

VİNKRİSTİN İLİŞKİLİ GEÇ KRANİYAL POLİNÖRAPİ: OLGU SUNUMU

Ali BAY¹, Serdar ÖZKASAP¹, Pamir IŞIK¹, Abdurrahman KARA¹, Neşe YARALI¹, Bahattin TUNÇ¹, Ayhan YAMAN²

¹ Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği, ANKARA

² Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Burada 8 aylık bir çocukta piridoksin ve piridostigmin tedavisi ile düzenlenen vinkristin ilişkili bir kraniyal polinöropati olgusunu sunduk. 8 aylık kız hastada pre B cell ALL tanısı kondu. Hastaya ALL St Jude TXIII tedavi protokolü başlandı. Dördüncü vinkristin dozunda 20 gün sonra pitozis gelişti. Nörolojik muayenede pupiller ve korneal refleksler normaldi. Pitozis gelişmeden önce total 2.8 mg vinkristin almıştı. Nöroprotektif ve nörorejenaratif tedavi olarak piridoksin ve piridostigmin başlandı. Pitozis 6 gün içinde düzelmeye başladı ve 2 hafta içinde tamamen iyileşti. Tedavi 3 haftaya tamamlandı ve herhangi bir yan etki görülmedi. Takipte pitozis tekrar etmedi.

VINCRIStINE INDUCED LATE CRANIAL POLYNEUROPATHY: CASE REPORT

SUMMARY

In this paper we described an 8-month-old girl with vincristine induced cranial polyneuropathy who was successfully treated with pyridoxine and pyridostigmine. The patient was diagnosed as preB cell ALL and received chemotherapy according to the previously described St. Jude total therapy XIII studies. Twenty days after the fourth dose of vincristine (cumulative dose 2.8 mg), she developed ptosis. Neurological examination revealed ptosis with normal pupillary and corneal reflexes. Pyridoxine and pyridostigmine was initiated as an attempt for neuroprotection and neuroregeneration. Ptosis markedly improved after 6 days and completely resolved after two weeks. Both agents were given for 3 weeks and were well tolerated without any side effects. During the follow up period we did not observe residue recurrence of ptosis.

GİRİŞ

Vinka alkaloidleri, lösemi, lenfoma ve bazı solid tümörlerin kemoterapi protokolünde sıklıkla kullanılan kemoterapotiklerdir. Vinkristin doz bağımlı hafif bir myelosupresyon yapar. Sık görülen toksisitesi ise simetrik distal duyu-motor nöropatidir (1). Periferik ve otonomik nörotoksitate ile sıklıkla karşılaşılırken kraniyal nöropatiler nadiren bildirilmiştir (2,3). Burada, St.Jude TXIII remisyon indüksiyon protokolu alırken bilateral pitozis ve ses kısıklığı gelişen 8 aylık bir akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusu takdim edilmiştir. Hastamızdaki komplikasyon vinkristin kraniyal nöropatisi olarak değerlendirilerek, neostigmin ve piridoksin kullanımı ile bulgulara düzelmeye görülmüştür.

OLGUSUNUMU

Sekiz aylık kız hasta, saçlı deride şişlik nedeniyle getirildi. Travma öyküsü olmayan hastanın fizik muayenesinde saç ve saçlı deride çok sayıda ciltten kabarık yumru şeklinde lezyonlar ele geliyordu. Karaciğer midklavikular hatta 3 cm, dalak 5 cm palpabildi. Diğer sistem muayenelerinde bir özellik yoktu. Hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin 9.2 gr/dl, beyaz küre 147600/mm³, trombosit sayısı 214.000/mm³ idi ve periferik yaymasında silme L1 tipi lenfoblast görüldü ve kemik iliği aspirasyonu ile pre B hücreli ALL (CD 10 + 19: % 66, CD19: % 27) tanısı kondu. St.Jude Total XIII protokolu başlandı. Protokole uygun olarak 1. 8. 15 ve 22. günlerde vinkristin (1.5 mg/m²) verilen hastada kemoterapinin 26. gününde gelişen febril nötropeni için sefepime-amikasin tedavisi başlandı. Dört gün sonra ishali ve belirgin diaper dermatiti olması nedeniyle flukonazol ve metronidazol eklendi. Takibinde pertusis benzeri öksürükleri de olduğu için eritromisin eklenen hastanın son vinkristin dozundan 20 gün sonra gözlerini açamama, kısık sesle ağlama gözlendi. Fizik muayenede gözlenen bilateral pitozis nedeniyle (Resim 1). Çekile orbital ve kraniyal MRG'ler ve BOS incelemesi normaldi. Hastada vinkristine bağlı kraniyal nöropati düşünülerek neostigmin (3mg/kg) ve piridoksin (150/mg/m²) tedavisi başlandı ve almakta olduğu eritromisin kesildi. Tedavisinin 6.



Resim 1: Bilateral pitozis görülümünde

gününde gözlerde belirgin açılma gözlenen hastanın pitozisi 2. Haftada tamamen düzeldi (Resim 2). Altı aylık takipte pitoziste tekrarlamaya görülmedi.

TARTIŞMA

Vinkristin noropatisi genelde hafif seyirlidir, ancak parsiyel veya total paraliziyi de kapsayabilen ciddi komplikasyonların olduğu nadir vakalar da raporlanmıştır (4). Semptomlar genelde vinkristin uygulanmasından sonraki 2 ila 18. haftaları arasında ortaya çıkmaktadır (2). Bildirilen maksimum kümülatif doz 30-50 mg' dır. Bundan daha yüksek dozda alındığında karaciğer fonksiyon bozukluğu da gelişebilir. Beraberinde bazı ilaçların (allopürinol, eritromisin, fenitoin, izoniyazid, itrakanazol, mitomisin C vb.) kullanılması halinde nörotoksitenin daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (5). Hastamız makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisin, antifungallerden flukonazol kullanılmakta iken toplam 2.8 mg vinkristin (1.5 mg/m²/hafta) almıştı. Bizim hastamızda da pitozis, literatürdeki bilgilere uyumlu olarak tedaviye başladıktan yaklaşık 6 hafta sonra ortaya çıktı.

İlaça bağlı nöropatinin kesin tanısı benzer klinik tablolara neden olabilen diğer etyolojilerin dışlanması ile mümkündür. Oküler değişikliklerin vinkristin uygulanması esnasında olması, piridoksin veya pirdostigmin kullanımı ile semptomların gerilemesi,



Resim 2: İki haftalık tedavi sonrası pitoziste tam düzelme görülmekte

beyin omurilik sıvısı incelemelerinin normal olması ve kranial MRG' de beyin parankimine ait patoloji saptanmaması tanıyı desteklemektedir.

Bu klinik problemin tedavisinde deneysel çalışmalar ile vinkristinin letal dozlarda intratekal uygulanmasından sonra, nöroprotektif ve nörore-jeneratif etkileri kanıtlanan piridoksin ve analogları kullanılır. Literatürde bildirilen vinkristine bağlı bilateral pitozis saptanan az sayıda olguda piridoksin

ve piridostigmin tedavisi denenmiştir. Olguların tamamında yaklaşık bir haftalık tedavi ile semptomlarda belirgin düzelme kaydedilmiş ve üç haftalık tedavi sonucunda tam iyileşme saptanmıştır (3.6.7). Bizim olgumuzda piridoksin ve piridostigmin tedavisine iyi cevap aldık ve kısa sürede bulguların düzeldiğini gördüğümüzden vinkristine bağlı pitoziste piridoksin ve piridostigmin güvenle kullanılabilceğini desteklemiş olduk.

KAYNAKLAR

1. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 9-17.
2. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986; 1: 421-427.
3. Bay A, Yılmaz C, Yılmaz N, Oner AF. Vincristine induced cranial polyneuropathy. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 531-533.
4. Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriparesis associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1136-1138.
5. Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1304-1307.
6. Muller L, Kramm CM, Tenenbaum T, Wessalowski R, Gobel U. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 287-288.
7. Jackson DV, Jr, Pope EK, McMahan et RA Cooper MR, Atkinsın, Callahan RD, Paschold EM, Grimm RA, Hopunins 10, Muss HB. Clinical trial of pyridoxine to reduce vincristine neurotoxicity. *J Neurooncol* 1986; 4: 37-41.