

Primární lymfom mozku

MUDr. Aleš Kopal¹, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, MUDr. Zoltán Kerekes², MUDr. Milan Mrklavský³

¹Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

²Patologie Litomyšl

³Radiodiagnostické oddělení, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

Primární CNS lymfom tvoří 1–2 % všech primárních mozkových tumorů. Na rozdíl od lymfomů, které vznikají v nodální lymfatické tkáni, primární CNS lymfomy postihují mozkovou tkáň. Jsou typem non-Hodgkinského lymfomu. Podstatně častěji se objevují u imunokompromitovaných nemocných (zejména HIV pozitivních) než u imunokompetentních jedinců. Primární CNS lymfom zpravidla dobře odpovídá na imunosupresi a radioterapii. Po intenzivní imunosupresivní kúře (včetně kortikosteroidů) se nádor na kontrolním zobrazovacím vyšetření již nemusí prokázat. Někdy se také z toho důvodu můžeme setkat s označením „mizějící tumor“. Ke stanovení diagnózy je nutné histologické vyšetření z mozkové biopsie, které prokáže lymfoidní nádorové buňky. Pokud se neshoduje výsledek biopsie s výsledkem zobrazovacího vyšetření, vznikají problémy, které vedou ke komplikovanému průběhu tohoto závažného onemocnění. Na našem pracovišti jsme léčili nemocnou s takto komplikovaným průběhem.

Klíčová slova: primární CNS lymfom, non-Hodgkinský lymfom, MR mozku, biopsie mozku, kortikoterapie, radioterapie, chemoterapie.

Primary brain lymphoma

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) makes 1–2 % of all primary cerebral tumors. In contrast to lymphomas arising from nodal lymphatic tissues, PCNSL affect cerebral tissue. These tumors belong to a variety of non-Hodgkin lymphomas. Their occurrence is especially in immunocompromised patients. PCNSL is in principle good curable with chemotherapy and radiotherapy. The tumor sometimes does not show on follow-up imaging examination after intensive immunosuppressive therapy. Therefore, this tumor is also marked as a vanishing tumor. The diagnosis of PCNSL is verified by the immunohistochemical examinations which certify lymphoid tumor cells. If there are doubts between histological and imaging examination, problems will appear. These problems complicate the course of this disease. We treated a patient with this complicated course of disease in our clinic.

Key words: primary central nervous system lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, corticotherapy, brain biopsy, chemotherapy, radiotherapy.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 129–132

Seznam zkratk

cGy – centigray

CNS – centrální nervový systém

EEG – elektroencefalografie

MR – magnetická rezonance

rtg – rentgen

UZ – ultrazvuk

Úvod

Primární CNS lymfom se typicky projevuje fokálními neurologickými příznaky a neuropsychiatrickou symptomatikou. Pokud je přítomen charakteristický nálezní při MR vyšetření mozku, avšak biopsie vyšetření nepotvrdí diagnózu, následuje sledování vývoje příznaků, dokud nedojde k ověření diagnózy. Takovým příkladem je následující kazuistika pacientky, u které byl potvrzen primární CNS lymfom. Prezentační této kazuistiky chceme přispět k nalezení rychlejší a přímočaré cesty ke korektně stanovené diagnóze, a tím ke včasnému zahájení účinné terapie.

Kazuistika

Pacientka, 62 let, bez významné osobní anamnézy, byla přijata na neurologické oddělení

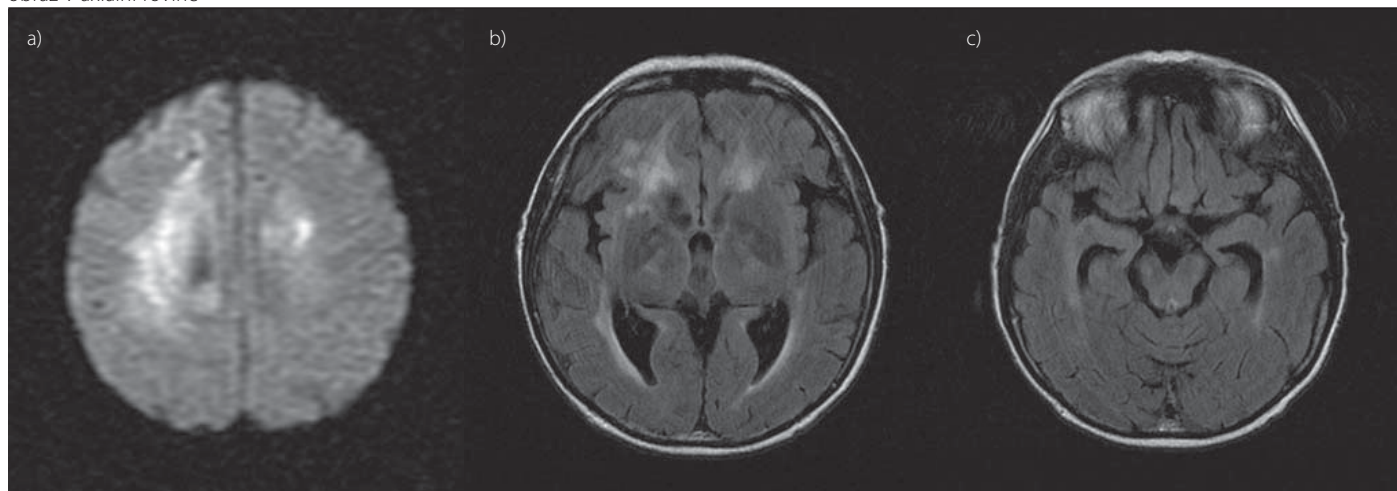
pro měsíc progredující kognitivní obtíže a horšení chůze. V neurologickém nálezu byla přítomna lehká centrální spastická levostranná hemiparéza s lehkým organickým psychosyndromem. Základní laboratorní krevní testy byly v normě. Dle MR vyšetření mozku byl popsán expanzivní proces v obou hemisférách s větším rozsahem vpravo, kde zasahoval kaudálně až do horního mezencefala. Po aplikaci kontrastní látky se zvýšila intenzita signálu u ložisek periventriculárně vpravo a ložiska v oblasti caput nuclei caudati a u ložisek v oblasti bazálních ganglií vpravo a v oblasti crus cerebri vpravo bylo patrné malé prokrvácení. Nález byl hodnocen neuroradiologem jako obraz svědčící na prvním místě pro primární lymfom CNS (obrázek 1). Z toho důvodu bylo provedeno základní vyšetření mozkomíšního moku, kde byla přítomna hyperproteinorachie (0,65 g/l), cytologický obraz byl v mezích normy. V rámci onkologického screeningu bylo dále doplněno rtg vyšetření plic a UZ vyšetření břicha, která byla bez patologického nálezu. Gynekologické vyšetření také neprokázalo patologické změny. V terapii jsme podávali kortikoidy intravenózně (podávány dlouhodobě

celkem 5 měsíců, zpočátku Solumedrol 500 mg denně intravenózně 14 dní, poté Dexamed 10 mg denně intravenózně 30 dní a následně Dexamethason 3 g denně perorálně). Vzhledem k nálezu na MR mozku a normálnímu cytologickému nálezu v likvoru jsme indikovali biopsii z patologických ložisek, která byla provedena na neurochirurgické klinice. Dle histologického nálezu byly popsány splyňvací drobné lakunární infarkty. Vzhledem k dosavadním nálezům jsme doporučili sledování pacientky s kontrolou MR mozku. Neurologický stav se po dobu 1 měsíce nezměnil a dle kontrolního MR vyšetření mozku došlo k regresi hemoragických ložisek vpravo paraventriculárně a ke zmenšení hyperintenzní zóny v okolí (obrázek 2). Neuroradiologem bylo v širší diferenciální diagnostice vysloveno podezření na demyelinizační onemocnění. V průběhu dalších 3 měsíců se u pacientky objevila oboustranná extrapyramidová symptomatika parkinsonského typu a akcentoval se organický psychosyndrom s močovou inkontinencí. Bylo provedeno kontrolní likvorologické vyšetření, včetně vyšetření na oligoklonální pásy. Dle kontrolního základního likvorologického vyšetření

Obrázek 1. MR mozku: a) T1 vážený obraz v axiální rovině po podání kontrastní látky intravenózně. Expandující ložisko s lézí hematoencefalické bariéry zvyšující intenzitu signálu po podání kontrastní látky supratentoriálně vpravo v těsné blízkosti frontálního rohu pravé postranní komory. b) T1 vážený obraz v koronární rovině po podání kontrastní látky intravenózně. Dvojice expandujících ložisek s lézí hematoencefalické bariéry nehomogenně zvyšující intenzitu signálu po podání kontrastní látky supratentoriálně vpravo v těsné blízkosti frontálního rohu pravé postranní komory. c) T2 vážený obraz v axiální rovině. Mapovité neexpandující T2w hyperintenzní změny asymetricky postihující výrazně více pravou hemisféru, s expanzivním chováním. Postiženy jsou i hluboké struktury hemisféry. V těsné blízkosti frontálního rohu pravé postranní komory expandující ložisko s nízkým signálem



Obrázek 2. MR mozku s regresí ložiskového nálezu: a) DWI, T2 vážený obraz v axiální rovině; b) FLAIR, T2 vážený obraz v axiální rovině; c) FLAIR, T2 vážený obraz v axiální rovině



byl opět normální cytologický a biochemický obraz. Oligoklonální pásy nebyly prokázány. Doplnili jsme EEG vyšetření, kde byl nález difúzně abnormního zpomalení a hyporeaktivity pozadí s ložiskovým zdůrazněním nad pravým zadním kvadrantem. Při pobytu bylo provedeno neuropsychologické vyšetření, které svědčilo pro kognitivní deficit středního stupně s bradypsychizmem a depresivním syndromem. Stav pacientky se nadále horšil, a to zejména ve smyslu progresu psychosyndromu s apatií a naprostou pasivitou s nutností výživy žaluděčnickou sondou. Dle dalšího MR vyšetření mozku byla patrna progresse nálezu s postižením obou hemisfér včetně hlubokých struktur a mezencefala. Byla přítomna infiltrace pravého rostra kalózního tělesa. Ependymální oblasti nebyly zasaženy. Neuroradiologem byl nález hodnocen jako obraz nadále suspektní zejména z primárního CNS lymfomu (obrázek 3). Zvažovali

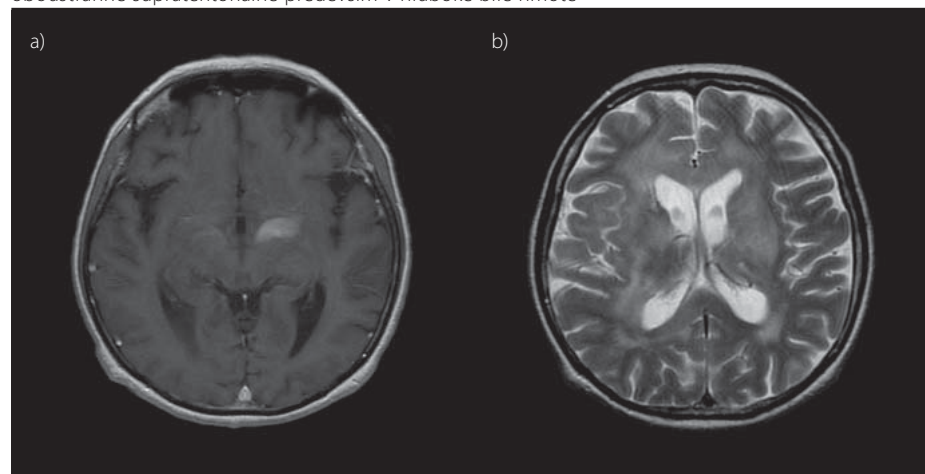
jsme další biopsii mozku. Stav pacientky však dále progredoval. Rozvinula se porucha vědomí charakteru až soporu. Objevily se i nečetné prosté parciální motorické epileptické záchvaty (myoklonického typu), které odezněly při terapii benzodiazepiny. Vzhledem k celkově těžkému stavu bylo od dalšího biopsického vyšetření mozku dle domluvy s neurochirurgem upuštěno. Pacientka byla přeložena na lůžko následné péče, kde záhy zemřela. Délka přežití od prvních obtíží pacientky byla 8 měsíců. Sekční nález prokázal infiltráty s lymfoidními nádorovými buňkami a potvrdil diagnózu primárního mozkového lymfomu (obrázky 4, 5), který byl hlavní příčinou smrti. Bezprostřední příčinou úmrtí byla masivní trombembolie kmene plicnice.

Diskuze

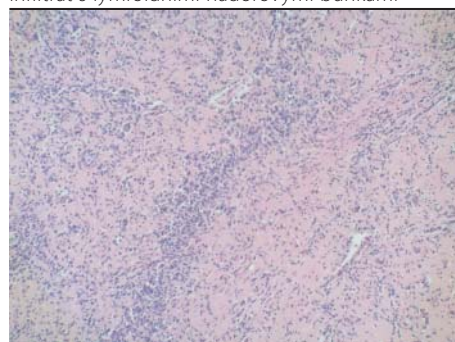
Primární CNS lymfom je vzácným typem non-Hodgkinského lymfomu, který je pří-

tomen pouze v CNS a jeho výskyt je udáván 1–2% ze všech primárních mozkových tumorů (Lister et al., 2002). Incidence tohoto tumoru však v posledních 3 dekáдах narůstá, zvláště pak v některých regionech. Incidence v USA je udávána 4,3 pacientů na 1 milion osob za rok, což odpovídá 4% všech primárních maligních mozkových tumorů (Plotkin a Batchelor, 2001). V některých oblastech, například na západním pobřeží USA, primární CNS lymfom již svou incidencí překročil glioblastom a zaujal tak místo nejčastějšího maligního nádoru CNS. Rizikovými faktory jsou imunodeficientní stavy. Vyskytuje se však i u imunokompetentních pacientů. Průměrný věk počátku nemoci je 53–57 let, přičemž u imunokompromitovaných pacientů je věk počátku nižší, a to v průměru 31–35 let. Naše pacientka měla při manifestaci příznaků 62 let. Klinickými příznaky jsou fokální neurologické deficity a všechny stavy akutní a subakutní dete-

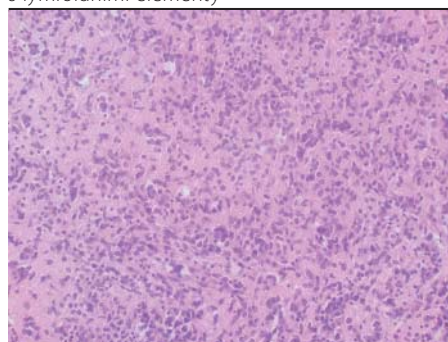
Obrázek 3. MR mozku: a) T1 vážený obraz v axiální rovině po podání kontrastní látky intravenózně. Ložisko s lézí hematoencefalické bariéry zvyšující intenzitu signálu po podání kontrastní látky supratentoriálně vlevo. b) T2 vážený obraz v axiální rovině. Mapovité neexpandující T2w hyperintenzní změny oboustranně supratentoriálně především v hluboké bílé hmotě



Obrázek 4. Histologie mozkové tkáně: perivaskulární infiltrát s lymfoidními nádorovými buňkami



Obrázek 5. Histologie mozkové tkáně: detail. Infiltrát s lymfoidními elementy



Tabulka 1. Příklady léčebných schémat u primárního CNS lymfomu (podle Morris PG, Abrey LE)

Léčebná schémata (příklady)	
MPV (opakované cykly každý týden) + radioterapie + cytarabine	
Metotrexát 3.5 g/m ² i. v.	1. den
Procarbazine 100 mg/m ² p. o.	1.–7. den
Vinkristin 1.4 mg/m ² i. v.	1. den
Cytarabine 3 g/m ² i. v.	1. a 2. den
(po radioterapii 2 cykly s odstupem 3 týdnů)	
MBVP (opakované cykly každé 4 týdny) + radioterapie	
Metotrexát 3 g/m ² i. v.	1. a 15. den
Carmustin 100 mg/m ² i. v.	4. den
Teniposide 100 mg/m ² i. v.	2. a 3. den
Methylprednisolon 60 mg/m ² p. o.	1. až 15. den
Metotrexát 15 mg i. t.	1. a 15. den
Cytarabine 40 mg i. t.	1. a 15. den
Hydrocortison 25 mg i. t.	1. a 15. den
MATILDE (opakování cyklů každé 3 týdny) + radioterapie	
Metotrexát 3.5 mg/m ² i. v.	1. den
Cytarabine 2 g/m ² i. v. x2	2. den
Idarubicin 15 mg/m ² i. v.	2. den
Thiotepa 25 mg/m ² i. v.	3. den
Vysvětlivky: MPV = metotrexát, procarbazine, vinkristin. MBVP = metotrexát, carmustin, teniposid, metylprednisolon. MATILDE = metotrexát, cytarabin, thiotepa, idarubicin. I. v. – intravenózně. P. o. – perorálně. I. t. – intratekálně.	

riorace s postižením kognitivních funkcí (Correa et al., 2007; Krč et al., 1999; Paul et al., 2008). Tyto příznaky byly přítomny i u naší pacientky. Pro diagnózu je nejdůležitější stereotaktická biopsie a cytologické vyšetření likvoru. Nezastupitelné v diagnostickém procesu je MR vyšetření mozku. Typicky bývají průkazná mnohočetná izointenzní a hypointenzní ložiska v T2 váženém zobrazení přítomné v mozkových hemisférách a v bazálních gangliích, která se po podání gadolinia zvýrazňují. Dále bývá ependymální postižení a postižení v oblasti corpus callosum. Kolem ložisek bývá téměř pravidlem přítomen edém. I tyto nálezy však nemusí být zcela specifické a je nutno vždy vyloučit nemoci s podobnými rysy, jako jsou metastázy, gliomy, demyelinizační onemocnění, sarkoidóza, tuberkulóza a toxoplazmóza. Někdy se primární CNS lymfom může projevit jedním velkým ložiskem, které by se mohlo zaměnit za gliom. Vzácně se choroba při MR vyšetření projevuje difúzní infiltrativní formou bez přítomnosti fokálních nebo multifokálních ložisek. Tento náález se označuje jako lymfomatosis cerebri. Obraz pak odpovídá difúzní leukoencefalopatii. Taková ložiska nezvyšují signál při

kontrastním vyšetření. U naší pacientky byla při MR vyšetření mozku přítomna mnohočetná ložiska v obou hemisférách zasahující hluboko kaudálně. Nález tedy byl suspektní z primárního CNS lymfomu (Fliesbach et al., 2003; Ichikawa et al., 2006; Kanai et al., 2008; Küker et al., 2005; Paul et al., 2008).

Z histologického hlediska jsou v asi 75 % případů přítomny velké B-lymfocyty. Klinický význam jednotlivých histologických typů lymfocytů je však malý. Dle patologických nálezů jsou typicky postiženy perivaskulární prostory a jim přiléhající mozková tkáň. Zde jsou nalézány nádorové B lymfocyty, ale i reaktivní T lymfocyty a reaktivní astrocyty. Původ maligních B lymfocytů není zcela jasný. V poslední době se však ukazuje, že budou patrně pocházet ze zárodečných tkání mimo CNS. To potvrzuje fakt, že je u nich nalézána mutace BCL6 proteinu, který je exprimován pouze u B lymfocytů v zárodečných centrech. Tato zárodečná centra se nenachází v CNS (Bhagavathi a Wilson 2008; Plotkin a Batchelor, 2001). U naší pacientky se v biopsickém nálezu prokázaly splývavé drobné lakunární infarkty, nádorové lymfoidní buňky nebyly přítomny. Vysvětlujeme si to špatnou lokalizací odběru vzorku. Místo biopsie bylo určeno neurochirurgickým týmem na vyšším klinickém pracovišti.

V léčbě primárního CNS lymfomu se uplatňuje kombinovaná chemoterapie a radioterapie (Morris a Abrey, 2009). V chemoterapii se uplatňují četná schémata. V tabulce 1 jsou uvedeny některé z nich. Standardním chemoterapeutikem je metotrexát (v dávkách od 1 do 8 g/m²). Při leptomeningeálním postižení se podává metotrexát, event. cytarabine intratekálně jako přídatná léčba. Radioterapie je dnes používána většinou ve druhém sledu po chemoterapii. Standardní celková dávka je 4500 cGy. V současné době se zkoumá, zda bude možné tuto dávku snížit a potlačit tak případné nežádoucí účinky (Morris a Abrey, 2009). Efekt u primárního CNS lymfomu mají také kortikosteroidy, a to díky svému antiedematóznímu a onkolytickému působení. Průměrná délka přežití je 30 až 60 měsíců. U pacientů bez progresu nádoru je 5leté přežití ve věkové skupině od 61–70 let udáváno ve 28 %. Všichni pacienti v této věkové skupině mají 5leté přežití udáváno ve 31 % (Ghesquières et al., 2009). Naše pacientka, léčená pouze kortikoidy, přežila 8 měsíců. Bezprostřední příčinou smrti byla kardiovaskulární komplikace.

Naším poznatkem bylo, že mozková biopsie nemusí vždy přispět k časné diagnóze. Přestože klinický obraz a zobrazovací vyšetření podpo-

rovalo diagnózu maligního lymfomu, negativní biopsie nás odradila od podání adekvátní terapie. Po naší zkušenosti předpokládáme, že zobrazovací vyšetření by samo o sobě mohlo postačit k zahájení včasné adekvátní terapie, pokud první biopsie byla negativní. Načasování další biopsie je pak v plné kompetenci neurochirurga.

Rizikem léčby je možnost rozvoje neurotoxicity, která se uvádí až u 30 % léčených pacientů. Riziko se zvyšuje ve věkové skupině nad 60 let věku. Neurotoxita způsobuje progresivní leukoencefalopatii a kortiko-subkortikální atrofii. Projeví se zejména poruchami paměti, zhoršenou pozorností, celkovou zpomaleností, apatií až typickými projevy demence. Dalšími projevy jsou změny osobnosti, agresivita a psychotické projevy. U pacientů se dále vyvíjí poruchy chůze s pomalými, šouravými krůčky, rozšířenou bází a posturální instabilitou. Často je také přítomna autonomní dysfunkce s močovými a zažívacími projevy. U některých pacientů se objevují pseudobulbární příznaky s poruchami polykání vyžadující gastrostomii. Projevy neurotoxicity se typicky objevují s odstupem 4 měsíců až několik let od zahájení léčby. Jsou důsledkem radioterapie a kombinace radioterapie s chemoterapií. Samotná chemoterapie má riziko neurotoxicity nízké. Léčba neurotoxicity není známa (Fliessbach et al., 2003; Ichikawa et al., 2006; Omuro et al., 2005).

Závěr

Prezentovali jsme 62letou nemocnou s měsíci progredující klinickou symptomatikou, u které radiolog vyslovil silné přesvědčení, že se jedná o primární lymfom CNS. Postupovali jsme standardním způsobem (antiedematózní léčba, biopsie), avšak při biopsii mozku se tumor neprokázal. Diagnózu primárního lymfomu potvrdil průběh onemocnění (progrese klinického nálezu a obrazu při MR vyšetření) a sekční nález. Jsme přesvědčeni, že současný rozvoj zobrazovacích metod nám poskytuje velmi spolehlivé informace a případně další pomocné vyšetření, které se diametrálně s MR vyšetřením neshoduje, není důvodem k odstoupení od stanovené diagnózy.

Literatura

1. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132: 1830–1834.
2. Correa DD, Maron L, Hardet H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, Bromberg JEC, Abrey LE, Batchelor TT, Schiff D. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. Ann Oncol 2007; 18: 1145–1151.
3. Fliessbach K, Urbach H, Helmstaedter C, Pels H, Glasmacher A, Kraus J, Klockgether T, Schmidt-Wolf I, Schlegel U. Cognitive performance and magnetic resonance imaging findings after high-dose systematic and intraventricular chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol. 2003; 60: 563–568.
4. Ichikawa Y, Maeda M, Ishida M, Takeda K, Hirano T. Unusual MRI findings in primary central nervous system lymphoma presenting diffuse linear enhancements located in the perivascular space. J Neurol 2006; 256: 1094–1096.
5. Kanai R, Shibuya M, Hata T, Hori M, Hirabayashi K, Terada T, Fujii K. A case of Lymphomatosis cerebri diagnose in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. J Neurooncol 2008; 86: 83–88.
6. Krč I, Mačák J, Urbánek K, Galuszková D, Juryšek O. Primární extranodální non-Hodgkinovy lymfomy I. Interní Med. 1999; 5: 26–29.
7. Küker W, Nägele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. J Neurooncol 2005; 72: 169–177.
8. Morris PG, Abrey LE. Therapeutic challenges in primary CNS Lymphoma. Lancet Neurol 2009; 8: 581–592.
9. Omuro MP, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, De Angelis LM, Abrey LE. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol 2005; 62: 1595–1600.
10. Paul TR, Challa S, Tandon A, Panigrahi MK, Purohit AK. Primary central nervous system lymphomas: Indian experience, and review of literature. Ind J Canc 2008; 45: 3.
11. Plotkin SR, Batchelor TT. Primary nervous-system lymphoma. Lancet Oncol 2001; 2: 354–365.
12. Ghesquières H, Ferlay C, Sebban C, Perol D, Bosly A, Casasnovas O, Reman O, Coiffier B, Tilly H, Morel P, Van den Neste E, Colin P, Haioun C, Biron P, Blay JY. Long-term follow-up of an age-adapted CSF protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Ann Oncol. 2009 Nov 18. [Epub ahead of print].

MUDr. Aleš Kopal

Neurologická klinika,
Pardubická krajská nemocnice
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
ales.kopal@seznam.cz

