

## Краниальная нейропатия, индуцированная применением винкристина, у ребенка с саркомой Юинга

О.Б. Малевич

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Ольга Борисовна Малевич [olga.mal83@mail.ru](mailto:olga.mal83@mail.ru)

*Лекарственная нейропатия — наиболее часто встречаемое осложнение со стороны нервной системы у детей, получающих терапию химиотерапевтическими агентами. Среди наиболее неблагоприятно действующих препаратов выделяют винкристин (ВНК), нейротоксичность которого зачастую ведет к редукции дозы или его полной отмене из используемого протокола лечения. Клиническая картина нейропатии, индуцированной ВНК, в большинстве случаев представлена поражением нервных волокон верхних и нижних конечностей с развитием симптоматики периферической полинейропатии. Более редко мишенью ВНК становятся аксоны черепно-мозговых нервов. Представленный клинический случай описывает наблюдение краниальной нейропатии, поражение глазодвигательного нерва, проявляющееся двусторонним птозом, у ребенка с саркомой Юинга, получающего лечение по протоколу CWS-2009.*

**Ключевые слова:** винкристин, дети, нейропатия, саркома Юинга, терапия, наблюдение, протокол, нейротоксичность, опухоль

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-85-88

**Cranial neuropathy, induced by vincristine administration at a child suffering with Ewing's sarcoma**

O. B. Malevich

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

*The pharmaceutical neuropathy is the most often complication from the part of the nervous system at children, receiving the therapy with chemical therapeutic agents. Among most unfavorable substance vincristine (VNC) is highlighted, which neurotoxicity often causes the dose reduction or its full withdrawal from the used treatment protocol. The clinical pattern of the VNC induced neuropathy in most cases is represented by the lesion of nerve fibers of upper and lower extremities with the development of symptoms of the peripheral polyneuropathy. In more rare cases VNC causes the lesion of axons of cranial and brain nerves. The given clinical case describes the monitoring of the cranial neuropathy, the lesion of the oculomotor nerve, presented by bilateral ptosis at a child with Ewing's sarcoma, treated by CWS-2009 protocol.*

**Key words:** vincristine, children, neuropathy, Ewing's sarcoma, treatment, observation, protocol, neurotoxicity, tumor

### Введение

Винкалкалоид винкристин (ВНК) — противоопухолевый препарат растительного происхождения, входящий в состав протоколов лечения лейкозов, лимфом и некоторых солидных новообразований, таких как нейробластома и саркома Юинга. Механизм действия сводится к денатурации тубулина — белка в составе микротрубочек митотического веретена и ряда поверхностных антигенов лимфоцитов [1]. Наряду с противоопухолевым действием нейротоксичность — хорошо известный побочный эффект ВНК, впервые описанный в 1967 г. [2].

Стандартная доза ВНК во многих протоколах составляет около 1–2 мг/м<sup>2</sup> и применяется 1 раз каждые 1–3 нед. Введение ВНК в дозе, превышающей 2 мг, вызывает нейротоксичность, особенно при еженедельном назначении. В клинической практике чаще отмечается поражение нервных волокон нижних и верхних конечностей. Более редко встречаются краниальная

нейропатия (КН), проявляющаяся парезом или параличом мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами (ЧМН); поражение автономной нервной системы с развитием нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, кишечной моторики, функции мочевого пузыря, а также энцефалопатия [2, 3].

**Целью настоящей публикации** является описание развития нейропатии глазодвигательного нерва, индуцированной ВНК, у ребенка с саркомой Юинга, получающего лечение по протоколу CWS-2009.

### Клинический случай

С рождения у ребенка (девочки) отмечалось объемное образование пояснично-крестцовой области. Наблюдалась по месту жительства с предварительным диагнозом «гемангиома». С первого месяца жизни образование стало увеличиваться в объеме, и в возрасте 4 месяцев в региональном центре было проведено оперативное вмешательство — иссечение образования пояснично-крестцовой

области. Предварительное гистологическое заключение — низкодифференцированная нейробластома. Пересмотр гистологических препаратов спустя месяц показал морфологическую картину и неспецифический иммунофенотип, который более соответствовал спектру злокачественных опухолей мезенхимального происхождения, а именно злокачественному варианту солитарной фиброзной опухоли, опухоли семейства PNET (primitive neuroectodermal tumor, периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли)/Юинга.

Повторный пересмотр гистологических препаратов в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева подтвердил заключение — саркома Юинга. В материале, отправленном на цитогенетическое исследование, была обнаружена перестройка EWSR1. Девочка в возрасте 8 месяцев была госпитализирована в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на дообследование и определение тактики лечения.

По результатам проведенного обследования выставлен окончательный диагноз: саркома Юинга мягких тканей пояснично-крестцовой области слева, T2bN0M0, состояние после хирургического лечения. Принимая во внимание гистологический тип опухоли, подтвержденный цитогенетическим исследованием, ранний возраст ребенка, врожденный характер новообразования и крайне неблагоприятный прогноз, а также длительный период от момента хирургического лечения, принято решение о начале специфической терапии по протоколу CWS-2009 для группы рабдомиосаркомных сарком.

Лечение проводилось по альтернирующей схеме с использованием курсов I2VAd (ифосфамид, ВНК и доксорубин) и I2VA (ифосфамид, ВНК и актиномицин) протокола CWS-2009. После 5 введений ВНК при кумулятивной дозе 7,5 мг/м<sup>2</sup> у ребенка появились изменения в неврологическом статусе в виде поражения глазодвигательного нерва, проявляющегося птозом левого верхнего века. Иных патологических изменений со стороны черепной иннервации выявлено не было. Также отсутствовали изменения со стороны двигательной сферы: мышечная сила во всех группах мышц была достаточная, сухожильные и перистальтические рефлексы с конечностей вызывались. Девочка не утратила двигательной активности — ползала, стояла у опоры, игрушки захватывала без интенции и дисметрии. Жалоб на боли в животе, запоры не было. Тем не менее в течение последующих 2 дней отмечалась отрицательная динамика: птоз стал двусторонним и более выраженным — веко на правом и левом глазах опустилось до уровня середины зрачка.

По результатам проведенной в экстренном порядке магнитно-резонансной томографии (МРТ) метастатического поражения вещества головного мозга, а также других патологических изменений в веществе мозга выявлено не было. Также с диагностической целью была проведена прозергиновая проба для исключения явлений миастении, оказавшаяся отрицательной. Следует отметить отсутствие анамнестических данных за наличие заболе-

ваний периферической нервной системы у родителей ребенка.

На основании клинической симптоматики (возникновения птоза после введения ВНК) и данных инструментальных исследований (отсутствия изменений в веществе головного мозга по данным МРТ) был поставлен диагноз «ВНК-индуцированный двусторонний птоз». В связи с развитием явлений нейропатии из последующего, 4-го блока терапии, был исключен ВНК, в остальном лечение продолжалось согласно протоколу.

С целью улучшения нервно-мышечной передачи и купирования ВНК-индуцированного птоза были назначены препараты ипидакрина и актовегин. Общая длительность нейрометаболической терапии составила 1 мес. Явления птоза полностью купировались на 5-й неделе от начала терапии нейрометаболическими препаратами, что позволило возобновить применение ВНК в последующих курсах схемы I2VAd и I2VA, начиная с 5-го блока.

В настоящее время длительность наблюдения составила 4,5 мес, ребенок продолжает получать лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по поводу основного заболевания согласно протоколу CWS-2009 в полном объеме. Со стороны нервной системы патологических изменений не отмечается, терапию для улучшения нервомышечной передачи и метаболизма нервной ткани девочка не получает.

### Обсуждение

ВНК — химиотерапевтический агент, обладающий высокой нейротоксичностью, что приводит к редукции дозы препарата или его исключению из протокола терапии [4–6].

Механизм нейропатии объяснен рядом неблагоприятных воздействий ВНК на нейроны, в частности на их внутриклеточные структуры. Разрушение тубулина в микротрубочках аксона ведет к повреждению структур микротрубочек и снижению аксонального транспорта. Потеря тепловых и холодных рецепторов вызывает понижение чувствительности к тепловым и холодным раздражителям; изменение структуры митохондрий повышает возбудимость нейрона, что в свою очередь приводит к развитию нейропатической боли; повышение в заднем роге мозга плотности азота, гистаминовых рецепторов и увеличение в коже клеток Ланганса также ведет к возникновению нейропатической боли [7].

Как правило, ВНК-индуцированная нейропатия развивается на 2–19-й неделе лечения [2]. В работе S. Gomber et al. при анализе 10 пациентов с ВНК-нейропатией был отмечен высокий фактор риска развития данного осложнения у детей со сниженной массой тела, дефицитом питания [8]. В целом ВНК-индуцированную нейропатию можно условно разделить на 4 группы: периферическую нейропатию, нейропатию вегетативных сплетений, энцефалопатию и КН [2]. Клиническая

манифестация в большинстве случаев включает в себя симптоматику со стороны периферических нервных волокон верхних и нижних конечностей. Отмечаются парестезии, атаксия, нарушение походки, слабость в руках и ногах, общая слабость, снижение или выпадение сухожильных рефлексов. Нейропатия, связанная с поражением вегетативных сплетений, проявляется арефлексией детрузора мочевого пузыря, коликами и болями в животе, запором, ортостатической гипотензией [2, 3, 7]. КН встречается более редко и в большинстве случаев считается тяжелым проявлением ВНК-нейротоксичности [1, 3].

КН проявляется нарушением функций мышц, контролируемых соответствующими ЧМН, чаще носит двусторонний характер, однако описаны случаи вовлеченности ЧМН с одной стороны [9]. Описаны клинические наблюдения повреждения отводящего нерва, с развитием сходящегося косоглазия; глазодвигательного нерва; одностороннее поражение лицевого нерва, и как следствие — паралич лицевой мускулатуры; повреждения возвратного гортанного нерва, с развитием паралича голосовых складок и стридора; подъязычного нерва, с развитием дисфонии и дисфагии. Также описан случай атрофии зрительного нерва, индуцированной ВНК (таблица).

Нейропатия глазодвигательного нерва клинически проявляется птозом — нарушением в иннервации мышцы, поднимающей верхнее веко, когда расстояние между верхним краем зрачка и верхним веком состав-

ляет менее 1,5 мм, более выраженным при попытке пациента посмотреть вверх [12]. ВНК-индуцированный птоз в большинстве случаев двусторонний, однако описан случай одностороннего поражения [9, 10].

Поставить диагноз «ВНК-индуцированная нейропатия глазодвигательного нерва» возможно при следующих условиях: связи возникновения птоза с началом лечения ВНК, проведения МРТ головного мозга с целью исключения структурной патологии или метастазов и разрешения птоза после окончания специфического лечения [2].

При наличии клиники поражения одного из ЧМН следует также проводить прицельный неврологический осмотр остальной группы данных нервов. Поражение возвратного гортанного, блуждающего и языкоглоточного нервов наиболее опасно в плане развития осложнений в виде нарушения глотания, дисфагии, изменения сердечного ритма. Учитывая ранний возраст ребенка и основное заболевание, как и проводимую терапию, данные осложнения могут привести к развитию аспирационной пневмонии, потере массы тела. Описанное S. Tarlaci в 2008 г. собственное клиническое наблюдение смертельного исхода в результате развившейся фульминантной ВНК-индуцированной нейропатии показывает развитие данного осложнения с первичной симптоматики поражения ЧМН. Также, по мнению многих исследователей, ВНК следует с осторожностью назначать детям с отягощенным семейным анамнезом по нейропатии, в особенности при болезни Шарко–Мари–Тутта [2, 3].

Клинические случаи ВНК-индуцированной КН, описанные в литературе

| Пораженные ЧМН  | Возраст, годы | Клиника  | Доза ВНК и начало симптоматики                                    | Лечение                    | Источник |
|---|---------------|--|---|----------------------------|----------|
| Зрительный, возвратный гортанный, глазодвигательный, блоковый, отводящий в сочетании с периферической нейропатией | 28            | Наружная двусторонняя офтальмоплегия, осиплость голоса, кратковременное снижение зрения и симптоматика периферической нейропатии | На 4-м месяце от начала лечения, доза — 16 мг                     | Пиридоксин и пиридостигмин | [5]      |
| Лицевой правый  | 17            | Опущение угла рта на правой стороне, невозможность полностью закрыть правый глаз   | Не описано  | Пиридоксин и пиридостигмин | [5]      |
| Отводящий слева   | 28            | Сходящееся правостороннее косоглазие, диплопия   | На 3-й неделе от 5-го блока                                       | Только отмена ВНК          | [4]      |
| Возратный гортанный нерв (ветвь блуждающего нерва)  | 14            | Стридор, осиплость голоса  | На 10-й день после введения 4-й дозы ВНК                          | Только отмена ВНК          | [10]     |
| Лицевой, подъязычный  | 21            | Двусторонний паралич мимической мускулатуры, дизартрия, дисфагия   | После 4-го введения ВНК, доза — 28 мг                             | Пиридоксин и пиридостигмин | [11]     |
| Зрительный  | 15            | Двусторонняя потеря зрения   | После 10-го введения ВНК  | Снижение дозы ВНК на 50 %  | [6]      |
| Глазодвигательный слева   | 4             | Птоз слева   | На 17-й день после последней дозы ВНК, доза — 6 мг/м <sup>2</sup> | Только отмена ВНК          | [1]      |

### Лечение

По международным рекомендациям, при наличии КН на фоне введения ВНК целесообразно проведение редукции его дозы или полное исключение из протокола терапии [13]. В клиническом наблюдении ВНК-индуцированной нейропатии зрительного нерва, описанном S.B. Shurin et al., отмечено улучшение зрения у ребенка после редукции дозы ВНК на 50 %, без применения нейротрофических препаратов [6]. Тем не менее, учитывая важность использования того или иного протокола лечения злокачественных новообразований (ЗНО) в полном объеме, включая ВНК, возможно применение симптоматической терапии ВНК-индуцированной нейропатии без отмены препарата или редукции дозы. S. Akbayram et al. в клиническом описании лечения 4 пациентов с ВНК-индуцированной нейропатией отметили положительный эффект применения пиридоксина (в дозе 150 мг/м<sup>2</sup>/сут) и пиридостигмина (в дозе 3 мг/кг/сут) на фоне прекращения введения ВНК. Улучшение неврологической симптоматики отмечалось у всех пациентов в периоде от 1-й до 2-й недели лечения [14]. В описаниях клинических наблюдений ВНК-индуцированного птоза также проводилось лечение КН с применением пиридоксина и пиридостигмина. Улучшение неврологической симптоматики в среднем достигалось через 2–3 нед от начала лечения.

При этом в клиническом случае, представленном L. Muller et al., ВНК не отменялся и доза не редуцировалась, тогда как в случае, описанном K.G. Bhat et al., проводилась временная отмена ВНК из текущих блоков терапии с последующим его восстановлением и использованием в полных дозах после улучшения неврологической картины [15, 16].

### Вывод

Назначение ряда химиотерапевтических агентов ребенку со ЗНО сопряжено с высоким риском развития нейротоксичности. В связи с этим необходим первичный осмотр невролога до начала протокола химиотерапии и динамическое наблюдение. Многообразие клинической манифестации ВНК-индуцированной нейропатии не должно исключать проведение превентивных диагностических мероприятий для исключения прогрессии ЗНО, развития метастазов. Развитие ВНК-индуцированной КН ведет к снижению качества жизни ребенка, наряду с периферической нейропатией, а в случаях поражения подъязычного и блуждающих нервов – к серьезным осложнениям. Вместе с тем проведение своевременного лечения нейропатий, индуцированных применением ВНК, позволяет при регрессе неврологической симптоматики возобновить применение ВНК в составе протокола и продолжить лечение ЗНО в полном объеме.

## ЛИТЕРАТУРА

- Gursel O., Sari E., Atay A.A. et al. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol* 2009;41:461–3.
- Talebian A., Mohammadzadeh M., Mirzadeh A.S. Vincristine-induced cranial neuropathy. *Child Neurol* 2014;8(1):66–8.
- Tarlaci S. Vincristine-induced fatal neuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurotoxicology* 2008;29(4):748–9.
- Toker E., Yenice O., Ogut M.S. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. *J AAPOS* 2004;8:69–71.
- Dixit G., Dhingra A., Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. *J Assoc Physicians India* 2012;60:56–8.
- Shurin S.B., Rekatte H.L., Annable W. Optic atrophy induced by vincristine. *Pediatrics* 1982;70(2):288–91.
- Jaggi A.S., Singh N. Mechanism in cancer-chemotherapeutic drug-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291(1–3):1–9.
- Gomber S., Dewan P., Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr* 2010;77:97–100.
- Lash S.C., Williams C.P., Marsh C.S. et al. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. *J APOS* 2004;8:67–8.
- Naithani R., Dolai T.K., Kumar R. Bilateral vocal cord paralysis following treatment with vincristine. *Indian Pediatr* 2009;46(1):68–9.
- Ngamphaiboon N., Sweeney R., Wetzler M., Wang E.S. 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(8):e194–6.
- Мументалер М., Бассетти К., Дэтвайлер К. Дифференциальный диагноз в неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 25. [Mumenthaler M., Bassetti C., Daetwyler C. Differential diagnosis in neurology. M.: MEDpress-inform, 2010. P. 25. (In Russ.)].
- Drug formulary. Toronto: Cancer Care Ontario; 2009. <http://www.cancercare.on.ca/>.
- Akbayram S., Akgun C., Dogan M. et al. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with in vincristine induced neuropathy. *Indian J Pediatr* 2010;77(6):681–3.
- Muller L., Kramm C.M., Tenenbaum T. et al. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):287–8.
- Bhat K.G., Singhal V., Borker A.S. Successful treatment of vincristine-induced ptosis and polyneuropathy with pyridoxine and pyridostigmine in a child with acute lymphoblastic leukemia. *PMC* 2012;33(3):185–7.