

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu İki vakanın takdimi

Serap Karaman¹, Tiraje Celkan², Sefa Alhaj³, Sait Albayram⁴, Alp Özkan²

Hilmi Apak², İnci Yıldız⁵

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Araştırma Görevlisi, ⁴Radyodiagnostik Yardımcı Doçenti, ⁵Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Karaman S, Celkan T, Alhaj S, Albayram S, Özkan A, Apak H, Yıldız İ. (Department of Pediatrics, İstanbul University, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey). Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome report of two cases. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 324-329.

The reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, (RPLS), a complex of cerebral disorders including headache, seizures, visual disturbances, and other neurologic manifestations, is associated with a variety of conditions in which blood pressure rises acutely. Usually it is diagnosed during hypertensive encephalopathy, eclampsia and immunosuppressive treatments. The radiological features are reversible bilateral white matter abnormalities predominantly located in the posterior regions of the cerebral hemispheres. With symptomatic therapy, clinical and radiologic recovery can be achieved. The recognition of this syndrome is critical as delay in the diagnosis or treatment could result in permanent neurological deficit. Early prompt control of blood pressure or withdrawal of causative drugs can reverse the syndrome. We report here two cases of RPLS who were on chemotherapy, one with Wilms's tumor and the other with T-cell lymphoma.

Key words: reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, childhood cancer, chemotherapy.

ÖZET: Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS), ani tansiyon artışı ile birlikte baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişikliği, görme bozukluğu ve konvülsiyon ile karakterize kompleks bir sendromdur. Genellikle hipertansiyon, eklampsi ve immünosüpresif tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu tip lökoensefalopatinin özelliği beyinde sadece posterior bölgeyi tutması ve semptomatik tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme olmasıdır. Erken tanı konularak gerekli tedavi yapılmadığında nörolojik bulgular kalıcı olabilir. Bu yazıda T hücreli lenfoma ve Wilms tümörü tanısıyla tedavi edilirken RPLS tanısı alan iki vaka sunulmaktadır klinik önemine değinilmek istenmiştir.

Anahtar kelimeler: geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, çocukluk çağı tümörleri, kemoterapi.

Geri dönüşümlü (reversibl) posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS), hipertansif ensefalopati, geri dönüşümlü posterior serebral ödem, posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati olarak da adlandırılan, klinik olarak ani gelişen baş ağrısı, görme bozuklukları, bilinç değişiklikleri ve konvülsiyonlar ile karakterize olan bir grup hastalıktır¹⁻⁵. Akut olarak kan basıncının arttığı durumlarda, eklampside ve kemoteropatik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkabilir^{6,7}. Lezyonlar tipik olarak serebral hemisferlerin posterior bölümlerinde bilateral ve simetrik olarak

görülmektedir¹⁻⁵. Erken tanı konup tedavi edilmediği takdirde kalıcı beyin zedelenmesine yol açabilmektedir. Bu yazıda konuya dikkat çekmek için iki vaka sunulmuştur.

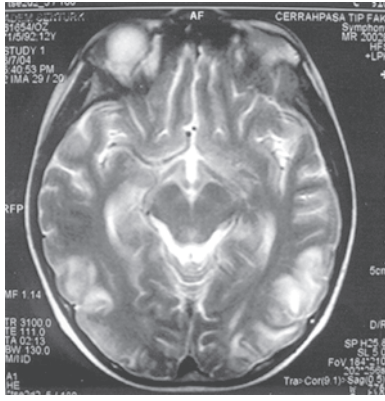
Vakaların Takdimi

Vaka 1

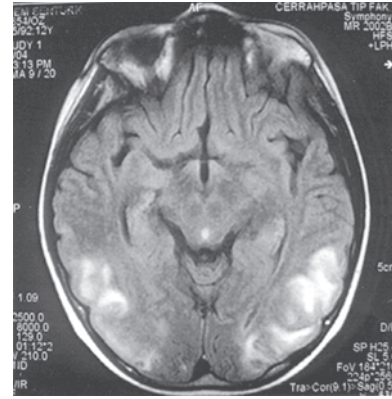
Bir buçuk aydır devam eden halsizlik, ateş ve sol koltuk altında ve testislerinde şişlik nedeniyle hastanemize getirilen on iki yaşında erkek hastaya, yapılan incelemeler sonucunda lenfoblastik lenfoma tanısı konularak kemoterapi

başlandı (BFM-95 NHL). Kemoterapisi devam eden, radyoterapi almamış olan hastanın, tedavisinin sekizinci günü hiponatremisi gelişti ve hastada idrar sodyumu (61 mEq/L) ve idrar osmolaritesi (604 mOsmol/kg) yüksek, kan osmolaritesi (262 mOsmol/kg) düşük saptandı. Bu tablo, aldığı kemoteropatik ajanlardan vinkristine bağlı uygunsuz ADH olarak adlandırıldı. Önceleri normal değerlerde saptanan tansiyon değerleri izlem sırasında 95. persentilin üzerine çıktı ve daha sonra aniden çift görme, bilinç bulanıklığı, duyu kusuru ve sol gözde pitoziz gelişen hastada yaklaşık beş dakika süren jeneralize tonik-klonik konvülsiyonu oldu. Bu sırada bakılan serum elektrolit değerleri normal düzeylerde idi. Konvülsiyonun etiolojisine yönelik olarak çekilen kranial

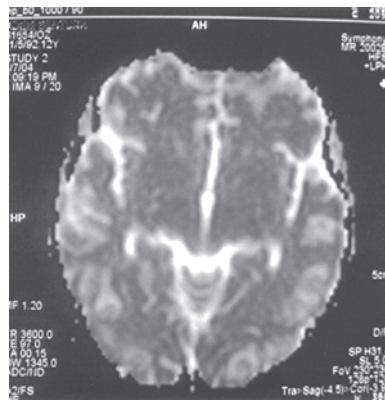
manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral oksipitotemporoparyetal alanda subkortikal yerleşimli simetrik T2'de ve "flair" imajlarda hiperintens, ayırıcı tanı açısından bu bölgede diffüzyon ağırlıklı (ADC) görüntüleme vazojenik ödem ile uyumlu hipointens lezyonlar saptandı (Şekil 1a, 1b, 1c). Tanı sırasında yapılan ve daha sonra intratekal tedaviler sırasında tekrarlanan lomber ponksiyon bulguları normal olarak saptanan hastamızın yine tanı anında çekilen kranial tomografisi de normal bulunduğu için metastatik hastalık düşünülmedi. EEG'de patolojik dalgalar vardı. Hastanın uygunsuz ADH sendromu da olmasına rağmen radyolojik görüntüleme ve hipertansiyonun devam etmesi, klinik bulguları ile birlikte RPLS'yi düşündürdü.



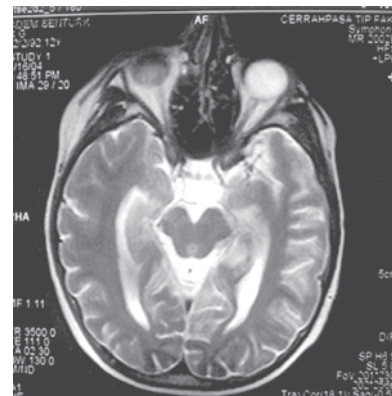
(a)



(b)



(c)



(d)

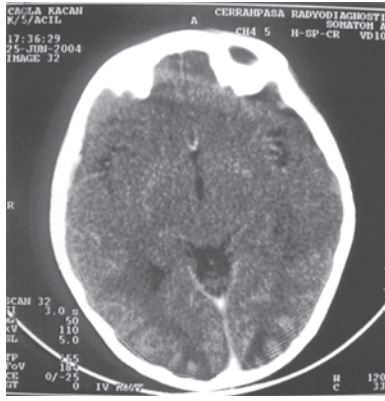
Şekil 1 a-d. On iki yaşında T hücreli lenfoblastik lenfoma nedeni ile tedavi edilen vakanın aksiyel T2 (şekil 1a) ve aksiyel flair (şekil 1b) görüntülerinde oksipitoparietal bölgede subkortikal yerleşimli simetrik yakın patolojik sinyal artışları izlenmektedir. Eklenen diffüzyon ağırlıklı MRG (ADC) haritada, flair ve T2 ağırlıklı kesitlerde izlenen bölgelerin vazojenik ödem ile uygun olarak yaygın hipointens alanlar görülmektedir (Şekil 1c). Vakanın on bir gün sonra çekilen aksiyel T2 ağırlıklı kontrol kranial MRG incelemesinde (Şekil 1d) lezyonların tamamen ortadan kalktığı ve nöron parankiminin hasarsız olarak izlendiği görülmektedir.

Tansiyonun ve semptomların kontrol altına alınmasıyla on gün sonra çekilen kranial MRG'de lezyonların tama yakın kaybolduğu görüldü. Hasta halen izlemimizde olup kemoterapisi devam etmektedir.

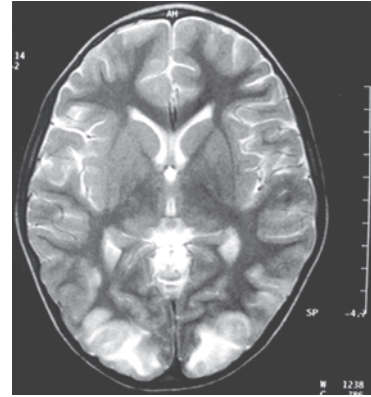
Vaka 2

Beş yaşında kız hasta aniden gelişen ve giderek artan karın ağrısı nedeni ile hastanemize getirildi. Karın muayenesinde inguinale kadar uzanan ve tüm karını dolduran kitle vardı. Karın ultrasonografisi ve tomografisinde sol böbrekten kaynaklanan ve tüm karını dolduran 86x54 mm'lik kitle saptandı. Yaygın akciğer metastazları nedeniyle Evre IV Wilms tümörü düşünülen vakaya, cerrahi uygun olmadığı için TPOG Wilms protokolü başlandı (vinkristine ve aktinomisin D, beş gün süre ile). Akciğer

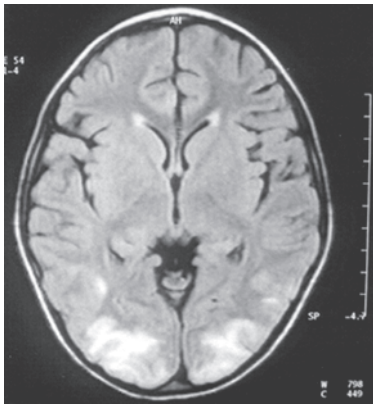
metastazı saptandığı için çekilen ilk kranial MRG normal olarak bulundu. Tedavinin onuncu günü, hastada bilinç bulanıklığı, geçici görme kaybı ve sonrasında tonik-klonik konvülsiyon gözlemlendi. Daha önce normal olarak ölçülen kan basıncı 130/80 mm/Hg olarak ölçüldü. Etiyolojiye yönelik yapılan görüntüleme her iki oksipital bölgede subkortikal beyaz maddeyi tutan kranial MRG'de hiperintens, tomografide hipodens alanlar saptandı (Şekil 2a, 2b, 2c). Tekrarlanan MRG'de kitle lezyonunun olmaması nedeni ile primer tümörün metastazı düşünülmüdü. İzlemlerinde antihipertansif tedavi altında kliniği giderek düzelen hastaya RPLS tanısı kondu. Yirmi gün sonra çekilen kranial MRG'de önceki lezyonların tama yakın gerilediği saptandı (Şekil 2d). Hasta izlemimizde olup sorunsuz olarak kemoterapisine devam edilmektedir.



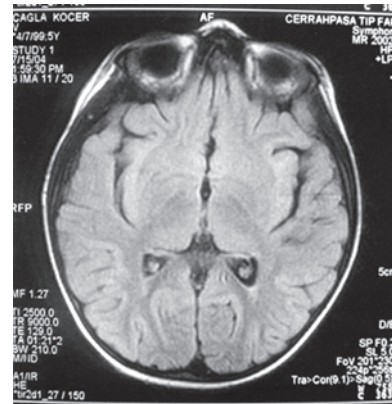
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 2 a-d. Beş yaşında Wilms tümörü nedeni ile tedavi edilen vakanın aksiyel kranial BT (Şekil 2a) incelemede bilateral oksipital loplarda beyaz maddede dansite azalması, kortekste dansite artışları izlenmektedir. Eklenen aksiyel T2 (Şekil 2b) ve flair (Şekil 2c) kranial MRG inceleme bilateral oksipital loplarda subkortikal yaygın intensite artışı izlenmektedir. Yirmi gün sonra yapılan kontrol kranial MRG. (Şekil 2d) incelemede her iki oksipital bölgedeki lezyonların tamamen gerilediği izlenmektedir.

Tartışma

Çocukluk çağı kanserlerinde nörolojik komplikasyonlar, hastalığın gidişi sırasında oldukça sık rastlanır. Konvülsiyon, kranial sinir disfonksiyonları, polinöropati, uygunsuz ADH salınımı ve ensefalopati tanı anında ya da tedavi sırasında sıklıkla gözlenen komplikasyonlardandır. Hematolojik maligniteleri olan çocuklarda toksik-metabolik dengesizlikler sıklıkla nöbet gelişimine yol açar. Tümöre bağlı nörotoksik etkiler akut, subakut ya da kronik olabilmektedir. Akut ve subakut değişiklikler genellikle geri dönüşümlü iken kronik değişiklikler çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. RPLS sitotoksik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilen klinik olarak baş ağrısı, görme değişiklikleri, konfüzyon ve nöbetler ile karakterize, bazen fokal nörolojik bulguların da eşlik ettiği bir klinikoradyolojik sendromdur⁴. Nöbetler fokal başlar ancak sonraları sıklıkla generalize olur. Tonik klonik veya oksipital lob nöbetleri olabilir. Letarji ve somnolans ilk bulgu olabilmekle birlikte stupor ve komaya kadar giden tablolar görülebilir. Status tanımlanmamıştır^{4,8-10}. Erken tanı konup tedavi edildiği takdirde semptom ve radyolojik anormallikler tamamen düzelmektedir^{1-5,11-13}. Tanı gecikirse iskemiye doğru gidiş, masif enfarktlar ve ölüm gelişebilir^{5,11,12,14,15}.

Bizim vakalarımızın her ikisi de kemoterapi alırken, birinci vakamızda tedavi sırasında önce fokal nörolojik bulgular gelişti, daha sonra jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi; ikinci vakamızda ise fokal bulgular olmadan generalize nöbet gözlemlendi. Kemoteropatik ajanlardan sisplatin¹⁶, intratekal, intravenöz ve oral metotreksat^{17,18}, interferon-alfa⁴, L-asparajinaz¹⁹, intravenöz adriamisin, siklofosamid ve intratekal arabinosid-C²⁰ kullanımına bağlı olarak RPLS geliştiği bildirilmiştir. Kemoteropatik ajanlar arasında VCR'ye bağlı nörotoksikite iyi bilinmektedir, uygunsuz ADH sendromuna sık rastlanılırken kortikal körlükle sonuçlanan ağır tablolar da bildirilmiştir²¹⁻²³. Bizim iki vakamızda da vinkristin tedavisi sonrası gelişen geçici körlük, bilinç bulanıklığı ve sonrasında nöbet gelişimi vardı. Ayrıca ilk vakamızda bu tablodan bağımsız olarak sıvı kısıtlamasına cevap veren uygunsuz ADH sendromu da gelişmişti.

Kemoteropatik ajanların RPLS'nin etiolojisindeki rolleri konusunda birçok teori vardır. Bir hipoteze göre kemoteropatik ajanların kullanılmasına bağlı olarak vasküler zedelenme

ve kortikal laminar nekroz gelişmekte, sitotoksik ödem ve geçici hipoksik bulgular meydana gelmektedir²⁴. Bazı çalışmacılara göre ani kan basıncı artışı ile beynin otoregülatuar mekanizması bozulmakta ve etkilenen bölgelerde vazodilatasyon gelişmektedir. Kan-beyin engellerinde yıkılma ve buna bağlı fokal transüstasyon ve peteşiyal kanamalar artmaktadır^{25,26}. Hipokolesterolemi, hipomagnezemi, yüksek doz metilprednizolon tedavisi ve yüksek doz alüminyum ve siklosporin kullanımına bağlı oluşan RPLS'de de yine bulguların hipertansiyona bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir^{27,28}. Ani tansiyon artışı, bu sendromda patogeneze ana faktör iken bazen ciddi hipertansiyon olmadan da bildirilen vakalar vardır^{4,29}. Vakalarımızda ani gelişen ve tıbbi tedavi ile kontrol altına alınabilen hipertansiyon saptandı.

Organ transplantasyonu sonrası uygulanan immünosüpresif tedavilerden özellikle siklosporin ve takrolimus sonrasında da RPLS oluşabilmektedir²⁴. Literatürde tümör lizis sendromuna bağlı olarak oluştuğu da bildirilmiştir³⁰.

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromunda lezyonlar, radyolojik olarak MRG ile posterior hemisferlerin posterior bölümlerinde, özellikle paryetookspital ak maddede, çoğu kez bilateral ve simetrik olarak homojen T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens sinyal değişiklikleri şeklinde görülmektedir^{4,7,11}. Bu lezyonların vazojenik ödem ile ilgili olduğu düşünülmektedir¹⁰. Vazojenik ödem posterior parietal bölgelerde belirgin olarak izlenmektedir. Posterior serebral arter vaskülaritesi daha az sempatik inervasyona sahiptir ve akut hipertansiyon atağında serebral otoregülasyonla bu bölgelerde daha az efektif olacağı düşünülmektedir. Bazen gri madde de etkilenebilir^{4,29}. Kalkarin ve paramedial oksipital loblar sıklıkla korunmuştur ve bu durum RPLS'yi posterior serebral enfarktten ayıran önemli bir özelliktir³¹. Konvansiyonel MRG vazojenik ödem ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırtedemediğinden difüzyon ağırlıklı inceleme, RPLS'nin tanısında daha kolay ve hızlı bir tanı aracıdır³².

Hincey ve arkadaşları⁴, RPLS tanısı alan 15 vakada yaptıkları bir çalışmada, 14'ünde bilayteral oksipital loblarda, 13'ünde posterior paryetal loblarda, dokuzunda posterior temporal loblarda, ikisinde ponsta, birinde talamus ve

serebellumda T2 ağırlıklı imajlarda artmış sinyal gözlemiştir. Scwartz ve arkadaşları², RPLS tanısı alan yedi hastanın hepsinde bilateral oksipital loblarda derin ak maddede T2 ağırlıklı imajlarda sinyal artışı olduğunu göstermişlerdir. Bizim vakalarımızın da kranial görüntülemeleri benzer olup, birinci vakamızın kranial MRG'de bilateral oksipitotemporoparyetal alanda subkortikal yerleşimli simetrik T2'de hiperintens, diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hipointens lezyonlar saptandı. İkinci vakamızın görüntülemesinde ise kranial MRG'de her iki oksipital bölgede subkortikal beyaz maddeyi tutan hiperintens alanlar saptandı.

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromunun tedavisi semptomatik olup, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve neden olduğu düşünülen kemoteropatik ilaçların kesilmesi ile lezyonlar tamamen iyileşebilmektedir^{10,32}. Vakalarımızda da hipertansiyonun kontrol altına alınmasıyla klinik ve radyolojik olarak tamamen iyileşme gözlenmiştir.

Klinik ve radyolojik olarak RPLS tanısı alan iki çocuk vakamızı sunarak kemoterapi alan hastalarda gelişen ani bilinç değişikliklerinde bu sendromun olabileceğini ve semptomatik tedavi ile tamamen düzeldiğinden ayırıcı tanıda erken dönemde düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

KAYNAKLAR

- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome utility of FLAIR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1119-1206.
- Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 859-862.
- Dillon W, Rowley H. The reversible posterior cerebral edema syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 591.
- Hincey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-1376.
- Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988; 19: 326-329.
- Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MRI imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 651-659.
- Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, et al. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia* 1998; 39: 295-299.
- Wennberg RA. Clinical and MRI evidence that occipital lobe seizures can be the major manifestation of the reversible posterior leukoencephalopathy. *Epilepsia* 1998; 39: 1381-1383.
- Obeid T, Shami A, Karsou S. The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure* 2004; 13: 277-281.
- Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MRI imaging and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 379-383.
- 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.
- Port J, Beauchamp N. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998; 18: 353-367.
- Mukherjee P, Mckinsty RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor imaging. *Radiology* 2001; 219: 756-765.
- Koch S, Rabinstein A, Falcone S, et al. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1068-1070.
- Ito Y, Arahata Y, Goto Y et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 415-417.
- Yaffe K, Ferreiro D, Barkovich AJ, Rowley H. Reversible MRI abnormalities following seizures. *Neurology* 1995; 45: 104-107.
- Dimitri R, Rene W, Erik V, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol* 2004; 251:226-228.
- Rathi B, Azad RK, Vasudha N, et al. L-asparaginase-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37: 203-205.
- Honkaniemi J, Kahara V, Dastidar P. et al. Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology* 2000; 42: 895-899.
- Byrd RL, Rohrbaugh TM, Raney RB Jr, Norris DG. Transient cortical blindness secondary to vincristine therapy in childhood malignancies. *Cancer* 1981; 47: 37-40.
- Tuxen MK, Hnsent SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 191-214.
- Heran F, Defer G, Brugieres P, et al. Cortical blindness during chemotherapy clinical, CT, and MRI correlations. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 262-266.
- Bargallo N, Burrel M, Berenguer J, Cofan F, Bunesch L, Mercader JM. Cortical laminar necrosis caused by immunosuppressive therapy and chemotherapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 479-484.

25. Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russol. Brain in eclampsia: MRI imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991; 180: 475-478.
26. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217: 371-376.
27. Coley SC, Porter DA, Calamante F, Chong WK, Connelly A. Quantitative MRI diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1507-1510.
28. Hughes RL. Cyclosporine-related central nervous system toxicity in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 420-421.
29. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24-28.
30. Greenwood MJ, Dodds AJ, Garrick R, Rodriguez M. Reversible posterior leukoencephalopathy in association with the tumour lysis syndrome in acute lymphoblastic leukemia a case with clinicopathological correlation. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 719-721.
31. 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.
32. Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 236-239.