

# Неуротоксичност током индукционог лечења деце с акутном лимфобластном лейкомијом: приказ два болесника

Гордана Костић, Данијела Јованчић, Љиљана Шаранац, Бојко Бјелаковић

Клиника за деље интерне болести, Клинички центар, Ниш, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Током лечења акутне лимфобластне лейкомије (АЛЛ) код деце јављају се неуротоксични поремећаји. Хемиотерапијско лечење деце обухвата интравенску и интратекалну примену метотрексата. Многи лекови се користе заједно с метотрексатом, али се неуротоксичност највише приписује овом леку. Акутна неуротоксичност изазвана метотрексатом се испољава симптомима сличним апоплексији, а то су: афазија, слабост екстремитета, сензорни дефицит, атаксија и епилептични напади.

**Прикази болесника** Од 2002. до јануара 2008. године у Дечјој клиници у Нишу лечена су 32 детета с АЛЛ узраста од једне и по године до 16 година. Лечени су по протоколу *ALL IC-BFM 2002 (ALL Intercontinental Berlin Frankfurt Münster 2002)*. Неуротоксичност изазвана метотрексатом уочена је код два болесника (6,25%). По појави неуролошких симптома болесници су подвргнути офталмолошком и неуролошком прегледу. Урађени су и магнетна резонанција (МР), компјутеризована томографија (СТ) мозга и електроенцефалографија. У овом раду су приказана два болесника узраста од девет и 15 година с акутним неуролошким поремећајима насталим током лечења АЛЛ. Код оба болесника забележени су тонично-клонични напад и неуролошки симптоми током индукционе терапије. Неуротоксичност се јавила седмог дана после треће и трећег дана после четврте интратекалне терапије метотрексатом. МР снимак је потврдио мултифокалне морфолошке промене густине мозга код једног болесника, док је код другог налаз СТ био нормалан. Клинички ток болести се значајно разликовао између ова два болесника, али су промене биле реверзibilне код оба.

**Закључак** Неуротоксичност код болесника с АЛЛ може бити удружена са значајним структурним променама мозга, а може се испољити само клиничка слика без морфолошких промена. Постављају се различита питања о етиологији и лечењу неуролошких поремећаја.

**Кључне речи:** неуротоксичност; акутна лимфобластна лейкомија; деца

## УВОД

Акутна лимфобластна лейкомија (АЛЛ) је најчешћа малигна болест код деце, с инциденцијом 3-5/100.000 [1]. Лечење ове болести се изводи према протоколима мултицентричних студија. Модификацијом ових протокола постигнут је велики проценат излечења (75-85%) [1].

Хемиотерапијско лечење праћено је бројним пролазним и очекиваним компликацијама, укључујући и симптоме неуротоксичности. Акутна неуротоксичност повезује се с енцефалопатијом изазваном применом метотрексата [2]. Метотрексат је агенс који инхибира дихидрофолат-редуктазу, која фолну киселину претвара у тетраhydrofolну киселину и инхибира репликацију ћелија. Интратекална или интравенска примена метотрексата доводи до демјелинизације, некрозе и селективне атрофије беле масе, губитка олигодендроглије, аксоналног едема и микроцистичне енцефалопатије [3, 4]. Сматра се да је у основи енцефалопатије изазване метотрексатом дејство хомоцистеина, нагомиланог нуспродукта насталог у условима недостатка фолата, који индукује васкулопатију малих крвних судова [5]. То доводи до смањења церебралне перфузије. Инциденција неуротоксичности изазване метотрексатом је 3-10% [6].

Од 2002. до јануара 2008. године у Дечјој клиници у Нишу лечена су 32 детета с АЛЛ узраста од једне и по године до 16 година. Лечени су по

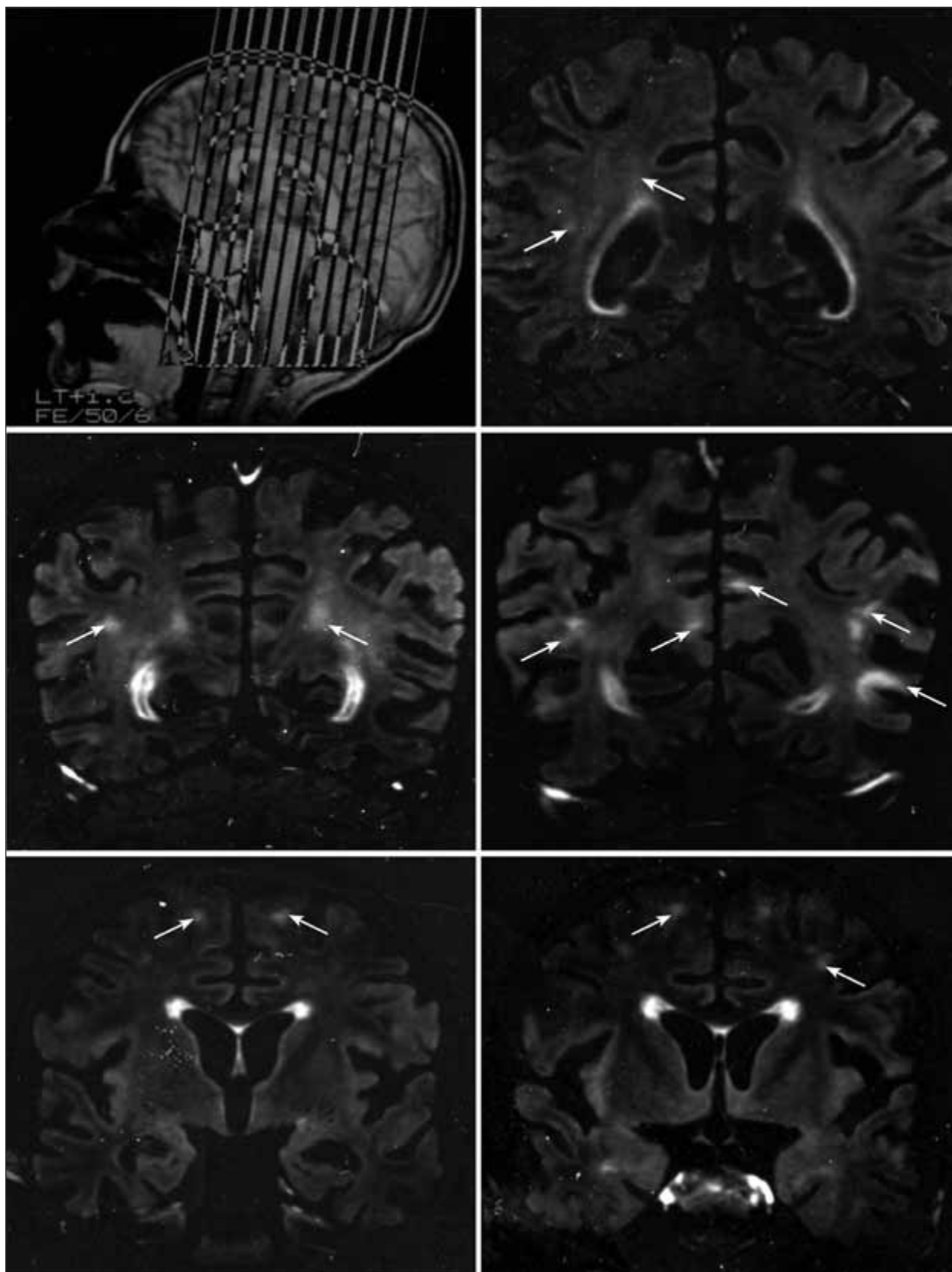
протоколу *ALL IC-BFM 2002 (ALL Intercontinental Berlin Frankfurt Münster 2002)*. Неуротоксичност изазвана метотрексатом уочена је код два болесника (6,25%). По појави неуролошких симптома болесници су подвргнути офталмолошком и неуролошком прегледу. Урађене су и магнетна резонанција (МР), компјутеризована томографија (СТ) мозга и електроенцефалографија. Одређени су хематолошки и биохемијски параметри основне болести, те анализирани време јављања симптома неуротоксичности, њихово трајање, опоравак болесника и секвеле.

## ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Деветогодишњи дечак је доведен на Дечју клинику због кашља и отежаног дисања. На основу клиничке слике и резултата прегледа постављена је дијагноза Т-ћелијске АЛЛ с медијастиналном масом и плеуралним изливом. Леукоцитоза од  $47 \times 10^9/l$  леукоцита и органомегалија уочене су на почетку болести. Цитолошки налаз ликвора је био нормалан, што је показивало да централни нервни систем (ЦНС) није био захваћен. Болесник је укључен у протокол *ALL IC-BFM 2002* за интермедијарни ризик. Током фазе индукције, седам дана након треће интратекалне терапије метотрексатом, догодио се епилептични напад. Дечак је из седећег положаја пао уназад, без свести.

Зенице су биле широке и укочене. Јавио се трзај главе удесно са девијацијом погледа на исту страну. Уочена је и хемипареза десне стране тела. Антиепилептичка терапија (дијазепам, фенобарбитон, мидазолам) и двадесетопроцентни манитол нису били делотворни. Крв-

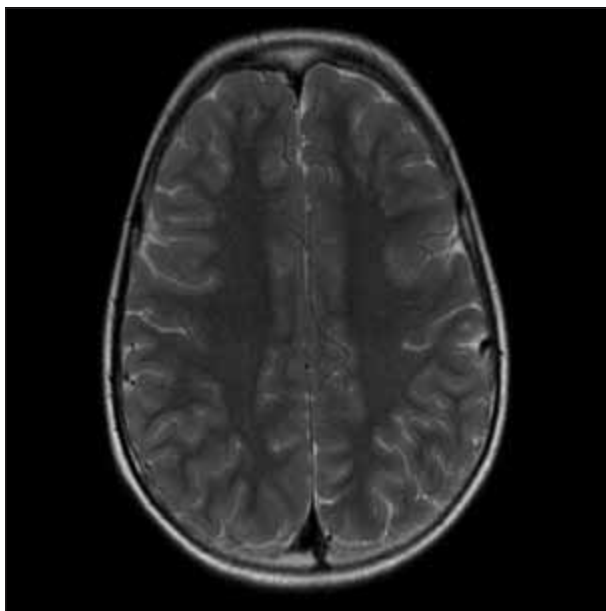
ни притисак је био 170/100 mm Hg. Током напада настао је краткотрајни прекид дисања. Епилептични напад је прекинут увођењем болесника у анестезију несдоналом. Након престанка епилептичног напада, болесник је био сомнолентан, а затим ексцитиран. На-



**Слика 1.** Снимак МР првог болесника с мултипним зонама хиподензитета у секвенци T1W  
**Figure 1.** MR images of the first patient showed multi-focal T1W signal-intensity abnormalities

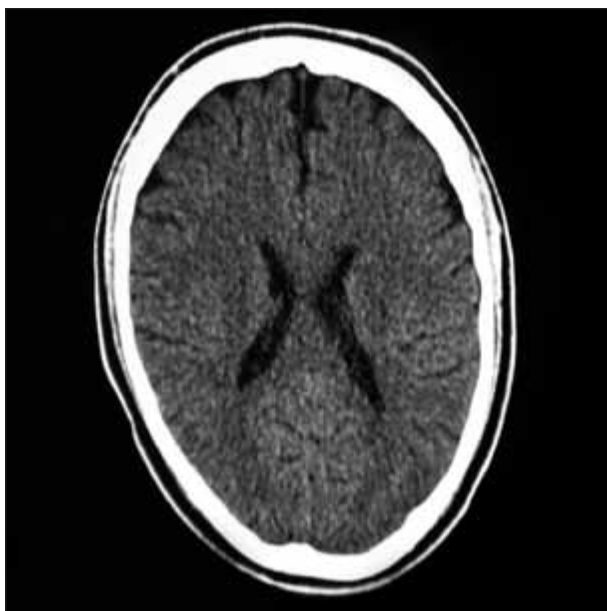
ступила је афазија, а говор је био неразумљив. Слабост екстремитета и хипотонија су се одржавале. Рефлекс гутања је следећих дана био слаб, те је уведена парентерална исхрана. Стање свести, говор и комуникација су се опоравили за неколико дана, док су се други неуролошки поремећаји опорављали веома споро. Забележена је пареза левог фацијалног нерва. Моторичка функција доњих екстремитета била је и даље слаба. После месец дана болесник је ходао уз помоћ родитеља, а потпуно самостално тек након фазе реиндуkcије.

ЕЕГ налаз урађен у акутној фази указао је на тешку церебралну дисфункцију, енцефалопатију с фокалном епилептиформном дисфункцијом обострано фронтално и неепилептиформном дисфункцијом десно. Уоче-



**Слика 2.** Контролни снимак МР првог болесника 17 месеци после лечења, без измене церебралног дензитета

**Figure 2.** Follow-up MR image of the first patient obtained 17 months later, without changes of cerebral density



**Слика 3.** СТ главе другог болесника без морфолошких промена

**Figure 3.** Head CT of the second patient without changes

на је повремена пароксизмална супресија основне церебралне активности. Контролни ЕЕГ налаз, начињен три дана каније, указао је на мултифокалну неепилептиформну дисфункцију, док је ЕЕГ налаз урађен после два месеца открио заступљеност знакова дисфункције изнад леве хемисфере.

Болесник је после овог епилептичног напада лечен фенобарбитоном. Три недеље касније настављена је цитостатска терапија, други део индукције, а фаза консолидације са високим дозама метотрексата ( $5 \text{ g/m}^2$ ) примењена је без компликација.

Снимак МР урађен након напада открио је у секвенци  $T1W$  темпороокципитално лево и окципитално с исте стране јасно ограничене зоне хиподензитета. Исте промене уочене су субкортикално фронтално, с обе стране (Слика 1). У секвенци  $T2W$  исте регије су забележене као хиперинтензне.

Неуролошки поремећаји у клиничкој слици овог болесника су се потпуно повукли, а снимак МР након 17 месеци показао је нормализацију церебралног дензитета (Слика 2).

## ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Други болесник, узраста од 15 и по година, примљен је у Дечју клинику због леукопеније и болова у костима. Хематолошке анализе су потврдиле *BII common ALL* [7]. Примењен је терапијски третман за АЛЛ интермедијарног ризика. Три дана након четврте интратекарне терапије јавила се тонична криза свести, која је трајала седам минута, а испољила се екстензијом екстремитета, уједом за језик и изостанком инконтиненције. После напада болесник је био узнемирен и слабо је комуницирао. Клинички неуролошки преглед после напада није указао на одступања и поремећаје.

ЕЕГ налаз је био нормалан и нису забележене сигурне епилептиформне промене. СТ ендокранијума није открио било какве морфолошке промене (Слика 3). Лечење је настављено без проблема, а следећу интратекарну терапију болесник је примио недељу дана касније.

## ДИСКУСИЈА

Током лечења деце с АЛЛ у ЦНС се могу јавити структурни и функционални поремећаји. Главни симптоми енцефалопатије изазване метотрексатом су епилептични напади, парезе и парестезије, поремећај свести и комплексни неуролошки симптоми. Мења се метаболизам мијелина и инхибира метаболизам гликозе. Услед нагомилавања хомоцистеина настаје васкулопатија ситних крвних судова. Јавља се пролазна исхемијска церебрална лезија, нарочито у белој маси мозга. Знаци токсичности могу се јавити 24 часа или две три недеље после примене метотрексата. Учесталост токсичности, међутим, не зависи од дозе лека [8, 9].

Када је у питању радиолошка слика обољења, снимак МР открива хиподензне зоне беле масе, често билатералне, а понекад мултифокалне. Код оба прика-

зана болесника јавила се неуротоксичност у фази индукционог лечења. Хипертензија се код првог болесника може довести у везу с васкулопатијом и смањеном перфузијом мозга. Структурне промене беле масе код овог болесника изазвале су значајне неуролошке испаде, а сличне су променама које су пронашли и други аутори у својој клиничкој пракси [9, 10]. Код првог болесника неуролошки налаз се нормализовао, а лечење је настављено у складу с протоколом. Код другог болесника забележени су функционални неуролошки поремећаји без морфолошких промена ЦНС, што је указало на могућу пролазну васкулопатију.

Неуротоксичност других цитостатика се такође јавља код особа лечених од АЛЛ, а зависи од индивидуалне осетљивости болесника. Периферна neuropатија настаје као последица примене винкрестина, а тромбоза у ЦНС је најчешће везана за лечење *L*-аспаргиназом [11]. Примена неколико лекова по протоколу отежава разликовање токсичних ефеката. Познато је, ме-

ђутим, да се приближно 90% деце потпуно опорави, а мањи проценат има неуролошке промене које захтевају рехабилитацију [10, 11].

На основу података из литературе аутори сматрају да цитостатску терапију треба наставити или евентуално одложити до нормализације симптома и ЕЕГ налаза [8, 9]. Модификација терапије није неопходна код већине болесника. У литератури не постоји тачна класификација енцефалопатије изазване метотрексом, нити јасна интерпретација радиолошких промена, будући да је реч о релативно скоро уоченом проблему. Време појаве и интензитет неуролошких симптома су променљиви. Дијагноза енцефалопатије изазване метотрексом се заснива на клиничкој слици и налазу МР, али се она често може погрешно интерпретирати и заменити другим неуролошким поремећајима, као што су исхемијски инфаркти, крварења и инфилтрације.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pui Ch, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354:166-78.
2. Rollins N, Winick N, Bash R, Booth T. Acute methotrexate neurotoxicity: findings on diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *AJNR.* 2004; 25:1688-95.
3. Redderick WE, Glass JO, Helton KJ, Pui CH. A quantitative MR imaging assessment of leukoencephalopathy in children treated for acute lymphoblastic leukemia without irradiation. *AJNR.* 2005; 26:2371-7.
4. Reddick WE, Shan ZY, Glass JO. Smaller white-matter volumes are associated with larger deficit in attention and learning among long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006; 15:941-9.
5. Kishi S, Griener J, Cheng C, Das S, Cook EH, Pei D, et al. Homocysteine, pharmacokinetics, and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol.* 2003; 15:3084-91.
6. Osterlundh G, Bjure J, Lannering B, Kjellmer I. Studies of cerebral blood flow in children with acute lymphoblastic leukemia: case reports of six children treated with methotrexate examined by single photon emission computed tomography. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19:28-34.
7. Bene MC, Castoldi G, Knap W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, (EGIL). Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leucemia.* 1995; 9:1783-6.
8. Sandoval C, Kutcher M, Jayabose S. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR Imaging findings. *Am J Neuroradiol.* 2003; 24:1887-90.
9. 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.
10. Davidson A, Pay G, Leach MO, McVicar D, Britton JM, Watson M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain following high-dose methotrexate in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2000; 35:28-34.
11. Janić D. Neurološke komplikacije citostatske terapije. In: *Zbornik radova Pedijatrijskih dana Srbije.* Niš: SVEN; 2007; p.195.

## Neurotoxicity during Induction Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia – Two Case Reports

Gordana Kostić, Danijela Jovančić, Ljiljana Šaranac, Bojko Bjelaković

Children's Hospital, Clinical Centre, Niš, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** During chemotherapy of acute lymphoblastic leukaemia (ALL), children sometimes exhibit neurological disturbances. Chemiotherapeutic regimens include methotrexate, administered either intravenously or via intrathecal route. Although multiple drugs are used in addition to methotrexate, the acute neurotoxicity reported in patients is usually attributed to methotrexate. The acute neurotoxicity usually results in stroke-like symptoms such as aphasia, weakness, sensory deficits, ataxia and seizures.

**Outline of Cases** From 2002 until January 2008, 32 children with ALL were diagnosed and treated at the Children's Hospital in Niš. The patients' age ranged from 1.5 to 16 years. They were treated in accordance with the protocol ALL IC-BFM 2002 (ALL Intercontinental Berlin Frankfurt Münster 2002). Two of the patients (6.25%) exhibited neurotoxicity. After the occurrence of neurological symptoms, the patients were ophthalmologically and neurologically examined. In addition, the magnetic resonance (MR) imaging, computerized tomography and

electroencephalography were applied. The paper presents two patients, aged 9 and 15 years respectively, who exhibited acute neurotoxicity – methotrexate encephalopathy during ALL treatment. Both patients had tonic-clonic seizures and neurological symptoms in the course of the induction therapy. Neurotoxicity occurred 7 days after the third, and 3 days after the fourth intrathecal methotrexate therapy. MR images confirmed multi-focal morphological changes of brain density in one of the patients, while the other patient had normal CT reading. Even though the development significantly differed, the changes were reversible in both patients.

**Conclusion** The neurotoxicity in patients with ALL can be combined with significant structural changes of the brain, but also morphological changes can be absent. Several questions concerning aetiology and treatment of neurological events are raised.

**Keywords:** neurotoxicity; acute lymphocytic leukaemia; children