

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii — opis przypadku

Maciej Różycki, Agata Tomczak

Oddział Neurologii i Oddział Udarowy Szpitala św. Wincentego a Paulo w Gdyni, Szpitala Pomorskie Sp. z o.o.

STRESZCZENIE

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (*posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*) po raz pierwszy opisano stosunkowo niedawno, bo około 20 lat temu, głównie na podstawie charakterystycznego obrazu mózgowia w badaniu rezonansu magnetycznego (MR). W odróżnieniu od zmian stwierdzanych w badaniach neuroobrazowych zakres objawów klinicznych w badaniu przedmiotowym może być bardzo szeroki, co może utrudniać ustalenie rozpoznania. Do najczęstszych objawów należą: bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia, jakościowe i ilościowe zaburzenia świadomości. Rzadziej obserwuje się niedowład połowiczny lub zespół mózdkowy. Za główną przyczynę PRES uznaje się wysokie wartości ciśnienia tętniczego, a także schorzenia mogące się przyczynić do jego wysokich wartości — wśród nich ostre i przewlekłe choroby nerek oraz schorzenia autoimmunologiczne. Poza badaniami podmiotowym i przedmiotowym pierwszoplanowe znaczenie w ustaleniu rozpoznania ma badanie MR mózgowia, w którym stwierdza się charakterystyczne obszary o hiperintensywnym sygnale w obrazowaniu T2-zależnym. Patologia ta dotyczy głównie płatów potylicznych, ale zmiany mogą być także stwierdzone w innych częściach mózgowia. W leczeniu najważniejszą rolę odgrywa normalizacja wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Przy prawidłowym leczeniu farmakologicznym obraz kliniczny i radiologiczny ulegają całkowitej normalizacji w ciągu kilku lub kilkunastu tygodni.

Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (4): 244–248

Słowa kluczowe: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, toczeń rumieniowaty układowy, nadciśnienie tętnicze

Adres do korespondencji:

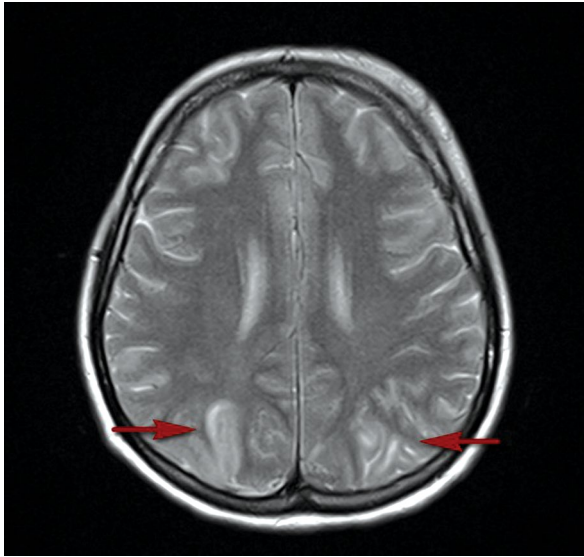
lek. Maciej Różycki
Oddział Neurologii i Oddział Udarowy
Szpital św. Wincentego a Paulo w Gdyni
Szpitala Pomorskie Sp. z o.o.
ul. Wójta Radtkego 1, 81-348 Gdynia
tel. 58 726 08 11
e-mail: rozycki-neurologia@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2018; 14 (4): 244–248
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2018 Via Medica

Opis przypadku

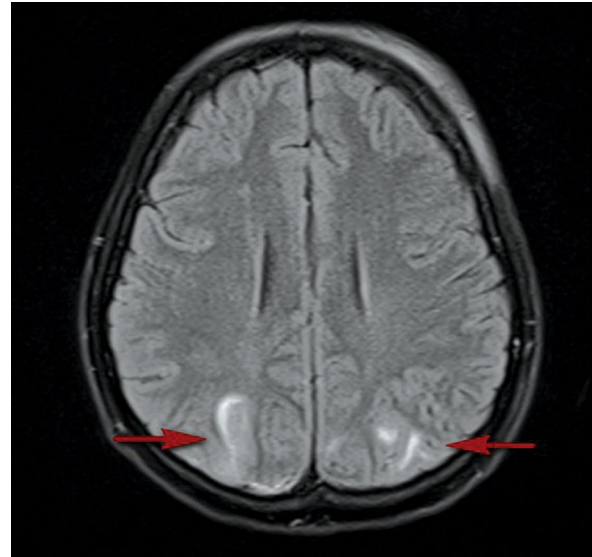
Chora w wieku 24 lat została przyjęta na oddział neurologii z powodu zaburzeń zachowania, pobudzenia psychoruchowego oraz bólu głowy o niewielkim natężeniu. W wizualnej skali analogowej stopień nasilenia dolegliwości odpowiadał 4 punktom. Objawy pojawiły się w sposób ostry, jednak jednoznaczny i obiektywny wywiad na temat okoliczności zachorowania był trudny do uzyskania, ponieważ chora mieszka sama. Pacjentka wezwała Pogotowie Ratunkowe z powodu poczucia obrzęku języka i gardła; podawała możliwość połknięcia nieokreślonego insekta. Poza tym w wywiadzie stwierdzono od kilku lat rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego oraz przewlekłej niewydolności nerek w przebiegu choroby podstawowej. Pacjentka była poddana leczeniu immunomodulującemu (mykofenolan mofetilu 500 mg/d.), a także przyjmowała hydrochlorochinę (200 mg/d.). Ponadto w uzupełnionym później wywiadzie ustalono niewłaściwie leczone nadciśnienie tętnicze, z częstymi epizodami ciśnienia tętniczego na poziomie 200/100 mm Hg.

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu do szpitala dominowały zaburzenia zachowania. Chora była dysforyczna, płacziwa, okresowo pobudzona i agresywna. Obserwowano również jakościowe zaburzenia świadomości; pacjentka była zdezorientowana co do miejsca i czasu. Nie stwierdzono objawów oponowych, niedowładu kończyn ani cech zespołu mózdkowego. W badaniu internistycznym stwierdzono wysokie wartości ciśnienia tętniczego — 220/130 mm Hg.

W trybie pilnym wykonano badanie tomografii komputerowej (TK) głowy, w którym opisano niewielkie (do 1 cm średnicy) ogniska hipodensyjne w obu półkulach mózgu jako możliwe zmiany



Rycina 1. Badanie rezonansu magnetycznego w sekwencji T2-zależnej. Obraz mózgowia w pierwszych dobach leczenia — widoczny charakterystyczny hiperintensywny sygnał w płatach potylicznych (dzięki uprzejmości *RadiologicaNet* w Gdyni)



Rycina 2. Badanie rezonansu magnetycznego, ocena porównawcza sekwencji T2-zależnych w sekwencji TIRM (*turbo inversion recovery magnitude*). Obraz mózgowia w pierwszych dniach leczenia — charakterystyczne zmiany hiperintensywne w płatach potylicznych. (dzięki uprzejmości *RadiologicaNet* w Gdyni)

ogniskowe w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego. W 1. dobie hospitalizacji wykonano również nakłucie lędźwiowe w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego. W badaniu ogólnym wykluczono neuroinfekcję. W badaniu moczu wykluczono obecność substancji psychoaktywnych. Zdecydowano o poszerzeniu diagnostyki i zlecono badanie rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) mózgowia, w którym uwidoczniło zmiany hiperintensywne istoty białej płatów potylicznych oraz, w mniejszym stopniu, w płatach ciemieniowych i czołowych (ryc. 1, 2). Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań pomocniczych wysunięto podejrzenie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible leukoencephalopathy syndrome*).

Zmodyfikowano i zintensyfikowano dotychczasowe leczenie hipotensyjne, uzyskując w kolejnych dniach normalizację wartości ciśnienia tętniczego. W tym samym czasie obserwowano także znaczącą poprawę stanu klinicznego chorej. Pacjentka była w pełni zorientowana co do miejsca, czasu i własnej osoby, nie była pobudzona psychoruchowo. Chora nie pamiętała pierwszych dni pobytu na oddziale. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) opisano zapis niskonapięciowy, z tendencją do zwolnienia czynności podstawowej, szczególnie w odprowadzeniach

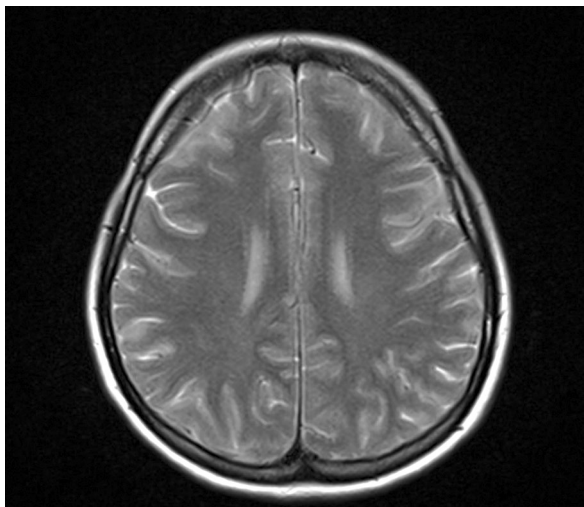
tylno-skroniowo-potylicznych, w których również pojawiały się fale *theta*. Chorą obserwowano na oddziale przez kolejne 2 tygodnie; objawy stwierdzone przy przyjęciu nie nawracały. Wartości ciśnienia tętniczego nie przekraczały prawidłowych. W 15. dobie hospitalizacji wykonano kontrolne badanie MR mózgowia. Opisywane wcześniej zmiany ogniskowe uległy całkowitej regresji, obraz mózgowia nie wykazywał zmian patologicznych (ryc. 3, 4). Potwierdzono uprzednie rozpoznanie PRES.

Omówienie

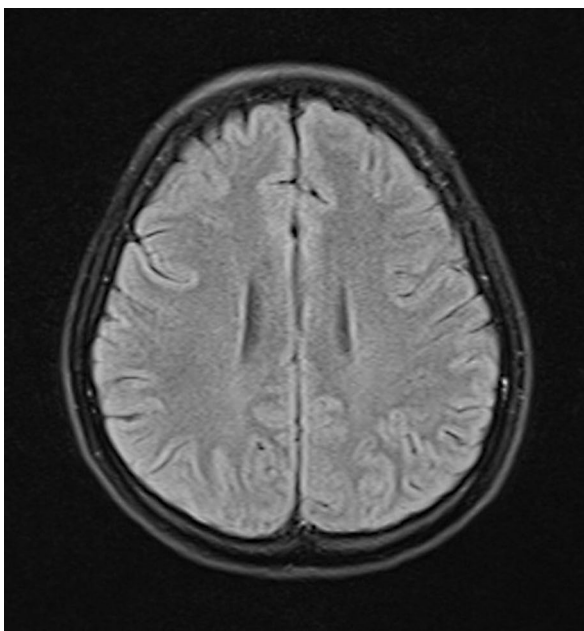
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii opisali po raz pierwszy w 1996 roku Hitchey i wsp. [1] na podstawie charakterystycznych uszkodzeń, głównie tyłomózgowia, widocznych w badaniach neuroobrazowych, których główną, choć nie jedyną przyczyną, był nagły, znaczny wzrost ciśnienia tętniczego. Przez lata zespół ten rzadko rozpoznawano, obecnie — ze względu na coraz powszechniejszy dostęp do badań MR — coraz częściej ustala się rozpoznanie tego zespołu [2].

Epidemiologia

Większa dostępność do badań neuroobrazowych nie przełożyła się na dokładne poznanie epidemiologii PRES. Ma to zapewne związek ze sporadycznym występowaniem tego typu powi-



Rycina 3. Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego w sekwencji T2-zależnej po skutecznym leczeniu nadciśnienia tętniczego — brak hiperintensywnych zmian widocznych na początku hospitalizacji w obrębie płatów potylicznych



Rycina 4. Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego, ocena porównawcza sekwencji T2-zależnych w sekwencji TIRM (*turbo inversion recovery magnitude*) po skutecznym leczeniu nadciśnienia tętniczego — brak hiperintensywnych zmian widocznych na początku hospitalizacji w obrębie płatów potylicznych

kłania wysokich wartości ciśnienia tętniczego i w związku z tym trudną do określenia zapadalność. Zespół występuje nie tylko u dorosłych. W piśmiennictwie są opisywane zachorowania zarówno u kilkuletnich dzieci, jak i u osób po 80. roku życia. Najczęściej jednak chorują osoby w przedziale

wieku 39–47 lat. Wydaje się, że zespół ten może występować nieco częściej u kobiet, a także może się pojawić u osób niewymagających leczenia hipotensyjnego (10–30% przypadków) [3, 4].

Obraz kliniczny

Do objawów PRES należą najczęściej ból głowy, zawroty głowy, wymioty, ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości, a także zaburzeniami widzenia („rozmycie” obrazu, ślepotą korową). Ponadto mogą występować napady padaczkowe [4]. Wśród rzadziej spotykanych objawów należy wymienić niedowład połowiczny oraz zespół mózdkowy lub pniowy (głównie z dysfagią, dyzartrią, a także diplopią). Czas trwania objawów zależy od momentu wdrożenia leczenia, które polega przede wszystkim na wyeliminowaniu czynników wywołujących wzrost ciśnienia tętniczego. Ogólnie w piśmiennictwie dominują opisy przypadków szybko reagujących na podjęte leczenie (zwykle od kilku dni do kilku tygodni), choć zdarzają się także przypadki o długim i wielotygodniowym przebiegu [4, 5].

Patofizjologia

W patofizjologii PRES podstawową rolę odgrywa obrzęk naczyniopochodny, który jest wynikiem upośledzonych mechanizmów autoregulacji tętnic mózgowych w przebiegu wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Lokalizację zmian organicznych, tj najczęściej struktur tylnego dołu czaszki, można wytłumaczyć stosunkowo ubogim zaopatrzeniem we włókna współczulne tętnic tylnego obszaru unaczynienia. W warunkach prawidłowych autoregulacja w tętnicach mózgowia działa skutecznie przy wartościach średniego ciśnienia tętniczego na poziomie 150 mm Hg. Powyżej tych wartości mechanizm może ulec upośledzeniu, prowadząc do dysfunkcji bariery krew–mózg, przejściu hydrostatycznego i w konsekwencji do naczyniopochodnego obrzęku konkretnych części mózgowia [5]. Obecnie proponuje się dwie teorie powstania powyższych patologii. W pierwszej jest mowa o zaburzonej autoregulacji tętnic mózgowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co prowadzi do ciągłej hiperperfuzji i w konsekwencji do uszkodzeń śródbłonna, a następnie obrzęku naczyniopochodnego. Druga teoria jest związana z PRES u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ale ze schorzeniami, które mogą predysponować do wystąpienia tego schorzenia, co dotyczy także chorób autoimmunologicznych. Według tej teorii

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome)

Ostre/przewlekłe nadciśnienie tętnicze
Ostre/przewlekłe choroby nerek
Rzucawka u kobiet w ciąży (częściej u pierworódek)
Zespół hemolityczno-mocznicowy
Toczeń rumieniowaty układowy
Guzkowe zapalenie naczyń
Zakrzepowa plamica małopłytkowa
Leki (cisplatyna, interferon, erytropoetyna, cyklosporyna, azatiopryna, takrolimus)
Przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych
Sepsa, zwłaszcza o etiologii paciorkowcowej
Niewydolność autonomiczna, np. w przebiegu zespołu Guillaina-Barrégo
Przedawkowanie narkotyków, np. kokainy

Tabela 2. Schorzenia, z którymi należy różnicować zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, posterior reversible leukoencephalopathy syndrome)

Zakrzepica zatok żylnych mózgu
Guzkowe zapalenie tętnic
Zapalenie mózgu, szczególnie w przebiegu infekcji wirusem Herpes simplex
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Encefalopatie metaboliczne
Zakrzep tętnicy podstawnej
Postępująca encefalopatia wieloogniskowa
Szybko postępujące procesy demielinizacyjne (np.: choroba Marburga)
MELAS
CADASIL

MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*) — miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów; CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) — mózgową autosomalną dominującą arteriopatą z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią

pierwotnie dochodzi do uszkodzenia śródbłonna na podłożu autoimmunologicznym, co wywołuje skurcz naczyń i hipoperfuzję, a ostatecznie skutkuje niedotlenieniem tkanek mózgu i obrzękiem naczyniopochodnym [6].

Przyczyny

Za najczęstszą przyczynę wystąpienia PRES uważa się nadciśnienie tętnicze (ryc. 1), choć u niektórych chorych nie mniejszą rolę odgrywają inne schorzenia, które mogą predysponować do wystąpienia objawów tego zespołu klinicznego [4–6]. Uważa się, że główną rolę w patofizjologii PRES odgrywa kontakt z substancjami toksycznymi, takimi jak leki cytotoksyczne, środki immunomodulujące czy przeciwciała monoklonalne [3].

Różnicowanie

W różnicowaniu należy uwzględnić schorzenia przebiegające z podobnymi objawami klinicznymi oraz zbliżonym obrazem zmian w neuroobrazowaniu [3–5]. W tabeli 2 przedstawiono schorzenia, które należy różnicować z PRES.

Diagnostyka

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest MR mózgowia. Zmiany w przebiegu PRES charakteryzują się hiperintensywnym sygnałem w sekwencji T2-zależnej, natomiast w sekwencji T1-zależnej są hipointensywne. W obrazowaniu dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted (MR) imaging*) obraz mózgowia z reguły pozostaje prawidłowy.

Ważnym parametrem jest rzeczywisty współczynnik dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*), który jest pomocny w odróżnieniu PRES od udaru niedokrwiennego w obszarze unaczynienia tętnicy podstawnej. W encefalopatii nadciśnieniowej zmiany są hiperintensywne w zawiązku ze zwiększoną dyfuzją, natomiast obszary objęte niedokrwieniem — hipointensywne. W większości (ok. 95%) przypadków zmiany lokalizują się symetrycznie w obrębie płatów potylicznych i ciemieniowych. Czasem ogniska obrzęku naczyniopochodnego są również widoczne w okolicach skroniowych, czołowych, a także w móżdżku i/lub pniu mózgu. Procesem zajęta jest zarówno istota biała, jak i kora mózgu. U mniej niż 5% chorych zmiany są niecharakterystyczne — asymetryczne albo dotyczą tylko pnia mózgu lub jąder podstawy. W badaniu TK obraz mózgowia jest zwykle prawidłowy, niekiedy jednak mogą być widoczne zlewne ogniska hipodensyjne [6]. Jeżeli opisywane zmiany hipodensyjne lokalizują się w charakterystycznych miejscach, to przy odpowiadających im objawach klinicznych PRES można podejrzewać już po wykonaniu badania TK. W pierwszych dniach badanie to koreluje z obrazem MR jedynie w 30% przypadków, ale w kolejnych dobach korelacja obrazu radiologicznego może dochodzić do 75%, co może być przydatne w sytuacji braku możliwości wykonania badania MR [3]. Opisywane zmiany organiczne z reguły ustępują po kilku tygodniach od wdrożenia leczenia [4].

Leczenie

W leczeniu podstawową rolę odgrywają wyeliminowanie czynnika sprawczego, a także skuteczne leczenie hipotensyjne.

Podsumowanie

Opisany przypadek PRES rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego, który miał ostry początek i towarzyszyły mu wysokie wartości ciśnienia tętniczego. Ponadto pacjentka była obciążona schorzeniem autoimmunologicznym, w przebiegu którego dodatkowo rozwinęła się przewlekła niewydolność nerek. W badaniach obrazowych uzyskano charakterystyczny obraz obrzęku naczyńopochodnego istoty białej, głównie w tylnych obszarach mózgowia. Wykluczono inne istotne przyczyny jakościowych i ilościowych zaburzeń świadomości. Uzyskano radykalną poprawę stanu klinicznego po normalizacji wartości ciśnienia tętniczego. Ostatecznie wykazano całkowitą regresję zmian organicznych mózgowia w kontrolnym badaniu neuroobrazowym. Warto podkreślić, że współwystępowanie PRES z toczniem rumieniowatym układowym jest dość rzadkie. Objawy wynikające jedynie z obecności tocznia rumieniowatego, bez występowania nadciśnienia tętniczego, dotyczą bowiem tylko około 1% wszystkich przypadków. Chorzy ci są z reguły w młodszym wieku (22.–27. rż.). Zachorowania dotyczą płci żeńskiej, mają jednak typową manifestację kliniczną, a zmiany organiczne w badaniu MR obejmują najczęściej regiony potyliczne oraz ciemieniowe. Należy również podkreślić fakt, że pojawienie się objawów PRES najczęściej koreluje z wyższą punkcją w skali *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SEDAI). Pomiar według tej skali dotyczy obrazu klinicznego chorych w ostatnich dniach przed wizytą lekarską [7].

W tych przypadkach leczeniem z wyboru pozostają kortykosteroidy [8, 9].

U pacjentów ze współistniejącymi niespecyficznymi objawami neurologicznymi, takimi jak bóle i zawroty głowy, zaburzenia orientacji allopsychicznej czy ilościowe zaburzenia świadomości — zwłaszcza u chorych z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego i schorzeniami o podłożu autoimmunologicznym — w rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę PRES. Szybkie ustalenie prawidłowego rozpoznania umożliwi w tych przypadkach wdrożenie skutecznego leczenia z szybkim i całkowitym powrotem do zdrowia.

PIŚMIENNICTWO

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334(8): 494–500, doi: [10.1056/NEJM19960223340803](https://doi.org/10.1056/NEJM19960223340803), indexed in Pubmed: 8559202.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015; 14(9): 914–925, doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00111-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00111-8), indexed in Pubmed: 26184985.
- Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. In: Vincent JL. ed. *Annual update in intensive care and emergency medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg 2011: 631–653.
- Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. *Perit Dial Int*. 2012; 32(6): 590–594, doi: [10.3747/pdi.2012.00152](https://doi.org/10.3747/pdi.2012.00152), indexed in Pubmed: 23212858.
- Roessler-Górecka M, Klysz B, Seniów. JB. Długotrwałe osłabienie funkcji poznawczych u chorej z zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii. *Neuropsychiatr Neuropsychol*. 2013; 8(3–4): 131–141.
- Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28(7): 1320–1327, doi: [10.3174/ajnr.A0549](https://doi.org/10.3174/ajnr.A0549), indexed in Pubmed: 17698535.
- Gatla N, Annapureddy N, Sequeira W, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2013; 19(6): 334–340, doi: [10.1097/RHU.0b013e3182a21ffd](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182a21ffd), indexed in Pubmed: 23965484.
- Merayo-Chalico J, Apodaca E, Barrera-Vargas A, et al. Clinical outcomes and risk factors for posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicentric case-control study. *J Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(3): 287–294, doi: [10.1136/jnnp-2014-310145](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310145), indexed in Pubmed: 25804426.
- Liu B, Zhang X, Zhang FC, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome could be an underestimated variant of “reversible neurological deficits” in Systemic Lupus Erythematosus. *BMC Neurol*. 2012; 12: 152, doi: [10.1186/1471-2377-12-152](https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-152), indexed in Pubmed: 23217201.