

## درمان آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید با متیلن بلو در یک نوجوان با عود لوسمی لنفوبلاستیک حاد

خدیدجه ارجمندی رفسنجانی<sup>۱</sup>، قاسم میری علی آباد<sup>۲\*</sup>، سعید یوسفیان<sup>۳</sup>

### خلاصه

ایفوسفاماید یکی از مهم ترین داروهای شیمی درمانی است که در درمان انواع متعددی از بدخیمی‌ها استفاده می‌شود. سمیت عصبی یکی از عوارض بالقوه کشنده و تهدیدکننده حیات این دارو محسوب می‌شود. در این مقاله به معرفی یک مورد آنسفالوپاتی شدید ناشی از ایفوسفاماید در یک نوجوان با لوسمی لنفوبلاستیک حاد می‌پردازیم که درمان با متیلن بلو در این بیمار منجر به بهبودی کامل علائم عصبی شد. واژه‌های کلیدی: آنسفالوپاتی، ایفوسفاماید، متیلن بلو، لوسمی لنفوبلاستیک حاد

### مقدمه

متابولیتهی به نام کلرواستالدئید که از سد خونی- مغزی عبور می‌کند ایجاد می‌شود. در اکثر موارد علائم خفیف است و خودبه‌خود برطرف می‌شود اما در موارد شدید نیاز به مداخلات طبی می‌باشد (۱،۲). با توجه به این که اکثر موارد گزارش شده و تجربیات درمان در بزرگسالان و عمدتاً در تومورهای جامد می‌باشد، در اینجا به معرفی یک مورد آنسفالوپاتی شدید ناشی از ایفوسفاماید در یک نوجوان با لوسمی لنفوبلاستیک حاد و درمان آن با متیلن بلو می‌پردازیم.

ایفوسفاماید یک داروی آلکیله کننده می‌باشد که در درمان انواع مختلفی از بدخیمی‌های کودکان و بالغین به‌ویژه تومورهای جامد به کار می‌رود. استفاده از این دارو با عوارض جانبی متعددی از جمله سمیت کلیوی، خونی و عصبی همراه می‌باشد. سیستمیت هموراژیک در اثر متابولیتهی به نام آکروئین ایجاد می‌شود که با تجویز مسنا (Mesna) قابل پیشگیری است (۱). سمیت عصبی که وابسته به دوز می‌باشد، با طیف وسیعی از علائم تظاهر می‌یابد. اگرچه مکانیسم واقعی آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید به درستی مشخص نشده است، اما تصور می‌شود در اثر

۱- دانشیار گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- دستیار فوق تخصصی خون و انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: gh\_miri@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۳/۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۱۰/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۲۰

## معرفی مورد

بیمار پسر نوجوان ۱۴ ساله‌ای است که با تشخیص لوسمی لنفوبلاستیک حاد از حدود ۶ ماه بعد از شروع درمان با پروتکل BFM 2002 دچار عود در مغز استخوان، متاستاز به سیستم عصبی مرکزی (CNS) و شکستگی پاتولوژیک در قسمت فوقانی هومروس راست شده بود. با وجود دریافت پروتکل‌های متفاوت شیمی درمانی، بهبودی کامل در مغز استخوان ایجاد نشد اما انفیلتراسیون لوکمیک CNS در بررسی مجدد با MRI مغز به‌طور کامل برطرف شد و نرمال بودن سیتولوژی مایع مغزی-نخاعی نیز مؤید بهبودی کامل درگیری CNS بود. با توجه به این که بیمار کاندید درمان با پیوند مغز استخوان آلونژنیک بود، در نهایت تحت شیمی درمانی القایی با ایفوسفاماید  $3 \text{ gr/m}^2/\text{day}$  (دوز توتال ۱۵ گرم بر متر مربع) و اتوپوزاید  $100 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  (دوز توتال ۵۰۰ میلی‌گرم بر مترمربع) به مدت ۵ روز متوالی قرار گرفت. بیمار قبل از شروع درمان هیچ‌گونه علائم عصبی غیرطبیعی نداشت. در پایان اولین سیکل درمان دچار خواب آلودگی و لتارژی شد که در مدت کمتر از ۲۴ ساعت علائم وی برطرف شد. با توجه به این که بعد از دوره اول، بهبودی کامل (complete remission) در مغز استخوان ایجاد نشده بود چهار هفته بعد، دوره دوم شیمی‌درمانی با داروهای فوق شروع شد که بعد از دریافت چهارمین دوز ایفوسفاماید، بیمار دچار کاهش سطح هوشیاری، کنفوزیون، آرتیتاسیون، دیزارتری، توهم بینایی و شنوایی، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع و آستریکسی شد. شیمی‌درمانی متوقف شد و سدیم، پتاسیم، کلسیم، آنزیم‌های کبدی، گلوکز، اوره، کراتینین و آلبومین سرم چک شد که در محدوده طبیعی بودند. بیمار با تشخیص آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید تحت درمان با متیلن‌بلو به میزان ۵۰ میلی‌گرم به صورت انفوزیون وریدی طی ۵ دقیقه قرار گرفت. دو ساعت بعد از شروع درمان به‌جز خواب آلودگی خفیف سایر علائم عصبی به‌طور

کامل برطرف شد اما بعد از ۶ ساعت مجدداً دچار توهم بینایی شد که یک ساعت بعد از دریافت دوز دوم متیلن‌بلو، علائم بیمار بهبود یافت و عود علائم نیز وجود نداشت. علائم حیاتی طبیعی، حجم ادرار طبیعی و رنگ ادرار تا ۴۸ ساعت بعد سبز تیره بود (تغییر رنگ ناشی از متیلن‌بلو) و دردهای شدید استخوانی که قبل از شروع درمان وجود داشت در روز ششم بعد از شروع شیمی‌درمانی برطرف شد.

## بحث

یکی از مشکلات عمده درمان با دوزهای بالای ایفوسفاماید، آنسفالوپاتی می‌باشد که با طیف وسیعی از علائم تظاهر می‌کند که از لتارژی و خواب آلودگی خفیف تا کوما و مرگ متغیر است (۳). اگرچه میزان بروز واقعی آن مشخص نیست اما در مطالعات مختلف از کمتر از ۵ درصد تا بیش از ۷۰ درصد گزارش شده است. اکثر موارد سمیت عصبی در طی اولین دوره تجویز دارو رخ می‌دهد و به‌طور شایعی در حضور اختلال عملکرد کبدی و کلیوی و اغلب به‌دنبال تجویز خوراکی دارو ایجاد می‌شود (۴،۵). اگرچه بسیاری از موارد در طی ۱-۳ روز بعد از قطع تجویز دارو قابل برگشت می‌باشد اما درمان‌های مختلفی برای موارد شدید، غیر قابل برگشت و کشنده مطرح شده است. اولین بار Kupfer و همکاران در سال ۱۹۹۴ از متیلن‌بلو برای درمان و پیشگیری آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید در فرد بیماری استفاده نمودند که افزایش ترشح ادراری اسید گلووتاریک و اسید آمینه سارکوزین را در وی مشاهده کردند که مشابه اختلالی است که در گلووتاریک اسیدوری تیپ ۲ رخ می‌دهد. سایر درمان‌های گزارش شده شامل تجویز آلبومین، تیامین و گلوکز و همودیالیز می‌باشند (۶). اگرچه مکانیسم فعالیت و کارایی متیلن‌بلو در درمان این عارضه به‌طور دقیق مشخص نیست، اما بهبودی علائم و عملکرد عصبی از ۱۰ دقیقه تا ۸ روز بعد از تجویز متیلن‌بلو

بروز علائم و نشانه‌های آنسفالوپاتی و رد علل عفونی، متابولیک و دارویی، انفوزیون دارو باید متوقف و درمان با متیلن بلو هر چه سریع‌تر شروع شود. اکثر تجربیات در مورد تأثیر این دارو در درمان عارضه مذکور در بالغین و عمدتاً تومورهای جامد بوده است. اما در مورد بیمار ما که نوجوان با لوسمی لنفوبلاستیک حاد مقاوم به درمان بود و ناچار به استفاده از دوز بالای ایفوسفاماید بودیم، بعد از دریافت دوز چهارم دارو، بیمار دچار آنسفالوپاتی شدید شد که به‌طور موفقیت‌آمیزی در مدت زمان کوتاهی به درمان با متیلن بلو پاسخ داد. با توجه به گزارشات موردی مختلف و تجربه نویسندگان مقاله حاضر در این مورد، پیشنهاد می‌شود در موارد مشابه علاوه بر اقدامات حمایتی از قبیل هیدراتاسیون و متوقف نمودن تجویز دارو، استفاده از متیلن بلو نیز مد نظر قرار گیرد.

### سپاسگزاری

از تمامی پرستاران محترم بخش خون و انکولوژی بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) تهران تقدیر و تشکر می‌نمایم.

### References

1. Adamson PC, Bagateli R, Balis F.M, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo Pa, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011; PP 288-98.
2. Ames B, Lewis L.D, Chaffee S, Kim J, Morse R. Ifosfamide-induced encephalopathy and movement disorder. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(4):624-6.
3. Kasper B, Harter Ch, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F. Ho A.D, Egerer G. Prophylactic treatment of known

گزارش شده است؛ در صورتی که بدون درمان با این دارو بهبودی از فاز آنسفالوپاتی بین ۲ الی ۲۹ روز متغیر است (۶). در مطالعه دیوید (David) تنها در ۲۶ مورد از ۴۶ مورد رخداد آنسفالوپاتی، متیلن بلو تجویز شده بود که فقط ۱۶ مورد منجر به بهبودی آنسفالوپاتی شد. همچنین در این مطالعه هیپوآلبومینمی به عنوان یک عامل خطر برای ایجاد آنسفالوپاتی مطرح شده است (۷). از ۴۱ بیمار با آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید که در یک مطالعه مروری بررسی شدند، فقط ۶ مورد با متیلن بلو درمان شده بودند و یک مورد نیز منجر به مرگ شده بود (۸). در مطالعه دیگری نیز بهبودی علائم آنسفالوپاتی ناشی از ایفوسفاماید در کمتر از یک ساعت بعد از تجویز متیلن بلو در یک خانم ۵۸ ساله گزارش شده است که مبتلا به سارکوم رتروپریتونن بوده و با اپی‌رویسین به مدت دو روز و ایفوسفاماید با دوز یک گرم بر متر مربع برای ۵ روز متوالی درمان شده بود (۹). هنگامی که استفاده از دوزهای بالای ایفوسفاماید مد نظر است، ارزیابی نورولوژیک در طی درمان با این دارو باید به‌طور مکرر انجام شود و در صورت

ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide? *Support Care Cancer* 2004; 12: 205-7.

4. Tajino T, Kikuchi S.I, Yamada H, Takeda A, Konno S.I. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity, and risk factors. *J Orthop Sci* 2010; 15: 104-11.
5. Pavarana M, Nortilli R, Valcamonico F, Romito S, Zanoni T, Cetto G. Ifosfamide encephalopathy: a case report. *Tumori* 2005; 91(2): 197-200.

6. Ajithkumar T, Parkinson C, Shamshad E, Murray P. Ifosfamide encephalopathy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(2):108-14.
7. David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(5):277-80.
8. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prové A, Vermorken JB. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer* 2000; 82(2): 291-4.
9. Giovanis P, Garna A, Marcante M, Nardi K, Giusto M. Ifosfamide encephalopathy and use of methylene blue. A case report of different sequential neurotoxicity. *Tumori* 2009; 95: 545-6.

Archive of SID

## Treatment of Ifosfamide -induced Encephalopathy with Methylene Blue in an Adolescent with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: a case report

Arjmandi-Rafsanjani Kh., M.D.<sup>1</sup>, Miri-Aliabad Gh., M.D.<sup>2\*</sup>, yousefian S., M.D.<sup>2</sup>

1. Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Fellow of Pediatric Hematology-Oncology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author; e-mail: gh\_miri@yahoo.com

(Received: 29 May 2012

Accepted: 10 Jan. 2013)

### Abstract

Ifosfamide is one of the most important chemotherapeutic agents used for the treatment of numerous types of malignancies. Neurotoxicity is one of its life-threatening complications and is potentially fatal. In this paper we present a case of severe ifosfamide- induced encephalopathy in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia in whom treatment with methylene blue led to complete improvement of neurologic symptoms.

**Keywords:** Encephalopathy, ifosfamide, methylene blue, Leukemia

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(3): 326-330

Archive of SID