

Agata Adamczewska¹, Katarzyna Adamczewska², Katarzyna Jończyk-Potoczna³,
 Anna Pieczonka¹, Katarzyna Derwich¹

¹Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³Klinika Radiologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii wyindukowany dokanałowym podaniem metotreksatu u pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną

Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by intrathecal methotrexate administration in a patient with acute lymphoblastic leukemia

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Adamczewska A, Adamczewska K, Jończyk-Potoczna K, Pieczonka A, Derwich K. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by intrathecal methotrexate administration in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 102–104.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Agata Adamczewska
 Klinika Onkologii, Hematologii
 i Transplantologii Pediatricznej
 Uniwersytet Medyczny
 im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
 ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
 tel.: 48 618 491 498, faks: 48 618 474 356
 e-mail: aadamczewska@skp.ump.edu.pl

STRESZCZENIE

U pacjenta z ostrą białaczką limfoblastyczną o różnicowaniu *B-common* rozpoznano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) po dokanałowym podaniu metotreksatu w trakcie chemioterapii indukcyjnej. Zespół PRES objawia się bólami głowy, padaczką, zaburzeniami świadomości, zaburzeniami widzenia, nadciśnieniem tętniczym oraz wymiotami. W badaniu rezonansu magnetycznego głowy widoczne są charakterystyczne zmiany w istocie białej mózgu, szczególnie w płatach tylnych.

Słowa kluczowe: chemioterapia, dziecko, nadciśnienie tętnicze, padaczka, rezonans magnetyczny

ABSTRACT

A patient with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia was diagnosed with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) after an intrathecal administration of methotrexate during induction chemotherapy. PRES presented with headache, epilepsy, unconsciousness, blurred vision, hypertension and vomiting. Also, characteristic lesions of the central nervous system were revealed by magnetic resonance imaging of the head, especially in the white matter of the posterior lobes.

Key words: chemotherapy, childhood, hypertension, epilepsy, magnetic resonance imaging

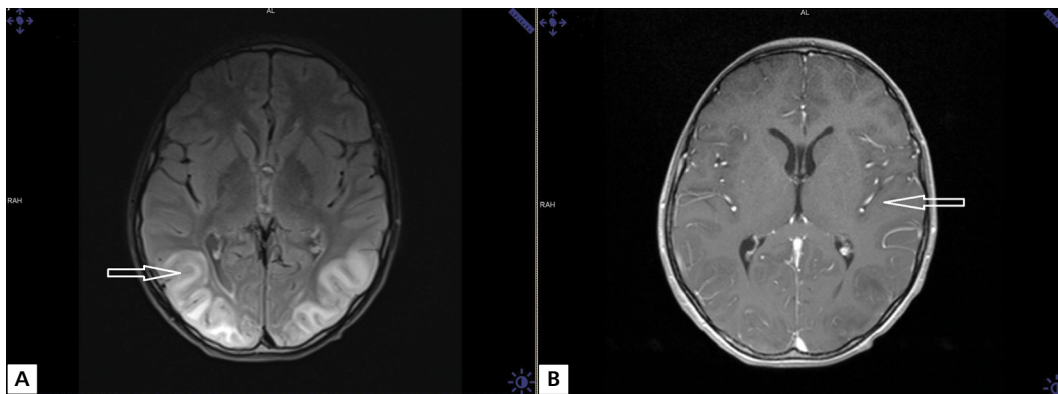
Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450–1646

Wprowadzenie

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) charakteryzuje się takimi objawami, jak: bóle głowy, napady drgawkowe, zaburzenia świadomości, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia widzenia [1, 2]. Są one związane z wazogennym, ogniskowym, odwracalnym obrzękiem mózgu. Zmiany najczęściej dotyczą tylnych obszarów

mózgowia — płatów ciemieniowo-potylicznych, ale mogą również obejmować płaty czołowe, mózdzek oraz pień mózgu. Dzięki zastosowaniu diagnostyki obrazowej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) PRES coraz częściej rozpoznaje się jako powikłanie towarzyszące leczeniu nowotworów wieku dziecięcego, szczególnie — wtórnie do ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) [3].



Rycina 1. Rezonans magnetyczny po pierwszym epizodzie PRES (skan poprzeczny): sekwencja FLAIR — hiperintensywne zmiany okolic korowo-podkorowych (A); sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego — widoczne wzmocnienie podkorowej istoty białej (B)

Opis przypadku

Pacjent w wieku 10 lat — z rozpoznaniem ALL *B-common*, bez wstępnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, zakwalifikowany do grupy pośredniego ryzyka — rozpoczął chemioterapię zgodnie z protokołem ALL IC BFM 2009. Dwa dni po pierwszej dokanałowej podaży 12 mg metotreksatu (MTX), w trakcie prefazy cytotredukcyjnej (prednizon 60 mg/m²/d.), u pacjenta wystąpiły bóle głowy, wymioty, nadciśnienie tętnicze oraz utrata świadomości [4]. Po wdrożeniu leków przeciwpadaczkowych (klonazepam oraz kwas walproinowy) chłopiec pozostawał bez kontaktu z otoczeniem, przy zachowanej reakcji na ból i leniwej reakcji źrenic na światło. Badanie MRI głowy wykazało podwyższenie intensywności sygnału w sekwencjach T2-zależnej i FLAIR — w obrębie obszarów korowo-podkorowych płatów potylicznych, w tylnych partiach płatów skroniowych i ciemieniowych, w szczytowych partiach płatów czołowych (szczególnie lewego) oraz w obrębie obu półkul mózdzku (ryc. 1). Przedstawiony na rycinie obraz zinterpretowano jako zmiany obrzękowo-zapalne lub encefalopatię w przebiegu choroby podstawowej.

W kolejnych dniach po pierwszym napadzie padaczkowym utrzymywały się: nadciśnienie tętnicze, bradykardia, bóle głowy oraz zaburzenia widzenia (podwójne widzenie, zaburzenie widzenia kolorów, zamazany obraz do blizy, widzenie „za mgłą”, plamki). Ponadto pacjent zaprezentował kolejny epizod drgawek w postaci ogniskowego napadu padaczkowego — drgania prawej kończyny dolnej. Pięć dni po drugim dokanałowym podaniu MTX (12. doba chemioterapii indukcyjnej zgodnie z ALL IC BFM 2009) oraz podaniu winkrystyny (1 × 1,5 mg/m²/d.), daunorubicyny (1 × 30 mg/m²/d.), L-Asparaginazy (5000 IU/m²/d.) wystąpił kolejny napad padaczkowy pod postacią obuocznego zaniewidzenia. W kolejnym badaniu tomografii komputerowej (TK) głowy

opisano zmiany bardziej wyraźne, hipodensyjne, o nieco większej rozległości, a w badaniu MRI — zaobserwowano wcześniej opisywanych zmian.

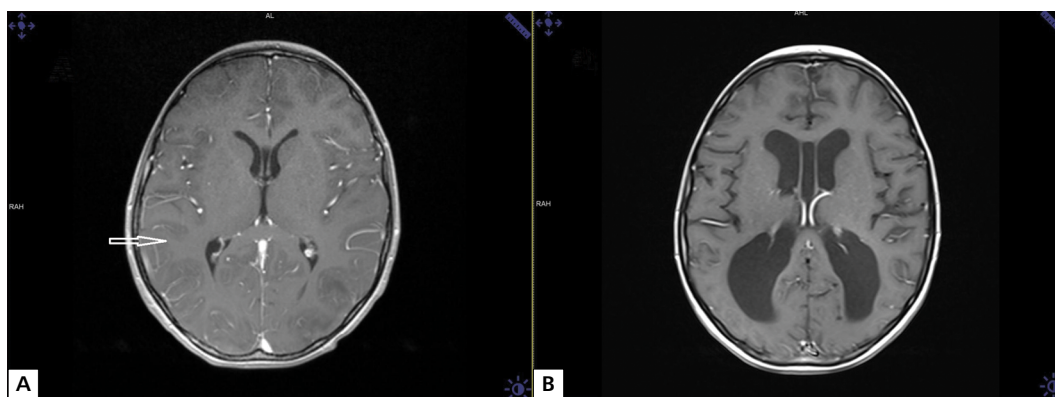
Z uwagi na napady padaczkowe chemioterapia była odraczana o 6 dni po pierwszym napadzie oraz o 11 dni po drugim. Po stabilizacji stanu klinicznego chłopca kontynuowano chemioterapię od 33. doby. Podawany dokanałowo MTX został zastąpiony cytarabiną w dawce 30 mg.

W kontrolnym MRI, wykonanym po 2 miesiącach od poprzedniego badania, odnotowano znaczną regresję zmian wyrażoną zmniejszeniem rozległości hiperintensywnych obszarów okolic korowo-podkorowych płatów potylicznych, tylnych partii płatów skroniowych i ciemieniowych, szczytowych partii płatów czołowych oraz brak ich wzmocnienia po podaniu środka kontrastującego (ryc. 2).

Podsumowanie

Metotreksat to lek cytostatyk z grupy antymetabolitów, a zarazem jeden z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ALL. Dobrze poznane jest jego działanie neurotoksyczne, które może objawiać się wymiotami, zaburzeniami świadomości, światłowstrętem, zaburzeniami widzenia. Neurotoksyczność indukowana MTX, ze względu na korelację czasową między wystąpieniem objawów a podaniem leku, została sklasyfikowana w literaturze jako nagła, ostra lub podostra i przewlekła [5]. Podobną zależność czasową między podaniem MTX a wystąpieniem objawów charakterystycznych dla PRES zaobserwowano u prezentowanego pacjenta.

Obraz kliniczny oraz radiologiczny zespołu PRES nie jest specyficzny, dlatego należy mieć na uwadze inne jednostki chorobowe charakteryzujące się podobnym zakresem objawów. Należy wykluczyć udar niedokrwienny oraz krwotoki wewnątrzczaszkowe, dające zbliżony do



Rycina 2. Rezonans magnetyczny 2 miesiące po pierwszym epizodzie PRES (skan poprzeczny): sekwencja FLAIR — dyskretne hiperintensywne zmiany okolic korowo-podkorowych (A); sekwencja T1-zależna po podaniu środka kontrastującego — brak wzmocnienia podkorowej istoty białej (B)

PRES obraz radiologiczny w TK. Dlatego też do ustalenia ostatecznej diagnozy konieczne jest badanie MRI, które obrazuje hiperdensyjne ogniska oraz zagęszczenia istoty białej. W wątpliwych przypadkach rozstrzygająca może okazać się angiografia MRI [3]. W zależności od lokalizacji zmian w badaniu MRI wyróżniamy podtypy zespołu PRES ze zmianami w płatach potylicznych, czołowych, ciemieniowych oraz skroniowych, a także w pniu mózgu i móżdżku; następnie — z dominującym obrzękiem naczyń w okolicy bruzdy czołowej, z zajęciem wyłącznie płatów potylicznych oraz ciemieniowych (nazywane klasycznym PRES), a także najczęstszą odmianę — tak zwany asymetryczny PRES z częściami kombinacją wcześniej opisanych podtypów [3]. Podobna manifestacja radiologiczna towarzyszy także zakrzepicy naczyń mózgowych oraz pierwotnemu zapaleniu naczyń. Obraz kliniczny pacjentów może nasuwać ponadto podejrzenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, dlatego konieczne jest wykonanie badania cytologicznego i mikrobiologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Podobne objawy mogą występować ponadto w przebiegu rzadkich chorób o podłożu genetycznym, takich jak zespół CADASIL oraz MELAS, a także towarzyszyć chorobie Creutzfeldta-Jacoba, postępującej leukoencefalopatii wielogniskowej czy leukoarajozie [3].

U opisywanego pacjenta przeprowadzono diagnostykę różnicową: badania ogólne, mikrobiologiczne i wirusologiczne (PCR) krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego — w celu wykluczenia neuroinfekcji oraz zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu ALL — a także TK głowy, aby wyeliminować udar niedokrwienny lub krwotoczny; w kolejnym etapie wykonano MRI głowy. Uzyskane wyniki badań pozwoliły potwierdzić rozpoznanie PRES.

Leczenie PRES polega głównie na postępowaniu objawowym. Stosuje się leki przeciwdrgawkowe, hipotensyjne, przeciwozłonowe i przeciwbólne. Taka

terapia ma na celu zmniejszenie nasilenia objawów. U opisywanego pacjenta włączono również szeroko-spektralną antybiotykoterapię oraz leczenie przeciwwirusowe, z uwagi na wstępne podejrzenie neuroinfekcji. Konieczność dalszego leczenia ALL, która w opisywanym przypadku była chorobą podstawową, wymusiła zmianę postępowania terapeutycznego. Aby uniknąć toksycznego działania podanego przednio dokałowo MTX, zastąpiono go innym cytostatykiem — cytarabiną oraz prednizonem. Takie postępowanie pozwoliło bezpiecznie kontynuować leczenie zasadnicze.

Kontynuacja leczenia choroby podstawowej zgodnie ze schematem terapeutycznym i przestrzeganie reżimu czasowego są również kluczowymi czynnikami rokowniczym w prognozowaniu wyleczenia ALL. Zastąpienie MTX podawanego dokałowo cytarabiną u opisywanego pacjenta stanowiło alternatywę w postępowaniu i pozwoliło na bezpieczne kontynuowanie niezbędnej chemioterapii.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Artykuł sfinansowany dzięki badaniom statutowym o numerze 502-01-01104119-04448.

Piśmiennictwo

1. Hyo-Jeong L. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Appl. Radiol.* 2007; 36: 42–43.
2. Fugate J., Claassen D., Cloft H., Kallmes D., Kozak O., Rabinstein A. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 427–432.
3. Legriel S., Pico F., Azoulay E. Understanding Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011; 25: 631–653.
4. The International BFM Study Group. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. ALLIC-BFM 2009.
5. Aradillas E., Arora R., Gasperino J. Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2011; 36: 529–536.