

# Udar niedokrwienny u pacjentki ze stwardnieniem rozsianym jako powikłanie długotrwałego leczenia immunosupresyjnego mitoksantronem — opis przypadku

Małgorzata Zajda, Beata Zakrzewska-Pniewska, Aleksandra Podlecka-Piętowska

Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 43-letniej chorej ze stwardnieniem rozsianym (SM, *sclerosis multiplex*), leczonej immunosupresyjnie mitoksantronem, u której wystąpił udar niedokrwienny w trakcie stosowania wyżej wspomnianego leczenia. Dwa miesiące po 5. podaniu wlewu dożylnego mitoksantronu (dawka skumulowana 44 mg/m<sup>2</sup>) u pacjentki wystąpił pierwszy w życiu napad drgawek uogólnionych z kilkugodzinnym stanem pomrocznym. W badaniu rezonansu magnetycznego uwidocznił się obszar odpowiadający zawałowi mózgu z niewielkim brzeżnym ukrwotoczeniem na pograniczu skroniowo-ciemieniowo-potylicznym prawej półkuli oraz niewielki liniowy obszar rozmiękania w homotopowym obszarze lewej półkuli. W badaniach pomocniczych wykluczono główne przyczyny udaru niedokrwiennego. Leczenie mitoksantronem przzerwano. Po 18 miesiącach wystąpił stan padaczkowy, który był powodem hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej. Przy przyjęciu do szpitala pacjentka była w stanie ciężkim (4 pkt. w *Glasgow Coma Scale*); mimo stosowanego leczenia obserwowano gromadne napady padaczkowe. W 6. dobie hospitalizacji chora zmarła. Autopsji nie wykonywano. W przypadku tym rozważano możliwą rolę mitoksantronu jako czynnika sprawczego udaru niedokrwiennego.

*Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4 (4): 203–206*

**Słowa kluczowe:** stwardnienie rozsiane, udar niedokrwienny, leczenie immunosupresyjne mitoksantronem

## Wstęp

Udar niedokrwienny należy do częstych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, jednak rzadko kojarzy się z chorobami demielinizacyjnymi, takimi jak stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*). Ostatnio wprowadzono liczne metody leczenia modyfikującego przebieg SM. Najczęściej stosuje się leki o działaniu immunomodulującym (interferony  $\beta$ , octan glatirameru). W szczególności aktywnych postaciach SM leki te bywają nieskuteczne i wówczas w terapii stosuje się silniej działające środki immunosupresyjne. Na szczególną uwagę zasługuje mitoksantron — lek immunosupresyjny z grupy antracyklin. Hamuje on układ odporności humoralnej, powodując zmniejszenie liczby limfocytów T i osłabienie aktywności limfocytów T pomocniczych [1] i w ten sposób zmienia przebieg choroby. W badaniach klinicznych III fazy wykazano, że stopień niesprawności mierzony w *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) był zdecydowanie niższy u pacjentów leczonych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [2, 3]. Terapia mitoksantronem wiąże się z rzadko występującymi, ale poważnymi, działaniami niepożądanymi, do których należy między innymi kardiotoxiczność. Objawia się ona głównie zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory serca i zwiększonym ryzykiem rozwoju nabytej wady serca [4–9]. Do tej pory brakuje w piśmiennictwie doniesień o występowaniu innych groźnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, takich jak na przykład udar niedokrwienny w przebiegu terapii mitoksantronem. Poniżej przedstawiono pierwszy

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Zajda  
Katedra i Klinika Neurologii WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: 0 22 599 11 18, faks: 0 22 599 18 57  
e-mail: malgorzata.e.zajda@gmail.com  
Polski Przegląd Neurologiczny 2008, tom 4, 4, 203–206  
Wydawca: „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.  
Copyright © 2008 Via Medica

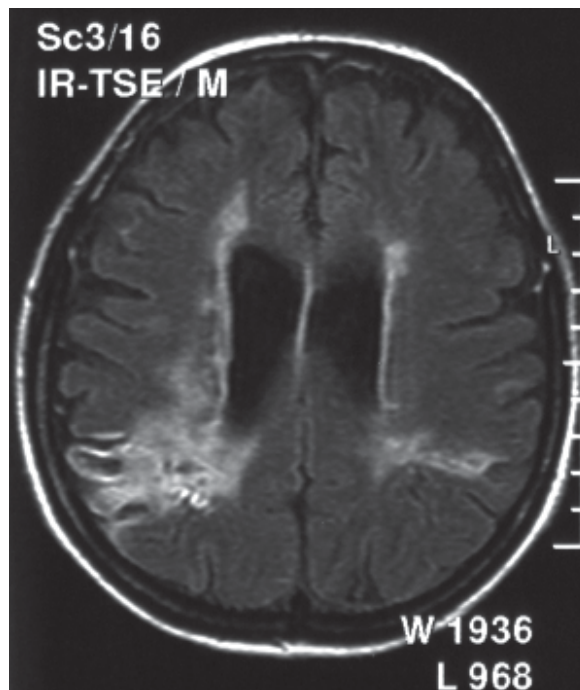
— według informacji autorów — przypadek udaru mózgu w przebiegu immunosupresyjnego leczenia mitoksantronem.

### Opis przypadku

Pacjentka zachorowała na SM w 1984 roku, w wieku 24 lat. Rozpoznanie potwierdzono w 1992 roku w badaniu rezonansu magnetycznego, które wykazało zmiany demielinizacyjne, położone zarówno okołokomorowo, jak i podnamiotowo, oraz cechy zaniku korowo-podkorowego. W listopadzie 2002 roku, ze względu na szybką progresję choroby, zdecydowano o rozpoczęciu leczenia mitoksantronem.

Przed rozpoczęciem tej terapii w badaniu neurologicznym stwierdzono: 5,5 punktu w EDSS — niedowład lewej kończyny górnej, paraparezę spastyczną kończyn dolnych bardziej nasiloną po lewej stronie, obustronnie objaw Babińskiego i Rossolimo, obustronnie stopotrząs, drżenie zamiarowe i dysmetrię (bardziej nasilone po lewej stronie). Ponadto uwagę zwracała obecność zaburzeń funkcji poznawczych. W badaniu neuropsychologicznym wykazano poziom sprawności umysłowej na pograniczu upośledzenia umysłowego, z cechami narastającego procesu otępiennego (iloraz inteligencji [IQ, *intelligence quotient*] w skali słownej — 86, w skali bezsłownej — 62, w skali pełnej — 78). W wynikach podstawowych badań biochemicznych nie było nieprawidłowości. Wynik badania echokardiograficznego był w granicach normy — frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) wynosiła przed rozpoczęciem terapii 66%. Wyniki badań dodatkowych nie stanowiły przeciwwskazań do podjęcia leczenia mitoksantronem. Rozpoczęto je według następującego protokołu — co 3 miesiące dożylnie podanie leku w bolusie (10 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała). W trakcie leczenia neurologiczny stan chorej był stabilny, zaobserwowano nawet nieznaczną poprawę. Kontrolne badania hematologiczne i biochemiczne wykazywały jedynie nieznacznie podwyższone stężenia triglicerydów i cholesterolu. Z tego powodu chora początkowo stosowała dietę, a następnie simwastatinę. Pacjentka na początku dobrze tolerowała leczenie mitoksantronem.

Dwa miesiące po 5. dawce mitoksantronu (dawka skumulowana 44 mg/m<sup>2</sup>) chora została przyjęta w trybie pilnym do Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu pierwszego w życiu napadu drgawek uogólnionych z utratą przytomności i oddaniem moczu, po którym nastąpił trwający około 3 godziny stan pomroczy-



**Rycina 1.** Obraz rezonansu magnetycznego: obszar rozmiękania z niewielkim brzeżnym ukrwotoczeniem w okolicy pogranicza skroniowo-ciemieniowego prawej półkuli oraz linijskie ognisko niedokrwienne w warstwie korowej lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej; widoczne również ogniska demielinizacyjne

ny. W badaniu neurologicznym stwierdzono: obustronne porażenie międzyjądrowe, mowę dyzartryczną, niedowład lewej kończyny górnej, paraparezę spastyczną kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego i Rossolimo oraz zespół mózdkowy (6 pkt. w EDSS). Wykonano rezonans magnetyczny, w którym uwidoczniło się, oprócz mnogich ognisk demielinizacyjnych w obu półkulach mózgu, obszar dokonanej malacji niedokrwiennej z niewielkim brzeżnym ukrwotoczeniem w prawym tylnym styku skroniowo-ciemieniowym, a także linijskie ognisko niedokrwienne w warstwie korowej lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej (ryc. 1). W badaniu elektroencefalograficznym (EEG), zwłaszcza w prawej okolicy skroniowej, stwierdzono liczne długie serie fal theta 4–7 Hz, z pojawiającymi się okresowo falami delta 3 Hz o amplitudzie do 85  $\mu$ V i nieliczne fale ostrowierzchołkowe. Na podstawie stanu klinicznego i wyników badania neuroobrazowego rozpoznano udar niedokrwienny. Z tego powodu odstąpiono od dalszego leczenia mitoksantronem i przeprowadzono dokładną diagnostykę z próbą określenia etiologii udaru. Wynik przezprzełykowego badania echokardiograficznego był w granicach normy (LVEF = 67%). Tętnnice szyjne wspólne, zewnętrz-

ne i wewnętrzne oraz tętnice kręgowie w badaniu *duplex doppler* były obustronnie drożne, bez cech zwężeń, a przepływ w nich — prawidłowy. Nie stwierdzono w surowicy obecności przeciwciał antykardioproteinowych, zarówno w klasie IgG, jak i IgM. Badanie dopplerowskie żył kończyn dolnych i żył biodrowych nie wykazało zmian patologicznych, podobnie jak badanie dopplerowskie tętnic nerkowych. W podstawowych badaniach hematologicznych i biochemicznych nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego, z wyjątkiem nieznacznie podwyższonego stężenia triglicerydów (173 mg/dl). W celu dokładniejszej oceny kardiologicznej wykonano 24-godzinne badanie EKG metodą Holtera, którego wynik był prawidłowy. Włączono leczenie przeciwdrgawkowe karbamazepiną w dawce 400 mg na dobę. Chorą w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu.

W październiku 2004 roku pacjentka została ponownie przyjęta do kliniki w celu wykonania badań kontrolnych. W badaniu neurologicznym stwierdzono: 5 punktów w EDSS — mowę skandowaną, niedowład kończyn dolnych, bardziej nasilony po lewej stronie, obustronnie obecny objaw Babińskiego i Rossolimo, dysmetrię, chód ataktyczny. Obraz mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego nie zmienił się istotnie w porównaniu z badaniem poprzednim. W badaniu EEG zapis był patologiczny z przewagą zmian w prawej okolicy tylnoskroniowej, o większym nasileniu niż w badaniu poprzednim. Wyniki badań biochemicznych nie wykazały istotnych odchylenia. Utrzymano leczenie przeciwdrgawkowe karbamazepiną (chorej zalecono zwiększenie dawek). Pacjentkę w dobrym stanie ogólnym wypisano do domu.

Pół roku później (luty 2005 r.) pacjentkę przyjęto do kliniki z powodu kolejnego rzutu choroby pod postacią nasilonego zespołu pniowo-mózdkowopiramidowego (5,5 pkt. w EDSS). Wykonano kontrolne badanie EEG, które wykazało zmiany patologiczne podobne jak w poprzednim zapisie, z ogniskiem w prawej okolicy tylnoskroniowej, z nieregularną czynnością alfa i falami theta-delta w okolicy tylnoskroniowej prawej. Podano metyloprednizolon *i.v.* (5 g w ciągu 5 dni), uzyskując niewielką poprawę i w stanie ogólnym dobrym wypisano chorą do domu. Pół roku później pacjentka została ponownie przyjęta do kliniki z powodu kolejnego rzutu — pod postacią nasilenia zaburzeń mowy i równowagi oraz osłabienia kończyn dolnych (6,5 pkt. w EDSS) i była leczona metyloprednizolonem, również z niewielką poprawą. Miesiąc później (listopad 2005 r.) wystąpiły u niej napady gromadne

z długotrwałym stanem pomrocznym. Z tego powodu została przyjęta w trybie pilnym do szpitala rejonowego. Napady ustąpiły po dożylnym podaniu leków przeciwpadaczkowych i w stanie ogólnym dobrym wypisano pacjentkę do domu. Stan neurologiczny nie zmienił się. W leczeniu nadal zalecano karbamazepinę, którą chora przyjmowała nieregularnie.

Trzy miesiące później, w lutym 2006 roku, pacjentkę przyjęto na oddział intensywnej opieki medycznej w szpitalu rejonowym z powodu stanu padaczkowego. Była w stanie ciężkim (4 pkt. w *Glasgow Coma Scale*) z cechami niewydolności krążeniowej i oddechowej. Mimo leczenia utrzymywały się gromadne napady padaczkowe, następnie rozwinął się stan padaczkowy. W 6. dobie hospitalizacji pacjentka zmarła. Za bezpośrednią przyczynę zgonu uznano niewydolność krążeniowo-oddechową, wtórną do stanu padaczkowego. Autopsji nie wykonywano.

## Omówienie

Leczenie SM mitoksantronem wydaje się bezpieczne i skuteczne. Powikłania kardiologiczne występują stosunkowo rzadko i polegają z reguły na klinicznie bezobjawowym zmniejszeniu LVEF (u ok. 2,2% pacjentów) [4], a także uszkodzeniu mięśnia sercowego [6]. U pacjentów obserwuje się również częstszą zastoinową niewydolność serca już po zakończeniu terapii [9]. Do tej pory nie opisano przypadków innych powikłań naczyniowych, w tym udarów niedokrwiennych mózgu. Przypadek przedstawiony w niniejszym artykule jest, według danych posiadanych przez autorów, pierwszym w literaturze polskiej.

Napady padaczkowe u pacjentów z SM występują z większą częstotliwością niż w populacji ogólnej (w różnych doniesieniach 1,7–7,5% pacjentów) [10–16]. Napady drgawkowe mogą korelować z pogarszającym się stanem neurologicznym w momencie rzutu choroby [10], a nawet być jego jedynymi objawami [16]. Uważa się jednak, że ich występowanie nie wiąże się bezpośrednio z aktywnością SM. U pacjentów z SM opisywano również stan padaczkowy [14]. Nie można wykluczyć, że w omawianym przypadku napady padaczkowe, które doprowadziły do śmierci pacjentki, miały etiologię poudarową. Należy zaznaczyć, że padaczka była źle kontrolowana. Nieskuteczność leczenia przeciwpadaczkowego, związana z brakiem współpracy pacjentki, najprawdopodobniej doprowadziła do zgonu.

W przebiegu SM rzadko występują powikłania naczyniowe obejmujące naczynia dużego kalibru.

Jednym z takich powikłań jest zakrzepica żył i zatok mózgowych z epizodami niedokrwienia mózgu [17–19]. Występuje nieco częściej u chorych po nakłuciu lędźwiowym oraz u leczonych kortykosteroidami. Patogeneza tego powikłania nie jest jasna. Wydaje się jednak, że w omawianym przypadku powyższe powikłanie można wykluczyć. Przeczy temu obraz rezonansu magnetycznego typowy dla udaru niedokrwiennego w obszarach ostatniej łąki. Poza tym pacjentka nie była leczona kortykosteroidami ani nie wykonywano u niej nakłucia lędźwiowego w okresie bezpośrednio poprzedzającym wystąpienie epizodu niedokrwiennego.

Mitoksantron jest lekiem o udowodnionej skuteczności w SM [2, 3]. W opisanym przypadku na początku leczenia wystąpiła poprawa stanu neurologicznego pacjentki. Ponadto, w pierwszych miesiącach terapii nie zanotowano istotnych objawów niepożądanych. Wydaje się, że w opisywanym przypadku nie można mówić o kardiotoksycznym wpływie mitoksantronu. Nie znaleziono też innych czynników ryzyka udaru niedokrwiennego. Nie można wykluczyć, że było to powikłanie terapii mitoksantronem niezwiązane z jego kardiotoksycznością. Tego typu powikłania występują wyjątkowo rzadko. Autorzy nie znaleźli w dostępnym piśmiennictwie ani jednego, podobnego przypadku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Fox E.J. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology* 2004; 63 (supl. 6): S15–S18.
2. Hartung H.-P., Gonsette R., König N. i wsp. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *The Lancet* 2002; 360: 2018–2025.
3. Millefiorini E., Gasperini C., Pozzilli C. i wsp. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J. Neurol.* 1997; 244: 153–159.
4. Ghalie R.G., Edan G., Laurent M. i wsp. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59: 909–913.
5. Hamzehloo A., Etemadifar M. Mitoxantrone-induced cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis. *Arch. Iran. Med.* 2006; 9: 111–114.
6. Pattoneri P., Pela G., Montanari E. i wsp. Evaluation of the myocardial performance index of early detection of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Echocardiogr.* 2007; 8: 144–150.
7. Avasarala J.R., Cross A.H., Clifford D.B. i wsp. Rapid onset mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2003; 9: 59–62.
8. Feuillet L., Guedj E., Eusebio A. i wsp. Acute heart failure in a patient treated by mitoxantrone for multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)* 2003; 159: 1169–1172.
9. Goffette S., van Pesch V., Vanoverschelde J.L. i wsp. Severe delayed heart failure in three multiple sclerosis patients previously treated with mitoxantrone. *J. Neurol.* 2005; 252: 1217–1222.
10. Sokić D.V., Stojasavljević N., Drulović J. i wsp. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72–79.
11. Sosa-Hernandez J.L., Ramos-Peek J., Corona-Vazquez T. Epilepsia and multiple sclerosis. *Arch. Neurosci. (Mex.)* 1999; 4: 77–78.
12. Moreau T., Sochurkova D., Lemsele M. i wsp. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia* 1998; 39: 839–896.
13. Olafsson E., Benedikz J., Hauser W.A. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 1999; 40: 745–747.
14. Demirci S., Eren N. Late onset status epilepticus as a sign of multiple sclerosis. *Turk. J. Med. Sci.* 2003; 33: 409–411.
15. Nicoletti A., Sofia V., Biondi R. i wsp. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. *Epilepsia* 2003; 44: 1445–1448.
16. Gambardella A., Valentino P., Labate A. i wsp. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2003; 30: 228–232.
17. Albuquer J.F., Vuillemin-Azais C., Manelfe C. i wsp. Cerebral thrombophlebitis in three patients with probable multiple sclerosis. Role of lumbar puncture or intravenous corticosteroid treatment. *Cerebrovasc. Dis.* 1999; 9: 298–303.
18. Vandenberghe N., Debouverie M., Anxionnat R. i wsp. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2003; 10: 63–66.
19. Al Bunyan M., Ogunniyi A. Incidental cerebral venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1997; 149: 191–194.