

Leptomeningeální infiltrace u dítěte s akutní lymfoblastickou leukémií

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.¹, MUDr. Kamila Michálková², doc. MUDr. Dagmar Pospíšilová, Ph.D.¹, MUDr. Jiří Houda¹, MUDr. Barbora Ludíková¹, MUDr. Zbyněk Novák¹

¹Dětská klinika LF UP a FN v Olomouci

²Radiologická klinika LF UP a FN v Olomouci

Autoři prezentují šestiletého chlapce se zralou B-ALL, u kterého v čase diagnózy při MR vyšetření mozku a míchy prokázali výraznou leptomeningeální infiltraci a mnohočetné ložiskové změny skeletu hrudních obratlů, pánve a kosti křížové. Pacient byl léčen protokolem B-NHL BFM 2004 kombinací systémové a lokální chemoterapie. Po ukončení léčby došlo k navození primární remise a vymizení všech infiltrativních změn CNS i skeletu.

Klíčová slova: leptomeningeální infiltrace, neoplastická meningitida, akutní lymfoblastická leukémie, B-ALL.

Leukomeningeal infiltration in a child with acute lymphoblastic leukemia

The authors present a 6-year-old patient suffering from mature B-ALL, who had at diagnosis evident leptomeningeal infiltration and multipotent focal changes in the skeleton of thoracic vertebrae, pelvis and sacrum on MRI scan. Patient was treated by protocol B-NHL BFM 2002, combination of systemic and local chemotherapy. After completion of the treatment the patient has remained in complete primary remission and all infiltrative lesions were vanished.

Key words: leptomeningeal infiltration, neoplastic meningitis, acute lymphoblastic leukemia, B-ALL.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(5): 338–339

Úvod

Leptomeningeální metastáza (LM) je onemocnění, které může postihovat kompletní nervovou osu a které je mnohotvárné ve svých klinických projevech (1). Diagnózu stanovujeme rozpoznáním klinické manifestace LM, radiologickým vyšetřením a analýzou mozkomíšního moku. LM je obecným problémem neuro-onkologie a vyskytuje se asi u 5 % všech pacientů s nádorovým onemocněním (2, 3). LM postihuje nejčastěji mozkové hemisféry, hlavové nervy a míchu s jejími kořeny. Obecnými symptomy bývají bolest hlavy, ataxie a změna mentálního stavu. Z hematologických malignit je LM častější u non-Hodgkinských lymfomů (NHL), vzácně ji lze diagnostikovat i v iniciální fázi Hodgkinovy choroby (HD), ale i u akutní a chronické leukémie. Neoplastická meningitida (NM) může být pozorována při diagnóze u 3–5 % dospělých pacientů s ALL a při recidivě ALL asi u 5–7 %. Rizikovými faktory vzniku i recidivy NM jsou mladý věk, leukocytóza, přítomnost mimoděřňových projevů nemoci, vysoká proliferativní aktivita blastických buněk, zvýšená sérová hladina LDH, zralý B-buněčný imunofenotyp (L3), pozitivita filadelfského chromozomu [t(9;22)], exprese znaku CD56 na leukemických buňkách a zvýšená hladina sérové hladiny β2-mikroglobulinu (> 4 mg/dl).

Popis případu

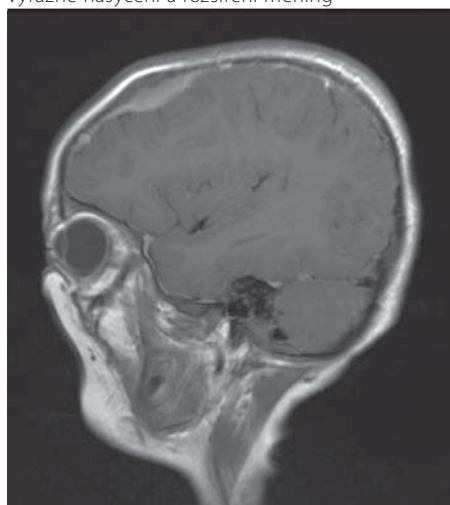
Šestiletý chlapec z prvního fyziologického těhotenství, PH 3 750 g/PD 52 cm, psychomotorický

vývoj normální, nebyval nemocný, očkování kompletní dle kalendáře. Asi měsíc před diagnózou si stěžoval na bolesti kolen, byl vyšetřený ortopedem, krátce užíval nesteroidní antiflogistika, ale stav se nezlepšil. Poté se objevily horečky do 39 °C a bolesti dalších kloubů, při laboratorním vyšetření zjištěna sideropenická anémie a vysoká sérová hladina LDH (14,61 μkat/l; norma do 5 μkat/l). Po zjištění mírné hepatosplenomegalie pomocí ultrazvuku byla chlapci doporučena hospitalizace na hematologickém oddělení Dětské kliniky v Olomouci.

Při přijetí byl chlapec eutrofický, nápadně bledý, unavený a negativistický. Na kůži bez krvácí-

vých projevů, bez exantému, měl lehce překrvené spojivky, uši a nos i hrdlo klidné, hyperplastické palatinální tonzily. Krční mízní uzliny nebyly zvětšené. Plíce poslechově bez vedlejších fenoménů, břicho měkké, játra + 2 cm, slezina lehce narážela. Genitál chlapecký, testes oboustranně v šourku, šje neoponovala, meningeální příznaky nebyly přítomny. Klouby a svaly byly při pasivní manipulaci citlivé, nebyly přítomny otoky či zarudnutí. Vyšetření **krvního obrazu** při diagnóze: leukocyty 8,9 · 10⁹/l, erytrocyty 3,85 · 10¹²/l, hemoglobin 101 g/l, retikulocyty 0,008, trombocyty 177 · 10⁹/l. Diferenciál manuální: neutrofilní segment 41 %,

Obrázek 1. MR mozku, T1 vážená sekvence s paramagnetickou kontrastní látkou i. v. – vpravo frontálně výrazné nasycení a rozšíření mening



Obrázek 2. MR mozku, T1 vážená sekvence s paramagnetickou kontrastní látkou i. v. – vlevo parietálně rovněž výrazné rozšíření mozkových blan



neutrofilní tyč 29%, monocyt 11%, lymfocyty 9%, neutrofilní metamyelocyt 3%, neutrofilní myelocyt 5%, promyelocyt 1%, blastická buňka 1%. **Kostní dřev:** granulocytární řada 4,0%, červená řada 0,8%, megakaryocyt 0,4%, lymfocyt 4,0%, monocyt 0,4%, lymfoblast 90,4% (L3 FAB). **Imunofenotypizace:** svědčí pro zralou B-ALL. **Cytogenetika:** 45, XY, der(11) del(11) (q23q?ter) t(7; 11) (q31; q22), t(8; 14) (q24; q32), del(13) (q34), -21. V 284 buňkách (92%) byla prokázána *přestavba oblasti 8q24 (c-MYC)*. V 328 buňkách (91%) byly prokázány fúzní signály IgH/c-MYC odpovídající *translokaci t(8; 14)*. CNS status: 3 (pozitivní) – postižení leptomeningů. **Vyšetření likvoru:** čirý, bílkovina celková 0,21 g/l, glukóza 2,96 mmol/l, chloridy 130 mmol/l, laktát 1,850 mmol/l, buničky 3,0 10⁶/l. Cytospin byl bez nálezu blastických buněk.

Zobrazovací vyšetření při diagnóze

Sonografie: játra jsou mírně větší a bez ložiskových změn. Slezina zvětšená, je asi 9,5 cm dlouhá, její echostruktura je normální, v blízkosti jejího hilu je drobná akcesorní slezina. Ledviny zvětšené, jejich délka je 10 cm, parenchym šíře 17 mm, jeho echogenita difúzně zvýšená. V Douglasově prostoru jemný proužek tekutiny.

CT hrudní páteře: osteolytické změny těla Th11 s měkkotkáňovým infiltrátem oboustranně paravertebrálně a s propagací infiltrátu do páteřního kanálu.

MR hrudní páteře po aplikaci kontrastní látky i.v.: osteolytické změny těla Th11 s velkými měkkotkáňovými leukemickými infiltráty po jeho stranách a s propagací tumorózních mas do páteřního kanálu. Ložiskové změny i v ostatních Th – L obratlech a ve skeletu pánve a kosti křížové.

MR mozku: výrazná leukemická leptomeningeální infiltrace frontoparietálně vpravo a frontálně i parietálně vlevo, osteolytické změny ve skeletu frontoparietálně vlevo. **Neurologické vyšetření:** vstupní vyšetření jen lehce limitováno negativizmem a algickou reakcí, chlapec udává bolesti pravé poloviny těla, šije je volná, pacient orientován, rotace hlavy volná, izokorie, fotoreakce +, mimika souměrná, Chvostek negativní, artikulace zřetelná. Na končetinách je ve výdržích lehký třes při svalové slabosti, taxi cílí přesně, výbavnost šo reflexů je správná, pyramidové jevy negativní.

Neurochirurgická operace: trepanace frontálně vpravo se zavedením komorového drénu (reservoir Miethke).

Pacient byl léčen protokolem B-NHL BFM 2004 kombinací systémové a lokální chemoterapie. Po prvním bloku chemoterapie byla v kostní dřevě navozená cytogenetická remise

a po 3 blocích došlo k vymizení všech infiltrativních změn CNS i skeletu.

Komentář

LM je běžným problémem pacientů s nádorovým onemocněním. Klinické příznaky mohou být velmi variabilní a závisí od výše postižení osy CNS. Výhodné je provést vyšetření pomocí magnetické rezonance. V případě positivity je vhodné i likvorologické vyšetření (cytologie), ale více než 40% pacientů s LM má negativní cytologický likvorologický nálezu. Léčebný postup je závislý od primárního tumoru, obvykle se kombinuje systémová, lokální chemoterapie s cílenou radioterapií. Pro přímou komorovou aplikaci můžeme dnes s úspěchem využít metotrexát, cytarabin, thio-thepeu nebo nově i depotní variantu cytarabinu – DepoCytTM (4, 5, 6). Incidence LM u dětských pacientů s hemato-onkologickými malignitami nebyla zatím prověřena na větším počtu probandů (7). Součástí moderních léčebných protokolů je i preventivní podávání cytostatik (metotrexát) intratekálně, takže s výskytem LM se můžeme setkat převážně v čase diagnózy. LM se častěji vyskytuje u pacientů se zralou B-ALL. Na rozdíl od dospělých pacientů, agresivní systémová chemoterapie kombinovaná s aplikací cytostatik přímo do mozkomíšních komor vede u dětí k postupnému vymizení LM (8).

U našeho pacienta se LM neprojevovala neurotopickými příznaky, ani likvorologický nálezu nebyl pozitivní. Z rizikových faktorů pro LM jsme u našeho pacienta naměřili vysokou sérovou hladinu LDH, což přispělo k usměrnění dalšího specializovaného vyšetření. Imunofenotypickým vyšetřením jsme prokázali, že lymfoproliferace vychází ze zralých B-lymfocytů s přestavbou oblasti 8q24 (c-MYC). Osteolytické změny mnohých hrudních obratlů s velkými měkkotkáňovými masami po stranách a s propagací do páteřního kanálu, ale i přítomnost ložiskových změn ve skeletu pánve a kosti křížové jsou projevem vysoké proliferativní aktivity nádorové populace. Léčebný protokol B-NHL BFM 2004 doporučuje u pacientů s B-ALL s leptomeningeálním postižením 6×6denní blok systémové chemoterapie a v každém bloku 2–3krát intraventrikulární aplikaci trojkombinace MTX, cytarabinu a hydrokortizonu. Protokolární léčba vedla k navození kompletní remise základního onemocnění a k vymizení všech infiltrativních změn CNS a skeletu.

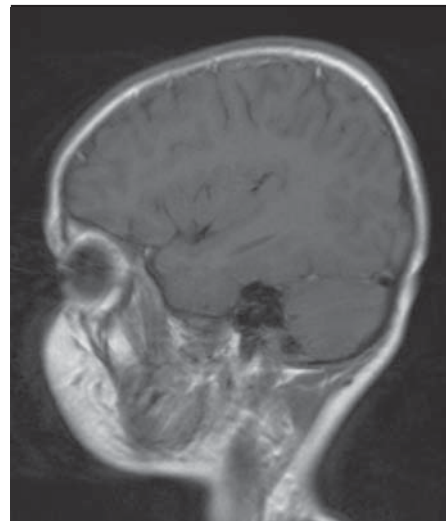
Literatura

1. Chamberlain MC, Nolan C, Arey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neuro-Oncology* 2005; 75: 71–83.
2. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis: a guide to diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 641–648.

Obrázek 3. MR Th páteře, T1 sekvence s kontrastní látkou i.v. – osteolytické změny těla obratle Th11 s leukemickými infiltráty po jeho stranách



Obrázek 4. Kontrolní MR mozku po léčbě, T1 sekvence s kontrastní látkou i.v. – normální nálezu



3. Schumacher M, Orszagh M. Imaging techniques in neoplastic meningitis. *J Neurooncol* 1998; 38: 111–120.
4. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Oncologist* 2008; 13: 967–977.
5. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol* 1998; 38: 245–252.
6. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al. Ommaya reservoir for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000; 47: 49–54.
7. Chamberlain MC. A review of leptomeningeal metastasis in pediatrics. *J Child Neurol* 1995; 10: 191–199.
8. Davis PC, Friedman NC, Fry SM, et al. Leptomeningeal metastasis: MR imaging. *Radiol* 1987; 163: 449–454.

prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.
Dětská klinika LF UP a FN
Puškinova 5, 779 00 Olomouc
vladimir.mihal@fnol.cz

