

Znaczenie analogów purynowych w leczeniu chorób limfoproliferacyjnych jest od dawna ustalone, niemniej związane z licznymi powikłaniami. Za główny czynnik ryzyka powikłań po analogach purynowych przyjmuje się działanie immunosupresyjne, w tym przede wszystkim obniżenie liczby limfocytów CD4+. Konsekwencją immunosupresyjnego działania tej grupy leków mogą być liczne powikłania infekcyjne, w tym również zakażenia oportunistyczne, wywołane przez *Pneumocystis carini*, *Toxoplasma gondi*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes*. W związku z długotrwałą immunosupresją zwiększone ryzyko zakażenia istnieje jeszcze przez wiele miesięcy po leczeniu analogami puryn. Około 50 proc. przypadków zachorowań na listeriozę u osób dorosłych dotyczy pacjentów z zaburzeniami odporności. Najczęściej występującą kliniczną postacią listeriozy jest ostre lub podostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niekiedy bakteriemia lub zapalenie otrzewnej. Listerioza występuje częściej u chorych uprzednio leczonych cytostatykami oraz u chorych otrzymujących jednocześnie z analogami puryn steroidy. Długotrwała immunosupresja po zastosowaniu analogów puryn stwarza ryzyko rozwoju listeriozy nawet w kilkanaście miesięcy po ostatniej dawce leku.

Przedstawiono przypadek listeriozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych po leczeniu fludarabiną u chorego z przewlekłą białaczką limfatyczną. 67-letni mężczyzna uprzednio leczony schematami wielolekowymi, z powodu progresji choroby, jako leczenie II linii otrzymał Fludarabinę i Cyclophosphamid. Po dwóch kursach chemioterapii obserwowano gwałtownie rozwijające się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z utratą przytomności oraz niedowładem czterokończynowym. W płynie mózgowo-rdzeniowym wyhodowa-

# Listeriozowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych po leczeniu fludarabiną

*Listeria monocytogenes meningitis after fludarabine treatment*

Elżbieta Kisiel, Ewa Lutwin, Marzena Wątek

Dział Onkohematologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

## WSTĘP

Fludarabina (FAMP) jest analogiem nukleozydowym, stosowanym, podobnie jak kladrybina, w leczeniu nowotworów już od 20 lat. Mechanizm działania FAMP polega na zahamowaniu syntezy DNA.

FAMP jest oporna na działanie deaminazy adenozykowej (ADA) dlatego osiąga duże stężenia w komórkach. Wykazuje szczególne powinowactwo do komórek limfoidalnych, działając zarówno na komórki w fazie podziału, jak i spoczynku – stąd jej duża skuteczność w chorobach limfoproliferacyjnych.

Analogi puryn znalazły zastosowanie w leczeniu licznych nowotworów układu chłonnego. Są lekiem z wyboru w białaczce włochatokomórkowej. Niekwestionowana jest również ich skuteczność w leczeniu przewlekłej białaczki limfatycznej. W tej ostatniej pozwalają osiągnąć wyższy odsetek remisji całkowitych oraz dłuższy czas trwania ich remisji, niż klasycznie stosowany Chlorambucil. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w czasie przeżycia [7].

Nieustannie prowadzone są badania oceniające skuteczność FAMP w chemioterapii skojarzonej. Stosowanie analogów puryn, w tym FAMP, wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia objawów

ubocznych. Przede wszystkim są to wynikające z immunosupresji liczne powikłania infekcyjne.

Odnotowano również powikłania neurologiczne, rzadziej kardiologiczne, nerkowe i ze strony przewodu pokarmowego. Działanie mielosupresyjne analogów puryn zależy od dawki leku. Występuje częściej u chorych leczonych uprzednio cytostatykami bądź radioterapią oraz gdy FAMP skojarzona jest z innymi lekami. Najbardziej charakterystycznym zjawiskiem jest długotrwała limfocytopenia. Dotyczy ona przede wszystkim limfocytów CD4+. Obniżenie liczebności tej populacji często bywa dramatyczne i utrzymuje się nawet 2 lata po leczeniu [8]. Obserwowano również spadek liczby komórek NK i monocytów [1]. Konsekwencją immunosupresyjnego działania FAMP są liczne powikłania infekcyjne, w tym również zakażenia oportunistyczne, wywołane przez *Pneumocystis carini*, *Toxoplasma gondi*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes*.

W związku z długotrwałą immunosupresją zwiększone ryzyko zakażenia istnieje jeszcze przez wiele miesięcy po leczeniu analogami puryn. Przypadek listeriozy zanotowano **nawet 7 mies.** po ostatniej dawce FAMP [4].

no pałeczkę *Listerii*. W chwili zakażenia liczba limfocytów CD4 (+) we krwi obwodowej mieściła się w granicach normy. Największy spadek liczebności tej populacji odnotowano już w okresie rekonwalescencji. 18 mies. po leczeniu Fludarabiną, odsetek limfocytów CD4 (+) nadal pozostaje znacznie obniżony.

Słowa kluczowe: fludarabina, *Listeria monocytogenes*, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

## OPIS PRZYPADKU

67-letni mężczyzna został przyjęty do Działu Onkohematologii ŚCO we wrześniu 2001 r. z powodu progresji przewlekłej białaczki limfatycznej. Jej rozpoznanie ustalono w roku 1993 na podstawie badania histopatologicznego węzła chłonnego, badania cytologicznego i immunofenotypu szpiku kostnego. W latach 1993–1995 chory pozostawał w obserwacji hematologicznej bez wskazań do leczenia cytostatycznego. W latach 1995–2000 leczony był ambulatoryjnie (Chlorambucil, Encorton). W sierpniu 2000 r. pacjent po raz pierwszy trafił do szpitala z nasilonymi objawami ogólnymi (utrata wagi ciała, stany podgorączkowe). Stwierdzono wówczas uogólnione powiększenie węzłów chłonnych obwodowych i liczne węzły okołaortalne o średnicy do 40 mm. Od sierpnia 2000 r. do września 2001 r. chory był leczony wg schematów CHOP, CHOP + Bleo. Po kilkumiesięcznym okresie względnie dobrej odpowiedzi klinicznej i hematologicznej, we wrześniu 2001 r. obserwowano gwałtowne powiększenie węzłów chłonnych, chory gorączkował.

Badania dodatkowe przy przyjęciu wykazują: morfologia Hb – 6,64 mmol/l; E – 4,31 T/l; Ht – 0,31 l/l; L – 29,2 G/l, Plt – 161 G/l, w rozmazie krwi obwodowej: limfocyty – 87 proc., neutrofile – 6 proc., monocyty – 2 proc.

USG obwodowych węzłów chłonnych: liczne węzły chłonne szyjne o śr. 15 mm, w okolicy nadobojczy-

kowej lewej pakiet węzłów chłonnych o wymiarach 67 x 27 mm, w obu dołach pachowych liczne węzły chłonne o śr. do 30 mm.

USG jamy brzusznej: śledziona o wymiarach 142 x 58 mm oraz bardzo liczne, powiększone węzły krezkowe i zaotrzewnowe o śr. ok. 50 mm.

RTG klatki piersiowej: bez odchyłań od normy.

Włączono leczenie wg schematu: Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. (dzień 1) oraz Fludarabina 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. (dni 1–5) co 28 dni. Leczenie przebiegało bez powikłań. Po dwóch kursach uzyskano poprawę stanu ogólnego pacjenta, normalizację temperatury ciała, wyraźną regresję węzłów chłonnych.

Morfologia: Hb – 7,5 mmol/l; Ht – 0,34 l/l; E – 4,66T/l; L – 7,5 G/l (limfocyty – 13 proc., neutrofile – 83 proc., monocyty – 4 proc.). Dwa dni po podaniu ostatniej dawki fludarabiny w godzinach porannych wystąpiła nagła utrata przytomności z towarzyszącymi objawami oponowymi oraz niedowładem lewostronnym. Chory gorączkował (39°C).

Tomografia komputerowa głowy nie wykazała zmian w obrębie mózgowia. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykazało: płyn bezbarwny, przejrzysty, cytoza – 896/3/mikrolitr, białko – 0,7 g/l, cukier – 33 mg/dl, chlorki 119,4 mmol/l, odczyn Nonne-Appelta (++) , odczyn Pandy'ego (+++). W badaniu bakteriologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono obecność bakterii *Listeria monocytogenes*. Posiew krwi jałowy. Badanie mikro-

Tab. Wyniki badania subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej

Data	Limfocyty B	Limfocyty T	Limf CD8+	Limf CD4+	Komórki NK
normy pracowniane	6–25 proc.	55–84 proc.	13–41 proc.	31–60 proc.	5–27 proc.
2001.10.12.	1 proc.	94 proc.	36 proc.	50 proc.	3 proc.
2001.11.13	1 proc.	94 proc.	70 proc.	12 proc.	4 proc.
2002.7.25	83 proc.	16 proc.	12 proc.	3 proc.	1 proc.
2003.2.26	96 proc.	1 proc.	1 proc.	0 proc.	0 proc.

*The role of purine analogues in the treatment of lymphoproliferative disorders has been known for a long time although they have many side effects. The most significant ones are immunosuppressive effects including the decline in the number of CD4(+) lymphocytes. These effects increase the risk of infectious complications including such opportunistic infections as these caused by Pneumocystis carini, Toxoplasma gondi, Candida albicans, Cryptococcus neoformans and Listeria monocytogenes. Moreover, as a result of a prolonged immunosuppression, the risk of the infection remains increased many months after cessation of treatment. Immunosuppressed patients constitute about 50% of adult listeriosis cases. The most common presentations are acute and subacute meningitis, bacteremia and peritonitis are less common. Listeriosis is more common in patients pretreated with cytostatics or treated with corticosteroids and purine analogues at the same time. As a result of prolonged immunosuppression caused by purine analogues Listeria monocytogenes infection is still likely several months after treatment.*

*A 67-year-old man with CLL treated with multiagent chemotherapy, and Fludarabine and Cyclophosphamide as a second-line therapy developed after two courses of chemotherapy rapidly progressing symptoms of meningitis with a loss of consciousness and tetraparesis. Spinal tap culture showed Listeria monocytogenes. CD4(+) count was within standard limits on the onset of infection and reached the nadir at the time of restoration to health. CD4(+) count is still below normal 18 months after cessation of Fludarabine treatment.*

*Key words: fludarabine, Listeria monocytogenes, meningoencephalitis.*

biologiczne moczu: bakteriuria  $10^5$ , wyhodowano *Enterococcus faecalis*. Na tej podstawie rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Z powodu utraty świadomości, drgawek, zagrażającej ostrej niewydolności oddechowej, chorego przeniesiono do Działu Intensywnej Terapii. Ze względu na powtarzające się napady drgawek z towarzyszącym bezdechem i spadkiem saturacji chorego zaintubowano i podłączono do respiratora. W dniach 11-15.10.2001 r. chory był głęboko nieprzytomny, ze zniesioną reakcją na ból, gorączkował do  $40^{\circ}\text{C}$ . Morfologia: Hb – 6,3 mmol/l; L – 2,7 G/L; Plt – 175 G/l (segm – 59 proc.) Stosowano żywienie pozajelitowe, antybiotyki o szerokim spektrum, leki przeciwdrgawkowe, przeciwgrzybicze, immunoglobuliny, steroidy. W szóstej dobie leczenia chory odzyskał przytomność, spełniał proste polecenia. Nastąpiła normalizacja temperatury ciała. W kolejnych dniach leczenia stan ogólny chorego systematycznie się poprawiał. W badaniu neurologicznym stwierdzono niedowład wiotki czterokończynowy z niewielką przewagą lewostronną (napiecie obustronnie obniżone, ruchy czynne ograniczone, zniesione w lewej kończynie dolnej; odruchy głębokie w lewych kończynach zniesione). Włączono rehabilitację przyłóżkową. W kontrolnym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego (18.10.2001 r.) stwierdzono: płyn bezbarwny, przejrzysty, cytoza – 333/3/mikrolitr, białko – 0,7 g/l. Od chwili rozpoznania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych kilkakrotnie wykonywano badanie subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Od stycznia 2002 r. chory jest nadal leczony w Dziale Onkematologii ŚCO schematami wielolekowymi (COP, COP + Vepesid). NMR głowy i rdzenia kręgowego (12.1.2003 r.): badanie MR wykonane w sekwencjach TSE i FLAIR obrazach T1 i T2-zależnych uwidoczniło korowo-podkorowe dość rozle-

głe obszary podwyższonego sygnału w obrębie płatów czołowych oraz ciemieniowego i potylicznego po stronie prawej, odpowiadających ogniskom demielinizacyjnym o cechach przewlekłych zmian naczyniopochodnych. Miernego stopnia zaniki korowo-podkorowe. Układ komorowy dość symetryczny, nieuciśnięty. W badaniu neurologicznym z dn. 14.1.2003 r. stwierdzono dyskretną paraparezę spastyczną z obustronnie mniej sprawnymi próbami na ataksję, osłabieniem czucia powierzchownego od kolan w dół. Chód sprawny. Próba Romberga (-).

## OMÓWIENIE

*Listeria monocytogenes* jest Gram-dodatnią pałeczką, oporną na niską temperaturę i zdolną do przeżycia nawet w temp.  $60^{\circ}\text{C}$ . Stąd jej dość powszechne występowanie w glebie, odchodach ludzi i zwierząt, wodach ściekowych oraz żywności (warzywa, sery, mrożone mięso).

*Listeria* występuje często u ciężarnych i noworodków. Około 40 proc. przypadków to zachorowania osób dorosłych, z czego połowa to pacjenci z zaburzeniami odporności. Najczęściej spotykane klinicznie postaci listeriozy [3]:

- 1) ostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u osób immunokompetentnych,
- 2) ostre lub podostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, bakteremia, zapalenie otrzewnej u osób z zaburzoną odpornością,
- 3) łagodna choroba gorączkowa albo bezobjawowa kolonizacja jelita oraz dróg rodnych u ciężarnych.

Immunosupresyjne działanie fludarabiny sprawia, że infekcje, w tym listerioza, są nierzadkimi powikłaniami po leczeniu. Występują częściej u chorych uprzednio leczonych cytostatykami oraz u chorych otrzymujących steroidy jednocześnie z FAMP. Potwierdza to retrospektywna analiza dużej grupy chorych na przewlekłą bia-

łaczkę limfatyczną (B-CLL), leczonych FAMP w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 5-dniowych kursach, podawanych co 4 tyg. Listeriozę stwierdzono u 7 proc. pacjentów, u których FAMP i steroidy zastosowano jako leczenie II linii. W grupie chorych uprzednio nieleczonych otrzymujących FAMP i steroidy, powikłanie to odnotowano w 1 proc. przypadków, podczas gdy wśród pacjentów otrzymujących wyłącznie FAMP jako leczenie pierwszej listeriozy, powikłania nie zarejestrowano [2].

Wielu autorów podkreśla znaczenie ogólnego stanu zdrowia przed podjęciem leczenia analogami puryn. Choroby towarzyszące oraz takie parametry biochemiczne, jak wzrost stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny i kreatyniny, uważane są za istotne czynniki ryzyka powikłań infekcyjnych [2]. Nie ulega wątpliwości, że podstawową przyczyną powikłań infekcyjnych po leczeniu analogami puryn jest ich działanie immunosupresyjne, w tym przede wszystkim obniżenie liczby limfocytów CD4+. W przypadku opisywanym przez nas, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych rozwinęło się gwałtownie, bez jakichkolwiek objawów prodromalnych.

Nieco zaskakujący jest fakt, że badanie subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej w tym okresie wykazało prawidłową liczbę limfocytów CD4+. Nie badano jednak wówczas subpopulacji limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Być może prawidłowy odsetek komórek CD4 jest wynikiem ich aktywacji przez pałeczki *Listeria*. Za taką hipotezą przemawiałyby doświadczenia Manneringa. U myszy zakażonych *Listerią monocytogenes* zanotowano gwałtowny wzrost odsetka limfocytów CD4 i CD8. Szczyt tej aktywacji przypadał na 4. dzień od zakażenia [6]. Największy spadek liczebności tej populacji u naszego pacjenta odnotowano już w okresie rekonwalescencji. 18 mies. po leczeniu fludarabiną odsetek limfocytów CD4 wciąż pozostaje znacznie obniżony.

Obraz kliniczny, szybka poprawa stanu neurologicznego pacjenta po opanowaniu infekcji, wykluczają praktycznie udział fludarabiny w patogenezie uszkodzenia układu nerwowego, aczkolwiek wielokrotnie opisywano neurotoksyczne działanie analogów puryn.

Większość autorów podkreśla jednak fakt, że powikłania ze strony układu nerwowego występują prawie wyłącznie po wielokrotnie wyższych niż standardowe dawkach [9, 10].

Szczególnie ważnym problemem jest epidemiologia listeriozy. Biorąc pod uwagę drogę zakażenia pałeczką *Listeria*, u chorych leczonych analogami puryn niezbędny staje się szczególny reżim sanitarny oraz unikanie potencjalnych źródeł zakażenia. Niektórzy autorzy sugerują nawet profilaktyczne stosowanie kotrimoksazolu w okresie leczenia FAMP [5].

#### PIŚMIENNICTWO

- Adkins JC, Peters DH, Markham A. *Fludarabine an update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies*. *Drugs* 1997; 56: 1006-37.
- Annaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, Keating MJ. *Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine*. *Ann Intern Med* 1998; 129 (7): 559-66.
- Bannister BA, Begg NT, Gillespie SH. *Choroby zakaźne*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1998; 346.
- Girmenia C, Mauro FR, Rahimi S. *Late listeriosis after fludarabine plus prednisone treatment*. *Br J Haematol* 1994 Jun; 87 (2): 407-8.
- Hequet O, de Jaureguiberry JP, Jaubert D, Gisserot O, Muzellec Y, Brisou P. *Listeriosis after fludarabine treatment for chronic lymphocytic leukemia*. *Hematol Cell Ther* 1997; 39 (2): 89-91.
- Mannering SI, Zhong J, Cheers C. *T-cell activation, proliferation and apoptosis in primary Listeria monocytogenes infection*. *Immunology* 2002; 106 (1): 86-95.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, Hines

J, Threatte A, Larson RA, Cheson BD, Schuffer CA. *Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-7.

- Samonis G, Kontoyiannis DP. *Infectious complications of purine analog therapy*. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14 (4): 409-13.
- Spriggs DR, Stopa E, Mayer RJ, Schoene W, Kufe DW. *Fludarabine phosphate (NSC 312878) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study*. *Cancer Res* 1986; 46 (11): 5953-8.
- Warzocha K, Fabianowska-Majewska K, Robak T. *Neurotoksyczne działanie nowych analogów purynowych*. *Acta Haematol Pol* 1998, 29, supp 2., 13-23.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Elżbieta Kisiel**

Dział Onkohepatologii  
 Świętokrzyskie Centrum Onkologii  
 ul. Artwińskiego 3  
 25-734 Kielce  
 e-mail: elzbietaki@wp.pl  
 tel. 0 (prefiks) 41 367 42 84