

Renal Allograft Alıcısı Çocuk Hastada Takrolimus İlişkili Geri Dönüşümlü Posterior Ensefalopati Sendromu

Posterior Reversible Encephalopathy Related to Tacrolimus in a Pediatric Renal Allograft Recipient

ÖZ

Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu (PRES) baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvülsiyon, görme bozuklukları ve tipik kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile karakterize, klinikoradyolojik bir antitedir. Prune Belly sendromuna ikincil son dönem böbrek yetmezliği olan ve babadan renal transplantasyon yapılarak steroid, takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi başlanan 15 yaşında erkek çocuk, nakilden 3 hafta sonra baş ağrısı, halsizlik ve çevreye ilgisizlik yakınmaları ile getirildi. Başvuru sırasında vital fonksiyonları stabil bulundu. Acil serviste değerlendirilmesi devam ederken tonik – klonik jeneralize konvülsiyon geçirdi. Nöbet sonrası dönemde görme bozukluğu ve baş ağrısı ortaya çıktı. Serum kreatinin 1.2 mg/dl, serum takrolimus düzeyi 15 ng/ml olarak bulundu. Serum elektrolitleri, glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albumin normal bulundu; beyin omurilik sıvısı incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Kranial MRG bulguları PRES ile uyumlu bulundu. Almakta olduğu takrolimus tedavisi kesilerek siklosporin tedavisine geçildi. Tedavi değişikliğinin 5. haftası ve 4. ayında yapılan kontrol kranial MRG’de patolojik bulguların belirgin olarak gerilediği görüldü. Erken tanı konulup gerekli önlemler alınmadığı takdirde kalıcı beyin hasarına yol açabileceğinden, renal transplant hastalarında gelişen ani bilinç değişikliklerinde bu sendromun akla getirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Renal transplantasyon, Takrolimus, Geri dönüşümlü posterior ensefalopati sendromu

ABSTRACT

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinicoradiological entity characterized by headache, altered mental state, seizure, visual disturbance and characteristic magnetic resonance imaging (MRI) findings. A 15-year-old boy, who had renal transplantation three weeks previously because of Prune Belly syndrome presented with headache, weakness and altered consciousness level. He was on tacrolimus, mycophenolat mofetil and prednisolone therapy. He suffered a generalized tonic-clonic seizure at the emergency room. He had significant visual disturbance and headache on postictally. Serum creatinine was 1.2 mg/dl and tacrolimus trough level was 15 ng/ml. Serum electrolytes, glucose, liver enzymes, calcium, phosphate, albumin, magnesium, and acid-base status were all normal. Lumbar puncture findings were normal. Cranial MRI was compatible with PRES. It was thought to be due to tacrolimus therapy; the medication was therefore switched to cyclosporine, which improved the clinical situation. The majority of lesions on magnetic resonance imaging disappeared within 5 weeks. Transplantation teams should be aware of this uncommon complication of immunosuppression, which may be associated with significant morbidity and mortality if it is not expeditiously recognized.

KEY WORDS: Renal transplantation, Tacrolimus, Reversible posterior encephalopathy

Elif ÇOMAK¹
Çağla Serpil DOĞAN¹
Arife USLU GÖKÇEÖĞLU¹
Mustafa KOYUN¹
Özgür DUMAN²
Kamil KARAALİ³
Sema AKMAN¹

- 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
- 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
- 3 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 21.03.2011

Kabul Tarihi : 30.10.2011

Yazışma Adresi:
Sema AKMAN
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
 Antalya, Türkiye
 Tel : + 90 242 249 65 20
 E-posta : semaakman2002@yahoo.com

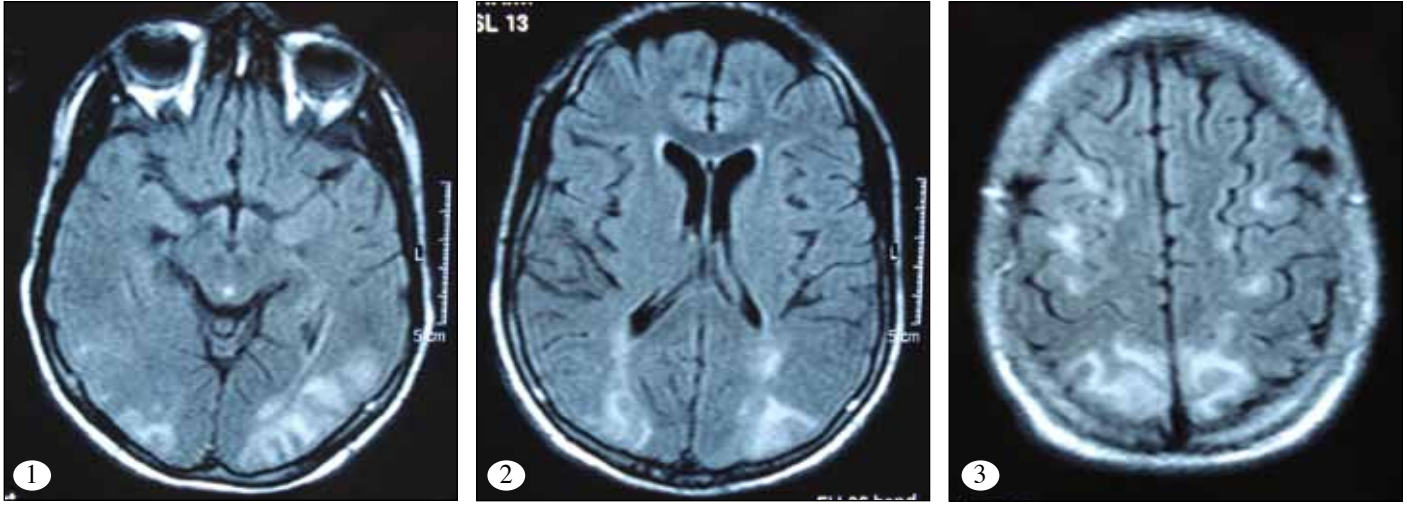
GİRİŞ

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, konvülsiyon, görme bozuklukları ve tipik olarak beynin posterior dolaşım alanında nörotoksositeye bağlı gelişen geçici vazojenik ödem ile karakterize, klinikoradyolojik bir sendromdur (1,2). Etiyolojide hipertansif ensefalopati, preeklampsi/eklampsi, kemik iliği transplantasyonu, solid organ transplantasyonu, otoimmün hastalıklar, kollajen vasküler hastalıklar, trombotik trombositopenik purpura ve yüksek doz kemoterapi uygulaması gibi çok sayıda kompleks sistemik durum yer almaktadır (2,3).

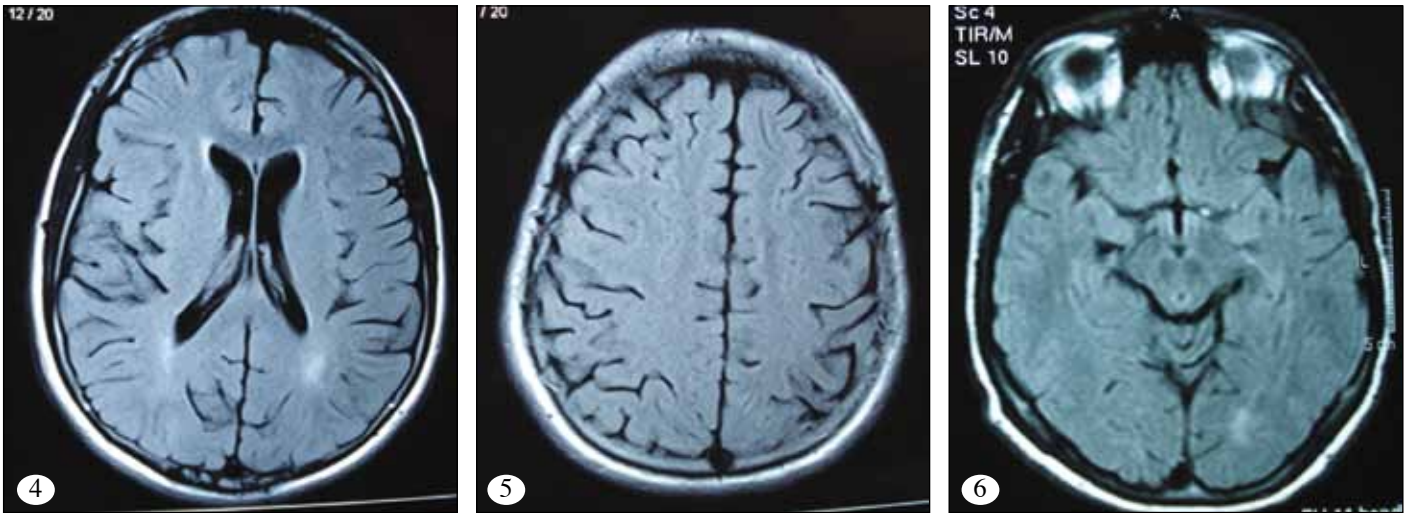
Bu yazıda, takrolimus kullanan renal transplant alıcısı bir adölesanda gelişen PRES olgusunu literatür eşliğinde sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Prune Belly sendromuna ikincil son dönem böbrek yetmezliği olan ve preemtif olarak babadan böbrek nakli yapılarak steroid, takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi başlanan 15 yaşında erkek olgu, nakilden 3 hafta sonra baş ağrısı, halsizlik ve çevreye ilgisizlik yakınmaları ile acil servise getirildi. Travma, ateş, kusma vb. herhangi bir ek yakınma tariflenmiyordu. İlk başvuruda kan basıncı 120/70 mmHg, vücut ısısı 36.5°C olarak bulundu. Meningeal irritasyonu bulguları yoktu. Görme keskinliği azalmıştı ancak el hareketini algılayabiliyordu. Pupilleri izokorik, direkt ve indirekt ışık refleksleri normaldi. Göz dibi muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Motor ve duyu muayenesi normal bulundu. Derin tendon refleksleri bilateral eşit ve normoaktif, plantar yanıtı bilateral fleksördü. Acil



Şekil 1, 2, 3: Kraniyal MRG'de FLAIR kesitlerde bilateral frontal ve oksipito-parietal bölgelerde hiperintens lezyonlar



Şekil 4: Beş hafta sonra alınan MRG FLAIR kesitlerinde lezyonlarda belirgin gerileme görülmüyor.

Şekil 5, 6: 4 ay sonra alınan minimal sekel değişiklik görülen MRG FLAIR kesitleri

serviste değerlendirmeleri devam ederken 5 dakika süreli tonik – klonik jeneralize konvülsiyon geçirdi. Post-iktal konfüzyonun kısmen düzelmesini takiben başağrısı ve görme kaybı olduğunu ifade etti. Somnolansı mevcuttu, sözel uyaranlara kısmen yanıt veriyordu.

Başvuru sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinde glukoz 137 mg/dl (tokluk), BUN 30 mg/dl, serum kreatinin 1.2 mg/dl, ürik asit 3.4 mg/dl, ALT 125 U/L, AST 51 U/L, sodyum 134 mEq/L, potasyum 4.8 mEq/L, kalsiyum 9.7 mEq/L, magnezyum 1.8 mg/dl, hemoglobin 12.3 g/dl, hematokrit %36.8, lökosit 11850/mm³, trombosit 312.000/mm³, serum takrolimus düzeyi 15 ng/ml olarak bulundu. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde patolojik bulgu saptanmadı. Aynı gün çekilen kranial bilgisayarlı tomografide (BT) patolojik özellik saptanmadı. Ancak, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) PRES ile uyumlu olarak, bilateral frontal ve paryeto – oksipital alanda kortikal ve subkortikal yerleşimli T2’de ve FLAIR imajlarda hiperintens, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme vazojenik ödem ile uyumlu hipointens lezyonlar saptandı (Şekil 1,2,3). Elektroensefalografi (EEG)’de epileptik aktivite gözlenmedi, ancak hafif düzeyde ensefalopati ile uyumlu patolojik dalgalar vardı.

Olgunun renal transplantasyon öyküsünün bulunması, baş ağrısı ve nörolojik şikayetlerinin akut başlangıçlı olması, immünsüpresif tedavi (takrolimus) gibi PRES için risk faktörünün varlığı, ensefalopatinin diğer olası nedenlerinin saptanmaması, muayene ve görüntüleme bulgularının da desteklemesi nedeniyle olgu takrolimus kullanımına sekonder gelişen PRES olarak kabul edilerek takrolimus kesilip siklosporin (CsA) tedavisine geçildi. Genel durum, halsizlik ve görme bozukluğu yakınması, takrolimus kesildikten 2 gün sonra düzelen hastanın beş hafta sonraki kontrol MRG incelemesinde nöroradyolojik bulgularda belirgin düzelme görüldü (Şekil 4). Dört ay sonra yapılan MRG’de sekel değişiklikler lehine değerlendirilen minimal rezidü hiperintensite görüldü (Şekil 5, 6). Olgu 12 aydır halen sorunsuz olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı renal transplant olgularında alta yatan primer hastalık veya almakta olduğu immünsüpresiflere bağlı olarak çok çeşitli nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir. Transplant sonrası baş ağrısı, kusma, fokal nörolojik bulgular, mental durum değişiklikleri ve nöbet ile karakterize klinikoradyolojik bir sendrom olan PRES en ciddi nörolojik komplikasyonlardan biridir ve yetişkin hastalarda solid organ transplantasyonu sonrası sıklığı %0,4-6 arasında değişmektedir (4,5).

PRES’e neden olabilecek birçok etiyolojik faktör bildirilmekle birlikte, mekanizması hala net değildir. Alta yatan fizyopatoloji muhtemelen multifaktöriyeldir. Bazı yazarlar otoregülasyon bozukluğu ve hiperperfüzyonla birlikte olan hipertansiyonun beyin ödeme neden olduğunu öne sürmektedirler. Ancak endotel hasarına neden olabilen immünsüpresif ilaç kullanımı, hipoperfüzyon ve vazokonstriksiyon da kan beyin bariyeri

bütünlüğünü bozarak PRES tablosuna yol açan vazojenik ödemle sonuçlanabilir (2). Hipokolesterolemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, yüksek doz metilprednizolon tedavisi, IVIG tedavisi ile ilişkili olarak da PRES görüldüğü bildirilmiştir (2). Renal transplantasyon sonrası dönemde hem takrolimus hem de CsA kullanımı ile ilişkili olarak ortaya çıkan PRES olguları bulunmaktadır (6,7). Parvex ve ark. (8) tarafından bildirilen renal transplantasyon sonrası tacrolimus ilişkili PRES gelişen iki çocuk olguda hipertansiyon, gecikmiş greft fonksiyonu ve pulmoner ödem gibi risk faktörleri de tanımlanmaktadır. Bu araştırmacılar, olayı tetikleyen faktörleri tedavi edip tacrolimus tedavisine devam ettiklerini ve sonrasında nörolojik iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Burada sunulan olguda takrolimus kullanımı dışında PRES’i tetikleyebilecek herhangi bir ek faktör saptanmamıştır.

Transplantasyon sonrası gelişen hipomagnezeminin hipertansiyon, renal bozukluk ve takrolimus ilişkili ensefalopatiye yol açabileceği de bilinmektedir (9). CsA ile karşılaştırıldığında takrolimusun üriner magnezyum kaybına neden olarak hipomagnezemi yapıcı etkisi daha belirgindir. Bu durum takrolimus alan hastalarda daha fazla ensefalopati görülmesini açıklayabilir. Hipomagnezeminin PRES gelişim sürecindeki rolü açık değildir, ancak takrolimus ilişkili komplikasyonları önlemek için serum magnezyum düzeyi yakın izlenmelidir. Bu hastanın başvuru sırasında serum magnezyum düzeyi normal sınırlar içinde idi. Takrolimus tedavisi sırasında terapötik kan düzeylerinde de nörotoksisite gelişebileceği için ilacın serum düzeyleri nörotoksisite şiddetini değerlendirebilmek için güvenilir bir belirteç değildir (10). İndüksiyon tedavisi almayan hastalarda, transplantasyon sonrası 0-3. aylar arasında takrolimus kan düzeyinin 10 - 15 ng/ml arasında tutulması önerilmektedir (11). Sunulan hastada başvuru sırasında serum takrolimus düzeyi 15 ng/ml olarak bulundu. Bu değer hastanın transplantasyon sonrası 21. günde olduğu düşünülürse literatürde önerilen tedavi aralığı sınırları içinde olmasına rağmen PRES gelişmiştir.

Literatürde solid organ transplantasyonu olgularında, sıklıkla transplant rejeksiyonu ve enfeksiyonun PRES’e eşlik ettiği bildirilmektedir (2) Mevcut olguda greft rejeksiyonu ya da enfeksiyon bulgusu saptanmadı. Ayrıca, karaciğer transplantasyonu sonrası erken dönemde, daha çok normotansif hastalarda ve beyinde daha ağır vazojenik ödem ile birlikte; renal transplantasyon sonrası ise daha geç dönemde, sıklıkla hipertansiyon ile birlikte ve beyinde daha az vazojenik ödem ile seyreden PRES geliştiği bildirilmektedir (2). Ancak sunulan renal transplant alıcısı olguda, transplantasyon sonrası 21. günde PRES gelişmiş olup başvuru sırasında ve sonraki izleminde kan basıncı değerleri normal sınırlarda idi.

Klinik bulguların uyumlu ve alta yatan etkenin bilinmesi durumunda MRG bulguları tanısaldır. MRG’de tipik olarak, T2 ağırlıklı görüntüler ve FLAIR görüntülerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens özellikte posterior serebral dolaşım alanına uyan parieto-okspital bölgede bilateral ve

simetrik yerleşimli, tipik olarak subkortikal beyaz cevherde, bazen de kortekste ödem alanları görülür. Daha ciddi olgularda bu bulgular posterior frontal ve temporal loblarda, derin beyaz cevherde, ponsta, serebellumda ve diğer bölgelerde görülebilir (1). Burada sunulan olguda MRG'de bilateral frontal ve parieto – oksipital alanda kortikal ve subkortikal yerleşimli lezyonlar saptandı. Lezyonların frontal alanda da olması olayın ciddiyetini göstermektedir. Konvansiyonel MRG'ye ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile bu alanlardaki patolojinin sitotoksik ödemden ziyade geri dönüşümlü vazojenik ödemden kaynaklandığı gösteriyor olabilir. Bu şekilde iskemi ve enfarkt gibi komplikasyonlar değerlendirilerek prognozla ilgili fikir sahibi olunabilir (12). PRES olgularında BT'de de hipodens lezyonlar görülebilir. Ancak bu sendromun tanısında MRG altın standarttır (7). Sunulan hastada da konvülziyondan hemen sonra çekilen BT'de patolojik bulgu olmamasına rağmen, bir gün sonra çekilen MRG'de PRES bulguları saptandı. PRES tedavisi semptomatik olup, hipertansiyonun kontrol altına alınması ve neden olduğu düşünülen kemoteropötik ilaçların kesilmesi ile lezyonlar tamamen iyileşebilmektedir (2,6,9). Bazı araştırmacılar takrolimus ilişkili PRES olgularında takrolimus dozunun azaltılması ya da ilacın kesilmesini önerirken (9), bazıları da takrolimus ilişkili yan etki gelişen hastalarda CsA'ya geçilmesini önermektedir (13). Sunulan olgu, transplantasyon sonrası 21.günde olduğu için greft fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği düşünülerek takrolimus dozu azaltılması önerilse de takrolimus tedavisi kesilip CsA'ya geçildi. İlaç değişikliği sonrası klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi. PRES'e bağlı klinik bulgular genellikle 5 günde gerilemektedir (7). Genellikle benign seyirli olmasına rağmen, geç tanı alan, hipertansiyonun kontrol edilemediği, nöbetlerin uzun sürdüğü, tetikleyici metabolik anormalliklerin düzeltilmediği, etken ilacın devam edildiği olgularda nörolojik defisit ve serebral infarktların gelişebileceği bildirilmektedir (9).

PRES'te uygun tedavi ile klinik ve nöroradyolojik bulgular geri dönüşümlü olduğu için sendromun erken tanısı önemlidir. Erken tanı konup tedavi edilmediği taktirde kalıcı beyin hasarına yol açabileceğinden, renal transplant hastalarında gelişen ani bilinç değişikliklerinde bu sendromun akla getirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz. Özellikle erken post-transplant dönemde baş ağrısı, bilinç değişiklikleri ve konvülziyon ile başvuran renal transplantasyon alıcılarında PRES düşünülerek difüzyon görüntüleme de dahil olmak üzere beyin MRG incelemeleri yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 8: 494-500
2. Bartynski WS: Posterior reversible encephalopathy syndrome. Part 1: Fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1036-1042
3. Ozcakar ZB, Ekim M, Fitoz S, Teber S, Hizel S, Acar B, Yuksel S, Yalcinkaya F: Hypertension induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: A report of two cases. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (12): 728-730
4. Besenski N, Rumboldt Z, Emovon O, Nicholas J, Kini S, Milutinovic J, Budisavljevic MN: Brain MR imaging abnormalities in kidney transplant recipients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2282-2289
5. Singh N, Bonham A, Fukui M: Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69: 467-472
6. Onder AM, Lopez R, Teomete U, Francoeur D, Bhatia R, Knowbi O, Hizaji R, Chandar J, Abitbol C, Zilleruelo G: Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (11): 1921-1929
7. Ikeda M, Yata N, Kamei K, Mori K, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Shishido S, Nakai H: Posterior leukoencephalopathy syndrome in pediatric patients with kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (1): 71
8. Parvex P, Pinski M, Bell LE, O'Gorman AM, Patenaude YG, Gupta IR: Reversible encephalopathy associated with tacrolimus in pediatric renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2001; 16 (7): 537-542
9. Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, Chen Y: Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol* 2010; 64 (3): 169-177
10. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralt SA, Hosing C, Ippoliti C, Forman AD, Kumar AJ, Champlin R, Couriel D: Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 122: 128-134
11. Schiff J, Cole E, Cantarovich M: Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (2): 374-384
12. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG: Posterior reversible encephalopathy syndrome: Prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-1048
13. Filler G: Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (3): 165-174