

SUBKLINIČKA PERONEALNA NEUROPATIJA UZ OBOSTRANU PTOZU INDUCIRANU VINKRISTINOM

GORAN KRAKAR, MILAN RIMAC, TOMISLAV GOJMERAC, FILIP JADRIJEVIĆ CVRLJE, VLATKA MEJAŠKI BOŠNJAK*

Toksična polineuropatija uzrokovana vinkristinom česta je komplikacija liječenja ovim antineoplastičnim lijekom. Najčešće su zahvaćeni periferni živci na ekstremitetima, ali je moguća i lezija drugih živaca, kranijalnih i autonomnih. Posebno teško i brzo toksično oštećenje događa se kod djece s hereditarnom motornom senzornom neuropatijom. Elektrofiziološki nalaz odgovara motornom i senzornom gubitku aksona. Cilj ovog rada je prikazati bolesnika s obostranom ptozom i subkliničkom aksonalnom peronealnom toksičnom neuropatijom. Prikazan je petogodišnji dječak koji boluje od meduloblastoma, s učinjenim potpunim inicijalnim neurokirurškim uklanjanjem tumora, a koji prije uvođenja terapije vinkristinom nije imao ispada u kranijalnoj inervaciji ni kliničkih znakova polineuropatije. Obiteljska anamneza je negativna na hereditarne neuropatije. U tijeku inicijalnog radiokemoterapijskog liječenja ukupno je po protokolu primio šest pojedinačnih doza vinkristina. Nakon šeste terapije razvija ptozu na desnom oku, nekoliko dana potom i na lijevom, uz uredan ostali oftalmološki status, bez drugih ispada kranijalnih živaca i kliničkih znakova neuropatije, kao i drugih toksičnih učinaka liječenja, osim intermitentne leukopenije, bez radioloških znakova pogoršanja na magnetskoj rezonanciji. Neurografija je pokazala reducirane amplitude na oba peronealna živca, uredne na ostalim. Zaključili smo kako je, unatoč subkliničkom elektrofiziološkom nalazu periferne peronealne aksonalne toksične neuropatije inducirane vinkristinom, moguć razvoj klinički jasne kranijalne neuropatije.

Deskriptori: VINKRISTIN; PERONEALNA NEUROPATIJA – dijagnoza, terapija lijekovima; DIJETE; MEDULOBLASTOM

UVOD

Toksična polineuropatija uzrokovana vinkristinom česta je komplikacija liječenja ovim antineoplastičnim lijekom koji blokira diobeno vreteno, a primjenjuje se u liječenju: solidnih tumora, limfoma, leukemija. Doza-ograničavajuća komplikacija primjene vinkristina je neurotoksičnost. Najčešće su zahvaćeni periferni živci na ekstremitetima, s jače izraženim gubitkom aksona na dužim živcima, ali je moguća i lezija drugih živaca, kranijalnih i autonomnih, kao i razvoj encefalopatije kod oštećenja krvno-moždane barijere (1, 2). Posebno teška i brza toksična polineuropatija događa se u djece s hereditarnom motornom senzornom neuropatijom (Charcot-Marie-Tooth, CMT) (3, 4).

Klinički simptomi razvoja toksične polineuropatije inducirane vinkristinom uključuju razvoj parestezija distalno na donjim i gornjim ekstremitetima, simetrično, progresiju prema mišićnoj slabosti i poremećaju proprioceptije (1). Roditelji često navode da je dijete postalo nespretnije i nestabilnije u hodu. Od anamnestičkih podataka važan je nastup bolova, često u donjim ekstremitetima (mogu biti prolongirani, teški, tvrdokorni), praćeni plantarnim osjećajem žarenja. Klinički su oslabljeni/odsutni tetivni refleksi, postupnom progresijom neuropatije sve je teži hod inicijalno po petama, potom i prstima, uz razvoj hipotrofije i hipotonije distalne muskulature, napose otežane ekstenzije prstiju stopala i palpatorno atrofije *m. extensor brevis*. Katkad je prisutna i rana zahvaćenost ekstenzora šake, uz očuvanost fleksora. Autonomno oštećenje je prisutno u čak 40% slučajeva, ali je rijetko simptomatsko, te se može

manifestirati kao ortostatska hipotenzija, retencija urina, opstipacija/ileus (1, 2, 4). Kranijalna neuropatija je rijetka pojava koja se manifestira disfunkcijom ekstraokularnih mišića, slabošću lica (VII.), oštećenjem sluha (VIII.), moguća je disfagija/dizartrija te fascikulacija jezika, također i oralna bol (1, 5, 6). Kranijalna neuropatija se može javiti u sklopu teške periferne neuropatije (10%), izolirano (nepoznata učestalost) te u sklopu subkliničke neuropatije. Elektrofiziološki nalaz odgovara motornom i senzornom gubitku aksona, s relativno očuvanim brzinama provođenja (blagom sekundarnom demijelinizacijom), uz znakove distalne degeneracije aksona te elektromiografske znakove denervacije.

PRIKAZ BOLESNIKA

Cilj ovog rada je prikazati bolesnika s toksičnom vinkristinskom polineuropatijom, koji se klinički očitovao obostranom ptozom i subkliničkom aksonalnom

* Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Goran Krakar, dr. med., Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: goran.krakar@kbcsm.hr

Tablica 1. *Neurografski nalaz*
Table 1. *Nerve conduction study*

Živac/Nerve	Brzina Conduction velocity m/s	Distalna latenca Distal latency cm/ms	Amplitude Amplitude mV/ μ V	Oblik Shape	Elektroda Electrode
N.peroneus l.dex.	43,2	4,5/4	S1 2,21 S2 1,68	Uredan/ Normal	Površinska Superficial
N.tibialis l.dex.	45,2	10/5,46	S1 8,54 S2 7,91	Uredan/ Normal	Površinska Superficial
N.peroneus l.sin.	45,5	4/4,52	S1 1,49 S2 0,79	Produljen/ Prolonged	Površinska Superficial
N.tibialis l.sin.	44,7	7/5,04	S1 10,71 S2 20,5	Uredan/ Normal	Površinska Superficial
N.medianus l.dex.	51,1	4,5/2,5	S1 5,84 S2 5,01	Uredan/ Normal	Površinska Superficial
N.suralis l.dex.	45,0	2,22 /10cm/	15,4uV	Uredan/ Normal	
F val/wave n.per dex.		38 mean			
N.med.dex. test neuromišićne spojnice/Neuromuscular junction test	5, 10, 30Hz – uredan nalaz/normal finding				

Neurografski parametri pokazuju sniženu amplitudu obostrano na peronealnim živcima, uz produljenu distalnu latencu, te uredan nalaz ostalih neurografskih parametara/Nerve conduction study shows reduced amplitude on both peroneal nerves with prolonged distal latency, and normal values for other nerves.

F-val/F. wave

peronealnom neuropatijom. Pretrage i istraživanja obavljena su u skladu s etičkim standardima, nakon obrazloženja majci dobiven je pristanak za prikaz slučaja. Naš bolesnik je 5-godišnji dječak, koji boluje od meduloblastoma, s učinjenim potpunim inicijalnim neurokirurškim uklonjenjem tumora. Prije uvođenja terapije vinkristinom nije imao ispada u kranijalnoj inervaciji ni kliničkih znakova polineuropatije. Obiteljska anamneza je negativna na hereditarne neuropatije. U tijeku inicijalnog radioke-moterapijskog liječenja ukupno je primio šest pojedinačnih doza vinkristina, u kumulativnoj dozi 7,8 mg (9 mg/m²). Nakon šeste terapije razvija ptozu na desnom oku, nekoliko dana potom i na lijevom, do pola rime, uz uredan ostali oftalmološki status, negira dvoslike, ima klinički urednu bulbomotoriku, konvergenciju, reakciju zjenica kao i vidnu oštrinu. Izuzev ispada funkcije gornje grane *n. oculomotoriusa*, bez drugih ispada kranijalnih živaca, motorno i senzorno, urednu mimiku lica, odsutan miopatski izražaj lica. Tegobe su bile kontinuirano prisutne, bez oscilacija tijekom dana, odnosno promjena ovisno o aktivnosti i umoru. Kapke je pokušavao pomaknuti nabiranjem čela. Anamnestičkih i kliničkih znakova periferne (poli)neuropatije na donjim i gornjim ekstremitetima, kao i drugih eventualnih toksičnih učinaka liječenja, osim

intermitentne leukopenije (gradus 3), nije bilo. Neuroradiološki (magnetska rezonancija) bez znakova progresije/recidiva osnovne bolesti ili sekundarnog tumorskog procesa ponsa ili moždanog debla, kao i eventualnih lezija u području jezgre *n. oculomotoriusa*. Molekularna analiza na PMP 22 delecije/duplikacije je negativna. Nalaz likvora je bio uredan. Serologija na *B. burgdorferi* negativna.

Učinjena elektroneurografija pokazala je očuvane brzine provođenja na svim ispitivanim živcima, uz reducirane amplitude na oba peronealna živca. Amplitude na ostalim ispitivanim živcima su bile uredne. Distalne latence su također bile blago produljene na oba peronealna živca. Senzorni potencijal *n. suralis* bio je očuvan. F val uredne latence. Obavio se i test neuromišićne spojnice (repetitivna stimulacija) koja je pokazala uredan nalaz, odnosno isključila miasteniju gravis (tablica 1).

Liječenje kranijalne neuropatije po onkološkom protokolu preporuča snižavanje doze ili isključivanje vinkristina. U stručnoj literaturi opisano je nekoliko slučajeva liječenja ptoze inducirane vinkristinom, primjenom piridoksina 150 mg/m²/dan i piridostigmina 3 mg/kg/dan, s kliničkim oporavkom unutar 2-4 tjedna (7-19). Nakon oporavka moguće je ponovno uvođenje terapije vinkristinom bez recidiva kranijalne neuropatije, ali mo-

guću progresiju periferne aksonalne toksične polineuropatije sve većom kumulativnom dozom. Naš je bolesnik liječen prolaznom zamjenom vinkristina u vinblastin, uz primjenu piridoksina i piridostigmina. Nakon 3 tjedna terapije nastupa poboljšanje te izražena još blaga obostrana ptoza, bez drugih znakova neuropatije.

RASPRAVA

Suvremena kemoterapija sa sobom donosi brojne neželjene reakcije na liječenje, koje se kreću od asimptomatskih, blagih do životno ugrožavajućih, te je do sada registrirano više od 500 različitih vrsta reakcija (2). Antitumorski učinak *vinca alkaloida* temelji se na interferenciji s normalnom funkcijom mikrotubula i blokiranje progresije staničnog ciklusa u G2-M fazi. U uskoj vezi s osnovnim antitumorskim mehanizmom djelovanja nalazi se i mehanizam oštećenja živaca, odnosno onemogućavanje polimerizacije i formiranja mikrotubula koji čine citoskelet aksona, te posljedičnim razvojem simptoma toksične aksonalne polineuropatije. Elektrofiziološki nalaz odgovara aksonalnoj leziji, izraženijoj na distalnim, odnosno dužim živcima, s blagom sekundarnom demijelinizacijom, distalnom degeneracijom aksona i gubitkom senzornog potencijala, a miografski iglenom elektrodom denervacijskim potencijalima. Patohistološki je prisutan gubitak velikih i malih mijeliniziranih aksona, ultrastrukturno mikrotubularna patologija, disorganizacija i gubitak citoskeleta (11). Neurotoksičnost vinkristina je ovisna o kumulativnoj dozi, ali je izražena velika individualna varijabilnost, od blage do vrlo teške polineuropatije, a posebno teško i brzo toksično oštećenje događa se kod djece s hereditarnom motornom senzornom neuropatijom (CMT), te je potrebno uz klinički pregled bolesnika uzeti u obzir i obiteljsku anamnezu (3, 4).

Kranijalna neuropatija je rijetka pojava koja se manifestira disfunkcijom ekstraokularnih mišića, slabošću lica (VII.), oštećenjem sluha (VIII.), moguća je disfagija/dizartrijska te fascikulacija jezika, također i oralna bol. Kranijalna neuropatija se može javiti u sklopu teške periferne neuropatije (10%), izolirano (nepoznata učestalost), te u sklopu subkliničke neuropatije, što je slučaj u našeg bolesnika. Liječenje kranijalne neuropatije piridoksinom (vitamin B6) te piridostigminom temelji se na kliničkom iskustvu pojedinačnih objavljenih slučajeva u

stručno-znanstvenoj literaturi (7-10). Piridoksin je pokazao neuroprotektivni učinak na animalnim studijama, te su rezultati obećavajući, ali nema istraživanja na ljudima. Uloga piridoksina u neuroprotekciji je opisana i kod izonijazid neuropatije (liječenje TBC-a) te nastupa deplecije piridoksina. Nekonzistentno je izvješće o visokim dozama piridoksina i razvoja neuropatije, opisano kao „megavitaminski sindrom“, a elektrofiziološki i klinički kao senzorna neuropatija (12). Vitamin B12 nema dokazanog učinka u vinkristinskoj neuropatiji. Piridostigmin otprije ima svoju primjenu u poboljšanju motiliteta crijeva kod atonije različite etiologije, pa tako i vinkristinske autonomne neuropatije. Za kranijalnu neuropatiju nema provedene veće studije, a uspješni rezultati se temelje na nekoliko objavljenih slučajeva. Međunarodno prihvaćene smjernice za dijagnostičke i terapijske postupke kod vinkristinske polineuropatije ne postoje, već se odluka o promjeni protokola liječenja donosi individualno, na temelju jačine aksonalne lezije, kliničkim tegobama, brzinom nastupa neuropatije u odnosu na primljenu kumulativnu dozu, odnosno još važnije preostalu dozu po protokolu liječenja. Do sada nema dokazanog adekvatnog neuroprotektivnog lijeka. Primjena piridoksina s piridostigminom ili bez njega nije učinkovita za perifernu neuropatiju. Brzi oporavak kranijalnih živaca (2-4 tjedna) ne prati istodobni oporavak perifernih živaca koji je varijabilan i spor (do 2g), često nepotpun, klinički zadovoljavajući, ali neurofiziološki i dalje prisutan i trajan. Moguć je trajni ispad osjeta distalno, kao i razvoj neuropatske boli. Našem je bolesniku

nakon oporavka ptoze ponovo uveden vinkristin u terapiju po protokolu, te rastom kumulativne doze razvija daljnje napredovanje periferne aksonalne polineuropatije, ali bez recidiva kranijalne neuropatije.

ZAKLJUČAK

Kao posljedica neurotoksičnosti vinkristina, unatoč samo subkliničkog elektrofiziološkog nalaza periferne peronealne aksonalne neuropatije, moguć je razvoj klinički jasne kranijalne neuropatije. Kod bolesnika je provedeno liječenje piridoksinom i piridostigminom, a vinkristin je prolazno zamijenjen vinblastinom. Nakon oporavka ptoze ponovno uvođenje vinkristina nije izazvalo recidiv kranijalne neuropatije. Vinkristinska neuropatija je očekivana komplikacija liječenja, ali su klinička slika, brzina razvoja simptoma i jačina aksonalne lezije vrlo varijabilni. U adekvatnoj skrbi za onkološkog bolesnika nužna je multidisciplinarna suradnja, individualno donošenje odluke za daljnju skrb i liječenje u uskoj suradnji hematologa i neurologa uz elektromiografiju. Razvoj okolini dramatične, ali prognostički povoljne kranijalne neuropatije moguća je neželjena reakcija na lijek i bez klinički značajne periferne neuropatije. Kako se simptomi CMT-a rijetko jasno manifestiraju već u prvom desetljeću života, a među onkološkim bolesnicima je značajan broj upravo u toj dobnoj skupini, u slučaju neočekivano ranog razvoja jake neuropatije diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir i CMT.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Park SB, Krishnan AV, Lin CS, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem.* 2008;15:3081-94.
2. US National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and common toxicity criteria (CTC). www.cancer.gov, May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009)
3. Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40:39-43.
4. Carlson K, Ocean AJ. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clin Breast Cancer.* 2011;11:73-81.
5. Lash SC, Williams CP, Marsh CS, Crithchley C, Hodgkins PR, Mackie EJ. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. *J AAPOS.* 2004;8:67-8.
6. Gursel O, Sari E, Altun D, Atay AA, Akin R. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol.* 2009;41:461-3.
7. Ngamphaiboon N, Sweeney R, Wetzler M, Wang ES. Pyridoxine treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy in an adult patient with acute lymphocytic leukemia: Case report and review of the literature. *Leuk Res.* 2010;34:e194-6. Epub 2010 Feb 18.
8. Ozyurek H, Turker H, Akbalik M, Bayrak AO, Ince H, Duru F. Pyridoxine and pyridostigmine treatment in vincristine-induced neuropathy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:447-52.
9. Duman O, Tezcan G, Hazar V. Treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:241-2.
10. Müller L, Kramm CM, Tenenbaum T, Wessalowski R, Göbel U. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:287-8.
11. Ja'afar FM, Hamdan FB, Mohammed FH. Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. *Exp Brain Res.* 2006;173:334-45.
12. Schaumburg H, Kaplan J, Windebank A, Vick N, Rasmus S, Pleasure D, Brown MJ. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med.* 1983;309:445-8.

S u m m a r y

VINCRIStINE-INDUCED SUBCLINICAL PERONEAL NEUROPATHY WITH BILATERAL PTOSIS

G. Krakar, M. Rimac, T. Gojmerac, F. Jadrijević Cvrnje, V. Mejaški Bošnjak

Toxic vincristine-induced polyneuropathy is a common complication of treatment by this antineoplastic drug. Peripheral nerves in the extremities are often affected, but lesions of other nerves are also possible. Especially severe toxic damage occurs in children with hereditary motor sensory neuropathy. In this paper, we describe a boy aged 5 years suffering from medulloblastoma, with complete initial neurosurgical removal of the tumor, who had no cranial innervation failure or clinical signs of polyneuropathy before the introduction of vincristine therapy. Family history was negative for hereditary neuropathy. During initial radio-chemotherapy treatment, he received a total of six individual doses of vincristine. After the sixth treatment, he developed ptosis on the right eye and in a few days also on the left eye, with otherwise normal ophthalmic status, no other cranial nerve failure or signs of neuropathy, and no other toxic effects of treatment except for intermittent leukopenia, and no radiologic signs of progression on magnetic resonance imaging. The nerve conduction study showed reduced amplitude of both peroneal nerves, normal in others. We concluded that clear clinical cranial neuropathy must have developed as the result of vincristine neurotoxicity despite the findings of subclinical peroneal axonal peripheral neuropathy.

Descriptors: VINCRIStINE; PERONEAL NEUROPATHIES – diagnosis, drug therapy; CHILD; MEDULLOBLASTOMA

Primljeno/Received: 31. 01. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2012.