

Dysimunitní kraniální neuropatie u pacienta s Burkittovým lymfomem infiltrujícím caudu equinu

MUDr. Martin Pail^{1,2}, MUDr. Ivica Husárová¹, MUDr. Marta Pažourková³, MUDr. Eduard Minks¹

¹1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

³Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Burkittův lymfom je vysoce agresivní B-buněčná hematologická malignita, patřící mezi non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Primární leptomeningeální lymfom je vzácným syndromem, kdy dochází k lymfomatózní meningeální infiltraci bez nálezu systémového lymfomu či lymfomu parenchymu CNS. Významnou charakteristikou této neoplazie je výskyt maligních buněk pouze v mozkomíšním moku, mozkomíšních obalech a kolem nich, dále může postihnout periferní i kraniální nervy nebo spinální kořeny. Kraniální či spinální polyneuropatický syndrom je nejčastější klinickou manifestací této malignity. Tumorózní buňky nenapadají vlastní parenchym CNS, avšak sekundární postižení parenchymu metastatickým procesem není vyloučeno.

Klíčová slova: Burkittův lymfom, primární leptomeningeální lymfom, polyneuropatický syndrom, mozkomíšní mok, kraniální neuropatie.

Cranial neuropathy in a patient with Burkitt lymphoma infiltrating the cauda equina

Burkitt lymphoma is a high grade B-cell hemathologic malignity and a subtype of Non-Hodgkin lymphoma. Primary leptomeningeal lymphoma is a rare syndrome, characterized by lymphomatous meningeal infiltration with no evidence of either systemic lymphoma or parenchymal central nervous system lymphoma. Malignant cells are found in the cerebrospinal fluid, within and around the meninges only, with no invasion of parenchymal tissue. The infiltration affects also peripheral and cranial nerves or spinal roots. Polyneuropathic syndrome is a common clinical manifestation of the disease. Nevertheless, the secondary metastatic invasion of the parenchymal central nervous system is possible.

Key words: Burkitt's lymphoma, primary leptomeningeal lymphoma, polyneuropathy syndrome, cerebrospinal fluid, cranial neuropathy.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 109–111

Seznam zkratk

AIDIP – akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

BL – Burkittův lymfom

CIDP – chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie

CNS – centrální nervová soustava

EMG – elektromyografie

MR – magnetická rezonance

NHL – non-Hodgkinské lymfomy

PSA – prostatický specifický antigen

ELFO – elektroforéza

PET – pozitronová emisní tomografie

PLL – primární leptomeningeální lymfom

SCINTI – scintigrafie

Burkittův lymfom (BL) je vysoce agresivní B-buněčná hematologická malignita charakterizovaná translokací a deregulací c-myc genu na chromozomu 8. Zahrnuje méně než 1 % z non-Hodgkinských lymfomů u dospělých pacientů, u dětí je jeho podíl až 30%. Toto onemocnění se vyskytuje především na africkém kontinentě, incidence v Evropě je pouze 2,2 případy na mili-

on obyvatel (Blum et al., 2004; Sant et al., 2010). Zatímco v Africe se vyskytuje endemická forma BL s postižením zejména kostí obličeje a čelisti s postupnou generalizací, v Evropě a USA je popisována tzv. sporadická forma s masivní infiltrací břišních orgánů (manifestuje se nejčastěji enteroragií, obšpací a ascitem, někdy imituje akutní apendicitidu). Obě formy se postupně generalizují do extranodálních oblastí – zvláště do kostní dřeni a centrálního nervového systému (především mening), jenž je postižen až v 15%. Třetím typem (BL) je pak varianta provázející imunodeficienci (Blum et al., 2004).

Imunofenotyp buněk Burkittova lymfomu: buňky obsahují na svém povrchu antigeny (CD19, CD20, CD22, CD79a), též CD10, HLA-DR, a CD43, postrádají pak antigeny CD5, bcl-2 a CD23 (Billaud et al., 2004).

Diagnóza onemocnění je založena na imunohistochemickém, cytogenetickém a molekulárně genetickém vyšetření tkáně.

Nejčastější klinická manifestace NHL postihujícího nervový systém zahrnuje jednak příznaky z přímé infiltrace či komprese periferních a cen-

trálních struktur nervového systému (primární či sekundární lymfom). Zvláštním typem postižení kraniálních nervů a míšních kořenů může být lymfomatózní neuropatie (neurolymfomatóza) – maligní infiltrace těchto struktur, která bývá popisována právě u NHL a zřídka se vyskytuje u HL. K postižení nervového systému však může dojít i v rámci tzv. paraneoplastického syndromu, či na dysimunitním podkladě (např. produkci IgM protilátek antiMAG, imunitně zprostředkované AIDP či CIDP) (Levitt et al., 1980; Kelly et Karcher, 2005; Ambler, 2010).

Kazuistika

Pacient (muž, 77 let) byl akutně přijat koncem srpna 2010 na naši kliniku pro diplopii. Rozvoj potíží pacient udával od čtyři dny před přijetím na kliniku a předcházelo jim opakované zvracení a bolesti hlavy trvajících přibližně tři dny. Objektivně neurologicky při přijetí bylo patrné vícečetné parciální postižení hlavových nervů (léze n. III a n. IV oboustranně, n. VI vlevo, n. VII vpravo, n. XII vlevo a taktilní hypestezie v distribuci I. a II. větvě n. V vpravo) a areflexie na dolních končetinách (v jednotlivých myotomech bez parézy a stranové asymetrie). Anamnesticky

byl pacient léčen pro arteriální hypertenzi a roky trvající diabetes mellitus (perorální antidiabetika v medikaci), onkologicky dispenzarizován pro karcinom prostaty, t. č. v remisi (jedenkrát operován s radioterapií, v pravidelné péči urologa, v medikaci antiandrogen Flucinom).

Při příjmu bylo akutně provedeno CT mozku s kontrastní látkou, posléze byla doplněna i magnetická rezonance mozku. Obě vyšetření vyloučila strukturální patologii (včetně mozkových obalů). Akutně provedená lumbální punkce prokázala hraniční nález mononukleární oligocytózy (6 buněk/ μ l – střední lymfocyty, lymfoidní buňky, klidové i lehce aktivované monocyty; celková bílkovina, glukóza a chloridy byly v normě). V danou chvíli vzhledem k vyloučení strukturální léze a klinickému nálezu bylo v diferenciální diagnóze nejprve pomýšleno na syndrom Guillain-Barré, a to na jeho nejčastější formu v našich zemích – akutní dysimunitní demyelinizační polyradikuloneuritidu (AIDP), event. na jeho další vzácnou variantu, a to na Millerův Fisherův syndrom (Moran et al., 2001; Minks a Bareš, 2007; Lo YI, 2007; Susuki et al., 2009). AIDP může v určitém procentu probíhat descendentně (rozvoj paréz kranikaudálně), celková bílkovina může být v počátku onemocnění negativní (Minks a Bareš, 2007). Pro Millerův Fisherův syndrom svědčilo postižení okohybných nervů a areflexie na dolních končetinách, nebyla však přítomna ataxie. Diabetes mellitus areflexii na dolních končetinách ovšem dobře vysvětloval a postižení dalších hlavových nervů pro toto onemocnění také nesvědčilo.

V následujících dnech byla provedena klinická elektromyografie (EMG). EMG nález odpovídal chronické difuzní motoricko-senzitivní, převážně axonální polyneuropatii. EMG nález byl v souladu s obrazem polyneuropatie při diabetu mellitu a vyšetření nám tedy diagnózu dále neupřesnilo. Kompletní analýza likvoru, která již byla k dispozici, prokázala neporušenou hematolikorovou bariéru bez syntézy oligoklonálních pásov v likvoru zároveň s aktivací imunitního systému (obraz „mirror pattern“ 4 identické slabé pásy v likvoru i séru), v cytologii byla popsána aktivace lymfocytární řady.

Z výše uvedených důvodů a z diagnostických rozpaků (neuroinfekce versus AIDP) bylo rozhodnuto nejprve o terapii event. neuroinfekce – nasazen byl Lendacin a kortikoterapie (celkem 7 dnů). Po obdržení negativních výsledků borelií i neurovirů v séru a likvoru a tedy vyloučení neuroinfektu byla terapie vysazena. EMG s odstupem týdne bylo beze změny. V kontrolním likvoru po týdnu byl pokles počtu buněk (3 mononukleáry/ μ l, nadále byla přítomna normální hladina bílkoviny a cytologie byla v normě). Protilátky proti gangliosidům

GQ1b (vysoká senzitivita a specifita u Millerova Fisherova syndromu) vyšly negativní (Ho et al., 1999; Hughes et al., 1999; Arányi et al., 2011).

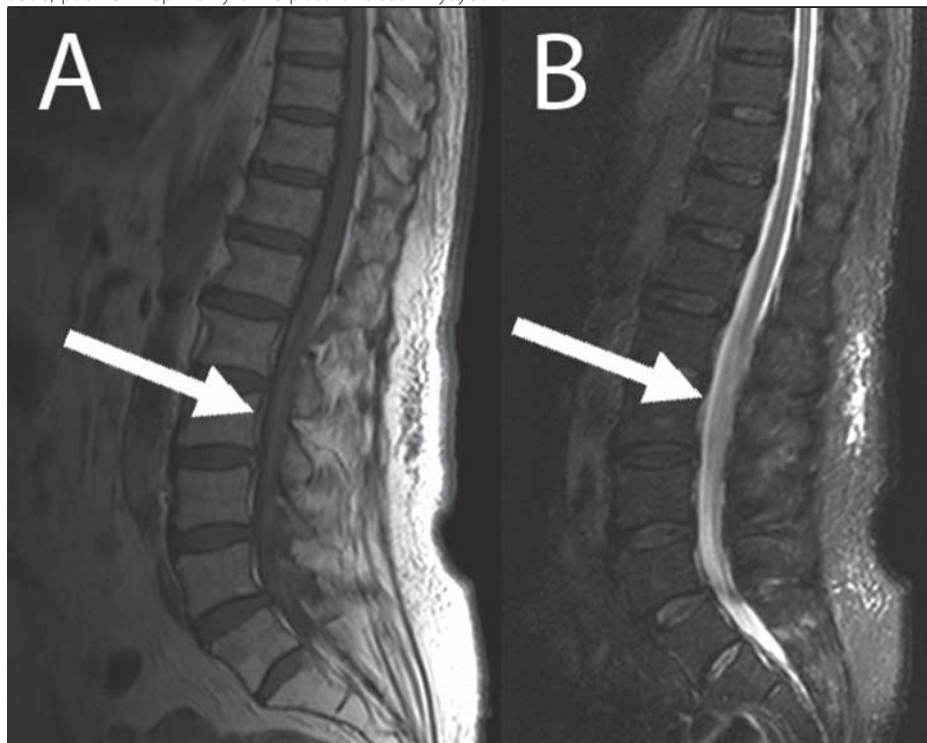
Klinický stav pacienta v průběhu 7 dnů významně progreduje (zhoršení paréz v distribuci kraniálních nervů a rozšíření areflexie na horní končetiny), intermitentně se za hospitalizace objevuje vomitus a nauzea. V diferenciální diagnostice tedy zbývalo AIDP a také vzhledem k opakující se symptomatologii, která do AIDP nepatří (vomitus a nauzea), paraneoplastický syndrom. Jak již bylo uvedeno, anamnesticky byl pacient dispenzarizován pro karcinom prostaty a indikován byl tedy paraneoplastický screening (tumorózní marker PSA v normě, ELFO bílkoviny v séru v normě, urologické vyšetření, sonografie břicha a pánve, gastrofibroskopie a CT břicha bez nálezu patologie, celotělový PET a SCINTI skeletu v normě). Příčina eventuálního paraneoplastického syndromu nebyla tedy objevena.

Po 7 dnech hospitalizace na naší klinice byl (po progresi) patrný rozvoj těžké ptózy bilaterálně, na levém oku totální oftalmoplegie (na pravém inkompletní s ušetřením zornicových reflexů oboustranně), těžké periferní léze nervus facialis bilaterálně, bulbární syndrom – pokles měkkého patra s nevybavným zvracivým reflexem, paréza musculus masseter vlevo, povšechná výrazná hypo až areflexie. Vzhledem k výrazné progresi neurologického deficitu a přetrvávajícímu podezření na dysimunitní polyneuropatii (AIDP, zdroj event. para-

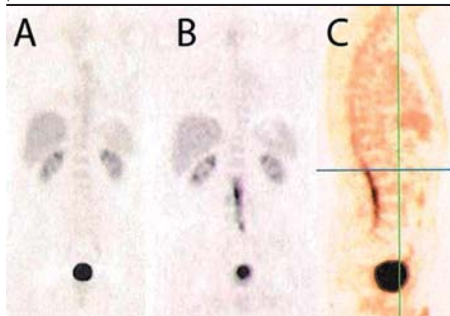
neoplastického syndromu neobjeven) byl pacient indikován k provedení plazmaferézy (Cortese et al., 2011). V září 2010 byla provedena série 5 plazmaferéz, bez komplikací. Subjektivně pacient pocítoval zlepšení především na pravém oku – regresi diplopie a ptózy již po 3. plazmaferéze, k další progresi neurologického deficitu již nedocházelo, naopak objektivně došlo k postupnému zlepšování stavu. Pacient byl dále přeložen na rehabilitační kliniku k následné péči, kde probíhala intenzivní rehabilitace včetně elektrostimulace obličejového svalstva, s postupnou úpravou oftalmoplegie ad integrum a prakticky úplnou úpravou mimiky, přetrvávala lehká léze n. facialis vpravo. Pacient byl posléze propuštěn do ambulantní péče.

Od začátku roku 2011 se však u pacienta objevily nové neurologické potíže, postupně progredující periferní paraparéza dolních končetin. Na naši kliniku byl pacient přijat koncem února 2011. Klinicky byla přítomna reziduální periferní léze n. facialis vpravo s lagofthalmem, taktilní hypestezie v distr. I. a II. větvě n. trigeminus vpravo a nově na dolních končetinách lehká až středně těžká periferní paraparéza akcentovaná vlevo, hypestezie v punčochovité distribuci, dysestezie akrálně vpravo. Ambulantně bylo provedeno kontrolní EMG s progresí postižení proti nálezu z října 2010, toho času byla přítomná progresse polyneuropatie, která měla tentokrát charakter subakutní. Ve srovnání s předchozím vyšetřením byly v kondukčních studiích jak známky těžké

Obrázek 1. MR vyšetření páteře - první snímek (A) T1 s kontrastní látkou, druhý (B) inverzní T2 vážená sekvence s potlačením tuku. Od oblasti míšního konu patrně zneostření a naléhání kořenů kaudy na sebe, patrné i nepříliš výrazné postkontrastní vysycování



Obrázek 2. Celotělový PET – první snímek (A) z 09/2010 – fyziologický nálezn, druhý a třetí (B, C) z 03/2011 – výrazně zvýšená metabolická aktivita páteřního kanálu v oblasti L1-L5



Snímky jsou použity se souhlasem příslušných klinik (Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně; PET pracoviště Masarykův onkologický ústav, Brno)

axonopatie, tak jasné známky demyelinizace (výrazně snížené rychlosti vedení a prodloužené distální motorické latence). V jehlové elektromyografii byla patrná masivní spontánní aktivita a chronické reinervační změny. Akutně byla provedena lumbální punkce, v likvoru byl patrný obraz serózního zánětu (celková bílkovina 1,7 g/l, mononukleáry 250/μl, polynukleáry 3/μl, glukóza 1,5 mmol/l, laktát 7,7 mmol/l). Dle následného cytologického vyšetření se však jednalo o tumorózní buňky s lymfocytární pleiocytózou. Za hospitalizace bylo zahájeno opětovné onkologické došetření k vyloučení možných zdrojů maligních buněk. Provedeno CT vyšetření plic a břicha s MR mozku bez nálezu strukturální patologie. Při vyšetření MR páteře se však objevilo nepřilíživé výrazné postkontrastní vysycování v oblasti caudy equiny (obrázek 1). Tato patologie se potvrdila i na kontrolní PET, dle které byla výrazně zvýšená metabolická aktivita páteřního kanálu v oblasti L1-L5 (obrázek 2). Z důvodu doplnění flowcytometrie se provedla další lumbální punkce, s průkazem CD markerů odpovídajících Burkittově lymfomu. Pacient byl posléze přeložen na hematologickou kliniku k následné terapii.

Diskuze

Primární leptomeningeální lymfom (PLL) je vzácný syndrom, jenž je charakterizován lymfomatózní meningeální infiltrací bez nálezu systémového lymfomu či lymfomu parenchymu CNS (Cappellari et al., 2011). PLL je vzácný subtyp primárních lymfomů CNS z celkového počtu přibližně v 7%. Významnou charakteristikou této neoplazie je výskyt maligních buněk pouze v mozkomíšních obalech a kolem nich, tumorózní buňky nenapadají vlastní parenchym CNS. Sekundární postižení parenchymu metastatickým procesem však není vyloučeno.

Kraniální či spinální polyneuropatický syndrom je nejčastější klinickou manifestací tohoto typu lymfomu. Diagnostika je velmi obtížná, vyšetření likvoru pomocí cytologie a flowcytometrie je mnohdy jedinou možností (Lachance et al., 1991; Carlson et al., 2003). Častými charakteristickými znaky PLL jsou zvýšený intrakraniální tlak, diplopie, nauzea a opakované zvracení, které (mimo symptom zvýšeného intrakraniálního tlaku) byly přítomny i u pacienta v naší kazuistice (Carlson et al., 2003). Jak bylo popsáno i v našem případě na zobrazovacích metodách, zejména MR vyšetření může být PLL prokázán pomocí ztlustění periferních nervů či míšních kořenů zvýrazněně po podání gadolinia, v našem případě caudy equiny. PLL je diagnostikován per exclusionem, po vyloučení systémového lymfomu v jiné lokalizaci pomocí zobrazovacích metod a laboratorních vyšetření, bez anamnézy transplantace v minulosti či imunosupresivní terapie a nálezem lymfoproliferace v likvoru či z biopsie (Lachance et al., 1991). Prognóza onemocnění je velmi vážná s mediánem přežití kolem 8 měsíců, k terapii se nejčastěji užívá metotrexát (aplikace i intratékálně) (Lachance et al., 1991).

Zpětně lze diagnózu u našeho pacienta hodnotit v počátku jako paraneoplastický syndrom s akutním poškozením kraniálních nervů, s regresí po plazmaferéze. Při další progresi onemocnění došlo k lymfomatózní neuropatii s infiltrací caudy equiny a likvorových cest. Zde již byla diagnóza díky cytologii v likvoru snadná. Při zpětné úvaze, zda měl být diagnostický a terapeutický postup veden jinak, můžeme spekulovat o možném přínosu vyšetření onkoneurálních protilátek a antiMAG protilátek v rámci prvotního onkoscreeningu, které v našem případě nebylo provedeno. Ovšem v případě pozitivnosti tohoto vyšetření by se jednalo o nespecifický nálezn (opakovaná zobrazovací vyšetření byla v úvodu onemocnění negativní), a proto terapeutický postup (včetně imunosupresivní terapie) by nebyl jiný.

Závěrem lze do klinické praxe doporučit – při setkání s rychle progredující polyneuropatií či polyradikuloneuritidou (ať už v jakékoliv distribuci) spojenou s opakovanou nauzeou, vomitem a intrakraniální hypertenzí – myslet také na vzácný primární leptomeningeální lymfom. Klíčové je cytologické a flowcytometrické vyšetření likvoru, které je potřeba při negativitě opakovat. Přínos v diagnostice může mít i magnetická rezonance mozku a páteřního kanálu.

Autoři děkují MUDr. Alexandře Minksově za korekturu textu.

Literatura

1. Billaud M, Rousset F, Calender A, Cordier M, Aubry JP, Laisse V, Lenoir GM. Low expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 and LFA-3 adhesion molecules is a common trait in Burkitt's lymphoma associated with and not associated with Epstein-Barr virus. *Blood* 1990; 75(9): 1827.
2. Ambler Z. Lymfomatózní neuropatie (neurolymfomatóza) – kazuistika. *Cesk Slov neurol N* 2010; 73/106(6): 725–727.
3. Arányi Z, Kovács T, Sipos I, Bereczki D. Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol* 2011 Jun 1. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03445.x. [Epub ahead of print].
4. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104(10): 3009.
5. Cappellari M, Benedetti F, Fiaschi A, Benedetti MD. Multiple radiculopathy as the presenting manifestation of primary spinal leptomeningeal B cell lymphoma detected by flow cytometry of cerebrospinal fluid. *Neurol Sci*. 2011 DOI 10.1007/s10072-011-0613-5.
6. Carlson CL, Hartman R, Ly JQ, Beall DP. Primary leptomeningeal lymphoma of the lumbar spine. *Clin Imaging* 2003; 27: 389–393.
7. Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, Jaecle KA, Witzig TE, CY Li and JB Posner. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology* 1991; 41(1): 95–100.
8. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; 76(3): 294–300.
9. Ho TW, Willison HJ, Nachamkin I, Li CY, Veitch J, Ung H, Wang GR, Liu RC, Cornblath DR, Asbury AK, Griffin JW, McKhann GM. Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 168–173.
10. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999 Dec; 100(1–2): 74–97. Review.
11. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve*. 2005; 31(3): 301–313.
12. Levitt LJ, Dawson DM, Rosenthal DS, Moloney WC. CNS involvement in the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1980; 45(3): 545.
13. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve*. 2007; 36(5): 615–627.
14. Minks E, Bareš M. Elektromyografická diagnostika u akutní zánětlivé demyelinizační polyradikuloneuritidy. Retrospektivní hodnocení a srovnání s mezinárodními diagnostickými kritérii. *Neurol. praxi* 2007; 1: 43–48.
15. Moran AP, Prendergast MM. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides: contribution of gastrointestinal infections to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001; 16(3): 241–256.
16. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F. HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724.
17. Susuki K, Koga M, Hirata K, Isogai E, Yuki N. A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol* 2009; 256(11): 1899–1905.

Článek přijat redakcí: 19. 8. 2011

Článek přijat k publikaci: 19. 9. 2011

MUDr. Martin Pail

1. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
m.pail@seznam.cz

