

SINDROM POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME

Cut Diana Maya Theresa,* Alfansuri Kadri*

ABSTRACT

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a rare and reversible syndrome, with many etiologies and diagnosed based on clinical-radiological abnormalities. The main causes include hypertension, cytotoxic medication, preeclampsia or eclampsia, autoimmune, and systemic diseases. Clinical symptoms include acute neurologic symptoms such as visual disturbances, seizures, headache, vomiting, and vasogenic edema on imaging.

We report a case of 24-year old male with seizures and blurred vision since one day before. The patient also experienced headache since 1 week ago that worsened in 4 days. The patient had a history of drugs and alcohol since 8 years ago. Physical examination showed hypertension, impaired visual acuity, and papilledema. Laboratory examination showed increased ureum and creatinine levels. Brain CT scan showed large edema in the left and right occipital lobes. The patient was treated with antihypertensive, steroid, and anticonvulsants. The patient showed improved clinically after therapy.

The best management in PRES includes blood pressure control, correction of the underlying etiology, and anticonvulsants.

Keywords: *Acute, edema, hypertensive, reversible*

ABSTRAK

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) merupakan sindrom yang jarang dijumpai dan bersifat reversible dengan berbagai etiologi dan ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan radiologik. Penyebab utamanya yaitu hipertensi, medikasi sitotoksik, preeklamsi atau eklamsi, penyakit autoimun, dan penyakit sistemik. Gejala klinik yaitu gejala neurologik akut berupa gangguan visual, kejang, nyeri kepala, dan muntah yang disertai dengan gambaran imajing berupa edema vasogenik.

Dilaporkan seorang laki-laki berusia 24 tahun dengan keluhan kejang dan pandangan kabur sejak 1 hari. Terdapat nyeri kepala sejak 1 minggu dan memberat sejak 4 hari terakhir. Riwayat pemakaian narkoba dan alkohol dijumpai sejak 8 tahun yang lalu. Dari pemeriksaan fisik ditemui tekanan darah tinggi, gangguan visus, dan papil edema bilateral. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan ureum dan kreatinin yang meningkat. Gambaran CT scan kepala menunjukkan adanya edema luas di lobus oksipital kiri dan kanan. Penatalaksanaan terbaik yaitu mengontrol tekanan darah, mengatasi penyebabnya, dan pemberian antikonvulsan.

Kata kunci: *Akut, edema, hipertensi, reversible*

*Departemen Neurologi FK Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan.

Korespondensi: cut_dmaya@yahoo.com

PENDAHULUAN

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) merupakan kelainan klinik dan radiologi yang jarang ditemukan dan pertama kali di deskripsikan oleh Hinchey dkk pada tahun 1996. Sindrom ini mempunyai nama yang bervariasi, yaitu reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, reversible posterior cerebral edema syndrome, dan reversible occipital parietal encephalopathy syndrome. Namun istilah PRES yang dipakai secara luas saat ini.¹

PRES adalah sindrom klinis-radiologik dengan bermacam-macam etiologi. Gejala klinik yang khas adalah nyeri kepala, gangguan visual, kejang, gangguan kesadaran, dan gambaran radiologi berupa edema otak terutama di daerah posterior, dengan gejala klinik dan gambaran radiologi yang bersifat reversible.^{2,3}

PRES ini dapat disebabkan oleh beberapa etiologi yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak (SDO) biasanya di parietal dan oksipital, yaitu hipertensi (61 %), obat-obatan sitotoksik (19 %), preeklamsi atau eklamsi (6 %), penyakit autoimun, dan penyakit sistemik. Contoh obat-obatan adalah kokain, amfetamin, anti-depresan, bronkodilator, eritropoietin, midodrine, fludrokortison, triple H terapi, imunoglobulin intravena, serta obat-obatan neoplastik seperti *cyclosporine-A*, takrolimus, interferon, indinavir, cisplatin, cytarabine, atau gemcitabin. Penyakit autoimun dan penyakit sistemik meliputi lupus eritematosus sistemik, skleroderma, vaskulitis, sindrom hemolitik uremik, amiloid angiopati, sindrom tumor lisis, sindrom respons peradangan sistemik, sepsis, disfungsi organ multipel, gangguan elektrolit, hipokolesterolemia, sindrom Guillain Barre, cedera kepala, atau gagal ginjal. Penyebab utama dari PRES seperti krisis hipertensi, gagal ginjal, retensi cairan dan beberapa obat immunosupresif. Penyebab tersering yaitu hipertensi dengan peningkatan tekanan darah yang sangat cepat (>180/110 mmHg).⁴

Patofisiologi PRES sampai saat ini masih kontroversial. Terdapat dua hipotesis utama; gangguan autoregulasi serebral yang menyebabkan peningkatan *cerebral blood flow* (CBF) dan terjadinya disfungsi endotel disertai hipoperfusi serebral. Kedua hipotesis tersebut menjelaskan abnormalitas perfusi darah otak menyebabkan disfungsi SDO disertai edema vasogenik serebral. Hipotesis ketiga menyebutkan vasospasme disertai iskemia juga turut menyebabkan terjadinya PRES. Teori lain menyebutkan PRES sebagai akibat keadaan inflamasi sistemik sehingga menyebabkan disfungsi endotel. Teori ini didukung dengan adanya kasus PRES yang berhubungan dengan proses inflamasi sistemik seperti sepsis, eklamsi, transplantasi, dan penyakit autoimun.^{1,5,6}

Gejala klinis yang sering dijumpai adalah kejang (67-87 %) yang tipikal berupa kejang umum tonik-klonik, namun jarang sampai menjadi status epileptikus. Gejala lainnya seperti nyeri kepala (26-53 %), gangguan visual (20-39 %), dan gangguan status mental (28-92 %) biasanya mengalami perbaikan yang cukup progresif dalam waktu beberapa hari bila diberikan terapi sesegera mungkin. Gejala klinik dapat dijumpai dalam waktu beberapa hari sampai beberapa minggu. Biasanya dijumpai lebih dari satu kondisi yang menyertai kasus PRES, terutama hipertensi (70-80 %). Pada pasien dengan penyakit ginjal dan perbaikan gejala klinik yang progresif maka perlu dipertimbangkan suatu PRES.^{2,3,6,7}

Berat ringannya gejala klinis bervariasi. Gangguan visual dapat berupa pandangan kabur, hemianopsia homonim, atau bahkan *cortical blindness*. Pasien dapat mengalami mual dan muntah, serta agitasi atau bahkan hingga koma. Gejala klinik yang khas dari PRES adalah adanya peningkatan tekanan darah secara akut, yang akan membaik setelah diberikan terapi antihipertensi serta edema dalam waktu beberapa hari sampai beberapa minggu.^{2,6}

Diagnosis PRES ditegakkan berdasarkan gejala klinik dan gambaran khas radiologi. Pemeriksaan CT *scan* kepala mungkin lebih mudah untuk dilakukan pada saat pertama kali, namun sebaiknya menggunakan MRI sebagai imaging pertama ataupun kedua, karena merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis PRES.¹

Gambaran CT *scan* pada PRES berupa hipodense dan lesi bilateral pada hemisfer otak, terkadang dapat simetris atau unilateral. Gambaran tipikal adalah edema di substansi alba simetris di hemisfer serebral posterior, khususnya daerah parieto-oksipital, namun dapat pula pada daerah lainnya seperti frontal posterior, temporal, thalamus, serebelum, batang otak, atau ganglia basalis. Daerah parieto-oksipital merupakan daerah yang paling sering dijumpai (94 %), kemudian lobus frontal (77 %), temporal (64 %), dan serebelum (53 %). Pada CT *scan* dapat dijumpai gambaran normal atau nonspesifik atau hipodens pada distribusi topografi yang sesuai dengan PRES.^{1,3,4,6,7,8}

MRI pada fase akut menunjukkan gambaran iso atau hipointens pada T1 dan hiperintens pada T2-weighted dan pada sekuens *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR). Gambaran tipikal PRES pada MRI adalah gambaran abnormal di substansia albabilateral pada daerah vaskularisasi posterior kedua hemisfer, yaitu lobus oksipital dan parietal. Dapat pula tampak gambaran atipikal seperti perdarahan, asimetris, atau lesi pada lobus frontal.^{6,9}

Tabel 1. Kriteria Diagnostik dari PRES¹²

1. Adanya gejala neurologik seperti epilepsi, kelemahan ekstremitas, atau perubahan status mental
2. Adanya faktor resiko PRES seperti terapi siklosporin, eklamsi atau riwayat hipertensi (tekanan darah diastolik >100 mmHg)
3. Tidak dijumpai penyebab ensefalopati lainnya
4. <i>Reversible</i> , perbaikan komplit gejala dan tanda klinik serta imajing setelah terapi

Penegakan diagnosis PRES masih sulit. Pada situasi tersebut, bila dijumpai perbaikan gejala klinik dan perbaikan abnormalitas radiologik setelah pemberian terapi yang sesuai, maka kondisi tersebut dapat membantu penegakan diagnosis PRES (Tabel 1).¹

Sampai saat ini belum ada uji klinis yang mengevaluasi manajemen PRES. Tatalaksananya harus sesegera mungkin untuk mencegah kerusakan otak yang permanen. Manajemen PRES meliputi mengontrol tekanan darah, menghentikan atau mengurangi dosis obat-obatan yang menjadi penyebab PRES, serta antikonvulsan jika disertai gejala kejang.^{6,10}

Penanganan hipertensi emergensi merupakan bagian yang penting. Tujuannya bukanlah untuk menormalkan tekanan darah, namun untuk menurunkan *mean arterial pressure* (MAP) sebesar 20-25 % dalam 2 jam pertama dan menurunkan tekanan darah hingga di bawah 160/100 mmHg dalam 6 jam pertama. Jika perlu dapat diberikan antihipertensi intravena, seperti labetalol, nikardipin atau fenoldopam. Urapidil dapat dipertimbangkan sebagai pilihan kedua, yang dikombinasikan dengan agen lainnya.¹

Pemberian kortikosteroid secara teori dapat mengurangi edema vasogenik yang terjadi pada PRES, meskipun sampai saat ini pemakaiannya masih dipertimbangkan. Pada beberapa kasus dilaporkan pemberian prednison dengan dosis 1-1,5 mg/kg/hari selama 3 hari dan metilprednisolon 1 g/hari selama 3 hari.^{3,6}

Pasien dengan aktivitas kejang yang persisten, dapat diberikan benzodiazepin intravena (klonazepam 1mg atau diazepam 10 mg), dosis dapat di ulang sebanyak 3 kali jika perlu. Jika masih kejang, dapat diberikan antikonvulsan intravena seperti fenobarbital 10-15 mg/kg atau fenitoin 18 mg/kg. Pasien dengan status epileptikus diberikan midazolam, propofol, atau thiopental.¹

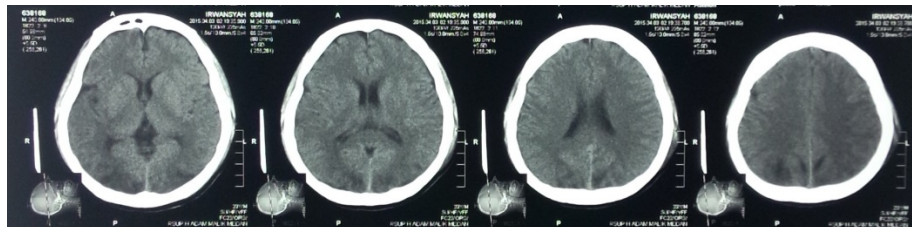
Evaluasi histopatologi dari PRES jarang dijumpai. Biopsi atau autopsi pada saat toksisitas akut dapat ditemukan edema vasogenik, sesuai dengan gambaran pada MRI sekuens *diffuse weight imaging* (DWI). Sering juga disertai astrosit reaktif, makrofag yang tersebar dan limfosit meskipun tanpa disertai inflamasi, iskemia atau kerusakan neuron. Dari pemeriksaan autopsi pada kasus lanjut terdapat demielinasi dan mielin yang pucat pada daerah yang iskemik, dengan kerusakan neuron anoksik, nekrosis laminar, atau perdarahan lanjut pada substansia albadan korteks.¹¹

Kasus PRES memiliki prognosis yang baik dan *reversible* setelah diatasi faktor penyebabnya dan mengontrol tekanan darah, pada sebagian kasus dapat dijumpai perbaikan dalam 1-2 minggu sebesar 35-100 % pasien, dengan rekurensi 6 %. Tidak terdapat hubungan antara berat ringannya hipertensi dengan prognosis PRES.^{1,12,13}

KASUS

Seorang laki-laki usia 24 tahun masuk ke RS H.Adam Malik, Medan karena kejang sejak 1 hari sebelumnya. Kejang pada seluruh tubuh, kaku kemudian menyentak, tidak sadar. Sebelum dan sesudah kejang pasien sadar. Durasi kejang ± 2 menit, frekuensi 4 kali dalam satu hari itu. Terdapat nyeri kepala sejak 1 minggu yang memberat dalam 4 hari terakhir. Nyeri terasa berdenyut diseluruh kepala, sepanjang hari, bertambah berat saat bersin dan mengedan, dan tidak berkurang dengan obat anti nyeri. Pasien juga mengeluhkan pandangan kabur sejak 1 hari. Terdapat mual tanpa muntah atau demam. Terdapat riwayat pemakaian narkoba (golongan amfetamin) dan alkohol sejak ± 8 tahun yang lalu. Tidak ada penyakit lain sebelumnya.

Dari pemeriksaan fisik didapati kesadaran compos mentis dengan tekanan darah 220/120 mmHg, denyut nadi 100 kali/menit, frekuensi napas 20 kali/menit, dan suhu afebris. Pada pemeriksaan neurologis ditemukan kejang, sakit kepala, gangguan visual yaitu 2/60 pada ODS, serta papil edema bilateral. Hasil laboratorium didapatkan kadar Hb 4,30 g/dl, ureum 115,20 mg/dL, kreatinin 5,77 mg/dL. CT scan kepala menunjukkan edema luas di lobus oksipital kiri dan kanan (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran CT scan Kepala Pasien

Pasien ini didiagnosis banding dengan *low grade astrocitoma* (LGA) dan *cerebrovascular accidents* (CVA). LGA merupakan tumor otak yang sering dijumpai pada laki-laki dewasa usia 30-40 tahun, terutama usia 20-45 tahun (60 %). Kejang merupakan gejala utama yang dijumpai dari LGA (72-89 %). Secara radiologis LGA memiliki karakter yang hampir sama dengan PRES, namun lokasi predileksinya berbeda. LGA terutama pada lobus frontal dan temporal. Pada CT scan, LGA berupa gambaran lesi hipodens heterogen dan lesi yang menyangat dan tidak menyangat, disertai efek massa disekitar ventrikel. Pada MRI T1-weighted dijumpai lesi hipointens dan hiperintens pada T2-weighted. Lesi hiperintens biasanya homogen.^{11,14}

Pasien juga didiagnosis banding sebagai CVA karena adanya peningkatan tekanan dan kadar ureum kreatinin. Namun CVA sering dijumpai pada usia >50 tahun (62 %), sedangkan pasien ini berusia 23 tahun. CVA memiliki daerah predileksi vaskular pada arteri serebri media (77 %), posterior (11,49 %), anterior (6,8 %), dan unilateral. Kasus ini terjadi pada daerah serebral posterior dan bilateral. Untuk membedakannya dengan PRES dibantu dengan teknik MRI sekuens *diffusion weighted imaging* (DWI) dan *apparent diffusion coefficient* (ADC),^{8,15} namun tidak dilakukan pada pasien ini.

Pada pasien ini tidak dijumpai penyebab ensefalopati lainnya, hasil pemeriksaan laboratorium hanya kadar ureum kreatinin yang meningkat dan hemoglobin rendah. Penyebab yang mendasari PRES pada pasien, yaitu peningkatan tekanan darah yang sangat cepat dan gagal ginjal.

Setelah pasien dirawat dan mendapat terapi dalam 4 hari pertama didapatkan perbaikan gejala klinik serta perbaikan dari visus ODS yaitu dari 2/60 menjadi 4/60. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, pemeriksaan laboratorium, CT scan

kepala dan perbaikan gejala dan tanda klinik maka pasien di diagnosis akhir dengan PRES.

PEMBAHASAN

Kasus ini di diagnosis dengan PRES oleh karena dari anamnesis dijumpai gejala neurologik akut yaitu kejang, pandangan kabur, nyeri kepala disertai dengan riwayat pemakaian narkoba dan alkohol. Dari pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 220/120 mmHg. Pada pemeriksaan neurologis ditemukan kejang, sakit kepala, visus yaitu 2/60 pada ODS, serta papil edema bilateral. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan nilai ureum 115,20 mg/dl dan kreatinin 5,77 mg/dl. Pemeriksaan CT scan kepala tanpa kontras didapatkan edema luas di lobus oksipital kiri dan kanan. Setelah mendapat terapi pasien mengalami perbaikan dari gejala dan tanda klinik.

Manajemen PRES meliputi mengontrol tekanan darah, menghentikan atau mengurangi dosis dari medikasi yang menjadi penyebab PRES, serta antikonvulsan pada pasien PRES yang disertai gejala kejang. Pasien dengan aktifitas kejang yang persisten, dapat diberikan benzodiazepin intravena (klonazepam 1 mg atau diazepam 10 mg), dosis dapat diulang sebanyak 3 kali jika perlu. Apabila kejang masih dijumpai setelah diberikan benzodiazepin intravena, maka diberikan antikonvulsan intravena seperti fenobarbital 10-15 mg/kg, fenitoin 18 mg/kg.^{1,6,10}

Penanganan pada hipertensi emergensi merupakan bagian yang penting dalam manajemen simptomatik PRES. Tujuan penanganan hipertensi emergensi bukanlah untuk menormalkan tekanan darah, namun untuk menurunkan *mean arterial pressure* (MAP) sebesar 20-25 % dalam 2 jam pertama dan menurunkan tekanan darah hingga dibawah 160/100 mmHg dalam 6 jam pertama. Jika perlu dapat diberikan antihipertensi intavena, seperti labetalol, nikardipin, atau fenoldopam. Urapidil dapat dipertimbangkan sebagai pilihan kedua, yang dikombinasikan dengan agen lainnya.¹

Pemberian kortikosteroid secara teori dapat mengurangi edema vasogenik yang terjadi pada PRES, meskipun sampai saat ini pemakaiannya masih dipertimbangkan. Pada beberapa kasus PRES, dilaporkan pemberian prednison dengan dosis 1-1,5 mg/kg/hari selama 3 hari dan metilprednisolon 1 g/hari selama 3 hari.^{3,6}

Pasien mendapat terapi steroid karena pada pasien dijumpai tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial berupa kejang, nyeri kepala, papiledema, dan dari CT scan kepala dijumpai edema luas pada lobus oksipital bilateral. Antihipertensi diberikan karena didapatkan tekanan darah 220/120 mmHg, tanpa riwayat obat antihipertensi sebelumnya. Fenitoin diberikan karena adanya riwayat kejang berulang dalam 1 hari terakhir dengan frekuensi 4 kali dalam sehari. Setelah pasien mendapat terapi, terdapat perbaikan gejala klinis dan perbaikan visus. Perbaikan visus dijumpai dalam 2 hari setelah terapi yaitu dari 2/60 menjadi 4/60 ODS. Kemudian dalam 3 hari setelah terapi menjadi 5/60 dan 4 hari setelah terapi menjadi 6/60. Perbaikan juga dijumpai pada nyeri kepala, 2 hari setelah terapi terjadi perbaikan VAS yaitu dari 8 menjadi 6. Dalam 3 hari pascaterapi VAS menjadi 4, 4 hari kemudian VAS=3.

Kasus PRES memiliki prognosis yang baik dan *reversible* setelah diatasi faktor penyebabnya dan mengontrol tekanan darah, seperti pada pasien ini. Pasien direncanakan untuk CT scan ulang untuk menilai perbaikan gambaran imajing, namun belum dilakukan karena pasien pulang paksa.

KESIMPULAN

PRES adalah sindrom klinis-radiologis dengan bermacam-macam etiologi. Kriteria diagnostik adalah adanya gejala neurologis dan faktor risiko PRES tanpa penyebab

ensefalopati lainnya, serta menunjukkan perbaikan gejala klinis dan gambaran imajinyang *reversible* pascaterapi. Manajemen PRES meliputi mengontrol tekanan darah, menghentikan/mengurangi dosis obat-obatan yang menjadi penyebab PRES, serta antikonvulsan pada pasien PRES dengan kejang, yang akan memberikan prognosis yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Legriel S, Pico F, Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Dalam: Vincent JL, editor. Annual update in intensive care and emergency medicine. Edisi ke-26. Gewerbestrasse:Springer; 2011.hlm. 631-53.
2. van Beers EJ, Stam J, van den Bergh WM. Licorice consumption as a cause of posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. Crit Care. 2011;15(1)(R 64):1-5.
3. Gomez J, Jhonston EJ, Zevallos F. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus/systemic sclerosis overlap syndrome. Case Report in Rheumatology. 2014; 2014: 1-4
4. Hedna VS, Stead LG, Bidari S, Patel A, Gottipati A, Favilla CG, dkk. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and CT perfusion changes. Int J Emerg Med. 2012;5(12):1-5.
5. Ehtisham S, Hashmi HA. Posterior reversible encephalopathy syndrome. J College and Surgeons Pakistan. 2012;22(6):398-400.
6. Hobson EV, Craven I, Blank SC. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a truly treatable neurologic illness. Peritoneal Dialysis International. 2012;32(6):590-4.
7. Riaz N, Behnia MM, Catalano PW, Davis J. A patient with moderate post-operative hypertension presenting with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. TANAFFOS-J RespDis, Thoracic Surg, Intensive Care and Tuberculosis. 2013; 12(3):58-61.
8. Lam JYC, Hsien MC. Posterior reversible encephalopathy syndrome and anti angiogenic therapy. Proceeding Singapore Healthcare. 2014;23(3):241-5.
9. Romem A, Galante O, Shelef I, Almog Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome complicating septic shock. Isr Med Assoc J. 2011;13(12):776-8.
10. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. Int Med J. 2005;35:83-90.
11. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Fundamental imaging and clinical features . AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 1036-1042
12. Pereira PR, Pinho J, Rodriguez M, Rocha J, Sousa F, Amorim J, dkk. Clinical, imagiological, and etiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(1):36-40.
13. Ergun T, Lakadamyali H, Yilmaz A. Recurrentposterior reversible encephalopathy syndrome in a hypertensive patient with end-stage renal disease. Diagn Interv Radiol. 2008;14(4):182-5.
14. Grier JT, Batchelor T. Low grade glioma in adults. The Oncologist. 2006; 11: 681-693
15. Naik M, Rauniyar RK, Sharma UK, Dwivedi S, Karki DB, Samuel JR. Clinico-radiological profile of stroke in eastern Nepal: A computed tomography study. Kathmandu University Med J. 2006; 4(2): 161-166