

The neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia excluding initial CNS infiltration

Powikłania neurologiczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną wyłączając wstępne zajęcie OUN

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 2 (4) 2008

Original article/Artykuł oryginalny

JOANNA ZAWITKOWSKA¹, MIROŚLAW JASIŃSKI², URSZULA MAŁEK¹, JERZY R. KOWALCZYK¹

¹ Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

² III Katedra Pediatrii, Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej UM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Szewczyk

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr n. med. Joanna Zawitkowska

Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej UM w Lublinie

Dziecięcy Szpital Kliniczny

ul. Chodźki 2, 20-0983 Lublin, Poland

tel. 507 365 635; e-mail: jzawitkowska@o2.pl

Statistic/Statystyka

Word count/Liczba słów 1017/1169

Tables/Tabele 1

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 11

Received: 05.02.2008

Accepted: 16.04.2008

Published: 10.06.2008

Summary

Introduction. The neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) can be associated with leukemic involvement of CNS nad antileukemic therapy.

Aim of study. This study presents retrospective analyses patients with ALL who developed neurologic complications (except leukemic infiltration).

Material and methods. The study group included 86 patients with ALL treated in The Department of Pediatric Hematology and Oncology UM in Lublin between November 2002 and January 2008. Fifteen children developed neurologic complications. Leukemic infiltration was excluded using cerebrospinal fluid cytology and radiological imaging techniques at diagnosis.

Results. The study group included 6 girls and 9 boys, aged between 1,5 do 17 years. The most common complication was polyneuropathy, which developed in 10 patients. In two patients diagnosed meningitis. Cerebral infarct were detected in two children. Four patients presented convulsions. These complications were observed both during induction and reinduction therapy. Among analysed group, two patients died, remaining completed treatment or continue maintenance.

Conclusions. The neurologic complications in children with ALL were quite variable. It is difficult to say if these were caused by only cytostatic or the same leukemia too. Elucidation of the underlying pathologies of CNS complication in Leukemia children by further studies including neurological tests in larger study groups are necessary.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, neurological complications, treatment

Streszczenie

Wstęp. Powikłania neurologiczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) mogą być związane z nacieczeniem białaczkowym OUN oraz leczeniem przeciwnowotworowym.

Cel pracy. Retrospektywna analiza pacjentów z ALL, którzy rozwinęli powikłania neurologiczne (z wyjątkiem wstępnego zajęcia OUN).

Material i metody. Badana grupa stanowiło 86 pacjentów z ALL leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej UM w Lublinie od listopada 2002 do stycznia 2008. U 15 dzieci stwierdzono powikłania neurologiczne. W momencie diagnozy zajęcie OUN zostało wykluczone poprzez wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania obrazowe.

Wyniki. Analizowana grupa obejmowała 6 dziewczynek i 9 chłopców, w wieku od 1,5 do 17 lat. Najczęstszym powikłaniem była polineuropatia, którą stwierdzono u 10 dzieci u dwóch pacjentów rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu posocznicy. W następstwie zmian

niedokrwiennych u jednego dziecka wystąpił niedowład lewej kończyny dolnej i u jednego paraliż prawej połowy ciała. W trakcie leczenia drgawki wystąpiły u czterech pacjentów. Zaburzenia neurologiczne występowały w równym stopniu w leczeniu indukcyjnym reindukcyjnym. Spośród analizowanej grupy, dwoje pacjentów zmarło, pozostali są w trakcie leczenia podtrzymującego bądź po zakończonym leczeniu.

Wnioski. Powikłania neurologiczne u dzieci z ALL miały różnorodny charakter i dlatego trudno jednoznacznie określić czy za te zaburzenia odpowiedzialne są tylko cytostatyki czy również ma wpływ sama choroba. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające podłoże powikłań neurologicznych u dzieci z ALL obejmujące szczegółową ocenę neurologiczną oraz większą grupę pacjentów.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastycznej, powikłania neurologiczne, leczenie

INTRODUCTION

Annually in Poland 1200 to 1300 new cases of neoplasma-related diseases in children are registered. Leukemia is the most frequent neoplasm and represents around 30% of all of the cancers of childhood. [1]. In infants, mainly acute leukemia is observed, amongst which acute lymphocytic leukemia (80%) is the most frequent. Application of intensive chemotherapy in these cases increases the percentage of recovery (at present over 80% of children are cured) while on the other hand it brings the risk of several other health complications [2]. The illness itself (leukemic infiltration of CNS) as well as the complications which follow anti-cancer therapy can also be the cause of neurological disorders.

THE AIM OF THE STUDY

The aim of the study was a retrospective examination of patients with ALL, all of which had developed neurological disorders, with the exception of the case of pre-invasion of the central nervous system (CNS).

MATERIALS AND METHODS

The assessed group included 86 patients treated from November 2002 to January 2008 in the Clinic of Infant Hematology and Oncology UM in Lublin. In 15 children neurological complications had been recorded, with the exception of the case of pre-invasion of the CNS. Diagnosis of ALL was based on morphological, cytochemical, immunological and cytogenetic analysis of aspirated bone marrow fluid. The patients, in which invasion of CNS was observed at the time the diagnosis had been established, were not assessed. Leukemic infiltration of CNS was excluded in tests such as an analysis of cerebrospinal fluid, neurological tests, EEG, and radiological imaging (CT/MRI).

STUDY RESULTS

The group assessed included 6 girls and 9 boys ages 1.5 to 17 years (the mean age at the time of diagnosis was 5.5 years). Children were treated according to the ALL IC therapy program 2002. The most frequent complication diagnosed in 10 children (67%) was polyneuropathy.

WPROWADZENIE

W Polsce notuje się rocznie około 1200 – 1300 nowych zachorowań na nowotwory u dzieci. Białaczki są najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego i stanowią ok. 30% wszystkich nowotworów w tym okresie życia [1]. U dzieci występują głównie białaczki ostre, a wśród nich najczęściej ostra białaczka limfoblastyczna (80%). Zastosowanie intensywnej chemioterapii u dzieci z ALL z jednej strony prowadzi do zwiększenia wyleczalności (obecnie ponad 80% dzieci zostaje wyleczonych), z drugiej strony niesie ze sobą ryzyko wielu powikłań [2]. Zaburzenia neurologiczne mogą być spowodowane zarówno samą chorobą (nacieczenie białaczkowe OUN) jak i powikłaniami stosowanego leczenia przeciwnowotworowego.

CEL PRACY

Celem pracy była retrospektywna analiza pacjentów z ALL, którzy rozwinęli powikłania neurologiczne z wyłączeniem wstępnego zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

MATERIAŁ I METODY

Badaną grupę stanowiło 86 pacjentów leczonych w Klinice Hematologii i Onkologii dziecięcej UM w Lublinie od listopada 2002 do stycznia 2008. U 15 dzieci wystąpiły powikłania neurologiczne wyłączając wstępne zajęcie OUN. Diagnoza ALL była oparta na morfologicznej, cytochemicznej, immunologicznej i cytogenetycznej analizie aspiratu szpiku kostnego. Pacjenci, u których w momencie diagnozy stwierdzono zajęcie OUN nie byli analizowani. Nacieczenie białaczkowe OUN zostało wykluczone poprzez wykonanie badania płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie neurologiczne, EEG oraz radiologiczne badania obrazowe (CT/MRI).

WYNIKI

Analizowana grupa obejmowała 6 dziewczynek i 9 chłopców w wieku od 1,5 do 17 lat w momencie diagnozy (średnio 5,5 lat). Dzieci były leczone zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC 2002. Najczęstszym powikłaniem była polineuropatia stwierdzana u 10

Five of 10 patients showed severe symptoms such as: paresthesia, lack of ability of independent movement, drooping of upper eyelids, disorders of peristaltic movement (two patients had the subsequent dose of Vincristine omitted). During chemotherapy in 4 (26%) patients convulsions were noted: in 2 patients while cytostatic drugs (Cytosar, L-Asparaginase) were administered and in 2 patients who were in an advanced bone marrow aplasia. In one of the patients epilepsy was diagnosed while in remission. In 2 out of 86 children cerebrospinal meningitis was diagnosed in the course of sepsis. Child 1: during the induction of remission advanced aplasia of bone marrow was observed, inflammatory infiltration of the face and neck region with cutaneous fistula of the right cheek, double-sided otitis with perforation of the eardrum, disorders of consciousness, quadriplegia (multiple haemorrhagic-inflammatory foci in mesencephalon), *Pseudomonas aeruginosa* growth in blood culture; the child required an admission to the Intensive Care Unit; during the therapy broad spectrum antibiotics were administered together with anti-mycotic drugs, transfusions of granulocyte, erythrocyte thrombocyte mass. Granulocyte colony growth factors were administered repeatedly. Improvement of the general health state as well as improvement of peripheral blood parameters was obtained, allowing further continuation of the therapy. Patient 2: in the course of re-induction of remission, after vaso-post had been activated, fever, increase of CRP, leuko- and neutropenia, and subsequent meningeal symptoms were noted; *Pseudomonas aeruginosa* grew in blood culture; pleocytosis 831/ℓ. Antibiotics, immunoglobulins and growth factors were administered with a positive effect during the therapy. Neurological complications, which arose as a result of ischaemia, were registered in two children in course of reinduction in aplasia of bone marrow. One child showed paraparesis of the left limb, the other child right-sided stroke. Deviation in the radiological assays was not found. All children with neurological complications are shown in the following table.

DISCUSSION

Neurological complications present a serious therapeutic problem in children subjected to chemotherapy. The frequency in all children varies between 5.8 to 18.4% [3,4]. In this study neurological disorders, (excluding CNS tumors), were observed in 17% of patients. Differential diagnostics of the neurological disorders in course of chemotherapy and other neoplasma related neurological disorders can constitute a problem. Identification of the cytostatic responsible for neurotoxic activity is possible only in individual cases. In this study most of the complications were caused by Vincristine (VCR). This cytostatic is responsible for intense neurotoxicity, which probably can be associated with high content of tubuline in neurons. Neurotoxicity affects both the autonomous nervous system (hypotonia, disorders of peristalsis), as well as somatic nervous system (peripheral polyneuropathy) [5]. In 67% of the patients examined, after admini-

(67%) dzieci. 5/10 z tych pacjentów miało objawy bardzo nasilone: parestezje, brak możliwości samodzielniego poruszania się, opadanie powiek, zaburzenia perystaltyki (dwójka dzieci miała ominięta kolejną dawkę Vincristiny). W trakcie chemioterapii drgawki wystąpiły u 4 (26%) pacjentów: u dwóch podczas podawania cytostyków (Cytosar, L-Asparaginaza) i dwóch, którzy znajdowali się w głębokiej aplazji szpiku kostnego. U jednego z tych pacjentów w czasie podtrzymania remisji zdiagnozowano padaczkę. U 2/86 dzieci rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu posocznicy. Pierwsze dziecko: w trakcie indukcji remisji wystąpiła głęboka aplazja szpiku kostnego, naciek zapalny okolicy twarzy, szyi z martwiczą przetoką skóry policzka prawego, obustronne zapalenie ucha środkowego z perforacją błony bębenkowej, zaburzenia świadomości, niedowład czterokończynowy (w KT mnogie ogniska krwotoczno-zapalne w śródmózgowiu), z posiewu krwi wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa*; dziecko wymagało hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Terapii; w leczeniu zastosowano antybiotyki o szerokim spektrum działania, leki przeciwgrzbicze, wielokrotnie przetoczenia masy granulocytarnej i erytrocytarnej i trombocytarnej, czynniki wzrosotu kolonii granulocytów, uzyskując poprawę stanu ogólnego i parametrów krwi obwodowej, co pozwoliło na kontynuację leczenia. Pacjent drugi: w trakcie reindukcji remisji, po uruchomieniu vasopostu pojawiła się gorączka, wzrost CRP, leuko- i neutropenia, a następnie objawy oponowe, z posiewu krwi wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa*, pleocytoza 831/ul, w leczeniu zastosowano antybiotyki, immunoglobuliny, czynniki wzrostu z dobrym skutkiem. Powikłania neurologiczne powstałe w następstwie zmian niedokrwiennych wystąpiły u dwójki dzieci w czasie reindukcji, w aplazji szpiku kostnego. U jednego dziecka wystąpił niedowład lewej kończyny dolnej, u drugiego prawostronne porażenie. Nie stwierdzono u nich odchyień w badaniach obrazowych. Dane dzieci z ALL, u których wystąpiły powikłania neurologiczne przedstawia Tabela 1.

DYSKUSJA

Powikłania neurologiczne stanowią poważny problem terapeutyczny u dzieci poddawanych chemioterapii. Częstość ich występowania u dzieci z ALL waha się od 5,8 do 18,4% [3, 4]. W prezentowanym badaniu, zaburzenia neurologiczne, wyłączając zajęcie nowotworowe OUN, prezentowało 17% pacjentów. Diagnostyka różnicowa powikłań neurologicznych w odniesieniu do chemioterapii i innych neurologicznych zaburzeń w nowotworach jest często trudna. W indywidualnych przypadkach jest możliwość zidentyfikowania, który cytostatyk jest odpowiedzialny za neurotoksyczne działanie. W prezentowanej pracy większość powikłań była spowodowana podaniem Vincristiny (VCR). Cytostatyk ten powoduje bardzo silną neurotoksyczność, która jest prawdopodobnie związana z wysoką zawartością tubuliny w neuronach. Neurotoksyczność dotyczy zarówno układu nerwowego autonomicznego (hipotonia, zaburzenia

stration of VCR complications were registered. Since serious symptoms were observed in three patients, further drug administration was abandoned. Convulsions appeared in two children during transfusion of cytostatics (Cytostar, L-Asparaginase). Both cytostatics can cause neurological complications, such as confusion, cerebellar disorders and drowsiness. Many authors describe occurrence of ischaemia as a consequence of L-Asparaginase therapy. [8,9,10]. In this study, paresis and stroke were described in two children. The children were treated with L-Asparaginase, although neurological disturbances were observed during the bone marrow aplasia. In connection with this it can be difficult to estimate accurately what was the cause of their occurrence. Attention should be drawn to the fact that neurological disturbances occurred in the course of leuconetropenia in 1/3 of the patients. The immunity system function can be adversely affected, which can lead to a generalization of the infection. In two children sepsis occurred with serious neurological complications. Literature describes iatrogenic cerebrospinal meningitis, but amongst the subjects of this study such symptoms were not found [11]. In one child, during remission maintenance, epilepsy was diagnosed. In the study presented by Kuskonmaza et al,

perystaltyki), jak i somatycznego (polineuropatie obwodowe) [5]. U 67% analizowanych pacjentów stwierdzono powikłania po podaniu VCR, a u trzech z powodu bardzo nasilonych objawów odstąpiono od dalszego podawania tego leku. U dwójki dzieci drgawki wystąpiły w trakcie wlewu cytostyków (Cytostar, L-Asparaginaza). Oba te cytostatyki mogą powodować zaburzenia neurologiczne, tj. splątanie, zaburzenia mózdkowe, senność, splątanie [6, 7]. Wielu autorów opisuje występowanie zmian niedokrwienych jako powikłanie L-Asparaginazy [8, 9, 10]. W prezentowanej pracy, u dwójki dzieci doszło do niedowładu i porażenia. Dzieci te otrzymywały L-Asparaginazę, ale zaburzenia neurologiczne wystąpiły w czasie aplazji szpiku kostnego. W związku z tym trudno jednoznacznie ocenić jaka była ich przyczyna. Na uwagę zasługuje fakt, że u 1/3 pacjentów powikłania neurologiczne występowały w okresie leukonotropenii. Funkcjonowanie systemu immunologicznego jest wówczas znacznie zburzone, co powoduje uogólnianie się infekcji. U dwójki dzieci wystąpiła posocznica z ciężkimi zaburzeniami neurologicznymi. W literaturze opisywane są jatrogenne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, ale wśród badanych pacjentów nie stwierdzono takiego powikłania [11]. U jednego dziecka w trakcie

Tab. 1. Data of children with ALL, in which neurological complications occurred

No	Sex	Age (years)	Time of complications occurrence	Type of neurological complications
1	M	2	induction	polyneuropathy
2	M	11	reinduction	polyneuropathy
3	M	14	induction/ reinduction	polyneuropathy
4	M	17	reinduction	polyneuropathy
5	F	4	induction/ reinduction	polyneuropathy
6	M	2.5	induction	polyneuropathy
7	M	3	induction	polyneuropathy
8	F	1.5	induction	polyneuropathy
9	F	3	induction/continuity	polyneuropathy, convulsions, epilepsy
10	M	8		polyneuropathy, convulsions
11	M	12	reinduction	convulsions
12	M	3	reinduction	meningitis
13	F	1.5	induction	meningitis, convulsions
14	F	4	reinduction	paralysis in the right side of the body
15	F	3	reinduction	paresis of the left lower extremity

Tab. 1. Dane dzieci z ALL, u których wystąpiły powikłania neurologiczne

N	Płeć	Wiek (lata)	Czas wystąpienia powikłań	Typ powikłań neurologicznych
1	M	2	indukcja	polineuropatia
2	M	11	reindukcja	polineuropatia
3	M	14	indukcja/ reindukcja	polineuropatia
4	M	17	reindukcja	polineuropatia
5	K	4	indukcja/ reindukcja	polineuropatia
6	M	2,5	indukcja	polineuropatia
7	M	3	indukcja	polineuropatia
8	K	1,5	indukcja	polineuropatia
9	K	3	indukcja/podtrzymanie	polineuropatia, drgawki, padaczka
10	M	8		polineuropatia, drgawki
11	M	12	reindukcja	drgawki
12	M	3	reindukcja	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
13	K	1,5	indukcja	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, drgawki
14	K	4	reindukcja	paraliż prawostronny
15	K	3	reindukcja	niedowład lewej kończyny dolnej

5 (2.5%) out of 203 patients had been diagnosed with epilepsy. In the above study five out of ten patients with neurological complications, such as convulsions or stroke, developed epilepsy [11].

CONCLUSIONS

Neurological complications in children with ALL (excluding pre-invasion of CNS), were of diverse nature. Therefore, it would be difficult to assess precisely if the cytostatics were responsible for the complications exclusively or if the illness itself had any influence. Further research explaining the etiology of the neurological complications in children with ALL, including more specific neurological assessment as well as a larger patient group, should be considered.

podtrzymania remisji została rozpoznana padaczka. W badaniach prezentowanych przez Kuskonmaza i wsp., u 5 (2,5%) na 203 pacjentów zdiagnozowano padaczkę. W badaniu tym, na 10 pacjentów, którzy mieli powikłania neurologiczne pod postacią drgawek, porażień, pięcioro rozwinęło padaczkę [11].

WNIOSKI

Powikłania neurologiczne u dzieci z ALL, z wyłączeniem wstępnego zajęcia OUN miały różnorodny charakter i dlatego trudno określić jednoznacznie czy za te zaburzenia odpowiedzialne są tylko cytostatyki czy również ma wpływ sama choroba. Konieczne są dalsze badania wyjaśniające podłoże powikłań neurologicznych u dzieci z ALL obejmujące szczegółową ocenę neurologiczną oraz większą grupę pacjentów.

References/Piśmiennictwo:

1. Kowalczyk J. Epidemiologia i etiopatogeneza białaczki. W: Radwańska U. (red.) Białaczki u dzieci. Wyd. Volumed Sp. Zo.o; 1998, s. 17-22.
2. Radwańska U. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Radwańska U. (red.) Białaczki u dzieci. Wyd. Volumed Sp. Zo.o; 1998, s. 57-89.
3. Mahoney D.H., Shuster J.J., Nitschke R. i wsp.: 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. *Clin Oncol* 1998; 16: 1712-22.
4. Lo Nigro L., Di Cataldo A., Schiliro G.: Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 449 –55.
5. Tuxen M., Hansen S.: Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 191 – 214.
6. Ray M., Marwaha R., Trehan A.: Chemotherapy related fatal neurotoxicity during induction in acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2002, 69: 185-87.
7. Kornblau S., Cortes-Franco J., Estey E.: neurotoxicity associated with fludarabine and cytosine arabinoside chemotherapy for acute leukemia and myelodysplasia. *Leukemia* 1993, 7: 378 – 83.
8. Feinberg W., Swenson M.: Cerebrovascular complications of L-asparaginase therapy. *Neurology* 1988; 38: 127-33.
9. Santoro N., Giordano P., Del Vecchio G. i wsp.: Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27: 153 – 57.
10. Ochs J., Bowman W., Pui C. I wsp.: Seizures in childhood lymphoblastic leukemia patients. *Lancet* 1984, 2: 8417–18.
11. Kuskonmaz B., Unal S., Gumruk F. I wsp.: The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. *Leukemia Res* 2006, 30: 537 – 41.