

'Posterior reversible encephalopathy syndrome' bij kinderen met leukemie

Auteurs A.M.L. Peek, K.C.J.M. Kraal, W.C.G. Overweg-Plandsoen, B.M. Verbist en R.M. Egeler

Trefwoorden chemotherapie, convulsie, epileptische aanval, hypertensie, leukemie, leuko-encefalopathie, PRES

Samenvatting

Epileptische aanvallen bij kinderen met leukemie komen vaker voor dan men zou verwachten op grond van de incidentie in de normale populatie. Naast alle normale oorzaken moet bij kinderen met een maligniteit (met name leukemie) ook het 'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES) overwogen worden.

PRES is een klinisch-radiologisch beeld dat gekenmerkt wordt door neurologische symptomen, hypertensie en specifieke afwijkingen op een MRI van het cerebrum. De pathogenese van PRES is velerlei en complex: hypertensie, chemotherapie, immuunsuppressiva en mogelijk ook de leukemie

zelf zijn herkend als uitlokkende factoren. Naast de behandeling van de klinische verschijnselen (hypertensie en eventuele epileptische aanvallen), dienen oorzakelijke agentia zo spoedig mogelijk gestaakt en/of behandeld te worden. In principe is PRES reversibel, mits tijdig herkend en behandeld. Tijdens de follow-up kunnen recidieven optreden. Geadviseerd wordt de klinische symptomen agressief te behandelen en anti-epileptica pas te staken bij een volledig neurologisch en radiologisch herstel en wanneer belangrijke uitlokkende factoren zijn geëlimineerd.

(Ned Tijdschr Hematol 2007;4:310-6)

Inleiding

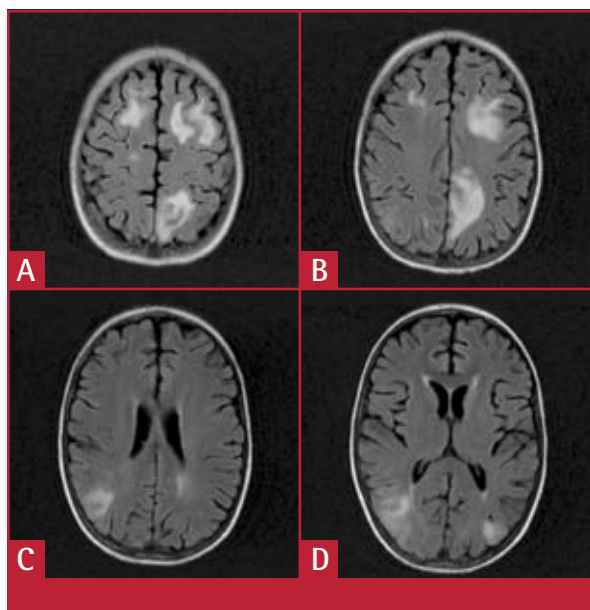
Ieder jaar wordt in Nederland bij 450-500 kinderen een kwaadaardige ziekte gediagnosticeerd. Een groot deel betreft maligniteiten van beenmerg en/of lymfklieren, de zogenoemde hematologische maligniteiten (41%).¹ Afhankelijk van de aandoening bestaat de behandeling uit chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Bij hematologische maligniteiten bestaat de behandeling hoofdzakelijk uit chemotherapie. In de loop van de tijd zijn de behandelingsresultaten sterk verbeterd. Desondanks blijft de door de behandeling veroorzaakte toxiciteit een groot probleem. Verschillende chemotherapeutica kunnen een uiteenlopend spectrum van complicaties en bijwerkingen veroorzaken, zoals beenmergdepressie, hypertensie, systemische inflammatoire reacties, sepsis, coagulopathie, hyperviscositeit en elektrolytstoornissen. Indien de bijwerkingen te ernstig zijn, zal de chemotherapie moeten worden aangepast. Vroeger was beenmergdepressie vaak de reden dat de chemotherapie moest

worden aangepast. Met verbeteringen in ondersteunende therapieën is toxiciteit op andere orgaansystemen, zoals neurotoxiciteit, tegenwoordig echter steeds vaker de beperkende factor.²

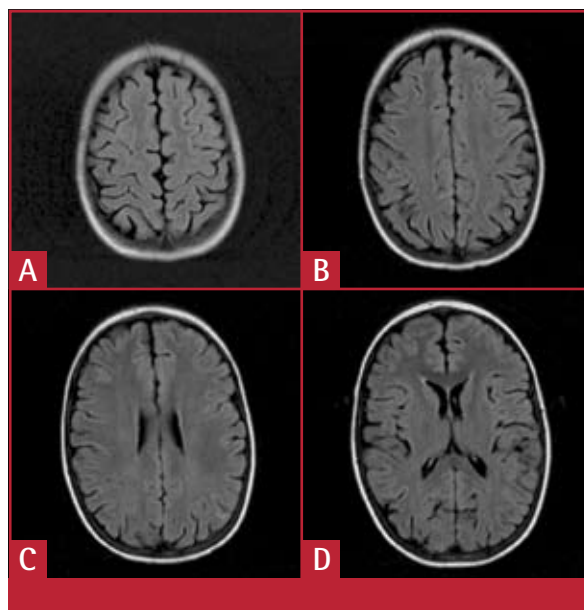
De ziektegeschiedenis in dit artikel beschrijft ernstige neurotoxiciteit ten gevolge van veel gebruikte chemotherapeutica voor de behandeling van hematologische maligniteiten bij kinderen.

Ziektegeschiedenis

De patiënt is een 11-jarige jongen, die op de kinderafdeling van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werd behandeld voor acute lymfatische leukemie (ALL), zonder leukemische infiltratie van het centrale zenuwstelsel, de testes of het mediastinum. De chemotherapeutische behandeling werd gestart volgens het protocol ALL-10 van de Stichting Kinder Oncologie Nederland (SKION), waarvan de inductiefase bestaat uit prednison (Pred),



Figuur 1. MRI van het cerebrum bij de diagnose. De axiale 'fluid attenuation inversion recovery' (FLAIR)-opname van craniaal naar caudaal toont bilateraal asymmetrische gebieden met verhoogde signaalintensiteit corticaal en subcorticaal in het posteriorstroomgebied (occipitaal en pariëtaal) en frontaal.



Figuur 2. MRI van het cerebrum 4 maanden na het stellen van de diagnose. De axiale 'fluid attenuation inversion recovery' (FLAIR)-opname op dezelfde niveaus als in *Figuur 1* toont een volledige normalisatie van de signaalintensiteiten.

vincristine (VCR), daunorubicine (DNR), L-asparaginase (L-Asp) en intrathecale medicatie (Pred, methotrexaat (MTX) en cytarabine (Ara-C)). De behandeling verliep probleemloos tot dag 29 van de inductiefase. Zesendertig uur na toediening van L-Asp ontwikkelde de patiënt trekkingen aan armen en been. Vervolgens ontstond een status epilepticus met respiratoire insufficiëntie waarvoor opname op de afdeling Intensive Care (IC) noodzakelijk was. De status epilepticus werd lege artis gecoupeerd met diazepam (rectaal). Wegens onvoldoende resultaat werd midazolam (intraveneus) en vervolgens fenytoïne (intraveneus) toegediend. Na enkele uren kon de patiënt succesvol worden gedetubeerd en was er volledig neurologisch herstel. Als verklaring voor de status epilepticus werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan infectieuze aandoeningen, een intracerebrale bloeding en/of infarct en toxiciteit van de ALL-behandeling.

Aanvullend bloedonderzoek liet geen verhoogde infectieparameters zien en er waren geen elektrolytstoornissen. Ook liquoronderzoek (na een CT van het cerebrum) was niet afwijkend. Bacterieel noch viraal onderzoek toonde infectieuze verwekkers aan. Door middel van beeldvormend onderzoek (CT van het cerebrum) konden intracranieële

bloedingen en ruimte-innemende processen worden uitgesloten. Wel werden corticale en subcorticale hypodense gebieden gezien in de occipitale en frontopariëtale regionen. Een MRI van het cerebrum (2 dagen later) liet diffuus verspreide corticale en subcorticale afwijkingen zien, met lokalisaties in zowel occipitale, pariëtale en frontale regio's van beide hersenhelften (zie *Figuur 1*).

De chemotherapeutische behandeling werd enkele dagen uitgesteld en 3 dagen later dan oorspronkelijk was gepland, werd de chemotherapie volgens protocol (VCR en DNR) hervat. Enkele uren na deze hervatting kreeg de patiënt opnieuw epileptische aanvallen, initieel trekkingen van de mondhoek links en vervolgens uitbreidend naar symmetrische trekkingen van armen en benen. Anti-epileptische medicatie werd toegediend (diazepam, midazolam en fenytoïne). Ook deze maal werd hij respiratoir insufficiënt en werd hij voor beademing overgeplaatst naar de IC. Een dag later kon hij gedetubeerd worden. Opnieuw volgde klinisch neurologisch herstel, behalve dat hij enkele dagen enigszins ontremd gedrag vertoonde. Er werd gestart met een onderhoudsdosis van het anti-epilepticum natriumvalproaat. In retrospectie was sprake van lichte en wisselend bestaande hypertensie en werd alsnog gestart

met antihypertensieve behandeling. De chemotherapeutische behandeling werd vervolgens een week uitgesteld en aangepast; voorlopig werden VCR en intrathecale MTX niet meer toegediend. Een MRI van het cerebrum 4 maanden later vertoonde volledige normalisatie (zie *Figuur 2*). Inmiddels was de chemotherapeutische behandeling volledig hervat volgens protocol (inclusief intrathecale MTX en VCR) en tot heden is het verdere beloop ongecompliceerd. Tevens is sprake van een complete hematologische remissie van ALL. Natriumvalproaat wordt gedurende de gehele ALL-behandeling gecontinueerd.

Epileptische aanvallen bij kinderen met een maligniteit

De patiënt in deze casus ontwikkelde tijdens de ALL-behandeling epileptische aanvallen. Dergelijke aanvallen zijn een bekende, maar relatief zeldzame complicatie van een oncologische behandeling. Verschillende artikelen beschrijven incidenties variërend tussen 7 en 13%.³⁻⁵ Dit is een hogere incidentie dan in de normale populatie. Wanneer bij oncologische pediatrie patiënten epileptische aanvallen optreden, gaat het in bijna de helft van de gevallen om kinderen met leukemie (met name ALL).⁴ Veel voorkomende oorzaken van epileptische aanvallen kunnen ook van toepassing zijn bij kinderen die onder behandeling zijn voor een oncologische aandoening (zie *Tabel 1*). De etiologie voor de hogere incidentie bij juist deze populatie patiënten is echter nog niet volledig opgehelderd. Leuko-encefalopathie wordt als belangrijk oorzakelijk fenomeen beschouwd. Bij circa 20% van de kinderen met leukemie zijn leuko-encefalopathische afwijkingen aanwezig op de MRI van het cerebrum, zonder begeleidende klinische verschijnselen. De precieze betekenis van deze bevindingen is dan ook nog niet geheel duidelijk.⁶

Van chemotherapie is bekend dat het zowel perifere als centrale neurotoxiciteit kan veroorzaken. Neurotoxiciteit van het perifere zenuwstelsel presenteert zich veelal door polyneuropathie en wordt vaak veroorzaakt door middelen als vinca-alkaloïden (onder andere VCR), cisplatine en taxanen.^{2,7} Van deze middelen is met name VCR erg belangrijk voor de behandeling van ALL. Centrale neurotoxiciteit heeft een groter klinisch spectrum en kan variëren van lichte bewustzijnsstoornissen tot ernstige encefalopathie, al dan niet gepaard met gegeneraliseerde epileptische aanvallen. Van middelen als MTX, Ara-C en ifosfamide (Ifos) is bekend dat zij centrale neurotoxiciteit

Tabel 1. Oorzaken van epileptische aanvallen bij kinderen.

Infectieuze oorzaken
convulsie bij koorts
meningitis/sepsis (bacterieel, viraal)
Neurologische oorzaken
epilepsie
cerebrovasculaire aandoeningen
Metabole aandoeningen
elektrolyetstoornissen (hypo- of hypernatriëmie, hypomagnesiëmie, hypo- of hypercalciëmie)
hypertensie
leuko-encefalopathie ten gevolge van stofwisselingsziekten
Anatomische afwijkingen van de hersenen
aanlegstoornissen van de hersenen
ruimte-innemend proces (maligne/benigne)
Diversen
na chemotherapie
hypertensie
'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES)
idiopathisch

kunnen veroorzaken.^{2,7,8} Ook na intrathecale toediening van cytostatica is neurotoxiciteit beschreven.^{9,10} Zowel VCR (intraveneus), MTX en Ara-C (beide zowel intraveneus als intrathecaal) zijn essentieel in de behandeling van ALL bij kinderen.

Naast leuko-encefalopathie wordt verondersteld dat hypertensie een belangrijke oorzakelijke rol speelt in het ontstaan van epileptische aanvallen bij kinderen met systemische maligniteiten. Hypertensie is een veel voorkomende complicatie bij deze patiëntengroep en is meestal iatrogeen bepaald. Met name corticosteroiden zijn berucht als oorzaak van hypertensie.

'Posterior reversible encephalopathy syndrome'

Bij deze patiënt ontstond tot tweemaal toe een status epilepticus tijdens de inductiefase van zijn ALL-behandeling en was er bij radiologisch onderzoek sprake van 'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES).

Het klinisch beeld van PRES kan variëren van hoofdpijn, visusstoornissen en veranderd bewust-

Tabel 2. Mogelijke oorzaken van 'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES).**Medicatie**

corticosteroiden (hoge dosis)
 chemotherapie (vincristine, methotrexaat, cisplatine, cytarabine, gemcitabine)
 immuunsuppressiva (ciclosporine, tacrolimus, ATG)
 monoklonale antilichamen (ATG, bevacizumab, rituximab)
 diversen: immuunglobulinen, NSAID's

Elektrolyetstoornissen

hypomagnesiëmie
 hypercalciëmie

Aandoeningen

hypertensie
 maligniteiten, met name leukemie (vooral acute lymfatische leukemie)
 tumorlyssyndroom
 hemolytisch uremisch syndroom
 obstetrische aandoeningen (onder andere HELLP, pre-eclampsie)
 neurologische aandoeningen (onder andere Syndroom van Guillain-Barré)
 cardiale aandoeningen

ATG=antithymocytenglobuline, NSAID='non-steroidal anti-inflammatory drug', HELPP='hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets'.

zijn tot het optreden van epileptische aanvallen. Het komt regelmatig voor dat dergelijke aanvallen het eerste symptoom zijn. PRES gaat gepaard met radiologische afwijkingen, die opvallend vaak gelokaliseerd zijn in de regionen van de hersenen die gevasculariseerd worden door de posterieure circulatie (occipitale en pariëtale kwab en cerebellum). Zowel de klinische als de radiologische bevindingen zijn in principe van voorbijgaande aard, mits adequate behandeling tijdig wordt ingesteld.

Het pathofysiologische mechanisme van PRES is niet geheel opgehelderd, maar verschillende hypothesen zijn inmiddels geopperd. Hinchey et al. stelden dat de klinische verschijnselen vaak vooraf worden gegaan door een plotselinge stijging in de arteriële bloeddruk, die de cerebrale autoregulatie te boven gaat. Door dilatatie van cerebrale arteriolen met opening van 'tight junctions' en lekkage van plasma en rode bloedcellen naar extracellulair ontstaat cerebraal, vasogeen oedeem.¹¹ Dat vooral de posterieure delen van het cerebrum zijn aangedaan, zou volgens Ay et al. mogelijk verklaard kunnen worden doordat de vascularisatie van dit deel van het brein vooral verzorgd wordt door het vertebrobasilaire systeem.¹² Dit is relatief spaarzaam sympathisch geïnnerveerd, zou daardoor een kleiner autoregulerend vermogen hebben en dus gevoeliger zijn voor plotselinge bloeddrukstijgingen.¹¹⁻¹⁴ Te-

vens is vaker de witte stof aangedaan, omdat deze bestaat uit gemyeliniseerde vezels die ingebed zijn in een cellulaire matrix van gliale cellen, arteriolen en capillairen, waardoor deze regio gevoeliger is voor vasogeen oedeem.¹¹ Hypertensie lijkt dus een belangrijke oorzakelijke factor te zijn, maar toch is dit niet bij iedere patiënt evident aanwezig.¹² Wel worden bij hemato-oncologische patiënten vaak corticosteroiden gegeven, die als bijwerking hypertensie veroorzaken.

Meerdere publicaties beschrijven associaties tussen diverse chemotherapeutica (zoals VCR, MTX, cisplatine, Ara-C en gemcitabine) en PRES.^{10-12,15-19} Immuunsuppressieve middelen, zoals ciclosporine (CsA) en tacrolimus, worden in verband gebracht met PRES.¹⁹⁻²² Deze medicatie kan wellicht ook direct bijdragen aan het ontstaan van PRES, door een direct cytotoxisch effect op het endotheel dan wel door verergering van de hypertensie.^{11-13,19,20} Sanchez-Carpintero et al. stelden een migraineachtig pathofysiologisch mechanisme voor.²³ Zij hebben bij enkele patiënten middels SPECT-scans pariëto-occipitale hypoperfusie aangetoond, zoals ook bij migraine het geval is. Zij stelden dat hypomagnesiëmie hierbij mogelijk een faciliterende rol kan spelen. Zo is ook beschreven dat meer dan 50% van de patiënten met CsA-gerelateerde PRES hypomagnesiëmie heeft.²⁴ Hypomagnesiëmie is een frequent

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Epileptische aanvallen komen vaker voor bij kinderen met een maligniteit in vergelijking met kinderen in de normale populatie.
2. De epileptische aanvallen kunnen optreden als complicatie van de oncologische behandeling of secundair aan het primaire ziekteproces. Een zeldzame, maar belangrijke oorzaak voor epileptische aanvallen bij hen is het 'posterior reversible encephalopathy syndrome' (PRES).
3. Tijdige herkenning van PRES is belangrijk om irreversibele langetermijnschade te voorkomen. Bij optreden van epileptische aanvallen bij kinderen met een maligniteit is uitgebreide diagnostiek dan ook geïndiceerd, inclusief een MRI van het cerebrum.

voorkomende bijwerking van chemotherapie. Bij de patiënt in deze casus was de magnesiumwaarde normaal. Hypercalciëmie wordt ook geassocieerd met PRES, al dan niet in aanwezigheid van hypertensie.^{25,26} In *Tabel 2* is een overzicht gegeven van de meest voorkomende oorzaken die geassocieerd (lijken te) zijn met PRES.

Hoewel de literatuur over PRES, met name bij kinderen, nog altijd beperkt is, zijn er aanwijzingen dat de incidentie van PRES bij deze patiëntengroep toeneemt. Waarschijnlijk berust dit echter op een betere her- en erkenning van het klinisch beeld en verbeterde radiologische mogelijkheden. PRES kan bij verschillende maligniteiten optreden, maar meestal betreft het kinderen met leukemie (vooral ALL).^{15-18,27} Opvallend genoeg treedt het ziektebeeld vaak op tijdens de inductiefase van de behandeling, mogelijk ten gevolge van een niet optimaal functionerende bloed-hersenbarrière in deze fase.²⁷

Aanvankelijk werd aangenomen dat PRES altijd een volledig reversibele aandoening was; het volledige herstel werd voorheen zelfs genoemd als bewijs voor PRES. Inmiddels zijn echter meerdere publicaties verschenen waarin irreversibele restverschijnselen na PRES zijn beschreven.^{12,27} Daarom is tijdige herkenning van dit klinisch-radiologische syndroom essentieel en dient bij een patiënt die onder behandeling is voor een maligniteit en die epileptische aanvallen ontwikkelt, het volledige diagnostische proces doorlopen te worden, inclusief beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur MRI. De specifieke MRI-afwijkingen zijn vlekkelijke subcorticale en corticale afwijkingen, met name in het posterieure stroomgebied. Minder frequent kunnen de afwijkingen

in het gebied van de basale kernen of hersenstam optreden. De afwijkingen zijn het best zichtbaar op T2-gewogen en 'fluid attenuation inversion recovery' (FLAIR)-opnamen.

Voor de behandeling is het essentieel om de oorzaak snel te identificeren en te bestrijden. Bij hypertensie dient adequate antihypertensieve therapie gestart te worden. Bij het optreden van epileptische aanvallen dienen deze lege artis behandeld te worden en wordt geadviseerd te starten met een onderhoudsdosis anti-epileptica. De duur van deze therapie is discutabel, maar er wordt geadviseerd deze pas te staken na volledig neurologisch herstel, zo mogelijk pas na herstel van de radiologische afwijkingen. Anderen adviseren anti-epileptica pas te staken nadat de cytotoxische of immuunsuppressieve therapie is afgerond.^{11,12,27} De inducerende medicatie dient onmiddellijk gestaakt te worden en als herintroductie noodzakelijk is (zoals bij maligniteiten), dient dat te gebeuren nadat volledig neurologisch herstel is opgetreden.^{11,12,27}

Conclusie

Epileptische aanvallen bij kinderen met een maligniteit komen vaker voor dan men zou verwachten op grond van de incidentie in de normale populatie. Naast veel voorkomende oorzaken van epileptische aanvallen, dient men bij kinderen met een maligniteit (met name leukemie) PRES als mogelijke oorzaak van de aanvallen serieus te overwegen. Om PRES tijdig te herkennen is uitgebreide diagnostiek, inclusief beeldvorming van de hersenen noodzakelijk. PRES is in principe een compleet reversibele aandoening, tenzij het

klinisch beeld niet herkend wordt en de oorzakelijke agentia niet tijdig gestaakt worden. In geval van epileptische aanvallen dient gestart te worden met anti-epileptica. Deze kunnen pas gestaakt worden bij volledig klinisch herstel en als de onderliggende oorzaak behandeld is.

Referenties

1. Kinderoncologie. Voute PA (ed.) Houten: Bohn Stafleu Van Loghum. 1997. pp 33-4.
2. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003;63:1549-63.
3. Antunes NL. Seizures in children with systemic cancer. *Ped Neurol* 2003;28:190-3.
4. Ochs JJ, Bowman WP, Pui CH, Abromowitch M, Mason C, Simone JV. Seizures in childhood lymphoblastic leukaemia patients. *Lancet* 1984;2:1422-4.
5. Maytal J, Grossman R, Yusuf FH, Shende AC, Karayalycin G, Lankowsky P, et al. Prognosis and treatment of seizures in children acute lymphoblastic leukaemia. *Epilepsia* 1995;36:831-6.
6. Harila-Saari AH, Paakko EL, Vainionpaa LK, Pyhtinen J, Lanning BM. A Longitudinal magnetic resonance imaging study of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1998;83:2608-17.
7. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamitsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior encephalopathy syndrome. *ANJR Am J Neuroradiol* 1998;19:415-7.
8. Hwang TL, Yung WK, Estey EH, Fields WS. Central nervous system toxicity with high dose Ara-C. *Neurology* 1985;35:1475-9.
9. Lee ST, Kim M. Diffusion-weighted MRIs in an acute leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy. *Neurology* 2004;62:832-3.
10. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R, Lauer SJ, Steuber CP, Winick N, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy-a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712-22.
11. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
12. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-76.
13. Garg RK. Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:24-8.
14. Striano P, Striano S, Tortora F, De Robertis E, Palumbo D, Elefante A, et al. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Med Sci Monit* 2005;11:CR549-53.
15. Shin RK, Stern JW, Janss AJ, Hunter JV, Liu GT. Reversible posterior leukoencephalopathy during the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Neurology* 2001;56:388-91.
16. Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2004;77:72-6.
17. Norman JK, Parke JT, Wilson DA, McNall-Knapp RY. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children undergoing induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:198-203.
18. Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshino T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:236-9.
19. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralto SA, Hosing C, Ippoliti C, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122:128-34.
20. Lewis MB. Cyclosporin neurotoxicity after chemotherapy. Cyclosporin causes reversible posterior leukoencephalopathy. *BMJ* 1999;319:54-5.
21. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:627-31.
22. Trullemans F, Grignard F, Van Camp B, Schots R. Clinical findings and magnetic resonance imaging in severe cyclosporine-related neurotoxicity after allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Haematol* 2001;67:94-9.
23. Sanchez-Carpintero R, Narbona J, Lopez de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesumaga L. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001;24:145-8.
24. Gijtenbeek JM, Van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999;246:339-46.
25. Kastrup O, Maschke M, Wanke I, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to severe hypercalcemia. *J Neurol* 2002;249:1563-6.
26. Klomp CM, Van den Broek MW, Buys J, Beekman R. Reversible Posterior leukoencephalopathy due to hypercalcemia. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:505-8.
27. Morris EB, Laningham FH, Sandlund JT, Khan RB. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:152-9.

Ontvangen 26 juli 2007, geaccepteerd 8 oktober 2007.

Correspondentieadres

Mw. drs. A.M.L. Peek, kinderarts

HagaZiekenhuis, Locatie Juliana Kinderziekenhuis
Sportlaan 600
2566 MJ Den Haag
Tel.: 070 210 72 22
E-mailadres: amlpeek@yahoo.com

Mw. drs. K.C.J.M. Kraal, kinderarts, fellow hemato-
oncologie
Prof. dr. R.M. Egeler, kinderarts/hemato-oncoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Kindergeneeskunde
Subafdeling Immunohematologie, Beenmergtrans-
plantatie en Auto-immuunziekten (IHOBA)
Postbus 9600
2300 RC Leiden

Mw. dr. W.C.G. Overweg-Plandsoen, kinderneuroloog

Afdeling Neurologie

Mw. dr. B.M. Verbist, radioloog

Afdeling Radiologie

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.