

## ПОСТЕРИОРНИ РЕВЕРЗИБИЛНИ ЕНЦЕФАЛОПАТСКИ СИНДРОМ

Бранко ПЕТРОВИЋ<sup>1</sup>, Ђорђе РАДАК<sup>1</sup>, Владимир КОСТИЋ<sup>2</sup>,  
Надежда ШТЕРНИЋ<sup>2</sup>, Јово КОЛАР<sup>1</sup>, Небојша ТАСИЋ<sup>1</sup>

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд;

2. Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Постериорни реверзибилни енцефалопатски синдром (ПРЕС) представља неуролошки поремећај чији се настанак везује за хипертензивну и уремијску енцефалопатију, еклампсију и примену имunosупресивне терапије. У нашем приказу представљен је ПРЕС код вишегодишњег хипертоничара који се манифестовао конфузном, главобољом, кортикалним оштећењем вида и левостраном хемипарезом. Налаз *СТ* (компјутеризована томографија) говорио је за едем у оба паријето-окципитална региона, израженије десно. Уз антихипертензивну и анти-едематозну терапију до потпуног неуролошког опоравка дошло је после девет дана. Контролним *СТ* прегледом добијен је нормалан налаз 15 дана после појаве погоршања. У приказу литературе представљени су етиопатогенеза, клиничка слика, дијагностика и терапија синдрома.

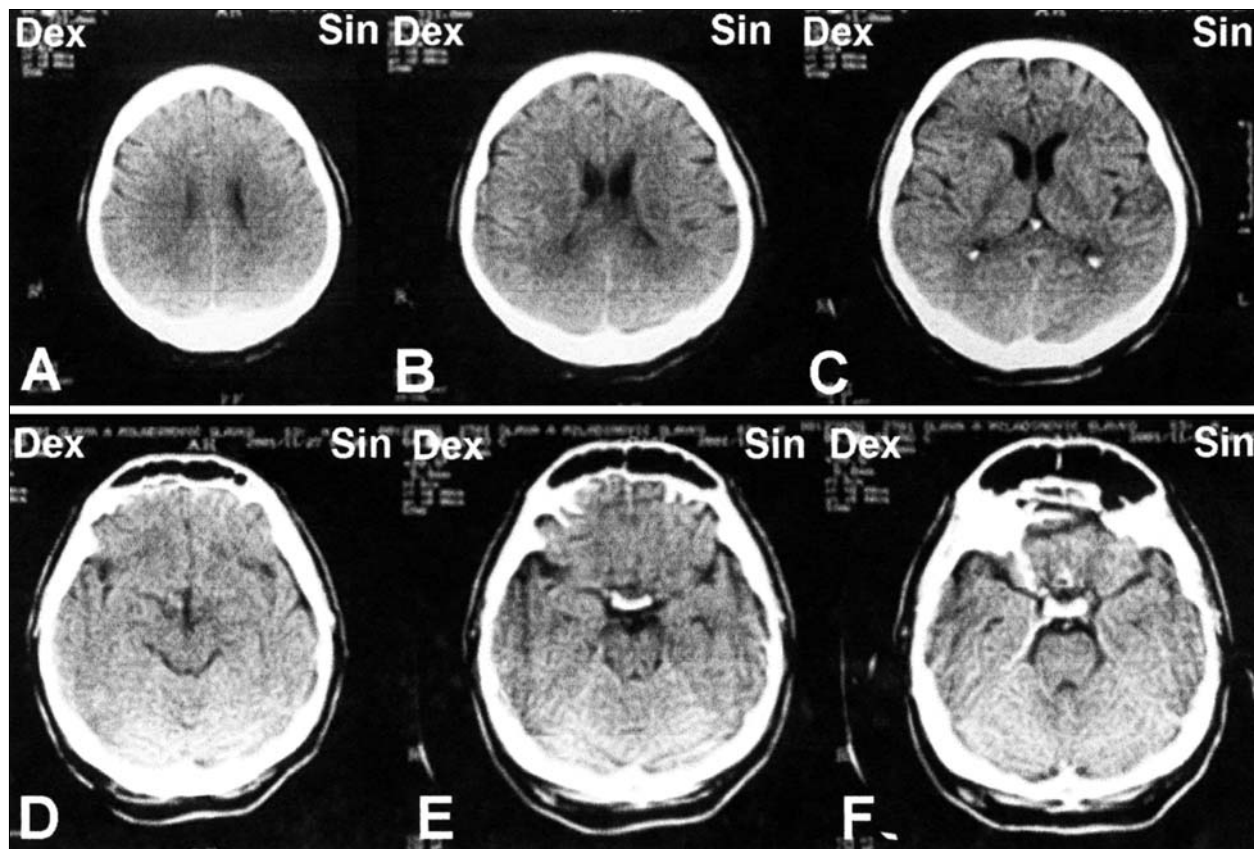
**Кључне речи:** постериорни реверзибилни енцефалопатски синдром, хипертензија.

### УВОД

Назив реверзибилни постериорни леукоенцефалопатски синдром (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*) уведен је 1996. године са циљем да се њиме обухвати јединствени синдром који се клинички испољава код хипертензивне и уремијске енцефалопатије, еклампсије и примене имunosупресивних лекова [1]. Првобитна клиничка истраживања говорила су да је у основи синдрома леукоенцефалопатија, на основу чега је назив и уведен. Резултати каснијих испитивања нису потврдили адекватност првобитног назива синдрома у коме обично и не постоје деструктивне промене у белој маси или леукоенцефалопатија [2–4]. Штавише, показало се да код највећег броја оболелих постоје и кортикална оштећења, која сама чине нешто мање од половине свих утврђених лезија. Како понекад синдром нема карактеристике пролазног и пошто неки болесници имају фаталне компликације, било би исправно да се он сматра пролазним једино у случају преодоминантне реверзибилности утврђених лезија после примене промптне терапије. Код највећег броја оболелих промене су локализоване у иригационом подручју задњег слива, а у најтежим облицима оне се налазе и подручју предњег слива. У циљу превазилажења нејасноћа, предложен је назив постериорни реверзибилни енцефалопатски синдром (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) – ПРЕС. ПРЕС представља пролазни синдром који се клинички испољава неуролошким манифестацијама индикативним за кортикалне и супкортикалне промене локализоване у задњим регионима можданих хемисфера, можданом стаблу и малом мозгу [5].

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 53 године поново је хоспитализован у Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње” два месеца после успешне хируршке реваскуларизације миокарда која је извршена у јуну 2001. године. Разлог нове хоспитализације била је инфекција грудне кости. Приликом пријема: податак о вишенедељној субфебрилности, кардиопулмонално компензован, телесна температуре 37,3°C, крвни притисак (ТА) 165/90. Налаз хемокултуре негативан. У брису ране изолован стафилокок и спроведена специфична терапија према антибиограму. Половином септембра, у вечерњим сатима (18 h) болесник се жали на главобољу и нејасан вид, измерен ТА=210/120 и кардиолог даје следећу терапију: нифелат 1 таблета и јуринекс (*Yurindex*) 1 ампула. Око 20 часова позван неуролог због погоршања стања: интензивнија главобоља, мука и губитак вида. Болесник конфузан. Прегледом утврђени кортикално слепило и лева хемипареза и у терапију уведен мантиол од 20% (60 ml свака три сата). Због високих вредности ТА (205/110) ординирања је инфузија нитроглицерина. Следећег дана је урађена компјутерска томографија (*СТ*) паренхима мозга, која је показала едем у паријето-окципиталним регионима обе хемисфере, израженији са десне стране (Слика 1a, b, c). Знаци жаришне исхемије нису откривени ни у дубљим пресецима (Слика 1d, e, f). Наредна три дана, и поред терапије, регистроване су енормно високе вредности крвног притиска. Четвртог дана од појаве погоршања долази до снижавања крвног притиска, побољшања менталног стања, смањења интензитета главобоље и појава виђења контура предмета и нејасних обриса ликована. Лева хемипареза се у потпуности повукла седмог дана. Потпуна реституција вида регистрована је после девет дана. Контролним *СТ* прегледом добијен је нормалан налаз 15 дана после појаве погоршања.



СЛИКА 1. Компјутеризована томографија паренхима мозга са едемом у парието-окципиталним регионима великоможданих хемисфера израженијим са десне стране.

FIGURE 1. Brain CT with parieto-occipital oedema of large hemispheres, more emphasized on the right side.

## ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

### *Етиологија едема*

Најчешћи узроци ПРЕС су хипертензивна енцефалопатија [6-8], прееклампсија/еклампсија [9-12], примена циклоспорина А [13-22] и уремијска енцефалопатија [23].

Механизам настанка ПРЕС код хипертензивне енцефалопатије покушава да се објасни двама дијаметрално супротним теоријама. Ауторегулација представља механизам одржавања константног протока крви у мозгу, независно од варијација системског крвног притиска посредством промене пречника артериола [24, 25]. Према старијој теорији, нагли пораст вредности системског крвног притиска превазилази могућности ауторегулације крвних судова мозга, због чега, нарочито у граничним зонама, настају реверзибилни вазоспазам и исхемија. Истраживања на експерименталним животињама показала су да ове промене нестају у току неколико сати после регулације вредности крвног притиска, што наводи на закључак да су функционалне васкуларне промене и едем важнији узрочник синдрома него инфаркт мозга [26-30]. Код већине оболелих вазоспазам не може да се утврди. Теорија налази своје доказе у вазоспазму дугих артерија, који се понекад јавља у току конвенционалне и MR ангиографије [31, 32].

Већина истраживача покушава да објасни настајак ПРЕС новијом хиперперфузионом теоријом [29, 33, 34]. Нагли и значајни пораст вредности крвног притиска превазилази горњу границу ауторегулационог опсега када констрикција артериола бива замењена дилатацијом, што доводи до мождане хиперперфузије. Увећани перфузиони притисак доводи до оштећења крвно-мождане баријере и екстравазације течности, макромолекула и еритроцита у паренхим мозга [35]. Мождану белу масу сачињавају систематизована мијелинизована влакна, глијалне ћелије, артериоле и капилари. Овакав састав чини белу масу погодном за накупљање течности у ванћелијском простору (вазогени едем). Основна особина грађе коре је збијеност, због чега је она резистентнија од беле масе према развоју едема. Прогресија едема је оријентисана према супкортикалној белој маси [36]. Због истоветности клиничке слике и неурорадиолошких налаза, верује се да еклампсија и хипертензивна енцефалопатија имају исте патофизиолошке механизме [37, 38]. Чешће се ПРЕС јавља у току постпарталне еклампсије, а његовој појави доприносе акумулација течности за време трудноће и оштећење бубрежне функције. Оштећење васкуларне реактивности код еклампсије настаје због повећане сензитивности на нормалне циркулишуће агенсе, дефицита простагландина и дисфункције ћелија ендотела. Ендотелна дисфункција може да до-

веде до вазоспазма, смањења перфузије, активације коагулационе каскаде и губитка интраваскуларне течности [38, 39].

Механизам којим имunosупресивни лекови доводе до појаве ПРЕС није јасан. Директни ефекти циклоспорина на централни нервни систем нису довољно објашњени. Неуротоксичности циклоспорина доприносе прекорачење његовог терапијског ранга, хипохолестеролемија, хипомагнезмија и високе дозе метилпреднизолона [40-42]. Појава неуротоксичних ефеката у случајевима оптималног терапијског нивоа циклоспорина и одсуства фактора ризика навела је на даља истраживања [42]. Откривање његовог и присуства његових метаболита у ликвору сугерише оштећење крвно-мождане баријере која може да настане на више начина. Ослобађање ендотелина, простацikliна и тромбосана А2 од стране ћелија ендотела последица су директних цитотоксичних ефеката циклоспорина [43-45]. Ендотелин има улогу потентног вазоконстриктора, док повећање простацikliна и тромбосана А2 може да буде узрок за појаву микротромба [46-48].

Запажања по којима се ПРЕС, после пресађивања јетре, јавља чешће код особа са више епизода енцефалопатије довела су до настанка хипотезе о већој неуротоксичности имunosупресивних лекова у случајевима претходног оштећења крвно-мождане баријере. У неким радовима неуротоксичност циклоспорина је регистрована једино код особа са претходним оштећењем крвно-мождане баријере проузрокованим инфекцијом [49, 50].

#### Клиничка слика

ПРЕС настаје акутно или субакутно као компликација постојеће болести или имunosупресивне терапије. Неколико недеља раније код хипертоничара могу се појавити периорбитални оток и оток руку. Педални отоци и повишен крвни притисак често се јављају код трудница више недеља пре настанка ПРЕС. Већина оболелих имају значајну хипертензију; ређе се ради о благој хипертензији или чак нормотензији [1, 51].

Најчешћи клинички симптоми су главобоља, мучнина, повраћање, конфузност, поремећаји понашања и свести у распону од поспаности до ступора, поремећаји видне перцепције и епилептичке манифестације. Менталне функције карактерише успореност. Типични су конфузност, аспонтанитет, деконцентрација и снижена реактивност. Оштећење памћења ретко достиже ниво амнезије тежег степена. Већина оболелих испољава промене у сфери понашања, активности и свести. Летаргија и сомнолентност често представљају иницијалне знаке који могу да се смењују са фазама узнемирености или чак агитације. Ретко се развијају ступор и кома.

Абнормалности видне перцепције су скоро увек присутне и испољавају се различитим модалитетима оштећења (нејасан вид, хемианопсија, кортикално слепило). Најчешћи поремећај је кортикално сле-

пило. Некада код оболелих са овим оштећењем постоји Антонов синдром. Слабост и нарушена координација екстремитета и жаришни моторни испади су ређе појаве.

Епилепсијске манифестације су карактеристичне за период развијених неуролошких симптома; некада се појављују касније, а најређе представљају уводну појаву. Највећи број оболелих има фокалне нападе са секундарном генерализацијом, ређе се тоничко-клонички напади јављају примарно. Број напада варира. Обично се код истог болесника јавља више напада. Код еклампсије учесталост напада корелира са вишим вредностима крвног притиска. И у одсуству других фактора ризика епилепсијске манифестације не могу да се сматрају узроком ПРЕС [52].

Клинички симптоми и знаци ПРЕС нису специфични. Због тога су подаци о типичним факторима ризика драгоцени у дијагностичком поступку. Податак о имunosупресивној терапији треба да наведе на размишљање о могућој интракранијалној опортунитичкој инфекцији, док тешка хипертензија намеће као диференцијалну алтернативу интракранијално крваљење. Када подаци о факторима ризика не постоје, посебно у одсуству хипертензије, дијагностички кључ представљају неурорадиолошки налази [1].

#### Дијагностика

Код болесника са хипертензивном енцефалопатијом и еклампсијом могу се регистровати повишене вредности крвног притиска. Неретко се откривају и анасарка код хипертоничара и педални отоци код оболелих од еклампсије. Присутни су разни нивои оштећења менталних функција. Рефлексни одговори су обично повишени. Понекад је могућа појава пирамидне латерализације.

Лабораторијске анализе код оболелих са хипертензивном енцефалопатијом и оних који су примали циклоспорин говоре за различите степене бубрежне инсуфицијенције. Протеинурија представља чест налаз код еклампсије. Комплетна обрада изискује и одређивање нивоа холестерола и магнезијума у серуму, као и имunosупресивног агенса уколико је он примењиван.

У *EEG* оболелих са епилептичким манифестацијама могуће је регистровање умерене генерализоване дизритмије. Досадашња искуства говоре да је *СТ* паренхимом мозга суфицијентан метод у дијагностици ПРЕС. Предност *MR* метода огледа се у детекцији малих жаришних абнормалности чија дискриминативност превазилази могућности дијагностике помоћу *СТ*. Настанак жаришних абнормалности објашњава се оштећењем крвно-мождане баријере. Оба метода показала су се поузданим и погодним у посматрању болесника, у току којег нормализација абнормалности говори у прилог пролазном едему, а против инфаркта [6].

Најчешћи позитиван неурорадиолошки налаз представља релативно симетричан едем супкортикалне беле масе у паријето-окипиталним регио-

нима обе великомождане хемисфере [2, 6, 13]. Очуваност калкариних и парамедијалних региона окципиталног режња важан је знак у разграничењу ПРЕС према билатералном инфаркту у подручју задње мождане артерије [1]. Едем може да буде локализован и у задњим фронталним и темпоралним регионима, *coroni radiati*, можданом стаблу, малом мозгу, базалним ганглијама и таламусу [7, 53-56].

Упркос симетричној дистрибуцији промена чак и када су оне мултифокалне, њихов интензитет и одговарајући клинички еквиваленти често нису симетрични. Ова чињеница се приписује истовременој захваћености сиве масе [9, 12]. Промене у белој маси најчешће су локализоване у иригационим подручјима више артерија, ређе у граничној зони између средње и задње мождане артерије, а најређе између средње и предње мождане артерије. У мањем броју налаза могуће је утврдити захваћеност мождане коре [53].

Код блажих облика ПРЕС постоји тенденција веће захваћености сиве масе, због чега су могући дијагностички превиди. Дијагностика ових кортикалних облика ПРЕС постала је могућа увођењем технике *MR FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery)*. Препоручује се њена примена у случајевима сумње на ПРЕС које није могуће разрешити коришћењем других метода [5].

#### Лечење

Терапијска стратегија зависи од болести или фармаколошких агенаса који су довели до појаве ПРЕС и од актуелне клиничке слике. Коректна терапија доводи до клиничког побољшања некада и у току првих неколико дана. Коректну терапију чине:

1. регулација крвног притиска (*Labetalol*, *Nitroprussid*, диуретици),
2. контрола епилептичких напада (*Phenytoin*),
3. антиедематозна терапија (*Manitol*),
4. индукција вагиналног порођаја код еклампсије,
5. обустављање циклоспоринске терапије.

Утврђено је да се кортикални едем брже повлачи на примену антиедематозне терапије. Стога у случају одложене неурорадиолошке дијагностике и после већ примењене терапије основано је очекивање да ће се верификовати једино супкортикалне промене [5]. Терапијске импликације имају и сазнања по којима је едем код хипертензивне енцефалопатије вазогени и да код еклампсије не корелира са вредностима крвног притиска, већ са параметрима ендотелне дисфункције [57, 58].

Код већине оболелих неуролошке манифестације се повлаче у року од недељу дана. Студије о овој теми су показале да у неким случајевима до нормализације налаза долази после годину и више дана.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas J-L, Caplan LR. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
2. Schwartz RB. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996 Jun 27;334(26):1743; discussion 1746. Comment on: *N Engl J Med*. 1996 Feb 22;334(8):494-500.
3. Dillon WP, Rowley H. The reversible posterior cerebral edema syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:591. Comment on: *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Mar;19(3):415-7.
4. Pavlakis SG, Frank Y, Kalina P, Chandra M, Lu D. Occipital-parietal encephalopathy: a new name for an old syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;16:145-148.
5. Casey SO, Sampaio 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. *American Journal of Neuroradiology* 2000 (7); 21: 1199-1206.
6. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, Holman BL. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:379-383.
7. Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD. Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:665-670.
8. Sheth RD, Riggs JE, Bodenstener JB, Gutierrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA. Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 1996;36:25-28.
9. Herzog TJ, Angel OH, Karram MM, Evertson LR. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cortical blindness in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;76:980-982.
10. Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russo L. Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991;180:475-478.
11. Raps EC, Galetta SL, Broderick M, Atlas SW. Delayed peripartum vasculopathy: cerebral eclampsia revisited. *Ann Neurol* 1993;33: 222-225.
12. Digre KB, Varner MW, Osborn AG, Crawford S. Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 1993;50:399-406.
13. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651-659.
14. Merimsky O, Chaitchik S. Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer Drugs* 1992;3:567-570.
15. Stein DP, Lederman RJ, Vogt DP, Carey WD, Broughan TA. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol* 1992;31:644-649.
16. De Klippel N, Sennesael J, Lamote J, Ebinger G, de Keyser J. Cyclosporin leukoencephalopathy induced by intravenous lipid solution. *Lancet* 1992;339:1114-1114.
17. Cohen RB, Abdallah JM, Gray JR, Foss F. Reversible neurologic toxicity in patients treated with standard-dose fludarabine phosphate for mycosis fungoides and chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1993;118:114-116.
18. Humphreys TR, Leyden JJ. Acute reversible central nervous system toxicity associated with low-dose oral cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:490-492.
19. Vaughn DJ, Jarvik JG, Hackney D, Peters S, Stadtmauer EA. High-dose cytarabine neurotoxicity: MR findings during the acute phase. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1014-1016.
20. Shutter LA, Green JP, Newman NJ, Hooks MA, Gordon RD. Cortical blindness and white matter lesions in a patient receiving FK506 after liver transplantation. *Neurology* 1993;43:2417-2418.
21. Wijidicks FM, Wiesner RH, Dahlke LJ, Krom RAF. FK506-induced neurotoxicity in liver transplantation. *Ann Neurol* 1994;35: 498-501.
22. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:627-631.

23. Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353-367.
24. Strandgaard S, Paulson O. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15: 413-416.
25. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161-192.
26. Robertson DM, Dinsdale HB, Ayashi T, Tu J. Cerebral lesions in adrenal regeneration hypertension. *Am J Pathol* 1970;59:115-132.
27. Dinsdale HB, Robertson DM, Chiang TY, Mukherjee SK. Hypertensive cerebral microinfarction and cerebrovascular reactivity. *Eur Neurol* 1971;6:29-33.
28. Dinsdale HB, Robertson DM, Haas RA. Cerebral blood flow in acute hypertension. *Arch Neurol* 1974;31:80-87.
29. Johansson BB. The blood-brain barrier and cerebral blood flow in acute hypertension. *Acta Med Scand Suppl* 1983;678:107-112.
30. Byrom F. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension. *Lancet* 1954; 2: 201-211.
31. Ito T, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1344-1346.
32. Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayama N, Terao T. Cerebral magnetic resonance angiographic findings in severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:249-252.
33. Johansson B. Regional cerebral blood flow in acute experimental hypertension. *Acta Neurol Scand* 1974;50:366-372.
34. Tamaki K, Sadoshima S, Baumbach GL, Iadecola C, Reis DJ, Heistad DD. Evidence that disruption of the blood-brain barrier precedes reduction in cerebral blood flow in hypertensive encephalopathy. *Hypertension* 1984;6: (Suppl I) I-75-I-81.
35. Ijima T, Kubota Y, Kuroiwa T, Sankawa H. Blood-brain barrier opening following transient reflex sympathetic hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994;60:142-144.
36. Kalimo H, Fredriksson K, Norborg C, Auer RN, Olsson Y, Johansson B. The spread of brain oedema in hypertensive brain injury. *Med Biol* 1986;64:133-137.
37. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:935-941.
38. Donaldson JO. The brain in eclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994; 13:115-115.
39. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993 Jun 5;341(8858):1447-1451. Erratum in: *Lancet* 1993 Aug 21;342(8869):504. Comment in: *Lancet*. 1993 Sep 4;342(8871):619.
40. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984;2:1116-1120.
41. De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous system toxicity after liver transplantation: the role of cyclosporin and cholesterol. *N Engl J Med* 1987;317:861-866.
42. Humphreys TR, Leyden JJ. Acute reversible central nervous system toxicity associated with low-dose oral cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:490-492.
43. Zoja C, Furci L, Ghilardi F, Zilio P, Benigni A, Remuzzi G. Cyclosporin-induced endothelial cell injury. *Lab Invest* 1986;55:455-462.
44. Fogo A, Hakim RC, Sugiura M, Inagami T, Kon V. Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporine. *Transplantation* 1990;49:1190-1192.
45. Bunchman TE, Brookshire CA. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991;88:310-314.
46. Sommer BG, Innes JT, Whitehurst RM, Sharma HM, Ferguson RM. Cyclosporine-associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function. *Am J Surg* 1985;149:756-764.
47. Sommer BG, Henry ML, Ferguson RM. Cyclosporine-associated renal arteriopathy. *Transplant Proc* 1986;18:Suppl 1:151-157.
48. Brown Z, Neild GH. Cyclosporine inhibits prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Transplant Proc* 1987;19: 1178-1180.
49. Tollemar J, Ringdén O, Ericzon B-G, Tydén G. Cyclosporine-associated central nervous system toxicity. *N Engl J Med* 1988;318: 788-789.
50. DeGroen P, Aksamit A, Rakela J, Krom R. Cyclosporine-associated central nervous system toxicity. *N Engl J Med* 1988;318:789-789.
51. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-1376. Comment in: *Neurology* 1999 Oct 12;53(6):1372-1373.
52. Yaffe K, Ferriero D, Barkovich AJ, Rowley H. Reversible MRI abnormalities following seizures. *Neurology* 1995;45:104-108.
53. Jansen O, Krieger D, Krieger S, Sartor K. Cortical hyperintensity on proton density-weighted images: an MR sign of cyclosporine-related encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17: 337-344.
54. Pace MT, Slovis TL, Kelly JK, Abella SD. Cyclosporin A toxicity: MRI appearance of the brain. *Pediatr Radiol* 1995;25:180-183.
55. Jarosz JM, Howlett DC, Cox TC, Bingham JB. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology* 1997;39:711-715.
56. Sengar AR, Gupta RK, Dhanuka AK, Roy R, Das K. MR imaging, MR angiography, and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1485-1490.
57. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging and hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:859-862.
58. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000 Nov;217(2):371-376.

## POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHIC SYNDROME: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Branko PETROVIĆ<sup>1</sup>, Djordje RADAK<sup>1</sup>, Vladimir KOSTIĆ<sup>2</sup>, Nadezda STERNIĆ<sup>2</sup>, Jovo KOLAR<sup>1</sup>, Nebojsa TASIĆ<sup>1</sup>

1. Cardiovascular Institute „Dedinje“, Belgrade; 2. Institute for Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### INTRODUCTION

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome was introduced into clinical practice in 1996 in order to describe unique syndrome, clinically expressed during hypertensive and uremic encephalopathy, eclampsia and during immunosuppressive therapy [1]. First clinical investigations showed that leucoencephalopathy is major characteristic of the syndrome, but further investigations showed no significant destruction in white cerebral tissue [2, 3, 4]. In majority of cases changes are localise in posterior irrigation area of the brain and in the most severe cases anterior region is also involved. Taking into consideration all above mentioned facts, the suggested term was Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) for the syndrome clinically expressed by neurological manifestations derived from cortical and subcortical changes localised in posterior regions of cerebral hemispheres, cerebral trunk and cerebellum [5].

### CASE REPORT

Patient, aged 53 years, was re-hospitalized in Cardiovascular Institute „Dediwe“ two months after succesfull aorto-coronary bypass performed in June 2001 due to the chest bone infection. During the treatment of the infection (according to the antibiogram) in September 2001, patient in evening hours developed headache and blurred vision. The recorded blood pressure was 210/120 mmHg so antihypertensive treatment was applied (Nifedipin and Furosemid). After this therapy there was no improvement and intensive headache with fatigue and loss of vision developed. Neurological examination revealed cortical blindness and left hemiparesis. Mannitol (20%, 60 ccm every 3 hours) and iv. Nitroglycerin (high blood pressure). Brain CT revealed oedema of parieto-occipital regions of both hemispheres, more emphasized on the right. (Figure 1a, b, c). There was no sign of focal ischemia even in deeper sections (Figure 1d, e, f). Following three days enormous high blood pressure values were registered. On the fourth day the significant clinical improvement occurred with lowering of blood pressure, better mental state and better vision. There was no sign of left hemiparesis on the 7th day. On the 9th day there were no symptoms or sign of disease. Control brain CT (15th day) was normal.

### ETHIOPATHOGENESIS

Most common causes of PRES are hypertensive encephalopathy [6-8], pre-eclampsia/eclampsia [9-12] cyclosporin A administration [13-22] and uremic encephalopathy [23]. There are several theories about the mechanism for PRES in hypertensive encephalopathy (reversible va-

sospasm and hyperperfusion) and administration of cyclosporin A (neurotoxic effect).

### CLINICAL PICTURE

Most common symptoms are headache, nausea, vomiting, confusion, behavioural changes, changes of consciousness (from somnolencia to stupor), vision disturbances (blurred vision, haemianopsia, cortical blindness) and epileptic manifestations (mostly focal attacks with secondary generalisation). Mental functions are characterised with decreased activity and reactivity, confusion, loss of concentration and mild type of amnesia. Lethargy is often initial sign, sometimes accompanied with phases of agitation. Stupor and coma rarely occurred.

### DIAGNOSIS

In patients with hypertensive ecephalopathy and eclampsia high blood pressure is registered. Neurological examination revealed vision changes and damages of mental function as well as increased reflex activity. Today, brain MRI and CT are considered the most important diagnostic method for the diagnosis and follow-up of patients with PRES [6]. Brain MRI better detects smaller focal parenchymal abnormalities than brain CT. The most often neuroradiological finding is relatively symmetrical oedema of white cerebral tissue in parieto-occipital regions of both cerebral hemispheres. Gray cerebral tissue is sometimes involved, usually in mild form of disease. Diagnosis of this „cortical“ form of PRES is possible by MR FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) technique [5].

### TREATMENT

Therapeutic strategy depends on the cause of PRES and clinical picture. Most important are blood pressure regulation (labetalol, nitroprussid, diuretics), control of epileptic attacks (phenytoin), anti-oedema therapy. (Mannitol), induction of vaginal delivery in eclampsia and discontinuation of cyclosporin therapy. In most cases there are no neurological manifestations after the 7th day, but some studies showed normalisation of clinical finding after one year and more.

*Key words:* posterior reversible encephalopathic syndrome, hypertension.

Branko PETROVIĆ  
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“  
Heroja Milana Tepića 1, 11040 Beograd  
Tel: 011 360 16 31

\* Рукопис је достављен Уредништву 11. 2. 2003. године.