



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال

متلازمة اعتلال المادة البيضاء الخلفية العكوسة دراسة راجعة في مشفى الأطفال الجامعي
بدمشق

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome retrospective study in Damascus University Children Hospital

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا " الماجستير "

في الأمراض العصبية عند الأطفال

برئاسة الأستاذ الدكتور

سمير سرور

بإشراف الأستاذ الدكتور

محمد بشار اسكندر

إعداد طالب الدراسات العليا

د. حسان نواف محمود

2016م

متلازمة اعتلال المادة البيضاء الخلفية العكوسة: دراسة راجعة في مشفى الأطفال الجامعي

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a retrospective study in Children Hospital-Damascus University

مقدمة:

تعتبر متلازمة اعتلال المادة البيضاء الخلفية العكوسة (PRES) كيان سريري شعاعي وصفت بشكل جيد من قبل "Hinchey et al" في عام 1996، بناء على دراسة (15) حالة بعد فترة قصيرة من دراستين (سلسلة حالة) ونشرنا في [4-5]

دعيت هذه المتلازمة بعدة تسميات منها: "اعتلال المادة البيضاء الخلفي العكوسة"، "متلازمة الوذمة الدماغية الخلفية العكوسة"، "الاعتلال الدماغى الجدارى القفوى العكوس"، أما الاسم المتوافق عليه حالياً فهو "الاعتلال الدماغى القفوى العكوس (PRES)" [1-2-6]، مع خطورة حدوث أذية عصبية ونسبة وفيات تصل حتى (15%) [7-8].

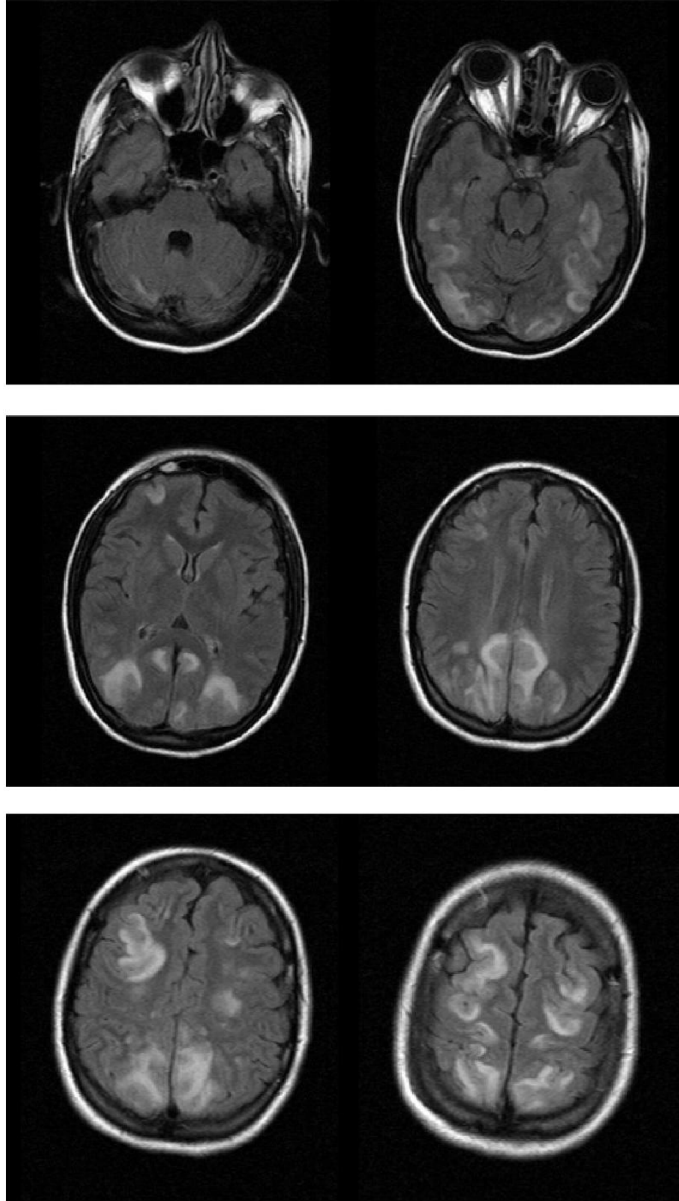
تتظاهر هذه المتلازمة بعدة أعراض مثل: فعالية اختلاجية، اضطراب وعي، صداع، اضطرابات بصرية، غثيان، إقياء، وعلامات عصبية بؤرية.

يبدى تصوير الدماغ الشعاعي عادةً تبدلات متناظرة تسيطر في المادة البيضاء القفوية (الشكل 1).

تزايد التعرف على هذه المتلازمة مع تزايد توافر تقنية الرنين المغناطيسى (MRI).

قد تتطور هذه المتلازمة في سياق العديد من الاضطرابات، لكن وبغض النظر عن السبب الأساسى فإن الخلل الرئيسى هو وذمة دماغية وعائية لاتزال آلية حدوثها مثار جدل [1-2]

إن (PRES) هي متلازمة عكوسة بمجرد زوال العامل المسبب، لكن بعض المرضى الذين لديهم تظاهرات شديدة للمرض كالسبات أو الحالة الصرعية قد يحتاجون للقبول في وحدة العناية المشددة، وكذلك يمكن أن تحدث عقابيل عصبية دائمة أو وفيات ذكرت عند قليل من المرضى.



صورة رنين مغناطيسي بزمان الفلير عند مريض مصاب بمتلازمة (PRES) يظهر إشارة عالية متناظرة في المخيخ والنويات القاعدية و الفص القفوي و الجداري و الصدغي و الجبهي.

الوبائيات:

إن معدل الحدوث العالمي لهذه المتلازمة غير معروف، المعلومات الإحصائية الوحيدة أتت من دراسات راجعة للمرضى بين عامي (1988-2008) [3-6]، تم وصف هذه المتلازمة عند مرضى تراوحت أعمارهم بين (4-90) سنة، رغم أن معظم الحالات حدثت عند اليافعين وحتى منتصف الشباب، يقدر العمر الوسطي للإصابة بين (39-47) سنة، وهناك ميل لتعرض الإناث للإصابة بصورة أكبر، وذلك قد يبين بعض أسباب هذه المتلازمة.

إن معظم المرضى لديهم أمراض مشاركة مثل أمراض النقي، أو زراعة الأعضاء الصلبة (كبد – كلية)، أو القصور الكلوي المزمن، أو ارتفاع الضغط المزمن.

تُقدر نسبة المرضى الذين تطلب قبولهم في وحدة العناية المشددة و وضعهم على جهاز التهوية الآلية (35-40%) لمدة تراوحت وسطياً (3-7) يوم، وقُدر معدل الاستشفاء الوسطي بحوالي (20) يوم.

التشخيص:

إن تشخيص (PRES) هو تشخيص سريري شعاعي.

إن شدة التظاهرات السريرية متفاوتة، وقد تتطلب قبولاً في وحدة العناية المشددة، كما أن الموجودات الشعاعية قد تتفاوت في شدتها، لذلك فإن تآلف الموجودات السريرية مع الموجودات الشعاعية يعتبر جزءاً هاماً للتشخيص.

إن اجتماع المظاهر السريرية الموجهة للتشخيص مع الموجودات الشعاعية يبني تشخيص المرض، والتحسن السريري الشعاعي في الحالات المشكوك فيها بعد تطبيق خطة علاجية مناسبة تؤكد التشخيص، وبالرغم من ذلك فإنه لا توجد معايير متفق عليها تؤكد التشخيص.

التظاهرات السريرية:

تشمل الموجودات السريرية النموذجية تبديلاً في الوعي، اختلاج، صداع، شذوذ أو اضطرابات بصرية، غثيان وإقياء، وعلامات عصبية موضعية.

إن تبدل الوعي يمكن أن يتراوح بين تخليط، نعاس، ميل للنوم، أو حتى اعتلال الدماغ والسبات، وتم وصفه عند (13-90%) من الحالات.

الفاعلية الاختلاجية وجدت في حوالي (92%) من الحالات [7]، ونادراً ما كانت الاختلاجات معزولة (23-28%)، وكانت الاختلاجات ذات التعمم الثانوي هي النمط الأشيع (53-62%)

من الحالات [3-8]، ذُكر حدوث حالات صرعية عند (3-13%) من المرضى، فيما وُجدت اضطرابات بصرية عند (26-67%) من المرضى وشملت تشوش رؤية، فقد بصر أحادي الجانب، أهلاسات بصرية، أو عمى قشري، وقد ذُكر الصداع، والغثيان، والإقياء في (26-53%) من الحالات، وذُكرت العلامات العصبية البؤرية في (3-17%) من الحالات.

الجدول (1): التوزيع الطوبغرافي للتظاهرات الشعاعية والسرييرية في الدراسات الحشدية لمتلازمة (PRES)

Burnett 2010 [8] n = 79	Lee 2008 [7] n = 36	McKinney 2007[14] n = 76	Bartynski 2007 [11] n = 136	Casey 2000 [6] n = 16	Hinchey 1996 [3] n = 15	
Clinical Features of PRES						
76 (90 %)	34 (94 %)	10 (13 %)	(26 %)	39 NR	(67 %)	10 Consciousness Impairment
56 (70 %)	33 (92 %)	58 (76 %)	(71 %)	97 NR	(73 %)	11 Seizure activity
26 (31 %)	19 (53 %)	3 (4 %)	(26 %)	39 NR	(53 %)	8 Headaches
24 (29 %)	13 (36 %)	3 (4 %)	(26 %)	39 NR	(67 %)	10 Visual abnormalities
NR	NR	NR	(26 %)	39 NR	(53 %)	8 Nausea/vomiting
14 (17 %)	1 (3 %)	2 (3 %)		NR NR	NR	Focal neurological signs
62 (78 %)	NR	NR	(67 %)	91 NR	(80 %)	12 Acute hypertension
Radiological Features of PRES						
NR	36 (100 %)	NR	> 98 (> 72 %)	11 (69 %)	15 (100 %)	Bilateral
NR	NR	2 (3 %)	(15 %)	21 NR	(67 %)	10 Asymmetric
12 (16 %)	2 (13 %)	44 (58 %)	(23 %)	31 2 (13 %)	NR	Confluent
NR	16 (44 %)	22 (29 %)		NR NR	(27 %)	4 Gray matter
NR	NR	NR	(22 %)	30 15 (94 %)	(93 %)	14 Posterior > anterior
NR	NR	75 (99 %)	134 (99 %)	NR	(93 %)	14 Occipital
50 (67 %)	NR	75 (99 %)	134 (99 %)	8 (50 %)	(87 %)	13 Parietal
61 (81 %)	22 (61 %)	60 (89 %)	(68 %)	93 14 (88 %)	(47 %)	7 Frontal
62 (83 %)	NR	52 (68 %)	(40 %)	55 16 (100 %)	(60 %)	9 Temporal
NR	21 (58 %)	14 (18 %)	(13 %)	17 NR	(13 %)	2 Brainstem
NR	21 (58 %)	26 (34 %)	(30 %)	41 NR	(7 %)	1 Cerebellum
NR	NR	9 (12 %)	(14 %)	19 3 (19 %)	(7 %)	1 Basal ganglia

Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, Bass NM, Douglas VC, Josephson SA (2010) Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. ClinNeurolNeurosurg 112: 886–889

ارتفاع الضغط الحاد كان العلامة الأكثر ارتباطاً وتواتراً:

ذُكر ارتفاع الضغط الحاد في معظم الدراسات بنسبة تراوحت (67-80%) من المرضى، ففي دراسة واحدة بلغ الضغط الشرياني الوسطي (187) مم.ز [7].

وعلى الرغم أن شدة ارتفاع الضغط الشرياني لُوحظ بنسبة كبيرة في سياق هذه المتلازمة، لكن شدته لم تعكس ولم تتناسب مع شدة تظاهرات هذه المتلازمة.

التظاهرات الشعاعية:

يبين الجدول رقم(1) التوزيع الطبوغرافي لتظاهرات الشعاعية التي سجلت في الدراسات الحشدية[3-6-8-11-14].

هناك أربعة أنماط شعاعية لمتلازمة (PRES) ومن خلال دراسة (136) حالة [11]:

أ- **Holohemispheric Watershed Pattern في (23%) من الحالات، الشكل (a2):**

وهو وذمة وعائية متداخلة في الفصوص الدماغية تمتد لتشمل الفصوص الجبهية و الجدارية و القفوية مع إصابة في الفصوص الصدغية ولكن بدرجة أقل. وهذا يمثل المنطقة بين الشرايين الدماغية الأمامية والخلفية من جهة، وبين الشريان المخي المتوسط من جهة أخرى.

ب- **Superior Frontal Sulcus pattern في (27%) من الحالات، الشكل (b2):**

في هذا النمط تحدث وذمة بقعية تشمل الفصوص الجبهية على مسار الثلم الجبهي العلوي، مع إصابة متفاوتة في الفصوص الجدارية والقفوية.

ج- **Dominant Parietal-occipital Pattern في (22%) من الحالات، الشكل (c2):**

اعتُقد سابقاً أن هذا النمط هو النمط الوصفي ل (PRES)، حيث تُصاب الأقسام الخلفية من الفصوص الجدارية القفوية، وتتراوح شدة الوذمة بين خفيفة إلى شديدة.

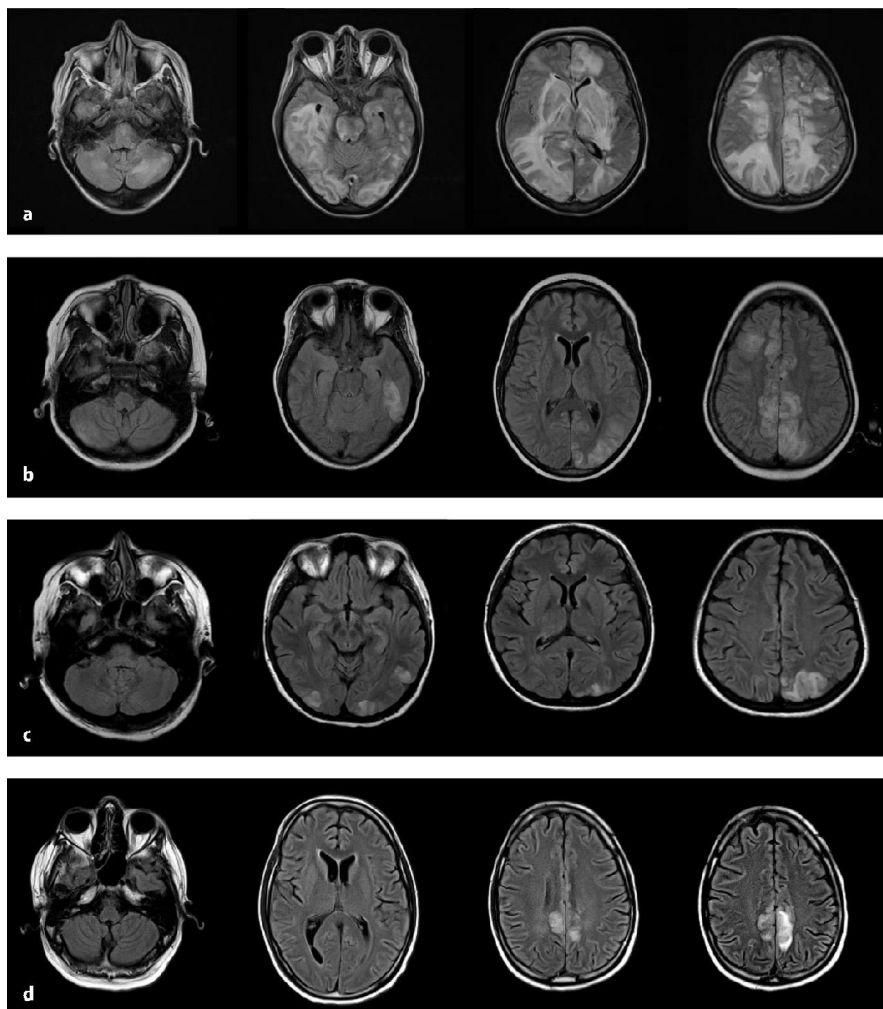
د- **Partial Or Asymmetric Expression Of The Primary Patterns في (28%) من الحالات، الشكل (d2):**

يُعرف هذا النمط بأنه غياب ثنائي الجانب للوذمة إما في الفصوص الجدارية، أو القفوية، مع إصابة تشمل عادة الفص الجبهي.

وهناك الشكل غير المتناظر يتميز بغياب أحادي الجانب للوذمة، إما في الفص الجداري أو القفوي.

كما يوجد النمط الجزئي غير المتناظر، وهو غياب الإصابة "الوذمة"، إما في الفصوص الجدارية أو القفوية مع إصابة غير متناظرة في الفصوص المصابة.

الشكل (2)



الأنماط الشعاعية لمتلازمة (PRES) باستخدام تقنية الرنين المغناطيسي

دور التصوير الطبقي المحوري المحوسب (CT)، والرنين المغناطيسي (MRI) في تشخيص (PRES):

أ- **الطبقي المحوري (CT):** في عدة دراسات راجعة تبين استخدام التصوير الطبقي المحوري من 65% إلى 100% من الحالات [11]، والموجودات الشعاعية في التصوير الطبقي المحوري كانت إما طبيعية أو غير نوعية [11].

كانت المناطق ناقصة الكثافة في صور الطبقي المحوري ذات التوزيع التشريحي المعين موجهة لتشخيص (PRES) الشكل (3).

ب- **الرنين المغناطيسي (MRI):** يُعتبر تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي الاستقصاء الرئيس في تشخيص (PRES).

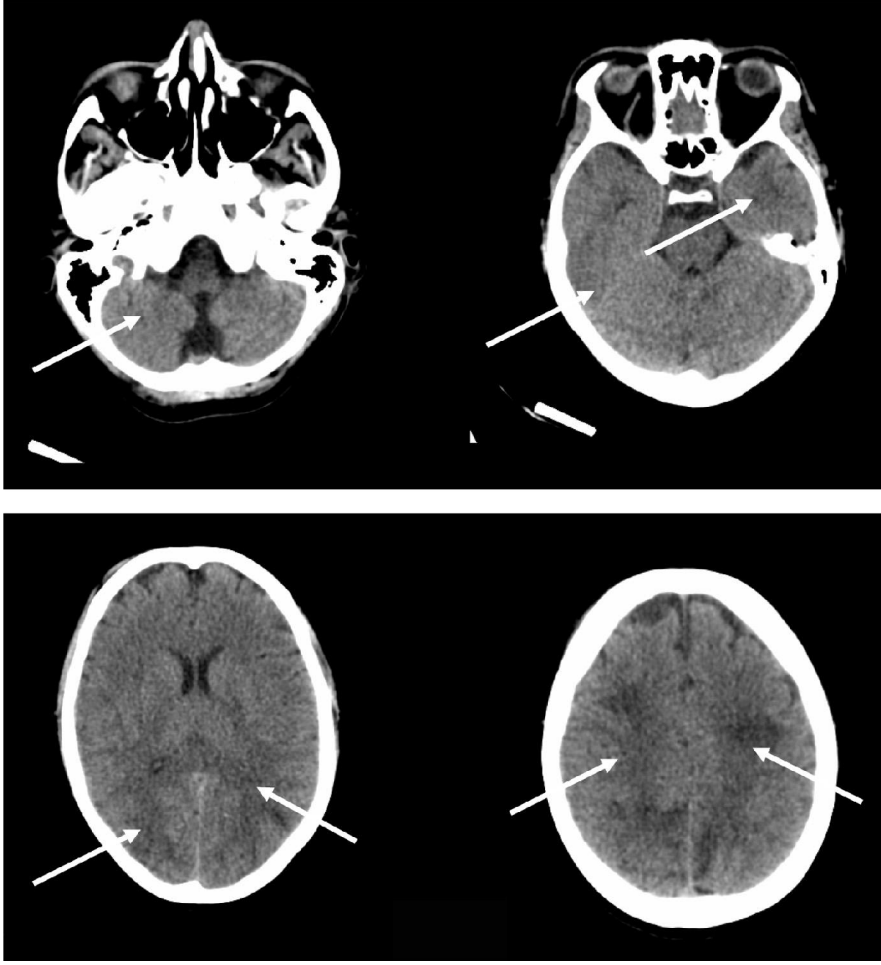
تقنية (Proton Density)، وتقنية الزمن الثاني (T2) تُظهر أماكن عالية الإشارة ترجح وجود وذمة، كما أن تقنية (FLAIR) تُظهر تلك الإصابات أيضاً، وتبين أن استخدام تقنية (FLAIR) يزيد من إمكانية تشخيص (PRES) وكشف الإصابات القشرية وتحت القشرية [6].

وفي حين تبدي تقنية الزمن الأول (T1) بؤراً منخفضة الإشارة، فإن تقنية (Diffusion-weighted imaging) تكون طبيعية، مع زيادة في معامل الانتشار [11].

يعتبر التصوير بتقنية الرنين المغناطيسي (MRI) أفضل من تقنية التصوير الطبقي المحوري في تشخيص متلازمة (PRES)، ففي دراسة لـ (67) مريضاً أُخضعوا للفحص بكلٍ من تقنيتي الرنين المغناطيسي (MRI) والطبقي المحوري (CT) بعد يومين على الأقل من التظاهرات السريرية والتشخيص السريري لمتلازمة (PRES)، وقد خضع (22) شخصاً منهم للاستقصائين معاً في نفس اليوم، وُجد:

لدى (7) أشخاص فقط، أي ما يعادل (32%) نتائج هامة بالطبقي المحوري، في حين وُجدت نتائج هامة في اليوم التالي لدى (74%) من المرضى بعد إعادة التصوير بالطبقي المحوري، مما يشير إلى أن إعادة الفحص بطريقة الطبقي المحوري قد تكون مفيدة، عند عدم توافر تقنية الرنين المغناطيسي، بينما وُجدت نتائج هامة عند استخدام تقنية الرنين المغناطيسي عند حوالي 84% إلى 100% من الحالات [11].

الشكل (3)



تصوير الدماغ بالطبقي المحوري عند مصاب بمتلازمة (PRES) تبدي عدة بؤر ناقصة الكثافة في المنطقة القفوية والجدارية والجهمية والصدغية

الاختلالات المكتشفة شعاعياً لدى مرضى (PRES):

1- **إقفار دماغي:** لوحظ وجود احتشاء دماغي كإشارة عالية بتقنية (DWI) مع انخفاض معامل الانتشار تحت نسبة (20%). ويعتبر الاحتشاء من العلامات المبكرة لأذية غير عكوسة مترافقة مع عقابيل عصبية لاحقة [13]، وتبين أن هذا الاختلال يحدث في المرحلة الحادة في متلازمة (PRES)، حيث وُجد لدى (9) مرضى من أصل (82) مريضاً في إحدى الدراسات بنسبة تعادل (10%) [11]، و(5) مرضى من أصل (22) مريضاً بنسبة تعادل (23%) في دراسة أخرى [13]. وفي هذه الحالات يجب الانتباه لنفي وجود متلازمة التشنج الوعائي الدماغي العكوس والتي تُعرف بأنها تضيق في اثنين على الأقل من الشرايين الدماغية، وتظهر بتصوير أوعية الدماغ بتقنية المرنان المغناطيسي (MRA).

2- نزف دماغي: تُعتبر حالة النزف الدماغي غير شائعة في (PRES)، حيث سُجلت لدى (5 – 17%) من الحالات [14]، وقد كانت حالات النزف الدماغي موزعة بالتساوي على ثلاث أصناف (ورم دموي ضمن البارنشيوم الدماغي)، (نزف تحت العنكبوت)، و (نزف موضع داخل البارنشيوم الدماغي بقطر أقل من 5 ملم) [14]، [16]، وقد لوحظ حدوث النزف الدماغي عند مرضى زرع النقي أو المرضى الموضوعين على مضادات التخثر بصورة خاصة، بينما وُجد أن مستويات ارتفاع الضغط الشرياني لم يكن لها تأثير في زيادة خطورة النزف الدماغي [16]. في حال وجود نزف دماغي أو نزف تحت العنكبوتي يجب إجراء تصوير أوعية الدماغ لنفي وجود أم دم دماغية أو متلازمة تشنج الأوعية الدماغية العكوسة.

3- انفتاق الدماغ: إن توضع الوذمة الخلفية في المخيخ أو جذع الدماغ قد تتسبب بانفتاق الدماغ عبر الخيمة [17].

التشخيص بالطريق الراجع لمتلازمة (PRES) بعد تراجع التبدلات السريرية و الشعاعية البدئية:

يبقى تشخيص (PRES) مثار جدل في بعض الحالات، وبعد تراجع وتحسن التبدلات سريرياً وشعاعياً بالعلاج المناسب مرجحاً للتشخيص، ولهذا فإن إعادة التصوير الشعاعي الدماغي يعد إجراءً مفيداً. إن التظاهرات الشعاعية غير النوعية وتعدد الأنماط الشعاعية تزيد من صعوبة التشخيص السريري.

التشخيص التفريقي:

توجد عدة أمراض تشابه (PRES)، وتشمل:

- 1- حالة الاختلاج أو ما بعدها (مع أو بدون حالة صرعية).
- 2- اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المترقي
- 3- اعتلال أوعية شريانية من النمط السائد مع احتشاءات تحت قشرية واعتلال مادة بيضاء.
- 4- التهاب دماغ إنتاني.
- 5- ADEM
- 6- MELAS

7- التهاب أوعية – كروتزفيلد جاكوب – خثار جيب وريدي دماغي – سكتة إقفارية.

الآلية الإمبراضية:

لا تزال الآلية الإمبراضية مثار جدل، فالفرضيات الموجودة تعاكس بعضها بعضاً، إحداها تتضمن خلل التنظيم الذاتي الدماغي المسؤول عن زيادة في جريان الدم الدماغي، بينما الأخرى تتضمن خللاً في وظيفة بطانة الأوعية الدماغية مع نقص الجريان الدموي الدماغي، وهذه الفرضية تفسر الحالات المرتبطة مع العلاج السام للخلايا.

في كلا الفرضيتين النتيجة هي: خلل وظيفة الحاجز الدموي الدماغي مع وذمة وعائية دماغية.

فرط توعية للدماغ (وذمة دماغية ناجمة عن زيادة الحمل على التنظيم الذاتي لضغط الإرواء):

عندما يكون الضغط الشرياني الوسطي (MAP) ضمن (60 – 120 مم ز)، فإن التنظيم الذاتي الدماغي عبر عملية تقبض/توسع الأوعية يحافظ على الجريان الدموي الدماغي /50/ مل /100/ غ في الدقيقة عند الأشخاص الأصحاء.

وللتغلب على ذلك: فإن (MAP) يجب أن يتجاوز /170/ مم ز، (بحيث يكون الضغط الانقباضي/الضغط الانبساطي 110/220 مم ز)، لكن إن زيادة صغيرة في MAP بحدود /50/ مم ز، (انقباضي/انبساطي 100/160 مم ز)، عند مريض لديه ارتفاع ضغط بدني يكون كافياً لتحريض تشنج وعائي شديد [31].

إن فرط التوعية الدماغية تؤدي إلى تحرر موسعات وعائية مثل (NO) والبروستاسكلين تحت تأثير منبهات بطانة الأوعية مثل الأستيل كولين، نورادرينالين، والمادة P.

وهناك زيادة بشكل متزامن في إنتاج الكاتيلولامينات، فازوبريسين، الثرموبوكسان، الأندوثيلين.

هذه المواد تزيد الفعالية الوعائية والارتكاس الوعائي، وتعرض جهاز الرنين أنجيوتنسين ألدوستيرن.

أنجيوتنسين II: يُفعل التعبير الجيني للمستيوكينات الالتهابية مثل IL 6، وانتساخ العامل النووي Kappa-B (NF- κ B)، مسبباً تأثيرات سامة وعائية مباشرة على جدار الوعاء الدموي

وهذه الأذية للبطانة الوعائية تسبب خللاً بالحاجز الوعائي الدماغي مؤدية لحدوث وذمة وعائية دماغية.

نقص التروية الدماغية المرتبط بخلل الحاجز الدموي الدماغي المؤدي لوذمة وعائية:

ليس كل مرضى (PRES) لديهم ارتفاع بالضغط الدموي.

فعند المرضى المصابين بهذه المتلازمة (PRES) مع ضغط دموي سوي فإن السمية الوعائية تم افتراضها كآلية مسببة للوذمة الدماغية [2].

وتشمل المسببات هنا: الإرجاج، ماقبل الإرجاج الحلمي، السمية المحدثة بالسايكلوسبورين، الإنتان و الصدمة الإنتانية

إن الآلية المفترضة تختلف مع السبب، حيث إن تفعيل الجهاز المناعي (الخلايا التائية) يؤدي إلى تفعيل الخلايا البطانية و تحرر وسائط مختلفة مثل الهستامين، البراديكنين، حمض الأرشيدونيك، أوكسيد النتريك، الجذور الحرة [32].

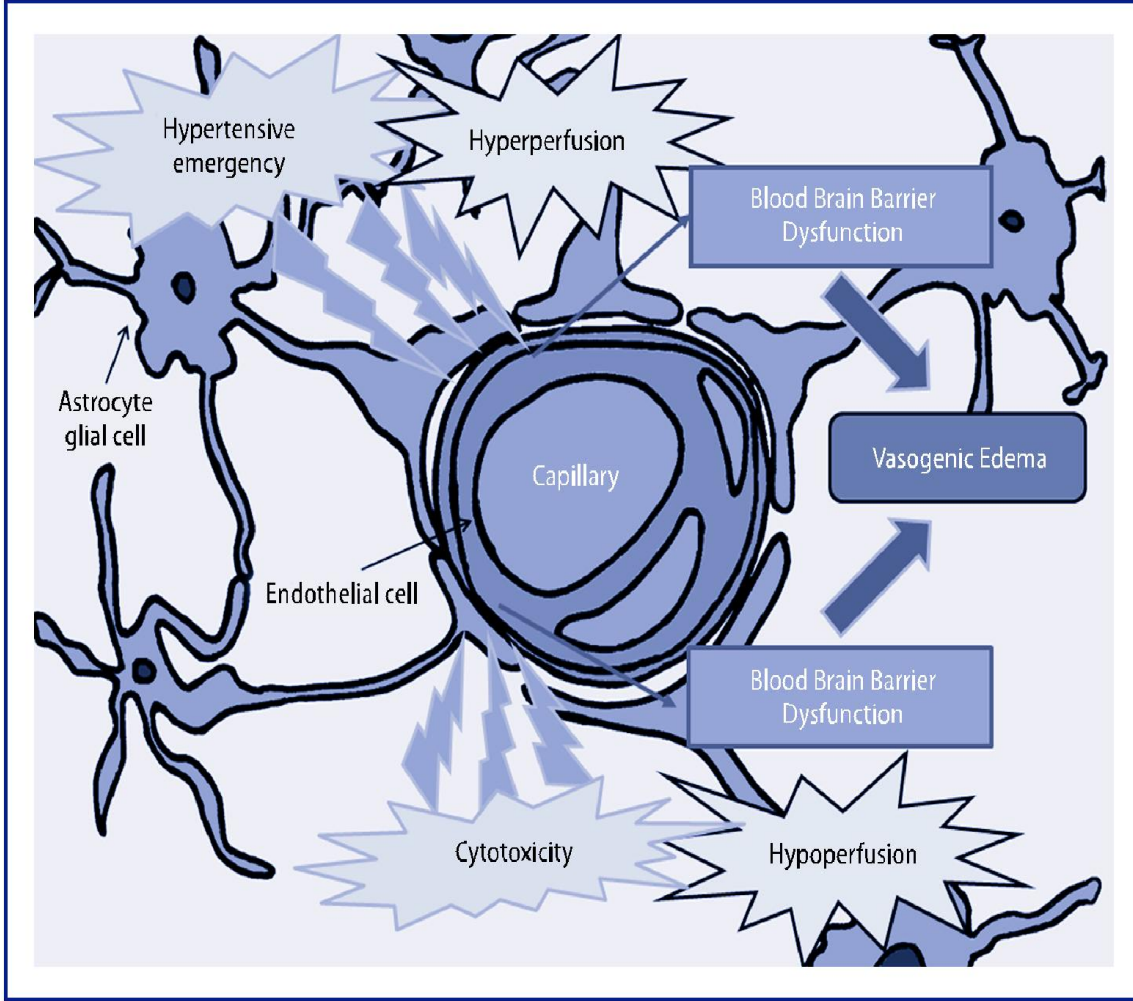
هذه الوسائط تفعل إنتاج سيتوكينات التهابية مثل $IL-1$, $IL-6$, $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ [33-37] التي تسبب جذب الكريات البيضاء و التي بدورها تحرر جزيئات الالتصاق (ICAM-1) [2-38].

إن التنظيم الأعلى لمستضدات البطانة السطحية وتحرر الإندوثيلين يؤثر على المقوية الوعائية الموضعية.

كل هذه التبدلات تسبب زيادة في عدم الثباتية الوعائية، وبالتالي حدوث تشنج وعائي يؤدي لحدوث نقص تروية.

ويحدث خلل الحاجز الدموي الدماغي وذمة دماغية وعائية [2-40]، وقد تم دعم هذه النظرية بدراسات تضمنت تصوير أوعية الدماغ بتقنية قنطرة الأوعية ومرنان الأوعية (MRA) مؤكدة حدوث نقص تروية دماغية [41-43]

الشكل (4)



هذا الشكل يظهر النظريتين الأساسيتين في الآلية الإمراضية PRES

الآلية الإمراضية للاختلالات المرافقة ل PRES :

الإقفار والنزف الدماغي:

إن إقفار الدماغ التالي للوذمة الوعائية قد يشمل تحولاً إلى وذمة سمية و قد تنتج بسبب تعرض مطول للعامل السمي البدني [40].

لكن التمييز بين الوذمة الوعائية والوذمة السمية قد يكون صعباً، حيث أن كلا النمطين قد يترافقان في بعض الحالات.

الوذمة السمية هي عملية خلوية مرضية تتميز ببداية تودم كل العناصر الخلوية للدماغ (العصبونات، الدبق العصبي، الخلايا النجمية، الخلايا البطانية) [44].

وهذه الودمة ترتبط بشكل غير مباشر باستهلاك (ATP)، مع فشل قنليات الصوديوم والبوتاسيوم المعتمدة على (ATP)، مما يؤدي إلى انتشار الماء من الوسط خارج الخلوي إلى الوسط داخل الخلوي حسب المدرج الحلوي.

وهنا تصاب الخلايا في المادة البيضاء والمادة الرمادية ويكون التوذم أشد في الخلايا النجمية عنه في العصبونات [44].

وتشمل آليات المعاوضة زيادة الحمل من الكالسيوم وتفعيل أنزيمات (البروتياز، النيكلياز، الفوسفوليپاز) مسببة نخرًا وموتًا خلويًا، ومما يزيد هذه الظاهرة سوءاً الخلل الحاصل في المتقدرات نتيجة استهلاك (ATP) [45].

أما النزف فينجم عن اضطراب إعادة الإرواء، وإن الأذية التأكسدية (الناجمة عن تحرر جذور الأوكسجين الحرة) للأغشية الشحمية للحاجز الدموي الوعائي الدماغى يسبب تمزق الأوعية الدموية ضمن البؤر الإقفارية، ويحدث النزف [44].

كما أن انجذاب الكريات البيضاء والتصاقها على الخلايا البطانية وتفعيلها يؤدي إلى انحلال الكاتينين (وهو مركب موجود بين اتصالات الخلايا البطانية)، مما يسبب أذية وعائية صغيرة مسببة وذمة ونزف [46].

الحالات الأكثر ترافقا مع PRES:

1- العناصر السامة:

كانت العامل الأشيع في 11- 61% من الحالات [14]، وقد ركزت عدة دراسات على هذه العوامل، ففي إحدى الدراسات التي أجريت عن سمية السيكلوسبورين العصبية والتي شملت 16 مريضا تبين أن مدة التعرض للسيكلوسبورين عند بدأ الأعراض تراوحت من 6 أيام وحتى 5 سنوات، وكانت المستويات المصلية للسيكلوسبورين ضمن الحدود العلاجية عند التشخيص، وكل المرضى كان لديهم ارتفاع بالضغط الدموي [5].

إن العلاج العرضي وإيقاف السيكلوسبورين أدى إلى تراجع كامل للأعراض عند 14 مريض.

مريض واحد تطور لديه نزف في المنطقة القفوية وإصابة دائمة في الساحة البصرية، و مريض آخر تطور لديه نزف غزير في المنطقة القفوية أيضا وحدوث انفقاق للدماغ عبر الثقبة الكبرى مما أدى إلى الوفاة بعد فترة قصيرة من التشخيص.

كما إن مرضى زرع الأعضاء لديهم خطورة تطور (PRES) بسبب تعرضهم للعلاج الكيميائي ومثبطات المناعة، وسجلت (PRES) بعد زرع نقي العظام وزرع الخلايا الجذعية و زرع الأعضاء الصلبة، ففي دراسة شملت 27 حالة

(PRES) عند مرضى أجروا زراعة (كبد_ كلية) أظهرت أن المدة الفاصلة بين الزرع وتشخيص (PRES) كانت حوالي شهرين عند مرضى زراعة الكبد، وحوالي سنة عند مرضى زراعة الكلية [47].

2- ارتفاع الضغط الدموي:

بعد ارتفاع الضغط الدموي ثاني أشيع مسبب لمتلازمة (PRES)، حيث سجل في 72% من الحالات [7]، وكان السبب الرئيسي لارتفاع الضغط هو القصور الكلوي الحاد أو المزمن، كما سجلت حالات من ارتفاع الضغط الدموي بسبب أمراض مناعية ذاتية أو التعرض لمواد سامة.

3- الإنتان /الصدمة الإنتانية:

سجل الإنتان والصدمة الإنتانية 8-24% من الحالات [12]. حيث تم تشخيص (PRES) بعد أسبوعين من إنتان الدم بإيجابيات الغرام وقد ترافقت مع ارتفاع ضغط دموي عند التشخيص، كما ذكر تنادر (PRES) عند مرضى إنتان الدم ب Ecoli [73].

4- الإرجاج وماقبل الإرجاج:

وجد في 7-20% من مرضى (PRES)، كان الإنذار جيدا، وكان ارتفاع الضغط الدموي تظاهرا ثابتا عند التشخيص، غالبا تم كشف (PRES) بعد الأسبوع 28 حملي وحتى 13 يوم بعد الولادة [3].

5- الأمراض المناعية الذاتية:

ذكرت الأمراض المناعية الذاتية في 8-10% من الحالات [12]. وصفت (PRES) عند مرضى الذآب الحمامي الجهازى، التصلب الجهازى، التهاب الشريان العديد العقد، حبيبومواغتر، داء تاكاياسو، داء هاشيموتو، داء كرون.

6- أمراض أخرى:

فقر الدم المنجلي، غيلان بارىه، نقص المغنيزيوم، ارتفاع الكالسيوم، الانحلال الورمى، ورم القواتم، متلازمة كوشينغ.

قائمة بالعناصر السامة التي قد تترافق مع (PRES)

Cancer chemotherapy agents (in combination) [8, 12, 14]
Cytotoxic agents
Alkylating agents
Cisplatin [48]
Oxaliplatin [49]
Carboplatin [50]
Anti-metabolites
Gemcitabine [48]
Cytarabine [51]
Methotrexate [52]
Mitotic inhibitors
Vincristine [53]
Irinotecan hydrochloride [54]
Others
L-asparaginase [14]
Anti-angiogenic agents
Bevacizumab [54]
Sunitinib [55]
RAF kinase inhibitor BAY 43–9006 [56]
Immunomodulatory cytokines
Interferon-alpha [3, 57]
Interleukin-2 [58]
Monoclonal antibodies
Rituximab (anti-CD20) [59]
Infliximab (anti-TNF- α) [60]
Intravenous immunoglobulins [61]
Anti-TNF- α protein
Etanercept [62]
Anti-lymphocyte globulin [63]
Immunosuppressive agents
Anticalcineurin agents [8]
Cyclosporine A [3, 5, 10, 12, 14]
Tacrolimus (FK 506) [3, 12, 14]
Sirolimus [64]
High-dose corticosteroid therapy (e.g., dexamethasone and methylprednisolone) [14]
Blood transfusion [65]
Other agents
Granulocyte-stimulating factor [66]
Antiretroviral agents [67]
Linezolid [68]
Erythropoietin [69]
Cocaine [14]
Ephedra sinica (traditional Chinese remedy) [70]
Intravenous contrast agents [14]
Lysergic acid amide [19]
Carbamazepine [71]
Intravenous caffeine [72]

كما هو واضح من اسم المتلازمة فإن العلاج المناسب يتوقع أن يؤدي إلى تعافي تام، ولكن هناك اختلاطات دائمة وحالات وفاة ذكرت في مراجعات الأدب الطبي لذلك يقترح اسم أفضل (potentially reversible encephalopathy syndrome) تتأذر اعتلال الدماغ المحتمل العكسية.

التظاهرات السريرية عادت إلى السواء في 35-100% من المرضى [3]. بينما تراجع التظاهرات الشعاعية كان من الصعب توثيقه، حيث أن معظم الدراسات

كانت دراسات راجعة وتصوير الدماغ بالإعادة أجري فقط في: 44-87% من الحالات [11].

عند المرضى الذين أجري لهم تقييم شعاعي بالمتابعة تبين تراجع الآفات البدئية شعاعياً و ذلك في 49-75% من الحالات خلال من 5 أيام وحتى 17 شهراً [3]. إن العقابيل العصبية الدائمة كانت مرتبطة بالإقفار أو النزف الدماغى، وقد ذكرت حالات نكس في 6% من الحالات [8]، و ذكر حدوث الوفاة في 15% من الحالات [7-8].

استراتيجيات التشخيص:

بعد أخذ قصة مفصلة وإجراء فحص سريري شامل نبدأ بإجراء الاستقصاءات بشكل ملائم مع البدء بالأبسط، التصوير الطبقي المحوري للدماغ قد يكون بالبداية أسهل، ولكن يجب إجراء تصوير رنين مغناطيسي للدماغ لأنه أفضل للتشخيص ويعطي معلومات عن السببيات. تخطيط الدماغ الكهربائي يجرى لنفي الحالة الصرعية غير الاختلاجية (غير السريرية: كما عند مرضى السبات أو الحالة مابعدالاختلاج المطولة)، البزل القطني غير نوعي في تنذر (PRES)، ولكن يجب إجراؤه في حال وجود ترفع حروري أو الشك بالتهاب سحايا، التحاليل الدموية الروتينية، اختبار كشف السموم في حال الشك بحدوث تسمم، معايرة المستويات المصلية لمضادات الاختلاج عند مرضى الصرع.

الخزعة: تجرى خزعة جراحية عصبية عند المرضى الذين يفشل لديهم العلاج والذين يظهر التصوير الشعاعي وجود آفات بؤرية غير محددة الطبيعة. قد تظهر الخزعة تبدلات غير نوعية بالمادة البيضاء وتنماشى مع وذمة وعائية (خلايا نجمية مفعلة، بالعات مبعثرة، لمفاويات قليلة)، تشمل التبدلات بالمراحل المتأخرة نزع الميلانين مع تبدلات عصبونية بنقص الأكسجة أحيانا مع نزف ضمن المادة البيضاء أو الرمادية.

التدبير:

معظم المرضى يحتاجون لعلاج عرضي غالبا في وحدة العناية المشددة، وأغلبهم يكون لديهم استقرار هيموديناميكي، ولكن قد يحتاج بعضهم إلى دعم دوراني بالكاتيكول أمينات.

يجب تقييم الطرق الهوائية العلوية بشكل مستمر عند مرضى تبدل الوعي أو الاختلاج. عند إجراء تنبيب رغامي يفضل استخدام الإيتوميد و السكسونيل كولين بشرط عدم وجود ارتفاع البوتاسيوم، وكذلك فإن استخدام البروبوفول و الثيوبنتال يعد من الخيارات الجيدة باعتبار أن لهما تأثيرات مضادة للاختلاج، بينما المرخيات العضلية قد تقنع الاختلاج بشكل عابر. يجب التأكد بشكل روتيني من

عدم وجود نقص سكر الدم، وعند الحاجة لإصلاح نقص السكر يعطى بالإضافة للسكر (100) مغ ثيامين وخاصة عند الشك بوجود عوز فيتامين B1. كما يجب تقييم المرضى المحمومين وتقييم الاضطرابات الاستقلابية وخاصة نقص المغنيزيوم وتصحيحها بشكل عاجل. قد تحدث ذات رئة استنشاقية وهي اختلاط شائع لتبدل الوعي.

العلاج بمضادات الاختلاج المناسبة للحالة السريرية والتخطيطية يجب أن تعطى بشكل إسعافي. المرضى الذين لديهم فعالية اختلاجية مستمرة عند قبولهم في وحدة العناية المشددة يجب إعطاؤهم بينزوديازيبينات وريدية (كلونازيبام أو ديازيبام) يمكن أن تكرر ثلاث مرات عند الضرورة. وفي حال استمرار الاختلاجات يعطى المريض (فينوباربيتال 10-15 مغ/كغ، فينتوين 18 مغ/كغ)، أما في حال وجود حالة صرعية معقدة يحتاج المريض (الميدازولام، البروبوفول، الثيوبنتال) بجرعات معاكسة تزداد تدريجياً حتى توقف الاختلاج سريرياً. إذا أظهر تخطيط الدماغ الكهربائي EEG وجود حالة صرعية تحت سريرية (كهربائية) فعندئذ تعطى هذه الأدوية حتى إحداث (burst) suppression، ثم يستمر تسريبها وريدياً حتى 12 ساعة على الأقل.

إن السيطرة على ارتفاع الضغط الدموي في حال وجوده بشكل إسعافي يعتبر جزءاً هاماً من العلاج، الهدف ليس إعادة الضغط إلى مستواه الطبيعي ولكن الهدف إنقاص الضغط الشرياني الوسطي 20-25% خلال أول ساعتين ثم خفض الضغط دون 100/160 ملم ز خلال أول ست ساعات [31]. يوصى بعدم خفض السريع للضغط الدموي لأنه يفاقم تبدلات ضغط الإرواء الدماغي مما يعزز من حدوث الإقفار. تعتبر خافضات الضغط الوريدية ضرورية في تدبير هذه الحالة ومن الخيارات المناسبة: (لابيتالول، نيكارديبين، فينولدوبام). يعتبر أرابيديل من خيارات الخط الثاني في تدبير ارتفاع الضغط، وعادة يعطى بالمشاركة مع أحد خافضات الضغط الأخرى [31]

تصحيح العامل المسبب ل (PRES):

- 1- تدبير ارتفاع الضغط.
 - 2- إيقاف العلاج الكيميائي ومثبطات المناعة.
 - 3- إجراء عملية قيصرية.
 - 4- إجراء تحال دموي.
- وهذا الإصلاح العاجل للعامل المسبب له دور هام في انقاص خطر الإقفار والنزف الدماغي وبالتالي تفادي العقابيل العصبية الدائمة إن الدراسات الراجعة مؤخراً ساهمت في تطوير التشخيص وفهم الآلية المرضية و تدبير متلازمة (PRES). تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي (MRI) كان له دور هام في التشخيص ومراقبة سير المرض وتقييم فعالية العلاج.
- الإدراك الباكر والتدبير الجيد للسبب المستبطن يعد حجر الأساس في العلاج

الدراسة العملية

- أهداف البحث
- تصميم الدراسة
- مكان و زمان الدراسة
- مجموعة الدراسة
- حجم العينة المدروسة
- طريقة الدراسة
- نتائج الدراسة
- مناقشة نتائج الدراسة
- الخلاصة والتوصيات

أهداف البحث :

التعريف بهذه المتلازمة من خلال دراسة:

- 1- الوبائيات
- 2- السبببات
- 3- التظاهرات السريرية
- 4- وسائل التشخيص
- 5- التدبير

تصميم الدراسة:

دراسة راجعة على الحالات المشخصة خلال السنوات الخمسة الماضية.

مكان وزمان الدراسة :

في مشفى الاطفال الجامعي

من 2011/1/1 الى 2016/1/1

مجموعة الدراسة :

المرضى الذين شخّصوا في مشفانا بهذه المتلازمة خلال السنوات الخمسة الماضية

حجم العينة المدروسة:

بلغ عدد المشخصين لدينا خلال هذه المدة 39 حالة.

طريقة الدراسة :

العودة الى اصابير الحالات وملاً استبيان بالعناصر المذكورة ادناه ثم تحليل هذه النتائج:

الوبائيات: العمر والجنس

السبب المستبطن: ارتفاع الضغط, المعالجة الكيماوية, القصور الكلوي, الذئبة الحمامية الجهازية, اسباب اخرى

السريريّات: الصداع, اضطراب الرؤية, الاختلاجات, تدني الوعي, علامات توضع عصبي, الغثيان, الإقياء, اعراض أو علامات أخرى.

التشخيص:

موجودات الطبقي المحوري

موجودات المرنان

تطور الحالة

نتائج الدراسة

مناقشة نتائج الدراسة

الخلاصة و التوصيات

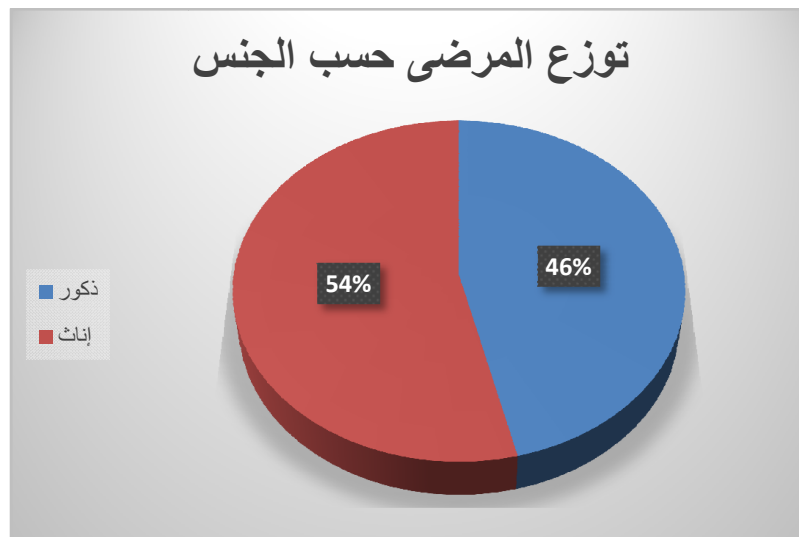
مقدمة:

تم جمع البيانات وتحليلها باستخدام البرنامج المختص لذلك وهو الحزمة الإحصائية للعلوم (SPSS) ومن ثم تم شرح البيانات وتوصيفها وتوضيحها باستخدام خيارات Frequencies و Descriptive على الشكل التالي:

تناولت الدراسة /39/ مريض كان توزعهم حسب جنسهم كما يلي:
18 ذكر بحيث كانت نسبتهم من العينة (46.2%) بالإضافة لـ 21 أنثى شكّلوا نسبة من العينة تقدر بـ (53.8%) والواضح هو نسبة الإناث الأكبر التي كانت في دراستنا.

جدول (1) توزع المرضى حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية (%)
ذكور	18	46.2
إناث	21	53.8
المجموع	39	100



مخطط (1).

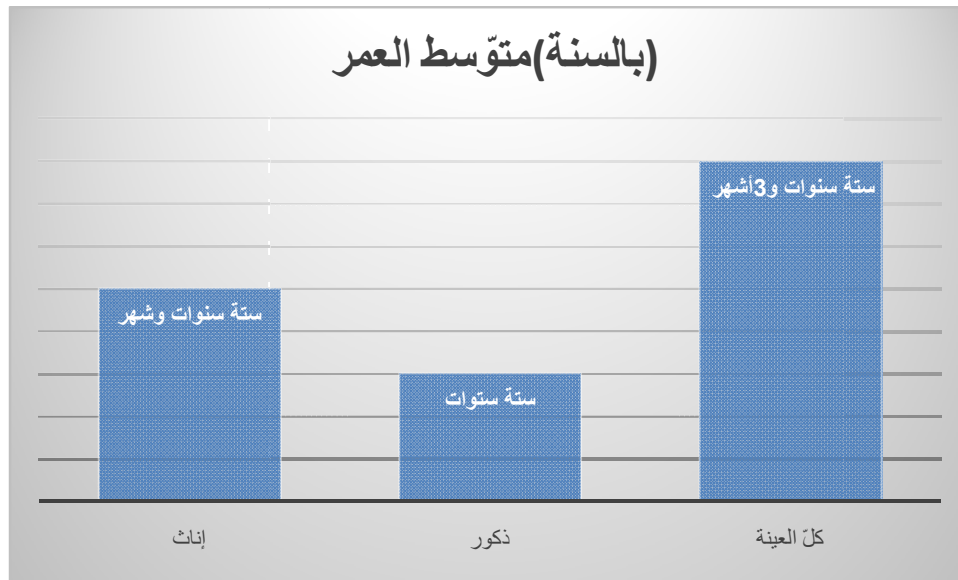
الجدول الآتي يوضح أعمار المرضى ضمن العينة وذلك في قسمين:

الأول: بالنسبة للعينة كاملة.

الثاني: بالنسبة للذكور والإناث كل منهم على حدى.

جدول (2) متوسط أعمار مرضى العينة.

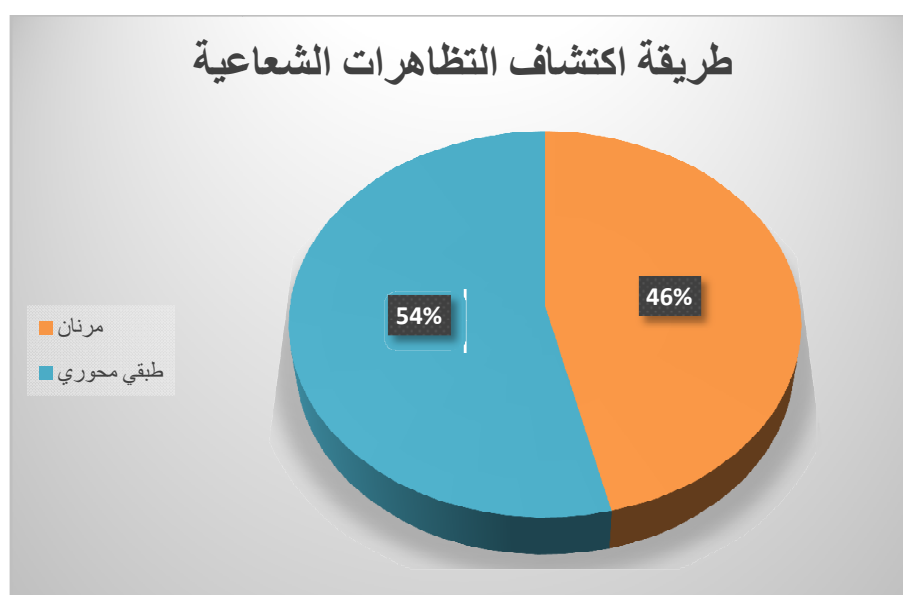
العمر	كل العينة	ذكور	إناث
المتوسط	6 سنين و 3 أشهر	6 سنين	6 سنين وشهر
الانحراف المعياري	3 سنين و 9 أشهر	3 سنين و 3 أشهر	4 سنين وشهرين
MIN	1 شهر	9 شهور	شهر واحد
MAX	11 سنة	10 سنوات	11 سنة



مخطط (2).

جدول (3) الطريقة المستخدمة لاكتشاف التظاهرات الشعاعية.

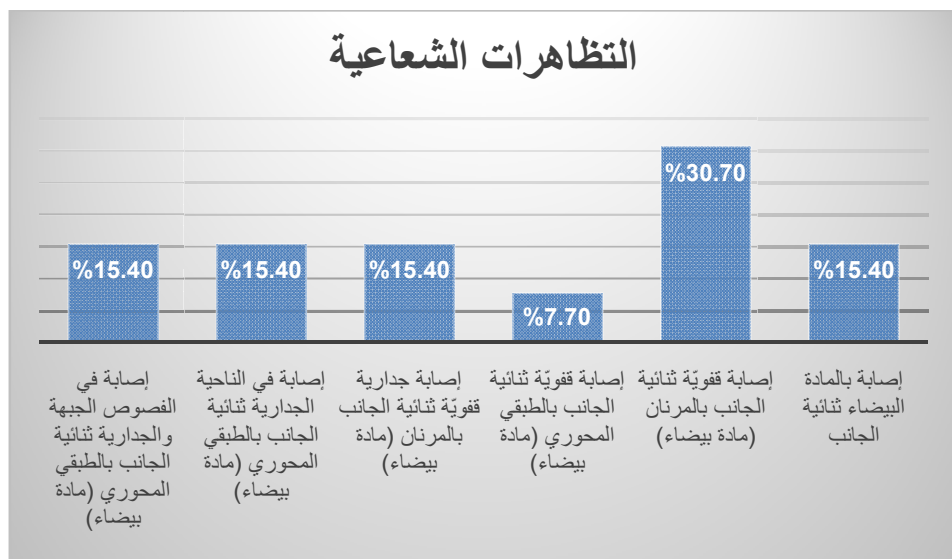
طريقة اكتشاف التظاهرات الشعاعية	العدد	النسبة المئوية (%)
مرنان	18	46.2
طبقي محوري	21	53.8
المجموع	39	100



مخطط (3).

جدول (4) التظاهرات الشعاعية لدى المرضى.

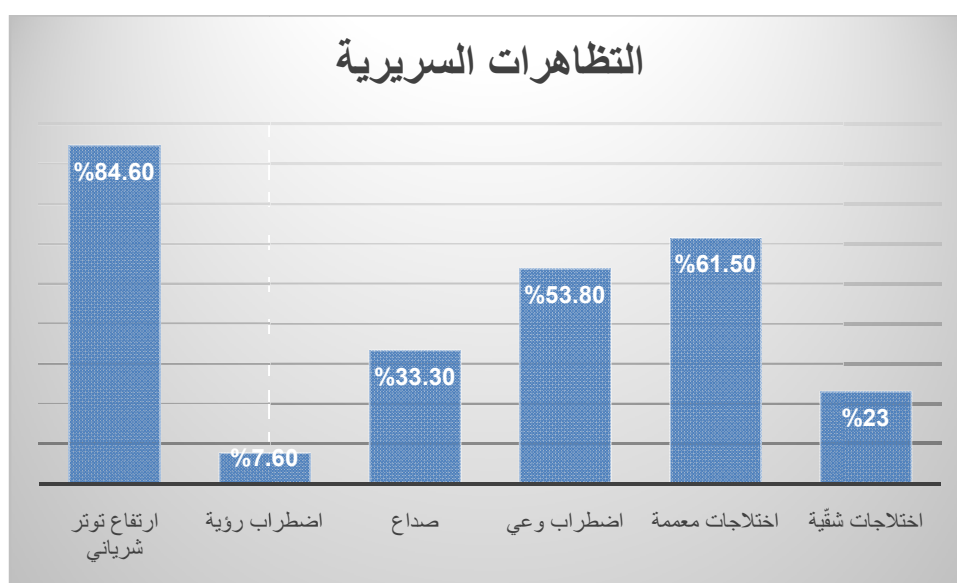
النسبة المئوية (%)	العدد	التظاهرات الشعاعية
15.4	6	طبيعية بالطبقي المحوري
15.4	6	وبإعادة التصوير بالطبقي بعد اسبوع إصابة بالمادة البيضاء قفوية ثنائية الجانب
30.7	12	إصابة قفوية ثنائية الجانب بالمرنان (مادة بيضاء)
7.7	3	إصابة قفوية ثنائية الجانب بالطبقي المحوري (مادة بيضاء)
15.4	6	إصابة جدارية قفوية ثنائية الجانب بالمرنان (مادة بيضاء)
15.4	6	إصابة في الناحية الجدارية ثنائية الجانب بالطبقي المحوري (مادة بيضاء)
15.4	6	إصابة في الفصوص الجبهة والجدارية ثنائية الجانب بالطبقي المحوري (مادة بيضاء)
100	39	المجموع



مخطط (4).

جدول (5) التظاهرات السريرية لدى المرضى.

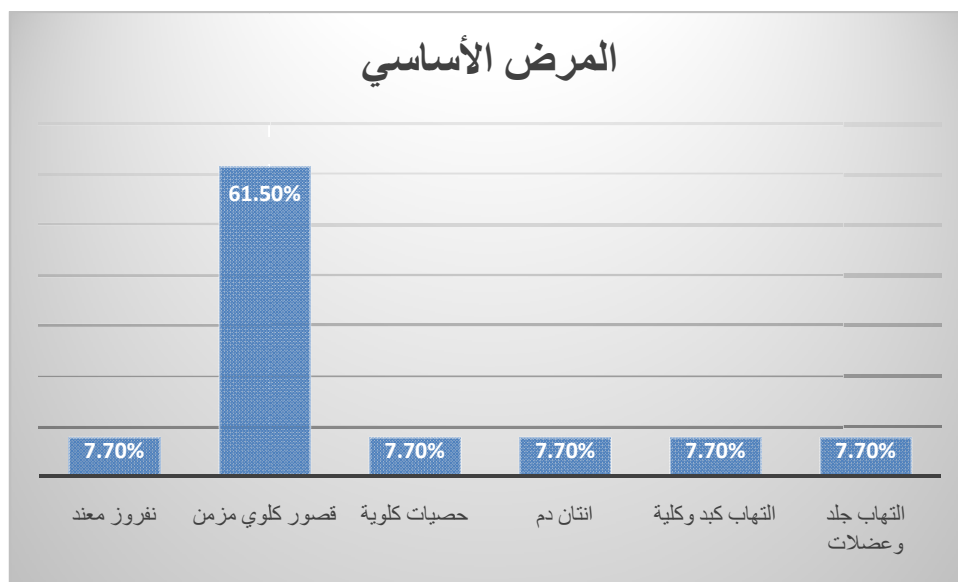
النسبة المئوية (%)	العدد	التظاهرات السريرية
23	9	اختلاجات شقّية
61.5	24	اختلاجات معممة
53.8	21	اضطراب وعي
33.3	12	صداع
7.6	3	اضطراب رؤية
84.6	33	ارتفاع الضغط الشرياني



مخطط (5).

جدول (6) المرض الأساسي لدى المرضى.

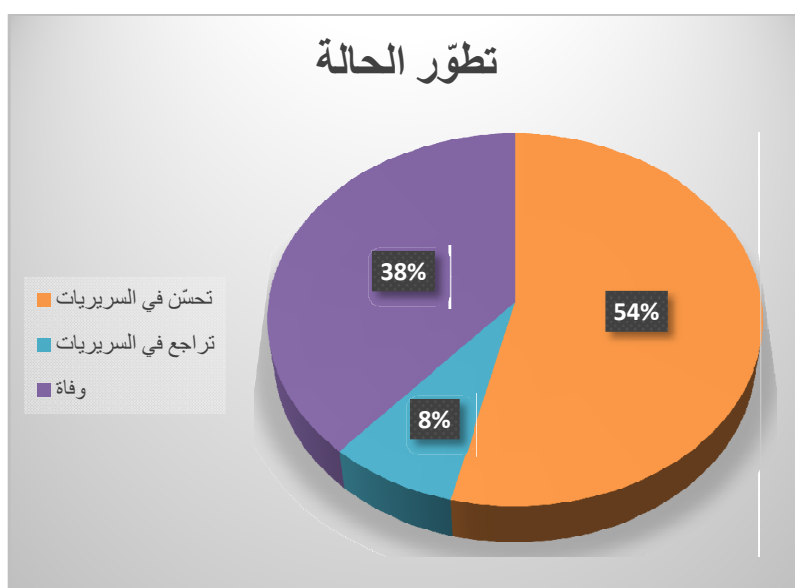
المرض الأساسي	العدد	النسبة المئوية (%)
نفروز معند	3	7.7
قصور كلوي مزمن	24	61.5
حصىات كلوية	3	7.7
انتان دم	3	7.7
التهاب كبد وكلية	3	7.7
التهاب جلد وعضلات	3	7.7
	2دوائي HTN1	
المجموع	39	100



مخطط (6).

جدول (7) تطّور حالة المريض.

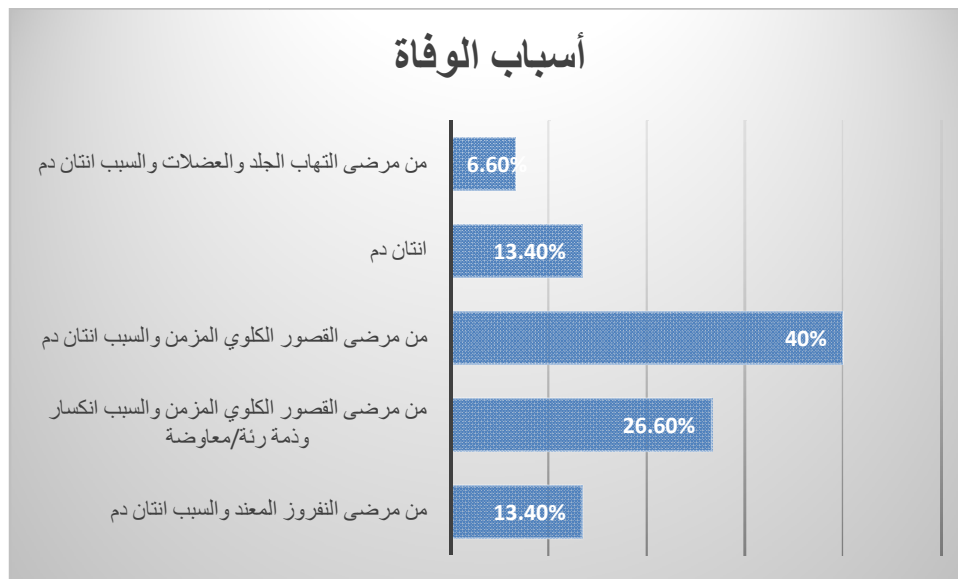
النسبة المئوية (%)	العدد	تطور الحالة
53.8	21	تحسّن في السريريات
7.7	3	تراجع في السريريات
38.5	15	وفاة



مخطط (7).

جدول (8) أسباب وفاة المرضى.

النسبة المئوية (%)	العدد	أسباب الوفاة
13.4	2	من مرضى النفروز المعند والسبب انتان دم
26.6	4	من مرضى القصور الكلوي المزمن والسبب انكسار معاوضة/وذمة رئة
40	6	من مرضى القصور الكلوي المزمن والسبب انتان دم
13.4	2	انتان دم
6.6	1	من مرضى التهاب الجلد والعضلات والسبب انتان دم
100	15	المجموع



مخطط (8).

مناقشة النتائج و المقارنة مع الدراسات العالمية:

- 1- من خلال دراستنا تبين أن نسبة إصابة الإناث كانت أكبر بشكل طفيف من نسبة إصابة الذكور. يبدو انه لا أهمية للجنس في الاصابة مع الحاجة لعينة دراسة أكبر لمعرفة تأثير جنس المريض بشكل أدق.
- 2- كان متوسط عمر الإصابة في دراستنا 6 سنوات وثلاثة أشهر والانحراف المعياري 3 سنوات و9 أشهر. وهذا من ناحية الاحصائية يعتبر انحراف معياري كبير بالنسبة لمتوسط 6 سنوات. وهذا يدل على امتداد الإصابة على مجال عمري واسع ولا يمكن القول بوجود شريحة عمرية محددة للإصابة.
- 3- تم استخدام تقنية الرنين المغناطيسي في دراستنا في (18) حالة بنسبة 46% واستخدمت تقنية الطبقي المحوري المحوسب في (21) حالة بنسبة 54%. ويعود ذلك لعدم توفر المرنان بشكل دائم.
- 4- كانت إصابة المادة البيضاء في دراستنا بنسبة 100% من الحالات.
- 5- كانت الإصابة ثنائية الجانب في دراستنا بكل الحالات بنسبة 100%.
- 6- التظاهرات الشعاعية كانت في دراستنا على الشكل التالي:
 - أ- الطبقي المحوري: تبين مايلي
 - 6 حالات كانت الصورة طبيعية وذلك في اليوم الأول للتظاهرات السريرية وبلغت النسبة 15,4%, ولكن بإعادة التصوير بنفس التقنية بعد اسبوع واحد من التظاهرات السريرية تبين وجود اصابة قفوية ثنائية الجانب في المادة البيضاء, وهذا يعكس أهمية اعادة التصوير لكشف الإصابة في حال استخدمنا الطبقي المحوري.
 - 3 حالات إصابة قفوية بنسبة 7,7%
 - 6 حالات إصابة جدارية بنسبة 15,4%
 - 6 حالات إصابة جبهية جدارية بنسبة 15,4%
 - ب- الرنين المغناطيسي: تبين مايلي
 - 12 حالة إصابة قفوية بنسبة 30,7%
 - 6 حالات إصابة جدارية قفوية بنسبة 15,4%
- 7- التظاهرات السريرية:
 - كان توزع التظاهرات السريرية
 - 9 حالات اختلاجات شقية بنسبة 23%
 - 24 حالة اختلاج معمم بنسبة 61%
 - 21 حالة اضطراب وعي بنسبة 53,8%
 - 12 حالة صداع بنسبة 33,3%
 - 3 حالة اضطراب رؤية بنسبة 7,6%
 - 33 حالة ارتفاع توتر شرياني بنسبة 84,6%

8- تطور الحالة:

حدث تحسن في الحالة السريرية عند 21 مريض بنسبة 53,8% وحدث تراجع بالسريريات عند 3 مرضى بنسبة 7,7% وحدثت وفاة عند 15 مريض بنسبة 38,5%.

9- أسباب الوفيات :

انكسار معاوضة ووذمة رئة عند 4 مرضى بنسبة 26,6% وانتان دم عند 11 مريض بنسبة 73,3% .

10- بالنسبة لمرضى الأورام الذين تذكر الدراسات العالمية أصابتهم بهذه المتلازمة فقد تعذر إشراكهم في دراستنا بسبب قلة توثيق الحالات واعتماد الارشفة على التشخيص الورمي فقط.

بالبحث عن دراسات مشابهة في الأدب الطبي وجدنا دراسة D.N.Gera في مركز أبحاث أمراض زراعة الكلية في أحمدأباد في الهند وهي دراسة راجعة لسنوات 2010-2012 , وقد شملت الدراسة 11 حالة تراوحت أعمارهم بين (3-15) سنة, توزعت الدراسة على الشكل التالي (8 ذكور , 3 إناث) وكل المرضى مصابين بأمراض كلوية

كانت النتائج على الشكل التالي :

التظاهرات السريرية

ارتفاع توتر شرياني	11 حالة	100%
فعالية اختلاجه	10 حالة	91%
صداع	8 حالة	72%
اضطراب وعي	5 حالة	45%
اضطراب رؤية	3 حالة	27%

التظاهرات الشعاعية :

أصابة جذرية قفوية بالمادة البيضاء مع امتداد الإصابة للمادة الرمادية في 9 حالات (81%) , إصابة جبهية صدغية 5 حالات (45%) , إصابة نوى قاعدية 2 حالة (18,1%) , إصابة المخيخ والبصلة حالة واحدة (9%) .

الخلاصة والتوصيات :

نستنتج من الدراسة السابقة أن التدبير الفوري و الجيد للمرض الأساسي يؤدي إلى تحسن جيد عند نصف المرضى المصابين بهذه المتلازمة ،كما يجب اتخاذ التدابير الوقائية اللازمة لمنع حدوث انتان دم لدى المرضى (من استخدام أدوات عقيمة ووضع المرضى المضعفين مناعيا في وحدة عزل خاصة والتعامل معهم بحذر شديد) كما يجب توفير تقنية الرنين المغناطيسي بشكل دائم لأن هنالك حالات تم تصويرها بتقنية الطبقي المحوري لم تبدي أي تبدلات مرضية على الصورة في اليوم الأول مما قد يؤخر تشخيص المتلازمة وبالتالي التأخر في تدبير الحالة وإمكانية حدوث أذية عصبية قد تكون دائمة.

1. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 1036 – 1042
2. Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 1043 – 1049
3. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al (1996) A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 334: 494 – 500
4. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al (1992) Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 159: 379 – 383
5. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al (1995) Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 165: 627 – 631
6. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL (2000) Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1199 – 1206
7. Lee VH, Wijidicks EF, Manno EM, Rabinstein AA (2008) Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 65: 205 – 210
8. Burnett MM, Hess CP, Roberts JP, Bass NM, Douglas VC, Josephson SA (2010) Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *ClinNeurolNeurosurg* 112: 886 – 889
9. Servillo G, Striano P, Striano S, et al (2003) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in critically ill obstetric patients. *Intensive Care Med* 29: 2323 – 2326
10. Kozak OS, Wijidicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA (2007) Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 69: 894 – 897
11. Bartynski WS, Boardman JF (2007) Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1320 – 1327
12. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J (2006) Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 2179 – 2190
13. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG (2002) Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 1038 – 1048
14. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al (2007) Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 189: 904 – 912
15. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG (2007) The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 130: 3091 – 3101
16. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D (2009) Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1371 – 1379
17. Belogolovkin V, Levine SR, Fields MC, Stone JL (2006) Postpartum eclampsia complicated by reversible cerebral herniation. *ObstetGynecol* 107: 442 – 445
18. Lamy C, Mas JL (2001) [Reversible posterior leukoencephalopathy. A new syndrome or a new name for an old syndrome?]. *Presse Med* 30: 915 – 920
19. Legriel S, Bruneel F, Spreux-Varoquaux O, et al (2008) Lysergic acid amide-induced posterior reversible encephalopathy syndrome with status epilepticus. *Neurocrit Care* 9: 247 – 252
20. Cole AJ (2004) Status epilepticus and perictal imaging. *Epilepsia* 45 (Suppl 4): 72 – 77
21. Thurnher MM, Post MJ, Rieger A, Kleibl-Popov C, Loewe C, Schindler E (2001) Initial and follow-up MR imaging findings in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy treated with highly active antiretroviral therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 977 – 984
22. O'Sullivan M (2008) Leukoaraiosis. *PractNeurol* 8: 26 – 38
23. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG (2009) Cadasil. *LancetNeurol* 8: 643 – 653
24. Gilman S (1998) Imaging the brain. First of two parts. *N Engl J Med* 338: 812 – 820
25. Sonnevile R, Klein IF, Wolff M (2010) Update on investigation and management of post-infectious encephalitis. *CurrOpinNeurol* 23: 300 – 304
26. Matthews PM, Tampieri D, Berkovic SF, et al (1991) Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology* 41: 1043 – 1046
27. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB (1999) CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 75 – 85
28. Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, et al (2006) Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 1459 – 1462
29. Stam J (2005) Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352: 1791 – 1798
30. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al (1997) Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart

- Association. *Stroke* 28: 1480 – 1497
31. Vaughan CJ, Delanty N (2000) Hypertensive emergencies. *Lancet* 356: 411 – 417
 32. Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempinski O, Unterberg A, Wahl M, Schurer L (1988) Media-tors of brain edema and secondary brain damage. *Crit Care Med* 16: 972 – 978
 33. Ferrara JL (2000) Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J Hematother Stem Cell Res* 9: 299 – 306
 34. Antin JH, Ferrara JL (1992) Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood* 80: 2964 – 2968
 35. Holler E, Kolb HJ, Moller A, et al (1990) Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. *Blood* 75: 1011 – 1016
 36. Schots R, Kaufman L, Van Riet I, et al (2003) Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia* 17: 1150 – 1156
 37. de Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, Van Berkel TJ, Breimer DD (1997) The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. *Pharmacol Rev* 49: 143 – 155
 38. Stanimirovic D, Satoh K (2000) Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. *Brain Pathol* 10: 113 – 126
 39. Narushima I, Kita T, Kubo K, et al (2003) Highly enhanced permeability of blood-brain barrier induced by repeated administration of endothelin-1 in dogs and rats. *Pharmacol Toxicol* 92: 21 – 26
 40. Wijdicks EF (2001) Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl* 7: 937 – 942
 41. Bartynski WS, Boardman JF (2008) Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 447 – 455
 42. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M (2005) Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 825 – 830
 43. Engelter ST, Petrella JR, Alberts MJ, Provenzale JM (1999) Assessment of cerebral microcirculation in a patient with hypertensive encephalopathy using MR perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol* 173: 1491 – 1493
 44. Wang X, Lo EH (2003) Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia. *MolNeurobiol* 28: 229 – 244
 45. Szabo C (2005) Mechanisms of cell necrosis. *Crit Care Med* 33 (12Suppl): S530 – 534
 46. Allport JR, Ding H, Collins T, Gerritsen ME, Luscinskas FW (1997) Endothelial-dependent mechanisms regulate leukocyte transmigration: a process involving the proteasome and disruption of the vascular endothelial-cadherin complex at endothelial cell-to-cell junctions. *J Exp Med* 186: 517 – 527
 47. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 924 – 930
 48. Kwon EJ, Kim SW, Kim KK, Seo HS, Kim do Y (2009) A case of gemcitabine and cisplatin associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Cancer Res Treat* 41: 53 – 55
 49. Nagata Y, Omuro Y, Shimoyama T, et al (2009) [A case of colon cancer with reversible posteriorleukoencephalopathy syndrome following 5-FU and oxaliplatin (FOLFOX regime)]. *Gan To Kagaku Ryoho* 36: 1163 – 1166
 50. Vieillot S, Pouessel D, de Champfleury NM, Becht C, Culine S (2007) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after carboplatin therapy. *Ann Oncol* 18: 608 – 609
 51. Saito B, Nakamaki T, Nakashima H, et al (2007) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after repeat intermediate-dose cytarabine chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 82: 304 – 306
 52. Dicuonzo F, Salvati A, Palma M, et al (2009) Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with methotrexate neurotoxicity: conventional magnetic resonance and diffusion-weighted imaging findings. *J Child Neurol* 24: 1013 – 1018
 53. HualdeOlascoaga J, MolinsCastiella T, Souto Hernandez S, et al (2008) [Reversible posteriorleukoencephalopathy: report of two cases after vincristine treatment]. *An Pediatr (Barc)* 68: 282 – 285
 54. Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR (2006) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol* 63: 1475 – 1478
 55. Cumurciuc R, Martinez-Almoyna L, Henry C, Husson H, de Broucker T (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome during sunitinib therapy. *Rev Neurol (Paris)* 164: 605 – 607
 56. Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI (2006) Reversible posteriorleukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43 – 9006. *J ClinOncol* 24: e48
 57. Kamar N, Kany M, Bories P, et al (2001) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in hepatitis C virus-positive long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: E29
 58. Karp BI, Yang JC, Khorsand M, Wood R, Merigan TC (1996) Multiple cerebral lesions complicating therapy with interleukin-2. *Neurology* 47: 417 – 424
 59. Zito JA, Lee CC, Johnson S, Singer A, Vacirca J (2010) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after rituximab. *Am J Emerg Med* 28: 537
 60. Zamvar V, Sugarman ID, Tawfik RF, Macmullen-Price J, Puntis JW (2009) Posterior reversible encephalopathy syndrome following infliximab infusion. *J PediatrGastroenterolNutr* 48: 102 – 105
 61. Belmouaz S, Desport E, Leroy F, et al (2008) Posterior reversible encephalopathy induced by intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant* 23: 417 – 419

62. Kastrup O, Diener HC (2008) TNF-antagonist etanercept induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Neurol* 255: 452 – 453
63. Greaves P, Oakervee H, Kon SS, Jones R, Farah N (2006) Posterior reversible encephalopathy syndrome following anti-lymphocyte globulin treatment for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 134: 251
64. Bodkin CL, Eidelman BH (2007) Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology* 68: 2039 – 2040
65. Huang YC, Tsai PL, Yeh JH, Chen WH (2008) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by blood transfusion: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 17: 258 – 262
66. Leniger T, Kastrup O, Diener HC (2000) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by granulocyte stimulating factor filgrastim. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 69: 280 – 281
67. Ridolfo AL, Resta F, Milazzo L, et al (2008) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in 2 HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 46:e19 – 22
68. Nagel S, Kohrmann M, Huttner HB, Storch-Hagenlocher B, Schwab S (2007) Linezolid-induced posterior reversible leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 64: 746 – 748
69. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P (1997) Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 49: 686 – 689
70. Moawad FJ, Hartzell JD, Biega TJ, Lettieri CJ (2006) Transient blindness due to posterior reversible encephalopathy syndrome following ephedra overdose. *South Med J* 99: 511 – 514
71. Furuta N, Fujita Y, Sekine A, Ikeda M, Okamoto K (2009) [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with carbamazepine-induced hypertension]. *Rinsho Shinkeigaku* 49: 191 – 193
72. Ortiz GA, Bianchi NA, Tiede MP, Bhatia RG (2009) Posterior reversible encephalopathy syndrome after intravenous caffeine for post-lumbar puncture headaches. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 586 – 587
73. Fabbian F, Pala M, Fallica E, et al (2010) Posterior reversible encephalopathy syndrome in an 87-year-old woman with *Escherichia coli* bloodstream infection. *Clin Exp Nephrol* 14: 176 – 179
74. Servillo G, Apicella E, Striano P (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in the parturient with preeclampsia after inadvertent dural puncture. *Int J Obstet Anesth* 17: 88 – 89
75. Baizabal-Carvallo JF, Barragan-Campos HM, Padilla-Aranda HJ, et al (2009) Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of acute lupus activity. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 359 – 363
76. Yong PF, Hamour SM, Burns A (2003) Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2660 – 2662
77. Stanzani L, Fusi L, Gomitoni A, Roncoroni M, Villa P, Grampa G (2008) A case of posterior reversible encephalopathy during polyarteritis nodosa vasculitis. *Neurol Sci* 29: 163 – 167
78. Nishio M, Yoshioka K, Yamagami K, et al (2008) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a possible manifestation of Wegener's granulomatosis-mediated endothelial injury. *Mod Rheumatol* 18: 309 – 314
79. Burrus TM, Mandrekar J, Wijedicks EF, Rabinstein AA (2010) Renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Neurol* 67: 831 – 834
80. Kamimura H, Hirose S, Tazaki K, Suzuki Y, Satou M (2007) [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with microscopic polyangiitis]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 96: 2532 – 2535
81. Fujita M, Komatsu K, Hatachi S, Yagita M (2008) Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol* 18: 623 – 629
82. Yildiz OK, Segmen H, Oztoprak I, Bolayir E, Topaktas S (2010) Posterior reversible encephalopathy and alexia without agraphia in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurol Sci* 31: 523 – 525
83. Zipper SG, Tischendorf M, Westphal K (2006) [Postoperative occurrence of reversible posterior encephalopathy in a patient with Crohn's disease]. *Anaesthesist* 55: 1064 – 1067
84. Fugate JE, Wijedicks EF, Kumar G, Rabinstein AA (2009) One Thing Leads to Another: GBS Complicated by PRES and Takotsubo Cardiomyopathy. *Neurocrit Care* 11: 395 – 397
85. Ma ES, Chiu EK, Fong GC, Li FK, Wong CL (2009) Burkitt lymphoma presenting as posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to hypercalcaemia. *Br J Haematol* 146: 584
86. Greenwood MJ, Dodds AJ, Garrick R, Rodriguez M (2003) Posterior leukoencephalopathy in association with the tumour lysis syndrome in acute lymphoblastic leukaemia—a case with clinicopathological correlation. *Leuk Lymphoma* 44: 719 – 721
87. Kang SY, Kang JH, Choi JC, Lee JS (2010) Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with acute intermittent porphyria. *J Neurol* 257: 663 – 664
88. Rodriguez-Uranga JJ, Franco-Macias E, Bernal Sanchez-Arjona M, Villalobos-Chavez F (2003) [Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, pheochromocytoma and von Hippel-Lindau disease]. *Rev Neurol* 37: 797 – 798
89. Lodish M, Patronas NJ, Stratakis CA (2010) Reversible posterior encephalopathy syndrome associated with micronodular adrenocortical disease and Cushing syndrome. *Eur J Pediatr* 169: 125 – 126
90. Narbone MC, Musolino R, Granata F, Mazzu I, Abbate M, Ferlazzo E (2006) PRES: posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neurol Sci* 27: 187 – 189
91. Schiff D, Lopes MB (2005) Neuropathological correlates of reversible posterior leukoencephalopathy. *Neurocrit Care* 2: 303 – 305

92. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al (2010) EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 17: 348 – 355
 93. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al (1999) British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 319: 630 – 635
 94. Varon J, Marik PE (2003) Clinical review: the management of hypertensive crises. *Crit Care* 7: 374 – 384
- Buch J (2010) Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *AdvTher* 27: 426 – 443