



Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Olguda İntratekal Metotreksata Bağlı Geri Dönüşümlü Posterior Lökoensefalopati Sendromu

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome due to Intrathecal Methotrexate in a Case with Acute Lymphoblastic Leukemia

Osman Okan Olcaysü*, Sertaç Argun Kıvanç**, Elif Olcaysü***, Ahmet Altun***, Zuhale Keskin Yıldırım****

*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

****Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümü, Erzurum, Türkiye

Özet

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişikliği, görme bozukluğu ve konvülsiyon ile karakterize kompleks bir sendromdur. Sıklıkla hipertansiyona, eklampsiye, otoimmün hastalıklara, kan transfüzyonuna, hiperkalsemiye, hipomagnezemiye ve immünosüpresif tedaviye bağlı gelişebilmektedir. Bu sendromun radyolojik özelliği, geri dönüşümlü bilateral beyaz cevher anormallikleri ağırlıklı olarak beyin hemisferlerinin arka kısmını tutmasıdır. Semptomatik tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlanabilir. Bu olgu sunumunda, akut lenfoblastik lösemi nedeniyle intratekal metotreksat kullanılan bir olguda gelişen geçici posterior lökoensefalopati sendromunun klinik ve radyolojik bulgularını sunmayı amaçladık. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 243-5)

Anahtar Kelimeler: Geri dönüşümlü lökoensefalopati sendromu, akut lenfoblastik lösemi, metotreksat

Summary

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is characterized by headache, nausea, seizures, altered consciousness, visual disturbance, and convulsion. It usually develops due to hypertension, eclampsia, autoimmune diseases, blood transfusion, hypercalcemia, hypomagnesemia, and immunosuppressive therapy. The radiological feature of this syndrome is 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. In this case report, we aimed to present clinical and radiological findings of transient posterior leukoencephalopathy syndrome due to intrathecal methotrexate usage in a case with acute lymphoblastic leukemia. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: 243-5)

Key Words: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, acute lymphoblastic leukemia, methotrexate

Giriş

Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) ilk 1996 yılında Hinckey tarafından tarif edilmiştir.¹ Altta yatan patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir.^{1,2} RPLS'de baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişikliği, görme bozukluğu ve konvülsiyon bulguları eşlik etmektedir.^{2,3} Görme bozuklukları ani gelişebilir.⁴ Sıklıkla hipertansiyon, eklampsi, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonu, hiperkalsemi, hipomagnezemi ve immünosüpresif tedavi sırasında ortaya çıkmaktadır.¹⁻⁴ RPLS beynin oksipitoparietal bölgesini tutar. Semptomatik tedavi ile klinik ve radyolojik olarak çoğunlukla iyileşmektedir.¹⁻⁵ Altta yatan patofizyolojik mekanizmanın, beyaz cevherde vazojenik ödem olduğu düşünülmektedir.^{6,7} Bu makalede

intratekal metotreksat kullanımı sonrası RPLS gelişen bir olgunun semptomları, klinik bulguları, manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları sunulmuştur.

Olgu Sunumu

On üç yaşında erkek olguya akut lenfoblastik lösemi (ALL) nedeniyle TRALL-BFM tedavi protokolü (prednizolon 60 mg/m²/gün 28 gün boyunca peroral, vincristin 1,5 mg/m²/hafta haftada bir defa toplam dört doz, daunorubisin 30 mg/m²/hafta haftada bir defa toplam dört doz, L-Asparaginaz 5000 Ü/m² üç gün arayla toplam sekiz doz, intratekal metotreksat olarak 12 mg (12 mg/m²) toplam üç doz) başlandı. İntratekal metotreksat tedavisinden bir gün sonra ani gelişen görmede bulanıklık

ve baş ağrısı ardından bilinç bulanıklığı, halüsinasyon ve jeneralize tonik klonik nöbetlerinin olması üzerine oftalmolojik muayenesi yapıldı ve kraniyal MR görüntüleme istendi. Olgunun oftalmolojik muayenesinde, görme keskinliği Snellen eşeli ile sağ gözde 2/10 sol gözde ise 4/10 olarak saptandı. Her iki gözde de ön ve arka segment muayenesi doğal idi. Renkli görmeler doğal idi. Göz hareketleri her yöne serbest idi. Rölatif afferent pupil defekti saptanmadı. Kraniyal MR görüntülemesinde bilateral oksipitoparietal loblarda kortikal ve subkortikal alanlarda kontrast madde tutulumu ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlılık göstermeyen yoğunluk artışı izlendi. Radyolojik bulgular metotreksata bağlı gelişen lökoensefalopati olarak değerlendirildi (Şekil 1). Bu nedenle TRALL-BFM tedavi protokolünden metotreksat çıkarıldı. Ayrıca jeneralize tonik klonik nöbetler için 20 mg/kg/gün fenitoin yükleme doz uygulandı. Sonrasında bir hafta boyunca 5 mg/kg/gün idame tedavi aldı. Sistemik kan basıncı ölçümleri normal sınırlarda seyretti. Serum sodyum düzeyi 125 mEq/L (135-146 mEq/L) olan olguya, sodyum replasmanı yapıldı. İdrar sodyum değeri 60 mmol/L (10-20 mEq/L), idrar osmolalitesi 450 mOsm/kg ve kan ürik asit değeri 1,8 mg/dL (2,6-6 mg/dL) olan olguda uygunsuz antiüretik hormon (ADH) salınım sendromu olduğu düşünüldü. Bu nedenle olgunun sıvı alımı kısıtlandı. İkinci gün serum sodyum düzeyi 137 mEq/L'ye yükseldi. Üçüncü gün olguda görülen bilinç bulanıklığı, konvülsiyon, halüsinasyon bulguları geriledi. Görme keskinliği sağ gözde 6/10'a sol gözde ise 8/10'a yükseldi. Olgunun birinci ay kontrol kraniyal MR görüntülemesinde diffüz kortikal atrofi, bilateral periventriküler derin beyaz cevherde yoğunluk artışı, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens alanlar ve T1 ağırlıklı görüntülerde izointens alanlar izlendi. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında patolojik tutulum saptanmadı. Olgunun ikinci ay kontrol kraniyal MR görüntülemesinde serebral ve serebellar atrofi ile uyumlu bulgular ile sağ parietal lobda subkortikal beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens birkaç adet plak saptandı (Şekil 2). Olgunun en son oftalmolojik muayenesinde (6. ay) görme keskinliği sağ gözde 9/10'a sol gözde ise 10/10'a yükseldi.

Tartışma

Çocukluk çağı kanserlerinde nörolojik komplikasyonlara hastalığın seyri sırasında sıklıkla rastlanır. Konvülsiyon, kraniyal sinir disfonksiyonları, polinöropati, uygunsuz ADH salınımı ve ensefalopati tanı anında ya da tedavi sırasında sıklıkla gözlenebilen komplikasyonlardır. RPLS'de gelişebilen uygunsuz ADH salınım sendromuna bağlı hiponatremi gözlenebilmektedir.⁸ 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 klinik-radyolojik sendromdur.¹ Erken tanı konup tedavi edildiği takdirde semptom ve radyolojik anormallikler tamamen düzelebilmektedir.⁹⁻¹¹ Tanı gecikirse iskemiye doğru gidiş, masif enfarktlar ve ölüm gelişebilir.¹¹⁻¹²

Kemoterapötik ajanların RPLS etiyojisindeki rolleri konusunda birçok teori vardır. Bir hipoteze göre kemoterapötik

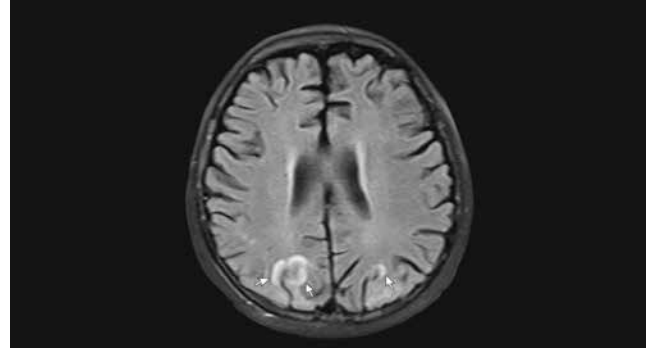
ajanların kullanılmasına bağlı olarak vasküler zedelenme ve kortikal laminar nekroz gelişmekte, sitotoksik ödem ve geçici hipoksik bulgular meydana gelmektedir.¹² Bazı çalışmalara göre ise ani kan basıncı artışı ile beynin otoregülatuar mekanizması bozulmakta ve etkilenen bölgelerde vazodilatasyon gelişmektedir. Kan-beyin engellerinde yıkılma ve buna bağlı fokal transüstasyon ve peteşiyal kanamalar artmaktadır.¹³

Kemoterapötik ajanlara bağlı RPLS görülebilmektedir. Vinkristin'in ve daha sıklıkla metotreksat'ın RPLS'ye neden olduğu bildirilmiştir.^{13,14} Olgumuzda TRALL-BFM tedavi protokolü uygulanırken intratekal metotreksat verilmesinden bir gün sonra bulguların aniden gelişmesi, tedavi protokolünden sadece metotreksatın çıkarılmasıyla bulguların gerilemesi ve tekrarlamaması RPLS'nin intratekal metotreksata bağlı olduğunu düşündürdü.

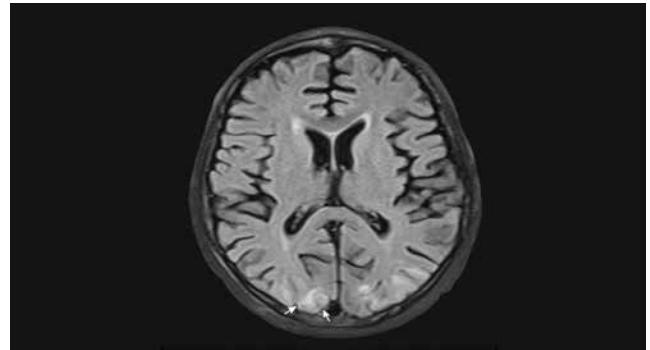
RPLS'nin tedavisi genellikle semptomatik olup, sistemik kan basıncının kontrol altında tutulması ve neden olduğu düşünülen kemoterapötik ilaçların kesilmesi ile iyileşme çoğu kez sağlanabilmektedir.^{13,14} Vakamızda sistemik hipertansiyon gelişmedi. Etiyolojide suçladığımız intratekal metotreksatın kesilmesiyle, tonik klonik kasılmaların antikonvülzan tedavi ile kontrol altına alınmasıyla klinik olarak tam bir iyileşme sağlandı, ancak radyolojik olarak kalıcı serebral ve serebellar atrofi gelişti.

Sonuç

Kemoterapi alan olgularda ani gelişen baş ağrısı, görme değişiklikleri, konfüzyon venöbet bulgularında RPLS olabileceğini,



Şekil 1. MR görüntüsünde bilateral oksipitoparietal loblarda kortikal ve subkortikal alanlarda kontrast madde tutulumu mevcut



Şekil 2. MR görüntüsünde serebral ve serebellar atrofi ile uyumlu bulgular ile sağ parietal lobda subkortikal beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens birkaç adet plak

antihipertansif ajanlara gerek kalmadan semptomatik tedavi ile tamamen klinik tablonun düzelebileceğini, ancak kalıcı radyolojik bulguların gözlenebileceğini ve ayırıcı tanıda erken dönemde düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Kaynaklar

1. Hinchev J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334:494-500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome utility of FLAIR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:1119-206.
3. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:859-62.
4. Dillon W, Rowley H. The reversible posterior cerebral edema syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:591.
5. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998;51:1369-76.
6. Hisao I, Nozomi O, Shinichi I, et al. Reversible posterior Leukoencephalopathy Syndrome after Carboplatin and Paclitaxel Regimen for Lung Cancer. *Intern Med.* 2012;51:911-15.
7. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1038-48.
8. Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:236-39.
9. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001;77:24-28.
10. 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;159:379-83.
11. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke.* 1997;28:1082-85.
12. Port J, Beauchamp N. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics.* 1998;18:353-67.
13. 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;21:479-84.
14. Obeid T, Shami A, Karsou S. The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure.* 2004;13:277-81.