

PRIMÁRNÍ INTRAKRANIÁLNÍ HODGKINŮV LYMFOM U 12LETÉHO CHLAPCE

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie LF MU a FN, Brno

Přinášíme kazuistiku raritního případu primárního intrakraniálně lokalizovaného extracerebrálního Hodgkina lymfomu u 12letého chlapce, klinicky a radiologicky připomínající meningeom. Iniciální vyšetření nenašlo žádné známky diseminace onemocnění. Pacient absolvoval operaci s následnou kombinovanou onkologickou léčbou – chemoterapií a radioterapií na lůžko tumoru. Bylo dosaženo 1. kompletní remise, v době publikace v délce trvání 4 měsíce.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza, primární intrakraniální lokalizace, diagnostické problémy, léčebné postupy.

PRIMARY INTRACRANIAL HODGKIN LYMPHOMA IN 12OLD YEAR BOY

It is a case study of very rare primary intracranial extracerebral Hodgkins lymphoma in 12 years old boy, based on clinical and radiological picture meningeoma has been supposed. Patient underwent surgery followed with combined oncology treatment – systemic chemotherapy and involved field radiotherapy. The 1st clinical complete remission has been achieved of 4 months duration at the time of presentation.

Key words: Hodgkins lymphoma, nodular sclerosis, primary intracranial localisation, diagnostic challenges, therapeutic options.

Onkologie, 2008; 2(4): 253–255

Úvod

Existence primárního intrakraniálního Hodgkina lymfomu je i v současnosti stále kontroverzní. Mnozí autoři jeho existenci zpochybňují a přítomnost intrakraniální prezentace Hodgkina lymfomu považují za projev součást pokročilé a diseminované extrakraniální nemoci. Sekundární postižení centrálního nervového systému (CNS) u Hodgkina lymfomu je rovněž vzácné. V databázi německé skupiny German Hodgkin Study Group retrospektivně vyšetřovali 13568 pacientů s primárně diagnostikovaným Hodgkinovým lymfomem a 1300 pacientů s relapsem této nemoci a našli pouze jediného pacienta s postižením CNS při současném mnohočetném projevu lymfomu. Incidence je tedy nižší než 0,2% (1).

Etiologie, rizikové faktory, léčba a prognóza vzhledem k raritnímu výskytu nebyly jednoznačně stanoveny a literární údaje se opírají pouze o jednotlivé kazuistiky a přehledy publikovaných případů.

Kazuistika

12letý chlapec, který až do srpna 2007 vážněji nestonal, byl hospitalizován jedenkrát pro akutní zánět appendixu, provedena byla apendektomie bez komplikací. Bydlí v rodinném domku s rodiči a bratrem. Rodinná anamnéza je bez nádorových onemocnění, bez poruch imunitního systému či jiných závažných onemocnění. Nechovají žádná domácí zvířata.

Začátkem srpna 2007 si začal stěžovat na postupně se stupňující bolesti hlavy, zvýšenou únavu, občasné zvracení. Ve sledovaném období nezhubl, teploty neměl, noční pocení a další systémové příznaky neměl. Opakovaně byl vyšetřen svým dětským lékařem. Pro stupňující se bolesti hlavy, zvracení a neurologickou symptomatologii byl

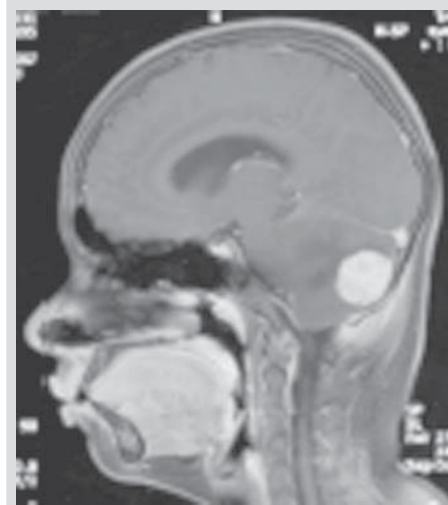
Obrázek 1. CT vyšetření mozku – infiltrace kosti a svalů



Obrázek 2. CT vyšetření – tumor zadní jámy



Obrázek 3. MRI vyšetření – tumor zadní jámy



vyšetřen neurologem, který indikoval CT vyšetření mozku. Na CT vyšetření nález expanzivní léze s perifokálním otokem v zadní jámě lebeční (obrázek 1 a 2). Pacient byl přeložen na specializované pracoviště IKEM Praha. MRI vyšetření mozku potvrzuje nález extraaxiálního expanzivního procesu velikosti 3×2,5×4 cm lokalizovaného v zadní jámě dorzálně parasagitálně s propagací subokcipitálně a ke střední čáře (obrázek 3).

Pacient absolvoval neurochirurgický zákrok, peroperačně nález zbytnělých svalů a periostu, pod periostem nalezeny nádorové hmoty, které prorůstají skrz drobné defekty v kosti. Tvrdá plena infiltrována tumorem, po provedení durotomie se vyklenuje z otvoru vejčitý tuhý tumor charakteru meningeomu. Tumor, infiltrována část dury, kosti a svalů byly odeslány na histologické vyšetření, resekce hodnocena makroskopicky jako radikální. Operace proběhla 3 týdny od začátku klinických potíží. Postoperačně se rozvíjí obraz otoku mozku, dilatace komorového

systému a otok mozečku. Na kontrolním CT vyšetření obraz pneumocefalu a počínající herniace. Proto byla provedena operační revize zadní jámy, plastika tvrdé pleny a zaveden subgaleální rezervoár a komo-

rový katétr Bactiseal. Opakovaně vyšetřen likvor – biochemická analýza v normě, bez patologických změn. Cytologie a cytospin likvoru negativní, bez nálezu nádorových segmentů. Mikrobiologicky aerobní i anaerobní kultivace rovněž negativní.

Histologické vyšetření je překvapením, popisuje diagnózu – Hodgkinův lymfom, typ nodulární skleróza. Vzhledem k raritnímu závěru bylo histologické vyšetření odesláno na 2. a 3. čtení, které diagnózu potvrzuje. Tumor se invazivně šíří a infiltruje kost i příčně pruhovalou svalovinu hlavy. Je difúzně bohatě cévnatý, bez přítomnosti nekrotizace, vysoce mitoticky aktivní s proliferačním Ki67 indexem 20 %, místy až 30 %, přítomny jsou i atypické mitózy. CD20 negativní, CD30 silně pozitivní, CD68 negativní, CD5 negativní, CD15 slabě pozitivní. CD1 a jen místy minimálně a nespecificky naznačená mírná jaderná pozitivita. Vzhledem k raritě diagnózy a věku je pacient odeslán na Kliniku dětské onkologie FN Brno k další diagnostice a léčbě.

Iniciálně pacient absolvoval kompletní vstupní zobrazovací i laboratorní vyšetření na určení rozsahu onemocnění (klinický staging). Všechna zobrazovací vyšetření včetně izotopového galiového skenu a 18 FDG PET skanu jsou negativní, vylučují diseminovanou extrakraniální nemoc a potvrzují primární ložisko Hodgkinova lymfomu intrakraniálně. Při hodnocení klinického stadia u tohoto raritního případu bylo konzultováno referenční centrum pro diagnostiku a léčbu Hodgkinova lymfomu severoamerické Childrens Oncology Group (COG). Na základě výsledku konzultace byl stav hodnocen jako klinické stadium III EA, primárně intrakraniální nádor s extrakraniální propagací (postižení 3 struktur – dura, kost a příčně pruhovalý sval). Pacient byl zařazen do skupiny středního rizika a zahájil systémovou chemoterapii dle protokolu AHOD 0031 (kombinace DBVE-PC: doxorubicin, bleomycin, Vinkristin, Etoposid, Cyklofosamid, Prednison). Léčbu toleroval velmi dobře bez závažných komplikací, celkem absolvoval 4 bloky chemoterapie. Radioterapie na oblast původního rozsahu tumoru v zadní jámě (involved field) brzděným svazkem lineárního urychlovače v celkové dávce 21 Gy s frakcionací 5 × 1,8 Gy byla aplikována následně po chemoterapii. Pacient léčbu dle protokolu ukončil v lednu 2008. Závěrečné přešetření potvrdilo trvání 1. kompletní remise onemocnění, která byla dosažena v listopadu 2007, t. j. po ukončení 2 bloků chemoterapie a trvá 4 měsíce.

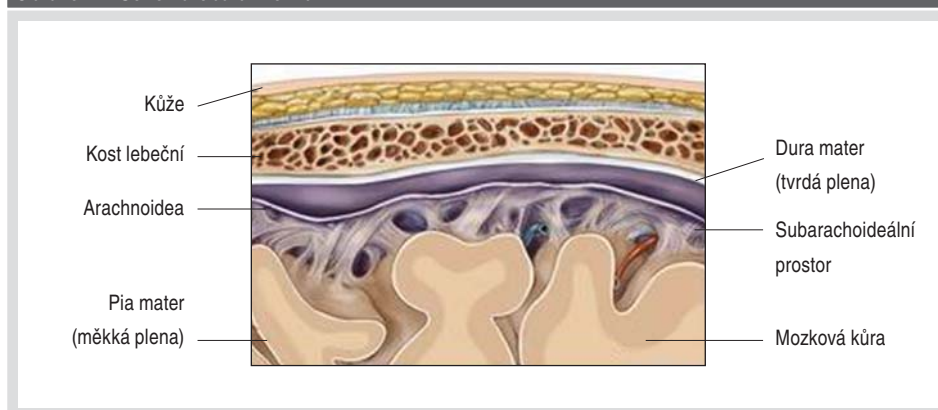
Diskuze

Incidence primárních intrakraniálně lokalizovaných Hodgkinových lymfomů je extrémně vzácná a dle některých autorů stále kontroverzní. Primární intrakraniálně lokalizovaný Hodgkinův lymfom může vyrůstat z dury, z falx cerebri anebo velmi vzácně při-

Tabulka 1. Metastázy do mozku – srovnání dětí a dospělých

Dětské typy nádorů	% mozkových metastáz	Dospělé typy nádorů	% mozkových metastáz
Rhabdomyosarkom	1,9 – 6,7 %	Karcinom plic	27 %
Osteosarkom	4,7 – 6,5 %	Maligní melanom	22 %
Neuroblastom	4,4 – 8 %	Karcinom prsu	15 %
Ewingův sarkom	3,3 – 5,7 %	Jiné (ovaria, GIT, cervix)	< 10 %
Maligní melanom	3,6 %		

Obrázek 4. Schéma obalů mozku



mo z mozkového parenchymu. O primárním nádoru hovoříme pouze v případě, že se jedná o izolovanou intrakraniální manifestaci nemoci bez současně přítomné extrakraniální choroby nebo bez údaje o léčbě Hodgkinova lymfomu v anamnéze (2, 3).

Mnohem častěji se jedná o sekundární postižení CNS Hodgkinovým lymfomem. Jde o vzácnou, nicméně dobře známou intrakraniální lokalizaci nádoru v rámci pokročilého diseminovaného onemocnění. Incidence sekundárních intrakraniálních lymfomů Hodgkinova typu se dle literárních údajů odhaduje kolem 0,2–0,5 % ze všech pokročilých onemocnění (2, 4, 5). V literatuře posledních let existuje několik hypotéz objasňujících možný mechanismus vzniku intrakraniálního Hodgkinova lymfomu. Jedna z teorií předpokládá původ Hodgkinova lymfomu v dura mater, odkud se šíří do subdurálních prostor a může penetrovat skrz arachnoideu (obrázek 4). Přímým prorůstáním může lymfom kontinuálně infiltrovat do okolních tkání, mozkových obalů a kostí lebky. Postižení subarachnoideálního prostor může vést k leptomeningeálnímu šíření lymfou (6). Další teorie se snaží vysvětlit původ intrakraniálního Hodgkinova lymfomu přímým prorůstáním nádoru z parakraniálních a paraspiálních lymfatických uzlin. Jiní autoři předpokládají, že místem vzniku jsou durální nebo přímo kostní depozity lymfomu, z kterých se pak nádorové buňky šíří kontinuálně do okolí (4, 7).

U multiorgánového postižení Hodgkinovým lymfomem se předpokládá systémová hematologická diseminace do leptomening a chorioidálního plexu (2, 7).

Klinicky si pacienti většinou stěžují na příznaky spojené se zvýšeným intrakraniálním tlakem – bolestmi hlavy, postižením mozkových nervů, menin-

gizmem či jinou fokální neurologickou symptomatologií. Křečová pohotovost je méně častá. Většinou jsou příznaky způsobeny přímo nádorovou masou, ale ojediněle mohou být příčinou i paraneoplastické syndromy, zejména progresivní multifokální leukoencefalopatie, subakutní cerebelární degenerace, granulomatózní angitida a encefalitida (6). V diagnostice kromě klinického vyšetření hrají primární roli zobrazovací metody, CT a MRI vyšetření mozku, vždy s aplikací kontrastní látky. Definitivní diagnózu potvrdí až výsledek histologického vyšetření.

V diferenciální diagnostice při nálezu tumorozní masy intrakraniálně nutno zvažovat primární tumory mozku a mozkových plen, ale rovněž i metastázy jiných typů nádorů do CNS (tabulka 1).

Rizikové faktory vzniku primárního intrakraniálního Hodgkinova lymfomu nejsou známy. Vzhledem k raritnímu výskytu nebylo možné definovat skupinu pacientů se zvýšeným rizikem (2, 4). Častější výskyt primárních lymfomů centrálního nervového systému je znám u dětí a pacientů s primárním imunodeficitem. Histologicky jde především o lymfomy non Hodgkinova typu (NHL). Frekvence jejich výskytu se pohybuje kolem 1–2 %. Rovněž u pacientů po transplantaci kostní dřeně je popisován častější výskyt sekundární malignity ve formě cerebrálních NHL (5, 8, 9).

Léčebná strategie pro intrakraniální Hodgkinovy lymfomy není všeobecně určena a doporučena. Zkušenosti se opírají o jednotlivé kazuistiky nebo malé soubory pacientů. Není jednoznačný konsenzus stran rozhodnutí, který typ chemoterapie a její kombinace s radioterapií je nejlepším a nejvýhodnějším pro pacienty s primárním intrakraniálním Hodgkinovým lymfomem. Standardním se jeví primární radiace pokud možno s radikálním odstraně-

ním nádoru a následné použití chemoterapie v kombinaci s radioterapií (4, 6).

I přes agresivní komplexní onkologickou léčbu je prognóza velmi vážná, z publikovaných prací se medián přežití pohybuje v rozmezí kolem 40–46 měsíců. U většiny pacientů dochází k progresi a metastatickému rozsevu uvnitř i vně CNS. Nicméně primárně paliativní přístup k pacientovi s intrakraniálním Hodgkinovým lymfomem je v tomto kontextu nutno posuzovat jako nedostatečný a nezdůvodnitelný (4, 7, 10, 11).

Závěr

Intrakraniální lokalizace Hodgkinova lymfomu je extrémně vzácnou primární manifestací této nemoci,

v literatuře je popsáno pouze několik málo desítek případů, většinou v mladších věkových skupinách. Vzhledem k tomuto faktu neexistují všeobecně doporučená diagnostická a terapeutická kritéria. Je proto nutné v rámci diferenciální diagnostiky u pacienta s neurologickou symptomatologií a nálezem intrakraniálního nádoru pomýšlet i na možnost Hodgkinova lymfomu.

Při rychlé a cílené diagnostické rozvaze, kompletním onkologickém vyšetření a včasném zahájení komplexní onkologické léčby včetně chemoterapie a radioterapie se prognóza této donedávna infaustní nemoci může výrazně zlepšit. Vzhledem ke známé chemosenzitivitě a radiosenzitivitě Hodgkinova lymfomu je nutno přistupovat k pacientovi s intrakrani-

álním Hodgkinovým lymfomem vždy s kurativním cílem. Léčba ve specializovaném centru je podmínkou, vzhledem k raritě onemocnění je dnes už součástí rutiny i spolupráce na mezinárodní úrovni.

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Černoplní 9, 625 00 Brno

e-mail: vbajciova@fnbrno.cz

Literatura

1. Re D, Fuchs M, Schober T, et al. CNS involvement in Hodgkins lymphoma J Clin Oncol 2007; 25(21): 3182–3183.
2. Guerazzi A, Brice P, de Kerviler E, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease Radiographics 2001; 21(1): 161–179.
3. Johnson MD, Kinney MC, Scheithauer BW, et al. Primary intracerebral Hodgkins disease mimicking meningioma. Neurosurgery 2000; 47(2): 454–456.
4. Morawa E, Ragam A. Hodgkins lymphoma involving CNS. J Clin Oncol 2007; 25(1): 1437–1438.
5. Figueroa BE, Brown JR. Hodgkins lymphoma of the CNS masquerading as Meningioma. J Clin Oncol 2004; 22(20): 4228–4230.
6. Anselmo AP, Proia A, Bartoni C, et al. Meningeal localization in a patient with Hodgkins disease. Description of a case and review of the literature Annals of Oncol 1996; 7: 1071–1075.
7. Sapozink MD, Kaplan HS. Intracranial Hodgkins disease Cancer 1983; 52: 1301–1307.
8. Felice MS, Zubizarreta PA, Rossi JG, et al. Diagnosis and successful treatment of childhood primary leptomeningeal lymphoma. Med Ped Oncol 2000; 34: 361–363.
9. Orlowski EP, Hansen RM, Andersen T, et al. Hodgkins disease with leptomeningeal involvement. Cancer 1984; 53: 1833–1835.
10. Akyüz C, Yalcin B, Atahan IL. Intracranial involvement in Hodgkins disease Ped Hematol Oncol 2005; 22: 589–596.
11. Hirmiz K, Foyle A, Wilke D, et al. Intracranial presentation of systemic Hodgkins Disease. Leuk Lymphoma 2004; 45(8): 1667–1671.