

Siklofosfamidin İndüklediği Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu Cyclophosphamide Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Case Report

Songül ŞENADIM,^a
Dilek BOZKURT,^a
Murat ÇABALAR,^a
Kamer İNCE,^a
Vildan YAYLA^a

^aNöroloji Kliniği,
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 18.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2014

*Bu çalışma,
49. Ulusal Nöroloji Kongresi (15-21 Kasım
2013, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Songül ŞENADIM
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
songulsenadim@hotmail.com

ÖZET Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), insidansı kesin olarak bilinmeyen, her yaşta görülebilen, baş ağrısı, bilinç değişikliği, nöbet ve kortikal körlükle karakterize klinik ve nöroradyolojik bir sendromdur. Etiyolojisinde, hipertansif ensefalopati, eklampsi ve bazı sitotoksik ilaçlar sorumludur. Genellikle sendroma hipertansiyon eşlik etmekle birlikte normotansif vakalar da bildirilmektedir. Kranial manyetik rezonans görüntüleme sıklıkla oksipital ve pariyetal loblarda, subkortikal beyaz cevherde simetrik yerleşimli vazojenik ödem görülür. Erken tanı ve uygun tedaviyle mevcut bulgular kısmen veya tamamen düzelir. Bu çalışmada, membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı ile takip edilen normotansif bir hastada, siklofosfamid tedavisi sırasında nadir gelişen PRES olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Posterior lökoensefalopati sendromu; siklofosfamid; difüzyon manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical and neuroradiological syndrome seen at any age and characterized by headache, altered consciousness, seizures, and cortical blindness. The exact incidence still is not known. The most commonly identified causes include hypertensive encephalopathy, eclampsia, and some cytotoxic drugs. Although most of the reported cases were hypertensive, normotensive cases have also been reported. Subcortical white matter vasogenic edema in a relatively symmetrical pattern, typically located in the occipital and parietal lobes is seen on cranial MR imaging. These findings tend to resolve partially or completely with early diagnosis and appropriate treatment. Here in we present a rare case of membranoproliferative glomerulonephritis with normal blood pressure limits that developed PRES under cyclophosphamide treatment.

Key Words: Posterior leukoencephalopathy syndrome; cyclophosphamide; diffusion magnetic resonance imaging

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(3):318-21

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) baş ağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbet ve kortikal körlükle karakterizedir. İlk olarak Hinchey ve ark. tarafından 1996 yılında tanımlanan bu sendrom, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de genellikle oksipital ve pariyetal loblarda, tipik olarak subkortikal beyaz cevherde, bazen de kortekste bilateral simetrik yerleşimli fokal vazojenik ödemle karşımıza çıkmaktadır. Daha nadir olarak beyin sapı, serebellum, bazal ganglion, frontal ve temporal loblarda tutulum gözlemlenir.¹⁻³ Etiyolojisinden hipertansiyon, sitotoksik ilaçlar, preeklampsi-eklampsi ve oto-

doi: 10.5336/caserep.2014-39413

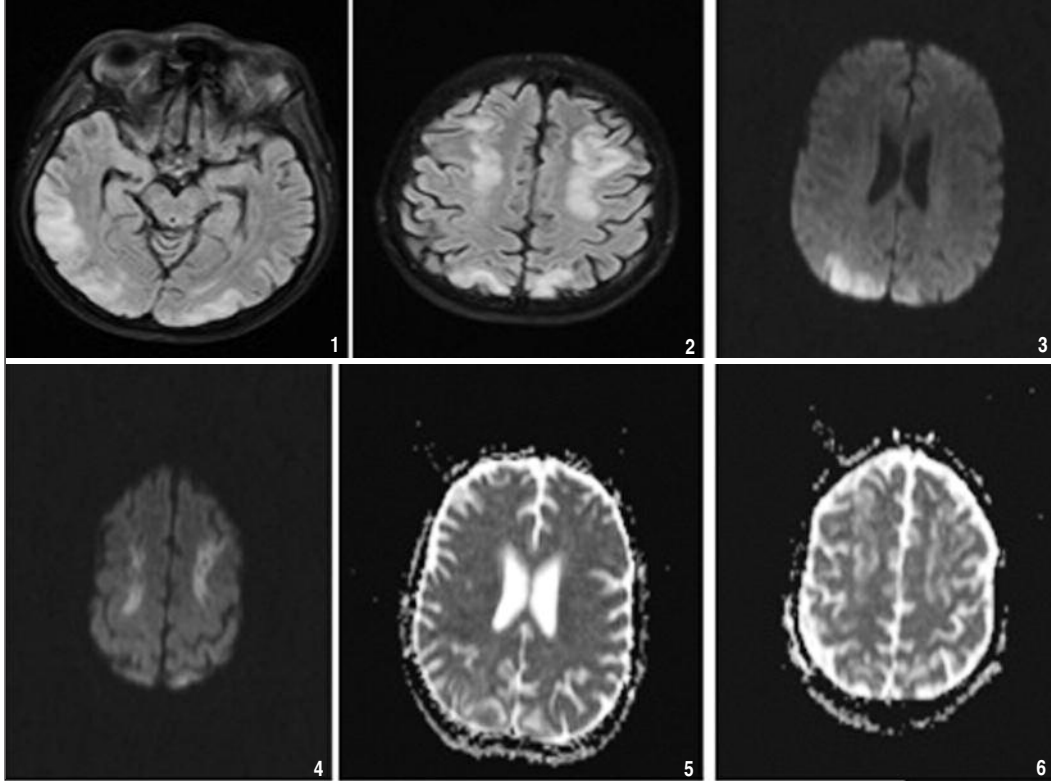
Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

immün, sistemik hastalıklar sorumludur.⁴⁻⁶ Bu çalışmada, membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı ile takip edilen normotansif bir hastada, siklofosfamid tedavisi sırasında nadir gelişen PRES tablosu sunulmuştur.

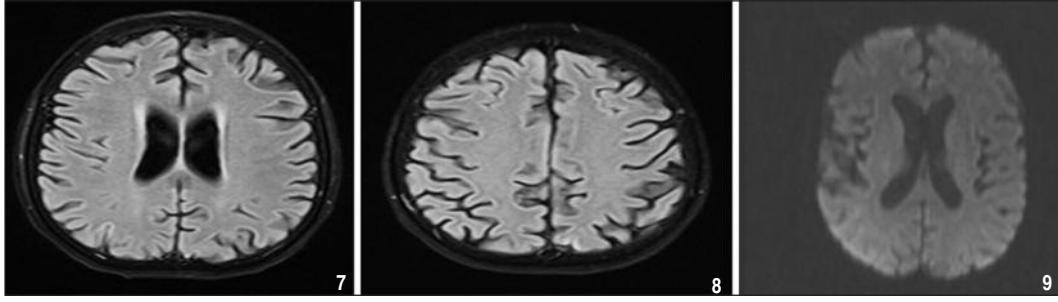
OLGU SUNUMU

Başvurusundan iki ay önce membranoproliferatif glomerülonefrit tanısıyla, 2 kür steroid (1 mg/kg) ve siklofosfamid (1000 g/gün) tedavisi uygulanan 17 yaşındaki erkek hasta, baş ağrısı ve bulantı-kusmanın ardından dört kez jeneralize tonik-klonik konvülsiyon gelişmesi nedeni ile acil servise getirildi. Bilinci açık, kooperasyonu ve oryantasyonu tam olan hastanın nörolojik muayenesinde bilateral horizontal bakışta nistagmus, sağda şüpheli dismetri ve disdiadokokinezi, taban cildi refleksi sağda ekstansör olması dışında özellik yoktu. Vital bulguları; ateş 36,8°C (aksiller), nabız 72/dk, kan basıncı 130/80 mmHg, solunum sayısı 22/dk idi. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı 7700 /mm³, hematokrit %25,4, hemoglobin konsantras-

yonu 8,2 g/dL, trombosit sayısı 208 000/mm³, üre 219 mg/dL, kreatinin 1,52 mg/dL, sodyum 138 mmol/L, potasyum 3,91 mm/L, kalsiyum 6,53 mg/dL, düzeltilmiş kalsiyum 8,3 mg/dL, total protein 3,41 g/dL, albumin 1,74 g/dL olarak saptandı. Karaciğer fonksiyon testleri, enfeksiyon belirteçleri, vaskülit paneli normal sınırlarda idi. Beyin MRG'de flair, difüzyon ağırlıklı görüntülemeye ve görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) haritalarında her iki serebral hemisfer frontopariyetal verteksten sentrum semiovaleye uzanan, oksipital ve posterior temporal loblarda, kortiko-subkortikal alanlarda multifokal hiperintens sinyal değişiklikleri gözlemlendi (Resim 1-6). Elektroensefalografide her iki hemisferde yaygın organizasyon bozukluğu saptandı. Diüretik ve fenitoin tedavisiyle nöbet gözlenmedi. Bir gün sonra baş ağrısında azalma, nörolojik bulgularında düzelme izlendi. Bir ay sonra yapılan görüntülemeye lezyonların kaybolduğu dikkati çekti (Resim 7-9). Hastada klinik ve radyolojik olarak siklofosfamide bağlı PRES tablosu düşünüldü.



RESİM 1-6: Flair, difüzyon ağırlıklı görüntülemeye ve ADC haritalarında, her iki serebral hemisfer frontopariyetal verteksten sentrum semiovaleye uzanan, oksipital ve posterior temporal loblarda, kortiko-subkortikal alanlarda, multifokal hiperintens sinyal değişiklikleri.



RESİM 7-9: Bir ay sonra flair ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeler normal sınırlar içinde.

TARTIŞMA

PRES, insidansı tam olarak bilinmeyen, her yaşta görülebilen, çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkabilen klinik ve nöroradyolojik bir sendromdur.⁷ Patofizyolojisi yeterince aydınlatılamamakla birlikte, en çok kabul göreni hipertansiyon/hiperperfüzyon teorisi. Beyin kan akımı normal şartlar altında, serebral otonöregülasyon ile sabit tutulmaya çalışılmaktadır. Bu teoriye göre, kan basıncındaki ani bir artışla serebral arteriollerde dilatasyon, hiperperfüzyon, endotelial vasküler hasar meydana gelmektedir. Bu durum kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak, gri ve beyaz cevherde vazojenik ödem ve geri dönüşümlü iskemiye neden olmaktadır.⁸ Ancak olgumuzda olduğu gibi, PRES'in %20-30 gibi az bir oranda da olsa kan basıncı normal veya hafif yüksek olan hastalarda da gelişebildiği bildirilmiştir. Bu teori, dolaşımdaki bazı toksinlerin endotelial disfonksiyona neden olarak kan-beyin bariyerinde hasarlanmaya yol açması olarak açıklanmaktadır. Eklampsi ve sitotoksik ilaçların kullanımı sonrası toksisiteye bağlı gelişen olgularda kan basıncı otonöregülasyon mekanizmasıyla düzeltilemeyecek sınıra çıkmamaktadır (ortalama kan basıncı <150-160 mm/Hg).^{8,9} Daha az kabul gören diğer bir teori ise hipertansiyona bağlı gelişen vazokonstriksiyon ve hipoperfüzyon hasarıdır.^{8,10}

PRES'in radyolojik ayırıcı tanısında serebrovasküler hastalıklar, neoplaziler, ensefalitler, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçler, demiyelinizan hastalıklar yer almaktadır.¹¹ Kranial MRG tanıda altın standarttır. Çoğu zaman flair ve T2 ağırlıklı görüntülerde bilateral parietookspital bölgelerde

kortikal-subkortikal, nadir olarak da beyin sapı, serebellum, bazal ganglion, frontal ve temporal loblarda hiperintens lezyonlar izlenebilir. Difüzyon ağırlıklı MRG ve ADC haritaları PRES olgularında vazojenik ve sitotoksik ödem ayırt etmek için kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde vazojenik ve sitotoksik ödem hiperintens, ADC haritalarında ise vazojenik ödem izointens veya hiperintens, sitotoksik ödem hipointens görülür.^{11,12} PRES'te vazojenik ödemin yaygın olması kötü prognoz göstergesi olup, agresif tedavi gerektiği bildirilmektedir. Şiddetli vazojenik ödem, sitotoksik ödem şekline dönüşüp infarktüs ve geri dönüşü olmayan doku hasarına neden olabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler, bu dönüşümün saptanmasında kullanıldığı için PRES'te tanı koymanın yanında, hastalığın prognozu hakkında da bilgi verebilir.¹²

Yapılan bir çalışmada, PRES olguları patogeneze göre üç gruba ayrılmıştır: Birinci grupta yüksek kan basıncına bağlı olarak gelişen posterior sirkülasyon bölgesi lezyonları yer almaktadır. İkinci grupta normal kan basıncı ile beraber, pre-eklampsi/eklampsi ve sitotoksik ilaçların neden olduğu posterior sirkülasyon bölgesi lezyonları bulunmakta ve endotel hasarı temel rolü oynamaktadır, üçüncü grupta ise yine normal kan basıncının eşlik ettiği hemolitik üremik sendrom, üremik ensefalopati gibi metabolik nedenlerle ortaya çıkan simetrik bazal ganglion, talamik, serebellum ve beyin sapı lezyonları yer almaktadır.¹³ Olgumuz, bu gruplamada patofizyoloji ve lezyon lokalizasyonuna göre ikinci gruba girmektedir.

PRES tedavisinde esas yaklaşım kan basıncı ve nöbet kontrolüdür. İlaça bağlı sitotoksik etkilenim

düşünülyorsa kullanılan ilacın kesilmesi ve altta yatan metabolik hastalığın tedavisi gerekir.⁷ Erken tanı ve uygun tedaviyle klinik ve radyolojik bulgular iki-üç hafta içinde kısmen veya tamamen düzelir. Bu sendrom genellikle benign seyreder, ancak erken tanı konulamayan ve uygun tedavi edilemeyen hastalarda ölüme neden olabilir.¹⁴ Bizim olgumuz da tedaviden fayda görmüşdü, nörolojik bulgularında gerileme, kraniyal görüntülemesinde ise lezyonun kaybolduğu görülmüştür.

Sitotoksik ilaç kullanımı sonucu gelişen PRES olgularının çoğu kombine immünsupresif ilaç kullanımı olan, hipertansif kriz ile başvuran hastalardır. Siklofosfamid, sekonder yan etkileri iyi bilinen, yaygın kullanılan immünsupresif ilaçlardan biri olmasına rağmen monoterapide PRES bildirilen olgular nadirdir.¹⁴ Siklofosfamid tedavisi uygulanan hastalarda PRES kliniğiyle karşılaşıldığında (normotansif bile olsa) bu sendrom akla gelmeli, erken ayırıcı tanı ve tedavi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494-500.
- 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(7):1199-206.
- Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77(903):24-8.
- Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010;85(5):427-32.
- Hedna VS, Stead LG, Bidari S, Patel A, Gottipati A, Favilla CG, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and CT perfusion changes. *Int J Emerg Med* 2012;5:12.
- Tarım E, Giray S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in the Differential Diagnosis of Eclampsia: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2011;21(3): 213-5.
- Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011;631-53.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6): 1043-9.
- Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(10):1901-14.
- Toole JF. Lacunar syndromes and hypertensive encephalopathy. *Cerebrovascular Disorders*. 5th ed. New York: Raven; 1999. p.342-55.
- Doelken M, Lanz S, Rennert J, Alibek S, Richter G, Doerfler A. Differentiation of cytotoxic and vasogenic edema in a patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome using diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13(3):125-8.
- Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(6):1038-48.
- Demirtaş O, Gelal F, Vidinli BD, Demirtaş LO, Uluç E, Baloğlu A. Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2005;11(4): 189-94.
- Abenza-Abildua MJ, Fuentes B, Diaz D, Royo A, Olea T, Aguilar-Amat MJ, et al. Cyclophosphamide-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *BMJ Case Rep* 2009;2009.