

Tom Cvetkovič¹, Nuška Pečarič Meglič²

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije in COVID-19

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and COVID-19

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, možganska avtoregulacija, boleznj osrednjega živčevja, radiološki vzorci, COVID-19

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) je bil prvič opisan že leta 1996 in se klinično najpogosteje kaže kot glavobol, motnje vida, slabost in bruhanje, motnje zavesti in epileptični napadi. Patofiziološki mehanizem še ni docela pojasnjen, najpogosteje se omenjata nenaden dvig arterijskega tlaka in okvara endotelija, kar privede do hiperperfuzije in vazogenega edema možganov, ki pa se po odstranitvi sprožilnih dejavnikov večinoma povsem resorbira. V diagnostiki PRES je zlati standard MRI, pri kateri najpogosteje vidimo vazogeni edem v subkortikalni in globoki beli možganovini obojestransko parietookcipitalno. Med glavne radiološke vzorce spadajo primarni parietookcipitalni vzorec, holohemisferični vzorec mejnih povirij in vzorec zgornjega frontalnega sulkusa. Neredko se spremembe pojavljajo na atipičnih mestih, npr. v možganski skorji, bazalnih ganglijah ali malih možganih. Zdravljenje je vzročno, prognoza pa večinoma dobra. Simptomatika okvare živčevja se pri okužbi s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 pojavlja pogosto, encefalopatija je znan zaplet okužbe. Opisanih je več primerov bolnikov s koronavirusno boleznijo 2019, ki so razvili sliko PRES. Predvideva se, da so vzrok za to podobni patofiziološki mehanizmi nastanka obeh entitet.

ABSTRACT

KEY WORDS: posterior reversible encephalopathy syndrome, cerebral autoregulation, diseases of the central neural system, radiological patterns, COVID-19

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) was first described in 1996. It is clinically manifested as a headache, visual disturbance, emesis, altered consciousness, and epileptic seizures. Pathophysiology is not yet fully understood. Sudden hypertension and endothelial dysfunction are commonly mentioned, they lead to hyperperfusion and vasogenic brain edema, which is usually reversible after the removal of the potential causes. MRI is the gold standard in the diagnostics of PRES, which is usually presented as a bilateral vasogenic edema in the subcortical and deep white matter of the

¹ Tom Cvetkovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; tom.cvetkovic@gmail.com

² Nuška Pečarič Meglič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

parietal and occipital brain parenchyma. Main radiological recognition patterns include the holo-hemispheric watershed pattern, superior frontal sulcus pattern, and parietal-occipital pattern. In some cases, we can see changes in atypical locations, such as the cerebral cortex, basal ganglia, and the cerebellum. Treatment is etiologic, the prognosis is usually good. Neurological symptoms are a common presentation of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, encephalopathy is known to be a complication of the infection. There are various cases when patients have developed PRES after contracting coronavirus disease 2019. Similar pathophysiological mechanisms of both entities are thought to be the cause for that.

UVOD

Sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) je klinično-radiološki sindrom, ki so ga prvič opisali Hinchey in sodelavci leta 1996 (1). Pri 15 bolnikih so takrat opisovali glavobol, spremenjeno zavest, epileptične napade in motnje vida skupaj z značilno sliko sprememb v posteriorni beli možganovini na slikovnih preiskavah. Od takrat je bil sindrom večkrat opisan v literaturi, ne vselej z izvornim poimenovanjem, saj ne prizadene vedno le bele možganovine posteriornih področij, zajeti so lahko tudi anteriorna področja in možganska skorja. Opisani so tudi primeri ireverzibilnih okvar. Ime, ki se pojavlja največkrat, je PRES. Kratica spominja na krvni tlak (angl. *pressure*), ki naj bi bil eden izmed najpomembnejših sprožilcev sindroma (1, 2). Incidenca PRES ni znana, opisan je bil pri obeh spolih in v različnih starostnih skupinah (3–5). Patofiziologija tega sindroma še vedno ni docela pojasnjena (6, 7). V literaturi najdemo več opisov pojava PRES pri bolnikih z okužbo s koronavirusom hudega akutnega respiratornega sindroma 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2). Zaradi nekaterih podobnih patofizioloških mehanizmov nastanka obeh kliničnih entitet se pojavljajo vprašanja o povezavi med boleznima.

PATOFIZIOLOGIJA SINDROMA POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE

Obstaja več teorij o patofiziologiji nastanka PRES. Najpogosteje se kot mehanizem omenja nenaden dvig arterijskega tlaka, ki presega zgornjo mejo možganske avtoregulacije (8). Slednja s prilagajanjem upora predkapilarnih arteriol na fiziološke spremembe v telesu skrbi za vzdrževanje pretoka krvi v možganih in lahko učinkovito deluje v območju srednjega arterijskega tlaka 60–150 mmHg. Če se sistemski krvni tlak poviša nad to mejo, so se kontrahirane arteriole prisiljene dilatirati. Posledično pride do hiperperfuzije, okvare krvno-možganske pregrade in prehoda vode in beljakovin v intersticij, kar privede do vazogenega edema (1, 3, 7, 9, 10). Spremembe najdemo predvsem v posteriornem obtoku zaradi relativno manjšega simpatičnega oživčenja in s tem manjših možnosti avtoregulacije. S tem si lahko pojasnimo tudi obratno sorazmerje med simpatičnim oživčenjem in obsegom hiperperfuzije med anteriornim in posteriornim delom možganovine (10). K okvari krvno-možganske pregrade vodi več dejavnikov: višina povprečnega krvnega tlaka, spremenljivost krvnega tlaka in hitrost spremembe oz. dviga tlaka. Ta teorija ne pojasni, zakaj je krvni tlak le malo povišan ali celo normalen v do 30 % primerov in zakaj krvni tlak

pri pojavu sindroma pogosto ne doseže zgornje meje možganske avtoregulacije (11). Obenem so nekatere raziskave pokazale manjšo količino vazogenega edema pri bolnikih z močno povišanim krvnim tlakom v primerjavi z bolniki z normalnim krvnim tlakom (12).

Kot druga možna teorija se omenja nepravilno delovanje endotelija zaradi toksinov in vnetnih dejavnikov, ki krožijo po krvi in povzročijo okvaro ter povečano prepustnost krvno-možganske pregrade, kar vodi v vazogeni edem. To bi lahko veljalo predvsem za bolnike na imunosupresivnih zdravilih, pri sepsi, avtoimunskih boleznih, preeklampsiji ter koronavirusni bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) (7, 10, 13–15).

Tretja teorija govori o vazospazmu, ki ob sicer že prisotnem vazogenem edemu vodi v zmanjšan pretok in posledično ishemijo, ki se kaže s področji citotoksičnega edema in že ireverzibilne okvare možganskega parenhima (7, 16). Obsežen vazogeni edem naj bi povečal tlak v tkivih, okvaril mikrocirkulacijo in vodil v ishemijo, kar bi pojasnilo pojav citotoksičnega edema (10).

Spremembe možganskega krvnega pretoka pri PRES še vedno niso povsem pojasnjene, večina raziskav kaže zmanjšan pretok v prizadetih področjih možganov pri bolnikih s PRES, kljub temu pa so nekatere raziskave pokazale povečan pretok v možganskem krvnem obtoku prizadetih področij. Vazokonstrikcija na katetrski angiografiji bi lahko kazala na zmanjšan pretok, vendar so raziskave na živalih ob umetno povišanem krvnem tlaku nad pragom avtoregulacije pokazale povečan pretok (12). Pri bolniku s PRES in Wegenerjevo granulomatozo so na enofotonski izsevni računalniški tomografiji (angl. *single-photon emission computed tomography*, SPECT) s tehnejem dokazali hiperperfuzijo, po drugi strani pa je raziskava na vzorcu žensk z eklampsijo pokazala žariščno zmanjšan možganski pretok (17, 18). Na SPECT in

MRI-perfuzijskem slikanju je bila v nekaterih raziskavah ugotovljena zmanjšana prekrvitev (19, 20). Tudi Brubaker in sodelavci so v primerjavi med anteriornim in posteriornim krvnim obtokom z MRI-perfuzijskim slikanjem pokazali zmanjšano prekrvitev v posteriornih delih z znižano prostornino krvi (angl. *cerebral blood volume*, CBV) ter upočasnjem pretokom (angl. *cerebral blood flow*, CBF) (21).

SPROŽILNI DEJAVNIKI

Roth in Ferbert sta v raziskavi ugotovila, da bi lahko nastanek PRES sprožil skupek dejavnikov, ki vodijo v okvaro krvno-možganske pregrade in vazogeni edem (22). Najpogosteje se v literaturi omenja akutno povišan krvi tlak oz. hipertenzivna encefalopatija kot posledica akutno ali kronično okvarjenega delovanja ledvic (lahko v okviru sistemskega lupusa eritematozusa ali kot primarna ledvična bolezen, zožitev renalne arterije, hemolitično-uremični sindrom, hepatorenalni sindrom, glomerulonefritis ali nefrotski sindrom), lahko kot posledica vaskulitsov, endokrinih motenj (feokromocitom, primarni aldosteronizem), vročinske poškodbe, pika škorpijona in zlorabe kokaina oz. amfetaminov. Nastanek PRES povezujejo tudi z uporabo imunosupresivnih zdravil (npr. zaviralcev kalcinevrina in določenih kemoterapevtikov, npr. citarabina, cisplatina in bevacizumaba), preeklampsijo in eklampsijo, presaditvijo (predvsem alogeno presaditvijo kostnega mozga, čvrstih organov in matičnih celic), avtoimunskimi boleznimi (npr. sistemskim lupusom eritematozom, Wegenerjevo granulomatozo, sistemsko sklerozo in nodoznim poliarteritisom), okužbami (pogosto s po Gramu pozitivnimi organizmi), Sheenanovim sindromom, pitjem alkohola, malignomom (npr. feokromocitomom), presnovnimi motnjami (npr. hipomagneziemijo, hiperkalcemijo, hipoholesterolemijo), transfuzijo krvi, izpostavljenostjo kontrastnim sredstvom in sindromom hitrega razpada tumorja (3, 4, 7–10).

HISTOPATOLOGIJA

Histopatološko v akutni stopnji najdemo vazogeni edem ter posamezne makrofage in limfocite brez znakov vnetja, ishemije ali poškodbe živčnih celic. Pogoste najdbe pri avtopsijah so demielinizacija, anoksične poškodbe živčnih celic ter laminarne nekroze in starejše krvavitve v beli možganovini in v možganski skorji. Obenem so našli dokaze akutne in kronične poškodbe žil z zadebelitvijo intimne, zoženjem posameznih odsekov ter disekcijo intimne in organiziranimi trombi (12).

KLINIČNA SLIKA

Značilna klinična slika vključuje glavobol, motnje vida, slabost in bruhanje, spremenjeno zavest v smislu razdražljivosti, zmedenosti in vedenjskih sprememb ter epileptične napade. Pogosto sta prva znaka letargija in somnolenca (10). Simptomi se razvijejo hitro (v roku nekaj ur) in so najhujši od 12 do 48 ur po začetku. Pogosto minejo v roku enega tedna, opisani so tudi primeri, ko trajajo dlje (6). V večini primerov se pojavljajo skupaj, osamljen pojav posameznega simptoma je redek. Epileptični napadi so pogosti, neredko se pojavijo pred drugimi simptomi. Po navadi so splošni tonično-klonični, lahko delni, pride lahko tudi do epileptičnega statusa. V raziskavi Kozaka in sodelavcev se je epileptični status pojavil kot prvi simptom pri 10 od 77 bolnikov (v 13 %) (23). Od tega je osem preiskovancev imelo nekonvulzivni status v obliki mežikanja ali drugih avtomatizmov. Pogosto se pojavijo tudi motnje vida (v do 60 %), predvsem zaradi prizadetosti okcipitalnega režnja. Kažejo se lahko kot kortikalna slepota, izpad vidnega polja, hominimna hemianopsija, zamegljen vid in vidne halucinacije. Spremenjeno zavest opazimo v več kot 40 % primerov PRES in se lahko kaže kot zmedenost, letargija ali globok stupor in koma. Včasih motnjo zavesti težko ločimo od obdobja po epileptičnem napadu, običajno pa velja, da mot-

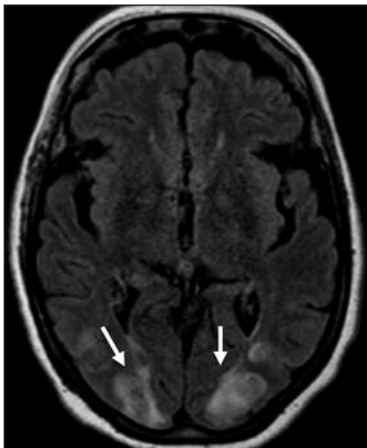
nja zavesti vztraja nekaj dni, medtem ko se zmedenost po epileptičnem napadu izboljša v nekaj urah. Glavobol je večinoma obojestranski in top, pojavlja se v več kot polovici primerov. Nekoliko redkeje v klinični sliki najdemo slabost in bruhanje (pojavi se v 20–30 %), v posameznih primerih sta opisana hemipareza in pozitiven znak Babinskega. Pri večini bolnikov s PRES je opisan akutno povišan krvni tlak, ki velja tudi za pomemben vzročni dejavnik (1, 3, 4, 7, 22). Fugate in sodelavci so ga v kohorti 113 bolnikov opisali pri 86 % primerov, od tega jih skoraj polovica (46 %) ni imela dokazane predhodne hipertenzije (7). Treba je poudariti, da je v približno 30 % primerov PRES krvni tlak normalen, klinični znaki pa niso dovolj značilni, da bi lahko z njihovo pomočjo potrdili diagnozo PRES (10).

DIAGNOSTIKA

Diagnostične preiskave

Prva slikovna preiskava pri bolnikih z akutno motnjo živčevja je običajno CT. Pri PRES CT-preiskava pokaže spremembe le v približno polovici primerov (22). Po navadi je zajeta bela možganovina obeh parietalnih in okcipitalnih režnjev, okvare so hipodenzne. Če so spremembe neizrazite, je izvid CT-preiskave pri bolnikih s PRES lahko celo normalen oz. neznačilen. Zmotno lahko pomislimo na sindrom bazilarne arterije in okcipitalni infarkt, vendar slednji običajno prizadene značilno povirje posteriornih možganskih arterij skupaj z možgansko skorjo.

Zlati standard diagnostike PRES je MRI. Tipične okvare se na MRI kažejo kot vazogeni edem oz. kot spremembe zvišanega signala na T2-poudarjeni sekvenci in na načinu slikanja z zasičenjem signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), v subkortikalni in globoki beli možganovini pri večini (od 90 do 98 %) parietookcipitalno (slika 1) (3, 7, 19, 22, 24). Spremembe so večinoma razporejene obojestransko, občasno nesimetrično (3, 7).



Slika 1. Aksialni način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR), obtežena sekvenca s hiperintenzivnimi spremembami obojestransko okcipitalno (beli puščici).

Povezava med težo klinične slike in obsegom vazogenega edema za zdaj ni dokazana (7). Možen je tudi pojav citotoksičnega edema, ki kaže na pojav ireverzibilnih ishemičnih sprememb ter slabšo prognozo, saj področja z zmanjšano difuzijo in krvavitvami preidejo v encefalomalacijo, medtem ko se predeli vazogenega edema po navadi klinično in radiološko normalizirajo (4, 25).

Okvare vidimo na sekvenci protonske gostote (angl. *proton density*, PD) in T2-obteženi sekvenci kot zvišan signal prizadete možganovine, ki se pojavi zaradi nastanka subkortikalnega vazogenega edema v beli možganovini. FLAIR-sekvenca z izničenjem signala možgansko-hrbtnjačne tekočine velja za občutljivejšo od PD-/T2-obtežene sekvence, sploh za majhne periferne subkortikalne in kortikalne okvare (10). Obenem s to sekvenco v do 94 % primerov vidimo tudi prizadetost možganske skorje in globoke sive možganovine, čeprav PRES primarno velja za levkoencefalopatijo. T2-sekvenca gradientnega odmeva (angl. *gradient-echo T2*) in z magnetno dovzetnostjo obtežena sekvenca (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) lahko razkrijeta ptehalne krvavitve (2, 10). Z difuzijsko

obteženim magnetnoresonančnim slikanjem (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in pripadajočo mapo navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) lahko ločimo med vazogenim in citotoksičnim edemom. Večina sprememb pri PRES je izo- ali nekoliko hipointenzivnih na DWI-slikah in hiperintenzivnih na ADC-mapah, ker imajo večjo prosto difuzijo vodikovih protonov in višji difuzijski koeficient, kar kaže na reverzibilni vazogeni edem. Citotoksični edem povzroča zmanjšanje difuzije vodikovih protonov v tkivu in ga prepoznamo kot hiperintenzivne spremembe na DWI-slikah in hipointenzivne spremembe na ADC-mapah – znak omejene difuzije. Na ADC-mapah svetlejša območja torej ustrezajo vazogenemu, temna področja pa citotoksičnemu edemu. Večina okvar pri PRES se na T1-obteženi sekvenci po intravenskem vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) ne okrepi (3, 4).

Bartynski in Boardman sta ugotovila, da se pri bolnikih s PRES na katetrski angiografiji pojavljajo žilne nenormalnosti v obliki vazokonstrikcij posameznih odsekov, vazodilatacij ali obojega (26). Opisane so tudi spremembe v obliki biserne ogrlice (angl. *string-of-beads*) (12). Na navadni in MRI-angiografiji so Trommer in sodelavci opisali vazospastične spremembe pri bolnikih z eklampsijo in preeklampsijo (27). Vazospazem je lahko difuzen, zajema več odsekov tako v anteriornem kot posteriornem obtoku. Na MRI-angiografiji s časom preleta ionov (angl. *time of flight*, TOF) so opisani vzorci vaskulopatije v smislu žariščnih vazokonstrikcij oz. vazodilatacij, ki so reverzibilne. Pri normotenzivnih bolnikih so žile lahko normalne, lahko pa najdemo znake regresije distalnih znotrajlobanjskih vej (angl. *pruning*), še zlasti posteriorne možganske arterije (12).

MRI-spektroskopija je pri dveh bolnikih pokazala znižano koncentracijo presnovkov, kar bi lahko pojasnili z redčilnim učinkom vazogenega edema (12).

Ena izmed preiskav, ki jo lahko uporabimo v sklopu diagnostike PRES, je elektroencefalografija (EEG), ki pogosto kaže neznačilno nenormalen vzorec možganske aktivnosti z difuzno upočasnjenim signalom ali žariščno izraženimi delta valovi (28). S kliničnim izboljšanjem tudi nenormalnosti na EEG izginejo. Opisani so tudi primeri sindroma z normalnim izvidom EEG (3).

Ostale preiskave uporabljamo predvsem za izključitev drugih diagnoz (4). Krvne preiskave niso značilne in predvsem lahko kažejo na sistemsko patologijo, povezano s PRES (npr. eklampsijo, okvaro ledvičnega delovanja, avtoimunske obolenje itd.). V sklopu okužbe, sepse ali šoka vidimo znake sistemskega vnetnega odziva in sindroma večorganske odpovedi, trombocitopenijo ter povišane vrednosti bilirubina in kreatinina (12). Pogosto je izvid normalen. V pregledu možgansko-hrbtnjačne tekočine lahko najdemo blago povišane beljakovine, izvid je lahko tudi normalen. To preiskavo uporabljamo za izključitev okužbe in vnetja (3).

Radiološki vzorci

Bartynski in sodelavci so opisali tri osnovne vzorce zajetosti možganovine mejnih povirij med arterijami drugega reda in distalnimi hemisferičnimi vejami lateralne prekrvitve, ki jo predstavljata srednji možganski arteriji, in medialne prekrvitve, ki jo sestavljata sprednji možganski arteriji in obe posteriorni možganski arteriji (19). To so primarni parietookcipitalni vzorec (sliki 2 in 3), holohemisferični vzorec mejnih povirij (slika 4) in vzorec zgornjega frontalnega sulkusa (slika 5) (12). Slednji se pojavlja v 22% primerov, vidimo prizadetost parietalne in okcipitalne skorje ter bele možganovine, lahko tudi s spremembami v temporalnih režnjih. Pri holohemisferičnem vzorcu mejnega povirja, ki ga opisujejo v 23% primerov, se pojavi vazogeni edem linearno vzdolž frontalnega, parietalnega in okcipitalnega režnja. Vzorec zgornjega frontalnega sulkusa so ugotovili v 27%, spre-

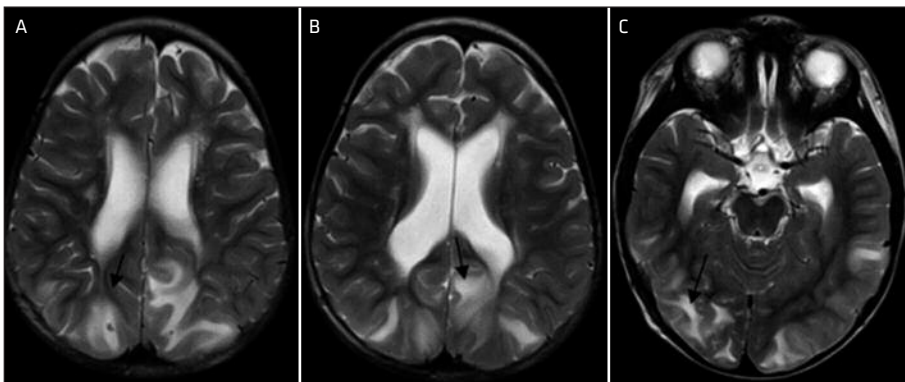
membe so linearne in se nahajajo ob medialnem ali posteriornem delu sulkusa.

Delna ali asimetrična izraženost opisanih primarnih vzorcev je opisana v 28%. Delna izraženost PRES je opredeljena kot obojestranska odsotnost nenormalnega signala na enem izmed tipičnih mest (parietalno ali okcipitalno). Nesimetrična izraženost PRES pomeni enostransko odsotnost nenormalnega signala bodisi v okcipitalnem bodisi v parietalnem režnju. Obstaja tudi sestavljena oblika – delna in asimetrična izraženost PRES (19).

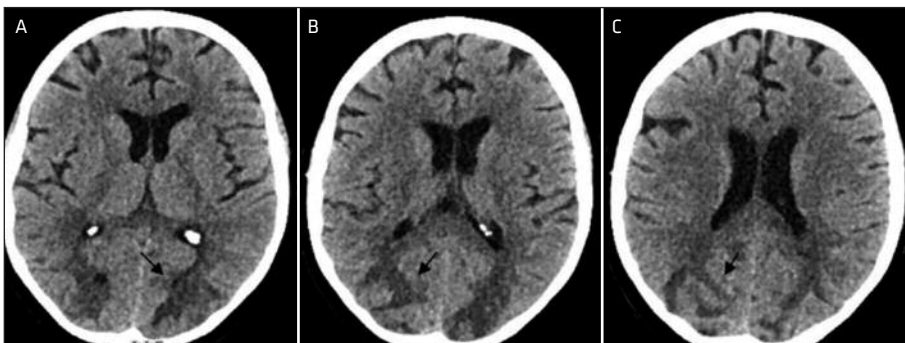
Pri bolnikih z delno oz. asimetrično izraženostjo primarnega vzorca je pogosto prizadet frontalni reženj, lahko kot linearen ali prekinjen, neenakomeren vzorec. Tak vzorec se pogosteje pojavi pri bolnikih po presaditvi in eklampsiji. Bartynski in sodelavci so ugotovili, da bi lahko razlike v vzorcih pojasnili tudi z edinstveno arterijsko anatomijo posameznika (19).

Več raziskav je dokazalo, da v do tretjini primerov najdemo spremembe tudi na atipičnih mestih, kot npr. v bazalnih ganglijah, malih možganih (slika 6), globoki beli možganovini (kapsula interna oz. eksterna) in v možganskem deblu ter preostalih možganskih režnjih (predvsem v frontalnem in temporalnem režnju) (3, 24, 29). Ahn in sodelavci so v svoji raziskavi ugotovili, da so pri atipičnem PRES najpogosteje prizadeti bazalni gangliji (29).

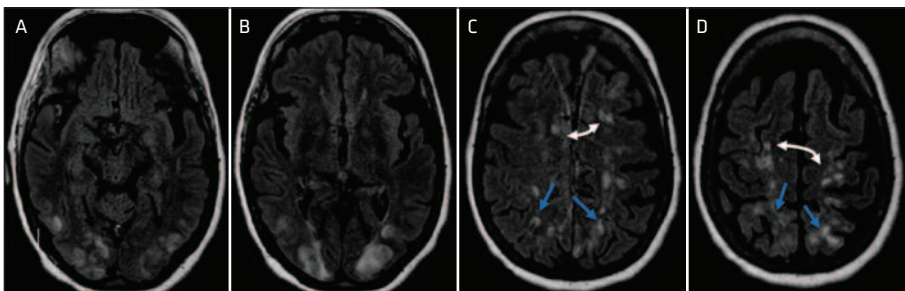
Med atipično sliko sindroma štejemo tudi enostranski pojav sprememb, krvavitve (sliki 7 in 8) ter pojav majhnih infarktov. V 15–20% se pojavi znotrajmožganska krvavitev v obliki petehialnih krvavitev, večjega hematoma v parenhimu ali subarahnoidne krvavitve (12). Nekateri avtorji krvavitev štejejo kot možni zaplet hipertenzivne encefalopatije, sploh ob hkratnih motnjah strjevanja krvi (4, 15, 30). Okvare na atipičnih mestih se osamljeno pojavljajo zelo redko, le v posameznih primerih, pridružene spremembe v anteriornem obtoku so med drugim povezane s težjo klinično sliko (3, 24, 31, 32).



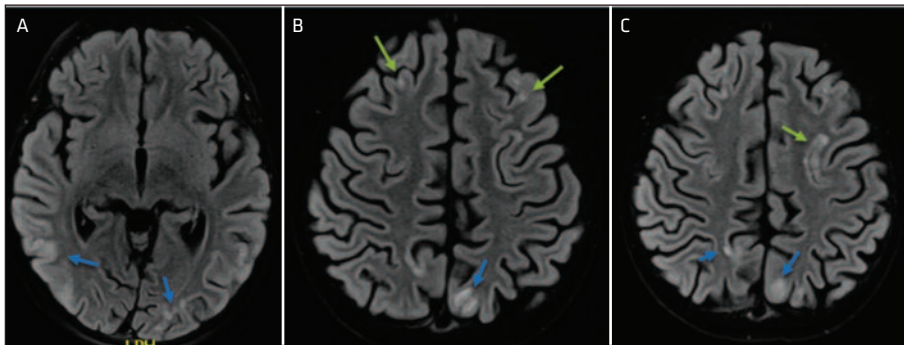
Slika 2. Parietookcipitalni vzorec. Na aksialni T2-sekvenci vidimo s črnimi puščicami označena simetrična področja hiperintenzivnega signala oz. vazogeni edem v možganski skorji in subkortikalni beli možganovini obeh parietalnih (A in B) in okcipitalnih režnjev (C).



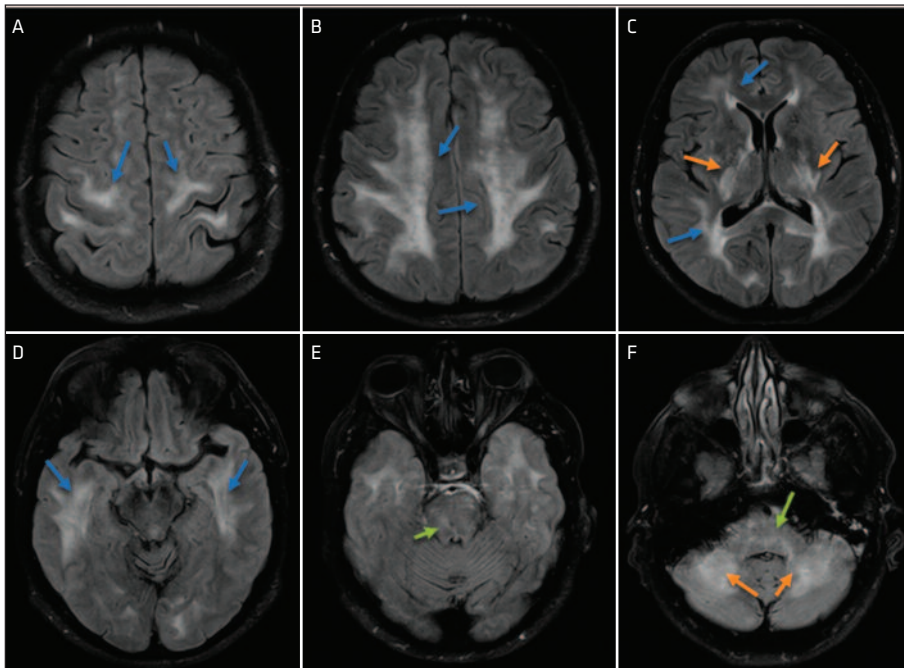
Slika 3. Parietookcipitalni vzorec, aksialne CT-rezine. Vazogeni edem simetrično v globoki in subkortikalni beli možganovini parietookcipitalno se kaže kot hipodenzno spremenjena bela možganovina (A–C, črne puščice).



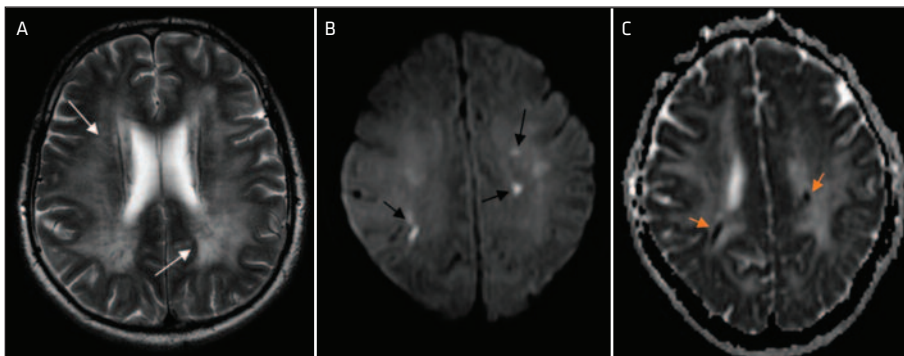
Slika 4. Holohemisferični vzorec. Na sekvenci aksialnega načina zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo dokaj simetrične hiperintenzivne spremembe vazogenega edema v obeh okcipitalnih (A in B, črne puščice), parietalnih (C in D, modre puščice) in frontalnih režnjih (C in D, beli krivi dvojni puščici).



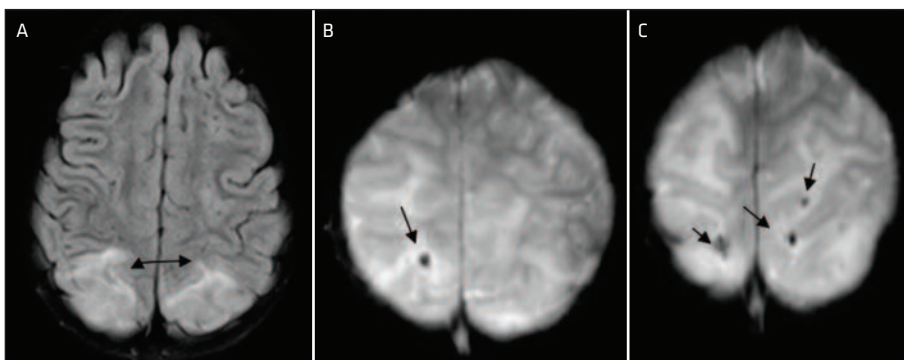
Slika 5. Vzorec zgornjega frontalnega sulkusa, način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) v transverzalni ravnini. Nežen vazogeni edem po možganski skorji na običajnih, za sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) značilnih mestih okcipitalnih (A, modri puščici) in parietalnih režnjev (B in C, modri puščici) ter tudi v možganski skorji ob zgornjem frontalnem sulkusu (B in C, zelene puščice).



Slika 6. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo razsežne difuzne obojestranske dokaj simetrične hiperintenzivne spremembe v globoki beli možganovini semiovalnih centrov (B, modri puščici), v periventrikularni beli možganovini frontalno, parietalno (C, modri puščici) in temporalno (D, modri puščici), v kapsuli interni in v obeh talamusih (C, oranžni puščici), v beli možganovini obeh hemisfer malih možganov (F, oranžni puščici), v subkortikalni beli možganovini v Rolandovih področjih (A, modri puščici) in manj izrazito tudi v ponsu (E in F, zeleni puščici).



Slika 7. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Na T2-sekvenci (A, beli puščici) vidimo razsežen edem globoke bele možganovine obojestransko. S pomočjo difuzijsko obteženega magnetnoresonančnega slikanja (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) (B, črne puščice) vidimo drobne omejene difuzije oz. infarkte kot hiperintenzivne okvare (bele pike), na mapi navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) (C, oranžni puščici) pa kot hipointenzivne okvare (črne pike). Drobni infarkti pomenijo nepovratno okvaro.



Slika 8. Atipična slika sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo edem možganske skorje in bele možganovine obojestransko parietalno (A, dvojna črna puščica). Na z magnetno dovzetnostjo obteženi sekvenci (angl. *susceptibility weighted imaging*, SWI) vidimo drobne izpade signala v spremenjeni možganovini, ki pomenijo mikrokrvavitve (B in C, črne puščice).

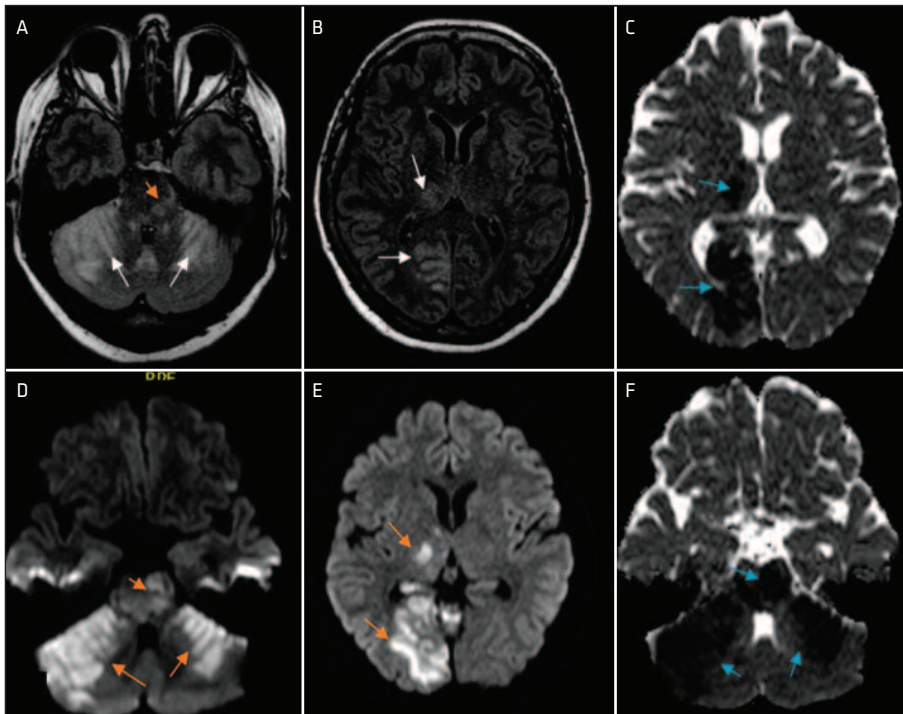
Diferencialne diagnoze

Kljub temu da klinična slika PRES ni značilna, nas MRI v zgodnji stopnji bolezni večinoma vodi do pravilne diagnoze. Obstaja pa več stanj, na katere moramo pri bolniku s klinično sliko PRES prav tako pomisliti (33). Infarkt v posteriornem obtoku se lahko kaže z izgubo vida, slabostjo, a običajno brez epileptičnih napadov. Tako PRES kot infarkt imata na FLAIR- in T2-sekvenci zvišan, hiperintenziven signal, vendar se slika

infarkta kaže z znaki zmanjšane difuzije ter močno zvišanim DWI- oz. znižanim ADC-signalom, medtem ko pri PRES vidimo povečano difuzijo s skoraj normalno DWI-sliko in zvišanim signalom na ADC-mapi (slika 7 in slika 9). Obenem spremembe pri PRES običajno presegajo območje oskrbe posamezne žile (8). Pri PRES kalkarini sulkus in paramediane strukture običajno niso prizadeti, kar nam pomaga pri ločevanju tega sindroma in obojestranskega infarkta

v področju posteriorne možganske arterije (10). Primarni vaskulitis osrednjega živčevja na MRI lahko pokaže več različno starih infarktov, analiza možgansko-hrbtenjačne tekočine pa kaže na pojav vnetnega odziva. Encefalitis (predvsem herpesni) se lahko kaže s podobno klinično sliko kot PRES, najpogosteje kot zmedenost, epileptični napadi in afazija, a tudi z znaki vnetja (vročina, vnetni kazalci v krvi), ki jih pri PRES ne najdemo. Epileptični status je tako kot PRES lahko vzrok reverzibilnih sprememb na MRI. Pri obeh stanjih vidimo hiperintenzivne spremembe na T2- in

FLAIR-obteženi sekvenci, a so pri epileptičnem statusu okvare v glavnem omejene na možgansko skorjo in na eno hemisfero (34). Diferencialno diagnostično lahko pomislimo tudi na akutni diseminirani encefalomiелitis (ADEM), mitohondrijsko miopatijo, Creutzfeldt-Jakobovo bolezen in hipoksično okvaro možganov (10). Radiološko bi se podobno kot atipični PRES s prizadetostjo osrednjih možganskih struktur lahko kazale anoksična encefalopatija, osrednja pontina mielinoliza, ekstrapontina mielinoliza, hipoglikemična encefalopatija in globoka venska tromboza (29).



Slika 9. Obojestranski sveži ishemični infarkti v povirjih vertebrobazilarnega obtoka. Z načinom zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) vidimo na sliki levo zgoraj hiperintenziven signal v lateralnih delih obeh hemisfer malih možganov, v povirju obeh zgornjih malomožganskih arterij (A, beli puščici) in v ponsu v povirju perforatorjev bazilarne arterije (A, oranžna puščica) ter zvišan signal okcipitalno paramedialno desno in v desnem talamusu, v povirju desne posteriorne možganske arterije (B, beli puščici). Na difuzijsko obteženem magnetnoresonančnem slikanju (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) (D in E, oranžne puščice) so spremembe izrazito zvišanega signala – znak omejene difuzije in citotoksičnega edema, značilnost svežega ishemičnega infarkta. Na difuzijskih mapah navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) so ista področja izrazito hipointenzivna – znak nižane vrednosti difuzijskega koeficienta (C in F, modre puščice).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je simptomatsko in vzročno, priporoča se popolna odstranitev sprožilnega dejavnika (npr. prekinitev kemoterapije, zdravljenje arterijske hipertenzije, carski rez in magnezijev sulfat pri eklampsiji itd.). V primeru povišanega tlaka ravnamo enako kot pri hipertenzivni encefalopatiji s čimprejšnjim znižanjem tlaka za približno 20–25 %. Morebiten večji padec krvnega tlaka lahko vodi v možgansko hipoperfuzijo. Najpogosteje uvedemo iv. nikardipin kot zdravljenje izbire, lahko tudi labetalol in nitroprusid. Po uvodnem ukrepanju v naslednjih 24 urah sledi nadaljnje zniževanje krvnega tlaka do normalizacije (8). Tudi Roth in Ferbert priporočata neprekinjeno spremljanje krvnega tlaka in iv. antihipertenzivno terapijo (22). Slednjo naj bolnik prejme, če se sistolni krvni tlak povzpne nad 160 mmHg. V literaturi je opisano poslabšanje klinične slike ob dodajanju nitroglicerina (35). Eklampsijo, ki je povzročila PRES, zdravimo z magnezijem, po potrebi izvedemo nujni carski rez (8). V teoriji bi za zdravljenje vazogenega edema lahko uporabili kortikosteroide, vendar za zdaj ni opisanih smernic takšnega zdravljenja PRES. Nasprotno so Kurahashi in sodelavci ugotovili razvoj PRES pri štiriletni deklici, ki je prejela steroide za zdravljenje astmatičnih napadov (36). Epileptične napade zdravimo z antiepileptiki, najpogosteje benzodiazepini in fenitoinom ter levetiracetamom. Le-teh naj bolnik ne bi prejemal več kot tri mesece, razen v primeru vztrajajoče epileptične aktivnosti na EEG ali ponavljajočih se epileptičnih napadov. V primeru epileptičnega statusa skupaj z antiepileptiki uporabimo propofol ali midazolam (8, 22). Večinoma ne pride do razvoja kronične epilepsije, je pa opisan primer, ko je do tega prišlo po popolni normalizaciji klinične in radiološke slike (4, 22, 23, 37).

PROGNOZA

Okvare pri PRES so večinoma reverzibilne, kot namiguje že ime sindroma. Kljub temu pa v literaturi najdemo primere, ko je vazogeni edem napredoval v citotoksičnega in ni prišlo do izboljšanja stanja (2, 38, 39). Slab izid je povezan predvsem z zapleti, kot so epileptični status, znotrajmožganska krvavitev in obsežni ishemični infarkt (7). Za zdaj dejavniki tveganja za slabo prognozo še niso znani (40). Roth in sodelavci so v svoji raziskavi sledili 25 bolnikom s PRES. Pri treh osebah ni prišlo do izboljšanja, verjetno zaradi pridruženih bolezni (sepsa in demenca) oz. znotrajmožganske krvavitve. Pri vseh ostalih je prišlo do izboljšanja stanja, večinoma v treh do osmih dneh. V 72 % primerov so opisali popolno normalizacijo na slikovnih preiskavah, pri ostalih so zabeležili občutno izboljšanje na kontroli po šestih tednih. Zaključili so, da se klinično izboljšanje zgodi pred normalizacijo na MRI, le-ta traja nekaj dni oz. tednov (22). Lee in sodelavci so v svoji raziskavi poročali o primeru radiološke normalizacije že po petih dneh (4). Tudi Fugate in sodelavci so prikazali radiološko izboljšanje po 20 dneh v 88 % primerov (7). V literaturi lahko zasledimo primere, ko se je sindrom ponovil pri isti osebi. Sweany in sodelavci so z retrospektivno analizo primerov med letoma 1998 in 2005 ugotovili, da do ponovitve sindroma pride v 4 % (41). Roth in sodelavci so v raziskavi s 25 bolniki dokazali ponovitev sindroma pri 8 % bolnikov (22). Ponovitev so med drugim povezali z alogeno presaditvijo kostnega mozga ob okužbi (12).

SINDROM POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE IN COVID-19

COVID-19 je nalezljiva bolezen, ki jo povzroča SARS-CoV-2. To je virus z novijačno, pozitivno polarno RNA in spada v družino koronavirusov ter rod betakoronavirusov,

ki naj bi bili zmožni okužbe živčevja. Mednje spadata tudi koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma (angl. *severe acute respiratory syndrome*, SARS) in bližnjevzhodnega respiratornega sindroma (angl. *Middle East respiratory syndrome*, MERS), ki ju prav tako povezujemo s simptomatiko okvare živčevja in kažeta nagnjenost k okužbi živčevja (42). Po do sedaj znanih podatkih se virus prenaša prek respiratornih kapljic s kašljem in kihanjem ter prek aerosola. Asimptomatski in presimptomatski posamezniki naj bi prispevali do 80% primerov prenosa virusa (43, 44). Poleg prizadetosti dihal opazamo tudi izvenpljučne simptome in znake (45). Po doslej znanih podatkih prevladuje mnenje, da virus v gostitelja vstopi s pomočjo beljakovine bodice 1 (angl. *spike 1*, S1) prek receptorja angiotenzinske konvertaze 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) in morebitno povzroči pretiran imunski odziv, raziskave pa kažejo, da je ena izmed glavnih tarč virusa endotelij (46). Slednji igra vlogo pri nadzoru vazomotornega tonusa, osmotskem ravnovesju, ohranjanju žilne pregrade ter naravnem imunskem odzivu. Nepravilno delovanje endotelija prispeva k prokoagulabilnemu stanju, povečani prepustnosti in ishemiji organov. Obenem podatki kažejo, da virus lahko z vezavo na receptor ACE2 na endoteliju slednjega poškoduje, kar pripomore k okvari krvno-možganske pregrade. Obenem lahko do poškodbe krvno-možganske pregrade pride zaradi obsežne koncentracije citokinov v krvi. Glavno vlogo naj bi imela provnetna dejavnika interlevkin (IL) 6 in dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), ki sta v primeru citokinske nevihte v krvi povišana. Poškodba prepreke bi tako lahko pojasnila nastanek PRES pri teh bolnikih.

Histološka analiza poškodovanih pljuč kaže na kapilarno kongestijo, nekrozo pnevmocitov, nastanek hialinih membran ter intersticijski edem. Virus torej tako kot

SARS in MERS kaže zmožnost okvare pljuč v smislu difuzne alveolarne bolezni (44, 47). Čeprav je klinična slika po navadi blaga in se kaže kot vročina, kašelj, dispneja, driska in bolečine v mišicah, pa ob hujšem poteku bolezni lahko pride do pljučnice in posledično do sindroma dihalne stiske pri odraslih (angl. *adult respiratory distress syndrome*, ARDS) (42). Virus pa poleg pljuč prizadene tudi druge organe. Receptor ACE2, s katerim virus vstopi v naše telo, je izražen tudi na ledvicah, prebavnem traktu, jetrih, žilnih endotelijskih celicah in tudi v možganovini. Ledvice so organ, ki ga virus pogosto prizadene, sploh pri kritično bolnih. Pride do poškodbe tubulov ter povišanih koncentracij kreatinina in sečnine v serumu. Ledvična odpoved je pogost zaplet pri COVID-19. Nekateri podatki kažejo, da velja za največji napovedni dejavnik razvoja PRES (48). SARS-CoV-2 prizadene tudi srčno mišico, kar se kaže s povišano ravno N-terminalnega fragmenta pronatriuretičnega peptida tipa B (angl. *N-terminal fragment of proB-type natriuretic peptide*, NT-proBNP) in troponina I. Opisani je tudi pojav srčnih aritmij ter nenadne srčne smrti. Prizadetost jeter se lahko kaže s patološkim hepatogramom (povišani so transaminaze, bilirubin, laktat dehidrogenaza (LDH), protrombinski čas). Simptomi prizadetosti prebavnega trakta najpogosteje vključujejo slabost, bruhanje in drisko. Ob sprejemu v bolnišnico imajo bolniki pogosto levkopenijo oz. limfopenijo. Predvsem pri hujše prizadetih bolnikih na enotah intenzivne nege lahko pride do difuzne mikrovaskularne poškodbe in posledične večorganske odpovedi v sklopu akutnega pretiranega imunskega odziva. Opisani so tudi primeri diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK).

COVID-19 in motnje živčevja

Simptome in znake okvare živčevja pri COVID-19 lahko delimo na motnje osrednjega živčevja (glavobol, omotica, motnje

zavesti, epilepsija, encefalopatija), motnje perifernega živčevja (bolečina v področju ožvičenja senzoričnega živca, izguba okusa in vonja) ter prizadetost skeletnih mišic. V retrospektivni raziskavi 214 bolnikov je simptome okvare živčevja imela dobra tretjina (36,4 %) (49). Sisniega in Reynolds med hude zaplete okvare živčevja pri okužbi s COVID-19 med drugim poleg PRES prištevata še ishemično kap, znotrajmožgansko krvavitev, mielitisa in Guillain-Barréjev sindrom (50). Encefalopatija je znan zaplet okužbe s SARS-CoV-2, vendar je vzrok po večini idiopatski. Znani so primeri levkoencefalopatij, povezanih s COVID-19, ki nimajo značilnosti PRES. Avtorji navajajo, da bi lahko šlo tudi za ADEM oz. akutni hemoragični encefalomielitis (AHM) (51). Agarwal in sodelavci so opisali primere t. i. z virusom povezane nekrotizirajoče diseminirane levkoencefalopatije (angl. *virus-associated necrotizing disseminated leukoencephalopathy*, VANDAL) (42, 52). Radmamesh in sodelavci so opisali pojav dveh patoloških vzorcev pri kritično bolnih bolnikih s COVID-19, in sicer vzorec difuzne levkoencefalopatije s simetričnimi, na T2-slikah hiperintenzivnimi vzorci bele možganovine ter z omejeno difuzijo (ki ne prizadene jukstakortikalne in infratentorialne bele možganovine), in vzorec mikrokrvavitev, predvsem v jukstakortikalni in kalosalni beli možganovini (53).

Sočasen pojav COVID-19 in sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije

V literaturi najdemo več primerov bolnikov s COVID-19 in sočasnim pojavom PRES. Kishfy in sodelavci navajajo, da so v bolnišnici med letoma 2015 in 2019 povprečno imeli 1,4 primera PRES, medtem ko so na vrhuncu epidemije COVID-19 v treh tednih sprejeli dva bolnika s PRES (54). Anand in sodelavci so v Bostonu opisali dva primera PRES v povezavi s COVID-19. Prvi bolnik je bil zdravljen z zaviralcem IL-1

anakinro, kar bi lahko igralo vlogo pri nepravilnem delovanju endotelija. Drugi je bil okužen s HIV. Ob tem so ugotovili, da je prognoza PRES ob okužbi s SARS-CoV-2 ugodna (55).

Parauda in sodelavci so opisali štiri primere bolnikov, okuženih s SARS-CoV-2, ki so razvili PRES. Vsi štirje so potrebovali intubacijo in umetno predihavanje, imeli so tudi akutno ledvično odpoved, povišan krvni tlak ter bili med drugim zdravljeni s hidroklorokinom. En bolnik je prejel tocilizumab. Vsi štirje bolniki so imeli povišan feritin, LDH in C-reaktivno beljakovino (angl. *C-reactive protein*, CRP), kar kaže na neznačilno vnetno dogajanje. Slednje naj bi prav tako igralo vlogo pri razvoju PRES. Vsi so opravili tako CT- kot MRI-preiskavo, na katerih je bil vzorec patoloških sprememb podoben. Na CT so bile vidne hipodenzne spremembe bele možganovine obojestransko okcipitalno oz. parietookcipitalno, na MRI pa na T2-obteženi sekvenci hiperintenzivne spremembe na istih področjih (47).

Kishfy in sodelavci so v svojem članku opisali dva primera PRES, povezana z okužbo s SARS-CoV-2. Oba bolnika sta potrebovala umetno predihavanje zaradi dihalne odpovedi, razvila sta tudi akutno ledvično odpoved ter nihajoče povišan krvni tlak, ki je bil zdravljen z iv. nikardipinom. Prvi bolnik je prejel tocilizumab zaradi suma na pojav sindroma citokinske nevihte, drugi je bil med drugim zdravljen s hidroklorokinom. PRES se je pri obeh osebah kazal kot sprememba zavesti. Pri obeh bolnikih so bile na T2-/FLAIR-sekvenci vidne hiperintenzivne spremembe v subkortikalni beli možganovini okcipitalno, na SWI so pri obeh ugotavljali subarahnoidno oz. petehialno krvavitev, ki je občasna najdba pri PRES. Opravila sta tudi T1-pokontrastno in DWI-slikanje, ki pa nista prikazala sprememb (54).

Cariddi in sodelavci navajajo primer 64-letne ženske z okužbo s SARS-CoV-2 in stafilokokno sepsa, ki je po prebuditvi iz

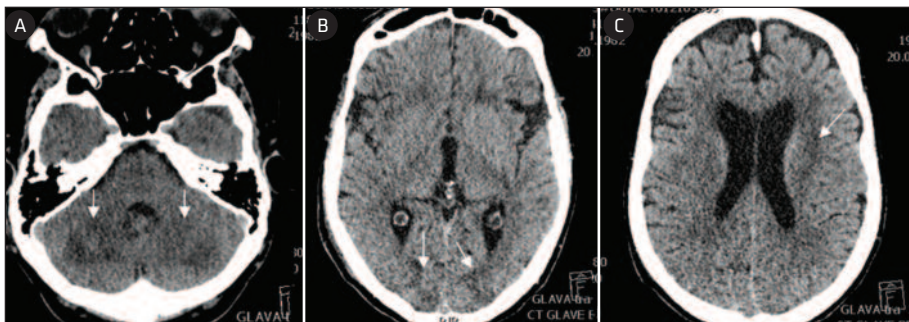
umetnega predihavanja navajala omotico in zamegljen vid. Na CT-preiskavi so bila obojestransko vidna hipodenzna področja v posteriornih delih bele možganovine frontalno in temporo-parietookcipitalno ter majhna parenhimska krvavitev v okcipitalnem režnju. CT-angiografija je pokazala spremembe premera žil v posteriornem področju, ki so nakazovale na vazokonstrikcijo. Na T2-/FLAIR- in DWI-sekvencah je bil viden vazogeni edem (56).

V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana smo obravnavali nekaj bolnikov s sočasnim pojavom COVID-19 in PRES. Eden izmed njih je 39-letni G. K., pri katerem je bil kot prvi simptom opisan glavobol. Naslednji dan je bil najden somnolenten in prepeljan na travmatološko kliniko, kjer je bil odvzet pozitiven bris na SARS-CoV-2. Postavljen je bil sum na PRES, ADEM ali akutno levkoencefalopatijo v sklopu COVID-19. Na CT-preiskavi glave (slika 10) so bile vidne rahle dokaj simetrične hipodenzne spremembe bele možganovine obojestransko okcipitalno in globoke bele možganovine obeh hemisfer malih možganov, sumljive za PRES, ter lisaste nesimetrične hipodenznosti korone radiate, videza bolj kronične vaskularne levko-

patije. Opravljeni sta bili tudi CT-perfuzija možganov (slika 11), ki je pokazala malo podaljšan čas perfuzije (angl. *time to peak*, TTP) v možganovini posteriornih povirij, in CT-angiografija vratnih in možganskih arterij (slika 12), ki je pokazala gracilne arterije Willisovega obroča in blage žariščne zožitve na obeh sprednjih možganskih arterijah (odsekih A1), na obeh posteriornih možganskih arterijah (odsekih P1) in na deblu desne srednje možganske arterije, videza spazmov.

MRI možganov naslednjega dne (slika 13) je pokazala obsežna področja zvišanega signala na T2-/FLAIR-sekvencah v globini obeh hemisfer velikih možganov, in sicer v koroni radiati vzdolž kortikospinalne proge, v področju perforatne snovi obojestransko, optičnih prog in hipotalamusa, obenem pa tudi zvišan signal kortiko-subkortikalno v obeh okcipitalnih režnjih. Infratentorialno so bili bolj robno zajeti oba crura cerebri in mezencefalon, v ponsu in meduli oblongati pa so bila robna in osrednja zvišanja signala. Izrazito dokaj difuzno je bil spremenjen signal tudi po folijah obeh hemisfer malih možganov.

Opisana področja spremenjene možganovine so imela na DWI-slikanju povečano

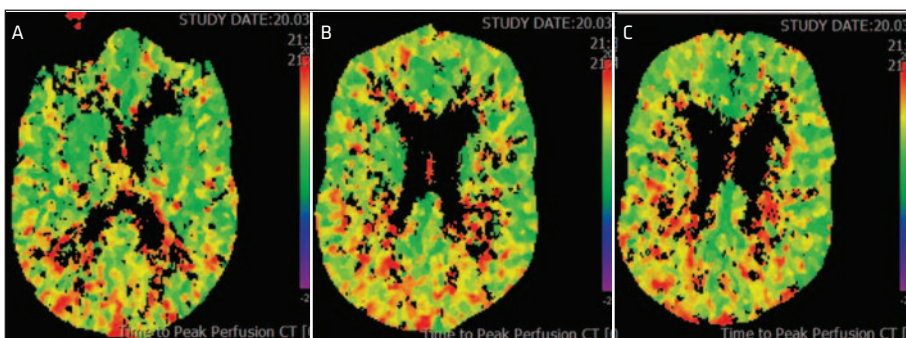


Slika 10. CT glave. 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Rahle hipodenzne spremembe v obeh hemisferah malih možganov (A, beli puščiči) in obojestransko okcipitalno (B, beli puščiči), sumljive za PRES, in hipodenzne spremembe globoke bele možganovine v koroni radiati, izraziteje desno (C, bela puščica), sumljivo za bolj kronično vaskularno levkopatijo.

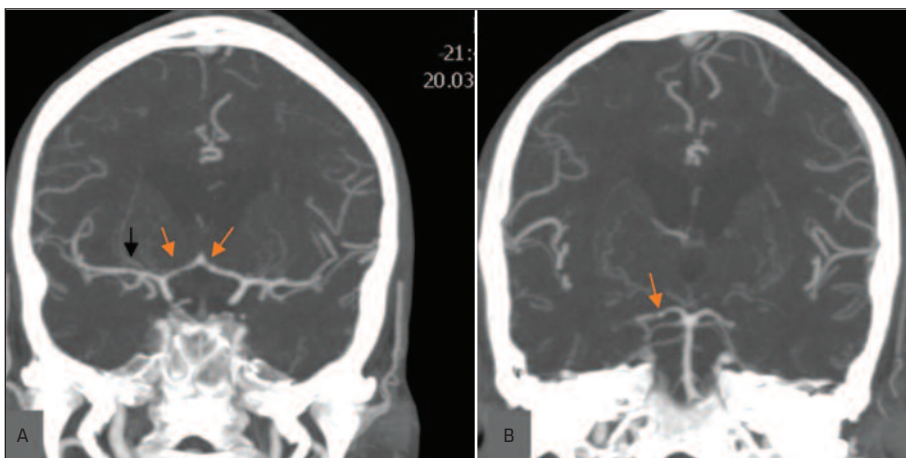
difuzijo, znak vazogenega edema, po intravenskem vnosu Gd-KS pa ni bilo videti kopičenja kontrastnega sredstva/obarvanj oz. znakov okvare krvno-možganske pregrade. Na DWI (slika 14) je bil viden en droben svež lakunaren infarkt v glavi levega kavdatnega jedra. Vse opisane spremembe na

DWI- in pripadajoči ADC-mapi (slika 15) so bile skladne z diagnozo osrednjega PRES.

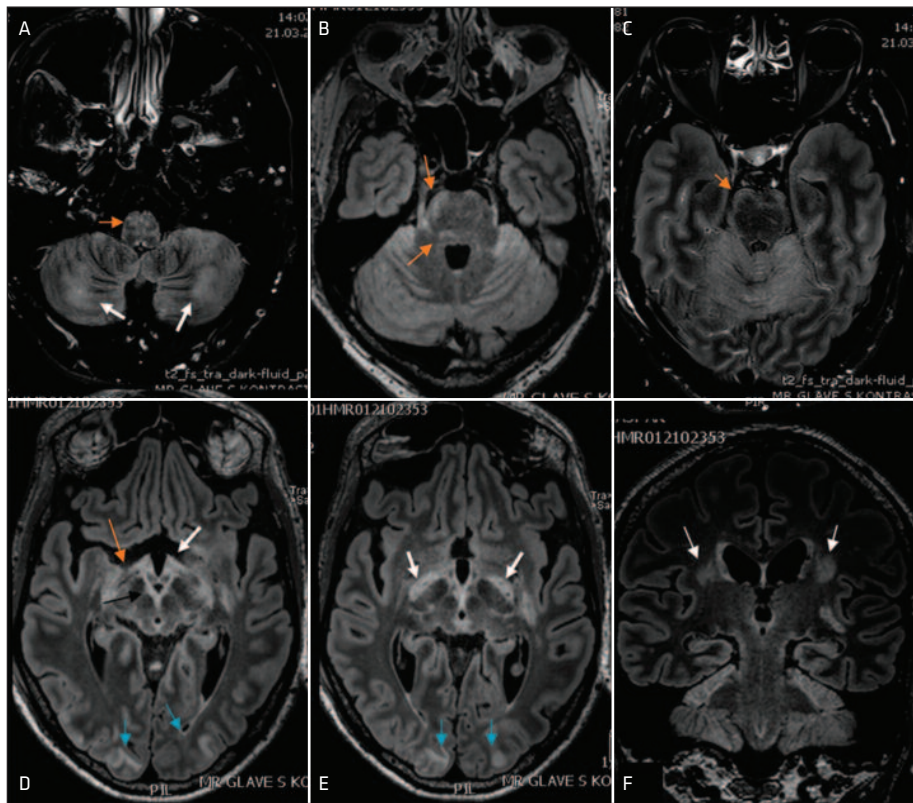
Spremembe so bile reverzibilne, na kontrolnih MRI-slikah čez dober mesec dni (slika 16) znakov sprememb signalov na FLAIR-sekvenci ni bilo več videti.



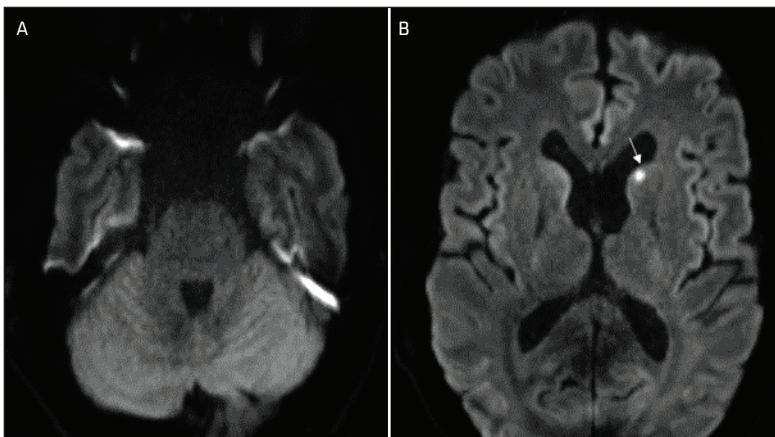
Slika 11. CT-perfuzija. 39-letni somnolentni moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Podaljšan čas perfuzije (angl. *time to peak*, TTP) v parietookcipitalnih predelih možganov (bolj rdečkasto obarvana področja).



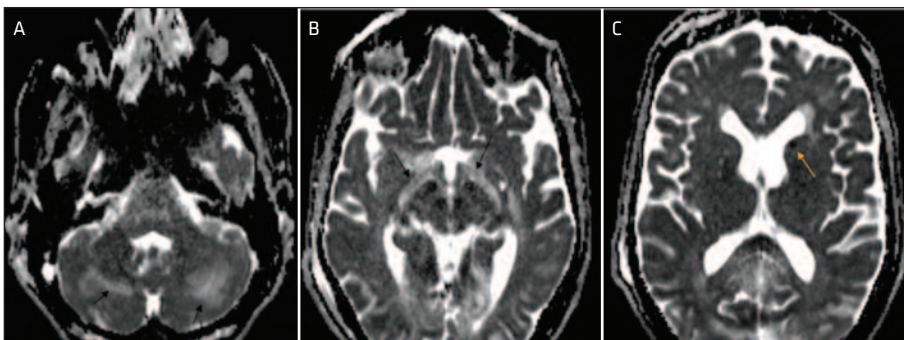
Slika 12. CT-angiografija možganskih arterij. 39-letni somnolentni moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Gracilne arterije Willisovega obroča. Blage žariščne zožitve na obeh sprednjih možganskih arterijah, odsekih A1 (A, oranžni puščici), na deblu desne srednje možganske arterije (A, črna puščica) in na desni posteriorni možganski arteriji, spazmi na odseku P1 (B, oranžna puščica).



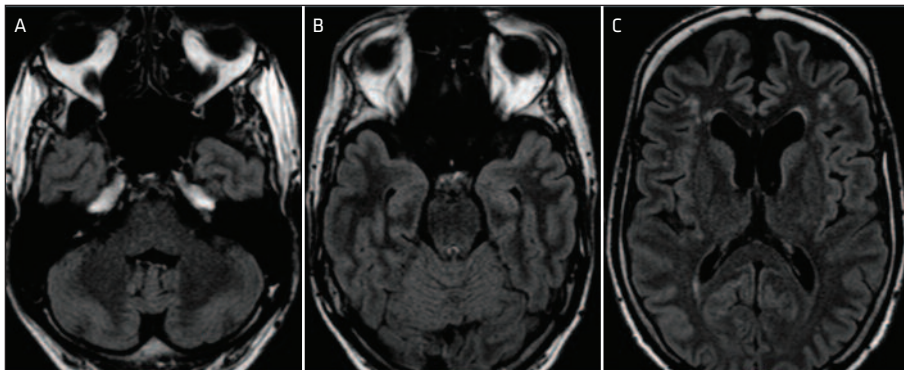
Slika 13. MRI možganov naslednjega dne. 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in osrednjim sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Razsežna področja zvišanega signala na sekvencah načina zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR) po folijah obeh hemisfer malih možganov (A, beli puščici) ter robna in osrednja zvišanja signala v ponsu in meduli oblongati (A, B in C, oranžne puščice). Razsežne spremembe v globini obeh možganskih hemisfer, in sicer v robnih delih crura cerebri (D, črna puščica), v predelih optičnih prog (D, oranžna puščica), hipotalamusa (D, bela puščica), v področju perforatne snovi obojestransko (E, beli puščici) ter blago zvišanje signala kortiko-subkortikalno v obeh okcipitalnih režnjih (D in E, modre puščice). Edem v koroni radiati vzdolž kortikospinalne proge obojestransko, malo več levo (F, beli puščici).



Slika 14. Difuzijsko obteženo magnetnoresonančno slikanje (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI). 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Razen drobne spremembe zvišanega signala omejene difuzije kot znak citotoksičnega edema in sveže ishemije v glavi levega kavdatnega jedra (B, bela puščica) ostala področja spremenjene možganovine na DWI-sliki niso razmejena.



Slika 15. Mapa navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC). 39-letni somnolenten moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zvišan signal v prizadetih delih malih možganov in hipotalamusa (A in B, črne puščice) pomeni zvišane vrednosti difuzijskega koeficienta in povečano difuzijo, kar je značilnost vazogenega edema. Droben svež infarkt v glavi levega kavdatnega jedra ima na ADC-mapi znižan signal zaradi znižane vrednosti difuzijskega koeficienta oz. omejene difuzije ob citotoksičnem edemu (C, oranžna puščica).



Slika 16. Način zasičenja signala iz tekočine (angl. *fluid attenuated inversion recovery*, FLAIR). 39-letni somnolentni moški s koronavirusno boleznijo 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) in sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Po dobrem mesecu predhodnih sprememb možganovine s slike 13 ni več videti.

MEHANIZMI NASTANKA SINDROMA POSTERIORNE REVERZIBILNE ENCEFALOPATIJE PRI BOLNIKI S COVID-19

Iz literature je razvidno, da je možnih mehanizmov in dejavnikov tveganja za nastanek PRES pri bolnikih s COVID-19 veliko.

Ena od pomembnih patofizioloških značilnosti COVID-19 je poškodba endotelija. Slednja je obenem povezana s PRES in stanji, povezanimi s PRES (npr. preeklampsijsijo) (58). Kishfy in sodelavci ter Cariddi in sodelavci so med drugim ugotovili, da bi lahko vezava virusa na receptor ACE2 neposredno ali posredno skupaj s pojavom citokinske nevihte oslabil endotelijske celice krvno-možganske pregrade ter povečala žilno prepustnost, kar bi vodilo v edem (54, 56). Obenem je znano, da tocilizumab, ki so ga prejeli nekateri bolniki, uravnava žilni endotelij (59).

Ena izmed možnih razlag endotelijske poškodbe je tudi nihanje krvnega tlaka (57). Kishfy in sodelavci so predpostavili, da bi lahko okužba s SARS-CoV-2 znižala prag krvnega tlaka, ob katerem se pojavi PRES, morda zaradi nepravilnega delovanja možganskega endotelija, ki ga povzroča virus (54). Tudi Colombo in sodelavci so kot

najpomembnejši dejavnik v patogenezi PRES izpostavili nihanja krvnega tlaka (57).

Še en znak kritičnega COVID-19 je t. i. citokinska nevihta, slednja bi bila lahko prav tako povezana z razvojem PRES. Vnetni dejavnik TNF- α je povezan z razvojem citokinske nevihte pri bolnikih s COVID-19. Vlogo naj bi igral tudi v razvoju PRES, saj poveča žilno prepustnost in spodbuja tvorbo žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (57).

Znano je, da so vzročni dejavniki PRES tudi imunomodulatorna zdravila, kot npr. ciklosporin in takrolimus. Podobna zdravila (npr. tocilizumab) se občasno uporabljajo tudi pri zdravljenju COVID-19 (59). Hidroksiklorokin, ki so ga prejeli nekateri bolniki, je v literaturi prav tako omenjen v povezavi s PRES. Kljub temu za zdaj še ni znano, ali je to zdravilo samostojen dejavnik tveganja razvoja sindroma ali gre za posredno povezavo.

Colombo in sodelavci ugotavljajo, da se je klinična slika PRES pri večini bolnikov razvila med prehodom z zdravljenja s kisikom na normalno dihanje. Predvidevajo, da bi lahko obnova normalne možganske oskrbe s kisikom vodila do epileptogene aktiv-

nosti možganske skorje – podobno, kot lahko vidimo pri hiperpneji med EEG (57).

Raziskave zaključujejo, da bi lahko PRES uvrstili med izražene simptome okvare živčevja pri okužbi s COVID-19. Še vedno pa ni jasno, ali se je incidenca PRES resnično povečala med pandemijo (57).

ZAKLJUČEK

COVID-19 se kaže s pestro klinično sliko prizadetosti različnih organov, pogosta je simptomatika okvare živčevja. Slednja niha od enostavnih oblik (npr. izguba voaha, glavobol)

do pojava encefalopatije, ki je znan zaplet okužbe s SARS-CoV-2. V literaturi je opisanih več primerov pojava PRES pri bolniku s COVID-19. Vzrok temu bi lahko bilo dejstvo, da imata obe entiteti podobne patofiziološke mehanizme nastanka, npr. poškodbo endotelija in pojav citokin-ske nevihte. PRES tako že uvrščamo med morebitne zaplete okužbe s SARS-CoV-2, vendar še ni dovolj trdnih dokazov o tem, da se je incidenca sindroma med pandemijo COVID-19 povečala.

LITERATURA

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334 (8): 494–500.
2. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21 (7): 1199–206.
3. Ni J, Zhou LX, Hao HL, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging*. 2010; 21 (3): 219–24.
4. Lee VH, Wijidicks EFM, Manno EM, et al. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008; 65 (2): 205–10.
5. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol*. 2009; 62 (3): 142–8.
6. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: What's certain, what's new? *Pract Neurol*. 2011; 11 (3): 136–44.
7. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (5): 427–32.
8. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, et al. New developments in hypertensive encephalopathy. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (2): 13.
9. Orjuela K, Ruland SD. Hypertensive encephalopathy, posterior reversible encephalopathy syndrome, and eclampsia. *Hypertens Stroke*. 2016; 163–78.
10. Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, et al. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004; 14 (2): 89–96.
11. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159 (2): 379–83.
12. Bartyński WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: Fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (6): 1036–42.
13. Bartyński WS, Boardman JF, Zeigler ZR, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; 27 (10): 2179–90.
14. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159 (4): 908–14.
15. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, et al. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41 (7): 1173–6.
16. Lin JT, Wang SJ, Fuh JL, et al. Prolonged reversible vasospasm in cyclosporin AA-induced encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24 (1): 102–4.
17. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165 (3): 627–31.
18. Naidu K, Moodley J, Corr P, et al. Single photon emission and cerebral computerized tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (10): 1165–72.
19. Bartyński WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (7): 1320–7.
20. Bartyński WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29 (3): 447–55.
21. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, et al. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005; 26 (4): 825–30.
22. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81 (7): 773–7.
23. Kozak OS, Wijidicks EFM, Manno EM, et al. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*. 2007; 69 (9): 894–7.
24. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 (4): 904–12.
25. Schweitzer AD, Parikh NS, Askin G, et al. Imaging characteristics associated with clinical outcomes in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology*. 2017; 59 (4): 379–86.

26. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (3): 447–55.
27. Trommer BL, Homer D, Mikhael M. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke.* 1988; 19 (3): 326–9.
28. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (11): 1921–9.
29. Ahn KJ, You WJ, Jeong SL, et al. Atypical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: Findings on diffusion imaging and ADC mapping. *Neuroradiology* 2004; 46 (12): 978–83.
30. Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2010; 52 (10): 855–63.
31. Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y, et al. A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2005; 47 (9): 652–6.
32. El Maalouf G, Mitry E, Lacout A, et al. Isolated brainstem involvement in posterior reversible leukoencephalopathy induced by bevacizumab. *J Neurol.* 2008; 255 (2): 295–6.
33. Roth C, Hügens-Penzel M, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). A relevant disease in intensive care medicine. *Intensivmed.* 2010; 47: 520–5.
34. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain.* 2005; 128 (6): 1369–76.
35. Finsterer J, Schlager T, Kopsa W, et al. Nitroglycerin-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Neurology.* 2003; 61 (5): 715–6.
36. Kurahashi H, Okumura A, Koide T, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with bronchial asthma. *Brain Dev.* 2006; 28 (8): 544–6.
37. Baldini M, Bartolini E, Gori S, et al. Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with tacrolimus-related posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (4): 558–60.
38. Antunes NL, Small TN, George D, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol.* 1999; 20 (3): 241–3.
39. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology.* 1998; 51 (5): 1369–76.
40. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23 (6): 1038–48.
41. Sweany JM, Bartynski WS, Boardman JF. 'Recurrent' posterior reversible encephalopathy syndrome: Report of 3 cases – PRES can strike twice! *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31 (1): 148–56.
42. Ducros A, Boussier MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol.* 2009; 9 (5): 256–67.
43. Chan JFW, To KKW, Tse H, et al. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: Lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013; 21 (10): 544–55.
44. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19) [internet]. Treasure Island (FL): Statpearls; 2022 [citirano 2021 Jan 16]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
45. Zheng KI, Feng G, Liu WY, et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 323–35.
46. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1417.
47. Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020; 416: 117019.
48. Fugate JE, Rabinstein A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (9): 914–25.
49. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–90.
50. Sisniega DC, Reynolds AS. Severe neurologic complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol.* 2021; 23 (5): 14.
51. Sachs JR, Gibbs KW, Swor DE, et al. COVID-19-associated leukoencephalopathy. *Radiology.* 2020; 296 (3): E184–5.
52. Agarwal S, Conway J, Nguyen V, et al. Serial imaging of virus-associated necrotizing disseminated acute leukoencephalopathy (VANDAL) in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42 (2): 279–84.

53. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology*. 2020; 297 (1): E223–7.
54. Kishfy L, Casasola M, Banankhah P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a neurological association in severe Covid-19. *J Neurol Sci*. 2020; 414: 116943.
55. Anand P, Lau KHV, Chung DY, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with coronavirus disease 2019: Two cases and a review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29 (11): 105212.
56. Princiotta Cariddi L, Tabae Damavandi P, Carimati F, et al. Reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol*. 2020; 267 (11): 3157–60.
57. Colombo A, Martinelli Boneschi F, Beretta S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and COVID-19: A series of 6 cases from Lombardy, Italy. *eNeurologicalSci*. 2020; 22: 100306.
58. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome and eclampsia: Pressing the case for more aggressive blood pressure control. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86 (9): 851–6.
59. Júnior MR, Borges ÉI, Fonseca APA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome during treatment with tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76 (10): 720–1.

Prispelo 30. 1. 2022