H, Lake J. Similar clinical presentations of neurotoxicity following FK 506 and cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 3173-3174
- 11 Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusionweighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 859-862.
- 12 Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997; 28: 1082-1085.
- 13 Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-1048.
- 14 Provenzale JM, Petrella JR, Cruz LC Jr, et al. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1455-1461.
- 15 Servillo G, Striano P, Striano S, et al: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in obstetric critically ill patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2323-2326.
- 16 Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG: Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 714-720
- 17 Albayram S, Selçuk H, Erdoğan N, et al. Reversible posterior lökoensefalopati sendromunda konvansiyonel ve diffüzyon ağırlıklı MRI bulguları. *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni* 2003; 3: 111-116.
- 18 Plazzi G, Tinuper P, Cerullo A, Provini F, Lugaresi E. Occipital lobe epilepsy: a chronic condition related to transient occipital lobe involvement in eclampsia. *Epilepsia* 1994; 35: 644-647
- 19 Solinas C, Briellmann RS, Harvey AS, Mitchell LA, Berkovic SF. Hypertensive encephalopathy. Antecedent to hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy? *Neurology* 2003; 60: 1534-1536
- 20 Lawn N, Laich E, Ho S et al: Eclampsia, hippocampal sclerosis, and temporal lobe epilepsy. Accident or association? *Neurology* 2004; 62: 1352-1356
- 21 Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical Spectrum of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65: 205-210
- 22 Soysal DD, Caliskan M, Aydın K, et al. Isolated cerebellar involvement in a case of posterior reversible leukoencephalopathy. *Clinical Radiology* 2006; 61, 983-986
- 23 Kaplan PW. Neurologic aspects of eclampsia. In: Hainline B, Devinsky O (eds) *Neurological complications of pregnancy* (2nd edition). Lippincott Williams & Williams, 2002; 41-49
- 24 Mednick AS, Mayer SA. Critical care management of neurologic catastrophes. In: Hainline B and Devinsky O (eds) *Neurological complications of pregnancy* (2nd edition). Lippincott Williams & Williams, 2002; 87-101
- 25 Finsterer J, Schlager T, Kopsa W, Wild E: Nitroglycerin-aggravated preeclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2003; 61: 715-716.
- 26 Harkany T, Dijkstra IM, Oosterink BJ, et al: Increased amyloid precursor protein expression and serotonergic sprouting following excitotoxic lesion of the rat magnocellular nucleus basalis: neuroprotection by Ca²⁺ antagonist nimodipine. *Neuroscience* 2000; 101: 110-114.