

Perforacja jelit jako powikłanie chemioterapii ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci – opis dwóch przypadków

Complication of intestinal perforation during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia – a report of two cases

Article history:

Received: 23.10.2018

Accepted: 10.03.2019

Marcelina Kaleta*,
Joanna Zawitkowska,
Jerzy R. Kowalczyk,
Tomasz Olcha

Klinika Hematologii, Onkologii
i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet
Medyczny w Lublinie Uniwersytecki Szpital
Dziecięcy im. prof. Antoniego Gębali
w Lublinie

Streszczenie

Wielolekowa chemioterapia stanowi podstawę współczesnych metod leczenia nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci. Stosując poszczególne grupy leków, należy mieć na uwadze ewentualne ich skutki uboczne, m.in. zaburzenia gastroenterologiczne. Prezentujemy przypadki kliniczne dwóch pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, leczonych w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej w Lublinie, u których powikłaniem chemioterapii była perforacja jelit. W obydwu przypadkach w trakcie leczenia indukcyjnego wystąpiły silne bóle brzucha. W badaniu fizykalnym stwierdzono wzdęcie brzucha, brak perystaltyki, wypuk bębenkowy, a w wykonanym zdjęciu radiologicznym jamy brzusznej cechy niedrożności oraz perforacji jelit. W trybie pilnym wykonano zabieg chirurgiczny. Zarówno operacja, jak i czas rekonwalescencji były przyczyną długich przerw w chemioterapii, co mogło wpływać na rokowanie. Dotychczas nie zostały opracowane algorytmy dotyczące postępowania w przypadku perforacji u pediatrycznych pacjentów onkologicznych. Szeroko rozumiana profilaktyka stanowi niekwestionowaną rolę w zapobieganiu działaniom niepożądanym leków.

Abstract

Multidrug chemotherapy is the main method of treatment of hematopoietic cancer in children. When using individual groups of medicines, one should take into account their possible side effects, among others gastroenterological disorders. We present clinical cases of two patients with acute lymphoblastic leukemia, treated in the Department of Pediatric Hematology, Oncology and Transplantation in Lublin, whose complication of chemotherapy was intestinal perforation. In both cases during induction therapy occurred severe pain in the abdomen. Physical examination showed an abdominal distension, lack of intestinal peristalsis, and the X-ray of the abdominal cavity presented obstruction and perforation of the intestines. The patients were qualified to surgery. Both surgery and recovery time are the cause of long interruptions in chemotherapy, which may affect the prognosis of oncological patients. To date, no algorithms have been developed for the management of perforation in pediatric oncology patients. The prophylaxis is an important role in the prevention of adverse drug reactions.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

Słowa kluczowe:

perforacja jelit, ostra białaczka limfoblastyczna, chemioterapia, dzieci

Keywords:

intestinal perforation, acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, children

Wstęp

Perforacja przewodu pokarmowego stanowi stan zagrożenia życia wymagający pilnej interwencji chirurgicznej. Szacuje się, że uszkodzenie jelit w mechanizmie nieurazowym w odróżnieniu od pourazowego występuje o wiele rzadziej, z częstością 1 przypadku na 350 000 ludności rocznie [1]. W diagnostyce różnicowej przyczyn perforacji u dziecka z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) należy uwzględnić czynniki prowadzące do bezpośredniego uszkodzenia przewodu pokarmowego, a także powodujące osłabienie ściany jelit takie jak: zaburzenia metaboliczne (mocznica, hiperkalcemia, hipokaliemia), niedokrwienie jelit, stany zapalne oraz konsekwencje radioterapii i chemioterapii. Spośród cytostatyków wchodzących w skład protokołów terapeutycznych, największą enterotoksyczność wykazują: alkaloid barwinka różowego – winkrystyna oraz glikokortykosterydy. Badania dowodzą, że działanie winkrystyny doprowadza do hamowania podziałów komórkowych oraz

zaburzenia transportu aksonalnego, co u 33-46% chorych wiąże się z występowaniem niedrożności porażennej, najgroźniejszego typu neuropatii [2, 3, 4]. Niepożądanymi efektami stosowania glikokortykosterydów w aspekcie układu pokarmowego mogą być: upośledzenie perystaltyki, spowolnienie wchłaniania jelitowego, zmniejszenie ilości śluzówkowych komórek tucznych, wysokości kosmków, immunosupresja wiążąca się z większym ryzykiem infekcji, zaburzenia gospodarki elektrolitowej [5, 6]. Działanie powyższych leków może doprowadzić do nadmiernego napięcia, rozciągnięcia ściany jelita, niedokrwienia i w konsekwencji do perforacji. Prezentujemy przypadki kliniczne dwóch pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których powikłaniem wielolekowej chemioterapii była perforacja jelit. Podane przykłady mają na celu zwrócenie uwagi na potrzebę standaryzacji zasad intensywnego leczenia wspomagającego oraz opracowania algorytmu postępowania w przypadku wystąpienia perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów onkologicznych.

* Corresponding author: Marcelina Kaleta, Klinika Hematologii, Onkologii, Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy im. prof. Antoniego Gębali, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. prof. A. Gębali 6, 20-093 Lublin, Tel. 782317151, E-mail: marcelina_kaleta15@wp.pl

Opis przypadków

Przypadek 1

3,5-letni chłopiec został przyjęty w grudniu 2017 roku do Kliniki Hematologii, Onkologii i Transplantologii w Lublinie celem diagnostyki z powodu anemii, leukopenii i trombocytopenii. Dziecko leczone antybiotykiem przez 2 tygodnie z powodu gorączki, infekcji dolnych dróg oddechowych bez skutku. W chwili przyjęcia do Kliniki pacjent był w stanie ciężkim, z cechami niewydolności krążeniowo-oddechowej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych zaobserwowano następujące odchylenia od normy: stężenie hemoglobiny 6,8 g/l, hematokryt 19,8%, liczba leukocytów 3120 tys./ μ l, odsetek komórek niezróżnicowanych 7%, liczba neutrofilii 600/ μ l, liczba płytek krwi 63 tys./ μ l. W mielogramie stwierdzono jednorodny obraz z odsetkiem 94,4% młodych, blastycznych komórek oraz aplazją pozostałych układów. Na tej podstawie została rozpoznana ostra białaczka limfoblastyczna pre-B common +. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazało zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Chłopca zakwalifikowano do grupy pośredniego ryzyka (*intermediate risk group* – IRG) i rozpoczęto chemioterapię zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC 2009. Przebieg leczenia był powikłany: aplazją szpiku, hepatopatią, cechami hiperkortyzmu. Chłopiec nie prezentował niepokojących dolegliwości związanych z układem pokarmowym, regularnie i prawidłowo oddawał stolce. W 33 dobie protokołu I pacjent zaczął odczuwać silne bóle brzucha i nudności, które ustąpiły po zastosowaniu leków (Dimetykon, Paracetamol, Ondansetron) oraz wykonanym wlewie doodbytniczym. Kolejnego dnia dolegliwości nasiliły się. W badaniu

fizykalnym uwagę zwrócić: brak słyszalnej perystaltyki, wzmożone napięcie mięśni brzucha. Wyniki badań laboratoryjnych krwi były następujące: hematokryt 38,6%, stężenie hemoglobiny 13,5 g/dl, liczba leukocytów 1300/ μ l, liczba neutrofilii 480/ μ l, liczba płytek krwi 164 000/ μ l, CRP 60,1 g/l, stężenia enzymów trzustkowych – amylazy 111U/L, lipazy 11 U/L. W badaniach obrazowych zauważono: w rtg jamy brzusznej – obecność rąbka powietrza pod lewą kopułą przepony mogącego świadczyć o perforacji jelitowej (rys. 1), w usg jamy brzusznej – brak perystaltyki oraz obecność płynu pomiędzy pętlami jelitowymi oraz w zachyłku pęcherzowo-odbytniczym. Podjęto decyzję o pilnej interwencji chirurgicznej. Przeprowadzony zabieg resekcji zmienionego fragmentu jelita oraz pierwotnego zespolenia jelitowego przebiegł bez komplikacji. W okresie pooperacyjnym doszło do rozwinięcia stanu zapalnego rany oraz rozejścia szwów (rys. 2), co było przyczyną opóźnienia w chemioterapii o 22 dni. Chłopiec kontynuował chemioterapię, ale w dobie 58 pojawiły się nudności, wymioty, problemy z wypróżnieniem. Wykonane badanie radiologiczne uwidocznili cechy niedrożności mechanicznej. Przeprowadzono laparotomię uwalniającą zrosty. Zabieg oraz czas rekonwalescencji były powodem kolejnej 19-dniowej przerwy w leczeniu. W protokołach M i II zastosowano leki i ich dawki zgodnie z przyjętymi rekomendacjami. Nie obserwowano poważnych powikłań. Obecnie chłopiec jest po zakończeniu intensywnej fazy chemioterapii, w trakcie leczenia podtrzymującego.

Przypadek 2

15-letnia dziewczyna została przyjęta w sierpniu 2015 roku do Kliniki z powodu anemii, trombocytopenii, celem poszerzenia diagnostyki.



Ryc. 1. Zdjęcie radiologiczne jamy brzusznej (przypadek 1). 141 x 190 mm (150 x 137 DPI)



Ryc. 2. Zdjęcie prezentujące komplikacje okresu pooperacyjnego (przypadek 1). 236 x 290 mm (96 x 96 DPI)

Pacjentka zgłaszała obecne od kilku dni: gorączkę (38°C) oraz dolegliwości związane z infekcją dróg moczowych. W badaniu fizykalnym zwrócono uwagę na objawy skazy krwotocznej. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: stężenie hemoglobiny 7,7 g/dl, hematokryt 21,8%, liczba leukocytów 6820/μl, odsetek blastów 60%, liczba neutrofilii 690/μl, liczba płytek krwi 57 000/μl; W mielogramie zaobserwowano jednorodność obrazu z odsetkiem 96,4% młodych, blastycznych komórek oraz aplazję pozostałych układów. Rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną pre-B common +. Wykluczono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. Rozpoczęto leczenie zgodnie z programem terapeutycznym ALL IC 2009. Przebieg leczenia był powikłany: zaburzeniami krzepnięcia, hepatopatią, cechami polineuropatii w zakresie unerwienia kończyn dolnych, cechami hiperkortycyzmu. Poza obecnym stanem zapalnym jamy ustnej (stomatitis II stopnia) dziewczyna nie prezentowała objawów zaburzeń układu pokarmowego, regularnie i prawidłowo oddawała stolce. W 31. dobie leczenia u pacjentki pojawiły się silne bóle brzucha. Badanie fizykalne wykazało: wzdęcie brzucha, wypuk bębenkowy, obecność perystaltyki. W wykonanych badaniach krwi określono: stężenie hemoglobiny 11,4 g/dl, hematokryt 32,5%, liczba leukocytów 750/μl, liczba neutrofilii 540/μl, CRP 10 mg/l, stężenia enzymów trzustkowych – amylazy 52 U/L, lipazy 27 U/L. Na podstawie badań obrazowych: ultrasonografii (usg) oraz badań radiologicznych (rtg) jamy brzusznej rozpoznano niedrożność przepuszczającą. Wdrożono postępowanie w postaci: pozostawienia pacjentki na czczo, wlewów doodbytniczych 2-3 razy dziennie. Zlecono podawanie: parafiny, metoklopramid, metronidazolu, ertapenemu. Dolegliwości ustąpiły. W 33. dobie w badaniu fizykalnym mimo braku niepokojących objawów obserwowano: brak perystaltyki, powiększony obwód brzucha, wypuk bębenkowy. Zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej uwidoczniło cechy perforacji. W trybie pilnym wykonano zabieg operacyjny, podczas którego usunięto zmieniony fragment jelita oraz wyłoniono stomię skórno-jelitową. W okresie pooperacyjnym doszło do rozejścia się szwów, co wymagało ponownej interwencji chirurgicznej. Powikłania doprowadziły do 36-dniowej przerwy w leczeniu. Po okresie rekonwalescencji kontynuowano intensywne leczenie zgodnie z protokołem terapeutycznym. Pojawiła się reakcja uczuleniowa na L-Asparaginazę. W związku z tym lek zastąpiono Oncasparem (Pegaspargaza). Nie obserwowano innych powikłań. W lipcu 2016 roku dziewczyna zakończyła intensywne leczenie. Miesiąc później doszło do wznowy szpikowej. Rozpoczęto leczenie zgodnie z protokołem IntReALL HR 2010, ale nie osiągnięto remisji. Pacjentka zmarła w wyniku progresji choroby.

Omówienie

W piśmiennictwie niejednokrotnie określano wpływ leków na wystąpienie zaburzeń przewodu pokarmowego. Opisane powyżej przypadki dotyczą epizodu perforacji będącego konsekwencją wielolekowej chemioterapii. Określenie przyczyn uszkodzenia ściany jelit, możliwości zapobiegania oraz leczenia pozwoli na znaczne obniżenie zachorowalności i śmiertelności.

Zastosowanie glikokortykosterydów w leczeniu niesie za sobą ryzyko gastroenterotoksycznego oddziaływania. Przeprowadzone przez de Lima i wsp. badania na zwierzętach wykazały wpływ prednizonu na zwiększenie częstotliwości skurczów żołądka, przyspieszenie

opróżniania żołądka, spowolnienie perystaltyki jelita cienkiego oraz zmniejszenie liczby komórek tucznych w obrębie śluzówki [6]. Zastosowanie długotrwałej sterydoterapii w obu przypadkach było jednym z czynników prowadzących do perforacji jelita. Powstały w okresie pooperacyjnym stan zapalny rany mógł wiązać się z wpływem glikokortykosterydów na osłabienie procesów regeneracji i gojenia. Ayhan i wsp. prezentują występujący z częstością 5,6% przypadek neutropenicznego zapalenia jelit oraz perforacji w przebiegu leczenia ALL. Proliferacja bakterii ma związek ze osłabioną barierą ochronną wynikającą z zastosowanej sterydoterapii. Autorzy podkreślają, że rozpoznanie powyższej jednostki chorobowej powinno być brane pod uwagę (nawet pomimo braku objawów) u każdego pacjenta z neutropenią, otrzymującego intensywną chemioterapię [7].

Spośród grupy chemioterapeutyków Archana i wsp. wymieniają winkrystynę jako lek mający bardzo duży wpływ na pogorszenie motoryki przewodu pokarmowego [8].

W literaturze światowej opisano niewiele pediatrycznych przypadków pseudo-przeszkody związanej z neurotoksycznością winkrystyny. Diezi i współautorzy raportują, że do 2010 roku ujawniono ich tylko ponad 20. Autorzy publikacji, jak i inni badacze, sugerują związek powikłań z interakcją lekową antracyklin z itrakonazolem, przypadkowym przedawkowaniem winkrystyny lub niewydolnością wątroby [9,10]. W ostatnim czasie opisano również wpływ polimorfizmów w genach szlaku winkrystyny na ryzyko indukowanej neuropatii [11].

Powstało wiele prac na temat interakcji azoli przeciwgrzybiczych z winkrystyną. Związki te doprowadzają do nadmiernej koncentracji winkrystyny we krwi, co zwiększa ryzyko neurotoksyczności [12, 13]. Moriyama i wsp. przeanalizowali opublikowane w latach 1947-2010 opisy przypadków dotyczących niepożądanych interakcji pomiędzy winkrystyną a azolami przeciwgrzybiczymi. Najwięcej opisów spośród wszystkich 47 spełniających kryteria dotyczyło kombinacji z itrakonazolem (35) [12]. Nie znaleziono doniesień odnośnie do działań niepożądanych wynikających z interakcji pomiędzy winkrystyną a flukonazolem.

W obu opisanych przypadkach w ramach profilaktyki przeciwgrzybiczej pacjenci otrzymywali flukonazol również w czasie podania VCR. Badania przeprowadzone w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej UM w Lublinie w latach 2013-2014 wykazały objawy polineuropatii indukowanej winkrystyną u 86,36% przypadków z ALL. Neuropatia układu wegetatywnego stanowiła 43,18%, a spośród tej liczby u 33-46% pacjentów wystąpiła porażenna niedrożność jelit [4].

W profilaktyce działań niepożądanych wielolekowej chemioterapii bardzo ważną rolę odgrywa terapia wspomagająca prowadzona zgodnie z zaleceniami zawartymi w programie leczniczym oraz doświadczeniami ośrodka prowadzącego. U opisywanych pacjentów, w celu ograniczenia powikłań gastroenterotoksyczności zalecane były: dieta z ograniczeniem pokarmów zapierających, w fazie neutropenicznej – dieta ubogobakteryjna, leki zmniejszające retencję gazów jelitowych (dimetykon), wspomagające perystaltykę jelit (trimebutyna), przeczyszczające (laktuloza) oraz czopki glicerynowe lub wlew doodbytniczy w razie utrzymujących się zaparć.

Nadal brakuje algorytmu postępowania dotyczącego epizodu perforacji u onkologicznych pacjentów pediatrycznych. Najważniejsza jest uważna obserwacja chorych oraz ostrożność w interpretacji

wyników badań po podaniu kolejnych cykli chemioterapeutyków. Pomimo braku zgłaszanych objawów należy pamiętać o częstym przeprowadzaniu badania fizykalnego. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności szybkiego kontaktu z lekarzem w przypadku jakichkolwiek dolegliwości bólowych brzucha (nawet ból o małym nasileniu może być zwiastunem perforacji). Ważna jest szczególnie czujność wobec każdego zgłaszanego objawu, który może świadczyć o zagrażającej perforacji [14, 15]. Dobra współpraca pomiędzy lekarzem prowadzącym a chirurgiem owocuje szybką diagnozą i interwencją, zmniejsza ryzyko późniejszych powikłań oraz prowadzi do szybszej rekonwalescencji.

Podsumowanie

Powikłania gastroenterotoksyczne w trakcie wielolekowej chemioterapii stanowią poważny problem terapeutyczny. Perforacja jelit, jako jeden ze stanów zagrożenia życia, utrudnia realizację programu leczniczego, wpływa na stan odżywienia pacjenta i w ostateczności doprowadza do zgonu. Standaryzacja zasad intensywnego leczenia wspomagającego oraz opracowanie algorytmu postępowania w przypadku perforacji jelit u pacjentów onkologicznych wpłynie na lepsze rokowanie, poprawi wyniki leczenia.

Piśmiennictwo/References

- [1] Kimchi NA, Broide E, Shapiro M, Scapa E. Non-traumatic perforation of the small intestine. Report of 13 cases and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1017–22.
- [2] Hiser L, Harrington B, Lobert S. Effect of nescapine and vincristine combination on demyelination and cell proliferation *in vitro*. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1603–9.
- [3] Boyette-Davis J, Cata JP, Driver LC et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(3):619–26.
- [4] Cienkusz M, Drabko K, Zawitkowska J, Odój T. Polineuropatia indukowana winkrystyną u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną – analiza retrospektywna w jednym ośrodku. *Pediatr Pol* 2015;90(5):391–95.
- [5] Nagalski A, Kiersztan A. Physiology and molecular mechanism of glucocorticoid action. *Post Hig* 2010;64:133–45.
- [6] de Lima MB, Gama LA, Hauschildt AT, Dall'Agnol DJR, Corá LA, Americo MF. Gastrointestinal motility, mucosal mast cell, and intestinal histology in rats: effect of prednisone. *Biomed Res Int* 2017;2017:4637621. doi: 10.1155/2017/4637621
- [7] Canbolat Ayhan A, Timur C, Bocu E, Gulcin N. Spontaneous intestinal perforation: an atypical presentation of neutropenic enterocolitis – a case report. *Case Rep Hematol* 2014;2014: 925078. doi: 10.1155/2014/925078.
- [8] Archana, Khare S, Singh K. Effect of vincristine on motility and histology of gastrointestinal tract of albino rats. *J Anat Sciences* 2014;22(2):18–21.
- [9] Diezi M, Nydegger A, Di Paolo ER, Kuchler H, Beck-Popovic M. Vincristine and intestinal pseudo-obstruction in children: report of 5 cases, literature review, and suggested management. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(4):126–30.
- [10] Yang L, Yu L, Chen X, Hu Y, Wang B. Clinical analysis of adverse drug reactions between vincristine and triazoles in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Sci Monit* 2015;21:1656–61.
- [11] Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagné V, et al. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics* 2014;15(8):1105–16.
- [12] Moriyama B, Henning SA, Leung J, et al. Adverse Interactions between Antifungal Azoles and Vincristine: Review and Analysis of Cases. *Mycoses* 2012;55(4):290–7.
- [13] Van Schie RM, Brüggemann RJM, Hoogerbrugge PM, te Loo DM. Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(8):1853–6.
- [14] Bojo M, Kalinka-Warzocho E, Błasińska-Morawiec M. Perforacja jelita cienkiego jako wczesne powikłanie leczenia systemowego według schematu R-CHOP u chorych na chłoniaka DLBCL – opis dwóch przypadków. *Onkol Prakt Klin* 2013;9(2):84–7.
- [15] Cienkusz M, Szymańska-Miller D, Zawitkowska J, Drabko K. Perforacja przewodu pokarmowego jako konsekwencja współwystępującej polineuropatii indukowanej winkrystyną u dziewczynki z ostrą białaczką limfoblastyczną – opis przypadku. *Ann Acad Med Siles* 2016;70,supl.1: VIII Zjazd PTOiHD.

Wkład autorów/ Authors' contributions

MK, JZ, JRK, TO – projekt pracy
 MK, JZ, TO – opracowywanie danych klinicznych, interpretacja danych oraz przygotowanie manuskryptu
 JZ, JRK – ocena i akceptacja całego tekstu
 Praca była zatwierdzona przez wszystkich autorów.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Brak konfliktu interesów.

Finansowanie/ Financial support

Nie dotyczy.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.