Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 1(77), p. 26–30.

Metotreksato sukeltas centrinės nervų sistemos neurotoksiškumas gydant ūminę limfoblastinę leukemiją: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Monika Draučiūnaitė[1]
Viktorija Semaškienė[1]
Irina Adomaitienė[2]
Goda Vaitkevičienė[1, 2]

Santrauka

Ūminė limfoblastinė leukemija – liga, išsivystanti proliferuojant limfoidinės kilmės piktybėjusių kraujodaros ląstelių klonui, kuris susidaro dėl kartotinių kamieninės ar pirmtakinės ląstelės mutacijų. Tai dažniausia vaikų amžiaus piktybinė liga, sudaranti 20–30 % visų vaikų navikų. Lietuvoje ūminės limfoblastinės leukemijos dažnis siekia 3,2–3,6 atvejo 100 000 vaikų per metus. Taikant chemoterapiją, pagydoma beveik 90 % vaikų, tačiau gydymo komplikacijos gali labai pakenkti gyvenimo kokybei. Neuroleukemijos profilaktikai ir (ar) gydymui skiriamas metotreksatas gali veikti neurotoksiškai. Aprašome klinikinį atvejį, kai 13 metų mergaitei, gydomai dėl ūminės T limfoblastinės leukemijos, po didelių dozių metotreksato infuzijos pasireiškė poūmis centrinės nervų sistemos toksiškumas. Pacientei pradėjo trikti artikuliacija, išsivystė dezorientacija, sutriko sąmonė. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu nustatyti ūminės toksinės leukoencefalopatijos požymiai. Būklė pagerėjo dešimtą parą po metotreksato infuzijos, ūminės limfoblastinės leukemijos gydymas tęstas pagal protokolą, metoreksato neurotoksiškumas nebepasikartojo. Šiuo atveju didelių dozių metotreksato sukeltas grįžtamas poūmis centrinės nervų sistemos pažeidimas diagnozuotas nustačius būdingus galvos smegenų magnetinio rezonaso tomografijos FLAIR ir DWI sekų pakitimus. Didelės metotreksato dozės gali sukelti ūminį, poūmį arba vėlyvą centrinės nervų sistemos pažeidimą, pasireiškiantį nespecifiniais klinikiniais požymiais. Diagnozė grindžiama klinika, anamneze, radiologiniais ir elektrofiziologiniais tyrimais bei atmetant kitas galimas priežastis. Pasireiškus metotreksato neurotoksiškumui, kyla abejonių dėl tolesnio vaisto skyrimo. Pateiktoje literatūros apžvalgoje aprašome skirtingus metotreksato sukelto centrinio neurotoksiškumo sindromus ir gydymo taktiką.

Reikšminiai žodžiai: metotreksatas, neurotoksiškumas, ūminė limfoblastinė leukemija, neuroleukemija, chemoterapija.

[1] *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Vilnius University, Faculty of Medicine

[2] *Vaikų ligoninė, Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas*
Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos
El. paštas: goda.vaitkeviciene@vuvl.lt

ĮVADAS

Ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) – tai piktybinė kraujodaros kamieninių ląstelių liga, išsivystanti dėl nekontroliuojamos nesubrendusių limfoidinių ląstelių klono proliferacijos. Leukeminis klonas gali išsivystyti

įvairiose kraujodaros ląstelės vystymosi stadijose dėl kartotinių kamieninės ar pirmtakinės ląstelės mutacijų. Priklausomai nuo limfoidinių ląstelių, iš kurių išsivysto leukeminis klonas, fenotipo, ŪLL skirstoma į T ir B eilės limfoblastinę leukemiją [1]. ŪLL yra dažniausia vaikų amžiaus piktybinė liga, apimanti 20–30 % visų vaikų amžiaus onkologinių ligų. Išsivysčiusiose šalyse, taip pat ir Lietuvoje, taikant šiuolaikinius chemoterapijos protokolus, išgydoma beveik 90 % ŪLL sergančių vaikų [2, 3]. Maždaug 3–5 % pacientų diagnozuojant ŪLL nustatomas leukemijos plitimas į centrinę nervų sistemą (CNS), t. y. pasireiškia galvinių nervų pažeidimo klinika, vaizdiniais metodais nustatomi leukeminiai infiltratai galvos smegenyse arba likvore aptinkama leukeminių blastų [4]. Anksčiau neuroleukemijos gydymui ir profilaktikai buvo taikoma kraniospinalinė radioterapija. Tačiau dėl jos sukeliamų ūminių komplikacijų ir didelės antro, dažniausiai CNS, naviko išsivystymo rizikos daugumoje tarptautinių protokolų radioterapiją pakeitė didelių dozių intraveninis metotreksatas (DD MTX). Intraveniniai chemopreparatai blogai pereina hematoencefalinį barjerą, todėl intraveninis DD MTX derinamas su intratekaline (IT) chemoterapija suleidžiant tris preparatus: MTX, citozinarabinozidą ir prednizoloną, arba vieną MTX. Intraveninis ir intratekalinis MTX gali sukelti šalutinį neurotoksinį poveikį [5].

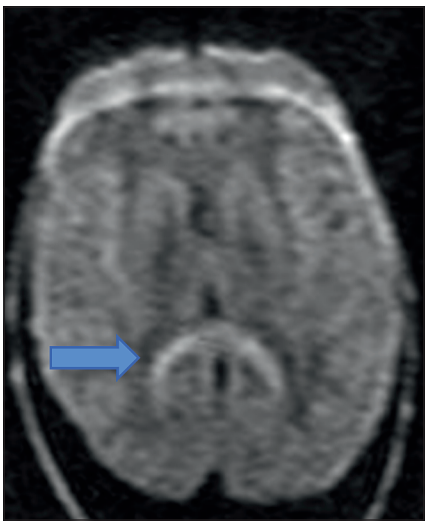
Chemoterapijos sukeliamą neurotoksiškumą reikia greitai diagnozuoti ir tinkamai gydyti. Būklė diferencijuotina nuo ŪLL sukelto CNS pažeidimo, trombozės, smegenų edemos, vaistų sukelto toksiškumo, galimų infekcinių komplikacijų.

Ilgalaikių MTX sukelto CNS toksiškumo padarinių mastas kol kas nėra tiksliai žinomas, tačiau gerėjant ligos prognozei išgyvenusių pacientų gyvenimo kokybė tampa vis svarbesnė [6].

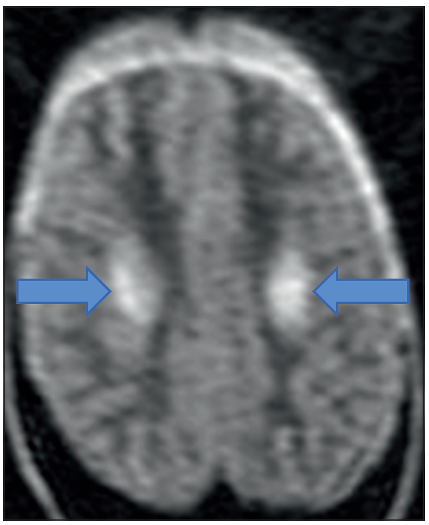
KLINIKINIS ATVEJIS

Trylikos metų mergaitei diagnozuota T-ŪLL, ligos išplitimo į CNS nenustatyta. Pradėtas gydymas pagal tarptautinį Šiaurės ir Baltijos šalių chemoterapijos protokolą NOPHO ALL2008.

Dvidešimt devynių dienų indukciją deksametazonu, vinkristinu ir doksorubucinu mergaitė toleravo gerai. Konsolidacija buvo pradėta 36-ą gydymo dieną 24 valandų DD MTX 5,0 g/m^2 infuzija, kartu suleidžiant intratekaliai 12 mg MTX ir skiriant 25 mg/m^2 geriamojo 6-merkaptopurino vieną kartą per dieną. Paskirti medikametai nuo pykinimo ir 24 val. infuzinė 3000 ml/m^2 skysčių terapija.



1 pav. **Galvos smegenų MRT tyrimas, DWI b650 seka: sutrikusi difuzijos restrikcija *corpus callosum splenium* srityje**
Fig. 1. **Brain MRI, DWI b650 sequence: high signal of *corpus callosum splenium* part**



2 pav. **Galvos smegenų MRT tyrimas, DWI b650 seka: sutrikusi difuzijos restrikcija subkortikalinėje parietalinėje baltojoje medžiagoje**
Fig. 2. **Brain MRI, DWI b650 sequence: high signal of parietal subcortical white matter**

MTX koncentracija kraujyje buvo matuojama kas 6 valandas pagal protokolą. MTX iš organizmo išsiskyrė gerai, netoksinė <0,2 mol/l koncentracija fiksuota po 48 valandų nuo infuzijos pradžios. Infuzinė skysčių terapija buvo tęsiama dėl nestiprių dispepsijos požymių ir negausaus viduriavimo.

Po šešių parų nuo DD MTX infuzijos mergaitei pradėjo trikti kalba. Apžiūros metu buvo kontaktiška, tačiau kalbėdama sunkiai artikuliavo. Židininių neurologinių simptomų nenustatyta. Būklė stebint blogėjo, sutriko orientacija, triko sąmonė, mergaitė perkelta į vaikų reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrių (VRITS). Būklę siekta diferencijuoti nuo DD MTX sukeltos encefalopatijos, kraujavimo į smegenis, trombozės, smegenų edemos. Bendrasis kraujo tyrimas: leukocitų – 1,31 × 10^9/l, granulocitų – 0,49 × 10^9/l, hemoglobino – 95 g/l, trombocitų – 80 × 10^9/l, elektrolitai – normos ribose. Krešėjimo sistemos rodikliai – be patologijos. C reaktyviojo baltymo – 21,05 mg/l, D-dimerų – 1680 g/l (norma <250 g/l). Atlikus galvos smegenų kompiuterinę tomografiją, ūminių išeminių ar hemoraginių pakitimų nenustatyta.

Skirtas gydymas smegenų edemai mažinti vienkartine 8 mg deksametazono doze ir manitoliu 1 g/kg per parą trimis kartais. Ryte būklei pagerėjus, mergaitė grąžinta į vaikų onkohematologijos skyrių. Skyriuje skundėsi spaudimo jausmu galvoje. Židininių neurologinių simptomų neaptikta. Tęstas smegenų edemą mažinantis gydymas manitoliu 0,5 g/kg per parą.

Naktį mergaitei vėl sutriko kalba, pasireiškė afonija, pacientė tapo mažai kontaktiška, tad vėl perkelta į VRITS, kur prarado sąmonę. Kartoti tyrimai dėl galimo kraujavimo į galvos smegenis, trombozės. Pakartotinai konsultuota neurologo – duomenų, patvirtinančių galvos smegenų hemoragiją ar trombozę, neužteko. Kaklo kraujagyslių ultragarsinio tyrimo metu okliuzijos požymių nerasta. Galvos magnetinio rezonanso tomogramoje (MRT) baltojoje medžiagoje subkortikalinėje, periventrikulinėje, daugiausia parietalinėje srityse bei *corpus callosum splenium* dalyje matyti hiperintesinio signalo sritys T2, FLAIR (angl. *Fluid-attenuated inversion recovery*) bei DWI (angl. *Diffusion weighted imaging*) sekose. Vaizdas būdingas ūminei toksinei, tikėtina MTX sukeltai, leukoencefalopatijai (1, 2 pav.).

Dešimtą dieną po DD MTX infuzijos pacientė perkelta atgal į vaikų onkohematologijos skyrių tolesniam gydymui, neurologiniai simptomai nesikartojo.

Chemoterapija tęsta sumažinus vieną DD MTX dozę iki 2,5 g/m^2 ir praleidžiant vieną IT MTX dozę. Vėliau chemoterapija tęsta įprastinėmis dozėmis. Komplikacijos nesikartojo.

Kontroliniame galvos smegenų MRT tyrime, atliktame po kelerių metų, pakitimų nerasta. Praėjus šešeriems metams po diagnozės nustatymo merginai yra remisija, liekamųjų neurologinių reiškinių nėra.

Šiuo atveju buvo diagnozuotas grįžtamas poūmis didelių dozių MTX sukeltas CNS pažeidimas. Nustatyti MRT tyrimo pakitimai FLAIR ir DWI sekose būdingi MTX pažeidimui. Tačiau MTX gali sukelti ir kitus poveikius CNS. Juos pateikiame literatūros apžvalgoje.

LITERATŪROS APŽVALGA

Bendras vaikų, sergančių ŪLL, prieš kelis dešimtmečius buvusia neišgydoma liga, išgyvenamumas dabar siekia beveik 90 %. Vystantis mokslui ir laboratorinei diagnostikai padaugėjo žinių apie ŪLL biologines savybes, ligą tapo įmanoma tiksliau suklasifikuoti į skirtingas rizikos grupes ir skirti tinkamą gydymą [2, 7]. Antras veiksnys, labai sumažinęs recidyvų skaičių, buvo neuroleukemijos gydymo ir profilaktikos įdiegimas į gydymo protokolą.

Patekusioms į CNS leukeminėms ląstelėms smegenų skystis tampa prieglobsčiu, nes hematoencefalinis barjeras apsaugo jas nuo sisteminės intraveninės chemoterapijos poveikio. Kraniospinalinė radioterapija (iš pradžių 24 grėjų (Gy), vėliau sumažinta iki 18 ir 12 Gy) ir intratekalinis MTX 1970–1990 metais buvo dažniausiai naudojamas neuroleukemijos gydymo ir profilaktikos būdas [4]. Vėliau pastebėta, kad net ir mažiausia taikyta 12 Gy dozė gali sukelti ūminį ar poūmį toksinį poveikį, pasireiškiantį traukuliais, insultu, encefalopatija, bei vėlyvas komplikacijas – antrus navikus ir neurokognityvinius sutrikimus [8]. Dabartiniuose chemoterapijos protokoluose vietoje kraniospinalinės radioterapijos nurodomas sisteminis gydymas didelėmis MTX dozėmis kartu su vietiniu gydymu suleidžiant IT MTX arba MTX, citozinarabinozido ir kortikosteroidų deriniu. Sistemiškai skiriami kortikosteroidai bei L-asparaginazė taip pat yra svarbus neuroleukemijos gydymo ir profilaktikos komponentas [1]. Pagal šiuolaikinius protokolus gydytų ligonių neuroleukemijos recidyvų skaičius sumažėjo nuo maždaug 50 % iki 5–10 % [7].

METOTREKSATAS

MTX yra foliatų antagonistas, plačiai vartojamas ŪLL gydyti. MTX slopina transmetilinimo reakcijas, kurios yra esminės baltymų, lipidų ir mielino formavimuisi. Manoma, kad neurotoksiškumą sukelia didelė homocisteino rūgšties koncentracija. Skiriant metotreksatą, ląstelėse sumažėja foliatų, kartu ir 5-metiltetrafoliato, todėl homocisteinas negali virsti metioninu – svarbiu CNS mielinizacijos metabolitu. Be to, homocisteinas tiesiogiai toksiškai veikia kraujagyslių endotelio ląsteles, o jo metabolitai, būdami gliutamato receptorių agonistai, sukelia neuronų pažeidimą ir apoptozę [10].

Literatūros duomenimis, MTX sukeltas neurotoksiškumas gali pasireikšti skirtingose gydymo stadijose. Ūminis ir poūmis neurotoksiškumas prasideda staigia židinine neurologine simptomatika praėjus kelioms valandoms, dienoms ar savaitėms po MTX skyrimo [11, 12]. Lėtinis neurotoksiškumas pasireiškia leukoencefalopatija, išsivystančia po besimptomio periodo, trunkančio nuo kelių mėnesių iki metų nuo gydymo pabaigos. Pastaroji komplikacija yra dažnesnė vaikams, vyresniems nei 10 metų, gali pasireikšti ir suaugusiesiems [11–13].

Ūminis ir poūmis toksiškumas

Ūminio MTX neurotoksiškumo klinika gali priminti aseptinį meningitą ar cheminį arachnoiditą ir pasireikšti iki 4 % pacientų, gaunančių gydymą DD MTX ir (ar) IT MTX [5, 13]. Simptomai prasideda staiga, praėjus kelioms valandoms–kelioms savaitėms po preparatų suleidimo, ir vidutiniškai trunka 12–72 valandas. Dažniausi ūminio ar poūmio MTX sukelto neurotoksiškumo klinikiniai simptomai yra galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, mieguistumas, besiliejantis vaizdas, galvos svaigimas. Gali išsivystyti dezorientacija, židininė neurologinė simptomatika, pavyzdžiui, afazija ar ekspresyvi disfazija, insultą primenanti hemiparezė, kuri gali kisti ir progresuoti per kelias minutes ar valandas, traukuliai, trumpalaikė ataksija, choreoatetoziniai judesiai, aklumas ar regos haliucinacijos [11, 14–16]. Likvore nustatoma pleocitozė. Dauguma neurologinių simptomų praeina po 1–7 dienų ir pacientams galima tęsti DD MTX terapiją. Kai kurių autorių duomenimis, 10–56 % pacientų komplikacija gali pasikartoti [16]. Literatūroje aprašomos ir tokios arachnoidito komplikacijos kaip progresuojanti mielopatija ar mirtina encefalomielopatija [17].

Skersinė mielopatija – dar viena reta komplikacija, pasireiškianti gydant IT MTX. Ją gali sunkinti prieš tai taikyta kraniospinalinė radioterapija, pakartotinės injekcijos ar CNS infiltracija leukeminėmis ląstelėmis. Pastebėta, kad ši komplikacija dažnesnė mažiems vaikams [13]. Sindromas gali pasireikšti stiprėjančiu nugaros ar kojų skausmu, vėliau progresuojančiu iki paraplegijos, taip pat jutimų praradimu ir sfinkterių funkcijos sutrikimu, nesant kompresinio nugaros smegenų pažeidimo. Dažniausiai prasideda praėjus 30 min.–48 val. nuo gydymo pradžios, bet kartais gali išsivystyti net praėjus 2 savaitėms po gydymo.

Likvoro tyrimas dažniausiai būna be patologijos, o elektroencefalogramoje fiksuojami nespecifiniai difuziniai ar židininiai veiklos sulėtėjimai [18].

Neuroradiologiniais tyrimais randamų pakitimų lokalizacija – galvos smegenų baltoji medžiaga [19, 20]. MTX, sutrikdydamas mielino formavimąsi, lemia neuronų pažeidimą ir MRT vaizduose tai matoma kaip klasikinė leukoencefalopatija su citotoksinės edemos komponentu [16]. Be to, MTX toksiškai veikia kraujagyslių endotelio ląsteles – pasireiškia vazogeninė edema. Šioms būklėms diferencijuoti atliekamas MRT tyrimas su DWI seka. DWI seka su ADC (ang. *Apparent diffusion coefficient*) žemėlapiu padeda atskirti citotoksinę edemą nuo vazogeninės edemos. MRT tyrimuose FLAIR sekoje, DWI sekoje ir ADC žemėlapiuose registruojamas pakitęs signalas bei sutrikusi vandens molekulių difuzijos restrikcija subkortikalinėje baltojoje medžiagoje, *corpus callosum* srityje, sukelianti citototoksinę ląstelių edemą. MRT tyrimas su DWI seka leidžia diferencijuoti ūminę toksinę leukoencefalopatiją nuo PRES (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*) sindromo sukeltos vazogeninės edemos. Citotoksinė edema, priešingai nei vazogeninė edema, yra siejama su negrįžtamais pakitimais, bet MTX sukelta ūminė toksinė leukoencefalopatija dažniausiai yra grįžtamoji [16, 20].

KT tyrimu arba MRT tyrimu be DWI sekos vazogeninės ir citotoksinės edemos diferencijuoti neįmanoma. Sindromui pasikartojus, gali būti pažeistos skirtingos smegenų vietos. Jei pakitimai dominuoja DWI sekoje, o FLAIR sekoje yra minimalūs, kaip ir mūsų aprašytu atveju, – tikėtina, kad vėlesniuose MRT tyrimuose signalas visiškai normalizuosis [22].

Kai kurie autoriai siūlo atlikti MRT DWI režimu kiekvienam pacientui, kuriam įtariama encefalopatija po gydymo MTX [16].

GYDYMAS

Dauguma pacientų pasveiksta savaime be gydymo. Kai kurie autoriai rekomenduoja naudoti folininę rūgštį, aminofiliną ar dekstrometorfaną. Folininė rūgštis veikia antagonistiškai MTX purinų metabolizmą slopinan-

čiam poveikiui, skatindama DNR ir RNR sintezę. Aprašytas ryškus neurologinės būklės pagerėjimas derinant adenozino antagonistą aminofiliną ir dideles folininės rūgšties dozes [21, 23]. Arachnoidito simptomams palengvinti galima skirti IT arba sisteminius kortikosteroidus. MTX sukeltos skersinės mielopatijos, skirtingai nuo kitų mielopatijų, gydymas kortikosteroidais nėra veiksmingas. Skersinė mielopatija yra absoliuti kontraindikacija toliau gydyti IT MTX [22].

Dekstrometorfanas mažomis dozėmis plačiai vartojamas kaip neopioidinis kosulį slopinantis preparatas. Didelės dozės veikia kaip disocijuojantis bendrasis anestetikas. Pastaraisiais metais atsiranda vis daugiau duomenų, kad dekstrometorfanas turi traukulius slopinantį ir neuroprotekcinį poveikį gydant smegenų traumas, insultą, kitas neurologines būkles. Pastebėtas teigiamas dekstrometorfano poveikis gydant MTX sukeltą ūminę leukoencefalopatiją. Anksti paskyrus dekstrometorfaną greičiau išnyksta encefalopatijos požymiai, manoma, kad ji rečiau pasikartoja. Taip pat pastebėta, kad skiriant dekstrometorfaną praėjus mėnesiui ar daugiau po gydymo MTX labai pagerėja kognityvinės funkcijos [25].

Lėtinė leukoencefalopatija

Lėtinė leukoencefalopatija yra dažnai apibūdinamas, tačiau sunkiai suprantamas fenomenas, kuris yra siejamas su didelių dozių MTX ir nepakankamu apsauginiu folininės rūgšties poveikiu. Būklė gali lėtai progresuoti ir neurologiškai pasireikšti progresuojančia demencija, traukuliais, piramidinės sistemos pažeidimo simptomais, akipločio iškritimais ar net koma [26].

Būklę gali sunkinti taikyta kraniospinalinė radioterapija galbūt dėl hematoencefalinio barjero pažeidimo, kuris labai padidina MTX patekimą į smegenis [22, 27]. Kartais gali būti pasiektas tam tikras paciento būklės pagerėjimas taikant kortikosteroidų terapiją, tačiau dažniausiai sindromas yra negrįžtamas.

IŠVADOS

Išgyvenusiųjų ŪLL pacientų skaičius sparčiai didėja, todėl vis daugiau dėmesio skiriama vėlyviems padariniams, kognityvinėms funkcijoms ir gyvenimo kokybei. Anksti atpažintos gydymo sukeltos komplikacijos ir tinkamas jų gydymas padeda išvengti ilgalaikių padarinių. Įtarus MTX neurotoksiškumą, pirmos eilės tyrimas turėtų būti MRT su DWI seka. Randami pakitimai, būdingi MTX pažeidimui, nebūtinai rodo blogą baigtį, todėl jie neturėtų būti indikacija nutraukti gydymą MTX.

Literatūroje skelbiama vis daugiau duomenų apie teigiamą dekstrometorfano poveikį MTX sukeltoms ūminėms neurologinėms komplikacijoms gydyti. Ateityje būtina tęsti mokslinius tyrimus ir ieškoti naujų būdų chemoterapijos sukeltoms komplikacijoms gydyti ir joms išvengti, kad išgyvenusių ligonių gyvenimo kokybė būtų kuo geresnė. ◆

Gauta: 2018 02 10
Priimta spaudai: 2018 03 12

Summary

METHOTREXATE INDUCED CNS NEUROTOXICITY IN A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Monika Draučiūnaitė, Viktorija Semaškienė, Irina Adomaitienė, Goda Vaitkevičienė

Acute lymphoblastic leukemia is a malignant proliferation of lymphoid cells blocked at an early stage of differentiation. It emerges after a consecutive mutations in genes important for blood cell development. Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignancy among children. The incidence in Lithuania is 3.2–3.6 cases per 100 000 children a year. Almost 90 percent of affected children are cured using contemporary treatment protocols, although chemotherapy caused complications can have a deleterious effect on quality of life. Methotrexate is a widely used drug for central nervous system leukemia prophylaxis and therapy, but can be associated with significant neurotoxicity. We present a 13-year-old girl with acute T-lymphoblastic leukemia who developed central neurotoxicity after receiving high dose methotrexate. Patient experienced symptoms of dysarthria, disorientation and coma. Magnetic resonance imaging of the brain in FLAIR and DWI regimens revealed acute toxic leukoencephalopathy. In ten days clinical picture improved and chemotherapy continued without further neurotoxicity. Methotrexate can cause acute, subacute, and long-term neurotoxicity with non-specific clinical picture. Diagnosis is based on clinical features, patient history, radiologic and electrophysiologic findings, and differentiating from other causes. Methotrexate induced neurotoxicity, raises concerns rise on further administration of methotrexate. In the review of literature we analyse and present different events of methotrexate induced neurotoxicity and existing treatment strategies.

Keywords: methotrexate, neurotoxicity, acute lymphoblastic leukemia, neuroleukemia, chemotherapy

LITERATŪRA

1. Ragelienė L. Vaikų hematologija. Vilnius, 2002.
2. Vaitkevičienė G, Matuzevičienė R, Stoškus M, Žvirblis T, Ragelienė L, Schmiegelow K. Cure rates of childhood acute lymphoblastic leukemia in Lithuania and the benefit of joining international treatment protocol. Medicina (Mex) 2014; 50(1): 28–36.
3. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1–45 years with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2017 Aug 18; [Epub ahead of print].
4. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. Semin Oncol 2009; 36: S2–16.
5. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014; 32(9): 949–59.
6. Eiser C, Stride CB, Vora A, Goulden N, Mitchell C, Buck G, et al. Prospective evaluation of quality of life in children treated in UKALL 2003 for acute lymphoblastic leukaemia: A cohort study. Pediatr Blood Cancer 2017; 64(11).
7. Hunger SP, Loh ML, Whitlock JA, Winick NJ, Carroll WL, Devidas M, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2013; 60(6): 957–63.
8. Schuitema I, de Sonneville L, Kaspers G, van der Pal H, Uyttebroeck A, van den Bos C, et al. Executive dysfunction 25 years after treatment with cranial radiotherapy for pediatric lymphoid malignancies. J Int Neuropsychol Soc 2015; 21(9): 657–69.

9. Duffner PK, Armstrong FD, Chen L, Helton KJ, Brecher ML, Bell B, et al. Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36(1): 8–15.
10. Chan ESL, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. Bull Hosp Jt Dis 2013; 71(Suppl 1): S5–8.
11. Millan NC, Pastrana A, Guitter MR, Zubizarreta PA, Monges MS, Felice MS. Acute and sub-acute neurological toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2018; 65: 86–93.
12. Balin J, Parmar H, Kujawski L. Conventional and diffusion-weighted MRI findings of methotrexate related subacute neurotoxicity. J Neurol Sci 2008; 269(1–2): 169–71.
13. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C, Gonzalez de Murillo S, Gervasini G. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2012; 84(2): 274–86.
14. Vagace JM, Caceres-Marzal C, Jimenez M, Casado MS, de Murillo SG, Gervasini G. Methotrexate-induced subacute neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia carrying genetic polymorphisms related to folate homeostasis. Am J Hematol 2011; 86(1): 98–101.
15. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Toni F, Castelli I, Ricci E, et al. Central nervous system complications in children receiving chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. Front Pediatr 2017; 5: 105.
16. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui C-H, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol 2008; 19(1): 178–84.
17. Bay A, Oner AF, Etlik O, Yilmaz C, Caksen H. Myelopathy due to intrathecal chemotherapy: report of six cases. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2005; 27: 270–2.
18. Schmidt LS, Kjær TW, Schmiegelow K, Born AP. EEG with extreme delta brush in young female with methotrexate neurotoxicity supports NMDA receptor involvement. Eur J Paediatr Neurol 2017; 21(5): 795–7.
19. Citton V, Burlina A, Baracchini C, Gallucci M, Catalucci A, Dal Pos S, et al. Apparent diffusion coefficient restriction in the white matter: going beyond acute brain territorial ischemia. Insights Imaging 2012; 3(2): 155–64.
20. Sindhwani G, Arora M, Thakker VD, Jain A. MRI in chemotherapy induced leukoencephalopathy: report of two cases and radiologist's perspective. J Clin Diagn Res 2017; 11(7): TD08–09.
21. Cohen IJ. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79(6): 1057–65.
22. Alsdorf WH, Schmitz M, Schieferdecker A, Dierlamm J, Bokemeyer C, Binder M. Severe and irreversible myelopathy after concurrent systemic and intrathecal nucleoside analogue treatment for refractory diffuse large B-cell lymphoma: A case report and review of the literature. J Oncol Pharm Pract 2016; 22(3): 523–7.
23. Jaksic W, Veljkovic D, Pozza C, Lewis I. Methotrexate-induced leukoencephalopathy reversed by aminophylline and high-dose folinic acid. Acta Haematol 2004; 111(4): 230–2.
24. Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. Pediatr Neurol 2014; 50(6): 625–9.
25. Nguyen L, Thomas KL, Lucke-Wold BP, Cavendish JZ, Crowe MS, Matsumoto RR. Dextromethorphan: An update on its utility for neurological and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Ther 2016; 159: 1–22.
26. Ficek K, Blamek S, Syguła D, Miszczyk L, Sońta-Jakimczyk D, Tarnawski R. Evaluation of the late effects of CNS prophylactic treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) using magnetic resonance spectroscopy. Acta Neurochir Suppl 2010; 106: 195–7.