



## Udar krwotoczny i niedokrwienny u dzieci leczonych z powodu schorzeń nowotworowych – analiza 4 przypadków

### Ischemic and hemorrhagic stroke in children treated for cancer disease – 4 cases study

<sup>1</sup>Anna Gniatkowska-Nowakowska, <sup>2</sup>Katarzyna Litwiniszyn-Krzewicka

<sup>1</sup>Poradnia Neurologii i Leczenia Padaczki Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego

<sup>2</sup>Oddział Hematologii i Onkologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach

Dyrektor: W. Wielgus

#### Streszczenie

Słowa kluczowe: udar,  
nowotwór, leczenie

Udary krwotoczne i niedokrwienne są coraz częstszym powikłaniem schorzeń nowotworowych i ich leczenia. Skuteczne rozpoznanie udarów i próby ich leczenia, a także ustalenie przyczyny i zapobieganie nawrotom są praktycznym problemem lekarza neurologa i onkologa. Opisano czworo dzieci leczonych w Oddziale Hematologii i Onkologii z powodu schorzeń nowotworowych w latach 2002–2004. Dwóch pacjentów demonstrowało objawy udaru krwotocznego: dziewczynka lat 8 z neurofibromatozą typu 1 (NF-1) powikłaną glejakiem i trzyletni chłopiec z ostrą białaczką limfatyczną (ALL). Dwoje dzieci miało udar niedokrwienny: 14-letni chłopiec z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i 16-letni chłopiec z chłoniakiem typu T (NHL). Dwoje dzieci było w remisji po leczeniu chemioterapią, dwoje w trakcie leczenia. Jedno zmarło na skutek ponownego udaru, troje dzieci żyje z niewielkimi objawami uszkodzenia OUN. Powikłanie o charakterze udaru krwotocznego i niedokrwiennego w przebiegu schorzeń nowotworowych i ich leczenia stanowi coraz częstsze zjawisko, groźne dla życia i wymagające opracowania schematów wczesnego rozpoznawania oraz prób leczenia, jak również podjęcia dyskusji dotyczącej agresywnych metod chemio- i radioterapii schorzeń nowotworowych.

#### Abstract

Key words: stroke, cancer, treatment

The ischemic and hemorrhagic stroke is a more and more frequent complication of cancer diseases and their treatment. A proper diagnosis and an effective treatment still causes a problem for many neurologists and oncologists. The study analysed 4 children with cancer diseases who were treated in the Department of Oncology and Haematology (years 2002–2004). In two of them developed the symptoms of the hemorrhagic stroke (8 years old girl with NF-1 and cerebral glioma and 3 years old boy with ALL). Another two patients demonstrated the ischemic stroke (14 years old boy with ALL and 16 years old boy with T-cells NHL). Two children were during the chemotherapy and two children had the remission of the disease after the chemotherapy treatment. One child died due to the stroke and three children lived with the minor symptoms of the damage. The stroke is very serious complication of cancer diseases. It's essential to elaborate the early diagnosis schemes and start a discussion about the aggressive chemotherapy and radiotherapy treatment of cancer diseases.

Udary mózgu występują u dzieci poniżej 18 roku życia z częstością ok. 2,6/100 000 dzieci/rok [1–4], z czego niedokrwienne ok. 0,6/100 000/rok, a krwotoczne ok. 1,86/100 000/rok [3].

Według definicji WHO udar jest to nagłe wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych zaburzeń czynności mózgu trwających dłużej niż 24h i wynikających wyłącznie z przyczyn naczyniowych.

Umieralność z powodu udaru w populacji dzieci amerykańskich wynosi 0,34/100 000/rok [4, 5],

głównie z powodu krwotoku wewnątrzmoźgowego i podpajęczynówkowego.

Ryzyko powtórnego udaru waha się w ciągu roku w ogólnej populacji od 6 do 12% [1, 2, 6], zaś u dzieci jest zjawiskiem rzadkim (6%), ale z wysoką śmiertelnością (15%) [1].

Jedną z przyczyn wystąpienia udaru niedokrwiennego i krwotocznego u dzieci są choroby nowotworowe, a zwłaszcza ostre białaczki, chłoniaki i glejaki mózgu [4, 7]. Występujące w tych schorzeniach

zaburzenia produkcji szpiku oraz wpływ chemioterapii na metabolizm wąrobowy, jak również ekspozycja mózgu na radioterapię i niezbędne metody lecznicze, sprzyjają wystąpieniu udaru jako powikłania schorzeń nowotworowych i stosowanego leczenia.

Omawiane poniżej przypadki obrazują niebezpieczeństwa współczesnego leczenia schorzeń nowotworowych i skłaniają do dyskusji z onkologami co do granicy terapii przeciwnowotworowej, za którą istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia udaru jako poważnego powikłania schorzenia i zastosowanej terapii. Wspólne dyskusje może doprowadzać do wypracowania bardziej bezpiecznych schematów leczenia w schorzeniach nowotworowych.

## Omówienie

Opisano cztery przypadki: dwa udary niedokrwienne i dwa udary krwotoczne, przebiegające głównie z zaburzeniami dotyczącymi tętnic mózgu środkowych, przednich i tętnicy szyjnej wewnętrznej w postaci ograniczenia przepływu. Zostało to potwierdzone za pomocą badania MR, TK, angio-MR i badaniem przezczaszkowych przepływów mózgowych metodą Dopplera, które badania również były standardowo stosowane w dostępnym piśmiennictwie [1–3, 7, 8].

Z wykonanych jednocześnie badań laboratoryjnych wynikało, że dzieci z ALL (ostrą białaczką limfatyczną, jak również chłoniakiem i glejakiem miały obniżony poziom płytek w surowicy krwi w dniach poprzedzających wystąpienie udaru, przy prawidłowych wartościach pozostałych czynników układu krzepnięcia (również w normie był poziom fibrynogenu we krwi).

Dane z piśmiennictwa mówią, że ryzyko wystąpienia udaru mózgu w dziecięcej białaczce wynosi 7,41%, a w guzach mózgu 33,3% [9], zaś ryzyko udaru jako powikłania po radioterapii u dzieci to 6,75% w białaczce i 42,64% w guzach mózgu [9]. Wyniki te świadczą o wzroście ryzyka udaru jako powikłania leczenia radioterapią, szczególnie po naświetlaniu guzów mózgu. Potwierdzają to liczne doniesienia z piśmiennictwa, które zwracają uwagę na przewagę udarów niedokrwiniennych, głównie jako wyniku zakrzepicy zatok żylnych powierzchownych i głębokich, jak również udarów niedokrwiniennych i krwotocznych jako powikłań zwężeń dużych naczyń mózgu [10–12]. Ma na to wpływ zarówno czas ekspozycji, jak i dawka oraz powierzchnia naświetlania.

W chłoniaku niezziarnicznym udar niedokrwinienny wystąpił jako bezpośredni efekt podania immunoglobulin poprzez wtórne tworzenie się skrzepów w naczyniach mózgowych, co również było opisywane w piśmiennictwie [13, 14]. Także chemioterapia daje zwiększone ryzyko zakrzepicy naczyń i krwotoków z powodu hamującego oddziaływania na produkcję szpiku i toksycznego wpływu na wątrobę [15, 16].

Do cytostatyków szczególnie toksycznych, powodujących udary, można zaliczyć L-asparaginazę (hamuje syntezę protrombiny w wątrobie) [15, 17, 18], methotrexat (mocno hamuje produkcję szpiku) [19, 20], jak również vincrystynę (działającą pośrednio toksycznie na wątrobę, naczynia obwodowe i nerwy obwodowe) [15]. Toksyczność i powikłania zależą od dawki i częstości stosowania cytostatyku [15, 17, 20]. Konieczność stosowania chemioterapii wynikającej z choroby nowotworowej jest dyskusyjna w przypadku glejaków nerwów wzrokowych w przebiegu NF-1 [22] i zawsze należy myśleć o udarze jako powikłaniu terapii.

Leczenie udarów w przebiegu chorób nowotworowych również jest problematyczne.

Dyskusyjne jest podawanie heparyny w początkach wystąpienia udaru [11], nie jest zalecane leczenie aspiryną i aktywatorem tkankowym plazminogenu. Jedynie stosunkowo pozytywnie niektórzy autorzy wypowiadają się na temat piracetamu i tlenowej komory hiperbarycznej [23, 24]. Tak więc pozostaje leczenie głównie objawowe, a być może w przyszłości mniej toksyczne leczenie chorób nowotworowych.

## Przypadek 1

Dziewczynka A.S urodzona 02.12.1995 roku, okres okołoporodowy nieznan (dziecko wychowywane w rodzinie zastępczej), skierowana do Poradni Neurologii i Leczenia Padaczki w listopadzie 2001 roku z powodu neurofibromatozy typu NF-1. W badaniu neurologicznym z odchyłen od normy stwierdzono: liczne plamki „cafe au-lait” na tułowiu i kończynach, niedowidzenie obuoczne znaczne ze zwężeniem orientacyjnym pola widzenia, objaw Romberga +++, chód chwiejny. Dziecko skierowano na badanie MR, które wykazało glejaka skrzyżowania nerwów wzrokowych.

Dziewczynka operowana na Oddziale Neurochirurgii CZD w lutym 2002 roku (niecałkowita resekcja guza, hist-pat: astrocytoma II°), po czym leczona od marca 2002 do grudnia 2002 roku chemioterapią (wg obowiązujących schematów dla glejaków: w terapii zasadniczej etopozyd, ifosfamid, adriamycyna, w terapii podtrzymującej: winkrystyna, cisplatyna, lomustyna), jak również radioterapią w dawce łącznej 54 GY w 30 frakcjach po 1,8 GY. Ostatnia dawka radioterapii, kończąca leczenie, została podana w grudniu 2002 roku, na 2 tygodnie przed wystąpieniem objawów udaru krwotocznego.

W styczniu 2003 roku dziewczynka hospitalizowana na Oddziale Hematologiczno-Onkologicznym z powodu nagłego niedowładu lewostronnego stopnia lekkiego (kg > kd). Wykonane w dniu przyjęcia badanie TK mózgu wykazywało w okolicach rogu skroniowego prawej komory bocznej niewielką ilość świeżej krwi. Z odchyłen od normy w badaniach laboratoryjnych

stwierdzono poziom płytek w surowicy krwi 44 G/l. Włączono leczenie decadronem, nootropilem, podano krew i masę płytkową. Kontrolne badanie TK mózgu po 4 dniach nie wykazało progresji zmian. Stan dziecka bez istotnych pogorszeń, kontakt dobry. Po 10 dniach od wystąpienia pierwszych objawów stan pacjenta uległ gwałtownemu pogorszeniu: dziecko przestało mówić, widzieć, kontakt był bardzo ograniczony – reagowało tylko na silne bodźce, niedowład lewostronny pogłębił się, dziecko przestało chodzić. Wykonane w tym samym dniu badanie MR wykazało zmiany o charakterze rozległego udaru niedokrwiennego w prawej półkuli mózgu z obrzękiem półkuli, dużym efektem masy, uciskiem układu komorowego nadnamiotowego, przemieszczeniem struktur pośrodkowych na stronę lewą i cechami wgłobienia pod sierp mózgu. Ponadto niewielką ilość krwi podpajęczynówkowo w szczelinie przyśrodkowej płata potylicznego i ciemieniowego prawej półkuli mózgu. Uwidocznił się również patologiczny twór (guz) o wymiarach 4x5,5 cm w rzucie skrzyżowania nerwów wzrokowych, uciśnięty i przemieszczony przez obszar udaru na stronę lewą. Poziom płytek krwi: 25 G/l. Dziewczynka otrzymała leczenie (mannitol, furosemid, decadron, nootropil). Stan dziecka nieznacznie poprawił się. Wykonane badanie angio-MR nie uwidoczniło tętnicy środkowej i przedniej mózgu prawej, słabo widoczne były tętnice środkowa i przednia lewa.

Stan dziecka w ciągu miesiąca ulegał poprawie, ale niedowład i afazja motoryczna oraz zaburzenia widzenia utrzymywały się nadal, chociaż kontakt z dzieckiem był lepszy: reagowało na słabe bodźce, uśmiechało się. Badanie MR wykonane po 3 tygodniach po pogorszeniu się stanu wykazało stan po rozległym udarze niedokrwiennym prawej półkuli mózgu w zakresie unaczynienia tętnicy środkowej mózgu prawej z widocznym ukrwotoczeniem wzdłuż zakrętów i w obrębie jąder podstawy, jak również wzrost guza i wycofywanie się obrzęku mózgu. Utrzymywano leczenie przeciwobrzękowe, podawano decadron, nootropil. Poziom płytek utrzymywał się poniżej normy: 35–50 G/l z okresami spadków i wzrostu pomimo podawania preparatów krwi. Po 2 miesiącach od wystąpienia pierwszego epizodu stan dziecka ponownie pogorszył się gwałtownie, w MR stwierdzono świeże krwawienie podpajęczynówkowe w prawej półkuli mózgu, wystąpiły drgawki połowiczne lewostronne i obrzęk mózgu. Włączono leczenie przeciwobrzękowe, luminal i NimotopS, jak również piracetam. Stan dziecka w ciągu następnych 3 miesięcy był zmienny: dziecko cały czas leżące, kontakt słaby, reagowało tylko na silne bodźce, utrzymywał się niedowład lewostronny dużego stopnia, pojawił się niedowład lekki prawostronny. Pomimo że w badaniu MR nie stwierdzono cech świeżego

krwawienia, zaobserwowano progresję guza. Drgawki wystąpiły kilka razy. W związku z tym włączono kwas walproinowy na stałe w ilości 600 mg/dobę. Pod koniec czwartego miesiąca od początku choroby stan dziecka nagle się pogorszył, wystąpiły zaburzenia oddechu i krążenia – dziewczynka zmarła.

## Przypadek 2

Chłopiec J.M urodzony 25.08.1999 roku, z C III P I (C I i II – poronienia samoistne), masą urodzeniową 3850 g, wskaźnikiem Apgar 10 i rozwojem prawidłowym. Od listopada 2001 roku leczony z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) chemioterapią wg obowiązujących schematów dla terapii zasadniczej (methotrexat, l-asparaginaza, inecristina, rubidomycyna, endoxan, 6-merkaptopuryna, hydrocortison). Po miesiącu leczenia u chłopca wystąpiły objawy niedowładu wiotkiego kończyn dolnych z brakiem odruchów i obniżoną siłą mięśniową, jak również nagły ból głowy i lewostronne drgawki. MR rdzenia kręgowego wykazał zmiany o charakterze podwyższonego sygnału w warstwie korowej wszystkich kręgow, co świadczyło o ostrym przebiegu białaczki (nacieki). MR mózgu ujawnił w prawym rogu potylicznym i płacie skroniowym prawym duży obszar hiperintensywny obejmujący korę i istotę białą, wysoki sygnał w obrazie zatoki poprzecznej po stronie prawej, świadczący o zwolnieniu przepływu przez zatokę (obraz zakrzepicy). Rozpoznano udar niedokrwienny mózgu i wdrożono leczenie piracetamem, decadronem, furosemidem. Kontrolne badanie MR mózgu w 2 tygodnie później wykazało ewolucję obszaru niedokrwiennego i wtórne ukrwotoczenie się obszaru udarowego. Stan chorego dość dobry, niewielki niedowład wiotki kończyn dolnych utrzymywał się. Po dwóch tygodniach od początku wystąpienia objawów udaru MR mózgu wykazał regresję zmian naczyniopochodnych i wycofywanie się zmian krwotocznych, jak również jamy malacyjne i zmiany bliznowate w prawym płacie skroniowym z poszerzeniem prawej komory bocznej. Po dwóch miesiącach od początku udaru dwukrotnie wystąpiły napady o charakterze częściowym złożonym z afazją motoryczną. Włączono decadron – 0,5 mg/kg cc/dobę, lamotryginę – 2 mg/kg c.c i piracetam. Stan dziecka poprawił się, po 3 miesiącach niewielki niedowład wiotki utrzymywał się tylko w prawej kończynie dolnej. Badanie MR mózgu po 5 miesiącach od wystąpienia udaru uwidoczniło jamy malacyjne poudarowe w istocie szarej zakrętów płata skroniowego z poszerzeniem rogu skroniowego komory bocznej prawej. Dziecko wielokrotnie hospitalizowane w latach 2002–2004 z powodu planowanej chemioterapii zasadniczej i podtrzymującej oraz radioterapii w ALL. Objawy neurologiczne całkowicie wycofały się po 1,5 roku od wystąpienia udaru. Uogól-

nione napady toniczno-kloniczne powtórzyły się po 2 latach od włączenia leczenia przeciwpadaczkowego. Zwiększono dawkę lamotryginy z dobrym skutkiem. Dziecko aktualnie bez objawów choroby, od 6 miesięcy bez chemioterapii i radioterapii, stan neurologiczny bez odchyień od normy. MR wykonany w lutym 2005 wykazał jamę malacyjną w prawym płacie skroniowym i ciemieniowym z brzezną strefą gliozy i bliznowacenia oraz nieprawidłowy sygnał z okolic zakrętu hipokampa, jak również stare zmiany niedokrwienne przykomorowo w istocie białej prawego płata ciemieniowego z poszerzeniem rogu skroniowego prawej komory bocznej (zmiany poudarowe stare w prawej półkuli).

### Przypadek 3

Chłopiec A.B urodzony 11.08.1991 roku z C I, P I, prawidłowy, o czasie, masa urodzeniowa 3650 g, wskaźnik Apgar 10. Rozwój do czasu wystąpienia choroby prawidłowy. Od 2003 roku leczony z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) chemioterapią i radioterapią zgodnie z obowiązującymi schematami. W 2004 roku po 3 dawkach cytozaru wystąpił niedowład lewostronny, trwający kilka godzin, z towarzyszącym lewostronnym porażeniem nerwów VII, IX i XII. W MR mózgu wykazano ogniska leukomalacji okołokomorowej i podkorowej (niedokrwiennej) w płacie czołowym i ciemieniowym obu półkul mózgu z przewagą strony prawej. Ponownie epizod taki wystąpił po 2 miesiącach – tym razem niedowładowi lewostronnemu towarzyszyło drżenie języka i osłabienie siły mięśniowej w kończynach dolnych (chory przestał chodzić). Objawy te utrzymywały się ok. 4 tygodnie. Badanie MR wykonane zaraz po wystąpieniu objawów wykazało rozległe obszary demielinizacji (leukomalacja niedokrwienna) okołokomorowo, podkorowo w płatach czołowych i ciemieniowych bez efektu masy, z większym zaawansowaniem zmian po stronie prawej i wyraźnie poszerzonym układem komorowym bez cech narastania ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego: demielinizacja wtórna w istocie białej mózgu. Angio-MR wykazał niewielkie ograniczenie przepływu przez tętnicę mózgu środkową i przednią prawą. Nie kontynu-

wano już terapii cytosarem, aktualnie chłopiec w stanie ogólnym dobrym, bez objawów neurologicznych. Stosowana jest podtrzymująca chemioterapia.

### Przypadek 4

Chłopiec M.S urodzony 20.09.1985 roku, z C I P I, masą urodzeniową 2900 g, wskaźnikiem Apgar 9. Rozwój dziecka do czasu wystąpienia choroby prawidłowy. Od 1999 roku leczony z powodu chłoniaka typu T-komórkowego schematem obowiązującym w chemioterapii chłoniaków (chemio- i radioterapią). Wstępne badanie TK śródpiersia na początku leczenia wykazało masę tkankowo-węzłową o wymiarze 12x12x17 cm, wypełniającą całe śródpiersie, o charakterze litym. Po 2 miesiącach stosowanego leczenia guz zmniejszył się do wymiaru 2x7x4 cm, a po 7 miesiącach do 6x2x2 cm. Ponieważ w trakcie leczenia zasadniczego w 2000 roku dziecko miało kontakt z ospą wietrzną, podano mu varitect (immunoglobulinę). Tuż po podaniu preparatu zaobserwowano splątanie, mowę bełkotliwą i porażenie ośrodkowe nerwu VII prawego. Wykonane w tym samym dniu badanie MR – bez zmian. Włączono leczenie decadronem, piracetamem i cavintonem. Objawy te po 2 dniach wycofały się, a następnie ponownie wystąpiły trzeciego dnia – takie jak poprzednio. Po 2 dniach ustąpiły, a po następnych trzech pojawił się niedowład prawostronny spastyczny stopnia umiarkowanego z porażeniem nerwu VII. Niedowład ustąpił całkowicie po 6 dniach, przez 3 dni pozostało lekkie drżenie zamiarowe prawej dłoni. Badanie MR po 3 dniach trwania niedowładu wykazało niewielkie zmiany w obrębie istoty białej okołokomorowej (malacja z obrzękiem?). Badanie angio-MR uwidocznilo nieco ograniczony przepływ kontrastu w lewej tętnicy szyjnej i w obu tętnicach szyjnych wewnętrznych, bez mikroatorów. Leczenie cavintonem, decadronem i piracetamem kontynuowano przez 3 tygodnie. Po ustąpieniu objawów neurologicznych dziecko pozostawało do 2002 roku na dalszej terapii podtrzymującej remisję. W chwili obecnej bez objawów neurologicznych, okresowo jest kontrolowane onkologicznie.

### Piśmiennictwo

- [1] Strater R., Becker S., van Ecklerdstain A. et al.: Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood—a 5 year follow-up study. *The Lancet*, 2002;360, 1540–1545.
- [2] Członkowska A., Ryglewicz D.: Epidemiologia udarów mózgu. *Terapia*, 1996;11, 9–16.
- [3] Kopyta I., Marszał E.: Koagulopatie oraz zaburzenia immunologiczne jako czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u dzieci. *Neurologia Dziec.*, 2004;26, 15–20.
- [4] Chung B., Wong V.: Pediatric stroke among Hong-Kong subjects. *Pediatrics*, 2004;114 (2), 206–212

- [5] Fullerton H.J., Chetkovich D.M., Wu Y.W. et al.: Deaths from stroke in US children 1979 to 1998. *Neurology*, 2002;59, 34–39.
- [6] Wolfe C.D.: The impact of stroke. *But. Med. Bull.*, 2002;56, 275–286.
- [7] Sobire G., Tabarki B., Saunders D.E. et al.: Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*, 2005;128, 477–489.
- [8] Ricci P.E., Burdette J.H., Elster A.D. et al.: A comparison of fast spin-echo, fluid attenuated inversion-recovery and diffusion-weight MR imaging in the first 10 days after cerebral infarction. *Am. J. Neuroradiol.*, 1999;20, 1535–1542.
- [9] Bowers D.C., Mc Neil D.E., Liw Y. et al.: Risk of stroke among >5 years survivors of childhood leucemia and brain tumors; a report from the childhood Cancer Survivor Study. 2005 ASCO Annual Meeting in Paediatric Oncology.
- [10] Takeshi K., Akitsungu M., Mesahito K. et al.: Moyamoya Syndrome after prophylactic cranial irradiation for acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Neurosurg.*, 2003;39, 264–269.
- [11] Santoro N., Giordano P., Del Vecchio G.C. et al.: Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2005;27, 153–157.
- [12] Singh R., Trabe J., Hayman J.A., Deveikis J.: Ophthalmic artery occlusion secondary to radiation-induced vasculopathy. *J. Neuro-Ophthalmology*, 2004;24 (3), 206–210.
- [13] Vucic S., Siao Tick Chong P., Dawson K.T. et al.: Thromboembolic complication of intravenous immunoglobulin treatment. *Eur. Neurol.*, 2004;52, 141–144.
- [14] Mohaupt M.G., Krueger T., Girardi V. et al.: Stroke after high-dose intravenous immunoglobulin. *Transfusion and Chemotherapy*, 2003;30, 186–188.
- [15] Leibundgut K., Hirt A., Zwicky C., Wuillanin W.A.: Cerebral sinovenous thrombosis during asparaginase treatment. *Hemostaseologie*, 2003;23 (3), 109–112.
- [16] Pihko H., Tymi T., Virkola K. et al.: Transient ischemic cerebral lesions during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr.*, 1993;123 (5), 718–724.
- [17] Kieslich M., Porto L., Lanfermann A. et al.: Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J. of Pediatric Hematology/Oncology*, 2003;25 (6), 484–487.
- [18] Gong H., Zolzer F., von Recklinghausen G. et al.: Arginine deiminase inhibits proliferation of human leukemia cells more potently than asparaginase by inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Leukemia*, 2000;14, 826–829.
- [19] Mahoney D.H., Shuster J.J., Nitsche R. et al.: Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 1998;16 (5), 1712–1722.
- [20] Sandoval C., Kutscher M., Jayabase S., Tenner M.: Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging findings. *Am. J. Neuroradiol.*, 2003;24 (9), 1887–1890.
- [21] Rollins N., Winck N., Bash R., Beath T.: Acute methotrexat neurotoxicity: findings of diffusion-weighted imaging and correlation with clinical outcome. *Am. J. of Neuroradiol.*, 2004;25, 1688–1695.
- [22] Gniatkowska-Nowakowska A., Szalecki M.: Problemy diagnostyczne i leczenie w nerwiakowłókniakowatości typ NF-1 i NF-2 – studium trzech przypadków. *Neurologia Dziecięca*, 2003;24, 45–49.
- [23] De Deyn P.P., de Renck, Debarde R. et al.: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke*, 1997;28, 2347–2352.
- [24] Nighoglossian N., Tronillas P., Adeline P., Salord F.: Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 1995;26, 1369–1372.

**Adres autora:**

Poradnia Neurologii i Leczenia Padaczki,  
Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego,  
25–734 Kielce, ul. Artwińskiego 3  
e-mail: ankagn@mp.pl