

## Поражение центральной нервной системы при В-клеточном хроническом лимфолейкозе (клинический случай и обзор литературы)

В. А. Доронин [1], О. А. Худолева [2], Л. Е. Пашин [2], Ю. А. Криволапов [3]

### РЕФЕРАТ

### Central nervous system involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia (a case report and literature review)

V. A. Doronin [1], O. A. Khudoleeva [2], L. E. Paschin [2], Y. A. Krivolapov [3]

#### ABSTRACT:

Leukemic involvement of central nervous system resulting in neurological manifestations is a rare complication of B-cell chronic lymphocytic leukemia. We present a case report of leukemic symptomatic infiltration of brain and spinal cord with cerebrospinal fluid involvement. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging and flow cytometric analysis.

#### Keywords:

B-cell chronic lymphocytic leukemia, central nervous system.

[1] Central Railway Clinical Hospital No. 2 named N. A. Semashko, Moscow

[2] Hematology Research Center of Russia, Moscow

[3] Hematology an intensive care unit of Russian Academy of Postgraduate Education, Moscow

Контакты: vladimir\_doronin@mail.ru

Принято в печать: 11 мая 2008 г.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) с наличием неврологической симптоматики является редким осложнением В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ). В статье представлен клинический случай поражения головного и спинного мозга, а также мозговых оболочек у пациента с В-ХЛЛ. Диагноз подтвержден с помощью магнитно-резонансной томографии и иммунофенотипирования лимфоцитов ликвора.

#### Ключевые слова

хронический лимфолейкоз, центральная нервная система.

### ВВЕДЕНИЕ

В-клеточный хронический лимфолейкоз является наиболее часто встречающимся лимфопролиферативным заболеванием у взрослых. Однако в противоположность другим лимфатическим опухолям, таким как острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы, поражение ЦНС при В-ХЛЛ встречается крайне редко. В руководствах и статьях, посвященных В-ХЛЛ, этому аспекту в отличие от других осложнений (инфекционных, иммунных, трансформации в синдром Рихтера) практически не уделяется внимания. Большинство описанных случаев поражения нервной системы при В-ХЛЛ — проявление либо периферической полинейропатии, либо эпидуральной компрессии спинного мозга [1–5]. Поражение вещества и оболочек головного и спинного мозга, проявляющееся неврологической симптоматикой, регистрируется приблизительно в 1 % случаев [6]. Однако специфические изменения ЦНС при ХЛЛ, не сопровождающиеся неврологическим поражением прижизненно, встречаются значительно чаще. Так, по данным M. Vargos и соавт., при анализе 109 аутопсий больных ХЛЛ, выявленная частота поражения ЦНС составила 8 % [7]. В исследовании S. C. Smeeg и соавт. риск возникновения симптомов поражения

ЦНС не зависел от стадии заболевания по Rai, длительности течения болезни, пола, возраста, иммунофенотипа, а также количества лейкоцитов [8].

Неврологические изменения гетерогенны и не являются специфичными. Начальными неврологическими симптомами могут являться: головная боль (23 %), нарушения памяти (28 %), симптомы поражения черепно-мозговых нервов (54 %), включая нейропатию зрительного нерва (28 %), снижение силы в нижних конечностях (23 %) и мозжечковые расстройства (18 %) [9]. К началу 2008 г., по данным международной литературы, описано 38 случаев специфического поражения ЦНС при В-ХЛЛ, когда поражение мозговых оболочек было доказано иммунофенотипированием лимфоцитов ликвора [9].

#### Клинический случай

Больному, 65 лет, в сентябре 2000 г. установлен диагноз В-ХЛЛ. В дебюте заболевания в крови: лейкоцитоз  $60 \times 10^9/\text{л}$  с абсолютным лимфоцитозом, отсутствие анемии, тромбоцитопении, лимфаденопатии и органомегалии. Иммунофенотип лимфоцитов крови CD19+, CD20+, CD5+, CD23+. Больному было проведено два курса монотерапии лейкераном в суммарной дозе 150 мг каждый. Последний курс — в декабре 2002 г. Получен частичный эффект в виде снижения уровня лейкоцитов в 2 раза.

[1] ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко «ОАО» РЖД, Москва

[2] Гематологический Научный центр РАМН, Москва

[3] Кафедра гематологии и интенсивной терапии РМАПО, Москва

В сентябре 2003 г. пациент госпитализирован в стационар, где рентгенологически выявлена инфильтрация в верхней доле левого легкого, расцененная как пневмония. Назначенная антибактериальная терапия не дала эффекта, после чего было выполнено КТ-исследование органов грудной клетки. В паренхиме левого легкого, сегмент S<sub>1</sub>, выявлен участок инфильтрации размером 9 × 8,5 см, в левой бронхопульмональной группе — единичные лимфатические узлы до 15 мм в диаметре, паратрахеально и парааортально — единичные лимфатические узлы до 10 мм в диаметре. В период пребывания в стационаре пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения в левой гемисфере, что привело к формированию правостороннего гемипареза.

Учитывая сохраняющуюся инфильтрацию паренхимы левого легкого, в декабре 2003 г. выполнена трансбронхиальная **биопсия участка легочного поражения**. При гистологическом исследовании выявлялась лимфоцитарная инфильтрация. В декабре 2003 г. пациент госпитализирован в отделение гематологии ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко ОАО «РЖД». При физикальном обследовании увеличения периферических лимфатических узлов, печени и селезенки не обнаружено. **Анализ крови** от декабря 2003 г.: Hb — 139 г/л, эритроциты —  $5,22 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты —  $23,5 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 42 %, тромбоциты —  $230 \times 10^9$ /л. **При повторном гистологическом исследовании биоптата легкого** обнаружена объемная очаговая и местами диффузная инфильтрация мелкими лимфоцитоподобными клетками (рис. 1). **При иммуногистохимическом исследовании** лимфоидные клетки инфильтрата экспрессировали на мембране пан-В-клеточный антиген CD20, выявлялась слабовыраженная мембранная экспрессия CD5 и CD23. Не экспрессирован CD3, CD10 и в ядрах — циклин D1, что позволило констатировать специфическое поражение при В-ХЛЛ.

Больному проведено **два курса СНОР** без эффекта. При повторном КТ инфильтрация ткани легкого сохранялась в прежнем объеме.

**Анализ крови** от 02.2004 г.: Hb — 122 г/л, лейкоциты —  $13,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 57 %, тромбоциты —  $230 \times 10^9$ /л.

С марта 2004 г. по сентябрь 2004 г. проведено **четыре курса ФМС** (флударабин, митоксантрон, циклофосфан). Достигнута ремиссия заболевания, которая выражалась в полном исчезновении легочной инфильтрации, нормализации уровня лимфоцитов и отсутствии лимфоидной инфильтрации в костном мозге. Ремиссия сохранялась в течение 2 лет, до ноября 2006 г.

В ноябре 2006 г. отмечено увеличение количества лейкоцитов до  $20 \times 10^9$ /л (лимфоцитов — до 60 %) при отсутствии анемии, тромбоцитопении, увеличения лимфоузлов, печени, селезенки, признаков поражения ткани легких. Осуществлялось динамическое наблюдение. В марте 2007 г. отмечено снижение силы в нижних конечностях. **При КТ головного мозга** выявлены гипотрофические изменения коры головного мозга, постишемические изменения в обоих полушариях головного мозга различного срока давности. В



Рис. 1. Лимфоидная инфильтрация ткани легкого. × 200

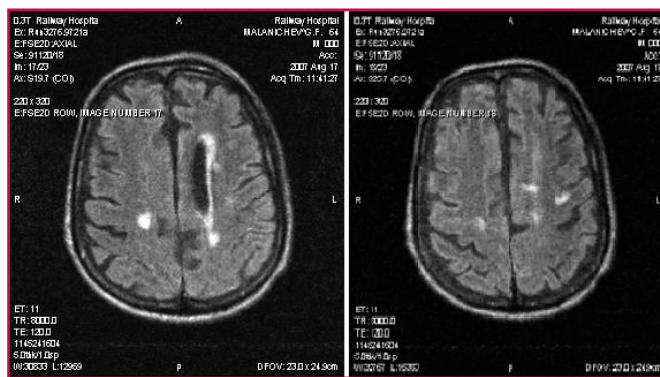


Рис. 2. МРТ головного мозга от 17.08.2007 г.

паравентрикулярных отделах обеих теменных долей определялись единичные очаги пониженной плотности диаметром до 7 мм. Указанные изменения трактовались как проявление энцефалопатии и как следствие перенесенного ранее нарушения мозгового кровообращения. Проводимое невропатологом лечение не привело к улучшению неврологической симптоматики. В августе 2007 г. повторно госпитализирован в гематологическое отделение. Неврологическая симптоматика характеризовалась пирамидным тетрапарезом. Сухожильные рефлексы на руках (D = S) резко ослаблены, на ногах отсутствовали. Определялся положительный симптом Бабинского с двух сторон.

**Физикальное и рентгенологическое исследование**, а также данные анализа крови не указывали на прогрессию В-ХЛЛ. **Анализ крови** от 08.2007 г.: Hb — 128 г/л, лейкоциты —  $20,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты — 62 %, тромбоциты —  $144 \times 10^9$ /л.

**При МРТ головного мозга** в обоих полушариях головного мозга определялись множественные округлые очаги до 1 см в поперечнике с повышенным МР-сигналом без признаков объемного воздействия на структуры головного мозга и смещения срединных структур. Желудочки мозга обычного размера и формы, боковые симметричны (рис. 2).

Изменения, обнаруженные при МРТ головного мозга, не объясняли тяжесть неврологической симптоматики. Была выполнена **МРТ шейного и грудного отделов позвоночника**, при которой отмечалось утолщение спинного мозга на уровне С<sub>II</sub>–С<sub>VII</sub>, субарахноидальное пространство практически не определялось. При контрастном усилении определялось накопление контрастного препарата как в центральных отделах спинного мозга, так и по контуру фрагментарно (рис. 3). Данные изменения указывали на наличие интрамедуллярной опухоли.

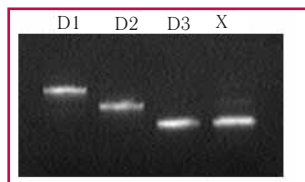


Рис. 3. Утолщение спинного мозга на уровне С<sub>II</sub>–С<sub>VII</sub>. Отсутствие свободного субарахноидального пространства. Накопление контраста в веществе спинного мозга



При исследовании ликвора обнаружено повышение количества лимфоцитов до 300/мкл. Учитывая нормальную температуру тела, отрицательный результат анализа на наличие в спинномозговой жидкости микобактерий туберкулеза, инфекционная причина указанных изменений казалась маловероятной. Иммунофенотипические характеристики лимфоцитов крови и ликвора были идентичными. В обоих исследованиях В-лимфоциты были клональными по легкой  $\lambda$ -цепи иммуноглобулинов.

**Иммунофенотип лимфоцитов крови:** CD19/CD5+, CD19/CD23+, CD20+, CD19/ $\lambda$ + (CD19/23+ 38 %). **Иммунофенотип лимфоцитов ликвора:** CD19/CD5+, CD19/ $\lambda$ +. Учитывая низкий уровень экспрессии CD23, с целью дифференциальной диагностики с лимфомой мантийной зоны (ЛМЗ) исследовалась экспрессия циклинов группы D методом конкурентной ПЦР в реальном времени. Характерной для ЛМЗ гиперэкспрессии циклина D1 не выявлено (рис. 4).



**Рис. 4.** Исследование гиперэкспрессии циклина D1:

D1 — прямой праймер общий для всех циклинов + обратный к циклину D1; D2 — прямой праймер общий для всех циклинов + обратный к циклину D2; D3 — прямой праймер общий для всех циклинов + обратный к циклину D3; X — смесь всех праймеров. В реакции конкуренции получен ПЦР-продукт, соответствующий циклину D3

Таким образом, на основании проведенного обследования было подтверждено специфическое поражение вещества и оболочек головного и спинного мозга.

Больному выполнено **эндолюмбальное введение цитостатиков** (цитозар 30 мг, метотрексат 15 мг, дексаметазон 4 мг) и параллельно начата **лучевая терапия** на шейный отдел позвоночника. Несмотря на предпринятые терапевтические мероприятия, на фоне прогрессирующей неврологической симптоматики констатирован летальный исход.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Специфическое поражение ЦНС при индолентных лимфо-пролиферативных заболеваниях встречается редко и, несомненно, представляет большой интерес с точки зрения как частоты встречаемости при разных нозологических формах, так и разработки эффективных методов диагностики и терапии. Поскольку в этой группе заболеваний анализ спинномозговой жидкости не входит в процедуру первичного обследования, то точную частоту поражения ЦНС, в особенности при отсутствии клинических симптомов, установить на настоящий момент не представляется возможным. По данным литературы, чаще всего симптомы опухолевого поражения ЦНС наблюдаются при ЛМЗ с частотой приблизительно 9 % (2–23 %) [10, 11]. Очевидно, что эти цифры могли бы быть выше, если бы исследование ликвора входило в процедуру стадирования, а в ранних аутопсийных исследованиях эта нозологическая форма выделялась бы среди дру-

гих лимфо-пролиферативных заболеваний, в первую очередь ХЛЛ [7].

В нашем случае, несмотря на низкий уровень экспрессии CD23-антигена на опухолевых лимфоцитах, отсутствие гиперэкспрессии циклина D1 позволило исключить ЛМЗ.

Интересно отметить, что наличие моноклональной популяции В-лимфоцитов в спинномозговой жидкости не всегда указывает на опухолевое поражение. Так, в работе G. S. Nowakowski и соавт. из 12 больных с наличием моноклональной популяции В-лимфоцитов в ликворе только трое имели клинические и радиологические признаки опухолевого поражения. У 4 пациентов при отсутствии лимфо-пролиферативного заболевания наличие минорной моноклональной популяции в спинномозговой жидкости было связано с воспалительными процессами (менингит) и при разрешении воспаления в последующем не определялось [12].

Лимфоциты при В-ХЛЛ, как и нормальные иммунокомпетентные клетки, могут попадать в зону воспаления, что требует исключения инфекционных причин наличия В-клеточной моноклональной популяции в ликворе.

Терапия при В-ХЛЛ с поражением ЦНС обычно включает системное применение кортикостероидов, интратекальную химиотерапию и краниоспинальное облучение [13–15]. В сообщении S. Кпор и соавт. 2 пациента получали лучевое лечение и интратекальную терапию метотрексатом и погибли через 5 и 6 мес. соответственно после констатации специфических изменений ЦНС. Продолжительность жизни третьего больного, получавшего в качестве интратекальной терапии цитарабин, метотрексат и дексаметазон, составила 3 мес. [15]. В литературе есть несколько сообщений об успешном лечении поражения ЦНС внутривенным введением флударабина [15, 16]. В работе S. Кпор и соавт. продолжительность ремиссии у 2 пациентов без признаков поражения ЦНС составила 11 и 20 мес. соответственно [15]. О способности проникновения флударабина в ЦНС косвенно может свидетельствовать тот факт, что вводимый в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в течение 5 дней препарат вызывает нейротоксический эффект [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При В-ХЛЛ в отличие от других видов лейкоза выраженной неврологической симптоматике может сопутствовать внешне достаточно благополучное течение заболевания с небольшим лимфоцитозом, когда в проведении системной химиотерапии, казалось бы, еще нет необходимости [13, 15]. Это требует со стороны клинициста повышенного внимания к неврологическим симптомам, чтобы своевременно начать лечение этого часто фатального осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas F. P., Vallejos U., Foitl D. R. et al. B cell small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukemia with peripheral neuropathy: two cases with neuropathological findings and lymphocyte marker analysis. *Acta Neuropathol.* 1990; 80(2): 198–203.
2. Grisold W., Jellinger K., Lutz D. Human neurolymphomatosis in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Clin. Neuropathol.* 1990; 9(5): 224–30.
3. Williams H. M., Diamond H. D., Craver L. F., Parsons H. The pathogenesis and management of neurological complications of malignant lymphomas and leukemia. *Acta Uni. Int. Contr. Cancrum.* 1960; 16: 831–41.
4. Michalevicz R., Burstein A., Razon N. et al. Spinal epidural compression in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1989; 64(9): 1961–4.
5. Majumdar G., Singh A. K. Cord compression: a rare complication of chronic lymphocytic leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45(3): 258–9.
6. Morrison C., Shah S., Flinn I. W. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Pract.* 1998; 6(4): 223–8. Review.
7. Barcos M., Lane W., Gomez G. A. et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer* 1987; 60(4): 827–37.
8. Cramer S. C., Glaspy J. A., Efrid J. T., Louis D. N. Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system: a clinical and pathological study. *Neurology* 1996; 46(1): 19–25. Review.
9. Lange C. P., Brouwer R. E., Brooimans R., Vecht Ch. J. Leptomeningeal disease in chronic lymphocytic leukemia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109(10): 896–901.
10. Montserrat E., Bosh F., Lopez-Guillermo A. et al. CNS involvement in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(3): 941–4.
11. Valdez R., Kroft S. H., Ross C. W. et al. Cerebrospinal fluid involvement in mantle cell lymphoma. *Mod. Pathol.* 2002; 15(10): 1073–9.
12. Nowakowski G. S., Call T. G., Morice W. G. et al. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2005; 63(1): 23–7.
13. Brick W. G., Majumdar M., Hendricks L. K. et al. Leukemic leptomeningeal involvement in stage 0 and stage 1 chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43(1): 199–201. Review.

**14.** *Marmont A. M.* Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: resolution following intrathecal methotrexate. *Blood* 2000; 96: 776–77.

**15.** *Knop S., Herlinger U., Ernemann U.* Fludarabine may induce durable remission in patients with leptomeningeal involvement of chronic lym-

phocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2005; 46(11): 1593–8.

**16.** *Elliott M. A., Letendre L., Chin-Yang Li et al.* Chronic lymphocytic leukaemia with symptomatic diffuse central nervous system infiltration responding to therapy with systemic fludarabine. *Br.*

*J. Haematol.* 1999; 104(4): 689–94. Erratum in: *Br. J. Haematol.* 1999; 106(1): 264.

**17.** *Cheson B. D., Vena D. A., Foss F. M., Sorensen J. M.* Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(10): 2216–28. Review.

