

## REVERSİBLE POSTERİOR LÖKOENSEFALOPATİ SENDROMU BİR OLGU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

C. Nalan SOYDER KUŞ, Oğuz KARAGÜZEL, Ufuk ŞENER, Yaşar ZORLU

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir

### ÖZET

Reversibl posteriyor lökoensefalopati sendromu (RPLS) baş ağrısı, mental fonksiyon değişiklikleri, nöbetler, görme kaybı ile görüntüleme tetkiklerinde hemisferlerin özellikle posteriyor bölgelerine lokalize bilateral subkortikal ve kortikal ödemin varlığı ile karakterizedir.

24 yaşında kadın olgu, doğumun 2. gününde jeneralize tonik klonik nöbet, iki gün sonra ise mental fonksiyonlarda bozulma ve görmede azalma gelişmiştir. Semptomların başlangıcından 2 gün sonra çekilen kraniyal MRG'sinde hemisferlerin posteriyor bölgelerinde belirgin bilateral subkortikal beyaz cevher ve komşu gri cevheri de kapsayan T2'de hiperintens sinyal varlığı görüldü.

Yeni tanımlanan RPLS ile uyumlu bu olguyu sendromun tipik radyolojik ve klinik bulguları nedeni ile sunmak istedik.

**Anahtar Sözcükler:** Reversibl posteriyor lökoensefalopati sendromu, eklampsi, hipertansiyon, beyin ödemi, nörogörüntüleme.

### REVERSIBLE POSTERIOR LEUKOENCEPHALOPATHY SYNDROME A CASE AND REVIEW OF LITERATURE

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is typically characterized by headache, altered mental functioning, seizures, and visual loss associated with imaging findings of bilateral subcortical and cortical edema with a predominantly posterior distribution.

A 24-year-old woman had delivered first baby at 40 weeks' gestation. Her clinical course was stable until 2 days after delivery, when she developed attack of generalized tonic-clonic seizure, followed by decreased visual acuity and altered mental function. At 2 day after symptom onset, an MRI demonstrated extensive, diffuse T2 hyperintense signal abnormalities involving subcortical white matter and adjacent and deep gray matter with a posterior predominance.

We want to report this case that these clinical and radiologic findings were consistent with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, which has not been widely recognized.

**Key Words:** Reversible posterior leukoencephalopathy, eclampsia, hypertension, brain edema, neuroimaging.

### GİRİŞ

Reversibl Posteriyor Lökoensefalopati sendromu (RPLS) yakın zamanda tanımlanmış, özgün klinik ve radyolojik özelliklerden oluşan klinik tabloya verilen isimdir. Sendromun her zaman tam olarak ensefalopati özelliklerini yansıtmaması ve geri dönüşümlü olması nedeniyle ismi ile ilgili uyuşmazlıklar vardır. Posteriyor reversibl ensefalopati sendromu, posteriyor reversibl ödem sendromu veya postpartum serebral anjiyopati gibi isimler sendromla eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (1, 2). Bu yazıda sendrom ilk tanımlandığında verilen isim olan RPLS kullanılacaktır (3).

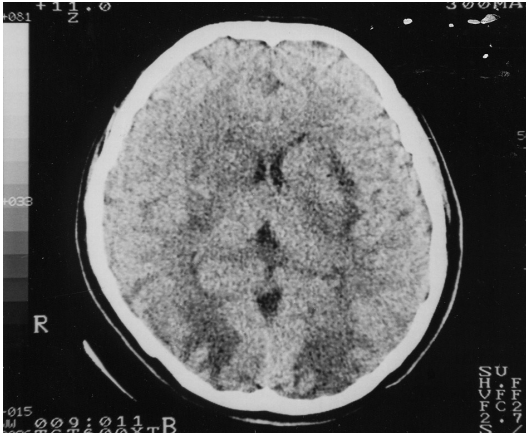
RPLS'una yol açan bir çok neden tanımlanmıştır. Bunlar içinde en iyi bilinenler hipertansif ensefalopati, eklampsi veya şiddetli preeklampsi, immunosüpresif ajanlar ve bazı kemoterapötiklerdir. Sendroma yol açan ilaçların

sayısı zaman içinde yenilerinin eklenmesiyle artmakta ve böylelikle patogeneze için daha fazla faktörler tartışılmaktadır. Sendromla ilişkisi en sık vurgulanan ilaçlar siklosporin, takrolimus ve sitarabindir (1, 3).

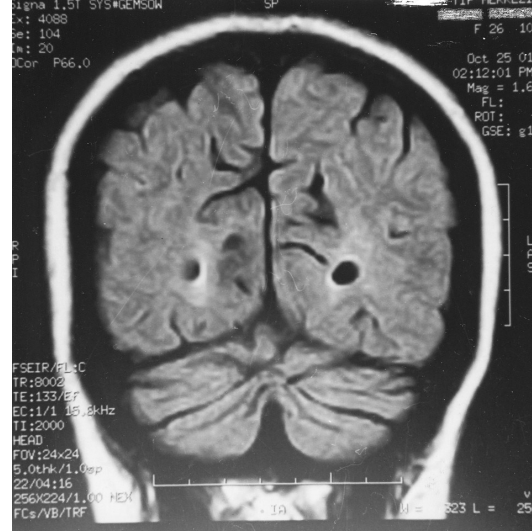
Eklampsi ve şiddetli preeklampsi de sendromun nedeni olarak bilinmektedir. Son zamanlarda özellikle postpartum dönemde görülen eklampsinin RPLS'una daha sık yol açtığı ileri sürülmektedir (3). Bu yazı ile post partum ikinci günde eklampsi sonrası gelişen RPLS'u tanısıyla izlenen bir olgu sunulmuş ve bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

### OLGU

24 yaşında sağ elini kullanan kadın olguda, SSK Tepecik kadın hastalıkları ve doğum hastanesinde normal, spontan, vaginal doğum yaptıktan iki gün sonra jeneralize tonik klonik nöbet başlamıştır.



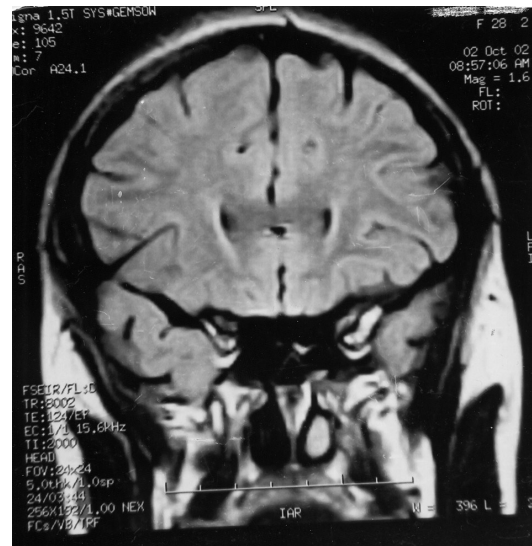
Resim-1a- BBT: aksiyal kesitlerde özellikle posteriyör bölgelerde belirgin hipodens lezyonlar.



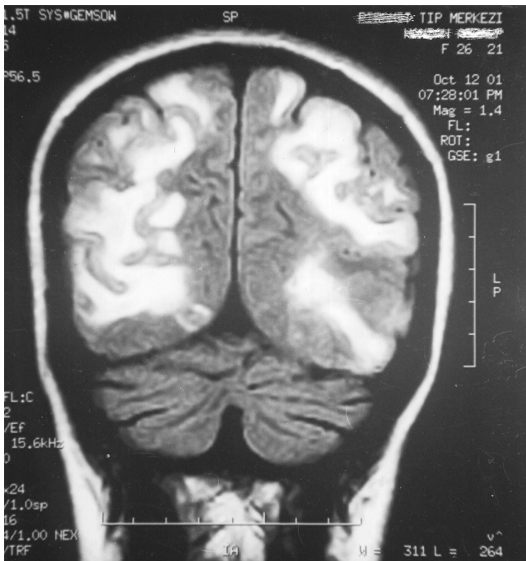
Resim-2; Olgunun 10 gün sonraki kontrol MRG'lemesinde T1 ağırlıklı kesitlerde sağ talamik bölgedeki hipointens lezyon dışında tüm lezyonlarının tamamen kaybolduğu görülmekte.



Resim-1b- MRG (T2 ağırlıklı aksiyal kesitler); posteriyör bölgelerde hiperintens lezyonlar.



Resim-3; Olgunun bir yıl sonraki kontrol MRG'lemesinde normal T1 ağırlıklı koronal kesitler görülmekte.



Resim 1c- MRG (FLAIR kesitlerinde); hiperintens lezyonlar.

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2003, 9;3: 97-101

Olgunun rutin biyokimyasal tetkikleri, sedimentasyon, ön arka planda çekilen akciğer grafisi normal bulundu. Hemogramda lökositöz ve anemi saptandı (Lökosit: 21.000/ml, Hct:%21, Hb:11gr/dl). İdrar bakısında; 250 eritrosit/ml, protein; 500mg/dl idi. BOS incelemesi normaldi. İmmunglobulin artışı saptanmadı. EEG'de lateralizasyon ve lokalizasyon göstermeyen hafif derecede ve yaygın zemin ritmi düzensizliği vardı. Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT) solda daha belirgin olmak üzere bilateral bazal ganglionda, talamusta ve oksipital lobların beyaz cevherinde kitle etkisi olmayan düzensiz hipodens lezyon alanları görülmekteydi (Resim-1a). Magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG); bilateral oksipital lob, bazal ganglion ve talamusta T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, kitle etkisi yapmayan, yaygın, ağırlıklı olarak oksipital lobun beyaz cevherini tutan lezyonlar saptandı (Resim-1b,c). Olguya antiödem, antihipertansif tedavi uygulandı. Bir hafta sonra klinik bulguları tamamen düzeldi. Olaydan 10 gün sonra yapılan kontrol MRG'de sağ talamik bölgedeki lezyon dışında tüm lezyonların tam olarak düzeldiği gözlemlendi (Resim-2). Öykü, yakınmalar, klinik bulgular ve kontrol radyolojik incelemelerinde anormalliklerin kaybolması ile RPLS'u düşüldü. Bir yıl sonra yapılan MRG'lerin normal olması ile tanı kesinleştirildi (Resim-3).

## TARTIŞMA

İlk kez 1996 yılında Hinckey ve arkadaşları baş ağrısı, mental fonksiyonlarda değişiklikler, görme bozuklukları ve epileptik nöbetle birlikte nöroradyolojik görüntülemeleri geri dönüşümlü, özellikle posteriyor dolaşıma uyan bölgelerde beyaz cevher lezyonu saptadıkları 15 olgu için reversibl posteriyor lokoensefalopati sendromu tanımını kullanmışlardır (3). Bunu izleyen bir çok yazıda aynı klinik ve radyolojik bulguların birlikteliği için aynı veya benzer tanımlamalar kullanılmıştır. RPLS'un en sık nedenleri arasında hipertansif ensefalopati, eklampsi ve şiddetli preeklampsi, immunosüpresif ajanlar, üremik ensefalopati sayılmaktadır (2, 3).

RPLS'unun patofizyolojisi bu gün için tam olarak bilinmemekle birlikte oluşum mekanizmasını açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür. Bunlardan daha eski olanı ve bugün için pek kabul görmeyeni beyin damarlarının aşırı otoregülasyon reaksiyonu sonucunda oluşan vazospazm ve buna

bağlı geri dönüşümlü iskeminin neden olduğu sitotoksik ödemdir. Bu teori özellikle eklampsili ve preeklampsili olgularda anjiyografi ve Magnetik Rezonans Anjiyografide (MRA) vazospazmın gösterilmesi ile desteklenmiştir (1, 2, 6). İkinci teoriye göre ise RPLS'unda sitotoksik ödemin değil vazojenik ödemin patogeneze sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Buna göre sistemik kan basıncı değişimleriyle bağıntılı fonksiyon gören otoregülasyon mekanizmalarıyla serebral perfüzyon basıncı sabit tutulmaya çalışılmaktadır. Otoregülatuar mekanizmaların belli bir kırılma noktası vardır. Bu kırılma noktası ani bir tansiyon yükseliği ile aşılsa, kasılmış olan arteriyoller vazodilatasyona zorlanmakta ve sonucunda da hiperperfüzyon meydana gelmektedir (1). Nöbetlerin de otoregülasyon mekanizmalarını kırıp hiperperfüzyonu tetikledikleri ileri sürülmektedir (5, 12). Karşıt görüş ise; nöbetlerin hiperperfüzyon sonucunda oluşan ödem ile tetiklendiğidir (1). Bu perfüzyon artışı parankim içine intravasküler sıvı ve makromoleküllerin, hatta kanın şekilli elemanlarının sızmasına yani vazojenik ödeme neden olur. Korteks, beyaz cevhere göre daha iyi organize olmuş bir yapıya sahip olduğundan, sıvı toplanması beyaz cevherde belirgindir. RPLS'unda FLAIR görüntüleme ile yapılan çalışmalar ve eklampsili bir olguda sitotoksik ve vazojenik ödem ayırımını göstermek amacıyla yapılan difüzyon ağırlıklı MRG'de vazojenik ödemle uyumlu difüzyon artışının gösterilmesi ikinci teoriyi desteklemektedir (1, 6). Beynin arka bölümlerinde sempatik innervasyonun diğer bölgelere göre rölatif olarak daha az olması bu bölgedeki otoregülasyon mekanizmalarının daha zayıf olmasının nedeni olarak görülür. Aynı bölgelerde otoregülasyonun daha kolay kırılması RPLS'unda lezyonların neden özellikle posteriyor yerleşimli olduğu açıklanmaktadır (3, 5, 6, 7, 12).

Hipertansif ensefalopati ve özellikle postpartum olmak üzere eklampsi veya şiddetli preeklampsi RPLS'unun en sık nedenleridir. Sendromun patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülen hipertansiyon mutlak gerekli olan bir koşul değildir. Hipertansif ensefalopati, şiddetli preeklampsi, eklampsi ve şiddetli hipertansif olgularda RPLS'un oldukça nadir bir komplikasyon olduğu da bilinmektedir. Hatta bu olguların olay anında ölçülen tansiyonlarının, diğer hipertansif olgulardan daha düşük olması hipertansiyona ek diğer faktörlerin varlığını düşündürmüştür (7).

İmmunosüpresif ve sitostatik ajanlarla



oluşan RPLS'unun patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. İlaçların özellikle immunosüpresif ajanların kan beyin bariyerinde endotele direkt toksik etki gösterdikleri, HT'nu tetikledikleri veya aktifledikleri ve nöbet eşliğini düşürerek hiperperfüzyon oluşturdukları düşünülmektedir (5). Kan beyin bariyeri üzerine direkt toksik etkileri yanında, bu hastaların çoğunda kan beyin bariyerinin tedavi başlamadan önce hasarlı olduğu ve ilaçların olayı alevlendirmiş olabileceği diğer görüştür. Kolesterol düzeylerinde düşüklük, hipomagnezemi, yüksek doz metilprednizolon kullanımı, aşırı aliminyum yüklenmesi ve terapötik sınırların üzerinde ilaç düzeyleri siklosporinin nörotoksitesini açıklamak için ileri sürülen nedenlerdir (3). Literatürde siklosporin, FK506, ALL tedavisinde kullanılan sitarabin, vinkristin, metotraksat gibi kemoterapötikler, interferon-alfa, granülosit stimüle edici faktör (Filgastim) ve sisplatin sendroma neden olan ilaçlar olarak yazılmaktadır (3, 5, 8, 9). Ayrıca porfira, hiperkalsemi, trombotik trombositopenik purpura ve son dönem böbrek yetmezlikliğinde eritropoetin verilmesi ile oluşan RPLS'lu olgular da bildirilmiştir (3, 8, 10, 11).

Alta yatan nedenlerden bağımsız, RPLS'lu olguların tümünde klinik ve nöroradyolojik bulgular birbirinin benzeridir. Genellikle baş ağrısı, bulantıyı takiben ortaya çıkan hafif uyku halinden stupora kadar değişebilen bilinç değişiklikleri, görme bozuklukları ve epileptik nöbet en sık semptomlardır. Tablo genellikle subakuttur (3, 4, 5, 6, 7). Nöbet bazen tüm semptomlardan önce ortaya çıkıp olayın habercisi olabilir. Genellikle fokal başlar ve jeneralize olur. Birden fazla nöbet, tek nöbetten daha sık görülür. Olgular sıklıkla görmede azalmadan yakınır. Görsel hallüsinasyonlar, anormal renk görme, görmenin ihmali ve kortikal körlük tanımlanan diğer görme bozukluklarıdır. Semptom ve bulguların şiddeti lezyonlarla orantılı değildir, fakat semptomlar genellikle lezyonların yerleşim bölgeleriyle uyumludur (3, 7). Nörogörüntülemelerde özellikle oksipital ve pariyetal loblarda subkortikal ve kortikal yerleşimli bilateral ve rölaf olarak simetrik anormallikler saptanmıştır. Bununla birlikte lezyonların daha az sıklıkla temporal ve frontal lobların arka bölümleri, korona radyata, bazal ganliyolar, beyin sapı ve serebellumu tutabildiği bildirilmiştir (1). Beynin ön bölümlerindeki lezyonlara genellikle çok şiddetli olgularda rastlanmaktadır. BBT'de lezyonlar hipodens, MRG'de T2 ağırlıklı ve

FLAIR kesitlerinde hiperintensdir. Kontrast artışı değişkendir ve kan beyin bariyerindeki geçici bozukluğun göstergesidir (2, 3, 4, 5, 6, 7). Lezyonlar genellikle subkortikal veya kortikal yerleşimli olduğundan T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensite komşu alanlardaki BOS'un görüntüsüyle karışabileceğinden FLAIR kesitlerinde lezyonların daha iyi görülebileceği vurgulanmıştır (1, 5).

RPLS'un en önemli özelliği klinik ve nörogörüntüleme bulgularının tam olarak düzelmesidir. Vazospazmın özellikle posteriyor dolaşımı etkilediği ve buna bağlı olarak lezyonların posteriyor dolaşıma ait bölgelerde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sempatik innervasyonun bu damarlarda diğerlerine göre rölaf olarak daha az olması nedeniyle bozulan serebral otoregülasyonun kısa sürede kompanse edilme yeteneğinin azalmış olmasıyla açıklanmaktadır. Dolayısıyla posteriyor alan watershed (sınır zonu) bölgelerinde serebral perfüzyonu azaltan ek bir faktör olduğu zaman lökoensefalopati alanında iskemi gelişebilir ve infarktla sonuçlanabilir (4). Sendromu tetikleyen nedenler, olgu özellikleri, metabolik veya infeksiyöz patolojilerin eklenmesi RPLS'unun seyrinde belirleyici olduğu için erken tanı önemlidir. Tedavi nonspesifik olup antihipertansif ve antiepileptik ilaçların kullanımı sıklıkla yeterli olmaktadır (3, 7).

Olgumuzun öyküsü, semptom ve bulguları, nöroradyolojik özellikleri, klinik seyri RPLS'u ile uyumluydu. Gebeliği sırasında gebeliğe bağlı hipertansiyon tanısıyla izlenmiş ve sorunsuz bir doğum gerçekleşmişti. Doğumdan sonraki ikinci günde jeneralize tonik klonik bir nöbet geçirmiş ve eklampsi tanısıyla izlenirken, olguda görmede azalma ile bilinç bulanıklığı gelişmişti. Bunlar RPLS'unda görülen başlıca yakınmalardır. Olgumuzun nörogörüntüleme bulguları RPLS'u ile uyumlu olarak bulunmuştur (Resim1a-b-c). Semptomatik tedavi uygulanan olgunun semptom ve bulguları ilk hafta içinde tamamen düzelmişti. Bu nedenlerle RPLS'u düşünülmüş ve olgu bir yıl boyunca takip edilmiştir. Bu bir yıl içinde herhangi bir yakınması olmayan olgunun MRG'sinin de normal olması tanıyı kesinleştirmiştir (Resim-3).

RPLS'u yeni tanımlanmış bir klinik tablodur. Erken tanı ve tedavi ile komplikasyon gelişimi önlenirse iyileşmenin tam olarak gerçekleşmesi önemlidir. Bu tanıyla takip ve tedavi ettiğimiz olgu nedeniyle sendromu ve klinik önemini vurgulamak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Casey SO, Sampanio 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. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1199-1206.
2. Lee KY, Sohn YH, Kim SH, Sunwoo N-II. Basilar artery vasospasm in postpartum cerebral angiopathy. *Neurology* 2000; 54: 2003-2005.
3. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas J, Caplan LR. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *NEJM* 1996; 334: 494-500.
4. Henderson RD, Rajah T, Nicol AJ, Read SJ. Posterior Leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy with MRA documented vasospasm. *Neurology* 2003; 60: 326-328.
5. Shin RK, Stern JW, Janss AJ, Hunter JV, Liu GT. Reversible Posterior Leukoencephalopathy during the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Neurology* 2001; 56: 388-391.
6. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-Weighted Imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic eodema in a patient with eclampsia. *Stroke* 1997; 28: 1082-1085.
7. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RYC, Repke JT. Preeclampsia-Eclampsia: Clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217: 371-376.
8. Torocsik HV, Curless RG, Tzakis AG, Pearse L. FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants. *Neurology* 1999; 52: 1497.
9. Leniger T, Kastrup O, Diener HC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome by granulocyte stimulating factor filgrastim. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 280-281.
10. Kastrup O, Maschke M, Wanke I, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to severe hypercalcemia. *J. Neurol* 2002; 249: 1563-1566.
11. Bakshi R, Shaikh ZA, Bates VE, Kinkel PR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Brain CT and MRI findings in 12 patients. *Neurology* 1999; 52: 1285.
12. Obeid T. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1999; 53: 1372.