

Case report

Rare presentation of CLL, Leukemic meningitis: Case report

Ahmad Alikhani¹, Shahrbanu Keihanian², Siavash Rahimi³, Mohamad Zaman Moradi^{1*}

1. Infectious diseases department, antimicrobial resistance research center, Maznadaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Oncologic Ward, Ramsar Hospital, Tonekabon Azad University, Tonekabon, Iran.

3. Medical Student, Ramsar Branch of Maznadaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: Moradishahin51@gmail.com

(Received 10 August 2015; Accepted 25 October 2015)

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a prevalent form of leukemia and it most frequently occurs in older adults. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia is very rare.

The patient is a 79 year old man with a past history of controlled CLL which admitted 5 days ago with fever, shaking chills, vomiting, coma and neck stiffness. Evaluations for infectious meningitis were negative and he did not respond to antibiotics and antiviral medications. Intrathecal methotrexate caused improvement of clinical and cerebrospinal fluid abnormalities. Clinical manifestations of leukemic meningitis can mimic acute bacterial meningitis.

Keywords: Meningitis, Acute, Leukemia, Lymphocytic, Chronic.

J Clin Exc 2015; 4(1): 102-107 (Persian).

تظاهر نادر CLL. مننژیت لوسمیک: مطالعه موردی

احمد علیخانی^۱، شهربانو کیهانیان^۲، سیاوش رحیمی^۳، محمد زهانمادی^{۴*}

چکیده

لوسمی لنفوئیدی مزمن (CLL) یک فرم شایع لوسمی می باشد و بیشتر در بالغین مسن اتفاق می افتد. درگیری لپتومنژ در لوسمی لنفوئیدی مزمن بسیار نادر است. بیمار، آقای ۷۹ ساله با سابقه CLL کنترل شده که با تب، لرز، استفراغ، کوما و خشکی گردن از ۵ روز قبل مراجعه نموده است. ارزیابی برای مننژیت عفونی منفی بود و بیمار به داروهای آنتی بیوتیک و ضد ویروسی پاسخ نداد. متوتریکسات داخل نکال باعث بهبود بالینی و نرمال شدن مایع مغزی نخاعی گردید. مننژیت لوسمیک می تواند تظاهرات بالینی مننژیت حاد باکتریال را تقلید نماید.

واژه های کلیدی: مننژیت، حاد، لوسمی، لنفوسیتیک، مزمن.

مقدمه

کوما است و می تواند عفونت، ترومبوز و خونریزی مغزی را تقلید نماید. عفونت ها یک عامل مهم در ناتوانی و مرگ این بیماران است که توجه به آن حائز اهمیت است و نباید در این بیماران نادیده گرفته شود. هم زمان دمانس، اختلالات راه رفتن و کاهش شنوایی نیز در این افراد دیده می شود که باعث می شود لتارژی و سایر تغییرات هوشیاری به عنوان دمانس مطرح شوند و به عنوان یک علامت درگیری CNS در مبتلایان به CLL نادیده گرفته شود (۴).

تصویربرداری رادیولوژیک که شامل CT-Scan و MRI است دارای حساسیت و اختصاصیت پایینی هستند و در آنالیز مایع مغزی نخاعی باید به تعداد سلول ها، گلوکز، پروتئین، کشت و سایتولوژی توجه شود (۴).

لوسمی لنفوئیدی مزمن (CLL) شایع ترین لوسمی بزرگسالان در غرب و متوسط سن بیماران ۶۵ سال است (۱). با وجود پیشرفت در درمان آن، هنوز یک بیماری علاج ناپذیر بوده و ممکن است ماه ها تا سال ها بعد از بهبود، عود نماید (۲). درگیری علامتدار CNS در بیماران مبتلا به CLL به ندرت گزارش شده است (۳). درگیری CNS در مبتلایان به لوسمی- لنفوم اغلب یک چالش تشخیصی است. برای تشخیص سه شاخص به صورت معمول استفاده می شوند:

(۱) علائم و نشانه های بیماری
(۲) تصویربرداری رادیولوژیک
(۳) آنالیز مایع مغزی نخاعی
علائم نورولوژیک درگیری CNS متنوع است که شامل تب، سردرد، لتارژی، کاهش عملکرد شناختی، عملکرد حسی غیر طبیعی، ضعف حرکتی، فلج اعصاب کرانیال و

۱. دپارتمان بیماری های عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت ضد میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲. بخش اونکولوژی بیمارستان رامسر، دانشگاه آزاد اسلامی تنکابن، تنکابن، ایران.

۳. دانشجوی پزشکی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: قائمشهر، بیمارستان رازی، مرکز تحقیقات مقاومت ضد میکروب

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۹۴/۷/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۳

Urinalysis طبیعی بود و در کشت ادرار هیچ میکروارگانیزمی رشد نکرد. کشت خون نیز منفی بود. سونوگرافی Abdomino-Pelvic و رادیوگرافی قفسه سینه هیچ یافته قابل توجهی نداشتند. اونکولوژیست مشاوره مشکلات عفونی به خصوص عفونت CNS را مطرح نمود و تظاهر فعلی را بدون هیچ ارتباطی با بیماری زمینه‌ای CLL دانستند. با توجه به سفتی گردن و بدون وجود منعی برای پونکسیون مایع مغزی نخاعی در CT-Scan مغز، پونکسیون مایع مغزی نخاعی (LP) انجام شد و آنتی‌بیوتیک‌ها را به Ceftriaxone، Vancomycin، Ampicillin و Acyclovir تغییر دادیم. همچنین آزمایش Wright، Coomb's Wright و 2ME درخواست شد. CRP=Negative, ESR=10 و آزمایشات عملکرد کبدی طبیعی بودند. آزمایش‌های بروسلوز منفی بودند. آنالیز مایع مغزی نخاعی به شرح زیر بود (جدول شماره ۲).

میزان	شاخص‌های آزمایشگاهی
۲۷۰	RBC
۷۵ (درصد)	lymph
۲۵ (درصد)	Poly
۱۲۵/mm ³	WBC
۶۰ mg/dL	Protein
۸۷	LDH
۷۲ mg/dL	Sugar
۱۴۷ mg/dL	Concomitant Blood Sugar

کشت CSF منفی بود. مطالعه سیتولوژیک در CSF سلول‌های لوسمیک را نشان نداد. MRI مغزی بدون کنتراست به شرح زیر بوده است، شکاف بین نیم کره‌ها در مرکز خط وسط قرار دارد، در قشر و مرکز مغز کاهش حجم دیده شده و همراه است با هیدروسفالی، عمق ماده سفید و اطراف بطن‌ها دچار تغییرات ایسکمیک شده‌اند. هیچ توده و یا انفارکت حاد دیده نمی‌شود. در هسته‌های قاعده‌ای، کپسول، جسم پینه‌ای و یا تالاموس مورد غیرطبیعی مشاهده نشد. حفره زین ترکی و هیپوتالاموس طبیعی هستند. در ساختارهای

مطالعه حاضر به معرفی یک بیمار ۷۹ ساله پرداخته که با تب بالا، لرز و کاهش سطح هوشیاری از ۵ روز قبل از پذیرش با احتمال مننژیت حاد باکتریال بستری شده و در نهایت با تشخیص مننژیت حاد لوسمیک با متوتروکسات اینترتکال بهبود یافته است.

معرفی مورد

بیمار آقای ۷۹ ساله با تب و لرز از ۵ روز پیش از پذیرش و سابقه پیشین CLL درمان شده که دو سال پیش با سردرد، تعریق، استفراغ بعد از صرف غذا و تاری دید تشخیص داده شد. آخرین شیمی‌درمانی بیمار سه ماه پیش انجام پذیرفت. با توجه به شرایط وی و ارزیابی دقیق، بیمار در بخش عفونی بستری شد. سابقه دیابت ملیتوس، فشارخون، بیماری قلبی و مسافرت‌های داخلی و خارجی اخیر نداشته است. در معاینه بالینی، بیمار خواب‌آلوده و دیس‌اورینته بود، تاکی‌کارد، ریتمین و شکم نرمال بود. بدون سفتی گردن و با شک به سپتی سمی Ceftriaxone و Metronidazole به صورت داخل وریدی برای بیمار شروع شد. به تدریج شرایط جسمی وی بدتر شد و دیس‌اوریتیشن افزایش یافت و سفتی گردن در روز سوم بستری ایجاد شد. بدون هیچگونه بهبود با آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای تب‌بر معاینه نورولوژیک موارد زیر را نشان داده است، اعصاب کرانیال طبیعی، رفلکس تاندون‌های عمقی (DTR) و قدرت عضلات طبیعی و رفلکس کف پائی فلکسبود بدون هیچ تغییری در حس سطحی و عمقی. ریتمین نرمال و شکم نرم بود و ارگانومگالی و تندرنس پهلوها نداشت. فرمول شمارش خون محیطی در جدول شماره ۱ آمده است.

میزان	شاخص‌های آزمایشگاهی
۱۳۷۰/mm ³	WBC
۶۹ (درصد)	Lymph
۲۵ (درصد)	PMN
۱۱ mg/dl	Hb
۱۲۰۰۰/mm ³	PLT
۳ (درصد)	Monocyte

تغییرات لنفوسیتیک در خون محیطی و مایع مغزی- نخاعی در تمامی پونکسیون‌های کمری پیشنهاد مننژیت لوسمیک در زمینه CLL در Stage=0 مطرح شد و توصیه به شروع (40mg) MTX داخل تکال همراه با Hydrocortisone (50mg) با هماهنگی انکولوژیست نمودیم.

در این مرحله سیتی‌اسکن ریه، شکم و لگن با کنتراست داخل وریدی انجام شد و هیچ لنفادنوپاتی مرکزی و یا مدیاستینال گزارش نشد. در همین زمان اولین تزریق داخل تکا انجام شد و آنالیز CSF یک روز بعد به قرار زیر بود:

WBC: 100/mm³ (lymph: 78% Poly: 22%) and RBC: 20000/mm³

تزریق دوم انجام شد و CSF شامل موارد ذیل بوده است:

Appearance=clear WBC: 4/mm³ poly: 20% , Lym: 80% RBC: 0 Pr: 37mg/dl

بعد از تزریق دوم هوشیاری بیماری در حال بهبود بود و بعد از سومین تزریق بیمار فقط لتارژیک بود و ما تغذیه خوراکی با سرم قندی را شروع کردیم. نتایج پونکسیون‌های بعدی در زیر آمده است (جدول شماره ۴). پیگیری دوماه بعد از ترخیص بیمار، هیچ پیشرفتی را در بیماری لوسمیک نشان نداد. بیمار بدون تب، علائم و نشانه‌های مننژ و سطح هوشیاری در مرحله لتارژیک باقی ماند.

بحث

انفیلتراسیون بافت اکسترامدولاری به خصوص طحال، کبد و عقده‌های لنفاوی اغلب در مراحل پیشرفته CLL دیده می‌شود اما درگیری CNS نادر است. توجه به تظاهر اولیه این بیماری بشکل حاد که کاملاً شبیه به مننژیت حاد می‌باشد محتمل ولی بسیار نادر است لذا در برخورد با بیمارانی که با این تابلوی بالینی بستری

پاراسلار مورد قابل توجهی دیده نشد. Cerebello-pontine Angle در هر دو طرف طبیعی به نظر می‌رسند. عرض مناتوس داخلی طبیعی است. محتوای اوربیت‌ها تغییر قابل توجهی ندارند.

PCR مایع CSF برای HSV و MTB منفی بودند لذا Acyclovir قطع شد. رنگ‌آمیزی اختصاصی برای مننژیت قارچی مانند Indian Ink و آسپرژیلوس منفی بود. به دلیل عدم جواب‌دهی به آنتی‌بیوتیک‌ها به مدت ۱۰ روز دوباره مشاوره انکولوژیست درخواست شد و پیشنهاد مننژیت لوسمیک را به عنوان عامل اصلی علائم و بدتر شدن شرایط بیمار مطرح نمودیم.

در این مرحله شرایط بالینی بیمار وخیم‌تر شد و کماکان در کوما بود البته دچار یک تورم خفیف، بدون قرمزی و گرمی مشخص در Flank چپ شده بود. برای رد آبه و عفونت بیمارستانی به دنبال بستری بودن بیمار CBC، U/A، U/C، B/C برای دو بار با فاصله نیم‌ساعت از هم) و سونوگرافی بافت نرم درخواست شد. سونوگرافی شواهدی منطبق با آبه نشان نداد اما شمارش WBC به 25300mm^3 با ۵۲ درصد لنفوسیت افزایش پیدا کرد. مطالعات ادراری طبیعی بودند و کشت خون جدید نیز منفی بود. احتمالاً این تورم خفیف پاتولوژیک نبوده و از قبل وجود داشته است. LP مجدد تغییراتی را نشان داد (جدول شماره ۳).

میزان	مقیاس
clear	Appearance
$80/\text{mm}^3$	WBC
۲۰ (درصد)	Poly
۸ (درصد)	Lymph
۲۵/ml	RBC
۷۵ mg/dl	Sugar
۵۹ mg/dl	Pro
۷۱	LDH

در مطالعات انکولوژیست بر روی لام خون محیطی، لنفوسیتوز و Smudge Cell گزارش شد و با توجه به معاینه بالینی، عدم پاسخ به آنتی‌بیوتیک‌ها و آسیکلوویر،

می‌شوند علاوه بر درمان و بررسی از نظر عوامل عفونی بایستی به این نکته نیز توجه ویژه داشت.

باروس و همکاران به بررسی یافته‌های کالبدشکافی ۱۰۹ بیمار مبتلا به CLL میزان شیوع انفیلتراسیون لپتومنز را ۸ درصد گزارش کردند(۵).

بر اساس مطالعه وانگ ۲ مورد گزارش از این بیماری با درگیری فقط مننژ بوده و توصیه شده که هر وقت در این بیماران علائم مغزی دیده شد باید به بیماری زمینه‌ای CLL فکر کرد(۶).

در مطالعه دیگری از Simone موردی از گرفتاری مننژ گزارش شده است که به‌عنوان یک عارضه نادر، به‌خوبی به درمان اینتراتکال پاسخ داده است(۳).

بر اساس آنچه که در ژورنال TURKJ Haematol در سال ۲۰۱۴ آمده و مننژیت لوسمی با بیوپسی استرئو تاکتیک به نتیجه رسیده است به ارزش تشخیص زودهنگام و درمان سریع بیماری اشاره شده است(۷).

مورد مشابهی نیز از Esber در سال ۲۰۰۹ مطرح شده و به نادر بودن این تظاهر و پاسخ به متوتروکسات اینتراتکال اشاره شده است(۸).

Souza و همکاران به گرفتاری مننژ اشاره نموده اند(حذف شد) و مشابه دیگر مطالعات اهمیت تشخیص زودرس و درمان زودهنگام را مطرح نموده اند(۳).

آنالیز مایع مغزی نخاعی اگرچه Gold Standard محسوب می‌شود اما مشکلاتی در تعیین معیار

مورفولوژیک در تفکیک سلول‌های نئوپلاستیک لنفوسیتی از سلول‌های لنفوسیتی واکنشی وجود دارد. جزء اصلی درمان مننژیت لوسمی در بیماران مبتلا به CLL متوتروکسات داخل نخاعی و پرتوتابی کرانیال است(۱۰،۹). در گزارش حاضر بیمار مذکور براساس لنفوسیتوز خون محیطی، پلئوسیتوز لنفوسیتی، عدم پاسخ به آنتی‌بیوتیک و آسیکلوویر و پاسخ دراماتیک به متوتروکسات به عنوان مرحله صفر CLL در نظر گرفته شد. پاسخ دراماتیک به این درمان قابل توجه بوده است و درمان سریع‌تر می‌تواند به شکل قابل توجهی از ناتوانی و مرگ و میر بکاهد. در ضمن استفاده از MRI با کنتراست می‌تواند اطلاعات مفیدی در تشخیص این بیماری بخصوص در مواردی که سیتولوژی CSF از نظر سلول‌های لوسمیکی منفی است فراهم نماید(۱۱).

نتیجه‌گیری

اگرچه درگیری لپتومنز در مبتلایان به CLL بسیار نادر است اما باید در تشخیص افتراقی بیمار مبتلا به CLL که دچار علائم حاد مشابه مننژیت حاد باکتریال شده لحاظ شود و در کنار اقدامات تشخیصی و درمانی از نظر بیماری‌های عفونی، بررسی تشخیصی اولیه از جهت گرفتاری مغزی و لپتومنز با سلول‌های لوسمیکی هم انجام گیرد تا با تشخیص زودتر، درمان اینتراتکال لوسمی هر چه سریع‌تر آغاز گردد.

جدول شماره ۴: نتایج LP مجدد							تذوق LP
مقیاس							
Appearance	Volume	WBC	RBC	LDH	Pr	Sugar	
clean	۲ سی سی	Not seen	۲۵۰	۸۰	۳۴	۷۶	LP بعد از تزریق سوم
clean	۱٫۵ سی سی	۳	۱۲	۸۱	۲۳	۷۷	LP بعد از تزریق چهارم
clean	۲ سی سی	۰-۱	۰-۱	۷۹	۲۷	۷۶	LP بعد از تزریق پنجم
clean	۲ سی سی	Not seen	۲۵	۷۹	۳۲	۵۶	اولین LP به منظور پیگیری وضع بیمار بعد از پنجمین تزریق
clean	۲٫۵ سی سی	Not seen	۵۰	۸۳	۲۵	۶۲	دومین LP به منظور پیگیری وضع بیمار بعد از پنجمین تزریق

References

1. Rozman C, Montserrat E Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995; 333:1052–1057.
2. Mai Nasser, Adel Lutfi, Laila Al-Telmesani. Chronic lymphocytic leukemia relapse presenting as acute otitis media with facial palsy. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences.* 2015; 16, (2) 205–220.
3. Simone Lima de Souza, Fábio Santiago, Marilza de MouraRibeiro-Carvalho, AdrianoArnóbio, Andréa RibeiroSoares and Maria Helena Ornellas. Leptomeningeal involvement in B-cell chroniclymphocytic leukemia: a case report and review of the literature. *BMC Research Notes.* 2014; 7:645.
4. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK, Cobb J, Mills P, Lekos A, Walters BC, Recht LD: Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer.* 1998; 82:733–739.
5. Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al: An autopsy study of 1, 206 acute and chronic leukemias (1958–1982). *Cancer.* 1987; 60:827–37.
6. Wang ML, Shih LY, Dunn P, Kuo MC. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *J Formos Med Assoc.* 2000; 99(10):775-778.
7. Selçuk Göçmen, Murat Kutlay, Alev Erikçi, Cem Atabey, Özkan Sayan, and Aptullah Haholu. Central Nervous System Involvement of T-cell Prolymphocytic Leukemia Diagnosed with Stereotactic Brain Biopsy: Case Report. *Turk J Haematol.* 2014; 31(1):75-78.
8. Natacha Esber, M.D. Thomas Schulz, M.D. Leukemic Meningitis in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Condition Responding to Intrathecal Methotrexate. *Kansas Journal of Medicine.* 2009; 2(4):96-98.
9. Wang ML, Shih LY, Dunn P, Kuo MC. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: Report of two cases. *J Formos Med Assoc.* 2000; 99:775-778.
10. Marmont A. Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: Resolution following intrathecal methotrexate. *Blood.* 2000; 96:776-777.
11. Esra Meltem Kayahan Ulu, Hüseyin in Gürkan Töre, Ahmet Bayrak, Durmuş Güngör, Mehmet Coşkun. MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. *Turkish Society of Radiology.* 2009; 15:86–92.