

Lymfomatózní neuropatie (neurolymfomatóza) – kazuistika

Lymphomatous Neuropathy (Neurolymphomatosis) – a Case Report

Souhrn

Periferní neuropatie v souvislosti se systémovou malignitou mohou mít různou příčinu a mohou se manifestovat v různé fázi rozvoje maligního procesu. Přímá infiltrace periferních nervů nebo spinálních kořenů maligními buňkami patří k méně častým příčinám a dochází k ní hlavně u lymfomu nebo leukemie, méně často jde o solidní karcinom. Periferní neuropatie se vyskytují asi u 5–8 % nemocných s lymfomy, ale přímá infiltrace periferních nervů tvoří jen asi 0,1–2 %. Termín lymfomatózní neuropatie nebo neurolymfomatóza se používá pro maligní infiltraci periferního neuronu u lymfomu nebo někdy i leukemie. Infiltrace může postihnout periferní i kranální nervy nebo spinální kořeny a neuropatie se manifestuje jako bolestivá i nebolestivá mononeuropatie, asymetrická multifokální polyneuropatie (mononeuropatia multiplex) a při difuzním postižení jako symetrická senzitivně-motorická polyneuropatie. Je prezentována kazuistika nemocného s neurolymfomatózou u difuzního non-Hodgkinova lymfomu z velkých B buněk.

Abstract

Peripheral neuropathies in the context of a systemic malignancy may have various causes and can manifest at various stages of the development of malignancy. Direct infiltration of peripheral nerves or spinal roots by malignant cells is one of the less frequent causes and occurs particularly in patients with lymphoma or leukaemia, less often with a solid tumour. Peripheral neuropathies occur in 5–8% of patients with lymphoma but direct lymphomatous infiltration of peripheral nerves occurs in only about 0.1–2%. The term “lymphomatous neuropathy” or “neurolymphomatosis” is used for malignant infiltration of the peripheral nervous system by lymphoma and also in leukemia. The infiltration affects both peripheral and cranial nerves, and also spinal roots. These neuropathies may present as painful or painless mononeuropathy, asymmetrical multifocal polyneuropathy (mononeuropathy multiplex) or in diffuse infiltration as symmetric sensory-motor polyneuropathy. A case report of neurolymphomatosis in non-Hodgkin’s B-cell-type lymphoma is presented.



prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.
Neurologická klinika
LF UK a FN v Plzni
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
e-mail: ambler@fnplzen.cz

Přijato k recenzi: 20. 5. 2010
Přijato do tisku: 11. 6. 2010

Klíčová slova

lymfom – lymfomatózní neuropatie – neurolymfomatóza – periferní neuropatie

Key words

lymphoma – lymphomatous neuropathy – neurolymphomatosis – peripheral neuropathy

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MŠM 0021620816

Úvod

Periferní neuropatie v souvislosti se systérovou malignitou se vyskytují v 1,7–16 % [1], mohou mít různou příčinu a mohou se manifestovat v různé fázi rozvoje maligního procesu.

Hlavní příčiny neuropatií u malignit jsou následující [2,3]:

1. Přímá infiltrace tumorem.
2. Nepřímý důsledek dysimunitního mechanismu, např. u lymfomu, kde může dojít současně k produkci IgM MAG (glykoprotein asociovaný s myelinem – myelin associated glycoprotein).
3. Vaskulitidy (asociace s karcinomy a lymfoidními malignitami).
4. Paraneoplastické neuropatie.
5. Toxické neuropatie.
6. Postradiační (plexopatie, myelopatie).

Přímá infiltrace periferních nervů nebo spinálních kořenů maligními buňkami patří k méně častým příčinám, a pokud je vícečetná, manifestuje se jako multifokální polyneuropatie. K infiltraci dochází hlavně u lymfomu nebo leukemie, méně často jde o solidní karcinom. Neurologická symptomatika může předcházet manifestaci lymfomu až v 50 % [2]. Rozvoj je většinou subakutní a progredující. Termín lymfomatózní neuropatie nebo neurolymfomatóza se používá pro maligní infiltraci periferního neuronu u lymfomů a někdy i leukemie [4,5]. Diagnostika lymfomů a jejich komplikací představuje často pro neurology problém, protože definitivní průkaz vyžaduje většinou biopsii, a proto uvádíme následující kazuistiku.

Kazuistika

66letý muž. V 01/2007 byla provedena aloplastika levého kyčelního kloubu pro artrózu, 02/2008 operace pravého ramene – plastika manžety rotátorů. V 08/2008 prodělal periferní parézu n. facialis vlevo, která se upravila. Od 11/2008 začal mít bolesti v kříži s propagací do PDK a ambulantně byl diagnostikován LS syndrom s kořenovou lézí L5 a S1 vpravo. Od 12/2008 pozoroval váhový úbytek, bolesti z bederní krajiny se šířily po zadní straně obou stehů až do podkolení a do třísel a začal mít i problémy se spouštěním moči a se zácpou. V objektivním nálezu byla vícečetná léze kranálních nervů – n. III, VII a XII vpravo a neuralgiformní bolesti v oblasti n. V vpravo. Na PDK oslabená flexe v kyčli (svalový test 3+), prakticky

nemožná dorzální flexe nohy (svalový test 1), na LDK lehce oslabená plantární flexe nohy (svalový test 4). Byla přítomna hyporeflexie L2/S2, výraznější na PDK, nebyly výraznější atrofie ani poruchy cití. Postupně se vyvinulo na PHK i oslabení flexe v lokti (svalový test 4) a abdukce v rameni (svalový test 4+). Nález nasvědčoval postižení myotomů L2–5 vpravo, lehce S1 vlevo a později i C5 vpravo.

Při EMG vyšetření v 01/2009 byly nízké některé amplitudy CMAP a tomu odpovídající snížení rychlosti vedení (n. peroneus vpravo – registrace extensor digitorum brevis 0,3 mV, vlevo 2,7 mV, n. tibialis vpravo – registrace abductor hallucis brevis 2,5 mV, vlevo 0,4 mV) a normální amplitudy SNAP i vedení v senzitivních vláknech. V m. tibialis anterior vpravo byly přítomny fibrilace a pozitivní ostré vlny (podle kvantifikace 3–4+) a při volním úsilí jen několik akčních potenciálů, které se rychle vyčerpávaly. Spontánní aktivita (fibrilace a pozitivní ostré vlny) stupně 2–3+ a simplifikace byla přítomna vpravo i v m. tibialis posterior, m. vastus lateralis a m. gastrocnemius vlevo. Nález byl hodnocen jako axonální léze se známkami různě vyjádřeného parciálního denervačního syndromu, nejspíše v důsledku polyradikulopatie s postižením L3, 4 a 5 vpravo a S1 vlevo (vzhledem k normálním SNAP). Sonografie břicha prokázala jen mnohočetnou drobnou cholelitiázu. Na RTG plic jen výrazná intersticiální kresba po obou plicních křídlech.

Byly abnormní některé laboratorní hodnoty (uváděno více hodnot odpovídajících kontrolním vyšetřením): AST: 0,55; 0,64; 1,46; ALT: 1,12; 0,81; 2,12 (norma do 0,67 μ kat/l), GMT: 0,97; 1,19; 3,41 (norma do 1,77 μ kat/l); ALP: 1,76; 1,90; 3,13 (norma do 2,3 μ kat/l). CRP 64 (norma do 10 g/l). Beta-2-mikroglobulin 3,54 (norma do 3 mg/l). Celková bílkovina 54,5 (norma 62–82 g/l), výrazně sníženy IgA, IgG a IgM. V krevním obraze byl jen lehce snížený hematokrit a zvýšený počet monocytů, jinak bez nápadností.

Likvor (hodnoty z dvou následných odběrů): elementy/monocyty 42; 448/ μ l, bílkovina 1,19; 0,85 g/l; glukóza 3,3; 1,1 mmol/l.

Původně bylo pomýšleno na multifokální neuropatii při vaskulitidě, ale kontrolní vyšetření likvoru prokázalo výrazný nárůst elementů, podle cytologie suspektní záplava maligních buněk, buňky v mitóze.

Pro podezření na meningeální infiltraci byla provedena MR mozku, kde se prokázala v bílé hmotě mozkové oboustranně převážně subkortikálně a para- i periventriculárně vícečetná hyperintenzní ložiska velikosti několika mm bez reakce v okolí, při frontálních rozích postranních komor hyperintenzní léze charakteru leukoaraiózy. Nález byl hodnocen jako nespecifický. Postkontrastně nebyl patrný žádný enhancement.

Flowcytometrické vyšetření – analýza lymfocytů periferní krve – prokázalo přítomnost CD19+ elementů (cca 50 % z lymfocytů a 18 % z nukleárních buněk) a nález nevylučuje přítomnost B lymfoproliferativního onemocnění.

Další vyšetření již nemohlo být provedeno, celkový stav nemocného se horšil, byl utlumený, spavý, horšilo se dýchání a za známek respiračního selhání nemocný zemřel.

Pitva prokázala difúzní lymfom z velkých B buněk (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) neznámého primárního zdroje s generalizací. Byla přítomna infiltrace maligním lymfomem kůry obou ledvin, lymfatických uzlin tracheobronchiálních, mediastinálních, lumbálních, kostní dřevě, téměř všech obratlů, žebér, hrudní kosti a jater. Perineurální lymfomová infiltrace m. biceps brachii vlevo, lymfomová infiltrace lumbálního plexu vpravo, infiltrace měkkých plen a subarachnoidálních cév mozečku a méně i velkého mozku.

Diskuze

Lymfom je obecně označení pro nádorové onemocnění lymfatického systému. Existují dva základní typy lymfomů: Hodgkinův a non-Hodgkinova typu. **Hodgkinův lymfom** představuje asi 14 % všech lymfomů, začíná obvykle v lymfatických uzlinách, ale nádorově změněné buňky se rychle šíří do celého těla. Mnohem častější **lymfomy non-Hodgkinova typu** se mohou vyskytovat ve všech tkáních, ve kterých jsou přítomny lymfocyty, takže kromě uzlin postihuje kostní dřeň, zažívací trakt, štítnou žlázu, oko, mozek, kůži, játra, slezinu, plíce, kosti, varlata, ledviny i další tkáně. Dělí se na dvě hlavní skupiny podle toho, zda vycházejí z B nebo T lymfocytů a řadu samostatných typů, které se liší tím, jak vznikly, ale také, jak se chovají a jakou mají prognózu. V Evropě je téměř 80 % tvořeno B lymfomy [5,6].

Neurologické komplikace se vyskytují u 10–25 % nemocných, jsou mnohem častější u lymfomů non-Hodgkinova typu a zahrnují tumorózní infiltraci CNS (včetně leptomening nebo epidurálního prostoru), periferní neuropatie (heterogenní příčiny, často toxické), nežádoucí účinky léčby (chemo- i radioterapie) a infekce (např. zoster, ale i oportunní infekce). Postižení nervového systému stoupá se stupněm malignity (grading) a většinou jde o lymfomy z B buněk [5,7].

Periferní neuropatie se vyskytují asi u 5–8 % nemocných s lymfomy [5,7,8]. Může jít o imunitně zprostředkované polyneuropatie charakteru akutní nebo chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie, změny ve vasa nervorum při paraneoplastické vaskulitidě, ale i přímou infiltraci periferních nervů, která se vyskytuje jen asi v 0,1–2 %. Nervy mohou být infiltrovány ze sousedících lymfatických uzlin a ještě výrazněji v oblasti míšních kořenů, kde není dostatečná hemato-neurální bariéra. Histologické nálezy prokázaly lymfomové buňky kolem cév v epineuriu, které by mohly nasvědčovat i hematogennímu šíření. Je důležité je nezaměnit s vaskulitidou, protože nejde o přímou infiltraci cévy. Lymfomy rovněž často infiltrují endoneurium, což je neobvyklé u karcinomů [5].

Viala et al [8] prezentovali soubor 150 pacientů s lymfomy a současnou neuropatií. Vybrali 26 pacientů, kde nešlo o lékovou toxicitu nebo IgM-anti-MAG neuropatii (přítomnost protilátek proti glykoproteinu asociovanému s myelinem). Třináct z nich (50 %) mělo demyelinizační polyneuropatii, sedm (27 %) radikulopatii z proximální kořenové maligní infiltrace a šest (23 %) axonální multifokální polyneuropatii z distální lymfomatózní infiltrace nebo paraneoplastické mikrovaskulitidy. U Hodgkinova lymfomu

šlo vždy o demyelinizační polyneuropatii. Maligní lymfomy z B buněk byly asociovány především s radikulopatiemi.

Lymfomatózní neuropatie (neurolymfomatóza) je charakterizována maligní infiltrací periferních nervů i spinálních kořenů a současně může být i leptomeningeální postižení [4,5,9]. Diagnostickým kritériem je buď (A) histologický průkaz lymfomu v oblasti periferních nervů, kořenů nebo kranálních nervů, anebo (B) CT, MR či intraoperační průkaz zvětšení nebo postkontrastního zvýraznění (enhancement) před stanovením diagnózy či při současném lymfomu [4,5]. Při proximální kořenové infiltraci a postižení mening pomůže v diagnostice i vyšetření likvoru.

Baehring et al [4] publikovali vlastní soubor 72 pacientů s lymfomy non-Hodgkinova typu a neurolymfomatózou (částečně vlastních a částečně z literatury). Neurolymfomatóza často předchází diagnostiku lymfomu, v prezentovaném souboru jen 14 pacientů (19 %) mělo před neurologickou manifestací diagnostikovan lymfom. Obtížnost diagnostiky dokládá i skutečnost, že u 33 (45 %) byla správná diagnóza stanovena až post mortem. Současné postižení CNS bylo prokázáno u 26 %. U 10 % byla lymfomatóza přítomna také u primárního lymfomu CNS.

Neurolymfomatóza se manifestuje bolestivým i nebolestivým postižením periferních nervů, kořenů nebo kranálních nervů, většinou multifokální polyneuropatií (mononeuropatia multiplex), v iniciálním stadiu i mononeuropatií nebo naopak při difuzním postižení symetrickou senzitivně-motorickou polyneuropatií [9–11]. Z kranálních nervů je časté postižení zejména nn. III, V (i n. mentalis), VI a VII. Rozvoj je většinou subakutní a progredující.

V léčbě se používá chemo- a imunitní terapie a prognóza závisí na rozsahu postižení a zejména na stupni malignity lymfomu.

Lymfomatózní neuropatie je vzácná komplikace lymfomů non-Hodgkinova typu. Vzhledem k tomu, že často neurologická symptomatika předchází vlastní diagnostiku lymfomu, je třeba pomýšlet v diferenciální diagnostice i na tuto jednotku.

Literatura

1. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6(1): 75–86.
2. Falah M, Schiff D, Burns TM. Neuromuscular complications of cancer diagnosis and treatment. *J Support Oncol* 2005; 3(4): 271–282.
3. Behin A, Psimaras D, Hoang-Xuan K, Leger JM. Neuropathies in the context of malignancies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(5): 534–539.
4. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol* 2003; 5(2): 104–115.
5. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005; 31(3): 301–313.
6. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí. 2nd ed. Praha: Grada Publishing 2008.
7. Odabasi Z, Parrott JH, Vishnu VB, Reddy VVB, Oh SJ. Neurolymphomatosis associated with muscle and cerebral involvement caused by natural killer cell lymphoma: a case report and review of literature. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6(4): 197–203.
8. Viala K, Béhin A, Maisonnobe T, Léger JM, Stojkovic T, Davi F et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(7): 778–782.
9. Feldman EL, Grisold W, Russell JW, Zifko UA. Atlas of neuromuscular diseases. A practical guideline. Wien: Springer-Verlag 2005.
10. Asymmetric neuropathies. In: neuromuscular Homepage of the Neuromuscular disease center, Washington University, USA. [online] Dostupné z URL: <http://neuromuscular.wustl.edu/nanatomy/asymmetric.html#lymphoma>.
11. Urban P, Kaczmarek E, Wellach I, Brüning R, Brüllke N, Schulte C et al. Neurolymphomatosis. Subacute sensorimotor polyneuropathy as a first sign of non-Hodgkin's B cell lymphoma. *Nervenarzt* 2009; 79(6): 699–702.