

LEUKEMICKÁ INFILTRACE CNS

CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN ACUTE LEUKEMIA

původní práce

Hana Petrášová¹
Miloš Keřkovský¹
Radka Šlaisová¹
Zuzana Šustková²
Tereza Andrašínová³

¹Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

³Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Přijato: 15. 8. 2018.

Korespondenční adresa:

MUDr. Miloš Keřkovský
 KRNM LF MU a FN
 Jihlavská 20, 602 00 Brno
 e-mail: kerkovsky.milos@fnbrno.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Práce byla podpořena projektem specifického výzkumu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity MUNI/A/1208/2016.

Hlavní stanovisko práce

Práce poskytuje přehled MR nálezů u pacientů s relativně vzácným postižením CNS leukemií.

SOUHRN

Petrášová H, Keřkovský M, Šlaisová R, Šustková Z, Andrašínová T. Leukemická infiltrace CNS

Cíl: Cílem této studie bylo popsat spektrum nálezů na MR vyšetření u pacientů s akutní leukemií, kteří měli pozitivní cytologický nález v mozkomíšním moku.

Metodika: Retrospektivní analýza obrazové dokumentace (MR vyšetření mozku a/nebo míchy) u pacientů s diagnózou infiltrace CNS při akutní leukemii, která byla stanovena na základě analýzy mozkomíšního moku odebraného cestou lumbální punkce.

Výsledky: V časovém období posledních 11 let (2006–2017) bylo v naší nemocnici diagnostikováno celkem osm pacientů s infiltrací CNS leukemickými buňkami. Z toho u šesti pacientů (dvě ženy, čtyři muži, ve věkovém rozmezí 26–71 let) bylo provedeno MR vyšetření mozku a/nebo míchy (v závislosti na klinickém obraze), které ve čtyřech případech odhalilo abnormální nález.

Pachymeningeální syčení (n = 0), leptomeningeální syčení (n = 2), syčení hlavových nervů (n = 0), parenchymové postižení mozku (n = 4), parenchymové postižení míchy (n = 1).

Závěr: MR vyšetření míchy a/nebo mozku prokázalo abnormální nález u čtyř ze šesti pacientů s CNS leukemií.

Klíčová slova: CNS, likvor, leukemie, leukemická meningitida.

Major statement

The paper provides an overview of MR findings in patients with relatively rare entity – leukemic infiltration of CNS.

SUMMARY

Petrášová H, Keřkovský M, Šlaisová R, Šustková Z, Andrašínová T. Central nervous system involvement in acute leukemia

Aim: The aim of this study was to describe the spectrum of MR findings in patients with a history of acute leukemia who recently had a positive cytological finding in cerebrospinal fluid.

Method: Retrospective analysis of imaging examinations (MRI of the brain and/or spinal cord) in patients with leukemic CNS infiltration confirmed by analysis of the cerebrospinal fluid.

Results: In the time period of the last 11 years (2006–2017), eight patients with CNS infiltration by leukemic cells were diagnosed in our hospital. Six of these patients (2 females, 4 males, age range 26 to 71 years) underwent a MR examination of the brain and/or spinal cord (depending on the clinical picture), revealing abnormal findings in 4 cases.

Pachymeningeal enhancement (n = 0), leptomeningeal enhancement (n = 2), cranial nerve enhancement (n = 0), parenchymal brain involvement (n = 4), parenchymal spinal cord involvement (n = 1).

Conclusion: MRI examination of the spinal cord and/or brain showed an abnormal findings in 4 of 6 patients with CNS leukemia.

Key words: CNS, CSF, leukemia, leukemic meningitis.

ÚVOD

Akutní leukemie představují heterogenní skupinu prekurzorových maligních klonálních onemocnění krvetvorby, které se vyznačují nekontrolovanou proliferací a akumulací leukemických blastů v kostní dřeni.

U části pacientů je v období stanovení diagnózy či při relapsu přítomna rovněž leukemická infiltrace extramedulárních orgánů a tkání. U pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) je častá infiltrace sleziny, jater a lymfatických uzlin. U pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) se nejčastěji setkáváme s infiltrací kůže a gingiv. Oba typy akutních leukemií mohou infiltrovat rovněž centrální nervový systém (CNS).

Leukemické postižení CNS bylo dle autopsických nálezů popsáno až u 25 % pacientů s akutními leukemiemi (1). Častější výskyt CNS leukemie je u ALL pacientů, kde je při stanovení diagnózy přítomna až v 5 % případů a představuje negativní prognostický faktor (2, 3), při relapsu choroby bývá přítomna u 15 % (4–7), při absenci intratekální profylaxe až ve 30 % případů (8). Medián přežití je u pacientů s CNS relapsem krátký (půl roku) (9).

Incidence CNS relapsu dramaticky poklesla po zavedení profylaktických terapeutických režimů zahrnujících systémovou a intratekální chemoterapii, v některých případech doplněné o radioterapii neurokrania (10). Prevence relapsu onemocnění v CNS představuje jeden z důležitých faktorů zlepšování dlouhodobého přežívání pacientů (4, 11, 12).

Postižení CNS dělíme na meningeální a parenchymové. Mezi postižení pln řadíme leptomeningeální infiltraci (infiltraci měkkých pln) a pachymeningeální infiltraci (postižení dura mater). Difúzní leptomeningeální infiltrace (leukemická meningitida) je nejčastější formou CNS leukemie. Infiltrace samotné nervové tkáně je vzácnější, může mít formu granulocytického sarkomu (dříve tzv. chlorom) nebo jiné leukemické masy.

Ze zobrazovacích metod je využíváno na prvním místě MR vyšetření mozku a míchy s aplikací kontrastní látky. Požadováno bývá u pacientů s anamnézou leukemie a s neurologickou symptomatologií. Nálezy na zobrazovacích metodách jsou nicméně často nespecifické, nutná je korelace s klinickým obrazem a s výsledky laboratorní analýzy mozkomíšního moku. Diagnostika infiltrace CNS leukemií zůstává v důsledku limitací laboratorních i zobrazovacích metod problematická.

Cílem práce je poskytnout přehled MR nálezů u pacientů s postižením CNS leukemií, se kterými jsme se setkali na našem pracovišti.

METODIKA

Jedná se o retrospektivní studii elektronické zdravotní dokumentace u pacientů dospělého věku léčených pro leukemii CNS na základě pozitivitu nálezu v mozkomíšním moku v kombinaci s neurologickou symptomatikou v období od roku 2006 do roku 2017. V databázi Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno se od roku 2006 vyskytlo osm takovýchto pacientů. Z tohoto počtu jsme pro potřeby naší studie vyřadili dva pacienty, u kterých nebylo provedeno zobrazovací MR vyšetření.

Klinická a patologická analýza

U jednotlivých případů byly zaznamenány následující údaje: věk pacienta v době stanovení diagnózy leukemie a v době stanovení infiltrace CNS, typ leukemie, klinické symptomy vzbuzující podezření na postižení CNS, výsledky odběru mozkomíšního moku, zda se jednalo o postižení v době stanovení primární diagnózy nebo v rámci relapsu nemoci a klinický stav pacienta v době provádění naší studie.

Analýza obrazové dokumentace

Všechna MR vyšetření byla provedena dle protokolu pracoviště na přístroji 1,5T Achieva Philips, Nizozemí. Protokol MR vyšetření mozku zahrnoval nativní sekvence T1 a T2 v transversální rovině, FLAIR koronálně, DWI + ADC mapy. Postkontrastně bylo provedeno T1 zobrazení ve třech základních rovinách.

V případě krční míchy se jednalo o vyšetření navazující na vyšetření mozku, jednalo se tedy o postkontrastní zobrazení T1, T2 a STIR v sagitální rovině a T2 transversálně.

Protokol vyšetření hrudní a bederní páteře zahrnoval nativní zobrazení T1, T2 a STIR sagitálně, bTfE (v hrudním úseku) a T2 (v bederním úseku) v transversální rovině, postkontrastní zobrazení T1 sagitálně a transversálně.

V rámci retrospektivní analýzy MR vyšetření jsme zaznamenávali patologické nálezy typu pachymeningeálního a leptomeningeálního syčení, syčení hlavových, případně míšních nervů a ložiskový proces intraaxiálně.

V případě, že bylo k dispozici kontrolní MR vyšetření v časovém odstupu, bylo toto vyšetření rovněž hodnoceno k posouzení progresu, perzistence či regrese patologického nálezu.

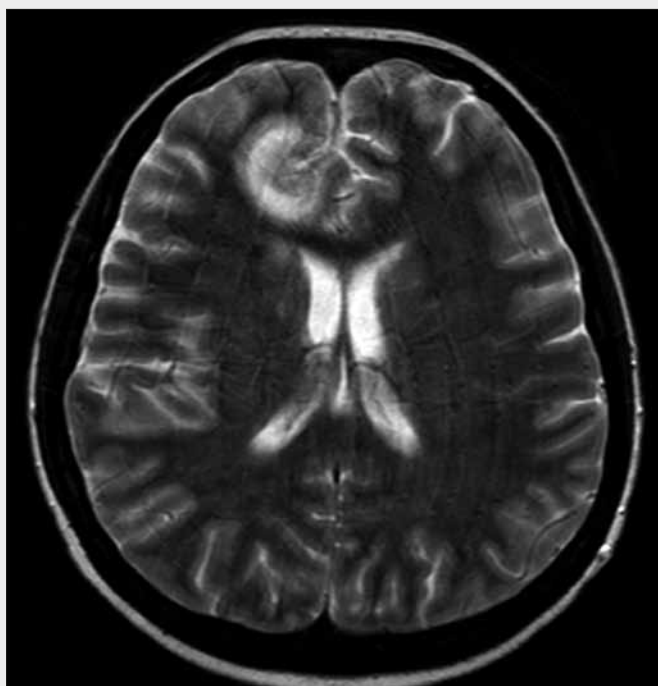
Tab. 1. Souhrnný přehled výsledků

Tab. 1. A summary of the results

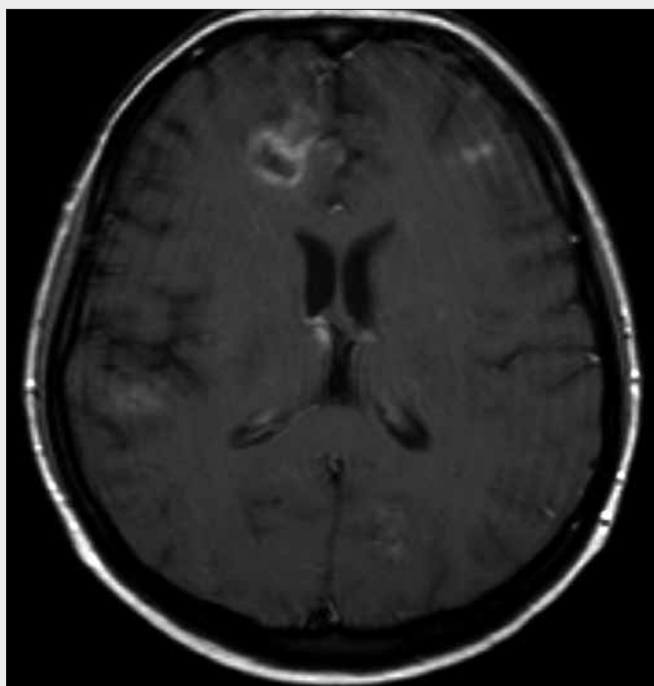
Pohlaví	Věk v době dg. leukemie	Typ	Klinický obraz	Věk v době dg. infiltrace CNS	MR nález	Stav pacienta v době provádění studie
m	30	AML	silné bolesti hlavy, tlak za očima	31	negativní	exitus
m	24	AML	paraplegie DKK, retence moči a stolice	26	difúzní postižení míchy + ložiska mozku	paliativní th., sledován extramuros
m	40	AML	náhle vzniklá slabost pravého ramena, vymizení svalové síly	40	negativní	exitus
ž	34	AML	zmatenost, potíže s vyjadřováním, nejistá chůze, porucha rovnováhy	35	leptomeningeální infiltrace + ložiska mozku	exitus
ž	68	ALL	zhoršené vidění jednoho oka	71	infiltrace kmene a mozečkových pedunklů	sledována extramuros
m	63	ALL	slabost DKK, zhoršení visu, porucha rovnováhy, hypakuze	66	infiltrace kmene a mozečkových pedunklů	exitus

AML – akutní myeloidní leukemie, ALL – akutní lymfoblastická leukemie

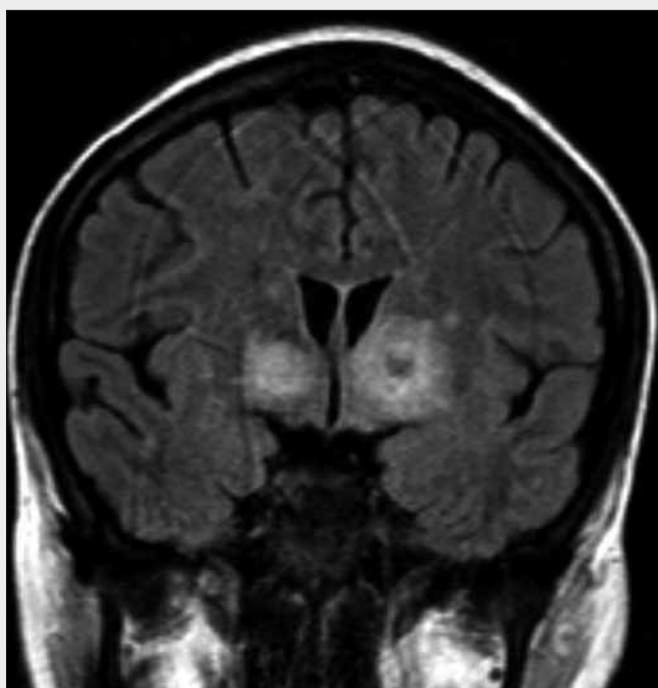
AML – acute myeloid leukemia, ALL – acute lymphoblastic leukemia



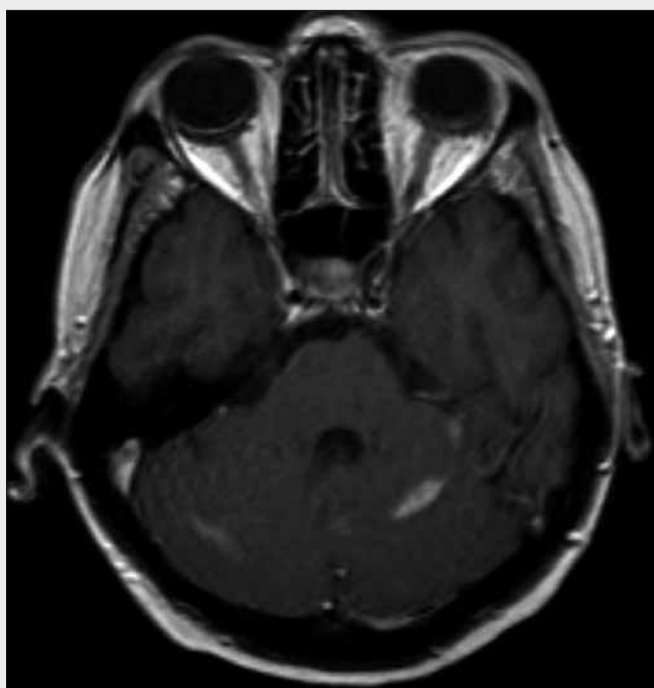
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D

Obr. 1. **Mnohočetné intrakraniální infiltráty u pacientky s akutní myeloidní leukémií.** A – T2 vážené zobrazení v transverzální rovině; B, D – T1 vážené zobrazení v axiální rovině po aplikaci kontrastní látky; C – FLAIR zobrazení v koronální rovině. Patrna jsou vícečetná postkontrastně se sytící ložiska v obou mozkových hemisférách, z nichž nejvýraznější se nalézá subkortikálně v oblasti čelního laloku vpravo (A, B), další větší ložiska jsou zachycena v obraze FLAIR oboustranně v oblasti bazálních ganglií (C). V zadní jámě lební je potom sledovatelné leptomeningéální postižení v podobě vícečetného pruhovitěho postkontrastního syčení na povrchu mozečku (D).

Fig. 1. **Multiple intracranial infiltrates in a patient with acute myeloid leukemia.** A – T2 weighted image in transversal plane; B, D – T1 weighted image in the axial plane after application of the contrast agent; C – FLAIR image in the coronal plane. Images show multiple enhancing lesions in both brain hemispheres, the most pronounced is localized subcortically in the right frontal lobe (A, B); other larger lesions are displayed in the FLAIR image bilaterally in the area of the basal ganglia (C). In the posterior fossa, leptomeningeal involvement is seen in the form of multiple striated enhancing lesions on the surface of the cerebellum (D).

VÝSLEDKY

Celkově jsme analyzovali případy šesti pacientů (dvě ženy, čtyři muži, věkové rozmezí 26–71 let). Souhrnný přehled výsledků je v tabulce 1.

Klinické a patologické výsledky

U všech šesti pacientů se infiltrace CNS leukemickými buňkami vyskytla jako relaps nemoci po předchozím dosažení kompletní remise. K relapsu ve formě infiltrace CNS došlo průměrně za 17,6 měsíce od stanovení primární diagnózy (rozmezí 4–34 měsíců). Jednalo se o čtyři případy leukemie typu AML a dva případy typu ALL. S infiltrací CNS chronickým typem leukemie jsme se nesetkali.

V době potvrzení diagnózy infiltrace CNS se u těchto pacientů vyskytovaly následující neurologické symptomy: končetinové parézy, poruchy řeči, bolesti hlavy, poruchy rovnováhy a delirium. U dvou pacientů se objevila porucha visu a u jednoho sfinkterová dysfunkce.

Nálezy v zobrazovacích metodách

U dvou pacientů byl MR obraz vyšetření mozku a krční míchy normální, i při zpětném hodnocení vyšetření neuroradiologem. Jednalo se o 31letého muže, u kterého se 15 měsíců od stanovení diagnózy AML, po dosažení primární remise, objevily silné bolesti hlavy a tlak za očima. Analýza cerebrospinální tekutiny provedená 2 dny před MR vyšetřením prokázala infiltraci CNS leukemickými buňkami. Hodnoceno jako relaps v CNS, pacient po dalších 23 měsících umírá. Druhým pacientem byl 40letý muž, u kterého se infiltrace CNS objevila 4 měsíce od stanovení diagnózy AML. V klinickém obraze dominovala náhle vzniklá slabost pravé paže. V den MR vyšetření byl proveden odběr likvoru cestou lumbální punkce, jehož analýza prokázala incipientní infiltraci blasty původního fenotypu. Pacient po dalších 7 měsících umírá.

V jednom případě jsme se setkali s kombinovaným obrazem leptomeningeální infiltrace a parenchymovým postižením mozku. Jednalo se o 35letou ženu, u které 15 měsíců po stanovení diagnózy AML došlo k rozvoji poruchy rovnováhy, deliria, poruchy řeči. Laboratorní analýza mozkomíšního moku a MR mozku byly provedeny ve stejný den. Obě vyšetření vykazovala patologické výsledky (obr. 1).

V našem souboru se dále vyskytly dva téměř identické případy ložiskového postižení nervové tkáně. Jednalo se o 71letou ženu a 66letého muže s diagnózou ALL, u kterých se relaps nemoci projevil jako patologický signál v oblasti mozkového kmene a mozečkových pedunklů. Tato oblast vykazovala restriktci difuze, nicméně nedetekovali jsme postkontrastní syčení. U obou pacientů v klinickém obraze dominovalo zhoršení visu, relaps byl potvrzen nálezem v cerebrospinální tekutině (obr. 2).

Posledním pacientem v našem souboru byl 26letý muž, u kterého došlo 15 měsíců po stanovení diagnózy AML k rozvoji paraplegie dolních končetin doprovázené sfinkterovou dysfunkcí. MR vyšetření prokázalo difuzní intraaxiální postižení prakticky celé míchy. Dále byla zjištěna vícečetná ložiska mozku a leptomeningeální infiltrace kolem kořenů kaudy (obr. 3). Diagnóza relapsu v CNS byla potvrzena rozbořením mozkomíšního moku v odstupu 3 dnů. Kontrolní MR vyšet-

ření s odstupem 2 měsíců potvrdilo parciální regresi změn na zavedené intratekální chemoterapii.

U žádného z pacientů nebyly v zobrazovacích vyšetřeních nalezeny jiné významné patologie, které by vysvětlovaly alteraci klinického obrazu pacienta.

DISKUSE

Diagnostika leukemické infiltrace CNS se u symptomatických pacientů opírá o tři nezávislé techniky diagnostiky: zobrazovací metody, cytologii mozkomíšního moku a průtokovou cytometrii mozkomíšního moku.

Klinický obraz, který by indikoval postižení CNS leukemií, bývá u většiny obtížně odlišitelný od manifestace primárního onemocnění nebo od nežádoucích účinků probíhající léčby, infekční etiologie atd. Klinická manifestace závisí zejména na rozsahu leukemické infiltrace a na lokalitě postižení.

Infiltrace mozkové tkáně bývá spojena s příznaky, jako je bolest hlavy, zvracení, zhoršení kognitivních funkcí, porucha vědomí, oslabení končetin, porucha chůze, křeče. Důsledkem postižení hlavových nervů mohou být okohybné poruchy a poruchy polykání. Infiltrace míchy se může projevit slabostí končetin, poruchou citlivosti, bolestmi zad a sfinkterovou dysfunkcí. Tyto literárně udávané příznaky dobře korelují s klinickým obrazem pacientů naší studie.

Někteří pacienti mohou být i asymptomatictí, nález infiltrace CNS je náhodným zjištěním po provedené lumbální punkci.

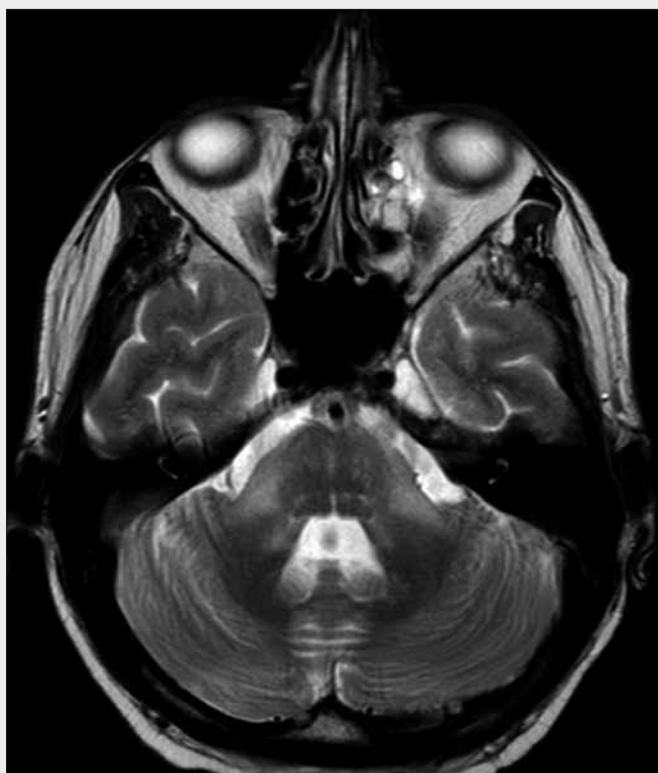
Zobrazovací metody

Zobrazovací vyšetření CNS není u pacientů s leukemií prováděno rutinně, není součástí standardního follow-up programu. Požadováno bývá při klinickém podezření na infiltraci CNS, případně k vyloučení, resp. potvrzení možných komplikací souvisejících s nemocí samotnou či léčbou, případně k detekci jiných abnormalit, které by vysvětlovaly alterovaný klinický stav pacienta.

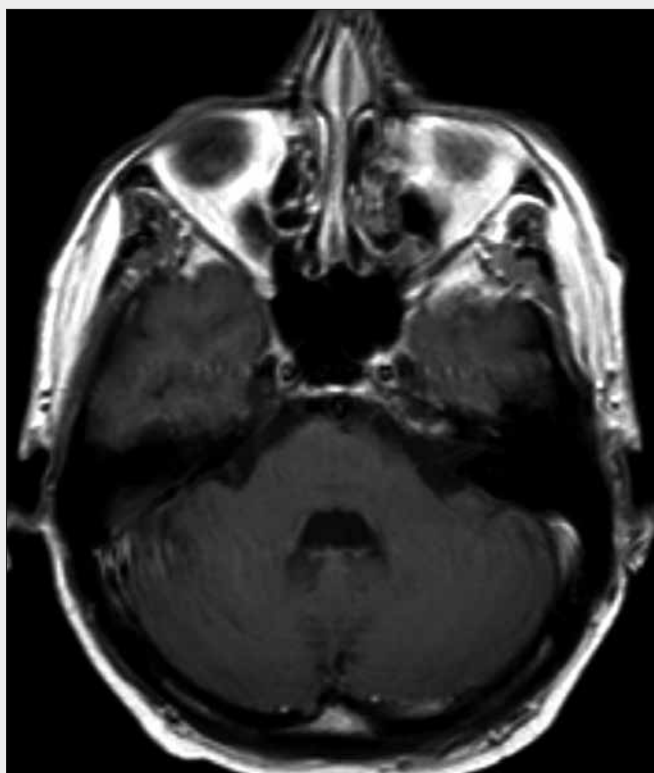
Při přípravě naší studie jsme se ale setkali i s případy, kdy zobrazovací vyšetření CNS požadováno nebylo, i přes klinické podezření na infiltraci. Jednalo se o mladou ženu s diagnózou AML, u které se objevila paraparéza dolních končetin, křeče, porucha hybnosti, hmatné tuhé infiltráty v kůži a v prsech. Lumbální punkce potvrdila pozitivní cytologický nález v mozkomíšním moku, biopsie z měkkých tkání prsů a z kůže potvrdila relaps nemoci ve formě masivní infiltrace leukemickými buňkami. Zobrazení CNS již nebylo požadováno. Druhým pacientem byl mladý muž s diagnózou AML, u kterého se rozvinul velmi těžký stav s poruchou vědomí. Vyšetření likvoru potvrdilo masivní přítomnost leukemických buněk, zobrazení CNS nebylo požadováno, pacient zakrátko umírá.

Ze zobrazovacích metod používaných ke zhodnocení případného postižení CNS u pacientů s leukemií se v menší míře uplatňuje CT vyšetření hlavy, jehož výtěžnost však v této oblasti nelze považovat za dostatečnou. Častěji se proto přistupuje k MR vyšetření mozku nebo míchy s použitím gadoliniové kontrastní látky.

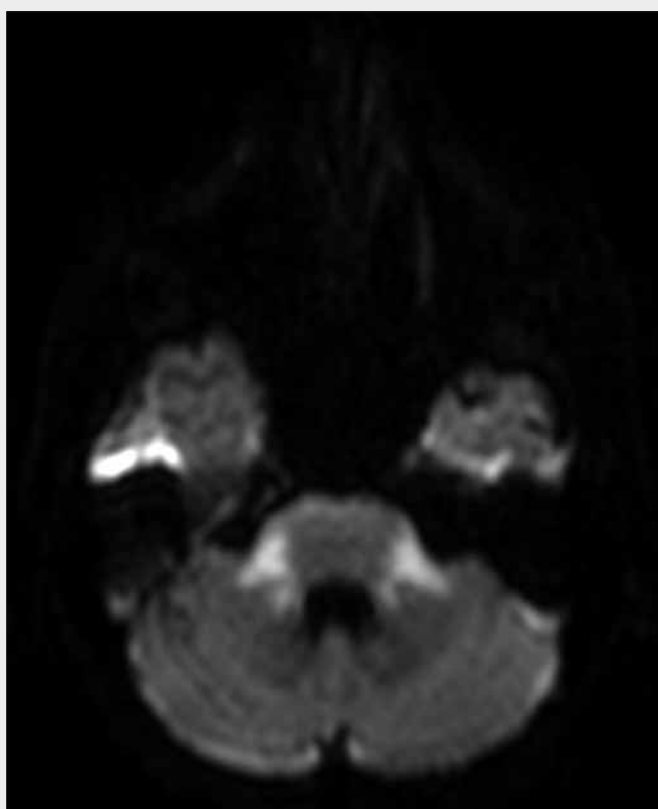
Pozitivní nález na CT můžeme vidět pouze u asi 25 % pacientů s neoplastickou meningitidou. Tuto senzitivitu však metoda dosahuje zejména u postižení mozkových plen u pacientů se solidními tumory. Detekce leukemického postižení



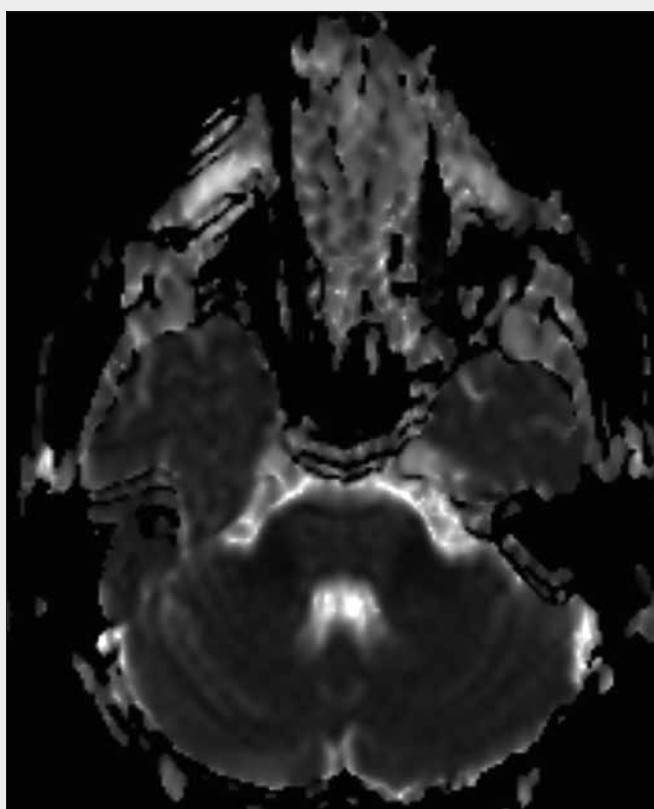
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

Obr. 2. MR vyšetření u pacienta s akutní lymfoblastickou leukémií s podezřením na infiltraci mozku následně potvrzenou flow-cytometrií, u nějž v klinickém obraze dominovaly poruchy zraku, rovnováhy a hypakuze. Všechny sekvence v axiální rovině zachycují patologickou infiltraci mozečkových pedunklů až mozkového kmene se zvýšeným signálem v T2 váženém obraze (A), bez známek patologického syčení po aplikaci kontrastní látky (B). V postižené oblasti jsou zřetelné známky restrikce difuze v podobě zvýšeného signálu v izotropním DWI obraze s b faktorem 1000 s/mm² (C) a s korelátem hypointenzity na ADC mapě (D).

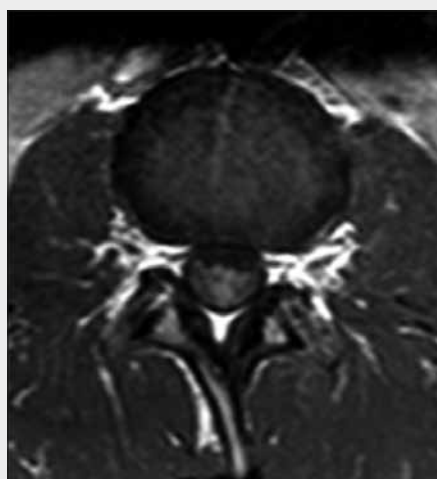
Fig. 2. MRI in a patient with acute lymphoblastic leukemia with the suspicion of brain infiltration, later confirmed by flow cytometry, in whom dominant clinical manifestations were visual disturbances, loss of balance and hypacusis. All sequences in the axial plane demonstrate the pathological infiltration of the cerebellar peduncles and brain stem with increased signal in the T2 weighted image (A), without any postcontrast enhancement (B). In the affected area there are distinct signs of diffusion restriction as an increased signal intensity in an isotropic DWI image with b-value 1000 s/mm² (C) with a corresponding hypointensity on the ADC map (D).



▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3D



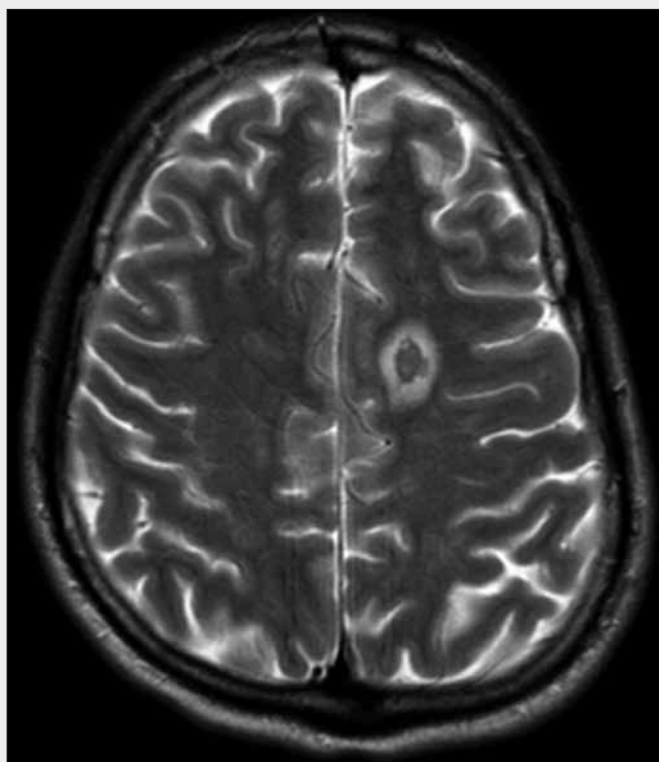
▲ Obr. 3C



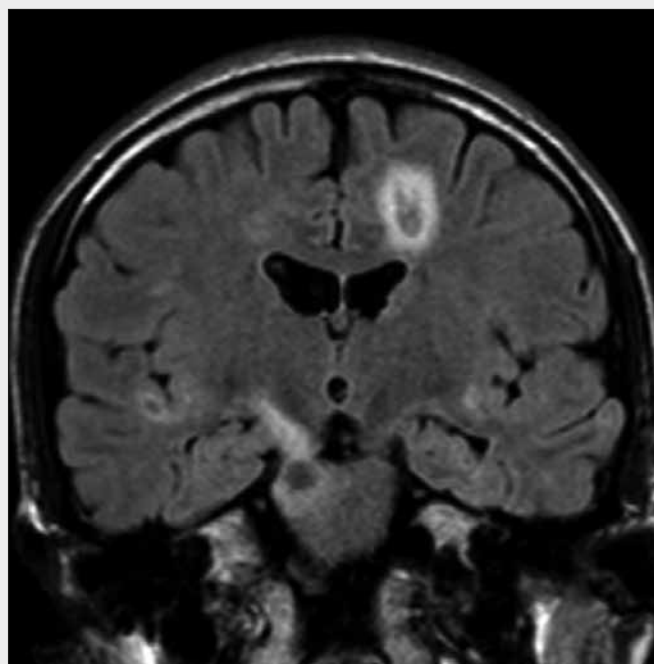
▲ Obr. 3E

Obr. 3. **Rozsáhlá infiltrace centrálního nervového systému u 26letého pacienta s akutní myeloidní leukémií v obraze MR.** Postižena je prakticky difúzně mícha, která má nehomogenně zvýšený signál v sagitálních T2 vážených obrazech v hrudním (A) i krční (C) úseku. Postkontrastně je sledovatelné nevýrazné obláčkované sycení krční míchy v sagitálním T1 váženém obraze (E) a výraznější sycení leptomeningeální infiltrace kolem kořenů kaudy equiny v sagitálním (B) i transverzálním (D) T1 váženém obraze. Dále byla zjištěna vícečetná ložiska mozku v podobě relativně hypointenzních lézí v T2 obraze s hyperintenzními lemy edému v okolí. Největší ložisko zachyceno vlevo vysoko frontálně v T2 váženém obraze v transverzální rovině (F), v obraze FLAIR v koronární rovině (G) jsou kromě této léze sledovatelná další drobnější ložiska v oblasti pravého mozkového pedunklu a obou spánkových laloků. Po aplikaci kontrastní látky se tato ložiska nesytily.

Fig. 3. **Extensive infiltration of the central nervous system in a 26-year-old patient with acute myeloid leukemia in the MR image.** Diffuse spinal cord involvement with inhomogeneously increased signal in sagittal T2 weighted images is seen in the thoracic (A) and cervical (C) level. Post-contrast subtle patchy



▲ Obr. 3F



▲ Obr. 3G

enhancement of the cervical spinal cord in the sagittal T1 weighted image (E) and a more pronounced leptomeningeal infiltration of the cauda equina nerve roots in sagittal (B) and transverse (D) T1 weighted images are depicted. Multiple brain lesions are also detected as relatively hypointense lesions in the T2 weighted image with hyperintense perifocal edema. The largest lesion is localized in the left frontal lobe on the T2 weighted image in the transverse plane (F); in the FLAIR image in the coronal plane (G), other smaller lesions are found in the right brain peduncle and both temporal lobes. These lesions did not enhance after administration of contrast media.

plen je ještě signifikantně nižší (13). S nálezem infiltrace samotné nervové tkáně v CT obraze se setkáváme vzácně, většinou pod obrazem nativně hyperdenzních ložisek navazujících na meninge s postkontrastním syčením.

MR s aplikací gadoliniové kontrastní látky je v dnešní době metodou první volby ke zhodnocení případné infiltrace CNS. Dle Geunette et al. je protokol zahrnující standardní T1 váženou, T2 váženou, FLAIR a difúzně váženou sekvenci v kombinaci s postkontrastní T1 váženou sekvencí dostatečný k detekci abnormalit očekávaných při infiltraci CNS a rovněž je schopen vyloučit jiné možné příčiny alterovaného klinického stavu (14). Obdobné protokol vyšetření míchy zahrnující standardní T1 váženou, T2 váženou a postkontrastní sagitální a transverzální T1 váženou sekvenci je považován za dostatečný (14), což je v souladu s protokolem používaným na našem pracovišti.

Literárně je udávaná míra falešně negativních výsledků MRI vyšetření až 60–65 % (v naší studii dva ze šesti pacientů, 33 %), falešně pozitivních výsledků kolem 10 %. MR vyšetření mozku a míchy s aplikací kontrastní látky odhalí neoplastickou meningitidu v přibližně 40–60 % případů. V literatuře je navíc popisován nižší záchyt neoplastické meningitidy způsobené B-buněčnou ALL než u metastatického rozsevu solidních nádorů na měkké pleny (100 % vs. 44 %) (15). Tyto údaje jasně ukazují na nedostatečnost MR vyšetření jako jediné samostatné diagnostické metody k hodnocení leukemie CNS. Normální nález na MR diagnózu zcela nevylučuje. Pozitivní

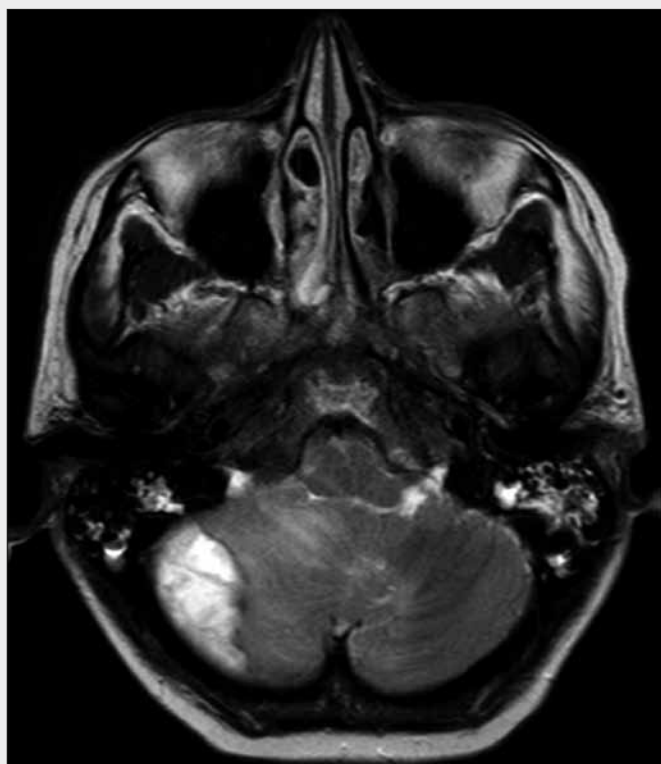
nález na zobrazovacích metodách navíc nemá zcela specifický obraz.

Nejčastější forma infiltrace CNS je leukemická meningitida (leptomeningeální infiltrace). Může mít formu difúzního nebo vzácněji fokálního postižení. Častěji je lokalizovaná intrakraniálně, v oblasti páteřního kanálu je vzácná. V MR obraze se můžeme setkat s nálezem hydrocefalu, abnormálním signálem mozkomíšního moku, patologickým syčením měkkých plen. V oblasti páteřního kanálu nalézáme zesílení nebo shlukování nervových kořenů, postkontrastně drobné syťící se noduly na povrchu míchy nebo kořenů, případně s obrazem „cukrové polevy“ na povrchu míchy či kořenů (16).

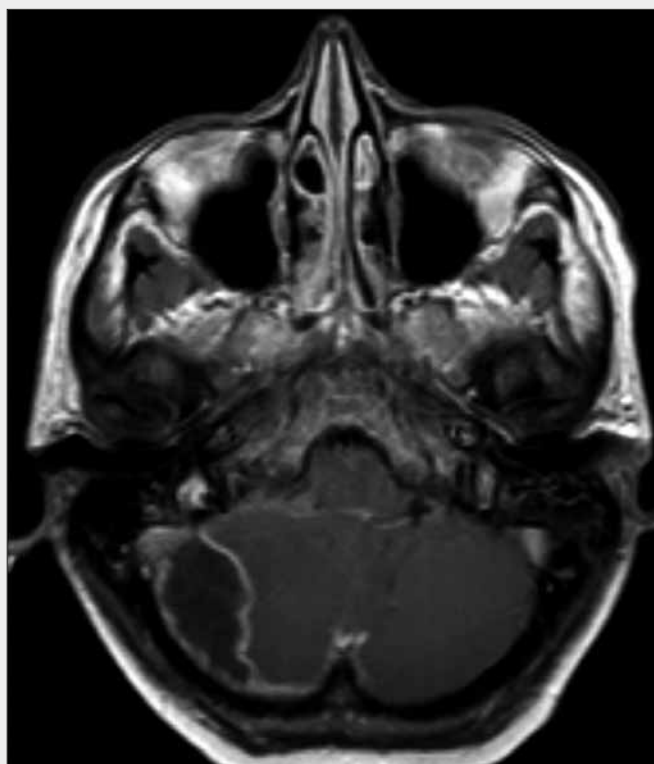
S nálezem leptomeningeální infiltrace jsme se v našem souboru setkali u dvou pacientů, jednou v oblasti zadní jámy, podruhé v lokalitě kaudy.

Postižení dura mater (pachymeningeální infiltrace) je provázáno difúzním zesílením tvrdé pleny s patologickým postkontrastním syčením. Fokální durální postižení je obtížně odlišitelné od meningeomu.

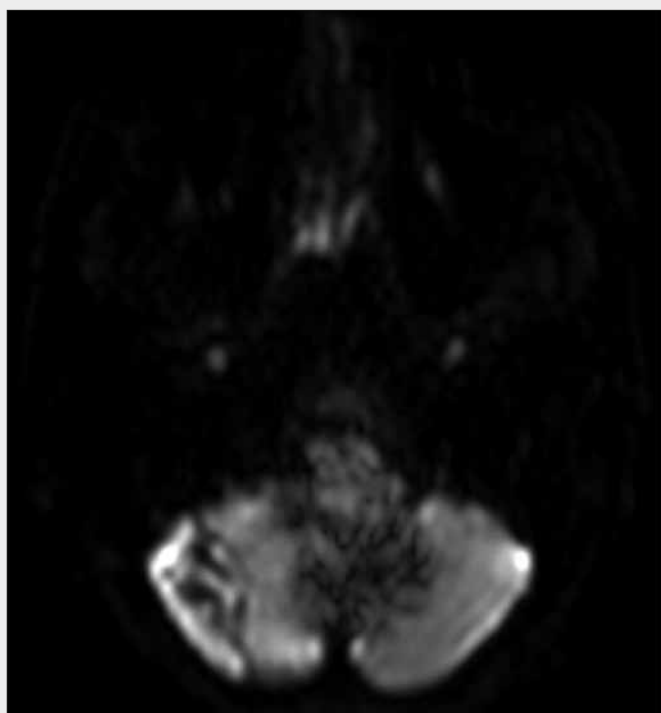
Granulocytární sarkom (dříve tzv. chlorom) je masa složená z nezralých granulocytů, vyskytující se u pacientů s AML a jiných myeloproliferací. Častěji se s ním setkáváme u pacientů v dětském věku. Bývá lokalizován v orbitě, kůži, měkkých tkáních nebo paranazálních sinech (17). Pokud je přítomen intrakraniálně, roste v parenchymu nebo nasedá na duru. V CT obraze bývají leukemické masy nativně izo- až hyperdenzní, s postkontrastním syčením. Syčení může



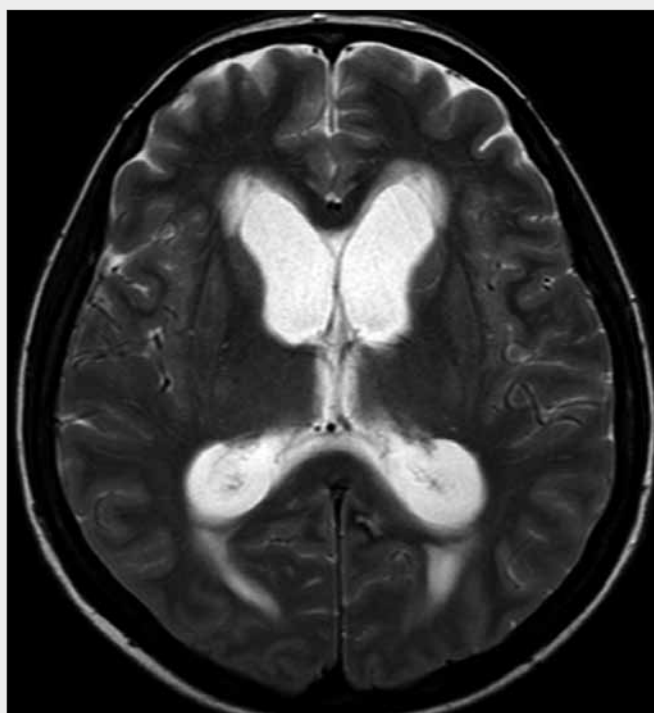
▲ Obr. 4A



▲ Obr. 4B



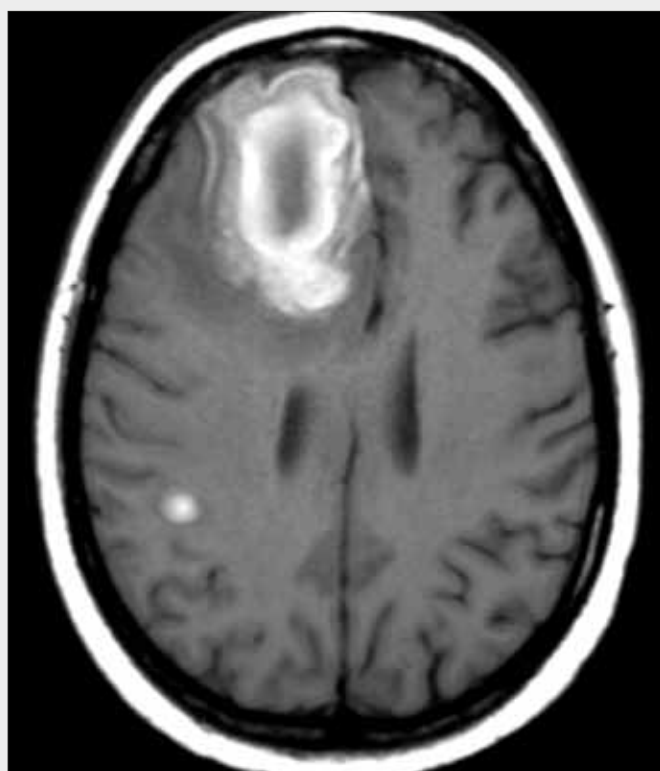
▲ Obr. 4C



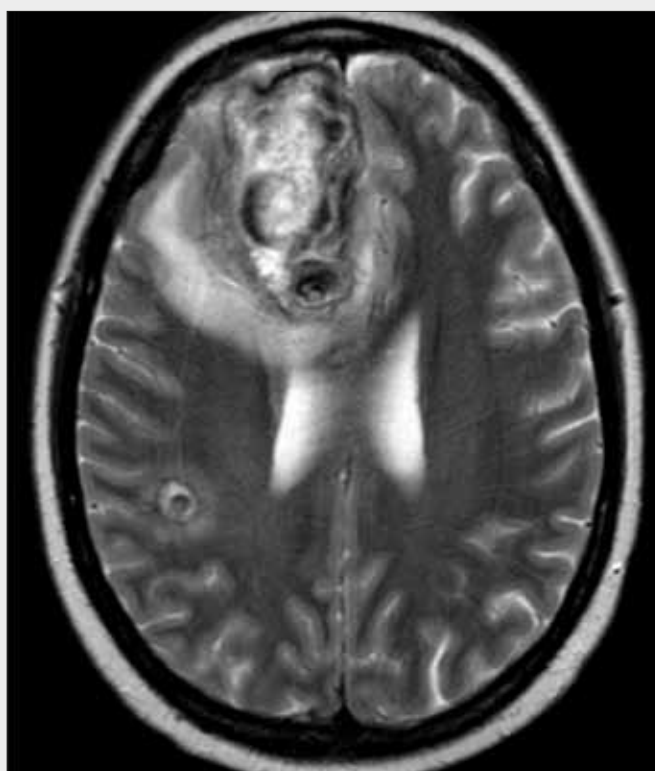
▲ Obr. 4D

Obr. 4. Zánětlivá komplikace v podobně subdurálního empyému u 54leté pacientky s akutní myeloidní leukémií a septickým stavu, u níž flow-cytometrickým vyšetřením nebyla potvrzena infiltrace základním onemocněním. A – T2 vážené zobrazení v axiální rovině znázorňuje T2 hyperintenzní tekutinovou subdurální kolekci v zadní jámě lební vpravo; B – postkontrastní T1 vážené zobrazení, patrné je lemovitě sycení obalů v oblasti stěny kolekce i v okolí; C – difúzně vážené zobrazení ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) s nehomogenním převážně zvýšeným signálem značícím restrikcí difuze; D – transverzální T2 vážený obraz znázorňuje dilataci komorového systému s lemy zvýšeného signálu periventrikulárně v rámci transependymálního prostupu likvoru coby důsledek obstrukce likvorových cest v zadní jámě lební

Fig. 4. Subdural empyema as an inflammatory complication in a 54-year-old patient with sepsis and history of acute myeloid leukemia. Flow cytometry did not confirm CNS infiltration by underlying disease. A – T2 weighted image in the axial plane shows hyperintense subdural fluid collection in the posterior fossa on the right side; B – postcontrast T1 weighted image shows peripheral rim enhancement of the fluid collection and also enhancement of the meninges in the surrounding; C – DWI ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) with a non-homogeneous increased signal signifies diffusion restriction; D – the transversal T2 weighted image demonstrates the dilatation of the ventricular system with halo of high T2 signal around lateral ventricles, corresponding to transependymal migration of the CSF as a consequence of obstructed CSF pathways in the posterior fossa



▲ Obr. 5A



▲ Obr. 5B

Obr. 5. MR vyšetření 35leté pacientky s akutní promyelocytární leukémií s poruchou vědomí indikované k upřesnění diferenciální diagnostiky poškození mozku. Byly zjištěny vícečetné intracerebrální hematomy, z nichž největší se nalézal v čelním laloku vpravo. A – nativní T1 vážená sekvence v transverzální rovině zobrazující převážně hyperintenzní hematom vpravo frontálně a menší vpravo parietálně; B – transverzální T2 vážené zobrazení, kde je signál hematomů heterogenní. U této pacientky byla provedena chirurgická evakuace hematomu frontálně bez nálezu tumorózního procesu, též cyto-flowmetrické vyšetření neprokázalo přítomnost maligních buněk v likvoru. Výskyt spontánních vícečetných hemoragií byl důsledkem koagulopatie a trombocytopenie.

Fig. 5. MRI in a 35-year-old patient with acute promyelocytic leukemia with a disturbance of consciousness indicated to examination to clarify the brain involvement. Multiple intracerebral hematomas were found, the largest one is located in the right frontal lobe. A – native T1 weighted sequence in transverse plane shows predominantly hyperintense hematoma in the right frontal lobe and a smaller one in the right parietal lobe; B – transverse T2 weighted image demonstrates heterogeneous signal of hematomas. In this patient, surgical evacuation of the largest hematoma was performed, without histopathological detection of malignant process, also flow-cytometry did not show the presence of malignant cells in the CSF. The presence of spontaneous multiple hemorrhages was the result of coagulopathy and thrombocytopenia.

být homogenní, výrazné, případně prstenčité (18, 19). V MR obraze bývají T1 izosignální, T2 izo- až lehce hypersignální, s variabilním postkontrastním syčením. Zpravidla nemívají cystické ani nekrotické okrsky, mohou ale prokrvácet.

V naší studii jsme se setkali jednak s kombinovaným leptomeningeálním a intraaxiálním poškozením, kdy parenchymová ložiska byla lokalizovaná zejména subkortikálně v návaznosti na meningeální povrch, s variabilní mírou perifokálního edému a s postkontrastním syčením (větší ložiska se sytila prstenčité, menší intenzivně a homogenně). U tří pacientů jsme detekovali intraaxiální léze bez postkontrastního syčení. Zajímavý byl téměř identický nález u dvou různých pacientů s ALL s poškozením kmene a mozečkových pedunklů, kdy se léze nesytily, ale vykazovaly restrikcii difuze. Dle našich zjištění není v literatuře v souvislosti s infiltrací leukemií podobný specifický obraz popisován. Symetrické poškození obou mozečkových pedunklů se zvýšeným T2 signálem je udáváno u řady různých jednotek jiné etiologie. Mezi ně se řadí například neurodegenerativní onemocnění, jako je olivopontocerebelární atrofie či Shyův-Dragerův syndrom, meta-

bolické choroby jako např. adrenoleukodystrofie či Wilsonova choroba, dále hypertenzní encefalopatie a v neposlední řadě též demyelinizační a zánětlivá onemocnění – roztroušená skleróza, akutní diseminovaná encefalomyelitida, Bechčetova choroba či HIV encefalopatie (20). Vzhledem k absenci jiných známých anamnestických údajů, které by mohly svědčit pro některá z těchto dalších onemocnění, a s přihlédnutím k základní diagnóze a pozitivitě nálezu průtokové cytometrie se v rámci diferenciální diagnostiky jeví možnost infiltrace leukemií jako nejpravděpodobnější.

Intraaxiálního poškození míchy je mimořádně vzácné, nicméně v literatuře je publikováno několik kazuistik (21, 22). V našem souboru se vyskytl jeden takovýto pacient, jehož mícha měla v téměř celém rozsahu nehomogenně zvýšený T2 signál, infiltrace měla expanzivní chování, postkontrastní syčení bylo nehomogenní a poměrně chabé. U daného pacienta došlo po zavedení intratekální chemoterapie k parciální regresi nálezu v MR obraze i v mozkomíšním moku.

Obecně platí, že v případech detekce patologického obrazu na MR vyšetření musí být diagnóza CNS leukemie potvrzena

buď analýzou mozkomíšního moku, nebo histologicky případně pozitivní odpovědí na léčbu. Některé stavy, zejména infekce a chemicky indukovaná meningitida mohou napodobovat neoplastický rozsev.

I s takovými případy jsme se na pracovišti setkali. Jednalo se např. o nález subdurálního empyému v zadní jámě se syćením mening u pacientky v septickém šoku, se zánětlivým obrazem v likvoru, bez průkazu maligních buněk (obr. 4). Dalším pacientem byla mladá žena s poruchou vědomí a negativní cytologií mozkomíšního moku, na MR s obrazem intraaxiálně lokalizovaných hematomů, s benigním histopatologickým nálezem pooperačně (obr. 5). Pravděpodobná příčina tohoto nálezu byla koagulopatie při základní diagnóze.

Vyšetření cerebrospinální tekutiny

Vyšetření cerebrospinální tekutiny je nejužitečnější laboratorní test v diagnostice leukemické infiltrace CNS. Abnormální nálezy zahrnují zvýšený otvácací tlak (> 200 mm sloupce H_2O), zvýšenou koncentraci proteinů (> 50 mg/dl), sníženou koncentraci glukózy (< 60 mg/dl), a zvýšený počet bílých krvinek ($> 5/mm^3$) – tyto známky nejsou diagnostické, podporují ale diagnózu infiltrace CNS leukemickými buňkami (10).

Za diagnostickou známku infiltrace CNS je považován nález leukemických buněk v mozkomíšním moku. Při podezření tedy musí být lumbální punkce s odběrem mozkomíšního moku provedena, pokud je toto klinicky a technicky možné. Za pozitivní nález je považován jasný morfologický průkaz leukemických blastů a / nebo nález mononukleárů v koncentraci $\geq 5/\mu l$.

Konvenční cytologie mozkomíšního moku má v posouzení leukemické infiltrace CNS vysokou specifitu ($> 95\%$), senzitivita je však nízká ($< 50\%$). Velké post mortem studie dokazují, že značné procento pacientů s autopsicky prokázanou leukemickou meningitidou má před smrtí negativní nález na konvenční cytologii mozkomíšního moku (23).

Průtoková cytometrie je silným nástrojem využívaným k diagnostice hematologických a hematologických onemocnění, s vyšší senzitivitou než konvenční cytologie

(24–28). Tato metoda má schopnost odhalit hematologické onemocnění v CSF i při nízkém buněčném zastoupení (jedna buňka z 10^4), a je proto i vhodným nástrojem k monitoraci minimálního reziduálního onemocnění (29).

Vzhledem k limitaci laboratorních metod se u pacientů s podezřením na infiltraci CNS provádí odběry a vyšetření mozkomíšního moku opakovaně. Kombinace zobrazovacích metod s konvenční cytologií též vykazuje omezenou senzitivitu. Zlepšení zachytu možno docílit použitím průtokové cytometrie, skutečná míra postižení CNS u pacientů s leukemií nicméně zůstává podhodnocena. Dokazují to pitevnické nálezy u pacientů, kde byla předpokládána pouze izolovaná infiltrace kostní dřeni (21).

ZÁVĚR

V této práci jsme retrospektivně zhodnotili nálezy MR u pacientů s podezřením na leukemickou infiltraci CNS indikovaných k MR vyšetření za posledních 11 let. Z malého počtu těchto případů je zřejmé, že při zavedení profylaktické terapie do moderních terapeutických protokolů nastává tato situace relativně vzácně. MR na rozdíl např. od detekce metastatického postižení mozku solidními tumory v této indikaci není zcela klíčovou diagnostickou metodou, což dokládá i fakt, že u dvou z osmi klinicky suspektních případů, které se vyskytly ve sledovaném období, nebyla MR vůbec indikována. Ve dvou případech ze šesti byl MR nález falešně negativní, což je v souladu s literárními údaji o poměrně nízké senzitivě MR v detekci infiltrace CNS leukemií; zlatým standardem v diagnostice tohoto onemocnění tak zůstává vyšetření mozkomíšního moku. Přesto je však MR vhodnou doplňkovou diagnostickou metodou, která může pomoci v rámci diferenciální diagnostiky odlišit jiné patologické stavy vysvětlující danou neurologickou symptomatiku. Ačkoliv je samotný obraz infiltrace CNS relativně nespecifický, je nutné při hodnocení MR vyšetření pacientů s leukemií na tuto eventualitu pomýšlet a podezření na tuto komplikaci by mělo být vždy následováno vyšetřením mozkomíšního moku.

LITERATURA

1. Wolk RW, Masse SR, Conklin R, Frerich EJ. Incidence of CNS leukemia in adults with acute leukemia. *Cancer* 1974; 33(3): 863–869.
2. Lazarus HM, Richards SM, Chopra M, et al. Medical Research Council (MRC)/National Cancer Research Institute (NCRI) Adult Leukaemia Working Party of the United Kingdom and the Eastern Cooperative Oncology Group; 2006. Central Nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993; *Blood* 2006; 108: 465–472.
3. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 116(10): 2290–2300.
4. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: Analysis of LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075–4086.
5. Linker C, Damon L, Ries C, Navarro W. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20(10): 2464–2471.
6. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. GIMEMA Group. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99(3): 863–871.
7. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, et al. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120(10): 2032–2041.
8. Gökbüget N, Hoelzer D. Meningeosis leukaemica in adult lymphoblastic leukaemia. *J Neurooncol* 1998; 38: 167–180.
9. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109(3): 944–950.
10. Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leu-

- mia: diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014075.
11. **Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al.** Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 547–561.
 12. **Thomas X, Le QH.** Central Nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2008; 13: 293–302.
 13. **Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE.** Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neuro Oncol* 2005; 75: 71–83.
 14. **Guenette JP, Tirumani SH, Keraliya AR, et al.** MRI findings in patients with leukemia and positive CSF cytology: A single-institution 5-year experience. *Am J Roentgenol* 2016; 207(6): 1278–1282.
 15. **Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA.** Leptomeningeal metastasis: A comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990; 40: 435–438.
 16. **Ginsberg LE, Leeds NE.** Neuroradiology of Leukemia. *AJR* 1995; 165: 525–534.
 17. **Jones J.** Granulocytic sarcoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org
 18. **Barnett MJ, Zussman WV.** Granulocytic sarcoma of the brain: a case report and review of the literature. *Radiology* 1986; 160: 223–225.
 19. **Osborn AG, Salzman KL, Katzman G, et al.** Diagnostic imaging: Brain, 1st edition, Salt Lake City, Amirsys 2004, 1-6-128-131.
 20. **Okamoto K, Tokiguchi S, Furusawa T, et al.** MR features of diseases involving bilateral middle cerebellar peduncles. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1946–1954.
 21. **Petursson SR, Boggs DR.** Spinal cord involvement in leukemia: a review of the literature and a case of Ph1+ acute myeloid leukemia presenting with a conus medullaris syndrome. *Cancer* 1981; 47(2): 346–350.
 22. **Gaillard F.** Leukemic infiltration of the spinal cord | Radiology Case | Radiopaedia.org
 23. **Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB.** Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979; 29: 1369–1375.
 24. **Hegde U, Filie A, Little RF, et al.** High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphoma at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; 105: 496–502.
 25. **Zeiser R, Burger JA, Bley TA, et al.** Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis-a single centre experience. *Br J Haematol* 2004; 124: 762–768.
 26. **Quijano S, Lopez A, Manuel Sancho J, et al.** Spanish Group for the Study of CNS disease in NHL. Identification of leptomeningeal disease in aggressive B-cell non Hodgkin's lymphoma: improved sensitivity of flow cytometry. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1462–1469.
 27. **di Noto R, Scalia G, Abate G, et al.** Critical role of multidimensional flow cytometry in detecting occult leptomeningeal disease in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas. *Leuk Res* 2008; 32: 1196–1199.
 28. **Roma A, Garcia A, Avagnina A, Rescia C, Elsner B.** Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 271–275.
 29. **Craig F, Foon KA.** Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111: 3941–3967.