

## مروری بر اتیولوژی و پاتوژنز سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES) در بیماران با بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) و بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD)

محمد امین نجفی<sup>۱</sup>، علی عابسی<sup>۲</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

**مقدمه:** سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) یک اختلال عصبی با پاتوفیزیولوژی چندوجهی است که معمولاً با ادم وازوژنیک در تصویربرداری مغز تظاهر می‌یابد. اگرچه بروز PRES در بیماران مبتلا به ام‌اس و NMOSD نادر است، اما شناسایی عوامل اتیولوژیک و مکانیسم‌های پاتوژنز در این بیماران برای تشخیص و مدیریت بهینه بسیار حائز اهمیت است.

**روش‌ها:** این مطالعه با جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط انجام شد.

**یافته‌ها:** ۱۷ گزارش موردی مرتبط شناسایی و مرور شدند. در بیماران با NMOSD پاتوژنز PRES به طور اولیه با اختلال عملکرد سد خونی- مغزی (blood-brain barrier) ناشی از حمله آنتی‌بادی‌های anti-AQP4 IgG به آستروسیت‌ها مرتبط است. به علاوه، درمان‌های رایج این بیماری مانند ریتوکسیماب (با القای آسیب اندوتلیال)، کورتیکواستروئیدها و پلاسمافرز (با القای نوسانات فشارخون) به عنوان عوامل خطر مستعدکننده قابل توجهی برای PRES شناسایی شده‌اند. در بیماران با (Multiple sclerosis) MS، التهاب اطراف عروقی و اختلال جفت‌شدگی عروقی-عصبی در سد خونی-مغزی، بستر مناسبی برای ایجاد PRES فراهم می‌کند. داروهایی مانند فینگولیمود (با مکانیسم آسیب اندوتلیال) و اینترفرون-بتا (از طریق القای فشارخون یا اختلال در سد خونی-مغزی و همچنین استفاده از کورتیکواستروئیدها)، از جمله عوامل محرک بروز PRES در این بیماران هستند.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه PRES یک عارضه‌ی نادر در بیماران MS و NMOSD است، اما ماهیت این بیماری‌ها که با اختلال در سد خونی-مغزی همراه است، همراه با استفاده از درمان‌های خاص، این بیماران را در معرض خطر ابتلا به PRES قرار می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر؛ مولتیپل اسکلروزیس؛ بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا

**ارجاع:** نجفی محمد امین، عابسی علی. مروری بر اتیولوژی و پاتوژنز سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES) در بیماران با بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) و بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۲۱): ۷۷۰-۷۷۷.

### مقدمه

سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)، یک اختلال عصبی با تظاهرات بالینی متنوع و یافته‌های تصویربرداری مشخص ادم وازوژنیک است که معمولاً کاملاً برگشت‌پذیر می‌باشد. این سندرم که اولین بار در سال ۱۹۹۶ توصیف شد، عمدتاً در بزرگسالان میانسال و با شیوع بیشتر در زنان دیده می‌شود (۱، ۲). در میان عوامل خطر این بیماری می‌توان به فشارخون بدخیم، اکلامپسی، بیماری‌های خودایمنی، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، داروهای شیمی‌درمانی و عوامل بیولوژیک دیگر ملند.

Monoclonal-antibodies اشاره کرد (۳). PRES با طیف متنوعی از علائم عصبی مشخص می‌شود که معمولاً با افزایش فشارخون شریانی همراه است. شروع علائم می‌تواند حاد یا تحت حاد باشد و طی چند ساعت تا چند روز یا حتی چند هفته ایجاد شود (۱، ۴). در کنار علائم غیر اختصاصی شامل سردرد، تهوع و استفراغ نیز که در این سندرم مشاهده می‌شود، بیماران ممکن است با نشانه‌های آنسفالوپاتی مراجعه کنند که شامل اختلالات هوشیاری مانند از اختلالات شناختی و خواب‌آلودگی تا کما است (۵). تشنج در این بیماران بسیار شایع است و ممکن است حتی منجر به وضعیت صرعی پایدار (Status epilepticus) شوند که یکی از

۱- استاد، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤو: علی عابسی؛ کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: abesi755@gmail.com

## یافته‌ها

در مطالعه‌ی فعلی با جست‌وجو در متون علمی، ۱۷ گزارش موردی PRES در زمینه‌ی MS و NMOSD مورد بررسی قرار گرفتند، از این بین ۱۲ مورد PRES در زمینه‌ی NMOSD و ۵ مورد PRES در زمینه‌ی MS بودند. از این بین ۱۶ مورد جنسیت زن داشتند. جوان‌ترین مورد ۱۲ ساله و مسن‌ترین مورد ۵۷ سال داشتند. در این بین کورتیکواستروئیدها، اینترفرون بتا، پلاسمافرز، ریتوکسیماب، فینگولیمود از عوامل شایع مستعدکننده‌ی PRES شناخته شدند. در بیش از نیمی از موارد فشارخون سیستمیک افزایش یافته در هنگام بروز علائم ثبت شد (جدول ۱).

## سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES):

پاتوفیزیولوژی PRES به طور کامل شناخته شده نیست، اما دو تئوری اصلی در حال حاضر مطرح می‌باشد. تئوری اول نشان می‌دهد که نوسانات سطح فشارخون با غلبه بر آستانه‌ی خودتنظیمی عروق مغزی منجر به Hyperperfusion و ایجاد ادم متعاقب می‌شود (۱، ۱۱). ایزوهای فشارخون بالا در بیشتر بیماران مبتلا به PRES از این تئوری حمایت می‌کنند، هرچند نزدیک به یک سوم بیماران PRES، فشارخونی در محدوده‌ی خودتنظیمی عروق مغز دارند (۱، ۱۲). تئوری دوم بیان می‌کند که پاتوفیزیولوژی PRES شامل آسیب اندوتلیال و به دنبال آن ادم وازوژنیک ناشی از عوامل گوناگون من جمله پره‌اکلامپسی، سپسیس، شیمی‌درمانی، عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است (۱، ۱۳). تشخیص PRES پس از رد سایر تشخیص‌های شایع دیگر مطرح می‌شود. وجود علائم عصبی با شروع ناگهانی، نوسانات همزمان فشار خون، همچنین شواهد ادم وازوژنیک به عنوان یافته اصلی در تصویربرداری مغز، و وجود زمینه بالینی شامل بیماری‌های همراه یا عوامل محرک، همگی نشان‌دهنده‌ی PRES هستند. به طور کلی معیارهای تشخیصی این اختلال را می‌توان اینگونه برشمرد، علائم عصبی با شروع حاد، یافته‌ای تصویربرداری مغز شامل ادم وازوژنیک (کانونی یا منتشر) و برگشت‌پذیری یافته‌های بالینی و/یا رادیولوژیک (۱، ۱۴). درمان PRES علامتی است. مدیریت این سندرم با کنترل یا حذف عوامل زمینه‌ای ایجادکننده، کنترل علائم (مانند مدیریت بحران پرفشاری خون با کاهش تدریجی فشارخون و جلوگیری از نوسانات آن و درمان تشنج‌ها با داروهای ضد صرع که معمولاً پس از بهبود علائم و برگشت ضایعات تصویربرداری قابل قطع هستند، و حذف عوامل محرک (مانند تنظیم یا قطع داروهای سرکوب‌کننده ایمنی) متمرکز است (۱).

## بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD):

پاتوژنز بیماری شامل تخریب آستروسیت‌ها توسط آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 IgG، فعال شدن سیستم کمپلمان و

شدیدترین و بالقوه کشنده‌ترین عوارض PRES است (۶، ۷). با توجه به درگیری لوب اکسپیتال در بسیاری از موارد PRES اختلالات بینایی شامل تغییرات حدت بینایی تا توهمات بینایی نیز در این بیماران دیده می‌شود (۲). گرچه تظاهرات عصبی در اکثر بیماران به طور کامل برگشت‌پذیر است، اما پیش‌آگهی بیمار عمدتاً توسط بیماری زمینه‌ای وی تعیین می‌شود و تا ۳۶ درصد از بیماران ممکن است با عوارض عصبی ماندگار (مانند صرع، deficits حرکتی) یا حتی مرگ مواجه شوند که عمدتاً به علت بیماری زمینه‌ای می‌باشد (۱).

نورومیلیت اپتیکا (Neuromyelitis Optica) NMO یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که با حملات عودکننده‌ی شدید مشخص می‌شود (۸). این طیف بیماری تحت تأثیر عوامل محیطی و ژنتیکی قرار دارد. عوامل محیطی محرک شامل عفونت‌ها (به عنوان مثال هلیکوباکتر پیلوری)، اختلال در سطح ویتامین D و مصرف سیگار هستند. از نظر ژنتیکی، این بیماری با آل‌های خاصی از HLA، مانند DRB1\*03، و جهش‌های ژن AQP4 مرتبط است که در جمعیت‌ها مختلف متفاوت هستند (۹).

مولتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis) MS شایع‌ترین بیماری ناتوان‌کننده غیرتروماتیک در میان جوانان است و شایع‌ترین فرم آن نوع عودکننده-بهبودیابنده است (Relapsing-remitting). نوبت اپتیکی و سندرم‌های ساقه مغز و نخاع، شایع‌ترین تظاهرات این بیماری محسوب می‌شوند. اگرچه علت بروز ام اس هنوز ناشناخته است، اما ویروس اِپشتین-بار (EBV)، کمبود ویتامین D و مصرف دخانیات در کنار زمینه ژنتیکی، می‌توانند در بروز آن نقش داشته باشند. ضایعات التهابی اطراف ریدی، از ویژگی‌های پاتولوژیک خاص ام اس هستند (۱۰). اگرچه PRES تظاهر نادری در بیماران با بیماری MS و بیماران با طیف اختلالی NMO می‌باشد اما شناخت اتیولوژی و پاتوژنز این اختلال در زمینه‌ی این بیماری‌ها به درمان آن کمک خواهد کرد.

## روش‌ها

جست‌وجوی متون در پایگاه‌های داده PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar با کلیدواژه‌های Multiple Sclerosis, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder شد و نتایج آن‌ها اعم از مقالات مروری و اریجینال با هدف جمع‌آوری عوامل القاکننده و عوامل خطر PRES در بیماران با MS یا NMOSD و همچنین بررسی فرضیه‌های موجود در زمینه‌ی اتیولوژی ایجاد آن با توجه به موارد بالینی گزارش شده بررسی شد؛ و در مطالعه فعلی به تلخیص مرور و ارائه شد.

جدول ۱. گزارش شده سندرم انسفالوپاتی خلفی برگشت‌پذیر (PRES) در بیماران با بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) و

بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD)

سال	مرجع	سن در هنگام بروز علائم	جنسیت	تشخیص زمینه‌ای	فشارخون در هنگام بروز علائم	فاکتور القا کننده
۲۰۱۵	von Heijne و Lindâ (۴۰)	۴۶	F	RRMS	۱۲۰/۸۰ mmHg	درمان طولانی مدت با فینگولیمود
۲۰۱۵	Morrow و همکاران (۴۱)	۵۳	F	RRMS	۱۹۹/۱۱۰ mmHg	درمان اخیر با دوز بالای کورتیکواستروئید، درمان طولانی مدت با اینترفرون بتا
۲۰۱۸	Omoto و همکاران (۴۳)	۴۲	F	RRMS	۲۲۶/۱۳۸ mmHg	درمان طولانی مدت با اینترفرون بتا
۲۰۲۰	Mastorodemos و همکاران (۴۲)	۵۳	M	RRMS	۲۱۰/۱۴۰ mmHg	درمان طولانی مدت با اینترفرون بتا
۲۰۰۹	Magaña و همکاران (۲۴)	۵۶	F	LETM	۸۰/۶۰ mmHg	پلاسمافرز اخیر
۲۰۰۹	Magaña و همکاران (۲۴)	۴۶	F	LETM	۱۴۶/۸۶ mmHg	درمان اخیر با ایمونوگلوبولین وریدی
۲۰۰۹	Magaña و همکاران (۲۴)	۵۷	F	NMO	۲۲۰/۱۴۰ mmHg	فشارخون شدید
۲۰۰۹	Magaña و همکاران (۲۴)	۴۸	F	NMO	۱۲۰/۷۴ mmHg	درمان اخیر با متیل پردنیزولون وریدی
۲۰۰۹	Magaña و همکاران (۲۴)	۱۲	F	NMO	گزارش نشده	ناشناخته
۲۰۱۰	Sánchez-Carteyron و همکاران (۴۴)	۳۵	F	NMO	گزارش نشده (در محدوده‌ی طبیعی)	درمان اخیر با ریتوکسیماب
۲۰۱۴	Berger و همکاران (۲۷)	۴۲	F	NMO	۱۲۴/۸۸ mmHg	رژیم درمانی اخیر با ریتوکسیماب
۲۰۱۵	Igel و همکاران (۳۰)	۲۷	F	NMO	۱۷۶/۱۰۰ mmHg	پلاسمافرز اخیر به همراه پره‌اکلامپسی
۲۰۱۹	Kamo و همکاران (۳۳)	۵۱	F	NMO	۲۰۲/۱۲۷ mmHg	درمان اخیر با متیل پردنیزولون وریدی
۲۰۲۰	Shima و همکاران (۴۵)	۲۵	F	NMO	۱۲۷/۹۷ mmHg	ناشناخته
۲۰۲۲	Yang و همکاران (۲۱)	۵۰	F	NMO	۱۷۵/۷۵ - ۱۵۵/۶۵ mmHg	درمان اخیر با متیل پردنیزولون وریدی

RRMS, relapsing remitting Multiple Sclerosis; NMO, neuromyelitis optica; ON, optic neuritis; LETM, longitudinally extensive transverse myelitis; F, female; M, male.

همچنین تظاهرات روان‌پزشکی نیز باشد (۱۵، ۱۶). تا ۸۰ درصد از بیماران، سرولوژی مثبت برای آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 IgG دارند (۱۵). مطالعات نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 با فنوتیپ وسیع‌تری از این بیماری ارتباط دارند که با بیماری طیف نورومیلیت اپتیکا (NMOSD) شناخته می‌شوند. یافته‌های (Magnetic resonance imaging) MRI در بیماران NMO نشان می‌دهد که ضایعات عمدتاً در نخاع، عصب بینایی و مغز (شامل ضایعات اطراف اپاندیم، ضایعات ماده‌ی سفید نیمکره‌ها، ضایعات مسیرهای کورتیکوسپینال همراه با افزایش Enhancement پس از تزریق کنتراست) قرار دارند (۱۷). برای تشخیص NMO شاخصه‌هایی را در سال ۲۰۱۵ تدوین کردند (۱۸). برخی بیماری‌ها می‌توانند NMOSD را تقلید و تشخیص را

پاسخ سلول‌های T می‌شود که علیرغم برخی مکانیسم‌های مشترک با MS، NMO را به عنوان یک بیماری متمایز معرفی می‌کند، در بیماران مبتلا به NMO، عمدتاً درگیری اعصاب بینایی، به صورت (Optic neuritis) ON و همچنین درگیری نخاع (معمولاً با درگیری حداقل ۳ سگمان نخاعی)، به صورت (Longitudinally extensive transverse myelitis) LETM، وجود دارد، ON به صورت یک طرفه یا دوطرفه و به صورت دردناک است و همراه با کاهش حدت بینایی در چشم درگیر می‌باشد و حتی با پیشرفت بیماری امکان دارد بیمار بینایی خود را از دست بدهد؛ علائم مرتبط با سیستم حسی، بی‌اختیاری ادرار، سردرد نیز از تظاهرات همراه با این بیماری می‌باشند؛ سایر علائم این بیماری که می‌توان به آن اشاره کرد شامل سندرم Postrema area (با علائم تهوع و استفراغ مقاوم به درمان و سکسه)، علائم مرتبط با دیانسفال و ساقه مغز از جمله هایپرترمی و

## آسیب اندوتلیوم عروقی به واسطه‌ی درمان‌های سایتوتوکسیک

### و ایمونوساپرسیو

مصرف داروهای سایتوتوکسیک و ساپرسیو کننده‌ی ایمنی در بیماران NMO نیز می‌تواند این بیماران را نسبت به PRES مستعدتر کند.

### ریتوکسیماب

ریتوکسیماب (Rituximab) یک anti-CD20 و همچنین یک عامل شناخته شده ایجاد PRES در بیماران می‌باشد، این دارو در NMO کاربرد داشته و می‌تواند به عنوان یک عامل خطر نقش ایفا کند، دو مورد از بیماران NMOSD پس از دریافت ریتوکسیماب و با فشارخون طبیعی علائم PRES را بروز دادند (۲۳، ۲۷). نقش مستعدکننده‌ی ریتوکسیماب در ایجاد PRES، بیشتر با تئوری آسیب اندوتلیال عروق مغز و اختلال عملکرد سد خونی- مغزی متعاقب استفاده از ریتوکسیماب منطبق است، چراکه بروز PRES حتی با فشارخون در محدوده‌ی خودتنظیمی مغز در بیماران تحت درمان با ریتوکسیماب حتی در سایر افراد نیز رؤیت شده است (۲۸، ۲۹).

### عوامل مستعدکننده‌ی نوسانات فشارخون در بیماران با

#### NMOSD

مواردی از بیماران NMOSD گزارش شده‌اند که در پی دریافت درمان‌ها با کورتیکواستروئید، IVIG و پلاسمافرز نیز دچار PRES شده‌اند، که نقش مستعدکننده‌ی احتمالی آن‌ها بیشتر با تئوری نوسانات فشارخون در پی این درمان‌ها توجیه می‌شود (۲۱).

### پلاسمافرز

مواردی گزارش شده‌اند که در پی پلاسمافرز علائم PRES را بروز داده‌اند. موردی که Magaña و همکاران گزارش داده‌اند، یک روز بعد از پلاسمافرز و در هنگام بروز علائم فشارخون سیستمیک ۹۰/۸۰ میلی‌متر جیوه داشت (۲۴) و موردی که توسط Igel و همکاران گزارش شد، پس از پلاسمافرز و در هنگام بروز علائم فشارخون سیستمیک در حدود ۱۷۶/۱۰۰ میلی‌متر جیوه داشت (۳۰). در این دو مورد گزارش شده برای PRES عامل القایی دیگری در کنار پلاسمافرز مطرح نشد (۲۱). این موضوع این فرضیه را تأیید می‌کند که نوسانات فشارخون در بیمارانی که تحت درمان با پلاسمافرز قرار می‌گیرند، نقش مستعدکننده‌ای در ایجاد PRES دارد و این با دو مکانیزم احتمالی اختلال در آستانه خودتنظیمی با آسیب ایسکمیک در اپیزودهای کاهش فشارخون و hyper perfusion ناشی از فشارخون افزایش یافته و متعاقباً ایجاد ادم وازوژنیک توجیه می‌شود (۳۱، ۳۲) که در پاتوفیزیولوژی PRES نیز شناخته شده است (۱).

### کورتیکواستروئیدها

موارد گزارش شده از NMOSD در پی درمان با متیل پردنیزولون

چالش برانگیز کنند مانند MS (Acute disseminated)، ADEM (encephalomyelitis)، سارکوئیدوز و Idiopathic Acute Transverse Myelitis و سایر بیماری‌ها (۱۹). در حال حاضر درمان این بیماری با هدف سرکوب التهاب و فرایند خودایمنی می‌باشد و از درمان‌های تک دارویی یا چند دارویی جهت مدیریت علائم و کاهش تعداد حملات عود کننده، استفاده می‌شود از جمله کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی (مانند Azathioprine و Mycophenolate mofetil) به کار گرفته می‌شوند؛ داروهای نوظهور (به طور مثال از دسته‌ی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال) نیز با هدف قرار دادن مسیرهای خاص در مدیریت این بیماری نقش دارند مانند Rituximab و Tocilizumab و Eculizumab و غیره؛ به علاوه از PLEX نیز در درمان حملات حاد استفاده می‌شود (۱۶، ۲۰). سیر بالینی این بیماری هم به صورت مونوفازیک و هم به صورت عودکننده می‌باشد و مهم‌ترین عامل تعیین کننده‌ی پیش‌آگهی و بقا در این بیماری تعداد حملات می‌باشد؛ هرچند سن بروز بیماری، جنسیت و نژاد نیز در تعیین پیش‌آگهی مؤثر می‌باشد (۱۶).

### اتیلوژی و پاتوژنز PRES در بیماران با NMOSD

#### اختلال در سد خونی- مغزی به واسطه anti-aquaporin-4 IgG

اصلی‌ترین مارکر سرولوژیک در بیماران آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 IgG می‌باشد؛ Aquaporin4 در سیستم عصبی مرکزی موجود است و در ناحیه‌ی اطراف عروق و در پایانه زائده‌های پایی آستروسیت‌ها حضور دارد، در نتیجه در ساختار و عملکرد این سد خونی- مغزی شرکت می‌کند (۲۱، ۲۲). حمله‌ی آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 IgG به Aquaporin4 می‌تواند باعث اختلال در عملکرد سد خونی- مغزی شود. این آنتی‌بادی‌های می‌توانند به عصب بینایی، area postrema، brainstem و cerebrum و حتی نخاع که محل حضور Aquaporin4 می‌باشند، حمله کنند (۲۱، ۲۳). از آنجایی که اختلال در سد خونی- مغزی و افزایش cerebrovascular exfiltration به عنوان یکی از عوامل پاتولوژیک در ایجاد PRES شناخته شده است، Magaña و همکاران در سال ۲۰۱۶ مطرح کردند که ادم وازوژنیک ناشی از فعالیت آنتی‌بادی‌های anti-aquaporin-4 IgG و اختلال سد خونی- مغزی متعاقب آن در بیماران NMO می‌تواند باعث بروز PRES در این بیماران شود (۲۱، ۲۴). این مسأله می‌تواند بیمارانی که تغییرات شدید فشارخون را تجربه می‌کنند را مستعد PRES کند. قابل ذکر است PRES به طور شایع با ادم وازوژنیک و قرینه در ماده سفید مغز (در لب‌های اکسیپیتال، تمپورال و فرونتال) و نواحی ساب‌کورتیکال شناخته می‌شود، ضایعات در سایر محل‌ها از جمله Brainstem، مخچه و نخاع نادر می‌باشند (۲۵، ۲۶).

### ایتولوژی و پاتوژنز PRES در بیماران با MS

#### اختلال در عملکرد سد خونی-مغزی به واسطه التهاب اولیه

#### در بیماران MS

در مراحل اولیه ام‌اس، در حدود زمان آغاز علائم، آسیب التهابی به سد خونی-مغزی با نفوذ سلول‌های ایمنی به سیستم عصبی مرکزی همراه است. در مراحل بعدی ام‌اس، اختلال در تنظیم جفت‌شدگی عروقی-عصبی (Neuro-vascular coupling) با آتروفی ماده خاکستری مرتبط است. عوامل ژنتیکی و محیطی مرتبط با ام‌اس، از جمله عادات غذایی، میکروبیوم روده و سطح ویتامین D، می‌توانند به‌طور مستقیم و غیرمستقیم به اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال مغز کمک کنند. آسیب به این سلول‌ها منجر به ورود مولکول‌های مضر به سیستم عصبی مرکزی و تسریع نشت از طریق سد خونی-مغزی می‌شود (۳۸). به بیان دیگر التهاب اطراف عروق در بیماران مبتلا به ام‌اس می‌تواند باعث اختلال در عملکرد سد خونی-مغزی شود (۳۹). این امر می‌تواند به تسهیل بروز تظاهرات در PRES زمینه‌ی عوامل خطر دیگر، بینجامد.

#### آسیب اندوتلیال ناشی از درمان دارویی

#### فینگولیمود

در موارد گزارش شده PRES در بیماران MS، درمان با فینگولیمود (Fingolimod) به عنوان عامل القای PRES نیز به چشم می‌خورد. آسیب اندوتلیال ناشی از فینگولیمود و تغییرات نفوذپذیری ناشی از آن می‌تواند به عنوان یک عامل مستعدکننده در بروز PRES به شمار رود، حتی در حالتی که افزایش فشارخون وجود ندارد، درمان با فینگولیمود باعث اتساع عروق شریانی و تحریک تولید اکسید نیتریک (NO) می‌شود. که می‌تواند مستعدکننده ادم وازوژنیک در PRES باشد (۴۰).

#### عوامل مستعدکننده‌ی نوسانات فشارخون در بیماران با MS

#### کورتیکواستروئیدها

درمان با کورتیکواستروئیدها در دوزهای بالا برای درمان عود MS ممکن است منجر به فشارخون بالا و متعاقباً PRES گردد، که این موضوع در درمان همزمان با ایترفرون بتا قابل توجه می‌باشد (۴۱).

#### نقش دوگانه‌ی درمان با ایترفرون بتا در ایجاد PRES در

#### بیماران MS

درمان MS با ایترفرون-بتا نیز در برخی موارد می‌تواند نقش مستعدکننده‌ای در پاتوژنز PRES داشته باشد (۴۲، ۴۳). Mastorodemos و همکاران اشاره کردند که درمان مزمن با ایترفرون بتا ممکن است به‌طور بالقوه از طریق انقباض عروقی باعث ایجاد فشارخون بالا شود که با تئوری PRES ناشی از افزایش شدید فشارخون مطابقت دارد. آنها همچنین تئوری دیگری را مطرح کردند

وریدی متعدد است (۲۱). دو مورد از موارد گزارش شده واجد اطلاعات فشارخون بیمار بودند. Kamo و همکاران موردی را گزارش کردند که در پی درمان با متیل‌پردنیزولون وریدی با فشارخون سیستمیک ۲۰۲/۱۲۷ علائم PRES را بروز داد (۳۳). در مقابل Magaña و همکاران موردی را گزارش کردند که در هنگام تشخیص PRES فشارخون در محدوده‌ی طبیعی داشت (۲۴). با بررسی موارد گزارش شده در متون در می‌یابیم که نقش کورتیکواستروئیدها در بیماری PRES دوگانه است. علی‌رغم اینکه با القای افزایش فشارخون و غلبه بر سیستم خودتنظیمی فشارخون عروقی-مغزی موجب ادم وازوژنیک می‌شوند، کورتیکواستروئیدها با القای مکانیسم‌های افزایش پایداری اندوتلیال و اثرات ضدالتهابی، درمان PRES نیز نقش دارند (۳۴).

#### بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS):

یافته‌های MRI بیماران، وجود ضایعات را عمدتاً در ناحیه اطراف بطن‌های مغزی نشان می‌دهند. همچنین این ضایعات اغلب در ناحیه‌ی سابکورتیکال، corpus callosum، ساقه مغز، اعصاب بینایی، فیبرهای U و مسیر بینایی واقع شده‌اند. اگرچه ضایعات عمدتاً ماده‌ی سفید را تحت تأثیر قرار می‌دهند، اما ممکن است در ماده‌ی خاکستر نیز رخ دهند (۳۵). تشخیص و درک پاتوژنز PRES در بیماران MS از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است چراکه علاوه بر اینکه PRES می‌تواند در بیماران MS بروز پیدا کند این دو بیماری تظاهراتی دارند که در برخی موارد می‌توانند یکدیگر را تقلید کنند، به‌طور مثال Jain و همکاران (۳۶)، موردی از PRES را گزارش کردند که با تظاهرات رادیولوژیک مشابه مولتیپل اسکلروزیس همراه بود. بیمار با سردرد منتشر، استفراغ، تهوع، تاری دید و سرگیجه مراجعه کرد و فشارخون وی ۱۱۰/۲۰۰ بود. یافته‌های MRI، افزایش سیگنال با ارجحیت ماده سفید را در نواحی کورتیکال و سابکورتیکال، Corona radiata و پل مغزی را نشان داد. در تحقیقات بر روی تجزیه و تحلیل مایع مغزی-نخاعی (CSF)، افزایش سطح پروتئین را در بیماران مبتلا به PRES در مقایسه با افراد غیربیمار مشاهده شد، اما این تفاوت در مقایسه با بیماران مبتلا به MS معنادار نبود. با این حال، فلوسایتومتری مایع مغزی-نخاعی در بیماران مبتلا به PRES و MS، افزایش پاسخ ایمنی adaptive را در مایع مغزی-نخاعی بیماران MS نشان داد، در حالی که پاسخ ایمنی Innate با مونوسیت‌های CD14+/CD16+ در بیماران PRES افزایش یافته بود. در نتیجه از سطح مونوسیت‌های CD14+/CD16+ می‌تواند به عنوان نشانگری از شدت بیماری در بیماران مبتلا به PRES استفاده کرد (۳۷). بروز PRES در بیماران MS نادرتر بوده و در متون گزارشات کمتری دارد.

صورتی که در بیماری MS این اختلال به صورت غیراختصاصی تر و با اختلال در تنظیم جفت‌شدگی عروق-عصبی همراه است. این وضعیت بیماران را نسبت به بروز PRES در همراهی با عوامل دیگر می‌کند، حساس‌تر می‌کند. درمان‌هایی که با نوسانات فشارخون همراه هستند شامل کورتیکواستروئیدها در درمان هر دو بیماری، پلاسمافرز به ویژه در درمان بیماران با NMOSD و همچنین ایتترفرون بتا که در درمان MS به کار می‌رود، می‌توانند بیماران را مستعد بروز علائم PRES کنند در نتیجه توصیه می‌شود در افرادی که ریسک فاکتورهای متعدد و شناخته‌شده‌ای برای PRES دارند این درمان‌ها با احتیاط بیشتر و تحت مانیتورینگ فشارخون به کار رود. در کنار این موارد عوامل دارویی دیگری نیز از جمله فینگولیمود، ریتوکسیماب و سایر داروهای سابتوتوکسیک شناخته شده که می‌توانند اثرات توكسیك بر روی اندوتلیوم داشته باشند باید با احتیاط بیشتر در بیمارانی که در معرض نوسانات فشارخون و یا سایر عوامل خطر PRES به کار بروند. با توجه به اینکه اکثر مطالعات به صورت گزارشات موردی بوده بررسی‌های بیشتر برای نتایج قطعی‌تر لازم می‌باشد. این نتایج می‌تولند با ایجاد نگرش کامل‌تر در پاتوژنز PRES در این بیماران به درمان و ریکواری سریع‌تر و با کیفیت‌تر بیماران ختم شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی نمی‌باشد و از حمایت مالی برخوردار نبوده است.

که حول محور اختلال عملکرد اندوتلیال ناشی از ایتترفرون بتا و اختلال در یکپارچگی سد خونی مغزی (BBB) می‌چرخد که به طور بالقوه می‌تواند منجر به ادم وازوژنیک یا حساسیت بیشتر به نوسانات فشارخون شود (۴۲).

### آسیب اندوتلیال ناشی از درمان دارویی

در موارد گزارش شده PRES در بیماران MS درمان با فینگولیمود (Fingolimod) نیز به چشم می‌خورد. آسیب اندوتلیال ناشی از فینگولیمود و تغییرات نفوذپذیری ناشی از آن می‌تواند به عنوان یک عامل مستعدکننده در بروز PRES به شمار رود، حتی در حالی که افزایش فشارخون وجود ندارد، درمان با فینگولیمود باعث اتساع عروق شریانی و تحریک تولید اکسید نیتریک (NO) می‌شود که می‌تواند مستعدکننده ادم وازوژنیک در PRES باشد (۴۰). همچنین درمان با کورتیکواستروئیدها در دوزهای بالا برای درمان عود MS ممکن است منجر به فشارخون بالا و متعاقباً PRES گردد (۴۱).

### بحث و نتیجه‌گیری

PRES یک تظاهر نادر نورولوژیک در بیماران با MS و NMOSD می‌باشد. هرچند در بررسی متون مطالعه‌ی فعلی، موارد گزارش شده PRES در NMOSD تعداد بیشتری نسبت به بیماران MS داشته است. MS و NMOSD به طور ذاتی منجر به تغییرات و اختلالات عملکردی در سد خونی-مغزی می‌شوند. این اختلال عملکرد به طور اختصاصی در NMOSD به واسطه anti-aquaporin-4 IgG صورت می‌گیرد در

### References

1. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2017; 264(8): 1608-16.
2. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334(8): 494-500.
3. Shankar J, Banfield J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Can Assoc Radiol J* 2017; 68(2): 147-53.
4. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14(9): 914-25.
5. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(6): 1036-42.
6. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology* 2007; 69(9): 894-7.
7. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65(2): 205-10.
8. Derle E, Güneş HN, Konuşkan B, Tuncer-Kurue A. Neuromyelitis optica in children: a review of the literature. *Turk J Pediatr* 2014; 56(6): 573-80.
9. Zarei S, Eggert J, Franqui-Dominguez L, Carl Y, Boria F, Stukova M, et al. Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical characteristics of neuromyelitis optica patients in Puerto Rico. *Surg Neurol Int* 2018; 9: 242.
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27-40.
11. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973; 1(5852): 507-10.
12. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol* 2011; 31(2): 202-15.
13. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(6): 1043-9.
14. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(5): 427-32.
15. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, et al. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte

- recruitment. *J Immunol* 2008; 181(8): 5730-7.
16. Cazzaniga J, Jara Silva CE, Quinonez J, Ruxmohan S, Leyva MM, Fahs A. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Cureus* 2023; 15(11): e48168.
  17. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84(11): 1165-73.
  18. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
  19. Kim S-M, Waters P, Woodhall M, Kim J-Y, Kim J-E, Yang JW, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2013; 19(8): 1060-7.
  20. Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2021; 22(16): 8636.
  21. Yang B, Guo L, Yang X, Yu N. The pathogenesis and treatment of posterior reversible encephalopathy syndrome after neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2022; 22(1): 493.
  22. Yuan M, Ge M, Yin J, Dai Z, Xie L, Li Y, et al. Isoflurane post-conditioning down-regulates expression of aquaporin 4 in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury and is possibly related to bone morphogenetic protein 4/Smad1/5/8 signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 429-38.
  23. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27: 412-8.
  24. Magaña SM, Matiello M, Pittcock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009; 72(8): 712-7.
  25. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(4): 904-12.
  26. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol* 2014; 121: 1687-701.
  27. Berger JR, Neltner J, Smith C, Cambi F. Posterior reversible encephalopathy syndrome masquerading as progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab treated neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3(6): 728-31.
  28. Etemadifar M, Alaei SA, Saffari E, Salari M. Rituximab-associated PRES in antibody-mediated kidney rejection: A case report. *Transpl Immunol*. 2023; 80: 101907.
  29. Mustafa KN, Qasem U, Al-Ryalat NT, Bsisu IK. Rituximab-associated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(1): 160-5.
  30. Igel C, Garretto D, Robbins MS, Swerdlow M, Judge N, Dayal A. Neuromyelitis optica in pregnancy complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome, eclampsia and fetal death. *J Clin Med Res* 2015; 7(3): 193-5.
  31. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978; 234(4): H371-83.
  32. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976; 39(1): 33-41.
  33. Kamo H, Ueno Y, Sugiyama M, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka R, et al. Pontine hemorrhage accompanied by neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2019;330: 19-22.
  34. Srichawla BS, Kaur T, Singh H. Corticosteroids in posterior reversible encephalopathy syndrome: Friend or foe? A systematic review. *World J Clin Cases* 2025; 13(12): 98768.
  35. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1165-76.
  36. Jain RS, Khan I, Ahmad R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) Associated with Papilledema Mimicking Multiple Sclerosis and Boomerang Sign on Imaging: Report of Two Cases. *J Neurol Exp Neurosci* 2017; 3(2): 48-50.
  37. Nelke C, Schulte-Mecklenbeck A, Pawlitzki M, Rolfes L, Räuber S, Gross CC, et al. The Innate Immune Response Characterizes Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Clin Immunol* 2021; 41(6): 1229-40.
  38. Zierfuss B, Laroche C, Prat A. Blood-brain barrier dysfunction in multiple sclerosis: causes, consequences, and potential effects of therapies. *Lancet Neurol* 2024; 23(1): 95-109.
  39. Adams CW, Abdulla YH, Torres EM, Poston RN. Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1987; 13(2): 141-52.
  40. Lindå H, von Heijne A. A Case of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated with Gilenya® (Fingolimod) Treatment for Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2015; 6: 39.
  41. Morrow SA, Rana R, Lee D, Paul T, Mahon JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to high dose corticosteroids for an MS relapse. *Case Rep Neurol Med* 2015; 2015: 325657.
  42. Mastorodemos VC, Ioannidis SG, Papadaki EZ, Mitsias PD. Posterior reversible encephalopathy syndrome, multiple sclerosis and interferon therapy: association, co-incidence or convoluted interplay? *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102356.
  43. Omoto S, Utsumi T, Matsuno H, Terasawa Y, Iguchi Y. Thrombotic Microangiopathy Presenting with Intestinal Involvement Following Long-term Interferon-β1b Treatment for Multiple Sclerosis. *Intern Med* 2018; 57(5): 741-4.
  44. Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara JR, Martín J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 74(18): 1471-3.
  45. Shima T, Tsujino S, Yamashita K, Hirayama T, Fukushima K, Kanamoto T, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Complicated by Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as an Initial Manifestation. *Intern Med* 2020; 59(15): 1887-90.

## A Review of the Etiology and Pathogenesis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Patients with Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Mohammad Amin Najafi<sup>1</sup>, Ali Abesi<sup>2</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) is a neurological disorder with multifaceted pathophysiology, typically presenting with vasogenic edema on brain imaging. Although the occurrence of PRES in patients with MS and NMOSD is rare, identifying the etiological factors and pathogenesis mechanisms in these patients is crucial for optimal diagnosis and management.

**Methods:** This study was conducted through a literature search of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases using relevant keywords.

**Findings:** Seventeen relevant case reports were identified and reviewed. In NMOSD patients, the pathogenesis of PRES is primarily associated with blood-brain barrier (BBB) dysfunction caused by the attack of anti-AQP4 IgG antibodies on astrocytes. Furthermore, common treatments for this disease, such as rituximab (which induces endothelial injury), corticosteroids, and plasmapheresis (which induces blood pressure fluctuations), have been identified as significant predisposing risk factors for PRES. In MS patients, perivascular inflammation and impaired neurovascular coupling at the blood-brain barrier provide a suitable basis for the development of PRES. Medications such as fingolimod (via an endothelial injury mechanism) and interferon-beta (through the induction of hypertension or disruption of the BBB), as well as the use of high-dose corticosteroids, are among the triggering factors for PRES in these patients.

**Conclusion:** Although PRES is a rare complication in MS and NMOSD patients, the nature of these diseases, which is associated with disruption of the blood-brain barrier, along with the use of specific treatments, places these patients at risk of developing PRES.

**Keywords:** Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome; Multiple Sclerosis; Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

**Citation:** Najafi MA, Abesi A. A Review of the Etiology and Pathogenesis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in Patients with Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD). J Isfahan Med Sch 2025; 43(821): 770-7.

1- Assistant Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Ali Abesi, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: abesi755@gmail.com