

Gebelik ve Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature

Gülsüm SARUHAN DURMAZ¹, Bergen LALELİ KOÇ², Ali Onur ARZİK², Güray KOÇ³

¹Şırnak Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Şırnak

²Şırnak Devlet Hastanesi Kadın Doğum Hastalıkları Kliniği, Şırnak

³Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

Öz

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), nörolojik semptomlarla karakterize klinik ve radyolojik olarak geri dönüşümlü bir hastalıktır. Eklampsi, PRES'in nadir görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle hipertansiyon ve proteinüri olan gebelerde nöbetler görüldüğü zaman PRES ön tanıda düşünülmektedir. Hastanemize gebelik döneminde 3.trimesterde nöbet ile başvuran status epileptikus tanısı alan iki olguya sezaryen ile doğum yaptırılmış, antihipertansif ve antiepileptik tedavi verilmiştir. Bu dönemde yapılan nörolojik muayenelerinde bilinç bulanıklığı tespit edilmiş ve beyin MRG'leri PRES ile uyumlu saptanmıştır. Takiplerinde MRG lezyonları azalmış ve nöbet kontrolü sağlanmıştır. Bu yazıda eklampsi ve PRES birlikteliği olan iki olgunun sunulması ile, klinik ve radyolojik olarak PRES hastalığının literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eklampsi, Magnezyum, Nöbet, Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu

Abstract

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) characterized by neurological symptoms, is a clinically and radiologically reversible disease. Eclampsia is one of the rare causes of PRES. PRES is especially considered when seizures are seen in pregnant women with hypertension and proteinuria. Two patients, admitted to our hospital with seizures in the third trimester of pregnancy, were diagnosed with status epilepticus, antihypertensive and antiepileptic treatment were administered and delivered with cesarean section. Encephalopathy was detected in patients during this period, brain MRIs revealed PRES. After treatment, MRI lesions regressed and the seizures were taken under control. In this article, it is aimed to present two cases with eclampsia and PRES coexistence and review PRES disease clinically and radiologically.

Keywords: Eclampsia, Magnesium, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Seizure

Giriş

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) akut nörolojik semptomlarla karakterize geri dönüşümlü, özellikle subkortikal vazojenik ödem ile karakterize klinik bir tablodur (1). Bu sendrom ilk kez 1996 yılında Hinchey ve ark. tarafından çeşitli nörolojik semptomları olan 15 olguluk bir çalışma ile tanımlanmıştır (2). Baş ağrısı, bulantı, kusma, nöbet geçirme, görme bozukluğu ve fokal nörolojik bulgular en sık görülen bulgulardır (3). Etyolojik nedenler arasında hipertansiyon, preeklampsi, böbrek yetmezliği, kemoterapi ilaçları, romatolojik hastalıklar ve HIV enfeksiyonu yer almaktadır (4). PRES'de ani kan basıncı değişikliklerine veya sitokinlerin damar duvarı üzerindeki doğrudan yıkımına bağlı endotel hasarı, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve daha sonra beyin ödeme yol açar. Görüntüleme çalışmalarında tespit edilen bilateral parietoookipital bölgelerdeki simetrik vazojenik

ödem tanı koydurucudur. Tedavi yaklaşımları etyolojiye göre değişmektedir (5). Bu yayında hastanemize gebelik döneminde nöbet ile başvuran status epileptikus gelişen ve PRES tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

Olgu-1

Bilinen her hangi bir hastalığı olmayan, 17 yaşında, 28 haftalık gebe olan hastanın 2 kez jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) geçirmesi üzerine acil servise getirildi. Acil serviste yapılan tetkiklerinde rutin hemogram ve biyokimya değerleri normal olarak tespit edildi ancak tam idrar analizinde 3+ proteinüri saptandı. Nörolojik muayenesinde kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu tespit edilirken, lateralize motor defisit izlenmedi, bulgular ensefalopati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın nöroloji kliniğinde elektroensefalografi (EEG) kaydı sırasında önce sağ ve gözlerde sağa deviasyonun olduğu sonrasında sağ elde ekstansiyon ve sol elde fleksiyon postürünün geliştiği ve devamında JTKN'in olduğu, 1 dakika süren nöbet görülmesi üzerine intravenöz (IV) diazepam (10 mg) tedavisi verildi. Hastanın tansiyon değerleri 170/90 mmHg civarı görülmesi üzerine eklampsi düşünülerek hastaya IV magnezyum (4 gr yükleme ve 1.5 gr/saat idame tedavisi 48 saat) ve IV levetirasetam (2000 mg yükleme ve 2x500 mg idame tedavisi) yapıldı. İnteriktal EEG kaydında sol hemisferde ve posteriora daha belirgin olmak üzere

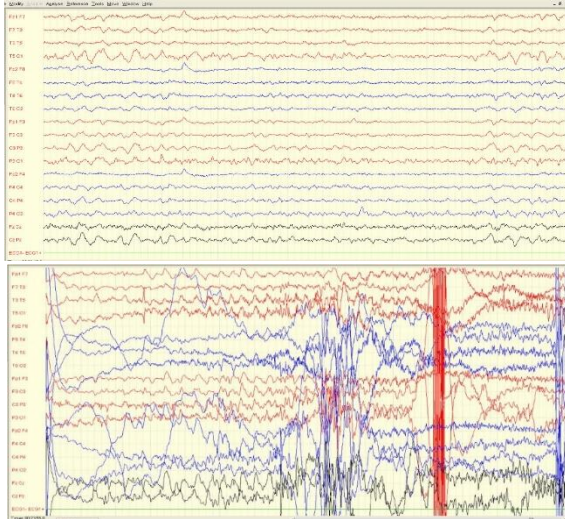
	ORCID No
Gülsüm SARUHAN DURMAZ	0000-0003-2498-6129
Bergen LALELİ KOÇ	0000-0001-8029-7489
Ali Onur ARZİK	0000-0002-5878-0391
Güray KOÇ	0000-0002-2477-5244

Başvuru Tarihi / Received: 22.12.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 20.03.2021

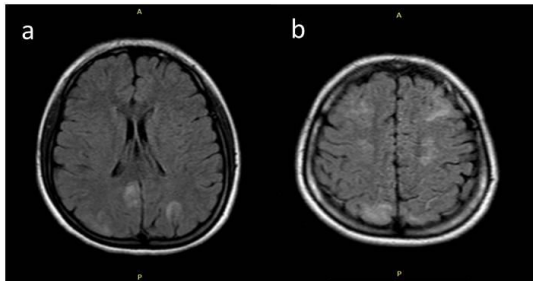
Adres / Correspondence : Güray KOÇ
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

e-posta / e-mail : gurayerhan@gmail.com

yaygın yavaş dalga aktivitesi ve iktal EEG kaydında sol hemisferde ritmik teta dalga aktivitesi şeklinde iktal aktivite izlendi (Şekil 1 a,b). Hasta kadın doğum hastalıkları ile konsulte edilerek antihipertansif tedavisi verildi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de sağ temporal lob posteriorda, bilateral oksipital lobda, bilateral frontal lob, parietal loblarda yer yer korteks ve subkortikal beyaz cevherde, T1A sekansta izo-hipointens, T2A ve FLAIR sekansta hiperintens yaygın sinyal değişiklikleri PRES ile uyumlu olarak değerlendirildi (Şekil 2a-2b). PRES ve eklampsi birlikteliği düşünülen olguda Mg ve levitirasetam tedavisi ile nöbetler kontrol altına alınabildi ancak tansiyon regülasyonu sağlanamadığı için sezeryan (C/S) ile doğum yapıldı. Sonrasındaki klinik takiplerinde nörolojik muayenesi ve kan basıncı normal değerlerde seyretti. Kontrol beyin MRG de lezyonların gerilediği ve EEG'nin de normal olduğu görüldü. Hasta antiepileptik tedavi ve antihipertansif tedavi ile polikliniğimizde takibi planlanarak taburcu edildi.



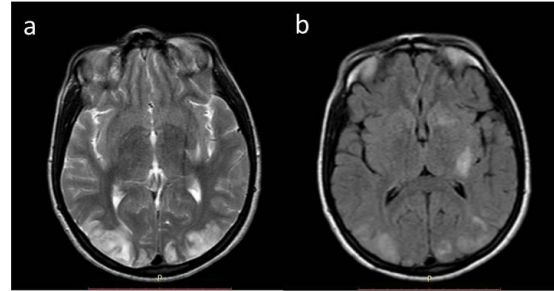
Şekil 1. A) Sol hemisferde ve posteriorda belirgin yaygın yavaş (delta) dalga aktivitesi. B) Sol hemisferde ritmik teta dalga aktivitesi şeklinde iktal aktivite, yaygın artefaktlar arasında izleniyor.



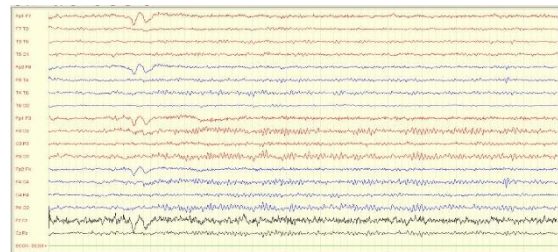
Şekil 2. a ve b: Beyin MRG de; bilateral oksipital lobda, bilateral frontal lob, parietal loblarda yer yer korteks ve subkortikal beyaz cevherde, FLAIR sekansta hiperintens yaygın sinyal değişiklikleri.

Olgu-2

20 yaşında hasta 37 haftalık gebe iken JTKN geçirmesi ve nöbetinin devam etmesi üzerine status epileptikus kabul edilerek IV diazem (10 mg) tedavisi, IV magnezyum (4 gr yükleme ve 1.5 gr/saat idame tedavisi 8 saat) devamında IV fenitoin (750 mg yükleme tedavisi) ancak nöbet kontrolü sağlanamadığı için IV levitirasetam (2000 mg yükleme ve 2x500 mg idame tedavisi) eklendi. Yapılan muayenesinde hipertansiyon (210/110 mmHg) saptanması üzerine antihipertansif tedavi başlandı ve hastaya C/S ile doğum yapıldı. Postpartum nöbet kontrolü sağlandı ancak genel durumunun kötü olması ve bilinç açıklığı sağlanamadığından dolayı yoğun bakım ihtiyacı nedeni ile ileri merkeze sevk edildi. Hasta bir hafta sonra yoğun bakım ihtiyacının kalmaması üzerine tekrar kliniğimize kabul edildi. Rutin hemogram ve biyokimyasal tetkikleri normal değerlerde tespit edildi. Yapılan beyin MRG tetkikinde bilateral oksipital lobda subkortikal bölgede T1A sekansta hipointens, T2A ve FLAIR sekansta hiperintens yaygın sinyal değişiklikleri PRES ile uyumlu düşünüldü (Şekil 3a-3b). Yapılan EEG kaydında normal sınırlarda EEG bulguları izlendi (Şekil 4).



Şekil 3. a ve b: Beyin MRG tetkikinde bilateral oksipital lobda subkortikal bölgede T2A ve FLAIR sekansta hiperintens yaygın sinyal değişiklikleri.



Şekil 4. Normal sınırlarda EEG bulguları

Takiplerde nöbet tekrarının olmadığı ve nörolojik muayenesinin normal olduğu görüldü. Nöroloji servisinde izlemde sol alt ekstremitede ödem görülmesi üzerine yapılan doppler ultrasonografide akut ven trombozu saptandı. Kalp damar cerrahisi ile konsulte edilerek mekanik trombektomi için ileri merkeze transferi yapıldı. Hastanın ayakta yapılan takiplerinde levitirasetam tedavisi 500 mg/gün olarak azaltılmış olup takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma

PRES'i ilk kez 1996 yılında tanımlayan Hinchev ve ark. başlangıçta sadece beyaz cevher tutulumu olduğunu söylemiştir ancak zamanla hem beyaz hem de gri cevher tutulumunun olduğu gösterilmiştir (6). Ortalama %40 olguda intrakraniyal hipertansiyon, serebral iskemi, intrakraniyal hemoraji ve bizim olgularımızda olduğu gibi status epileptikus gelişebilir ve bu nedenle yoğun bakım ünitesinde takip gerekebilir (1).

PRES patogenezinde 2 mekanizma rol oynamaktadır. İlk hipoteze göre ani tansiyon yüksekliği ile serebral otoregulasyon bozulur ve beyin bariyeri zarar görür, vasküler yataktan sızıntı olur ve vazojenik ödeme neden olur. Özellikle posterior sistemde sempatik innervasyon zayıf olduğu için oksipital bölgelerde vazojenik ödem daha çok görülür (4). Bu teoriye hiperperfüzyon teorisi denir. Bizim iki olgumuzda da ani tansiyon yüksekliği ile posterior tutulumun hakim olduğu vazojenik ödem görülmüş ve kan basıncı regülasyonu ile radyolojik ve klinik bulgular düzelmiştir. İkinci hipotez ise normotansif/hipertansif olgularda endojen (sepsis, üremi vd.) veya eksojen (kemoterapik ajanlar, toksik maddeler vd.) ajanlarla damar duvarındaki endotel tabakanın adezyon moleküllerinin hasarı ile serebral vazospazm ve buna sekonder sitotoksik ödemin meydana gelmesidir ve endotelial hipotez olarak tanımlanmıştır (7).

Etyolojide, hipertansiyon, preeklampsi, renal yetmezlik, immünesupresif ajanlar (siklosporin A, takrolimus, sisplatin, IVIG, eritropoetin, antiretroviral tedavi), stimülan ilaç kullanımı (efedrin), ilaç çekilme sendromu (klonidin), bağ doku hastalıkları (SLE, Behçet, PAN), TTP, akut porfiri, otonom etkilenimi olan GBS, endokrin hastalıklar (feokromasitoma, primer hiperaldosteronizm), hiperkalsemi ve kan transfuzyonu en sık nedenleri oluşturmaktadır (1). Bizim iki olgumuzda da gebelik ile ilişkili PRES izlenmiştir. Taimor ve ark., 23 yaşında anal adenokarsinom nedeniyle neoadjuvan oksaliplatin tedavisi alan bir olgunun tedavisinin 9. gününde baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, hemiparezi görülmesi üzerine yapılan beyin MRG de PRES ile uyumlu lezyonlar görmüş ve tedavinin kesilmesi ile lezyonların 1 ayda tamamen gerilediğini göstermiştir (8). Yine Carla Beatriz ve ark., 48 yaşında renal transplantasyon nedeni ile takrolimus verilen bir olgunun tedavisinin 5. haftasında görme bozukluğu ve bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine yapılan tetkikler sonucunda PRES geliştiğini ve takrolimus tedavisinin stoplanması ile kliniğinin ve radyolojik bulguların düzeldiğini gösterdiler (9).

Eklampsi de PRES'in nadir görülen nedenleri arasında yer almaktadır. Özellikle hipertansiyon ve proteinürisi olan gebelerde nöbetler görülür ise akla gelmelidir. Çoğunlukla gebeliğin ikinci veya üçüncü

trimesterinde ortaya çıkar, ancak vakaların %5'inde postpartum dönemde de gelişebilir (10). Tong ve ark., preklampsi tanısı alan 804 olguya MRG çekmiş ve sonucunda 45 olguya PRES tanısı koymuşlardır (11). Çocukluktan erişkinliğe tüm yaş gruplarında görülürken özellikle 18 yaş altı veya 40 yaş üstündeki gebelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir, bizim ilk olgumuz 17 yaşında olması nedeni ile PRES gelişiminin daha sık olduğu grupta yer almaktadır.

Akut veya subakut başlangıçlı bilinç bozukluğu, ensefalopati, uykuya meyil, ajitasyon, görme bozukluğu ve baş ağrısı karşılaşılan nörolojik bulgu ve semptomlar arasındadır. Genel olarak olguların üçte ikisinde fokal veya jeneralize nöbetler görülebilmektedir (12). Bizim iki olgumuz da arka arkaya geçirilen veya uzamış JTKN'ler sonrasında status epileptikus tablosu olarak değerlendirilmiştir. Status epileptikus en korkulan komplikasyon olup %3-13 oranında görülmektedir.

Vazojenik ödem, MRG görüntülemelerinde oksipital ve paryetal bölgelerde belirgin genellikle simetrik bilateral korteks ve subkortikal beyaz cevherde, T1A sekansta izo-hipointens, T2A ve FLAIR sekansta hiperintens lezyonlar ile karakterizedir. Sitotoksik ödem varlığını göstermek için difüzyon MRG yardımcı olmaktadır. Bizim ilk olgumuzda olduğu gibi nadiren frontal, temporal lob kortikal ve subkortikal yapılar da etkilenebilir. Fugate ve ark., PRES tanı kriterlerini akut gelişimli nörolojik bulgulara eşlik eden reversible serebral ödemin radyolojik olarak gösterilmesi şeklinde yayınlamışlardır (4). Nadir de olsa PRES sonrası hipokampal etkilenme görülebilmektedir. Fitzgerald ve ark., PRES sonrası sol hipokampal volüm kaybının olduğu bir olgu tanımlamışlardır (13).

Hastalarda EEG bulguları değişkendir; jeneralize veya fokal epileptiform deşarj, jeneralize yavaşlama, oksipital bölgede zemin ritminde baskılanma görülebilir (14). Bizim ilk olgumuzda ise nöbet paternine uygun olarak iktal ritmik teta aktivitesi görülmüştü. İkinci olgumuzda ise EEG normal görülmüştü. Radyolojik görüntülemelerin aksine EEG bulguları ve nöbet semiyolojisi PRES'de ayrıntılı bilgi vermeyebilir (12).

PRES'de temel tedavi nedenin ortadan kaldırılmasıdır; kan basıncının kontrolü, gebeliğin sonlandırılması, rehidratasyon, sitotoksik ajandan kaçınılması önerilmektedir. İlk yaklaşımda kan basıncı başlangıç değerine göre en az %25 düşürülmeli ve takip eden sürede yavaş düşürülerek normotansiyon sağlanmalıdır, hastaların uzun dönem poliklinik takiplerinde antihipertansif tedavi verilmesi önerilmektedir (1). Eğer PRES ve eklampsi birlikteyse tedavi, tansiyonun düşürülüp nöbetlerin kontrol altına alınması ile doğumun yaptırılmasıdır (11). Eklampside tedavide magnezyum önerilmektedir (15). PRES olan gebe kadınlarda tedavi şeması Tablo 1'de gösterilmiştir. Bizim ilk olgumuza öncelikle magnezyum yükleme

yapılmış nöbet kontrolü sağlanamadığı ve EEG de spesifik bulgularının olması nedeni anetepileptik tedavi verilmiştir, sonrasında nöbeti durmuş ve bilincinde düzelme görülmüştür. Ayrıca antihipertansif tedavi ile tansiyonu düşürülemedi, sezeryan ile doğum sonrası normotansiyon sağlanmıştır. İkinci olgumuzda magnezyum tedavisine ek olarak 2 farklı antiepileptik ilaç yüklenmesi ve antihipertansif tedavi ile nöbet kontrolü sağlanabilmiştir. Antiepileptik tedavinin ne kadar süre kullanılacağı tartışmalıdır, genelde 6-12 ay gibi kısa süreli önerilmektedir (16). Neal ve ark ise 44 PRES olgusuna 7 gün boyunca yüksek doz kortikosteroid tedavisi vermiş ancak vazojenik ödemin azaltılmasında etkili olmadığı gösterilmiştir (17).

Tablo 1. PRES olan gebe kadınlarda tedavi şeması.

1. Tanının hızlı bir şekilde konulması
2. Tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması
3. Hidrasyon yapılması ve elektrolit bozukluğunun giderilmesi
4. Havayolu ve ventilasyonun monitörize edilmesi
5. Akut hipertansiyonu olan hastalarda kann basıncı kademeli olarak düşürülmesi, ilk bir kaç saatte % 20-25'den fazla düşürülmesi önerilmektedir.
6. Gebe kadınlarda magnezyum tedavisi verilmesi (4-6 gr yükleme dozu 15-20 dakika sürede , 1-2 gr / saat idame tedavisi)
7. Renal yetmezliği olan hastalarda diyaliz tedavisinin hızlı bir şekilde yapılması
8. İntravenöz antikonvülzan tedavi verilmesi (ilk sırada diazepam (5- 10 mg yavaş bir şekilde) sonrasında fenitoin (15-20 mg / kg dakikada 50 mg'ı geçmeyecek şekilde)
9. Dirençli vakalarda propofol, midazolam verilmesi
10. Gebelerde hızlı doğum yaptırılması
11. Mümkünse sürekli EEG monitörizasyonu yapılması

Prognoz genellikle iyidir. Olguların %75-90'ı tamamen iyileşmektedir. Mortalite riski %3'dür ve özellikle intrakraniyal hemoraji, yaygın serebral iskemik ve status epileptikus durumlarında görülebilmektedir. Hem fetal hem maternal mortalite riskinden dolayı eklampitik gebeler mutlaka yakın takip edilmelidir. Özellikle önceden bilinen bir epilepsi hastalığı olmayan gebelerde epileptik nöbet ve hipertansiyon birlikteliği görüldüğünde bizim iki olgumuzda da olduğu gibi PRES düşünülmeli ve zaman kaybedilmeden tedaviye başlanmalıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı Olgu-1 için 14.02.2019 ve Olgu-2 için 13.10.2020 tarihlerinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol. 2017;264(8):1608-16.
2. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med. 1996;334(8):494-500.
3. Masai K, Ueda Y, Naito H, et al. Atypical case of posterior reversible encephalopathy syndrome related to late onset postpartum eclampsia: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(16):e15187.
4. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. Lancet Neurol. 2015;14(9):914-25.
5. Pop A, Carbonnel M, Wang A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient presenting with postpartum eclampsia: A case report. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(6):431-4.
6. Shankar J, Banfield J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. Can Assoc Radiol J. 2017;68(2):147-53.
7. Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. Med Hypotheses. 2014;82(5):619-22.
8. Janjua TK, Hassan M, Afridi HK, et al. Oxaliplatin-induced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). BMJ Case Rep. 2017;2017: bcr2017221571.
9. Davi CB, Moraes BP, Lichtenfels BF, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) after kidney transplantation: a case report. J Bras Nefrol. 2018;40(1):91-4.
10. Verhaegen J, Peeters F, Debois P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of pre-eclampsia in the early postpartum period. BMJ Case Rep. 2019;12(7): e228954.
11. Shen T, Chen H, Jing J, et al. A study on clinical characteristics and the causes of missed diagnosis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in eclampsia. Neurol Sci. 2019;40(9):1873-6.
12. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. J Neurol. 2012;259(7):1383-9.
13. Fitzgerald RT, Santoro J, Hinduja A, et al. PRES and Epilepsy: A Potential Long-Term Consequence of a "Reversible" Syndrome. Neurologist. 2017;22(2):41-3.
14. Murray K, Amin U, Maciver S, et al. EEG Findings in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Clin EEG Neurosci. 2019;50(5):366-9.
15. Fang X, Wang H, Liu Z, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. Seizure. 2020;76:12-6.
16. Kisabay A OB, Sarı S, ve ark. Eklampsi ve PRES birlikteliği olan bir olgu nedeniyle antiepileptik tedavinin gözden geçirilmesi. Epilepsi. 2015;21(1):37-42.
17. Parikh NS, Schweitzer AD, Young RJ, et al. Corticosteroid therapy and severity of vasogenic edema in posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol Sci. 2017;380:11-5.