

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in A Patient with Graft-Versus-Host Disease (GVHD) after Bone Marrow Transplantation

Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) Gelişen Bir Hastada Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)

Mustafa Şenol Akın², Yasemin Özsüreççi¹, Elif Arslanoğlu², Gözdem Kaykı², Elif Bulut³, Kader Karlı Oğuz³, Barış Kuşkonmaz⁴, Ateş Kara²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), which can be diagnosed clinically, neurologically, and radiologically, is identified as a neurologic syndrome that presents with symptoms such as mental disorder, attack, headache, nausea, vomiting, and vision loss. It can usually be reversed with elimination of the underlying reasons. The most common reasons for PRES are eclampsia, hypertension, immunosuppression, and cytotoxic treatments. PRES may show clinical features similar to those in the case of ischemic or hemorrhagic stroke, encephalitis, and venous thrombosis. In this report, we present the case of a 20-year old boy who developed graft-versus-host disease (GVHD) after bone marrow transplantation on account of leukemia and showed focal loss of strength and generalized tonic-clonic seizures under posaconazole, tacrolimus, and photopheresis treatments. It should be kept in mind that, as encountered in our case, although serum tacrolimus levels are normal, PRES can occur in patients who have GVHD and are using tacrolimus along with azole antifungals that can interact with many other drugs and in patients undergoing new treatment methods such as photopheresis.

(*J Pediatr Inf 2016; 10: 151-5*)

Keywords: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), posaconazole, tacrolimus

Özet

Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) mental durum bozukluğu, nöbet, baş ağrısı, bulantı, kusma, görme kaybı gibi bulgularla presente olan klinik, nörolojik ve radyolojik olarak tanı konulabilen ve altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla genellikle geri dönüşümlü olan bir nörolojik sendrom olarak tanımlanmaktadır. PRES'in en sık nedenleri arasında eklampsi, hipertansiyon, immünsüpresif ve sitotoksik tedaviler yer almakta ve iskemik veya hemorajik inme, ensefalit, venöz tromboz gibi durumlarla benzer klinik özellikler gösterebilmektedir. Biz burada 20 yaşında lösemi nedeniyle yapılan kemik iliği transplantasyonu sonrası graft versus host hastalığı (GVHD) olan ve posakonazol, takrolimus ve fotoferez tedavileri altında fokal kuvvet kaybı ve jeneralize tonik klonik nöbet gelişen bir olguyu sunduk. Olgumuzda olduğu gibi GVHD gelişen, birçok ilaçla etkileşebilecek azol grubu antifungallerle beraber takrolimus kullanan ve fotoferez gibi yeni tedavi yöntemlerinin kullanıldığı hastalarda, serum takrolimus düzeyleri normal olsa da PRES tablosunun gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

(*J Pediatr Inf 2016; 10: 151-5*)

Anahtar kelimeler: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES), posakonazol, takrolimus

Received/Geliş Tarihi:

21.07.2014

Accepted/Kabul Tarihi:

03.11.2014

Available Online Date /

Çevrimiçi Yayın Tarihi:

08.09.2015

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Yasemin Özsüreççi

E-mail:

yas.oguz99@yahoo.com

©Copyright 2016 by Pediatric

Infectious Diseases Society -

Available online at

www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2016

Çocuk Enfeksiyon

Hastalıkları Derneği - Makale

metnine

www.cocukenfeksiyon.org

web sayfasından ulaşılabilir.

DOI:10.5152/ced.2015.1823



Giriş

İlk kez Hefzy ve ark. (1) tarafından 1996'da sadece subkortikal beyaz cevherin etkilendiği düşünülerek "Posterior Reversible Lökoensefalopati Sendromu (PRES)" olarak adlandırılan tablo, kortikal gri cevherin de etkilendiğinin gösterilmesi ile posterior reversible ensefalopati sendromu olarak tanımlanmaya başlanmıştır. PRES sendromu birçok klinik tablo ile karışabildiği gibi birçok faktöre bağlı olarak da gelişebilmektedir. Özellikle etiolojide siklosporin, takrolimus, sisplatin, L-asparajinaz, steroidler ve intravenöz immünoglobulinler gibi ilaçlar sıklıkla yer almaktadır (2, 3). Bu ilaçlardan hangisinin yüzde kaç oranında PRES olgularına neden olduğu henüz tam olarak bilinmemekle birlikte kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda takrolimus %1,6 oranında PRES'e neden olmaktadır (4, 5). Ancak bugüne kadar hiçbir hastada direkt posakonazol ve fotoferez ile ilişkili PRES olguları bildirilmemiştir. Biz bu vaka ile özellikle immünsupresif ajanlar arasından takrolimus ve takrolimus metabolizmasını etkilediği için kandaki düzeyini arttıran posakonazol gibi azol grubu antifungal ajanlarla birlikte kullanılmasının yanında, grafit versus host hastalığı (GVHD) gelişen hastalarda yeni bir tedavi yöntemi olan fotoferezin de PRES oluşumuna katkıda bulunabileceğini bildirmek istedik. Olgumuz lösemi tanılı olup, öncesinde kemik iliği transplantasyonu yapılmış, GVHD gelişmiş ve GVHD'ye yönelik olarak fotoferez tedavisi başlanmış olup aynı zamanda azol grubu antifungal ve takrolimus tedavileri almaktaydı.

Olgu

Yirmi yaşında erkek hasta 2007 yılında akut myeloid lösemi (AML) tanısı almış ve hastaya Nisan 2010'da dış merkezde akraba dışı vericiden kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Transplantasyondan 15 gün sonra GVHD gelişmesi nedeniyle takrolimus başlanmış olup hastaya son 4 aydır fotoferez tedavisi de uygulanmaktadır. Takiplerine üniversitemiz hastanesinde devam edilen hastanın kontrolleri sırasında alınan kateter kültürlerinde metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) üremesi nedeniyle, hasta intravenöz antibiyotik tedavisi almak amacıyla Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Servisi'ne kabul edildi. Hasta almakta olduğu immünsupresif tedavilerine ilave olarak, profilaktik azitromisin ve posakonazol tedavilerine devam etmekteydi. Kateter enfeksiyonu nedeniyle vankomisin tedavisi başlanan hastanın ekokardiyografi tetkiki normal olarak değerlendirildi. GVHD nedeniyle almakta olduğu takrolimus tedavisi takrolimus doz ayarlaması yapılarak devam etmekteyken hastaya aynı zamanda fotoferez tedavisi de uygulanmaktaydı. Hastanın takrolimus düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur. Olguda 13.02.2014'te fotoferez işleminden yarım saat sonra sağ el ve sağ kolun-

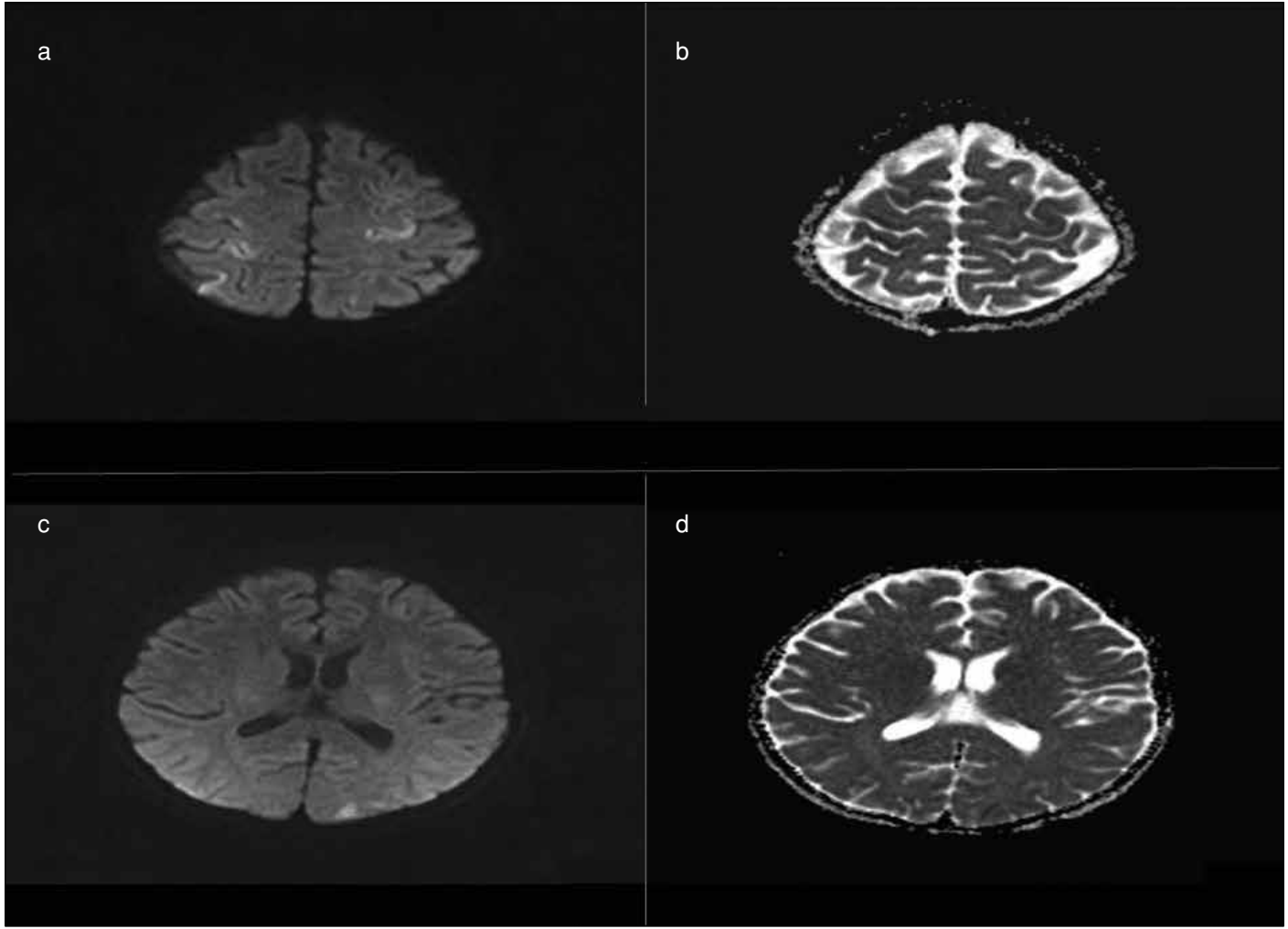
Tablo 1. Takrolimus düzeyleri

Tarih	Takrolimus düzeyi (ng/mL) (Normal aralık: 5-20 ng/mL)
10.02.14	10,4
11.02.14	9
12.02.14	9,7
14.02.14	10,5
15.02.14	5,1

da uyuşma ve karıncalanma şikayeti gelişmiş olup sağ elindeki üç parmağında (3, 4, 5. parmaklarda) kuvvetsizlik oluştu. Bu sırada bakılan tansiyon değeri 140/90 mmHg olarak ölçüldü. İzlemede hastanın tansiyon değerleri normal seyretti. Bu şikayetleri nedeniyle çekilen difüzyon görüntüleme dahil kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olan hastanın bir gün sonra paropleji, nefes almada zorluk, bilinç bulanıklılığı şikayetleri gelişti ve sağ kolunda myoklonik atımları başladı. Jeneralize tonik klonik nöbeti de olan hastanın nöbetleri diazem, fenitoin ve levitirasetam gibi antiepileptiklerden sonra geriledi. Bir gün sonra yapılan difüzyon görüntülemede frontoparietal vasküler sınır zonları boyunca (Resim 1a, b) ve sol oksipitalde fokal (Resim 1c, d) olmak üzere kortikal kısıtlanmış difüzyon lehine hiperintensite, bu görüntülerden elde edilen 'apparent diffusion co-efficient' (ADC) haritasında düşük değerler izlendi. Hastanın klinik bulguları ile beraber lezyon lokalizasyonları değerlendirildiğinde PRES ile uyumlu bulundu. Almakta olduğu ilaçların bu tabloya neden olabileceği şüphesi üzerine hastanın ilk şikâyeti başladıktan 2 gün sonra asiklovir, azitromisin ve posakonazol tedavileri kesildi. Bakılan takrolimus düzeyi 10 ng/mL (normal aralıkta) olduğu halde takrolimus tedavisi kesildi. İzleminde kuvvet kaybının 3 gün daha sürmesi üzerine olası tanıları ekarte etmek için boyun karotis arter ultrasonografi (USG) yapıldı ve normal olduğu öğrenildi. Brakiyel pleksusu görüntüleyecek şekilde yapılan servikal MRG'sinin normal olduğu öğrenildi. Hastanın immünsupresif ilaçlarının kesilmesi nedeniyle hastaya 1mg/kg dan metilprednizolon başlandı. Hastanın güçsüzlüğünün olduğu taraftaki santral venöz kateteri çıkarıldı. Elektroensefalografisinde (EEG) epileptik aktivite olmaması hastanın bu tablosuna takrolimusun ve almakta olduğu diğer ilaçların neden olabileceğini düşündürdü ve nöbete neden olan etkenin ortadan kalkmış olması sebebiyle hastaya başlanan antiepileptik tedavi tedrici olarak azaltılarak kesildi. Hastanın ilk bulgusundan 6 gün sonra tüm şikayetleri tamamen düzeldi ve tedavisinin 14. gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) son yıllarda ortaya çıkan mekanizması tam olarak açıkla-



Resim 1. a-d. Olgunun izotropik difüzyon görüntüleri (a, c) ve oluşturulmuş 'ADC' (b, d) haritalarında görülen bilateral vertex düzeyinde sınır zonları boyunca frontopariyetal (a, b) ve sol oksipital (c, d) kortikal difüzyon kısıtlanması

namamış, klinik olarak çok fazla ayırıcı tanısı olması nedeniyle tanısı ancak kraniyel görüntüleme tecrübesi olan radyologlar tarafından difüzyon kraniyal MRG de saptanan bulgular ile konulabilen bir sendromdur (2, 6, 7). PRES ilk kez Hefzy ve ark. (1) tarafından 1996'da tanımlanmıştır. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen hipertansif ensefalopati, preeklampsi/eklampsi, otoimmün hastalıklar, sepsis, immünsüpresif ilaç kullanımı, kanserler, masif kan transfüzyonu, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliği ve organ nakilleri gibi pek çok klinik tabloya sekonder olarak geliştiği bilinmektedir (8-10). Bizim olgumuzda da etiyojide hem immunsüpresif ajan ve azol grubu antifungal kullanımının hem de fotoferezin etkili olabileceği düşünüldü.

Mekanizması tam olarak bilinmeyen PRES'in patofizyolojisi hakkında yaygın olarak iki teori mevcuttur. Birincisi, ani gelişen hipertansiyona bağlı olarak gelişen serebral vasküler spazm sonrasında beslenmesi sınırlı olan bölgelerde oluşan sitotoksik ödem gelişimidir. İkinci teori ise,

serebral otheregölasyonun bozulmasıyla meydana gelen serebral hiperperfüzyon ve arteriyel hidrostatik ödem oluşumudur (8, 9, 11). Bu olguda klinikten takrolimusa bağlı olarak sitotoksik zeminde gelişen vazojenik ödemin sorumlu olabileceği düşünülmüştür. PRES için hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür (12). Bizim hastamıza baktığımızda nöbet sırasında bakılan tansiyon değerinin 140/90 olduğu görülmüştür. Ancak izleminde tansiyon değerleri normale döndüğü için bu durum direkt olarak hipertansiyon ile ilişkilendirilememiştir.

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) nöroradyolojik CT/MRG görüntülemelerinde en sık bulgu, daha çok serebral hemisferlerin posterior kısımlarında özellikle parieto-okspital bölümleri içeren beyin ödemidir ki bizim olgumuzda da MRG'de görülen lezyonlar bize PRES olabileceğini düşündürmüştür. Ancak benzeri klinik durumlarda baziler arter sendromu da ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır. Basiller arter sendromu ateroskleroz, embolizm, diseksiyondan baziler arterin etkilenmesi ile oluşan, yaşla

birlikte sıklığı artan ve bulbar, psödobulbar ve serebellar bulgularla birlikte vertigo ile presente olan bir sendromdur (13). Ancak hastamızda mevcut risk faktörleri, klinik ve radyolojik özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde bu tanıdan uzaklaşmıştır. Literatürde PRES'in görüntülemelerinde lezyonlar genellikle bizim olgumuzda da olduğu gibi verteks düzeyinde simetrik yerleşimlidir; ancak hastamızda da mevcut olan sol oksipital lezyonda olduğu gibi asimetric yerleşimler de bildirilmiştir (3, 7, 9, 10). Genel bulgu vazojenik ödem lehine kolaylaşmış difüzyon olsa da, hastamızdaki gibi sitotoksik ödemi gösteren kısıtlanmış difüzyon nadir değildir (14, 15). Frontal, inferior temporo-okspital bileşke ve serebellum diğer sık etkilenen beyin bölgeleridir. Olgumuzda PRES tablosu MRG bulgularıyla desteklenmektedir. Literatürde hastaların klinik bulgularının tipi ve şiddeti ile lezyonların yaygınlığı arasında da genellikle bir korelasyon bulunmamaktadır (10). Bizim hastamızda da kraniyal MRG bulguları ile klinikteki nörolojik bulgular uyumlu değildi.

Hastamızda fotoferez sonrasında PRES gelişmesi nedeniyle etken olarak takrolimusun yanında GVHD de yeni bir tedavi yöntemi olan fotoferezin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Fotoferez, GVHD'de mekanizmada rol alan T hücrelerin işlevlerinin bozulmasına veya öldürülmesine neden olarak GVHD'de ortaya çıkan organ tutulumlarını yavaşlatmaya çalışan bir tedavi yöntemidir. Son yıllarda immünsüpresif ajanların yanında bu tedavinin de gittikçe kullanımı artmaktadır (16-18). Bunun yanında hastanın takrolimus metabolizmasını bozan azol grubu antifungalleri de alıyor olması PRES'in ortaya çıkma ihtimalini daha da arttırmış olabilir (19). Azol grubu ilaçlar takrolimus yıkımını bozduğu için, takrolimus ve azol grubu ilaçların eş zamanlı kullanımında takrolimus düzeyini iyi kontrol etmek gerekmektedir. Bizim olgumuzda serum takrolimus düzeyleri normaldi. Fakat in vitro ortamda azol grupları ile takrolimusun birlikte kullanımının etkileri tam olarak açıklanamamaktadır. Normal, hatta düşük sayılabilecek takrolimus kan düzeylerinde bile PRES gelişebildiğini bildiren yayınlar mevcuttur (20). Takrolimus ilk semptomların başlamasından 2 gün sonra kesildi. Fakat jeneralize nöbet şeklinde gelişen PRES tablosu yine de gerçekleşti.

Bizim bu olguyla dikkat çekmek istediğimiz konu immünsüpresif ajanlardan özellikle takrolimusun azol grubu antifungallerle birlikte kullanıldığında PRES oluşumunu kolaylaştırabileceği ve GVHD'li hastalarda giderek önem kazanan fotoferezin mekanizmasını bilmediğimiz bir şekilde bu etkiyi kuvvetlendirebileceği ihtimalidir. Fotoferezin PRES'i oluşturduğuna dair bir çalışma yapılmamıştır. Vakamız fotoferezin diğer GVHD tedavileri ile birlikte kullanılması durumunda, immünsüpresif tedavilerin yan etkilerini nasıl etkilediği ile ilgili çalışmalar yapılması gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır. Klinisyenlerin takrolimus alan çocuklarda gelişen kuvvet kayıplarında ve nöbetlerde PRES' i akıllarına mutlaka getirmeleri gerekmekte ve takro-

limus ile azol grubu ilaçları özellikle de fotoferez tedavisi altında kullanırken bu ilaçların dozlarını çok iyi ayarlamaları gerekmektedir. Biz bu olguyu sunarak hekimlerin PRES gibi erken tanı ve tedavi ile tamamen sekelsiz düzelebilen nörolojik bir hastalığı ve buna neden olabilecek ilaç ve ilaç etkileşimleri ve fotoferezin olabilecek muhtemel katkısı konusundaki farkındalıklarını arttırmayı amaçladık.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from parent of patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.S.A., E.A. Design - M.S.A., Y.O.; Supervision - Y.O., B.K., A.K.; Collection and/or Processing - E.A., G.K.; Analysis and/or Interpretation - M.S.A., E.B.; K.K.O.; Literature Review- M.S.A., E.A.; Writing - M.S.A., E.A; Critical Review - Y.O., A.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors

Financial Disclosure: No financial disclosure was declared by the authors.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.Ş.A., E.A.; Tasarım - M.Ş.A., Y.Ö.; Denetleme - Y.Ö., B.K., A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.A., G.K.; Analiz ve/veya Yorum - M.Ş.A., E.B., K.K.O.; Literatür Taraması - M.Ş.A., E.A. ; Yazıyı Yazan - M.Ş.A., E.A.; Eleştirel İnceleme - Y.Ö., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1371-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Pedraza R, Marik PE, Varon J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Crit Care & Shock* 2009; 12: 135-43.
3. Alehan F, Erol I, Agildere AM, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 406-13. [\[CrossRef\]](#)
4. Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol* 2010; 64: 169-77. [\[CrossRef\]](#)
5. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome

- after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122: 128-34. [\[CrossRef\]](#)
6. Duygulu G, Özer T, Kitiş Ö, Çallı C. Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES): difüzyon ağırlıklı MRG bulguları. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2013; 3: 6-13.
 7. Chou MC, Lai PH, Yeh LR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in 12 cases. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 381-8. [\[CrossRef\]](#)
 8. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 2179-90.
 9. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 924-30. [\[CrossRef\]](#)
 10. 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: 427-32. [\[CrossRef\]](#)
 11. Won SC, Kwon SY, Han JW, Choi SY, Lyu CJ. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 505-8. [\[CrossRef\]](#)
 12. Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome Complicating Cytotoxic Chemotherapy for Hematologic Malignancies. *Am J Hematol* 2004; 77: 72-6. [\[CrossRef\]](#)
 13. Voetsch B, DeWitt LD, Pessin MS, Caplan LR. Basilar Artery Occlusive Disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* 2004; 61: 496-504. [\[CrossRef\]](#)
 14. Gocmen R, Ozgen B, Oguz KK. Widening the spectrum of PRES: series from a tertiary care center. *Eur J Radiol* 2007; 62: 454-9. [\[CrossRef\]](#)
 15. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 447-55. [\[CrossRef\]](#)
 16. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 659-78. [\[CrossRef\]](#)
 17. Greinix HT, Knobler RM, Worel N. The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006; 91: 405-8.
 18. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1187-93. [\[CrossRef\]](#)
 19. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole Inhibition of the Metabolism of Tacrolimus in a Liver Transplant Recipient and in Human Liver Microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3091-3. [\[CrossRef\]](#)
 20. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122: 128-34. [\[CrossRef\]](#)