

سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر به دنبال پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پس از زایمان: گزارش موردی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۲۷ ویرایش: ۱۳۹۹/۰۲/۰۳ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۰۷ آنلاین: ۱۳۹۹/۱۱/۱۴

زمینه و هدف: سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر یک سندرم بالینی و رادیولوژیک است که در هر سنی ممکن است رخ دهد. پاتوژنز سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر نامشخص است اگرچه اختلالات فشارخون، بیماری‌های کلیوی و درمان‌های سرکوب کننده ایمنی از عوامل مهم مستعدکننده بروز آن می‌باشند. هدف از این گزارش، معرفی یک مورد آنسفالوپاتی برگشت پذیر به دنبال پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پس از زایمان می‌باشد.

معرفی بیمار: بیمار زن ۳۰ ساله حاملگی اول و ۳۳ هفته بود که در تیر ۱۳۹۶ به علت تشنج به بیمارستان قائم مشهد مراجعه کرده بود. پس از زایمان دچار چندین نوبت تشنج، کاهش شدید سطح هوشیاری و نارسایی کلیه شد که با تشخیص پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک تحت پلازما فرز قرار گرفت و با حال عمومی خوب مرخص شد. **نتیجه گیری:** در صورت شک به لوکوآنسفالوپاتی در بارداری، تشخیص زودرس و درمان عامل زمینه‌ای در کاهش مرگومیر و ناتوانی حایز اهمیت می‌باشد.

کلمات کلیدی: سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی، دوره پس‌زایمان، بارداری و پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک.

لیلا پورعلی^۱، عطیه وطنچی^{۱*}، نگار
رمضانپور^۱، صدیقه آیتی^۱، فرزانه
رمضانی^۲

۱- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- پزشک عمومی، مشهد، ایران.

* نویسنده مسئول: مشهد، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی مشهد، گروه زنان و مامایی.

تلفن: ۰۵۱۳-۸۴۱۲۴۷۷

E-mail: vatanchia@mums.ac.ir

مقدمه

در بروز این اختلال نقش داشته باشند.^۲ علائم بالینی این سندرم شامل سردرد، کاهش سطح هوشیاری، اختلال بینایی و تشنج می‌باشد.^۳ تشنج معمولاً اولین علامتی است که خود را نشان می‌دهد و غالباً به صورت تونیک کلونیک ژنرالیزه می‌باشد هرچند ممکن است به صورت فوکال شروع شده و بارها تکرار گردد.^۴ علائم بینایی به‌طور شایع رخ می‌دهد و شامل اورا (Visual aura)، همی آنویپا (Hemianopia)، توهم بینایی و حتی کوری می‌باشد.^۵ در بسیاری موارد فشارخون بالا وجود دارد و ممکن است حملات فشارخون بالا، ۲۴ ساعت یا بیشتر، پیش از بروز علائم عصبی رخ دهد.^۲

سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS) یک سندرم بالینی و رادیولوژیک است که در هر سنی ممکن است رخ دهد.^۱ این سندرم به‌طور شایعتر در زنان دیده می‌شود و اختلالات فشارخون، بیماری‌های کلیوی و درمان‌های سرکوب کننده ایمنی از عوامل مهم مستعدکننده بروز این سندرم می‌باشند.^۲ پاتوژنز این سندرم نامشخص است هر چند به نظر می‌رسد اختلال در سیستم تنظیم کننده خودکار جریان خون مغز و اختلال در عملکرد سلول‌های آندوتلیال عروق مغز



شکل ۱: تصویر نواحی افزایش سیگنال در کورتکس اکسیپیتال دو طرف در مجاورت میدلاین و فرونتوپرییتال چپ و پرییتال راست

انفارکت تحت حاد داده شد (شکل ۱). روز پس از سزارین به دلیل افت سطح هوشیاری و افت سچوریشن اکسیژن (Oxygen saturation) تحت انتوباسیون قرار گرفت. پس از عمل به علت پلاکت پایین در حد ۳۰,۰۰۰ و مشاهده شیستوسیت (Schistocytes) در حد ۵٪ در لام خون محیطی و تشنج‌های مکرر و افزایش کراتینین و آنزیم‌های کبدی، بیمار با تشخیص پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک تحت پلازما فرز روزانه قرار گرفت.

دو روز پس از سزارین با توجه به افزایش کراتینین (۴ mg/dl) همودیالیز شروع شد (روز در میان، هفت نوبت) و پس از آن سطح کراتینین کاهش یافت (حدود ۱۵ روز پس از شروع دیالیز کراتینین به حدود ۲ mg/dl رسید). شش روز پس از بستری به دلیل عدم افزایش کافی پلاکت‌های بیمار که در حد ۴۰,۰۰۰ باقیمانده بود با توجه به عدم پاسخ به پلازما فرز، پالس متیل پردنیزولون ۵۰۰ mgr تزریقی هر هشت ساعت به مدت سه روز تجویز شد که پس از آن افزایش روزانه سطح پلاکت مشاهده شد. پنج روز پس از بستری، آنزیم‌های کبدی بیمار به حد نرمال رسید و شش روز پس از شروع درمان با دوز بالای پردنیزولون، پلاکت به بالای ۱۰۰,۰۰۰ رسید (حدود ۱۰ روز پس از بستری). در روز نهم بستری با توجه به نمای High resolution computed tomography, (HRCT) Patchy consolidation دو طرفه و کانسالیدیشن در سگمان فوقانی و

تشخیص این سندرم از طریق تصویربرداری مغزی است که یافته‌های مشخصه آن شامل ادم قرینه در ماده سفید مغزی در نیم کره خلفی مخصوصا نواحی پریتوکسیپیتال (Parieto-occipital) می‌باشد.^۶ گرچه تعدادی از گزارشات موردی، این سندرم را یک وضعیت خوش‌خیم برگشت‌پذیر معرفی کرده‌اند، در یک مقاله مرگومیر و اختلالات نورولوژیک دائمی به دنبال این سندرم گزارش گردیده است.^{۷،۸} مرگومیر ممکن است به علت ادم شدید مغز، خونریزی مغزی و یا به علت بیماری زمینه‌ای رخ دهد.^۲

پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک (Thrombotic thrombocytopenic purpura) یک میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک است که با تشکیل لخته مملو از پلاکت در عروق کوچک مشخص می‌گردد و منجر به ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک میکرو آنژیوپاتیک و آسیب برخی ارگان‌ها می‌گردد، این بیماری یک اورژانس پزشکی محسوب می‌شود که در صورت عدم درمان مناسب می‌تواند کشنده باشد.^۹ در این گزارش، یک مورد آنسفالوپاتی برگشت‌پذیر به دنبال پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پس از زایمان معرفی می‌گردد.

معرفی بیمار

بیمار زن ۳۰ ساله پرایمی گراوید با سن بارداری ۳۳ هفته بود که در تیر ماه ۱۳۹۶ با شکایت تاری دید، سوزش سردل و سردرد به بیمارستان شهرستان مراجعه نموده بود. بیمار سابقه فشارخون بالا و یا تشنج پیش از بستری را ذکر نمی‌کرد. بیمار به دلیل فشار خون بالا در حد ۱۷۰/۱۰۰ mmHg بستری شد و تحت درمان با هیدرالازین (Hydralazine) قرار گرفت و با توجه به یک نوبت تشنج تونیک کلونیک ژنرالیزه در همان روز پس از شروع سولفات منیزوم به بیمارستان قائم شهر مشهد اعزام شد.

در همان روز پس از پایدار شدن شرایط بیمار به دلیل اکلامپسی دور از زایمان و بریچ بودن جنین تحت سزارین قرار گرفت که حاصل آن نوزاد پره ترم با وزن ۸۵۵ gr و آپگار ۷-۴ بود. بیمار پس از سزارین در واحد مراقبت‌های ویژه تحت مراقبت قرار گرفت که مجددا در همان روز عمل دچار تشنج‌های مکرر شد. به علت کاهش شدید بینایی و تشنج‌های مکرر، MRI (تصویربرداری با تشدید مغناطیسی) انجام شد که تشخیص ادم شدید مغز همراه با نواحی

بدون مشکل بینایی و مغزی با داروی ضد فشارخون و وارفارین مرخص شد. در پیگیری شش ماه پس از زایمان، حال عمومی بیمار کاملا خوب بود و هیچگونه عوارض عصبی را گزارش نمی کرد. رضایت آگاهانه از بیمار جهت ارایه شرایط بیماری و تصاویر مربوطه دریافت شده است.

بحث

مورد حاضر نشان داد حتی درجه های وسیع ایسکمی مغزی و کوما به دنبال تشنج های مکرر در پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پس از زایمان می تواند برگشت پذیر باشد. علائم بالینی نورولوژیک به دنبال پورپورای ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک شایع می باشند، سردرد و کاهش خفیف سطح هوشیاری (گیجی).^{۱۰} در یک مطالعه که بر روی بیماران مبتلا به TTP انجام شده بود، شیوع علائم نورولوژیک به صورت درد و کاهش خفیف سطح هوشیاری در ۲۷٪ بیماران و تشنج و کوما به ترتیب ۱۵٪ و ۸٪ موارد مشاهده شده بود.^{۱۱} در بیمار حاضر نیز سردرد، تشنج، کاهش سطح هوشیاری و کوما به عنوان علائم نورولوژیک برجسته رخ دادند. اختلالات بینایی به صورت همی آنوپیی، توهمات بینایی، اورا و کوری ممکن است رخ دهند.^{۱۱} در مورد حاضر، بیمار دچار کاهش شدید بینایی پیش از بروز کوما شده بود. پاتوژنز این اختلال

پوستروبال لوب تحتانی ریه چپ و پلورال افیوژن دو طرفه با تشخیص Acute respiratory distress syndrome, (ARDS) تحت درمان قرار گرفت (آمپول لازیکس (Lasix)، سفتریاکسون (Ceftriaxone)، کلیندامایسین (Clindamycin). MRI مجدد مغز در روز نهم پس از بستری، ادم مغزی وسیع در نواحی اکسی پیتال و تشخیص سندرم لوکوآنسفالوپاتی خلفی برگشت پذیر (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) را مطرح کرد.

۱۷ روز پس از زایمان وضعیت هوشیاری و اشباع اکسیژن تنفسی به حدی رسید که بیمار از دستگاه ونتیلاتور جدا شد و وضعیت بینایی کاملا نرمال شد و بیمار به بخش مامایی منتقل شد. در روز سوم پس از انتقال به بخش مامایی، بیمار دچار ادم ناگهانی روی پای چپ شد (پایین مچ پا). در سونوگرافی، ترومبوز وسیع اندام تحتانی چپ گزارش شد، لذا مجدداً به بخش مراقبت های ویژه منتقل شد و هپارین وریدی با دوز درمانی شروع شد. MRI مغز سه هفته پس از بستری، افزایش مختصر سیگنال در کورتکس و نواحی ساب کورتیکال اکسی پیتال چپ را گزارش کرد که نسبت به MRI پیشین بهبود قابل توجهی را نشان می داد (شکل ۲).

هفت روز پس از شروع هپارین وریدی و وارفارین با افزایش سطح (INR=2.5) International Normalized Ratio, (INR) (نسبت طبیعی شده بین المللی) و بهبود علائم بالینی بیمار به بخش مامایی منتقل شد. در نهایت ۳۵ روز پس از بستری با حال عمومی خوب



شکل ۲ ب: نواحی هایپر سیگنال در کورتکس و ساب کورتیکال اکسی پیتال چپ با گسترش به سیرکولیشن قدامی طرف چپ



شکل ۲ الف: نواحی هایپر سیگنال در کورتکس و ساب کورتیکال اکسی پیتال چپ

جدول ۱: مقایسه مطالعات مشابه

نویسندگان	سال انتشار	مجله	عنوان
Amirian و همکاران ^۹	۲۰۱۶	<i>Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and infertility</i>	خانم ۲۸ ساله در سن ۳۶ هفته بارداری با تشخیص اولیه HELLP سزارین شد و پس از عمل با توجه به افت پلاکت و تشخیص TTP، پلاسمافرز روزانه تا زمان رسیدن پلاکت به بالای ۱۰۰,۰۰۰ انجام شد.
Vafaeemaneh و همکاران ^{۱۳}	۲۰۱۳	<i>Qom Univ Med Sci J</i>	بیمار ۲۲ ساله با حاملگی اول و ترم که پس از زایمان دچار سندرم HELLP و DIC بود، همراه TTP تشخیص داده شد. لذا تحت درمان با پلاسمافرز قرار گرفت و پس از ۲۲ جلسه درمان، بهبود کامل یافت.
Keihani و همکاران ^{۱۵}	۲۰۰۰	<i>Tehran Univ Med J</i>	۲۸ بیمار مبتلا به ترومبوتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا تحت بررسی برای عوامل خطر، پیش آگهی و درمان قرار گرفتند. علائم عصبی، تب، همولیز با میکروآنژیوپاتی و ترومبوسیتوپنی در همه بیماران وجود داشت. علت زمینه‌ای خاصی در هیچ‌یک از بیماران پیدا نشد.

آن نواحی انفارکت تحت حاد نیز گزارش شده بود، در حالی که پس از سه هفته فقط ادم مختصر در نواحی اکسی‌پیتال یک طرف باقی مانده بود. در بیشتر مطالعات ذکر شده است که RPLS معمولاً خوش‌خیم است و پس از اصلاح عامل ایجاد کننده و کنترل فشارخون در طی دوره چند روزه تا چند هفته‌ای برگشت‌پذیر می‌باشد و بهبود رادیولوژیک معمولاً پس از بهبود بالینی نمایان می‌شود.^{۱۶} هرچند در یکی از بزرگترین سری گزارش‌های موردی حدود ۱/۴ بیماران فوت نمودند و بسیاری از نجات‌یافتگان دچار عوارض نورولوژیک پایدار شده بودند. علت اصلی مرگ، ادم وسیع مغز و خون‌ریزی مغزی بوده است.^{۱۶} مقایسه مطالعات مشابه در جدول ۱ آورده شده است. شاید دلیل تفاوت این نتایج نسبت به مطالعات پیشین، تشخیص و درمان سریعتر این اختلال و بهبود وضعیت مراقبت‌های ویژه در سال‌های اخیر باشد. در بیمار حاضر نیز علی‌رغم ادم شدید و وسیع مغزی و حتی مشاهده نواحی انفارکت مغزی، بیمار بدون هیچگونه عارضه عصبی پایدار بهبود یافت و در پیگیری شش ماه پس از زایمان، هیچگونه عارضه عصبی باقی نمانده بود. در شرایط مستعدکننده‌ای مانند فشارخون بالا در بارداری در صورت شک بالینی به لوکوانسفالوپاتی خلفی، تشخیص زودرس و درمان مناسب عامل زمینه‌ای در کاهش مرگ‌ومیر و ناتوانی حایز اهمیت می‌باشد.

نورولوژیک کاملاً شناخته شده نیست، دو فرضیه در این زمینه مطرح است. یک فرضیه این است که فشارخون بالاتر از حد فوقانی سیستم تنظیم‌کننده عروق مغزی می‌تواند سبب افزایش نفوذپذیری عروق مغزی و ادم وازوژنیک (Vasogenic edema) مغز شود.^{۱۱} علاوه بر این اختلال در عملکرد آندوتلیوم عروق می‌تواند منجر به انقباض عروقی، کاهش خون‌رسانی و ادم ایسکمیک مغز گردد.^{۱۳} در مورد حاضر به نظر می‌رسد اختلال عملکرد آندوتلیوم عروق هم به علت افزایش فشارخون و هم خودبارداری رخ داده باشد. در مطالعه دیگری ذکر شده است که آسیب حاد کلیه ممکن است در بیماران مبتلا به TTP که در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های ارجاعی بستری می‌باشند شایع باشد.^{۱۴} نارسایی کلیه ممکن است در جریان TTP رخ دهد ولی آنوری (Anuria) و نارسایی حاد کلیه نادر هستند.^{۱۰} در بیمار معرفی شده نیز نارسایی حاد کلیه رخ داد که با انجام دیالیز روز در میان پس از حدود سه هفته به‌طور کامل بهبود یافت. در بیماران TTP یافته‌های رادیولوژیک (CT اسکن و MRI) معمولاً طبیعی هستند ولی ممکن است تغییراتی منطبق بر RPLS در آن‌ها مشاهده شود. یافته‌های شایع رادیولوژیک شامل ادم قرنیه ماده سفید در نیم‌کره مغزی مخصوصاً نواحی پری‌تواکسی‌پیتال می‌باشد.^{۱۵} در مورد حاضر نیز در ابتدا ادم وسیع مغز در نواحی اکسی‌پیتال و فرونتوپرییتال به‌صورت دوطرفه وجود داشت. علاوه بر

References

1. Alehan F, Erol I, Agildere AM, Ozcay F, Baskin E, Cengiz N, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007;22(4):406-13.
2. Stott V, Hurrell M, Anderson T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005;35(2):83-90.
3. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA, editors. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clinic Proceedings; 2010: Elsevier.
4. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener H-C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol* 2012;259(7):1383-9.
5. Lysandropoulos AP, Rossetti AO. Postictal cortical visual impairment: A symptom of posterior reversible encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2010;17(2):276-7.
6. McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome: brainstem or basal ganglia involvement lacking cortical or subcortical cerebral edema. *Am J Roentgenol* 2013;201(3):631-8.
7. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(7):773-7.
8. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002;23(6):1038-48.
9. Amirian M, Ghomian N, AzadA, Maleki A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy and the outcomes of the next pregnancy: a case report. *Iran J Obstetr Gynecol infertility* 2016; 19 (32): 20-24.
10. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017;1(10):590-600.
11. Lysandropoulos AP, Rossetti AO. Postictal cortical visual impairment: A symptom of posterior reversible encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2010;17(2):276-7.
12. Feske SK, editor Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. Seminars in neurology; 2011: © Thieme Medical Publishers.
13. Vafaemanesh J, Parham M. A case report of successful treatment of hellp syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura by plasmapheresis. *Qom Univ Med Sci J* 2012;6(4):117-25.
14. Vesely SK, George JN, Lämmle B, Studt J-D, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102(1):60-8.
15. Keihani M, Shafaeian B, Ahmadi J, Atarchi Z. The report of 28 cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and the risk factors and prognosis in the treatment. *Tehran Univ Med J* 2000;58(4):72-8.
16. Stott V, Hurrell M, Anderson T. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005;35(2):83-90.

Posterior reversible Leukoencephalopathy following thrombotic thrombocytopenic purpura at postpartum period: *case report*

Leila Pourali M.D.¹
Atiyeh Vatanchi M.D.^{1*}
Negar Ramezanzpour M.D.¹
Sedigheh Ayati M.D.¹
Farzaneh Ramezani M.D.²

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2- General Practitioner, Mashhad, Iran.

* Corresponding author: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: +98-513-8412477
E-mail: vatanchia@mums.ac.ir

Abstract

Received: 15 Apr. 2020 Revised: 22 Apr. 2020 Accepted: 26 Jan. 2021 Available online: 2 Feb. 2021

Background: Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRLS) is a clinical and radiological syndrome of heterogeneous etiologies that are grouped because of the similar findings on neuroimaging studies which may occur at any age. The pathogenesis of RPLS remains unclear, but it appears to be related to disordered cerebral autoregulation and endothelial dysfunction. The syndrome is more commonly seen in women, RPLS has been described in several medical conditions, with hypertensive encephalopathy, eclampsia, and the use of cytotoxic and immunosuppressant drugs being the most common conditions. Prompt recognition and treatment are important in preventing the permanent damage that can occur in this otherwise typically reversible condition. The pathogenesis of RPLS remains unclear, but it appears to be related to disordered cerebral autoregulation and endothelial dysfunction. This report aimed to introduce a case of reversible posterior leukoencephalopathy following postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP).

Case presentation: The patient was a 30-year-old primigravid woman at 33 weeks of pregnancy who was referred to the Ghaem hospital, Mashhad University of Medical Sciences in Mashhad in July 2017 due to high blood pressure, blurred vision, headache and generalized tonic clonic seizure. She did not report in previous history of high blood pressure or seizure before pregnancy. With a diagnosis of eclampsia remote from delivery, she underwent a cesarean section. After delivery, generalized tonic clonic seizure repeated several times and a significant reduction in consciousness level happened. Renal failure also occurred, so she underwent daily plasmapheresis with a diagnosis of TTP. After 35 days, she was discharged with a good general condition.

Conclusion: In predisposing conditions, such as high blood pressure in pregnancy, in the case of clinical suspicion of posterior leukoencephalopathy, any attempt for early diagnosis and appropriate treatment are important factors in reducing the rate of morbidity and mortality.

Keywords: posterior leukoencephalopathy syndrome, postpartum period, pregnancy and thrombotic thrombocytopenic purpura.