Case report

Rare presentation of CLL, Leukemic meningitis: Case report

Ahmad Alikhani[1], Shahrbano Keihanian[2], Siavash Rahimi[3], Mohamad Zaman Moradi[1*]

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

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]

تظاهر نادر CLL، مننژیت لوسمیک: مطالعه موردی

احمد علیخانی[۱]، شهربانو کیهانیان[۲]، سیاوش رحیمی[۳]، محمد زمانمرادی[۱*]

چکیده

لوسمی لنفوئیدی مزمن(CLL) یک فرم شایع لوسمی می‌باشد و بیشتر در بالغین مسن اتفاق می‌افتد. درگیری لپتومننژ 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 آنتی‌بیوتیک و ضدویروسی پاسخ نداد. متوتریکسات داخل تکال باعث بهبود بالینی و نرمال شدن مایع مغزی نخاعی گردید. مننژیت لوسمیک می‌تواند تظاهرات بالینی مننژیت حاد باکتریال را تقلید نماید.

واژه‌های کلیدی: مننژیت، حاد، لوسمی، لنفوسیتیک، مزمن.

مقدمه

لوسمی لنفوئیدی مزمن(CLL) شایع‌ترین لوسمی بزرگسالان در غرب و متوسط سن بیماران ۶۵ سال است(۱). با وجود پیشرفت در درمان آن، هنوز یک بیماری علاج‌ناپذیر بوده و ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها 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 می‌شوند:

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 غیرطبیعی، ضعف حرکتی، فلج اعصاب کرانیال و کوما است و می‌تواند عفونت، ترومبوز و خونریزی مغزی را تقلید نماید. عفونت‌ها 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. هم‌زمان دمانس، اختلالات راه رفتن و کاهش شنوایی نیز در این افراد دیده می‌شود که باعث می‌شود لتارژی و سایر تغییرات هوشیاری به‌عنوان دمانس مطرح شوند و به‌عنوان 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 سلول‌ها، گلوکز، پروتئین، کشت و سایتولوژی توجه شود(۴).

۱. دپارتمان بیماری‌های 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 ضدمیکروب
Email: Moradishahin51@gmail.com

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

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]

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 اینتراتکال 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، ریتین و شکم نرمال بود. بدون سفتی‌گردن و با شک به سپتی سمی Ceftriaxone و Metronidazole به صورت داخل وریدی برای بیمار شروع شد. به‌تدریج شرایط جسمی وی بدتر شد و دیس‌اورینتیشن افزایش یافت و سفتی‌گردن در روز سوم بستری ایجاد شد. بدون هیچگونه بهبود با آنتی بیوتیک‌ها 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. ریتین نرمال و شکم نرم بود و ارگانومگالی و تندرنس پهلوها نداشت. فرمول شمارش خون محیطی در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: نتایج فرمول شمارش خون محیطی

شاخص‌های آزمایشگاهی	میزان
WBC	۱۳۷۰۰/mm^3
Lymph	۶۹ (درصد)
PMN	۲۵(درصد)
Hb	۱۱mg/dl
PLT	۱۲۰۰۰۰/mm^3
Monocyte	۳(درصد)

Urinalysis طبیعی بود و در کشت ادرار هیچ میکروارگانیسمی رشد نکرد. کشت خون نیز منفی بود. سونوگرافی Abdomino-Pelvic و رادیوگرافی قفسه سینه هیچ یافته قابل توجهی نداشتند. اونکولوژیست مشاوره مشکلات عفونی به‌خصوص عفونت CNS را مطرح نمود و تظاهر فعلی را بدون هیچ ارتباطی با بیماری زمینه‌ای CLL دانستند. باتوجه به سفتی‌گردن 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).

جدول شماره ۲: آنالیز مایع مغزی نخاعی

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

کشت CSF منفی بود. مطالعه سیتولوژیک در CSF سلول‌های لوسمیک را نشان نداد. MRI مغزی بدون کنتراست به شرح زیر بوده است، شکاف بین نیم‌کره‌ها 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 پینه ای و یا تالاموس مورد غیرطبیعی مشاهده نشد. حفره زین ترکی و هیپوتالاموس طبیعی هستند. در ساختارهای

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]

پاراسلار مورد قابل توجهی دیده نشد. Cerebello-pontine Angle در هر دو طرف طبیعی به‌نظر می‌رسند. عرض مئاتوس 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 منتژیت قارچی مانند Indian Ink و آسپرژیلوس منفی بود. به‌دلیل عدم جواب‌دهی به آنتی‌بیوتیک‌ها به مدت ۱۰ روز دوباره مشاوره انکولوژیست درخواست شد و پیشنهاد منتژیت لوسمیک را به‌عنوان 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 آبسه و عفونت بیمارستانی به‌دنبال 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 آبسه 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. احتمالا این تورم خفیف پاتولوژیک نبوده و از قبل وجود داشته است. LP مجدد تغییراتی را نشان داد(جدول شماره۳).

جدول شماره ۳: نتایج LP مجدد

مقیاس	میزان
Appearance	clear
WBC	۸۰/mm^3
Poly	۲۰ (درصد)
Lymph	۸ (درصد)
RBC	۲۵/ml
Sugar	۷۵ mg/dl
Pro	۵۹ mg/dl
LDH	۷۱

در مطالعات انکولوژیست بر روی لام‌خون محیطی، لنفوسیتوز و Smudge Cell گزارش شد و با توجه به معاینه بالینی، عدم پاسخ به آنتی‌بیوتیک‌ها و آسیکلوویر، تغییرات لنفوسیتیک در خون محیطی و مایع مغزی-نخاعی در تمامی پونکسیون‌های کمری پیشنهاد منتژیت لوسمیک در زمینه CLL در Stage=0 مطرح شدو توصیه به شروع MTX (40mg) 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 دوماهه بعد از ترخیص بیمار، هیچ پیشرفتی را در بیماری لوسمیک نشان نداد. بیمار بدون تب، علائم و نشانه‌های منتژ و سطح هوشیاری در مرحله لتارژیک باقی ماند.

بحث

انفیلتراسیون بافت اکسترامدولاری به‌خصوص 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 کاملا شبیه به منتژیت حاد می‌باشد محتمل ولی بسیار نادر است لذا در برخورد با بیمارانی که با این تابلوی بالینی بستری

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]

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 لپتومننژ 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 Haematolدر سال ۲۰۱۴ آمده و مننژیت لوسمیک با بیوپسی استرئو تاکتیک به نتیجه رسیده است به ارزش تشخیص زودهنگام و درمان سریع بیماری اشاره شده است(۷).

مورد مشابه ای 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 زود هنگام 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 لوسمیک در بیماران مبتلا به CLL متوتریکسات داخل نخاعی و پرتوتابی کرانیال است(۱۰،۹). در گزارش حاضر بیمار مذکور براساس لنفوسیتوز خون محیطی، پلئوسیتوز لنفوسیتیک، عدم پاسخ به آنتی‌بیوتیک و آسیکلوویر و پاسخ دراماتیک به متوتروکسات به عنوان مرحله صفر CLL در نظر گرفته شد. پاسخ درماتیک 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 لوسمیک منفی است فراهم نماید(۱۱).

نتیجه‌گیری

اگرچه درگیری لپتومننژ 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 لپتومننژ با سلول‌های لوسمیک هم انجام گیرد تا با تشخیص زودتر، درمان اینتراتکال لوسمی هر چه سریع‌تر آغاز گردد.

جدول شماره ٤: نتایج LP مجدد

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

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]

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 of1, 206 acute and chronic leukemias (1958–1982). Cancer. 1987; 60:827–37.
6. Wang ML1, Shih LY, Dunn P, Kuo MC. Meningeal involvement in B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. JFormos Med Assoc. 2000; 99(10):775-778.
7. Selçuk Göçmen, Murat Kutlay, Alev Erikçi, Cem Atabey,1 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. NatachaEsber, M.D.Thomas Schulz, M.D. Leukemic Meningitis in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Condition Responding to IntrathecalMethotrexate. 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 Bcell chronic lymphocytic leukemia: Resolution following intrathecal methotrexate. Blood. 2000; 96:776-777.
11. EsraMeltemKayahanUlu, Hüsey 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.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-01-31]