

Akut Lenfoblastik Lösemide Posterior Geri Dönüşümlü Lökoensefalopati

Posterior Reversibl Leukoencephalopathy in Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report

Dr. Serap KARAMAN,^a
Dr. İhsan KAFADAR,^a
Dr. Sema VURAL,^a
Dr. Sait ALBAYRAM,^b
Dr. Gül ÖZÇELİK,^a
Dr. Nafiye URGANCI,^a
Dr. Ela ERDEM,^a
Dr. Yıldız YILDIRMAK^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi,
^bRadyoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 02.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Serap KARAMAN
Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drkaramans@yahoo.com

ÖZET Posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu (PRES), ani tansiyon artışı ile birlikte gelişen çift ya da bulanık görme, bulantı, kusma, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri ve nöbet geçirme ile karakterize kompleks bir sendromdur. Sıklıkla hipertansiyon, eklampsi ve immünsüpresif tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu tip ensefalopatinin en önemli özelliği, beynin posterior bölgesini tutması; erken tanı ve tedavi ile klinik ve radyolojik bulguların tamamen düzelmesi olup, tanı ve tedavide gecikme, nörolojik sekellere sebep olabilir. Bu olgu, ani gelişen nörolojik bulguları olan kanser hastalarında bu sendromun erken dönemde düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Posterior lökoensefalopati sendromu; kemoterapi; çocuk

ABSTRACT Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome is a syndrome that is characterized with sudden increase in blood pressure associated with diplopia or blurred vision, nausea, vomiting, headache, changes in consciousness and seizures. It is generally seen during hypertension, eclampsia and immunosuppressive treatment. Most important aspects of this syndrome are to affect the posterior regions of brain and to get full recovery of clinical and radiological disturbances with early diagnosis and treatment. Delay in diagnosis and treatment may cause neurological sequelae. Here, this case is presented in order to emphasize that this syndrome must be kept in mind in the early period when cancer patients have sudden neurological disturbances.

Key Words: Posterior leukoencephalopathy syndrome; drug therapy; adult children

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(4):350-4

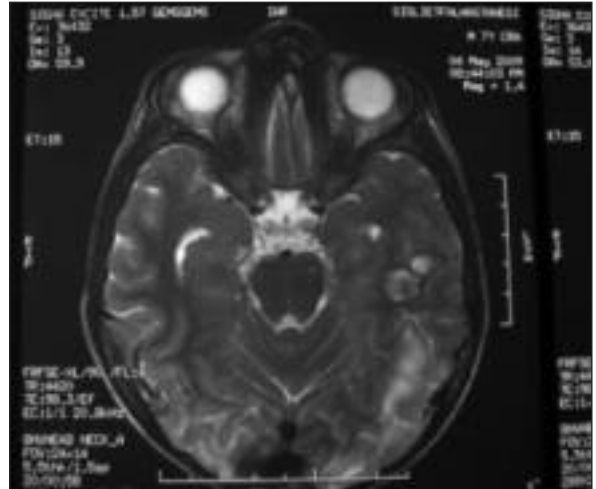
Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, ilk kez 1966 yılında Hincey ve ark. tarafından geri dönüşlü kortikal nörolojik fonksiyon bozukluğu, görüntüleme özellikle oksipital loblarda posterior dolaşımı içine alan subkortikal ödem bulgularını kapsayan bir sendrom olarak tanımlanmıştır.¹ Hipertansif ensefalopati, geri dönüşümlü posterior ödem ve PRES olarak da adlandırılmaktadır.^{1,2} Klinik olarak baş ağrısı, görme bozuklukları, hipertansiyon, bilinç değişiklikleri, nöbet; radyolojik olarak da posterior ak madde değişiklikleri gözlenir.³ Akut olarak kan basıncının arttığı durumlarda, eklampside, kemoterapi alanlarda, tümör lizis sendromunda, eritropoetin, intravenöz immünglobulin ve deksametazon ve hedefe yönelik yeni antitümör ajanların kullanımından sonra, kollajen doku hastalıkları, sepsis ve akut glomerulonefritte görülmektedir.⁴⁻¹³

Erken tanı konup tedavi edilebilirse klinik ve radyolojik olarak tam ya da tama yakın düzelme sağlanabilir. Bu yazıda, lösemi nedeniyle kemoterapi alırken PRES tanısı konan olgu, erken tanı ve tedavinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

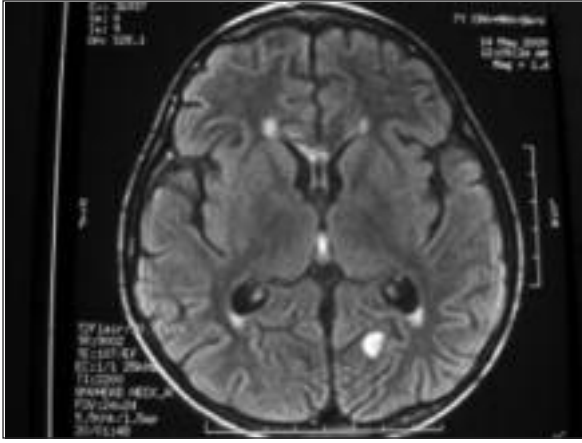
OLGU SUNUMU

Yedi yaşındaki erkek hasta, halsizlik ve solukluk nedeniyle acil polikliniğimize getirildi. Bir ay öncesine kadar şikâyeti olmayan hastanın halsizliğinin 1 ay önce başladığı, bu nedenle birçok kez sağlık kuruluşuna gittiği ve çeşitli antibiyotikler kullandığı öğrenildi. Fizik bakıda karaciğer ve dalağı 4 cm ele geliyordu, diğer sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: $978000/\text{mm}^3$, Hb: 6.7 g/dL, trombosit: $84000/\text{mm}^3$ olup LDH yüksekliği (13840 U/L) dışında biyokimyasal tetkikleri normaldi. Periferik yaymasında blast saptanan hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve immünofenotipleme incelemesine göre T-ALL tanısı konarak lökoferez ve ALL BFM 2000 protokolüne göre eş zamanlı kortikosteroid tedavisi, alkali hidrasyon, allopürinol ve ürat oksidaz (rasburicase) başlandı. Lökoferez ve kortikosteroid tedavisi ile yatışının üçüncü günü lökosit sayısı normale düştü. Üçüncü gün tümör lizis sendromu gelişti (Ca: 3.9 mg/dL üre: 200 mg/dL, kreatinin: 2.5 mg/dL, fosfor: 12 mg/dL, ürik asit: 2.5 mg/dL, K: 4.1 mmol/L) ve destekleyici tedavi ile düzeldi. Sekizinci güne kadar sadece steroid tedavisi alan hastadan alınan beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda lösemik tutulum saptanmadı. Aynı gün vinkristin ($2 \text{ mg}/\text{m}^2$) ve daunorubisin ($30 \text{ mg}/\text{m}^2$), 12. gün L-asparaginase ($10000 \text{ Ü}/\text{m}^2$), 15. gün tekrar vinkristin ve daunorubisin tedavisi aldı. On beşinci gün yapılan kemik iliğinde tedavi yanıtı iyi olup hastalığı remisyonunda idi. Henüz radyoterapi almamış olan hastanın, tedavisinin 16. gününde baş ağrısı başladı ve önceki ölçümlerde normal olan kan basıncı yüksek saptandığı için antihipertansif tedavi başlandı (kaptopril $1 \text{ mg}/\text{kg}$ doz). Görme bulanıklığı gelişen hastada kısa süreli sağa lokalize tonik-klonik kasılmalar gözlemlendi ve anti epileptik tedavi başlandı (fenitoin $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$). Bu sırada bakılan serum elektrolit değerleri normal düzeyde iken ertesi gün bakılan Na değeri düşük ($120 \text{ mmol}/\text{L}$), idrar sod-

yumu yüksek ($140 \text{ mmol}/\text{L}$) serum osmolaritesi düşük ($261 \text{ mosol}/\text{kg}$) bulundu. Hastada vinkristine bağlı uygunsuz ADH düşünülerek sıvı kısıtlaması ile tedavi edildi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de bilateral temporookcipital loblarda subkortikal yerleşimli, simetrik, T2'de hiperintens lezyonlar, sağ frontal sulkus dibinde, sol temporal lob bazalinde, korpus kallosum rostrumunda, sağ orta serebellar pedinkülde hemoraji alanları ve etrafında hafif vazojenik ödemler saptandı (Resim 1). Kanama odaklarının tanı sırasındaki hiperlökositoza bağlı geliştiği, diğer bulguların PRES ile uyumlu olduğu rapor edildi. Tekrarlanan lomber ponksiyonda BOS'un sitolojik inceleme ve biyokimyası da normaldi. Kemoterapisine üç gün ara verildi ve almakta olduğu antihipertansif tedaviye devam edildi. Ölçümlerde kan basıncı normalin üstünde saptandığı için ikinci antihipertansif olarak propranolol $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{gün}$ eklendi. Kan basıncı normal seyrettiğinden iki hafta sonra antihipertansif tedavisi azaltarak kesildi. Hafif ataksisi dışında hiçbir yakınması olmayan hastanın, 10 gün sonra çekilen kontrol difüzyonlu MRG'de lezyonların tama yakın gerilediği, kanama odaklarının da iyileşmeye başladığı gözlemlendi (Resim 2). Hasta izlemimizde olup, sorunsuz olarak kemoterapisine devam etmektedir.



RESİM 1: Kranial MRG'de temporookcipital loblarda iki taraflı subkortikal yerleşimli, simetrik, T2'de hiperintens lezyonlar, sağ frontal sulkus dibinde, sol temporal lob bazalinde, korpus kallosum rostrumunda, sağ orta serebellar pedinkülde hemoraji alanları ve etrafında hafif vazojenik ödem görülmektedir.



RESİM 2: On gün sonra çekilen kraniyal MRG'de temporookcipital bölgedeki lezyonlar tama yakın düzelmiş, daha önce gözlenen kanama odaklarının iyileşme eğiliminde olduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

PRES, sıklıkla kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan, klinik olarak baş ağrısı, görme bozuklukları, bilinç değişiklikleri ve nöbetlerin gözleendiği, radyolojik olarak oksipitoparietal loblardaki ak madde ödemi ile karakterize klinikoradyolojik bir sendromdur.³ Geri dönüşümlü lökoensefalopati olarak tanımlansa da özellikle çocukluk çağında, kanser nedeni ile tedavi görenlerde geri dönüşümsüz olabileceği de bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁷ Nöbetler fokal ya da generalize olabilir. Bulgular oldukça değişken olup, letarji ve somnolansdan, stupor ve komaya kadar giden tablolar bildirilmiştir.¹⁸ Kortikal ve subkortikal ödem gelişiminin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bir hipoteze göre vazokonstriksiyon veya vazospazm, beyinde hipoperfüzyona yol açarak vazojenik ödem oluşturur.¹⁹ Kemoterapiye bağlı olarak vasküler endotelde zedelenme ve kortikal nekroz gelişmekte, sitotoksik ödem ve geçici hipoksik bulgular oluşmaktadır.²⁰ Diğer hipotez ise ani hipertansiyon artışının olayı başlatmada tetikleyici faktör olmasıdır. Ani kan basıncı artışı ile beynin vasküler otoregülasyonu bozulmakta, beyin parankiminde iskemi, kan beyin bariyerinde hasar ve vazojenik ödem oluşmaktadır.² Kan basıncı artışı, vazojenik ödeme bağlı kan beyin bariyeri hasarının nedeni ya da sonucu olabilir. Posterior vertebrobaziler dolaşım en sıklıkla etkilenen bölgedir.^{1,18}

Preeklampsi, eklampsi veya yüksek doz metilprednizolon, alüminyum ve siklosporin kullanımı ile oluşan PRES'in hipertansiyona bağlı geliştiği düşünülmektedir.^{1,18,20-23} Kemoterapötik pek çok ajan, PRES'e yol açabilir. Bunlar arasında sisplatin, intratekal, oral ve intravenöz metotreksat, interferon alfa, L-asparaginaz, vinkristin, adriamisin, siklofosfamid ve intratekal sitozin arabinozid sayılabilir.²⁴⁻²⁹ Kemoterapi alırken PRES saptanan olgumuzun, ikili antihipertansif kullanılarak kontrol altına alabildiğimiz dirençli hipertansiyonu vardı. Marinella ve ark.nın çalışmasında, kemoterapiye bağlı PRES tanısı konan 24 olgu değerlendirilmiş, 7'sinde tek ajan, 17'sinde birden fazla ajanın etkili olduğu bildirilmiştir.⁹ Yine aynı çalışmada en sık semptom baş ağrısı olup, bunu nöbet geçirme izlemiştir. Hastamızda da şiddetli baş ağrısını izleyen görme bulanıklığı ve fokal nöbet gözlenmişti.

Kemoterapi alan hastalarda uygunsuz ADH sendromu gelişebilmektedir.³⁰ Olgumuzda PRES sendromu ile birlikte uygunsuz ADH tablosu görüldü. Literatürde uygunsuz ADH sendromu ile PRES etiyojisi arasında bir ilişki bildirilmemiş olsa da, daha önce kemoterapiye ikincil olarak gelişen PRES'li iki olgumuzun birinde de, eş zamanlı olarak uygunsuz ADH sendromu gözlenmişti.³¹

Literatürde tümör lizis sendromuna bağlı olarak da PRES geliştiği bildirilmiştir.³² Olgumuzun tanı anında ciddi hiperlökositozu olup, tedavi ile tümör lizis sendromu da gelişmişti. Olgumuzda PRES oluşumuna, hiperlökositoz ve tedavi sırasındaki tümör lizis sendromu tablosu da zemin hazırlamış olabilir diye düşünüyoruz.

PRES'te radyolojik görüntüleme önemlidir ve kontrol görüntülerde genellikle bulguların düzeldiği görülür. MRG, PRES tanısında tomografiden daha duyarlı ve özgül bir görüntüleme yöntemidir.^{10,33} Posterior hemisferlerin posterior bölümlerinde, özellikle parietookcipital ak maddede, genellikle iki taraflı, simetrik, homojen, T2'de hiperintens sinyal değişiklikleri görülür.^{1,5} Daha az oranda temporal bölge, korona radiata, pons, serebellum, bazal ganglionlar ve diğer lokalizasyonlarda da oluşabilir.^{1,34} Bazen gri madde de etkilenebilir.¹ Kalkarin ve para-

medial oksipital lobların normal olması, PRES'i posterior serebral infarktten ayıran bir özelliktir.³⁵ Hincey ve ark, PRES tanısı alan 15 olgunun 14'ünde bilateral oksipital loblarda, 13'ünde posterior parietal loblarda, ikisinde ponsta, birinde talamus ve se-rebellumda T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı göstermişlerdir.¹ Bir diğer çalışmada ise olguların hepsinde bilateral oksipital loblarda ak maddede T2'de sinyal artışı bulmuşlardır.³⁶ Olgumuzun MRG

incelemesinde bilateral oksipital bölgede T2 imajında sinyal artışı gözlemlenmiş olup kontrol amaçlı çekilen MRG normal saptandı.

Sonuç olarak, kemoterapi alan hastalarda ani gelişen bilinç değişiklikleri, görme bozuklukları, hipertansiyon ve nöbetler, bu sendromu akla getirmez. Semptomatik tedavi ile çoğu kez tam düzelleme gözlemlendiği için ayırıcı tanıda erken dönemde düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hincey J, Chaves C, Appignani B, Bren J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494-500.
- Pavlikis SG, Frank Y, Chusid R. Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: three names for an old syndrome. *J Child Neurol* 1999;14(5):277-81.
- Pula HJ, Eggenberger E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19(6):479-84.
- Trommer BL, Homer D, Mikhael M. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19(3):326-9.
- Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, Demarco T. MRI imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(4):651-9.
- Okeda R, Kawamoto T, Tanaka E, Shimizu H. An autopsy case of drug-induced diffuse cerebral axonopathic leukoencephalopathy: the pathogenesis in relation to reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuropathology* 2007;27(4):364-70.
- Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 1997;49(3):686-9.
- Irvin W, MacDonald G, Smith JK, Kim VY. Dexamethasone-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Oncol* 2007;10(25):2484-6.
- Marinella MA, Markert RJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs. *Intern Med J* 2009;39(12):826-34.
- Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):152-9.
- Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22(11):1921-9.
- Punaro M, Abou-Jaoude P, Cimaz R, Ranchin B. Unusual neurologic manifestations (II): posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the context of juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(8):576-9.
- Wirrell EC, Hamiwka LD, Hamiwka LA, Grisaru S, Wei X. Acute glomerulonephritis presenting with PRES: a report of 4 cases. *Can J Neurol Sci* 2007;34(3):316-21.
- Antunes NL, Small TN, George D, Boulard F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999;20(3):241-3.
- Woodard P, Helton K, McDaniel H, Khan RB, Thompson S, Hale G, et al. Encephalopathy in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor prognosis. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(11):1151-7.
- Minn AY, Fisher PG, Barnes PD, Dahl GV. A syndrome of irreversible leukoencephalopathy following pediatric allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatric Blood Cancer* 2007;48(2):213-7.
- Lucchini G, Gironi D, Colombini A. Encephalopathy syndrome in children with hemato-oncological disorders is not always posterior and reversible. *Pediatr Blood Cancer* 2008 51(5):629-33.
- Lee VH, Wijidicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65(2):205-10.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(6):1043-9.
- Bargallo N, Burrel M, Berenguer J, Cofan F, Buñesch L, Mercader JM. Cortical laminar necrosis caused by immunosuppressive therapy and chemotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(3):479-84.
- Coley SC, Porter DA, Calamante F, Chong WK, Connelly A. Quantitative MR diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(8):1507-10.
- Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGiro-lami U, Iaia A, Beckner KM, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217(2):371-6.
- Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77(903):24-8.
- Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamutsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(3):415-7.
- Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, Vandenbergh R. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol* 2004;251(2):226-8.
- Rathi B, Azad RK, Vasudha N, Hissaria P, Sawlani V, et al. L-asparaginase-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurosurg* 2002;37(4):203-5.
- Honkaniemi J, Kähärä V, Dastidar P, Latvala M, Hietaharju A, Salonen T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology* 2000;42(12):895-9.
- Dicuonzo F, Salvati A, Palma M, Lefons V, Lasalandra G, De Leonardis F, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol* 2007;24(8):1013-8.

29. Hualde Olascoaga J, Molins Castiella T, Souto Hernández S, Becerril Moreno F, Yoldi Petri ME, Sagaseta de Ilurdoz M, et al. [Reversible posterior leukoencephalopathy: report of two cases after vincristine treatment]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(3):282-5.
30. Reheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo AP, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006. p.1201-30.
31. Karaman S, Celkan T, Aljah S, Albayram S, Özkan, Apak H, Yıldız İ. [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Report of two cases]. *Turk J Pediatr* 2005;48(4):324-9.
32. Greenwood MJ, Dodds AJ, Garrick R, Rodriguez M. Posterior leukoencephalopathy in association with the tumour lysis syndrome in acute lymphoblastic leukaemia: a case with clinicopathological correlation. *Leuk Lymphoma* 2003;44(4):719-21.
33. Tajima Y, Isonishi K, Kashiwaba T, Tashiro K. Two similar cases of encephalopathy, possibly a reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: serial findings of magnetic resonance imaging, SPECT and angiography. *Intern Med* 1999;38(1):54-8.
34. 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.
35. Albayram S, Selçuk H, Erdoğan N. [Conventional magnetic resonance and diffusion weighted magnetic resonance imaging findings in posterior reversible leukoencephalopathy syndrome]. *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni* 2003;7(3):111-6
36. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19(5):859-62.