

# Intracranial bleeding as a late complication of allogeneic bone marrow transplantation in a girl with chronic myeloid leukaemia

## Krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego jako późne powikłanie transplantacji szpiku u dziewczynki z przewlekłą białaczką szpikową

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (3) 2008

Case report/Opis przypadku

---

MARTA CHOMA<sup>1</sup>, MIROSŁAW JASIŃSKI<sup>2</sup>, KATARZYNA DRABKO<sup>1</sup>,  
AGNIESZKA ZAUCHA-PRAŻMO<sup>1</sup>, BEATA WÓJCIK<sup>1</sup>, JERZY R. KOWALCZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

<sup>2</sup> Wydział Pielęgniarstwa Neurologicznego i Nauk o Zdrowiu AM w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Turowski  
III Katedra Pediatrii, Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Leszek Szewczyk

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr n. med. Marta Choma  
Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie  
Dziecięcy Szpital Kliniczny  
ul. Chodźki 2, 20-930 Lublin, Poland  
tel. (0-81) 7185520; e-mail: m.choma @am.lublin.pl

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów	757/770
Tables/Tabele	0
Figures/Ryciny	0
References/Piśmiennictwo	9

---

Received: 04.10.2007

Accepted: 10.11.2007

Published: 27.02.2008

### Summary

Intracranial hemorrhage can occur as one of the neurological complications following hematopoietic stem cell transplantation. Most frequently they occur early post transplantation, later they are uncommon. In this paper we presented a case of 14 year old girl, suffer for chronic myeloid leukemia, who developed seizures as a manifestation of intracranial hemorrhage, 1,5 year after stem cell transplantation.

**Key words:** haematopoietic stem cell transplantation, neurological complications, intracranial hemorrhage.

### Streszczenie

Krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego są jednym z neurologicznych powikłań występujących we wczesnym okresie po transplantacji komórek krwiotwórczych. W pracy przedstawiono przypadek dziewczynki chorej na przewlekłą białaczkę szpikową, u której w 1,5 roku po allogeneicznej transplantacji szpiku wystąpiły drgawki jako kliniczna manifestacja krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

**Słowa kluczowe:** przeszczepienie komórek krwiotwórczych, powikłania neurologiczne, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego

Transplantation of hematopoietic cells from bone marrow gained leading role in advancements of therapy in hematological or oncologic diseases. The results of transplantations improve thanks to progress in technology and reduction of complications. These include neurological complications, appearing in 10-50% of patients [1,2,3]. One of the such complications in early post-transplantation period is hemorrhage in central nervous system (CNS) [4,5,6]. In this paper a case of a girl with CNS hemorrhage 1,5 year after an allogeneic bone marrow transplantation from non-related donor is described.

## CASE STUDY

A.K. – a 15y.o. girl was diagnosed as having chronic myeloid leukemia (CML) in May, 2002. In August, 2004 a bone marrow transplantation was performed from a non-related donor (MUD BMT) in Bone Marrow Transplantation Unit in Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medical University of Lublin. Since then the patient has been followed due to a chronic graft-versus-host disease (cGvHD). The girl constantly takes cyclosporine in a dose corrected according to drug plasma level and steroids. The latter in reduced doses recently. In March, 2006 urgent hospitalization was required, since the girl presented focal, left-sided seizures without loss of consciousness. The seizures developed at home and reappeared on admission. A head CT and Angio-MRI were scheduled and revealed a hemorrhagic lesion in the right frontoparietal area. In the CT a fresh CNS hemorrhagic focus 16x15x20mm in the right parietal lobe was seen with a 16mm edema zone. The Angio-MRI of the brain vessels showed a brain hematoma in the junction of frontal and parietal lobes on the right side in an early subacute phase (days 2-5). A swelling around the lesion was also described. A second, minor lesion was diagnosed on the right side in the posterior part of parietal lobe, corresponding to another hematoma. In the sequence of Angio-MRI no apparent vascular malformations were seen in the course of main cerebral arteries, such as aneurysm or angioma.

Both blood cells count and platelets count, as well as electrolytes level, plasma cyclosporine concentration and coagulation tests were within normal limits. On neurological examination: negative meningitis signs, normal cranial nerves' function, muscular tension unchanged, passive and active mobility unaffected, Babinski's reflex bilaterally absent, pulse – normal. After anticonvulsive treatment started, the seizures did not reappear. On the neurological examination on the second day the results were within normal limits, showing no abnormalities, logical contact maintained, no neurological symptoms. Neither focal deficiency nor neuroinfection were observed. Seven days after the event electroencephalography (eeg) of awake patient was recorded: spatial variation, symmetric. Basic activity of the frontoparietal area completed of alpha-waves 8Hz, up to 40uV. Blocking reaction marked. Hw and Fs did not affect the record

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych szpiku w ostatnich latach uzyskało wiodącą rolę w postępkach terapii chorób hematologicznych i onkologicznych. Wyniki transplantacji szpiku poprawiają się dzięki doskonaleniu metod i zmniejszeniu częstości powikłań, w tym powikłań neurologicznych, które wahają się od około 10 do 50% [1,2,3]. Jednym z takich powikłań wczesnego okresu około przeszczepowego jest krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego [4,5,6]. W pracy został przedstawiony przypadek dziewczynki, u której rozpoznano krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w 1,5 roku po przeszczepie szpiku od dawcy niespokrwionego.

## OPIS PRZYPADKU

A.K. – 15-letnia dziewczynka, u której w maju 2002 roku rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (CML), w sierpniu 2004 roku wykonano przeszczep szpiku od dawcy niespokrwionego (MUD BMT) w Oddziale Przeszczepiania Szpiku Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie, pozostaje pod stałą opieką Kliniki z powodu postaci skórnej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD). Od dnia przeszczepu stale otrzymuje cyklosporynę, której dawki dostosowane są do poziomu leku w surowicy krwi oraz sterydy, ostatnio stopniowo redukowane. W marcu 2006 roku została przyjęta do Kliniki po raz kolejny, w trybie nagłym, z powodu drgawek ogniskowych, lewostronnych, bez utraty przytomności. Drgawki po raz pierwszy pojawiły się w domu i ponownie przy przyjęciu w Izbie Przyjęć. Wykonane badania obrazowe TK głowy i Angio MR naczyń mózgowych wykazały obecność ogniska krwotocznego w okolicy czołowo-ciemieniowej prawej. W badaniu TK opisano widoczne ognisko świeżego krwawienia śródmózgowego w płacie ciemieniowym prawym, o wym. 16x15x20mm, ze strefą obrzęku o średnicy 16mm, układ komorowy nieposzerzony, symetryczny, nieprzemieszczony. Badanie Angio MR naczyń mózgowych ujawniło obecność krwaka śródmózgowego zlokalizowanego na pograniczu płata czołowego i ciemieniowego po stronie prawej w fazie podostrej wczesnej (2-5dni). Wokół opisywanego krwaka widoczna jest strefa obrzęku. Druga mniejsza zmiana widoczna jest po stronie prawej w tylnej części płata ciemieniowego, towarzyszy jej niewielki obrzęk i odpowiada obecności drugiego mniejszego krwaka. W sekwencji MR-angio nie stwierdzono obecności ewidentnych patologii naczyniowych głównych tętnic mózgowia w postaci tętniaka lub naczyniaka.

Zarówno morfologia krwi w tym poziom płytek krwi jak i badanie biochemiczne z poziomem elektrolitów oraz cyklosporyny oraz układ krzepnięcia krwi były w zakresie normy. W badaniu neurologicznym stwierdzono: ujemne objawy oponowe, nerwy czaszkowe bez zmian, siła napięcia mięśniowego bez zmian, ruchy czynne i bierne bez zmian, objaw Babińskiego obustronnie ujemny, tętno w normie. Po włączonym leczeniu przeciwdrgawkowym napady drgawek nie nawracały. Badanie

significantly. Basic activity was significantly lower. A control test was done three months later in awake. Poor spatial variation was stated. Basic activity of the frontoparietal area completed of theta-waves 6-7Hz, up to 120uV. Blocking reaction marked. In all areas a fast basic activity was seen (probably due to Luminal administration) in temporal areas and bilateral theta-wave series 7Hz, of sharp shape and 150uV amplitude. These changes increase in Fs and tend to general synchronization, they develop in Hw as paroxysmal and general changes, with retardation to 3-4Hz and rising amplitude 450uV, dominantly in frontal-central parietal – anterior area. The record with a decreased basic frequency and localized lesions generalizing during Fs and Hw. The patient continued administration of Neurotin 2 tabs. per day, the dose increased to 3tabs./day in ninth month after seizure due to aura and seizure alert; the latter dose was effective. Additionally she is given cyclosporine in reduced doses and steroid ointment for the cutaneous lesions.

## DISCUSSION

Intracranial hemorrhages are common in early (+100days) period after the transplantation of hematopoietic cells. In the autopsies of 186 patients, who died in peri-transplantation time 106 hemorrhages were discovered. These findings were most common in corps of people, who were given a transplantation due to aplastic anemia and chronic myeloid leukemia [7,8]. In another study, authors analyzed frequency of intracranial bleedings within three years after transplantation. The incidence was 2,9% in a 1254 patients group. The most common cause of bleeding was infection. This report also points out, that the most frequent are bleedings in early peri-transplantation period (median +28days), and the most often seen symptoms are convulsions (41,9%) [9]. Our case is a proof, that seizures can develop even later and can result from various factors like infections, including E.coli sepsis, reactivation of CMV infection or even from administered drugs.

neurologiczne w drugiej dobie po drgawkach nie wykazało żadnych nieprawidłowości, kontakt pełny, logiczny, bez objawów neurologicznych. U pacjentki nie obserwowano ubytków ogniskowych ani żadnych objawów infekcji. W wykonanym 7 dni po drgawkach w czuwaniu badaniu EEG opisano: zapis zróżnicowany przestrzennie, symetryczny. Czynność podstawowa w okolicy ciemieniowo-potylicznej składa się z fal alfa 8Hz do 40uV. Reakcja blokowania zaznaczona. Hw i Fs bez istotnego wpływu na zapis. Zapis ze znacznie zwolnioną czynnością podstawową. Kontrolne badanie EEG wykonano w czuwaniu w 3 miesiące po epizodzie drgawkowym opisano: zapis słabo zróżnicowany przestrzennie. Czynność podstawowa w okolicy ciemieniowo-potylicznej składa się z fal hetta 6-7Hz do 120uV. Reakcja blokowania zaznaczona. We wszystkich okolicach widoczna jest czynność szybka (po Luminalu prawdopodobnie) na tym tle w okolicach skroniowych i obustronnie pojawiają się serie fal hetta 7 Hz o zaostrozonym rysunku i amplitudzie do 150 uV. Zmiany te w czasie Fs narastają, wykazują tendencje do uogólnionej synchronizacji, a w czasie Hw pojawiają się w sposób napadowy i uogólniony, ze zwolnieniem 3-4 Hz oraz ze wzrostem amplitudy do 450uV i przewagą okolic czołowo-centrlano-skroniowych przednich. Zapis ze znacznie zwolnioną czynnością podstawową, ze zmianami zlokalizowanymi, uogólniającymi się w czasie Fs i Hw. Do chwili obecnej pacjentka na stałe przyjmuje Neurontin początkowo w dawce 2 x 1 tabl, którą z powodu aury i pogotowia drgawkowego w ok. 9 m-cy po pierwszym epizodzie drgawek zwiększono do 3 x 1 tabl. z dobrym skutkiem. Dodatkowo nadal przyjmuje cyklosporynę w dawkach redukowanych oraz na zmiany skórne maść sterydową.

## OMÓWIENIE

Krwawienia do OUN są stosunkowo częste we wczesnym, do ok.+100 doby okresie po przeszczepie hematopoetycznych komórek krwiotwórczych. W analizie 186 przypadków autopsji u pacjentów zmarłych w okresie okołotransplantacyjnym stwierdzono 106 przypadków krwawień. Najczęściej dotyczyło to chorych przeszczepianych z powodu anemii aplastycznej i przewlekłej białaczki szpikowej [7, 8]. W innej publikacji autorzy analizowali częstość krwawień wewnątrz czaszkowych, które wystąpiły u pacjentów po przeszczepie szpiku przez okres trzech lat. Stwierdzono, że odsetek takich powikłań wynosi 2,9% wśród analizowanych 1254 pacjentów. Najczęstszą przyczyną wyzwalającą krwawienia są infekcje. Praca ta dowodzi również, że najczęściej krwawienia obserwowane są we wczesnym okresie okołoprzeszczepowym, (mediana +28 doba) a najczęstszą manifestacją kliniczną są drgawki (w 41,7% przypadków) [9]. Opisany wyżej przypadek dowodzi, że powikłania takie mogą zdarzyć się również w późnym okresie po przeszczepie szpiku i może mieć to związek z licznymi czynnikami, m.in.: przebytymi infekcjami w tym sepsą E.coli, dwukrotną reaktywacją zakażenia CMV jak i stosowanymi lekami.

## References/Piśmiennictwo:

1. **Uckan D., Cetin M., Ygitkanli I i wsp.** Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35,71-76.
2. **de Medeiros BC, de Medeiros CR, Werner B et al** Central nervous system infections following bone marrow transplantation: an autopsy report of 27 cases. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:535-540.
3. **Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD et al** Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 393-401.
4. **Graus F, Saiz A, Sierra J et al** Neurologic complications of autologous and allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia: a comparative study. *Neurology* 1996; 46; 1004-1009.
5. **Nevo S, Swan V, Enger C et al.** Acute bleeding after bone marrow transplantation (BMT) – incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1402 patients. *Blood* 1998; 91: 1469-1477.
6. **Antonini G, Ceschin V, Morino S et al.** Early neurologic complications following allogeneic bone marrow transplant for leukemia. A prospective study. *Neurology* 1998; 50: 1441-1445.
7. **Bleggi-Torres LF, de Medeiros BC, Werner B et al.** Neuropathological findings after bone marrow transplantation: an autopsy study of 180 cases. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:301-307.
8. **Bleggi-Torres LF, Werner B, Gasparetto EL et al.** Intracranial hemorrhage following bone marrow transplantation: an autopsy study of 58 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 29-32
9. **Coplin WM, Cochran MS, Levine SR et al.** Stroke after bone marrow transplantation. Frequency, aetiology and outcome. *Brain* 2001;124,5:1043-1051