

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE HEMOBLASTÓZ

MUDr. David Doležil, Ph.D.

Neurologická klinika FNŠP Ostrava

Hemoblastóza je maligní onemocnění hematopoetických kmenových buněk. Neurologické komplikace hemoblastóz jsou způsobeny infiltrací nádorovými buňkami nejčastěji v oblasti leptomeningeální a epidurální, infekčními komplikacemi při oslabení imunity v rámci základního onemocnění a nebo jeho léčby, trombofilními stavy nebo sklonem k hemoragiím. Dalším typem komplikací jsou paraneoplastické projevy a neurologické komplikacemi onkologické terapie hemoblastóz.

Klíčová slova: hemoblastózy, leptomeningeální postižení, trombofilní stavy, neuroinfekce, iatrogenní postižení.

1. Úvod

Rozdělení hemoblastóz vychází z postižení výchozí řady a podle toho rozeznáváme myelózu (granulocytární řada), lymfadenózu (lymfatická řada), retikulózu (retikulocytární řada), plazmocytózu (plazmocyty), trombocytární a megakaryocytová leukóza (trombocyty) a erytrocytózu (erytrocyty). Podle přítomnosti blastů v periferní krvi rozeznáváme leukemickou formu hemoblastózy (blasty jsou přítomny v periferní krvi a mohou také infiltrovat jiné tkáně) a nebo aleukemickou formu (periferní krevní obraz vcelku normální nebo leukopenický). Společnými znaky hemoblastóz jsou krevní sraženiny (žluté u myelózy, bělavě-šedé u lymfadenózy a retikulózy, červené u polycytémie vera), splenomegalie (zejména u chronických forem, zvětšení mízních uzlin (infiltrace nádorovými buňkami, změny kostní dřevě (utlačení původní tkáně) a hepatomegalie. Hemoblastózy se klasifikují podle zralosti leukemických buněk na akutní leukemie s velmi nezralými buňkami (blasty) s rychlým průběhem onemocnění a chronické myeloproliferativní choroby se zralejšími nádorovými buňkami a s relativně pomalým průběhem onemocnění. Podle buněčných typů rozlišujeme leukemie (akutní i chronické) lymfatické a myeloidní.

1. 1. Akutní leukemie

U akutní leukemie dochází k nádorové transformaci hematopoetických kmenových buněk a protože chybí zralé leukocyty, je organismus náchylný k infekcím. Normální hematopoéza je suprimovaná, vznikají anémie i hemoragie. Klinický průběh má náhlý a bouřlivý začátek s generalizovanou lymfadenopatií, splenomegalií, hepatomegalií – častěji u akutní lymfoblastické leukemie (ALL), dále je přítomna anémie, febrilie, infekční komplikace, hemoragická diatéza s bolestmi kostí (z expanze kostní dřevě) a symptomy postižení CNS. Laboratorně nacházíme anémii, u leukemických forem blasty v periferní krvi (i více než 100 000/μl) a trombocytopenii. Méně často se

vyskytuje pancytopenie (úbytek ve všech řadách) a to u aleukemických forem. ALL tvoří 80 % dětských leukemií a má vrchol kolem 4. roku života. V 5–10 % případů je přítomen tzv. Philadelphský chromozom (translokace dlouhého raménka chromozomu 22 na chromozom 9). Prognóza je relativně dobrá, asi 90 % pacientů dosáhne remise onemocnění, celkového vyléčení pak 60 % nemocných. Dospělí a děti s translokacemi (Philadelphia) mají prognózu horší. Akutní myeloidní leukemie (AML) je nejčastější u dospělých ve středním věku. Vzniká transformací společné kmenové buňky, která je pluripotentní, proto existuje též forma myelomonocytární. Prognóza je špatná, jen 10–15 % má 5leté přežití.

1. 2. Chronické myeloproliferativní choroby

Do této kategorie řadíme chronickou myeloidní leukemii (CML), chronickou lymfatickou leukemii (CLL), polycytémia vera, myeloidní metaplasie s myelofibrózou a esenciální trombocytémie (vzácné a méně významné).

CML přichází u dospělých ve středním a mladším věku. Kostní dřevě je difúzně infiltrována blasty, makroskopicky má žlutou barvu, tzv. „pyoidní dřevě“. Philadelphský chromozom nacházíme u 90 % pacientů. U CML není blokáda vyzrávání bílých krvinek, které jsou přítomny v periferní krvi. Začátek onemocnění je pomalý, iniciální symptomy necharakteristické. Někdy je prvním příznakem až bolest břicha ze splenomegalie. Laboratorně je leukocytóza s počty nad 100 000, v periferní krvi nacházíme blasty – převážně metamyelocyty (dříve označováno jako hiatus leukemicus). Průběh je pomalý, bez léčby by pacienti přežili 2–3 roky, pak obvykle proces akceleroje a rozvíjí se tzv. „blastická krize“.

CLL (chronická lymfatická leukemie) má nejpozvolnější průběh a postihuje spíše starší osoby. Dlouho bývá asymptomatická s necharakteristickými příznaky – únava, úbytek na váze, anorexie, později anémie, hepatosplenomegalie a zvětšení uzlin. V krvi je přítomen

obraz lymfocytózy. Průběh a prognóza je variabilní, většinou však dobrá.

Polycytémia vera je způsobena proliferací erytroidní, granulocytární a megakaryocytární řady, které se derivují ze společné kmenové buňky. V případě polycytémie vera erytroidní prekursorové výrazně dominují. Hladina erythropoetinu je výrazně snížena, je zvýšená viskozita krve a celkového krevního objemu. Játra jsou zvětšená, často s okrsky krvetvorby. Slezina je mírně zvětšená a výrazně překrvená. Vzhledem k extrémní viskozitě se v periferním oběhu objevuje nápadná stáza, trombózy a infarkty, zvláště ve slezině a ledvinách. Někdy najdeme krvácení do jiných orgánů (mozek, gastrointestinální trakt). Krvetvorná dřevě je nápadně buněčná, tmavě červená. Histologicky najdeme ve dřevě velké množství normoblastů, také však megakaryocytů a prekursorů granulocytů. Výskyt je typický ve středním věku, pacienti jsou pletorici, cyanotici, mají hypertenzi, sklon k trombózám a krvácením, někdy je přítomen intenzivní pruritus. V krevním obraze nacházíme 6–10 milionu erytrocytů na mikrolitr, hematokrit okolo 60 %, leukocytózu a trombocytémii. U některých pacientů může dojít k dřevěné myelofibróze, přestěhování krvetvorby do sleziny a následné těžké anémii. Ojediněle může být pozorován přechod v akutní myeloidní leukemii.

Leukemie z vlasatých buněk je méně častá forma chronické B-leukemie. Nádorové buňky v krevním nátěru nebo ve fázovém kontrastu mají jemné vlasovité výběžky, odtud název. Vyskytuje se u starších mužů, typická je infiltrace kostní dřevě a sleziny. Hepatomegalie a postižení lymfatických uzlin jsou méně časté. Průběh je vleklý a je komplikován infekcemi. U myeloidní metaplasie s myelofibrózou nacházíme nádorové elementy (kmenové buňky) ve slezině (myeloidní metaplasie), kostní dřevě je nápadně buněčně chudá a fibrózní (myelofibróza). Někdy se vyskytne jako finální stav polycytémie vera a CML. Příčina fibrózy dřevě není jasná, snad ji způsobuje stimulace fibroblastů růstovými faktory z nádorových

megakaryocytů. V morfologickém obraze dominuje nápadná splenomegalie, histologicky je ve slezině mohutná trilineární hematopoéza, která může být rovněž v mírně zvětšených játrech, někdy i v lymfatických uzlinách. Kostní dřeň je nápadně fibrotická.

2. Leptomeningeální metastázy

Asi 30 % pacientů s leukemiemi má nález difúzní infiltrace leptomening, kořenů spinálních a hlavových nervů. Incidence je vyšší u akutních než chronických leukemií a vyšší u lymfocytárních než myelocytárních leukemií, rovněž je vyšší u dětí než u dospělých nemocných. Výzkum Price a Johnsona ukázal, že hemoblastózy postihující CNS jsou primárně piální onemocnění. První evidence leukemie je ve stěnách piálních vén s přítomností a nebo bez přítomnosti maligních buněk v likvoru (CSF). Leukemické infiltráty prorůstají do perivaskulárních prostor k pia-gliální membráně. V závislosti na rozsahu meningeálního postižení, přichází přestoupení pia-gliální membrány s různým stupněm infiltrace mozku kolekcí leukemických buněk. Hemoragie rozličné velikosti je častou komplikací a může být letální. Mozek a nebo dura mater může být vzácně infiltrovaná solidní, zeleně zbarvenou masou myelogenních leukemických buněk (chloroma). Klinický obraz a likvorové nálezy nejsou odlišné od jiných leptomeningeálních postižení. Leptomeningeálními metastázami trpí 4–15 % pacientů se solidními tumory, 7–15 % pacientů s lymfomy, 5–15 % pacientů s leukemií a 1–2 % pacientů s primárním mozkovými tumory. Nejčastěji se objevující příznaky onemocnění jsou bolesti hlavy, nauzea, vomitus, změny psychických funkcí, hemiparézy, epileptické záchvaty, dvojité vidění (častěji paréza n. abducens než n. oculomotorius), ztráta vizu, ztráta sluchu, neuralgie trigeminu a/nebo jeho motorická dysfunkce. Postižení míchy a míšních kořenů zahrnuje dle četnosti v sestupném pořadí slabost končetin (častěji dolních než horních končetin), dysestezie a hypestezie končetin, bolestivost (šije, páteře, radikulární), obtíže s močením a se stolicí. S progresí postižení leptomeningeálního prostoru se může klinický obraz velmi rychle měnit, prakticky ze dne na den mohou přibývat další neurologické symptomy, které svědčí o závažnosti onemocnění. Při podezření na leptomeningeální metastatické postižení z klinického vyšetření by měla následovat baterie paraklinických vyšetření, zahrnující metody biochemické, cytologické, imunologické a zobrazovací:

- cytologické vyšetření CSF alespoň ze dvou následných lumbálních punkcí, eventuálně dle možností vyšetření ventrikulárního nebo cisternálního CSF

- základní vyšetření CSF ve Fuschs-Rosenthalově komůrce a základní biochemické vyšetření mozkomíšního moku
- speciální vyšetření CSF, zahrnující biochemické stanovení tumorových markerů (antigenů spojených s nádorem, enzymů) a imunologické vyšetření (vyšetření průtokovým cytometrem, vyšetření funkce hematolizované bariéry a stanovení výskytu oligoklonálních protilátek v CSF)
- vyšetření mozku pomocí výpočetní tomografie (CT) s kontrastní látkou nebo vyšetření magnetickou rezonancí s kontrastní látkou (MRI) k vyloučení solidních metastáz centrální nervové soustavy (CNS), k prohlédnutí subarachnoidálních prostor a vyloučení nebo potvrzení hydrocefalu
- CT myelografie nebo MRI páteře u pacientů s míšní symptomatikou k průkazu nádorového (metastatického) postižení míchy nebo u pacientů s průkazem bloku průtoku mozkomíšního moku v páteři
- diagnostikování uzávěru likvorových cest na všech úrovních pomocí radioizotopových vyšetřovacích metod
- dle vývoje zdravotního stavu pak opakování kterékoliv z výše uvedených vyšetřovacích metod k ověření odpovědi organismu na terapii, což se týká zejména provedení lumbálních punkcí k vyšetření CSF a radioizotopových vyšetření likvorových cest
- z etických důvodů v prognosticky nepříznivých fázích onemocnění naopak další vyšetřovací postupy omezit nebo vynechat a zajistit vhodnou symptomatickou terapii nemocného.

Základním vyšetřením pro stanovení diagnózy metastatického postižení mening je vyšetření CSF a cytologický průkaz maligních elementů. Odběr CSF provádíme cestou lumbální punkce s důrazem na rychlé zpracování CSF, aby nedošlo k autolýze buněk a tím ke zkreslení cytologického obrazu. Základní stanovení počtu elementů ve Fuschs-Rosenthalově komůrce nám může ukázat normální počet buněk, ale nevylučuje jejich patologickou buněčnou skladbu, maximálně zde rozlišíme buňky s nesegmentovanými jádry, polynukleary. Vyskytnou-li se ve Fuschs-Rosenthalově komůrce při vyšetření buňky výstelky likvorových cest (zejména ependymové), mohou úspěšně imitovat maligní buňky. Dobré odlišení nádorových elementů přítomných v likvoru nám zajistí kvalitní cytologický preparát, který principiálně můžeme vyrobit metodou izolace buněčných elementů přes membránové filtry, cytosedimentacími a cytocentrifugačními metodami (1).

Každá z těchto metod skýtá své výhody i nevýhody, mezi které patří vyšší nebo nižší možný záchyt nádorových elementů a lýza bu-

něk. Běžně jsou využívány metody cytocentrifugační a cytosedimentační. Odlišení maligních elementů v CSF je někdy velice obtížné i při zhotovení kvalitního cytologického preparátu, zejména odlišení od hyperaktivovaných elementů. Téměř nemožné je určení etiologické, kde ovšem může sehrát úlohu imunocytochemická diagnostika pomocí monoklonálních protilátek, protože maligní elementy v likvoru mění svoji morfolonii díky výrazně hypoonkotickému prostředí. Proto je stanoveno několik kritérií malignity nádorových elementů v CSF: polymorfie buněk a jader, četná a aktivovaná jádérka, obří buňky, vícejaderné elementy, značný objem jader proti objemu cytoplazmy, zvýšené tinkční vlastnosti, časté míozy, atypicky se dělicí elementy, bazofilie cytoplazmy, tvorba syncytií, polychromazie. V cytologických preparátech nacházíme známky aktivace elementů monocytární řady, fagocytóza nádorových buněk, výjimečně můžeme pozorovat aktivaci lymfocytární řady (pozor za záměnu s neuroinfekcí), méně často je patrný vzestup počtu granulocytů, spíše neutrofilů než eosinofilů. Tento cytologický obraz může být výrazně změněný po intratekální aplikaci cytostatik a proto není možno se dále k němu zásadněji vyjadřovat.

Záchyt maligních buněk není jen problémem vlastní cytologie, ale rovněž provedení odběru likvoru a správného i včasného zpracování v laboratoři. Dle různých autorů a prací vychází najevo, že první vyšetření likvoru je negativní stran záchytu maligních elementů v 50–60 % případů a druhý odběr a cytologie může přinést negativní výsledek ještě stále ve 25 % vyšetřených vzorků. Dle Wasserstroma jsou přibližně 4 % pacientů, kteří mají pozitivní cytologii pouze při odběru likvoru z některé z komor nebo z velké cisterny. Záleží tedy na výšce odběru likvoru v závislosti na stupni a rozsahu metastatického postižení (na konvexitě, na bazi míšni) společně s fyziologií cirkulace likvoru a eventuálně s obstrukcí likvorových cest v různé úrovni.

V klasickém obraze Fusch-Rosenthalovy komůrky můžeme nalézt zcela normální obraz počtu buněk, protože ne vždy dochází k pleocytóze maligních elementů a reaktivní změny, zejména aktivace monocytů je diskretní a lehké zmnožení lymfocytární populace nás spíše vede k názoru, že se jedná o počínající neuroinfekci. Vyhodnocení dalších standardních likvorových markerů nám většinou nepřináší užitek, protože jsou značně nespecifické. Pravidelně nalézáme vyšší hladinu celkové bílkoviny a zvýšený likvorový tlak. Nicméně v běžné klinické praxi je stále základní biochemické vyšetření a vyšetření kvantitativní cytologie likvoru jediné možné a dostupné a často se dle tohoto nálezu odvíjí diagnostický postup. Použití specifických monoklonálních protilá-

tek v imunocyto logické diagnostice nám teoreticky vytváří možnost etiologického určení nádorových elementů, praktického širokého využití tato metodika však nemá, zejména pro svoji finanční náročnost a ojedinělý výskyt leptomeningeálních metastáz z neznámého primárního tumoru. O nádorové etiologii nás může dobře informovat vyšetření tumorových markerů, které zahrnují beta-glukuronidázu (BG), karcinoembryonální antigen (CEA), beta-2-mikroglobulin (B_2M), glukózo-fosfát izomerázu (GPI), laktát dehydrogenázu (LDH), alfa-1-fetoprotein (AF) a lidský choriogonadotropin (HCG). Všechny tyto nádorové markery vykazují poměrně dobrou senzitivitu a většínou i specifitu (1). Pro likvorovou diagnostiku hemoblastóz je však nejdůležitější vyšetření orozomukoidu (alfa-1-kyselý glykoprotein), jehož normální koncentrace v CSF je 1, 5–4, 5 mg/l. Je velmi pravděpodobné, že hematolickvorová bariéra propouští tento protein do CSF selektivně dle jeho biologického významu a ne dle funkčního stavu BBB. Intratekální syntéza orozomukoidu nebyla v CSF zatím doložena.

K imunologickým vyšetřením CSF patří vyšetření výskytu oligoklonálních protilátek, které se mohou v některých případech objevit, protože může dojít ke stimulaci lymfocytární řady, B lymfocytů. Tyto buňky jsou pak zodpovědné za produkci oligoklonálních protilátek. Další vyšetřovací možnost identifikace maligních buněk z CSF přináší průtoková cytometrie. Tato metoda je založena na možnosti analýzy vlastností buněk při rychlém průchodu malým otvorem. Mohou být měřeny fyzikální vlastnosti, jako je velikost, objem, index lomu a viskozita či biochemické vlastnosti, jako je obsah DNA a RNA, proteinů, enzymů. Průtokový cytometr nám tedy může pomoci v hledání maligních buněk, které jsou např. nerozlišitelné při běžné cytologii. Podmínkou pro zdárné použití této techniky je dostatečné zastoupení hledaných maligních elementů v CSF, tedy nádorová pleocytóza. V laboratorní praxi existuje ještě dokonalejší skupina třídících buněk tzv. FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorter), které jsou přesnější při vlastní analýze buněk a v současné době se používají zejména pro analýzu populací lymfatických buněk.

CT a MRI vyšetření patří mezi nejdůležitější, nejrychleji proveditelné a málo zatěžující vyšetření (CT mozku s kontrastní látkou aplikovanou intravenózně, CT myelografie a MRI s gadoliniem). Je třeba zdůraznit, že výsledek vyšetření CT nebo MRI slouží jako pomocné kritérium při stanovování diagnózy leptomeningeálních metastáz, protože nálezy zobrazovacími technikami mohou být sice charakteristické, ale vždy jsou nespecifické a ve velkém procentu případů nenacházíme v obraze CT (až v 50%) a MRI (až v 30%) žádné změny

Tabulka 1. Klasifikace mezenchymových nádorů retikuloendotelového systému a krevních buněk

Výchozí řada	Forma nádoru (= blastom)	Forma procesu (= blastóza)
granulocytární řada	myelosarkom (kostní dřev)	myelóza (AML nebo CML)
lymfatická řada	lymfosarkom (= maligní lymfom, uzliny, žaludek, tenké střevo)	lymfadenóza (ALL nebo CLL)
retikulocytární řada	retotelosarkom	retikulóza
plazmocyty	myelom (= plazmocytom, kosti, kůže, sliznice)	plazmocytoza
trombocyty	megakaryocytární sarkom	trombocytární leukóza, megakaryocytární leukóza
erytrocyty	erytrom	erytróza

a nebo mohou být přítomny rozličné nálezy. Porto (4) ve své práci ukazuje MRI a CT nálezy u 22 dětí a adolescentů s neurologickými komplikacemi a manifestacemi leukemie a nebo její léčby. Z 22 pacientů mělo 9 pacientů 2 a více různých CNS abnormalit. Patnáct pacientů mělo před a nebo během léčby abnormality v zobrazovacích metodách. Jednalo se o trombózu sinu, kortikální venózní trombózu, mozkovou hemoragii, leptomeningeální infiltraci, zánětlivé postižení mening, leukemickou infiltraci báze lebni. Po terapii bylo nalezeno u dalších sedmi pacientů s těmito abnormalitami v zobrazovacích metodách – sekundární mozkový tumor, tumor báze lebni, mikroangiopatie, leukoencefalopatie, transientní abnormality bílé hmoty, spinální intradurální hematom, chronický subdurální hematom, poradiační nekróza, leptomeningeální infiltraci a leukemickou infiltraci obratlového těla.

3. Hematologické komplikace

Poruchy koagulace a krevního toku jsou častými komplikacemi leukemií, zejména akutních leukemií. Disseminované intravaskulární koagulace (DIC) se vyskytuje nejvíce v rámci promyelocytární akutní leukemie, protože zde dochází k sekreci prokoagulačních faktorů, které jsou spouštěči celého procesu DIC, souběžná trombocytopenie pak může být dalším nezávislým faktorem podporujícím vznik krvácení. Recentní práce ukazují až 30% mortalitu z důvodů DIC (2). Klinický obraz DIC je často paradoxní, protože pacient může prodělat nejprve ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP) následovanou mozkovou hemoragií. Průkaz DIC je založen na nálezu zvýšeného protrombinového času, sníženém fibrinogenu, zvýšených D-dimerech (degradační produkty fibrinogenu). Terapie je založena na podávání nízkomolekulárního heparinu, chemoterapii základního onemocnění a případně leukoferézy.

Leukemické buňky jsou hůře deformovatelné a mohou adherovat ke stěně cévní, což má za následek leukostázu a hyperviskózní syndrom. Nejvyšší incidenci této poruchy najdeme u AML, CML a monocytické leukemie. Mozek a plíce jsou nejvíce postiženy. Pacienti trpí často bolestí hlavy, závratěmi, poruchami vizu

a letargií. Tento stav může progredovat a mohou se objevit fokální neurologické symptomy a záchvaty. Pokud se současně vyskytuje DIC, roste riziko krvácení. Trombózy venózních sinů jsou rovněž časté neurologické projevy hemoblastóz. Existuje řada protrombotických faktorů přítomných u leukemií. Např. L-asparagináza je považována za jeden z nejčastěji se podílejících faktorů na trombóze. Nejčastější klinickou manifestací trombózy je bolest hlavy, epileptické záchvaty a fokální neurologický deficit. Terapie je založena na podávání heparinu a snížení intrakraniálního tlaku.

4. Vaskulitidy

Vznikají jako paraneoplastický syndrom, lékově indukované a nebo při diagnóze leukemie z vlasatých buněk, kdy periferní vaskulitida je přítomna u jedné čtvrtiny pacientů s touto diagnózou. Typickým neurologickým projevem je mononeuritis multiplex, která začíná jako neuropatická bolest spojená se senzomotorickým deficitem eventuálně může být postižení hlavových nervů. Centrální vaskulitida se projevuje CMP, encefalopatií a záchvaty. Paydas (3) referuje o výsledcích 28 pacientů s vaskulitidou doprovázející leukemií. V 11 případech byla diagnostikována paraneoplastická vaskulitida, a v 17 případech byla zhodnocena jako léky indukovaná vaskulitida. Paraneoplastická vaskulitida byla diagnostikována u třech pacientů s CML v blastické fázi, u pěti pacientů v AML a třikrát u pacientů s myeloblastickým syndromem.

5. Iatrogenní postižení

Intravenózní a intratekální podávání metotrexátu (MTX) potencované kraniální iradiací dává vznik leukoencefalopatii a nebo myelopatii. Neurotoxita je závislá na dávce a způsobu aplikace. Neurologické komplikace se mohou objevit několik dnů a nebo týdnů po poslední aplikaci MTX a několik měsíců po ukončení radioterapie. Komplikace přichází častěji, pokud jsou v terapii využity všechny tři modalit terapie (radioterapie, intratekální a intravenózní aplikace MTX).

Akutní encefalopatie při terapii MTX se objevuje při vysoké intravenózní dávce nebo intratekální aplikaci. Klinicky je přítomna symptomatika syndromu nitrolební hypertenze a kvalitativně

nebo kvantitativní porucha vědomí. Mohou se objevit epileptické záchvaty a jiné nespecifické neurologické příznaky. Subakutní encefalopatie v souvislosti s terapií MTX má často iktovitý průběh a multifokální deficity s kvantitativní, ale i kvalitativní (delirantní stav) poruchou vědomí. Obvykle vzniká po druhé až třetí intravenózní aplikaci a trvá 2–3 dny. Nález na zobrazovacích metodách a CSF nález bývá minimální, ale na EEG mohou být hrubé abnormality. Pozdní encefalopatie po terapii MTX je provázána změnou osobnosti, deteriorací kognitivních funkcí až demencí. Nejtěžší průběh je s rozvojem těžké demence, apraxie, kvadruparézy ústící do komatu a smrti. Organický psychosyndrom a ložiskové neurologické příznaky jsou většinou ireverzibilní. CT a MRI mozku demonstrují fokální hypodenzity, kalcifikace a atrofii. MRI změny mohou předcházet kliniku (6).

Intratekální aplikace MTX může vyvolat reaktivní akutní meningitidu. Vznik je rychlý, během několika hodin. Myelopatie vzniká na podkladě buď akutní nebo pozdní míšní nekrózy. Je popisováno poškození hlavových nervů a míšních kořenů.

Poradiační poškození mozku je další možností iatrogenního poškození CNS. Podle času vzniku od ozáření jej můžeme rozdělit na akutní, subakutní a pozdní. Akutní vznikají v prvních dnech po ozáření. Mezi příznaky patří nauzea, zvracení, bolest hlavy, teploty, progresivnější ložiskové symptomatiky, porucha vědomí až

konusové projevy. Předpokládá se edém mozku a porucha hematoencefalické bariéry. Subakutní poškození vzniká po dvou týdnech až několika měsících po ozáření. Příznaky jsou obdobné jako u akutního poškození, ale někdy může imitovat progresi tumoru nebo syndrom nitrolební hypertenze. Na MRI a CT je edém, kontrastní ohraničení v místě původní nebo i jiné oblasti. Jako podtyp tohoto poškození je syndrom radiční somnolence, který se vyskytuje po profylaktickém ozáření celého mozku, zejména u leukemií. Pozdní poradiační poškození vzniká několik měsíců až několik let po ozáření, klinicky se projevuje kognitivní dysfunkcí až progresivní demencí. Na MRI je nález atrofie a difúzní změny bílé hmoty. Při fokální nekróze vznikají ložiskové, většinou zhoršující se příznaky. V MRI obrazy mozku bývají kontrastně ohraničené léze s okolním edémem (6).

Imunokomprimovaní pacienti mají velké riziko vzniku řady zánětlivých onemocnění

CNS, mezi nejzávažnější patří mykotické encefalitidy, herpetické encefalitidy a progresivní multifokální leukoencefalopatie. Mykotická infekce, zejména aspergilová může způsobovat embolické CMP a abscesy lokalizované v kortiko-subkortikální junkci.

Herpes zoster s typickou symptomatikou postihuje až 34 % všech pacientů s leukemiemi (5). Může být také spojen s CMP a vaskulitidou, častěji v ipsilaterálním karotickém povodí po trigeminální distribuci herpes-zoster.

6. Závěr

Neurologické komplikace hemoblastóz jsou častým nálezem onemocnění a nebo léčby. V některých případech může být rozpoznání a správná diagnóza obtížná. Nejčastějšími komplikacemi je leptomeningeální metastatické poškození, DIC a trombóza splavů, nebo nejrozumnější komplikace způsobené terapií hemoblastóz.

Literatura

1. Doležil D. Metastatické poškození páteřního sloupce, míchy a míšních obalů. *Neurol pro Praxi* 2003; 5: 236–241.
2. Kwaan HC, Wang J, Boggio LN. Abnormalities in hemostasis in acute promyelocytic leukemia. *Hematol Oncol* 2002; 20: 33–41.
3. Paydas S, Zorludemir S, Sahin B. Vasculitis and leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 40: 105–112.
4. Porto L, Kieschlich M, Schwabe D, Zanella FE, Lanfermann H. Central nervous system imaging in childhood leukemia. *Eur J Cancer* 2004; 40(14): 2082–90.
5. Poulsen A, Schmiegelow K, Yssing M. Varicella zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 231–238.
6. Zapletalová O. Neurologické komplikace protinádorové léčby. *Neurol pro Praxi* 2003; 5: 249–252.