

# Bir Lupus Nefriti Hastasında Siklofosfamid Tedavisi Sonrası Gelişen Geri Dönüşümlü Posterior Lökoensefalopati Sendromu

## *Development of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome after Cyclophosphamide Treatment in a Patient with Lupus Nephritis*

### ÖZ

Sistemik lupus eritematozus'ta böbrek tutulumu, morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede arttıran sık ve ciddi bir komplikasyondur. Lupus nefritinin tedavisi tüm çalışmalara ve yeni ilaçların kullanılmasına rağmen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Diffüz proliferatif lupus nefriti en kötü prognoza sahiptir ve agresif tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide istenmeyen yan etkileri olmasına rağmen siklofosfamid yaygın olarak kullanılmaktadır. Reversibl (geri dönüşümlü) posterior lökoensefalopati sendromu sitotoksik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilen, klinik olarak ani kan basıncı yükseliği ile birlikte baş ağrısı, görme bozuklukları, konfüzyon ve nöbetler ile karakterize, bazen fokal nörolojik bulguların da eşlik ettiği bir klinikoradyolojik sendromdur. Yazımızda lupus nefriti tanısı alan, damardan siklofosfamid uygulaması sonrası geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu gelişen ve semptomatik tedavi ile kendiliğinden düzelen bir olgu sunulacaktır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Lupus nefriti, Siklofosfamid, Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu

### ABSTRACT

Renal involvement in systemic lupus erythematosus is a frequent and serious complication that significantly increases morbidity and mortality. Despite all studies and usage of new drugs, treatment of lupus nephritis continues to be a problem. Diffuse proliferative lupus nephritis has a poor prognosis and aggressive treatment must be undertaken. Cyclophosphamide is commonly used in treatment despite its side effects. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is a clinico-radiological syndrome manifested by blood pressure elevation, headache, visual disturbances, confusion, seizures and sometimes focal neurological signs that can develop due to usage of cytotoxic drugs. We present a case of lupus nephritis in which reversible posterior leukoencephalopathy syndrome developed after intravenous cyclophosphamide administration and recovered spontaneously by symptomatic treatment in this article.

**KEY WORDS:** Lupus nephritis, Cyclophosphamide, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

### GİRİŞ

Sistemik lupus eritematoz (SLE)'ta, böbrek tutulumu, morbidite ve mortaliteyi anlamlı derecede arttıran sık ve ciddi bir komplikasyondur (1). Lupus nefritinde immünolojik tedavide ilaç seçimi ISN/RPS sınıflamasına göre farklılık göstermektedir. Diffüz proliferatif lupus nefriti (Klas IV) en kötü prognoza sahiptir ve agresif tedavi edilmesi gerekmektedir. Klas IV lupus nefriti'nin immünolojik tedavisinde istenmeyen yan etkileri olmasına rağmen

siklofosfamid yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Bu yazıda damardan siklofosfamid uygulaması sonrası geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLES) gelişen ve semptomatik tedavi ile kendiliğinden düzelen bir olguyu sunuyoruz.

### OLGU

Yirmi üç yaşındaki kadın hasta ödem, proteinüri, hematüri ve böbrek yetmezliği nedeniyle nefroloji polikliniğinde değerlendirildi ve hastaneye yatırıldı. Bilinen böbrek hastalığı olmayan hastanın

Serkan YILDIZ<sup>1</sup>

Aydın GÜÇLÜ<sup>1</sup>

Eylem DEĞİRMENÇİ<sup>2</sup>

Yılmaz KIROĞLU<sup>3</sup>

Nagihan YALÇIN<sup>4</sup>

Veli ÇOBANKARA<sup>5</sup>

Muammer TOPALOĞLU<sup>6</sup>

Tuba ERÜRKER<sup>6</sup>

- 1 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
- 2 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
- 3 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
- 4 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
- 5 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
- 6 Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Geliş Tarihi : 20.04.2010

Kabul Tarihi : 15.06.2010

Yazışma Adresi:

**Serkan YILDIZ**

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nefroloji Bilim Dalı,

Denizli, Türkiye

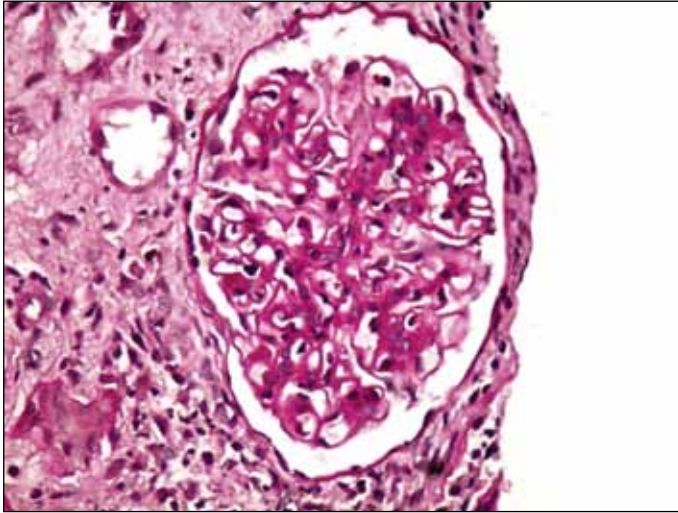
Tel : 0 258 444 0 728

Faks : 0 258 213 49 22

Gsm : 0 505 525 16 84

E-posta : serkan.yildiz@ymail.com

laboratuvar tetkiklerinde yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR 108 mm/saat), anemi (hemoglobin: 9,1 gr/dL, hematokrit % 25,0), hipoalbuminemi (albumin: 2,1 gr/dL), nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda protein: 3,6 gr/gün/1.73 m<sup>2</sup>) ve hiperlipidemi (trigliserid: 391 mg/dL, total kolesterol: 208 mg/dL) saptandı. Hastaneye başvuru sırasındaki serum kreatinin düzeyi 4,45 mg/dL ve serum üre düzeyi 141 mg/dL ölçülen



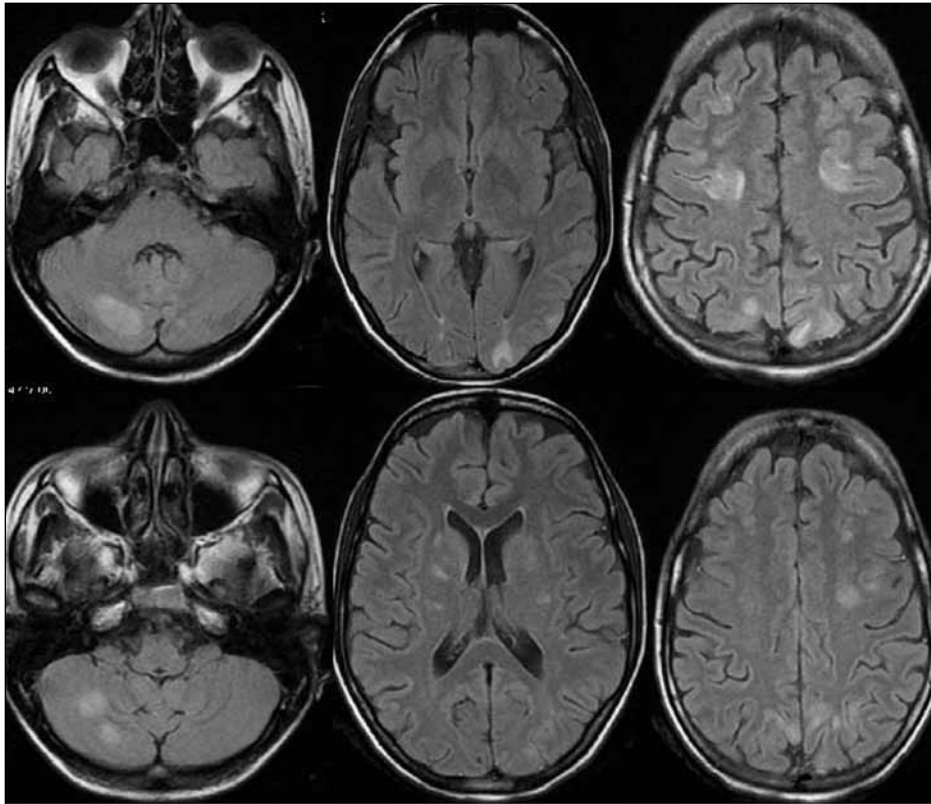
**Şekil 1:** Proliferatif glomerül yapısı (PAS boyası).

hastanın idrar sedimentinde dismorfik eritrositler görüldü. Hastada plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve periton boşluğunda sıvı saptandı. Hipervolemi nedeniyle diüretik tedavisi uygulanan hastada oligüri ve akut böbrek yetmezliği (ABY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisine başlandı. Hemodiyaliz tedavisi sırasında hipervolemi nedeni ile ultrafiltrasyon yapıldı.

Fotosensitivite ve artrit öyküsü olan hastada indirekt floresan antikor testi (IFAT) yöntemi ile anti-nükleer antikor (ANA) 1/100 titrede homojen pozitif ve anti-double stranded DNA (anti-dsDNA)'ya karşı antikor 1/10 titrede pozitif saptandı. Serum kompleman düzeyleri düşük (C3: 23 mg/dL, C4: 7 mg/dL) ve klinik özellikleri hızlı ilerleyen glomerülo nefrit (RPGN) ile uyumlu olan hastada lupus nefritine bağlı nefrotik sendrom düşünüldü.

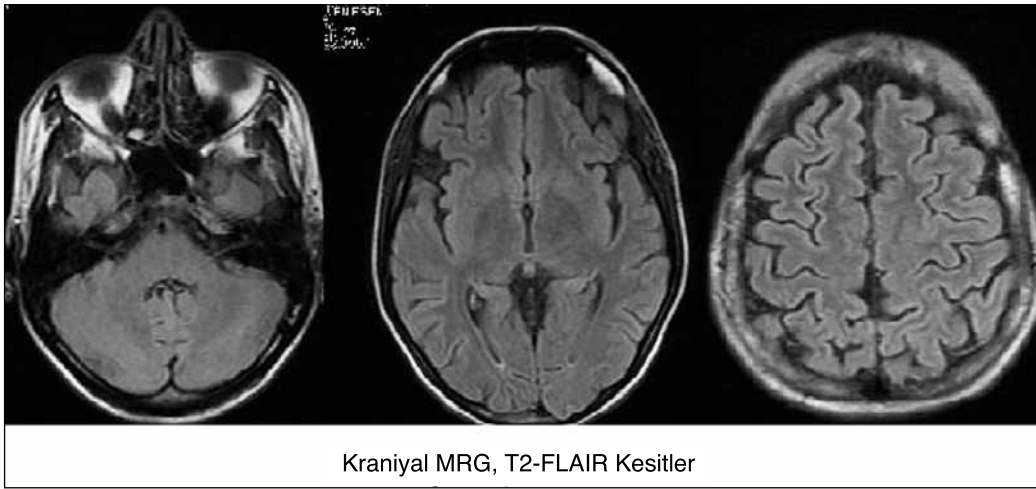
Üriner sistem ultrasonografide her iki böbrek boyutları ve parankim kalınlıkları normal sınırlarda olan hastaya böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi sonucunda hastaya klas IV lupus nefriti tanısı konuldu (Şekil 1). Hastaya lupus nefriti için, indüksiyon tedavisi olarak damardan siklofosamid (1 gr/m<sup>2</sup>) ve üç gün süreyle damardan puls metil prednizolon (1 gr/gün) uygulandı. Daha sonra ağızdan metil prednizolon (1 mg/kg/gün) idame tedavisine geçildi.

Klinik izlemde tedavinin yirminci günü, hastada ani kan basıncı yüksekliği, geçici görme kaybı ve bilinç bulanıklığı ile birlikte konvülsiyon gelişti. Kan basıncı 180/90 mmHg ölçülen hasta nöroloji bölümüne konsülte edildi. Nörolojik muayenede bilinç uykuya eğilimli ve Babinski refleksi bilateral pozitif olarak saptandı, lateralizan defisit saptanmadı. Hastanın takiplerinde sekonder jeneralize nöbetleri devam etti ve status epileptikus tanısı ile antikonvülsan tedavisi planlandı. Antihipertansif tedavi başlandı. Kan basıncı ve nörolojik durumu kontrol altına alınan hastada elektroensefalografi (EEG) çekildi. EEG'de patolojik bulgu saptanmadı. Hastadan SLE-kraniyal tutulumu, hipertansif ensefalopati ön tanıları ile istenen kraniyal manyetik rezonans görüntüleme'de (MRG) sağ serebellar hemisferde, bilateral oksipital bölgelerde, bazal ganglionlar düzeyinde, frontal bölgede, posterior parietal bölgelerde, büyük çoğunluğu



Kraniyal MRG, T2-FLAIR Kesitler

**Şekil 2:** Kraniyal MRG'de FLAIR kesitlerde serebellum ve posterior bölgelerde daha belirgin hiperintens ensefalopati alanları.



Şekil 3: Normal  
kraniyal MRG FLAIR  
kesitler.

beyaz cevher lokalizasyonlarında ve posterior sistem sulama alanında T2 hiperintens ensefalopati alanları izlendi. Diffüzyon ağırlıklı kraniyal MRG serilerinde belirgin diffüzyon kısıtlılığı saptanmayan hastada, sol oksipital bölgedeki subkortikal lineer minimal kontrast tutulumu dışındaki lezyonlarda belirgin kontrast tutulumu gözlenmedi (Şekil 2). Hastanın damardan siklofosfamid alım öyküsü olması nedeniyle, bu görünümmler öncelikle immünsüpresyon sonrası gelişen RPLES lehine değerlendirildi.

Hastanın klinik izlemde genel durumu düzeldi ve konvülsiyon geçirmedi. Lupus nefriti indüksiyon tedavisi sonrası böbrek fonksiyon testleri normal sınırlara gelen (serum kreatinin düzeyi 1,0 mg/dL) hastanın hemodiyaliz tedavisine son verildi. Bir hafta sonra çekilen kontrol kraniyal MRG'de ilk tetkikte izlenen tüm radyolojik görünümmlerin kaybolduğu görüldü (Şekil 3). Hasta ayaktan takip edilmek üzere ağızdan steroid tedavisi ile taburcu edildi. Son nefroloji poliklinik kontrolünde hastanın serum kreatinin düzeyi 0,6 mg/dL, serum albümin düzeyi 3,0 gr/dL olup sorunsuz olarak takip edilmektedir.

### TARTIŞMA

Lupus nefritinin tedavisi tüm çalışmalara ve yeni ilaçların kullanılmasına rağmen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. En sık görülen tip, klas IV lupus nefriti'dir. Kötu prognoz riski taşıdıkları için agresif tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bu hastalara indüksiyon ve idame tedavisi uygulanır. Tedavide klinik pratikte çok değişik immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır. Güçlü bir immünsüpresif ilaç olan siklofosfamid bunlardan birisidir. En spesifik yan etkisi steril hemorajik sistittir. Bunun yanı sıra tedavi sırasında baş ağrısı, gastrointestinal yakınmalar, saç dökülmesi, gonadal disfonksiyon, kardiyak toksisite, interstiyel pulmoner fibrozis, kemik iliği baskılanması ve ciddi enfeksiyonlar görülebilir (3).

RPLES sitotoksik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkabilen, klinik olarak ani kan basıncı yüksekliği ile birlikte baş ağrısı, görme değişiklikleri, konfüzyon ve nöbetler

ile karakterize, bazen fokal nörolojik bulguların da eşlik ettiği bir klinikoradyolojik sendromdur (4). Bizim olgumuzda da, ani kan basıncı yüksekliği, geçici görme kaybı ve bilinç bulanıklığı ile birlikte konvülsiyon gelişmiştir. Nörolojik muayenede bilinç uykuya eğilimli ve Babinski refleksi pozitif saptanmıştır.

Literatürde, pekçok kemoterapötik ajanda olduğu gibi siklofosfamid kullanımında bağlı olarak RPLES geliştiği bildirilmiştir (5). Transplantasyon sonrası uygulanan immünsüpresif tedavilerden özellikle siklosporin ve takrolimus sonrasında da RPLES oluşabilmektedir (6-7). Bizim olgumuzda, damardan siklofosfamid uygulaması sonrası RPLES gelişmiştir.

Kemoterapötik ajanların RPLES'nin etiyolojisindeki 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. 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 (8).

RPLES'de lezyonlar, radyolojik olarak MRG ile posterior hemisferlerin posterior bölümlerinde, özellikle parieto-okspital beyaz cevherde, çoğu kez bilateral ve simetrik olarak homojen T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri şeklinde görülmektedir (9). Olgumuzda da kraniyal MRG'de radyolojik olarak RPLES ile uyumlu bulgular gözlenmiştir.

RPLES'in tedavisi semptomatik olup, kan basıncının yüksekliğinin kontrol altına alınması ve neden olduğu düşünülen kemoterapötik ilaçların kesilmesi ile lezyonlar tamamen iyileşebilmektedir (10). Bizim hastamızda da semptomatik tedavide kan basıncı yüksekliğinin kontrol altına alınmasıyla klinik ve radyolojik olarak tamamen iyileşme gözlenmiştir.

SLE hastalarında santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun erken tanınması ve önlenmesi uzun dönem nörolojik komplikas-

yonlar ve ölüm açısından çok önemlidir. Bu tutulumlar; lupus serebriti, serebrovasküler olay, aseptik menenjit ve transvers myelittir (11). SLE hastalarında SSS tutulumu dışında trombotik trombositopenik purpura, aterosklerotik veya embolik inme, subdural hematoma, intraserebral kanama gibi durumların sıklığı artar (12). SLE hastalarında SSS tutulumu tanısında önerilen görüntüleme yöntemi kraniyal MRG'dir (13). Olgumuzda da tanıda SSS tutulumunu dışlamak için görüntüleme yöntemi olarak kraniyal MRG tercih edilmiştir.

Sonuç olarak, kemoterapi uygulanan SLE hastalarında ani kan basıncı yüksekliği, baş ağrısı, bilinç değişikliği ve nöbet geliştiğinde ayırıcı tanıda hastalığın nörolojik tutulumunun yanı sıra RPLES mutlaka düşünülmalıdır. Ayırıcı tanı için erken dönemde kraniyal MRG tercih edilmelidir. Erken tanı konup tedavi edildiği takdirde semptom ve radyolojik anormalliklerin tamamen düzelebildiği akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR: Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369: 587-596
2. Austin HA, Balow JE: Treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000; 20:265-276
3. Petri M: Cyclophosphamide: New approaches for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 366-371
4. Garg RK: Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 24-28
5. Min L, Zwerling J, Ocava LC, Chen IH, Putterman C: Reversible posterior leukoencephalopathy in connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 388-395
6. Hughes RL: Cyclosporine-related central nervous system toxicity in cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 420-421
7. Kemper MJ, Sparta G, Laube GF, Miozzari M, Neuhaus TJ: Neuropsychologic side-effects of tacrolimus in pediatric renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 130-134
8. 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; 334: 494-500
9. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL: Posterior reversible encephalopathy syndrome utility of FLAIR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1119-1206
10. Obeid T, Shami A, Karsou S: The role of seizures in reversible posterior leukoencephalopathy. *Seizure* 2004; 13: 277-281
11. Muscal E, Brey RL: Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin* 2010; 28: 61-73
12. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB: The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 47-52
13. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD: Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 1014-1022