

METOTREKSAT TEDAVİSİNE BAĞLI NÖROTOKSİSİTE GELİŞEN İKİ OLGUNUN KLİNİK VE RADYOLOJİK İNCELEMESİ

THE CLINICAL AND RADIOLOGICAL INVESTIGATION OF TWO CASES WITH NEUROTOXICITY FOLOWING METHOTREXATE TREATMENT

Yılmaz KIROĞLU*, Mine CİNBİŞ**, Mevlüt BİCAN**, Aziz POLAT**

*Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD., Denizli

**Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları AD., Denizli

Özet

Metotreksat, akut lenfoblastik lösemi, lenfoma veya osteosarkom gibi neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılan antimetabolit grubu bir kemoterapötik ajandır. Metotreksatın myelosüpresyon, mukozit, hepatik ve tubüler nekroz ile santral sinir sistemi toksisitesi gibi değişik yan etkileri bulunmaktadır. Bu makalede akut lenfoblastik lösemi tanısı alan iki olguda metotreksat kullanımı sonucu gelişen santral sinir sistemi nörotoksitesinin klinik ve radyolojik bulguları ile uzun dönem izlemleri sunulmuştur. (Pamukkale Tıp Dergisi, 2008;1(2):109-112).

Anahtar kelimeler: Metotreksat, akut lenfoblastik lösemi, nörotoksiste, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Methotrexate is a chemotherapeutic agent which is a member of antimetabolite group drugs, and used in neoplastic diseases such as acute lymphoblastic leukemia, lymphoma and osteosarcoma. Methotrexate has various side effects such as myelosuppression, mucositis, hepatic and tubular necrosis, central nervous system toxicities. In this article, clinical and radiological findings and long-term follow-up of two cases with central nervous system neurotoxicity following methotrexate treatment are presented. (Pamukkale Medical Journal,2008;1(2):109-112).

Key words: Methotrexate, acute lymphoblastic leukemia, neurotoxicity, magnetic resonance imaging

Giriş

Metotreksat (MTX) kullanımına bağlı gelişen nörotoksiste akut, subakut veya kronik başlangıçlı baş dönmesi, bulantı, kusma, nöbet, görme bozuklukları, bilinç değişiklikleri, nörolojik defisitler, koma ve ölüme kadar değişkenlik gösteren klinik ve radyolojik olarak serebral beyaz cevher tutulumu ile giden nadir bir durumdur [1]. MTX'a bağlı bazal ganglion etkilenimi ise oldukça nadirdir. Bu makalede MTX kullanımı sonrası nörotoksiste gelişen iki olgunun semptomları, klinik bulguları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ve uzun dönem izlemleri sunulmuştur.

Olgu 1

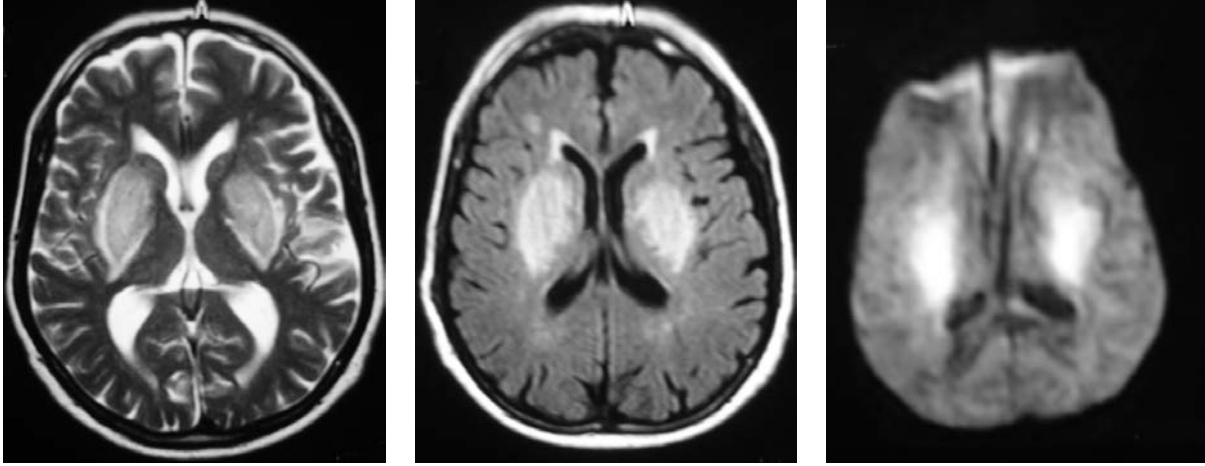
Halsizlik, iştahsızlık ve solukluk şikâyetleri ile getirilen 5 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde yaygın lenfadenopati ile birlikte 6 cm. hepatomegali ve 7 cm. splenomegali tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde, Hb:7.6 g/dl, lökosit: 10.500 /mm³, trombosit: 20.000 /mm³ bulundu. Periferik yaymada %52 lenfoblast, kemik iliği aspirasyonunda ise silme L1 tipi lenfoblast görüldü. Lösemi panelinde CD10 %89, CD19 %91, CD20 %70, CD22 %91, HLA-DR %98 bulunması üzerine hastaya CALLA(+) pre-B akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı kondu. BFM protokolüne göre standart risk grubu kabul edilen hastada santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yoktu. Hastaya TRALL-BFM-2000 (modifiye

BFM-95) tedavi protokolü başlandı. Bu protokole; prednizolon 60 mg/m²/gün peroral 28 gün, vincristin 1,5 mg/m²/doz haftada 1 toplam 4 kez, daunorubisin 30mg/m²/doz haftada 1 toplam 4 kez, L-Asparaginaz 5000 Ü/m²/doz 3 gün arayla toplam 8 kez, intratekal metotreksat profilaktik olarak yaşına uygun dozda 12 mg/m² toplam 3 kez, siklofosamid 1000mg/m²/doz toplam 2 kez, sitozin arabinozid (ARA-C) 75mg/m²/gün toplam 16 kez, 6-merkaptopürin 60mg/m²/gün peroral 28 gün verildi. Tedavisinin 85. gününde (Protokol M başlangıcı) aşırı ve inatçı kusmalar başladı. Kusma etyolojisine yönelik tetkik ve SSS'nin değerlendirilmesi amacıyla hastaya yapılan kranial MRG ile beyin omurilik sıvısı (BOS), biyokimya ve mikroskopik incelemeleri normal olarak bulundu. Hastanın tedavisine devam edildi. İki kez yüksek doz metotreksat (1 gr/m²) infüzyonu aldıktan sonra iki kez sırasıyla dört dakika ve bir dakika süren jeneralize tonik klonik konvülsiyonları oldu. Hastada uykuya meyil mevcuttu. Muayenesinde ise hastanın afazik ve tümüyle flask durumunda olduğu ve DTR'lerinin alınmadığı tespit edildi. Fundoskopide bilateral disk hudutları silik, sağda kirli-sarı eksuda ve damar trasesi boyunca 2 cm'lik kısımda ekstrasvazyon gözlemlendi. Kranial T2A MR görüntülerinde bilateral globus pallidus ve putamenlerde hiperintens lezyonlar izlenmekteydi (Resim 1).

Yılmaz KIROĞLU

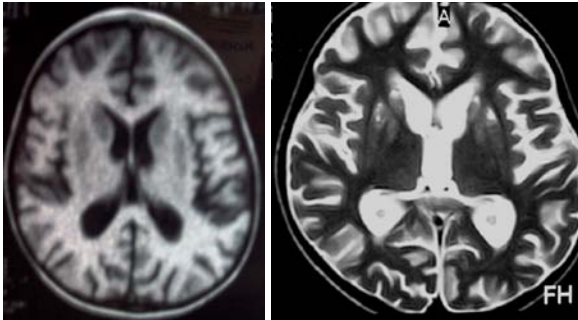
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD.,Denizli

e-posta: drkiroglu@yahoo.com



Resim 1. Aksiyel T2A fast spin eko A) ve aksiyel FLAIR B) MR görüntülerinde bilateral globus pallidus ve putamen lokalizasyonlarında hiperintens lezyonlar izlenmektedir C) DA ($b=1,000$ s/mm²) görüntülerde lezyon lokalizasyonlarında akut sitotoksik ödem gösteren diffüzyon kısıtlılığı izlenmekte.

Lezyonların MTX intoksikasyonuna bağlı olduğu düşünüldü. Bu süreçte hastanın karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastaya fenobarbital başlandıktan sonra nöbetleri tekrarlamadı, ancak iki hafta sonra boyun ve üst ekstremitelerde koreiform hareketler başladı ve hidroksizin tedavisi ile düzeldi. Hastada hipotoniye takiben bir hafta içinde spastisite gelişmesi üzerine fizyoterapiye başlandı. Kırk gün sonra tekrarlanan MRG'de bazal ganglionlardaki lezyon boyutlarının belirgin olarak küçüldüğü ve bu lokalizasyonlarda fokal nekroz alanlarının geliştiği izlendi (Resim 2).



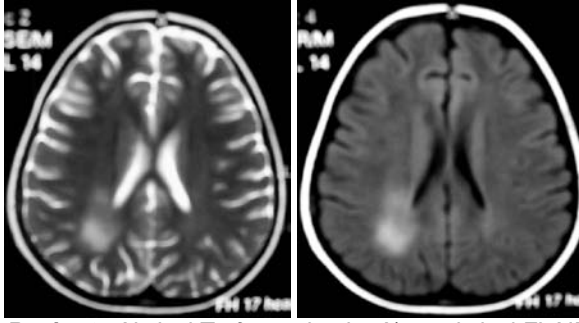
Resim 2. Aksiyel T1A A) ve T2A B) fast spin eko MR görüntülerinde bazal ganglionlardaki lezyon alanlarının küçüldüğü ve bu lokalizasyonlarda fokal nekroz alanlarının geliştiği izlenmektedir.

Hastanın üç ay sonraki muayenesinde, oriente, koopere, oral alımı iyi, kusması yok, konuşmasının normal olduğu ve kranial sinirlerin intakt olduğu tespit edildi. Hasta tümüyle flask durumda olup DTR'leri alınmıyordu ayrıca hasta desteksiz oturamıyordu. Kuvvet muayenesinde tüm ekstremitelerde kas gücü 4/5 olup elinden tutulunca yürüyebilen, parmak ucunda ise yürüyemiyen hastanın, sağda düşük ayağı mevcuttu. Oturması ve yürümesi giderek normale dönen ancak 6 ay geçmesine rağmen DTR alınamayan hastada yaygın parezi devam etti. Hastanın ALL tedavisi MTX tedavileri

atlanarak bitirildi. Hastaya ayrıca profilaktik kranial radyoterapi (1200 cGy) verildi. İdame tedavisi (6-MP ve MTX, per oral) başlandı. Oniki ay sonra konuşması ve yürüyüşü normalleşen, oriyantasyonu ve kooperasyonu normale dönen ancak DTR'leri alt ekstremitelerde alınamayan ve Babinskileri ise bilateral negatif olan hastanın DTR'leri yaklaşık 18 ay sonra normale döndü.

Olgu 2

Kliniğimize halsizlik, iştahsızlık ve çabuk yorulma şikâyetleri ile getirilen 12 yaşındaki kız hastanın fizik muayenesinde yaygın lenfadenopati, iki cm. hepatomegali ve dört cm. splenomegali tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde, Hb:7 g/dl, lökosit: 18100 /mm³, trombosit: 48000 /mm³ bulundu. Periferik yaymada % 64 lenfoblast görülen ayrıca LDH: 1633 U/L, ürik asit: 5,2 mg/dl ve sedimantasyonu: 180mm/saat olan hastanın kemik iliği aspirasyonunda silme % 98 L1 tipi lenfoblast görüldü. Lösemi panelinde CD10 % 70, CD19 % 87, CD22 % 84, HLA-DR % 87 bulunması üzerine CALLA(+) pre-B ALL tanısı kondu. BFM protokolüne göre orta risk grubu (MRG) kabul edilen hastada SSS tutulumu bulgusu yoktu. Hastaya TRALL-BFM-2000 (modifiye BFM-95) tedavi protokolü başlandı. Protokol I faz II tedavisinden iki gün sonra (70.günde) bir kez beş dakika kadar süren afebril jeneralize tonik klonik konvülsiyonu ve dirençli kusmaları oldu. Hastanın kan biyokimyası, BOS ve EEG incelemeleri normal bulundu. Protokol M tedavisi başlandı ve 1 g/m² MTX dozu 36 saatlik infüzyonla verildi. Toplam 12 mg MTX intratekal verildikten sonra yapılan BOS incelemesi normal bulundu. Kusması devam eden hastanın kranial MRG'sinde sağ posterior periventriküler derin beyaz cevherlerde T2A ve FLAIR sekanslarda hiperintens lezyonlar gözlemlendi (Resim 3).



Resim 3. Aksiyel T2 fast spin eko A) ve aksiyel FLAIR B) MR görüntülerinde sağ oksipital bölge derin beyaz cevher lokalizasyonunda hiperintens lezyon alanı izlenmektedir.

Hastadaki klinik ve radyolojik bulguların MTX intoksikasyonuna bağlı olduğu düşünülüp tedavisi sonlandırılan hastanın semptomlarının hızla normale döndüğü izlendi.

Tartışma

MTX, neoplazmların tedavisinde kullanılan folik asid antagonisti olan antimetabolit grubu bir kemoterapötiktir. Antimetabolit grubu ilaçlar hücre siklusuna özgü olup çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkilidir. MTX, folat ve tetrahidrofolat gibi aktif transport yoluyla hücreye girer. MTX dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde bağlanarak enzimi inhibe ederler. Sonuçta tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu; DNA, RNA, ve ATP sentezi için gerekli purin bazlarının sentezinin durmasına ve protein sentezinin bozulmasına yol açar [1]. MTX nörotoksitesini intratekal (IT), sistemik yada her iki yolla birlikte uygulandığında gelişiştir. İntratekal verilen MTX'in neden olduğu kimyasal araknoidite bağlı olarak başağrısı, ateş, kusma, meninjitismus ve BOS pleositosisi gibi yan etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir [1]. Olguların % 5-10'unda 12-15 mg/m² dozda verilen MTX ile konvülsiyon, ekstremitelerde paralizisi, kranial sinir paralizileri, koma gibi şiddetli nörotoksitesite görülebilmektedir [2]. İntratekal MTX'den sonra ciddi kas güçsüzlüğü, bacak ağrısı, duyu değişiklikleri, parapleji ve mesane disfonksiyonu gelişebilir [3-5]. İntratekal kemoterapiye bağlı poliradikülopati de bildirilmiştir [6]. Nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkana kadar 1. olgu beş kez, 2. olgu ise altı kez 12 mg intratekal MTX almıştır.

Tedaviden sonraki 2-4 saat içinde ya da 12-72 saat sonra ortaya çıkabilen akut MTX toksisitesi genellikle geçici olup kalıcı hasar bırakmaz. Akut toksisite hastaların % 5-40'unda görülür. Klinik bulguları somnolans, konfüzyon, disoryantasyon, baş ağrısı, konuşmada pelteleşme, ekstraoküler kaslarda parezi, ataksi, hemiparezi, ateş, bulantı ve kusmadır [7,8]. Hastalarda intrakraniyel basınç artışı, BOS'ta protein artışı ve pleositoz saptanır [9]. Akut nörotoksitesite oluşmasında

MTX'in verilmiş dozu ile kan ve BOS'taki pik seviyeleri önemlidir. Bizim olgularımızda nörolojik semptom ve bulgular MTX verilmesinden sonra erken dönemde çıkmadığı için akut toksisite düşünülmedi.

Subakut nörotoksitesite MTX verilmesinden günler yada haftalar sonra ensefalopati, hemiparezi, ataksi, konuşma bozuklukları, konvülsiyon, kas ağrısı, mesane disfonksiyonu, parapleji gibi klinik bulgularla ortaya çıkar. Bu klinik bulgulara stroke-like sendrom denir. Bulgular 48-72 saat içinde kendiliğinden geçer ve tekrarlaması riski düşüktür [10,11]. Birinci olguda afazi, nöbet, koreiform hareketler ve kuadriparezi olup tablo subakut toksisiteye uymakta idi, fakat nörolojik semptom ve bulgular onsekiz ay devam etti. Klinik ile MRG bulguları uyumlu seyreden hastada erken dönem bazal ganglion lezyonlarının MRG'deki yaygınlığı klinik düzelmeye paralel olarak azalmış ve yerini kronik fokal nekrotik odaklara bırakmıştır. Bilgilerimize göre, şimdiye kadar literatürde MTX nörotoksitesine bağlı bazal ganglion etkilenimi bulunmamaktadır.

Kronik MTX nörotoksitesinde lökoensefalopati görülür. Konfüzyon, somnolans veya irritabilite, görme ve konuşma bozukluğu, konvülsiyon, ataksi, demans, disfazi, görme bozukluğu, konuşmada pelteleşme olabilir. Şiddetli olgularda kuadriparezi, koma veya ölüm bile olabilir. Zamanla öğrenme güçlüğü ve zekâda gerileme gelişir. Primer olarak beyaz cevher, özellikle periventriküler bölgeler ve sentrum semiovale tutulur [10]. Lökoensefalopati görülme oranı yüksek doz MTX, IT MTX ve kranial radyasyon kombine uygulandığında %45 iken, radyoterapi verilmezse bu oran %2'nin altına düşmektedir. MTX verilmeden önce iyonize radyasyon uygulaması toksisiteyi artırmaktadır [12,13]. Olgu 2'de periventriküler hiperintens görünüm lökoensefalopati ile uyumlu idi. Hastada konvülsiyon dışında semptom ve bulgu gözlenmedi. Tedavinin bitiminden sonra semptomları kaybolan hastanın uzun dönem takibinde ise nörolojik sekel gelişmedi.

SSS tutulumu olmayan pediatrik ALL hastalarında intratekal tedaviye ilave olarak 1 gr/m² sistemik metotreksat verildiğinde grade 3-4 nörotoksitesite geliştiği bildirilmiştir [2]. Olgu 1'de beş kez IT MTX'i takiben verilen yüksek doz MTX'in klinik tabloya yol açtığı düşünülmüştür. Nadiren sadece yüksek doz sistemik MTX ile tedavi edilen hastalarda 2-3 gün içinde gelişen ensefalopati rapor edilmiştir; bu hastalarda parezi, afazi ve konvülsiyon gelişmiştir [14].

ALL'nin intrakranial tutulumu solid tümöral veya leptomeningeal infiltrasyonlar şeklinde olabileceği gibi sekonder gelişen vaskülit, infeksiyon veya venöz trombozlarla bağlı lezyonlar şeklinde de görülebilir [15]. ALL

tedavisinde verilen yüksek doz veya intratekal MTX'in SSS'nde ciddi nörolojik morbiditeye neden olan toksik etkilerinin bulunduğu bilinmektedir [16]. MRG'de MTX'in SSS üzerindeki en yaygın nörotoksisite göstergesi T2A görüntülerde beyaz cevherlerde simetrik hiperintens alanlar şeklindeki lökoensefalopati lezyonlarıdır. Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) son yıllarda ortaya atılan klinik bir nöroradyolojik antite olup sıklıkla hipertansif ensefalopati ve eklampsi yanında siklosporin-A veya MTX gibi kemoterapötiklere bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir [13,16]. MRG ile kısmen simetrik olarak subkortikal beyaz cevherlerde tipik olarak subkortikal beyaz cevherlerde lökoensefalopati şeklinde izlenen lezyonlar, bazen kortekste izlenmektedir. Daha ciddi olgularda bu bulgular posterior frontal ve temporal loblarda, derin beyaz cevherlerde, ponsta, serebellumda ve diğer bölgelerde de görülebilir. Uygun tedavi ile hastalar genellikle düzelirler ve radyolojik bulgular takip görüntülemelerde tipik olarak gerileme gösterirler [16]. Bizim olgularımızda tedavide verilen primer protokol içinde MTX dışında siklofosamid, daunorubisin ve L-asparaginaz gibi PRES nedeni olabilecek diğer kemoterapötik maddeler mevcut iken hastaların MR görüntüleri bu

protokol uygulaması esnasında normaldi. Bu maddelerin içinde bulunduğu protokollerin bitiminden sonra verilen yüksek doz ve intratekal MTX sonrasında gelişen nörolojik semptomlar sonucunda ise hastaların MRG'lerinde lezyon alanları tespit edildi. Lezyonların kontrast tutan solid tümöral karakterde olmaması nedeniyle metastatik infiltrasyon düşünülmedi. Birinci olguda MRG'de izlenen bazal ganglion tutulumları MTX tedavisinin sonlanmasını takiben klinik ve radyolojik olarak geriledi. Literatürde şimdye kadar MTX toksisitesine bağlı bazal ganglion tutulumunun bildirilmemiş olması ve geç MR görüntülerinde bazal ganglionlarda sekel nekrotik alan bırakarak iyileşmesi olgunun dikkat çekici özellikleri idi. İkinci olgumuzdaki lezyon alanları bilateral oksipital loblardaki beyaz cevherlerde ve simetrik şekilde olup MTX kesilmesini takiben klinik bulgularla birlikte hızla geriledi. Bu bulgular ile her iki hastadaki intraserebral lezyonlar MTX'a bağlı PRES sendromu ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak intratekal MTX ile 1 g/m² dozda verilen sistemik MTX SSS nörotoksisite bulgularına yol açabilir. MTX iyi bilinen posterior lökoensefalopatının dışında bazal ganglionlarda ciddi şekilde etkileyebilmektedir.

Kaynaklar

1. Aicardia J. Tumours and vascular disorders. In: Aicardia J, ed, 2nd edition. Diseases of the Nervous System in Childhood. London: Cambridge University Pres; 1998: p. 513-6.
2. Mahoney DH Jr, Shuster JJ, Nitschke R 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; 5: 1712-22.
3. Gagliano RG, Costanzi JJ. Paraplegia following intrathecal methotrexate: report of a case and review of the literature. Cancer 1976; 37: 1663-8.
4. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. J Neurol 1998; 245: 695-708.
5. Bernini JC, Fort DW, Griener JC et al. Aminophylline for methotrexate- induced neurotoxicity. Lancet 1995; 345: 544-7.
6. Anderson SC, Baquis GD, Jackson A et al. Ventral polyradiculopathy with pediatric acute lymphocytic leukemia. Muscle Nerve 2002; 25:106-10.
7. Jaffe N, Takae Y, Anzai T et al. Transient neurolojic disturbances induced by high- dose methotrexate treatment. Cancer 1985;56: 1356-60.
8. Menkes JH, Fink BW, Hurvitz CGH et al. Neurologic manifestations of systemic disease. Child Neurology, 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2000; 1093-154.
9. Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. Cancer Treat Rev 1994; 20: 191-214.
10. Vezmar S, Becker A, Bode U et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003; 49: 92-104.
11. Walker RW, Allen JC, Rosen G et al. Transient cerebral dysfunction secondary to high-dose methotrexate. J Clin Oncol 1986; 4:1845-50.
12. Bleyer WA. Neurologic sequelae of methotrexate and ionizing radiation. A new classification. Cancer Treat Rep 1981; 65 suppl 1: 89-98.
13. Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. Semin Oncol 1982; 9: 103-30.
14. Fritsch G, Urban C. Transient encephalopathy during the late course of treatment with high-dose methotrexate. Cancer 1984; 53: 1849-51.
15. Chen CY. Childhood leukemia: central nervous system abnormalities during and after treatment. AJNR Am J Neuroradiol 1996 17:295-310.
16. Tekşam M, Casey SO, Michel E et al. Posterior reversibl ensafalopati sendromu: patofizyoloji ve ileri MRG teknikleri ile korelasyon. Tani Girişim Radyol 2001; 7: 464-72.