

Síndrome de sonolência após irradiação cranial em crianças com leucemia linfática aguda

PAULO EDUARDO R.S. NOVAES¹, BEATRIZ DE CAMARGO², MARIA PIZZA CUSATO³,
ALOIS BIANCHI⁴, OSWALDO PERES⁵

Unitermos: Síndrome de sonolência. Radioterapia cranial. Leucemia — Criança.

Key words: Somnolence syndrome. Skull-radiation. Leukemia — Child.

RESUMO — A síndrome de sonolência é uma alteração transitória do SNC que aparece cerca de quatro a seis semanas após o término da radioterapia e se caracteriza por leve sonolência a moderada letargia, associada algumas vezes a febre baixa. É complicação precoce da radioterapia cranial.

Foram analisadas 35 crianças que receberam irradiação profilática do sistema nervoso central por leucemia linfática aguda, associada ao uso do methotrexate intratecal, 14 recebendo 1.800 rad (12 x 150 rad) e 21 recebendo 2.400 rad (16 x 150 rad), atendidas no Departamento de Radioterapia e Serviço de Pediatria do Hospital A.C. Camargo.

Apresentaram síndrome de sonolência 47% dos pacientes que receberam 2.400 rad e 35% dos pacientes que receberam 1.800 rad. Os resultados são comparáveis em frequência e severidade aos descritos na literatura, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos analisados.

INTRODUÇÃO

O progresso alcançado nesta última década no tratamento da leucemia linfática aguda (LLA) na infância permite que atualmente cerca de 50-60% das crianças tratadas permaneçam livres da doença por pelo menos cinco anos.

Muitos foram os fatores que contribuíram para um melhor prognóstico, como a adição de uma terceira droga (daunomicina ou L-asparaginase) à terapia de indução com vincristina e prednisona^(1,10,17), a descoberta de novos agentes citostáticos^(3,4), a demonstração da efetividade da combinação da quimioterapia sequencial e cíclica intermitente durante a remissão^(11,9,17) e o uso da radioterapia na profilaxia do envolvimento leucêmico do sistema nervoso central (SNC)^(6,7).

A irradiação cranial associada ao methotrexate intratecal é efetiva na prevenção do desenvolvimento de leucemia no SNC, em crianças com LLA, e tem sido utilizada no tratamento, em regimes variáveis de dose^(2,6,12).

Em 1973, investigadores do St. Jude Children's Research Hospital reportaram que dose de 2.400 rad mostrava ser mais efetiva do que 1.200 rad⁽¹¹⁾; mais recentemente, o Children's Cancer Study Group demonstrou que 1.800 rad são tão efetivos quanto 2.400 rad na prevenção da leucemia no SNC⁽¹⁴⁾, experiência esta comprovada pelos estudos preliminares do GBTLI (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia na Infância).

Ocorre, porém, que a irradiação do SNC é cercada de efeitos colaterais precoces e tardios⁽¹⁵⁾, sendo relatados déficit no QI e distúrbios cognitivos de crianças irradiadas com 2.400 rad⁽¹³⁾.

Uma das complicações mais imediatas subsequentes à irradiação cranial é a síndrome de sonolência, primeiramente descrita por Druckman, em 1929, e que consiste de leve sonolência a moderada letargia, associada algumas vezes a febre baixa. Corresponde a uma alteração transitória do SNC e usualmente aparece cerca de 4 a 6 semanas após o término da radioterapia. A fisiopatologia é desco-

Trabalho realizado no Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP.

1. Titular do Departamento de Radioterapia do Hosp. A. C. Camargo.
2. Médico Adjunto do Serviço de Pediatria do Hosp. A. C. Camargo.
3. Ex-residente do Serviço de Pediatria do Hosp. A. C. Camargo.
4. Diretor do Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.
5. Diretor do Departamento de Radioterapia do Hosp. A. C. Camargo.

nhecida, mas anormalidades eletrencefalográficas e do líquido cefalorraquidiano são encontradas⁽³⁾. Os sintomas desaparecem em cerca de 3 a 4 semanas, espontaneamente, sem deixar seqüelas evidentes, mas a ocorrência da síndrome tem sido relacionada a complicações tardias para o SNC.

Trinta a 75% de todos os pacientes tratados com 2.400 rad ao crânio, com dose diária de 150-200 rad, podem exibir algum grau de sonolência^(5,8,16). Parker, em 1978, demonstrou que a incidência da síndrome foi menor quando a fração diária foi de 125 rad (40%), em comparação a 150 rad ou mais (75%)⁽¹⁶⁾, porém estudos posteriores falharam em demonstrar esta relação⁽¹²⁾.

No presente relato, são apresentados os dados referentes à incidência da síndrome de sonolência em crianças portadoras de LLA tratadas com radioterapia cranial profilática e methotrexate intratecal, com dois regimes de

TABELA 1
Síndrome de sonolência
Comparação com outros centros

	Rads	Hospital A. C. Camargo		C.C.S.G.	
		2.400	1.800	1.800	1.800
Graus		150 x 16	150 x 12	100 x 18	180 x 10
I — II (Moderado)		60% 6/10	40% 2/5	79% 15/19	69% 25/36
III — IV (Severo)		40% 4/10	60% 3/5	21% 4/19	31% 11/36

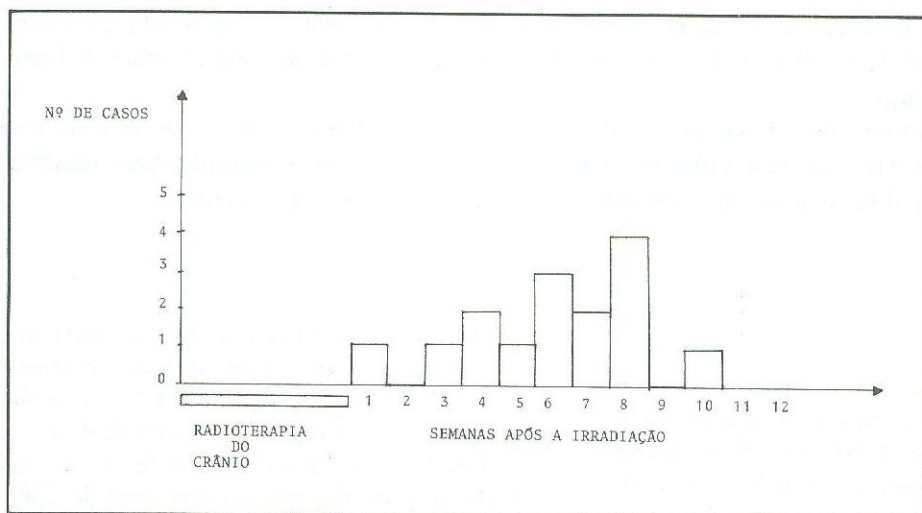


Gráfico 1
Tempo de aparecimento da síndrome de sonolência após irradiação profilática do SNC

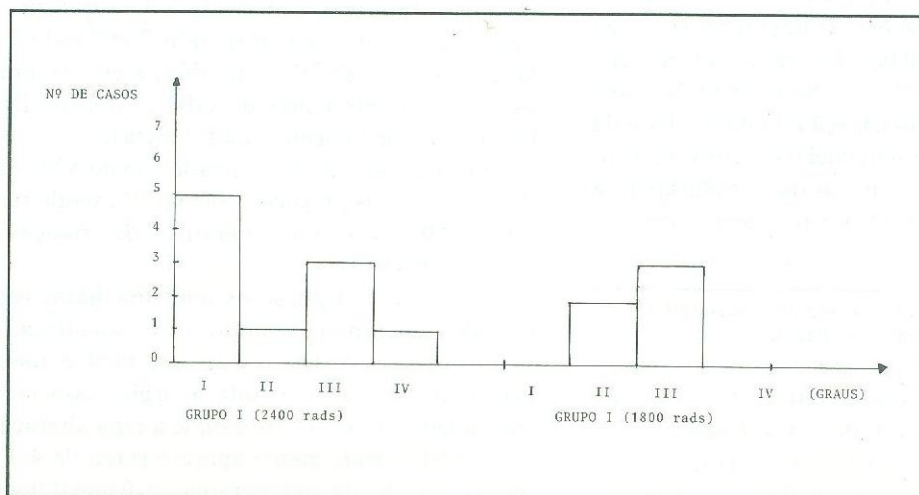


Gráfico 2
Síndrome de sonolência

TABELA 2
Síndrome de sonolência
Incidência nos diversos centros e frações

Hospital A.C. Camargo		St. Jude Children's Research Hospital	C.G.S.G.		St. Bartholomew's Hospital, London
2.400 rad	1.800 rad	2.400 rad	1.800 rad	1.800 rad	2.400 rad
150 x 16	150 x 12		100 x 18	180 x 10	120 x 20
47,6%	35,7%	60%	59%	55%	79%
10/21	5/14	29/49	19/32	36/66	22/28

doses, 1.800 e 2.400 rad, no Departamento de Radioterapia e Serviço de Pediatria do Hospital A. C. Camargo — Instituto Central — Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

PACIENTES E METODOS

Foram analisadas 35 crianças portadoras de leucemia linfática aguda tratadas no Serviço de Pediatria e Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo.

Catorze crianças receberam 1.800 rad, fracionados em 12 doses de 150 rad, e 21 crianças receberam 2.400 rad, fracionados em 16 doses de 150 rad.

O tratamento quimioterápico foi semelhante em todas as crianças, que receberam a mesma quantidade de methotrexate intratecal e foram atendidas pela mesma equipe de oncologistas pediatras e radioterapeutas.

A síndrome de sonolência foi caracterizada por sonolência, diminuição da atividade, febrícula, inapetência, na ausência de infecções virais ou bacterianas e/ou outros distúrbios orgânicos. Foram divididas em quatro graus, de acordo com a severidade: I — mínimo distúrbio com sonolência, atividade normal; II — diminuição da atividade normal, febrícula, adinamia; III — moderado, dormindo muito durante o dia, diminuição do apetite, baixo grau de febre. A maioria das atividades diminuídas; IV — severa, incapaz de qualquer atividade. Dormindo 18-20 horas por dia, febrícula. Apetite muito diminuído, só aceitando líquidos.

RESULTADOS

O tempo de aparecimento da síndrome de sonolência foi semelhante ao já descrito na literatura, sendo a maior parte entre 6-8 semanas do término da radioterapia (gráfico 1).

Dez das 21 crianças que receberam 2.400 rad e cinco das 14 que receberam 1.800 rad apresentaram algum grau de sonolência (47,6% e 35,7%, respectivamente).

Não foram analisadas recaídas no SNC.

DISCUSSÃO

Os dados relatados mostram a mesma frequência e severidade de síndrome nos dois grupos de pacientes, não se observando dependência da sua ocorrência com o fracionamento diário (tabela 1).

A maior parte dos pacientes desenvolveu graus de mínimo a moderado de sonolência, sendo raros os casos severos (gráfico 2).

Não observamos seqüelas tardias ao tratamento radioterápico, embora o período de *follow-up* seja ainda curto para informações definitivas.

Seguimento mais cuidadoso deve ser exigido de pacientes que apresentaram a síndrome de sonolência, em razão da maior possibilidade do desenvolvimento de seqüelas tardias para o lado do SNC⁽¹⁵⁾.

A incidência global da síndrome de sonolência nos nossos pacientes foi discreta; menor que o observado na literatura, necessitando número maior de pacientes para dados estatísticos (tabela 2).

SUMMARY

Somnolence syndrome is a transitory disturbance of CNS after radiation therapy characterized by mild somnolence to moderate letargy associated with low fever. It is an immediate complication following cranial irradiation.

Thirty-five children with acute lymphocytic leukemia attended at Radiotherapy Department and Pediatric Service of A. C. Camargo Hospital were reviewed to study the incidence of somnolence syndrome. Fourteen evaluable patients received 1,800 rad (12 x 150 rad) and twenty-one similar evaluable patients received 2,400 rad (16 x 150 rad). For both groups the same chemotherapy schedule including intratecal methotrexate was administered.

Clinically detectable somnolence appeared in 47.6% and 35.7% respectively. The results are the same of medical literature in frequency and severity and the difference observed in our groups was not statistically significant.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANNUAL REPORT St. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, 1981, p. 15.
2. AUR, RJA et al. Childhood acute leukemia: study VIII. *Cancer*, 42: 2.123, 1978.
3. BLEYER, WA et al. Epipodophyllotoxin therapy of childhood neoplasia: a comparative phase II analysis of VM-26 and VP-16. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 19: 373, 1978.
4. CARTER, SK. New drugs under clinical evaluation in the United States. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1: 15, 1978.
5. CHIEN, LT et al. Long-term neurological implications of somnolence syndrome in children with acute lymphocytic leukemia. *Ann. Neurol.* 8: 273, 1980.
6. DRITSCHILO, A et al. The role of irradiation in central nervous system treatment and prophylaxis for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 37: 2.729, 1976.
7. FREEMAN, AI et al. Intermediate dose methotrexate (IDM) in childhood acute lymphocytic leukemia. In: NETH, R et al. New York, Springer-Verlag, 1979, p. 115.
8. FREEMAN, JE; JOHNSTON, PGB; VOKE, JM. Somnolence after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Br. Med. J.* 4: 523, 1973.
9. GEE, TS et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults and children: differences in response with similar therapeutic regimens. *Cancer*, 37: 1.256, 1976.
10. HUMPHREY, GB & FILLER, J. Treatment of childhood leukemia in principles of cancer treatment. In: CARTER, SK et al. New York, Mc Graw Hill, 1982, p. 746. Chapter 84.
11. HUSTO, HD et al. Prevention of central nervous system leukemia by irradiation. *Cancer*, 32: 585, 1973.
12. LITTMAN, P et al. The somnolence syndrome in leukemic children following reduced daily dose fractions of cranial irradiation. *Lancet*, 2: 1.015, 1981.
14. NESBIT, ME et al. Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of 1,800 rad and 2,400 rad. *Lancet*, 1: 461, 1981.
15. NOVAES, PERS. Bases do tratamento radioterápico na infância. *J. Pediatr.* 52: 473, 1982.
16. PANKER, D et al. Outlook following "somnolence syndrome" after prophylactic cranial irradiation. *Br. Med. J.* 1: 544, 1978.
17. SALLAN, SE et al. Clinical and cytogenetic aspects of remission induction of childhood acute lymphoblastic leukemia: addition of an anthracycline to vincristine and prednisone. *Med. Pediatr. Oncol.* 3: 281, 1977.

O que acontece quando você disca (011) 270-1233, de segunda a sexta-feira, das 8 às 18 horas.

Na hora que você liga, uma voluntária da **Rede Feminina de Combate ao Câncer** atende e pede o número da informação que você escolheu (de 1 a 60, lembre-se).

A resposta à sua consulta é uma gravação que dura até 2 1/2 minutos e que, no final, desliga o seu telefone, automaticamente.

- | | | |
|---|--|---|
| 01 — O que é câncer? | 21 — Os efeitos do fumo em não-fumantes e os direitos que estes têm. | 42 — O que é "Teste Papanicolau", que toda mulher deve fazer uma vez por ano? |
| 02 — Palavras do capelão de um hospital. | 22 — O fumo e os problemas dentários. | 43 — Câncer da vagina e doenças venéreas. |
| 03 — Câncer no adulto. | 23 — O perigo do fumo na gravidez. | 44 — Câncer da mama no homem. |
| 04 — Câncer no cérebro. | 24 — Diálogo sobre fumar e ter saúde. | 45 — Câncer da próstata. |
| 05 — Câncer da boca. | 25 — Câncer e álcool. | 46 — Câncer do pênis e doenças venéreas. |
| 06 — Câncer da garganta. | 26 — Tumores dos olhos. | 47 — Quimioterapia. |
| 07 — Câncer da tireóide. | 27 — Leucemia na criança. | 48 — Métodos não aprovados para o tratamento do câncer. |
| 08 — Câncer da tireóide após tratamento radioativo de cabeça e pescoço. | 28 — Linfomas da criança. | 49 — Perguntas que o povo faz sobre o câncer — I. |
| 09 — Câncer da laringe. | 29 — Tumor do rim da criança. | 50 — Perguntas que o povo faz sobre o câncer — II. |
| 10 — Reabilitação da fala após o câncer da laringe. | 30 — Neuroblastoma da criança. | 51 — Câncer do baço. |
| 11 — Câncer do esôfago. | 31 — Aumento do baço na criança. | 52 — Mieloma. |
| 12 — Câncer do estômago. | 32 — Doença de Hodgkin. | 53 — Leucemia do adulto. |
| 13 — Câncer do fígado. | 33 — Câncer dos ossos e na coluna vertebral. | 54 — Novos tratamentos. |
| 14 — Câncer do pâncreas. | 34 — Câncer da pele. | 55 — Imunologia. |
| 15 — Câncer do rim. | 35 — Melanoma maligno (verrugas, pintas, etc.). | 56 — AIDS. |
| 16 — Câncer da bexiga. | 36 — Linfomas e melanomas múltiplos. | 57 — Câncer do sistema nervoso. |
| 17 — Descoberta precoce do câncer no intestino. | 37 — Câncer da mama. | 58 — Infecção na criança com câncer. |
| 18 — Câncer no intestino e no ânus. | 38 — Câncer do seio — Aprenda a examinar os seios. | 59 — Raios laser e câncer. |
| 19 — Que é câncer do pulmão? | 39 — Mamografia. | 60 — Tomografia computadorizada. |
| 20 — Sintomas e tratamento do câncer no pulmão. | 40 — Câncer do ovário. | |
| | 41 — Câncer do útero. | |