

НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

С.Н. Меньшакова¹, И.В. Медведева²

¹Областная клиническая больница, Тверь, ²Кафедра внутренних болезней ФПДО, ПК и ППС, Тверь

Несмотря на то что хронический лимфолейкоз является самым частым видом лейкозов и с момента первого подробного описания его клинической картины прошло более ста лет, вопрос о поражении нервной системы при этом заболевании остается открытым, так как данное осложнение встречается крайне редко. По данным литературы, имеется не более двух десятков наблюдений. За более чем тридцатилетний период в гематологическом отделении только у одного больного было диагностировано специфическое поражение оболочек головного мозга при хроническом лимфолейкозе. Клинические и цитологические проявления нейролейкемии были успешно купированы интратекальным введением химиопрепаратов.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, нейролейкемия

MENINGEAL INVOLVEMENT IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

S.N. Menshakova¹, I.V. Medvedeva²

¹Regional clinical hospital, Tver; ²Tver State medical academy

Despite chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent type of leukemia and more than hundred years has passed from the moment of the first description of its clinical picture, the problem on nervous system involvement remains unresolved because of this kind of lesion remains — very rarely sign of disease. There are less than ten case reports according to literary data. We observed just a one patient with CLL and diagnosed meningeal involvement at the hematologic department of Regional clinical hospital for more than thirty-year period. Clinical and laboratory symptoms were successfully treated by intrathecal administration of cytostatic agents.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, neuroleukemia

Метастазирование опухолевых клеток в мозговые оболочки, вещество головного мозга и нервные стволы может осложнить течение любого гемобластоза. При острых лейкозах и неходжкинских злокачественных лимфомах преобладают церебральные нарушения, при хронических описаны поражения периферической нервной системы. Так, в терминальной стадии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) может развиться инфильтрация VIII пары черепных нервов, приводящая к шуму в ушах и ослаблению слуха [1]. Кроме того, в терминальной стадии хронических лейкозов возможно развитие нейролейкемии [2–6], когда мозговые оболочки инфильтрируются либо бластными клетками (при миелолейкозе), либо лимфоцитами (при лимфолейкозе). Клинически картина нейролейкемии в этих случаях не отличается от таковой при острых лейкозах [1]. Используя проточную флуориметрию, можно подтвердить принадлежность лимфоцитов к опухолевому клону с наличием маркеров, характерных для В-ХЛЛ: CD5, CD19, CD20, CD25 [7]. По данным литературы, течение нейролейкемии при ХЛЛ при интратекальном введении лекарственных препаратов (метотрексат) и краниальном облучении благоприятное [8, 9]. Сообщается лишь о единичных случаях инкурабельного течения данного осложнения [10]. Располагая собственным опытом эффективного лечения, приводим описание клинического наблюдения.

Больной Н., 55 лет, поступил в гематологическое отделение 20.11.2005 с жалобами на распространенное увеличение периферических лимфатических узлов (ЛУ). Болен с октября 1999 г., когда после перенесенного острого респираторного заболевания впервые отметил увеличение шейных ЛУ до 3 см в диаметре. В ноябре при обследовании в гематологическом отделении на основании

лимфаденопатии (увеличение шейных и подчелюстных ЛУ было до 2 × 3 см в диаметре), гемограммы (лейкоциты — $18 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — 75%), миелограммы (костный мозг клеточный с достаточным содержанием мегакариоцитов и лимфоцитов до 70,6%), трепанобиопсии (диффузная инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами) установлен диагноз ХЛЛ. При первой госпитализации от биопсии ЛУ больной отказался, а иммуноцитологическое исследование не проводилось. С этого времени больному была назначена химиотерапия лейкограном, который он, однако, принимал не регулярно.

В июне 2005 г., после 2-месячного перерыва в приеме лейкограном было отмечено прогрессирование заболевания в виде генерализованной лимфаденопатии, спленомегалии, нарастания лейкоцитоза (увеличение количества лейкоцитов с 18×10^9 до $54 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов со 170×10^9 до $18 \times 10^9/\text{л}$), появления носовых кровотечений и геморрагических высыпаний на коже. В стационар госпитализирован в ноябре 2005 г. При осмотре обращали на себя внимание бледность кожных покровов и видимых слизистых с единичными геморрагиями на коже. Пальпировались все группы периферических ЛУ размером до 2 см, плотно-эластичной консистенции, не спаянных с кожей и окружающими тканями, безболезненных. Печень нормальных размеров, селезенка ниже края реберной дуги на 2 см. В крови — нормохромная анемия (гемоглобин 107 г/л, эритроциты $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, цветовой показатель — 0,9), выраженная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $14 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз (количество лейкоцитов $14,4 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз (91,5%), СОЭ 27 мм/ч. Массивное опухолевое поражение было подтверждено данными УЗИ органов брюшной полости (увеличение печени с диффузными из-

менениями в паренхиме, спленомегалия — 145×52 мм, увеличение ЛУ брюшной полости) и флюорографии (корни легких расширены за счет умеренно увеличенных трахеобронхиальных и бронхопупулмональных ЛУ). Учитывая выраженную тромбоцитопению и большую опухолевую массу, для исключения злокачественной трансформации заболевания была выполнена биопсия ЛУ. В гистологическом препарате подмышечного ЛУ рисунок полностью стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных элементов типа малых лимфоцитов. Крупные лимфоидные элементы и переходные клеточные формы не встречались, что позволило исключить опухолевую прогрессию. Больному был проведен курс химиотерапии по программе СОР (циклофосфан, винкристин, преднизолон), который он перенес удовлетворительно, но на следующий день после его окончания повысилась температура до 39°C без катаральных явлений, появились выраженная общая слабость, гипотония (АД 80/50 мм рт. ст.), что потребовало проведения антибактериальной (ципролет, цефазолин, гентамицин), дезинтоксикационной и сосудистой (кордиамин, допамин) терапии.

Через 2 дня у пациента появилась интенсивная головная боль. Для исключения кровоизлияния в головной мозг была выполнена люмбальная пункция. В ликворе цитоз составил 143 в 1 мкл, белок — 1,65, эритроциты — 250, лимфоциты — 82%, нейтрофилы — 16,5%, гистиоциты — 2%. Субарахноидальное кровоизлияние было исключено. Получал симптоматическую терапию (пирарцетам, мексидол внутривенно и дексаметазон внутривенно капельно). Эффект от терапии был незначительным. При осмотре пациент беспокоен, дезориентирован. На основании клинических данных и анализа ликвора было высказано предположение о развитии менингита бактериальной или туберкулезной этиологии. Несмотря на проводимую терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось и расценивалось как крайне тяжелое: он стал агрессивен, усилилось двигательное возбуждение и появились периоды апноэ, в связи с чем пациент был переведен в реанимационное отделение. При поступлении сознание угнетено — сопор, психоomotorное возбуждение, контакт невозможен. Появились ригидность затылочных мышц, поверхностное частое дыхание (30 в 1 мин), что потребовало проведения искусственной вентиляции легких. В отделении реанимации продолжалась антибактериальная (сульперазон, метрагил) и дезинтоксикационная терапия. В связи с анемией и тромбоцитопенией проводилась заместительная тера-

пия тромбоконцентратом и эритроцитарной массой. При компьютерной томографии головного мозга наличие интракраниального объемного образования, в том числе гематомы, выявлено не было; имеющиеся изменения в области моста расценены как проявления воспалительного процесса или нарушения мозгового кровообращения. При неоднократном исследовании ликвора сохранялся цитоз с лимфоцитозом до 100%, микобактерии туберкулеза не найдены. Несмотря на это больной был консультирован фтизиатром, который заключил, что клиническое течение заболевания и изменения в ликворе не противостоят диагнозу туберкулезного менингита. К лечению добавлены противотуберкулезные препараты (изониазид, пирразинамид, рифампицин).

На фоне проводимой терапии состояние больного оставалось тяжелым, однако уменьшились психоневрологические расстройства, восстановились сознание и возможность контакта, дыхание стало самостоятельным, что позволило на 4-й день перевести пациента в гематологическое отделение. Через 7 дней от начала противотуберкулезной терапии в ликворе сохранялись цитоз до 188 в 1 мкл и лимфоцитоз 100%, что явилось основанием для отмены лечения, назначенного фтизиатром. Было высказано предположение о специфическом поражении головного мозга при ХЛЛ, начата терапия метотрексатом и дексаметазоном интратекально. После третьей люмбальной пункции появилась положительная динамика в виде уменьшения цитоза до 40 в 1 мкл и лимфоцитоза до 52%. Ликвор был санирован после шестой пункции. На фоне лечения нейрорлейкемии больному был проведен курс химиотерапии флударабином, циклофосфаном и дексаметазоном, в результате которого было достигнуто гематологическое и неврологическое улучшение и больной в удовлетворительном состоянии (гемоглобин 84 г/л, лейкоциты — $3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $90 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 31 мм/ч) на 43-й день выписан из стационара.

В дальнейшем проводилось еще четыре курса химиотерапии по той же программе, перерыв между ними составлял 1 мес. При двух госпитализациях у больного вновь была диагностирована нейрорлейкемия, что требовало интратекального введения цитостатических препаратов. При последующих госпитализациях изменений в ликворе обнаружено не было.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность благоприятного исхода нейрорлейкемии, осложнившей течение хронического лимфолейкоза.

Л и т е р а т у р а

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М., Ньюдиамед; 2003. Т. 2. с. 69—82.
2. Lane P.K., Townsend R.M., Corash L. Central nervous system involvement in a patient with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma (Richter's syndrome), with concordant cell surface immunoglobulin isotypic and immunophenotypic markers. *Am J Clin Pathol* 1988;89(2):254—9.
3. Wang M.L., Shih L.Y., Dunn P., Kuo M.C. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 2000;99(10):775—8.
4. Akinota-Ogunremi O., Whitney C.,

- Mathur S.C., Finch C.N. Chronic lymphocytic leukemia presenting symptomatic central nervous system involvement. *Ann Hematol* 2002;81(7):402—4.
5. 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.
6. Kaiser U. Cerebral involvement as the initial manifestation of chronic lymphocytic leukaemia. *Acta Haematol* 2003;109(4):193—5.
7. Watanabe N., Takahashi T., Sugimoto N. et al. Excellent response of chemotherapy-resistant B-cell-type chronic lymphocytic

- leukemia with meningeal involvement to rituximab. *Int J Clin Oncol* 2005;10(5):357—61.
8. Marmont A.M. Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: resolution following intrathecal methotrexate. *Blood* 2000;96(2):776—7.
9. Vogt-Schaden M., Wildemann B., Stelljes M. et al. Leptomeningeal dissemination of chronic lymphocytic leukemia. Molecular genetic detection in cerebrospinal fluid. *Nervenarzt* 1999;70(4):363—7.
10. Cramer S.C., Glaspy J.A., Efrid J.T., Louis D.N. Chronic lymphocytic leukemia and central nervous system: a clinical and pathological study. *Neurology* 1996;46(1):19—25.