

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Isolated CNS relapse in acute myeloid leukemia: a case report

Viktorija Sabaitytė¹

¹ *Medical Academy, Vilnius University, Vilnius Lithuania*

Abstract

Introduction: isolated CNS relapse is quite rare, ranging from 2,9 to 11 percent in patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). It is usually related with resistance to treatment and worse clinical outcome. Thus, it is important to have intensive therapy regime in order to avoid hematological relapse as well. Meningeal leukemia treatment can include systemic and intrathecal chemotherapies and radiotherapy.

Clinical case: this article reviews a clinical case of a 62 years old female patient admitted to hospital presenting with head dizziness continuing for 6 months, muscle pain in sacral area and lower limbs, loss of weight. This patient was diagnosed with AML 4 years ago, however, she was in remission ever since. Blood laboratory tests were normal. Head CT showed features consistent with leptomeningeal carcinomatosis. Cerebrospinal liquor revealed increased cytotosis and blasts.

Conclusion: CNS relapse in AML on the average of 2 years after the remission is reached. Survival rates for these patients are poor. There is no unified opinion about prevention therapy and treatment for these patients. For this reason, there is great need for further studies on this topic.

Keywords: acute myeloid leukemia, isolated CNS relapse, case report.

Izoliuotas ūmios mieloidinės leukemijos recidyvas CNS: atvejo pristatymas

Viktorija Sabaitytė¹

¹ Medicinos akademija, Vilniaus universitetas, Vilnius, Lietuva

Santrumpa

Įvadas: recidyvas centrinėje nervų sistemoje (CNS) yra reta būklė siekianti nuo 2,9 iki 11 procentų tarp sergančiųjų ūmia mieloidine leukemija (ŪML). Dažnai tai susiję su rezistencija gydymui bei prastesne ligos išėjimu. Todėl svarbu taikyti intensyvią gydymą, norint išvengti hematologinio recidyvo. Meninginės leukemijos gydymas gali susidėti iš sisteminės bei intratekalinės chemoterapijos bei radioterapijos

Klinikinis atvejis: šis straipsnis pristato klinikinį atvejį apie 62 m. moterį pakartotinai hospitalizuotą praėjus 4 metams po ŪML diagnozės dėl apie 6 mėnesius trunkančio galvos svaigimo, raumenų, kryžkaulio srities bei kojų skausmų, mažėjančio svorio. Kraujo laboratoriniuose tyrimuose nukrypimų nebuvo, galvos kompiuterinė tomografija parodė leptomeninginės karcinomatozės požymius. Likvoro aptikta padidėjusi citozė bei blastai.

Apibendrinimas: ŪML CNS recidyvuoja vidutiniškai po 2 metų nuo remisijos pradžios. Išgyvenamumas tarp pacientų yra prastas. Vieningos nuomonės apie profilaktinę terapiją bei gydymą nėra - tyrimų duomenys nevienareikšmiški. Kadangi vieno geriausio gydymo būdo šiai būklei nėra, išlieka tolimesnių tyrimų poreikis.

Raktažodžiai: ūmi mieloidinė leukemija, izoliuotas CNS recidyvas, atvejo pristatymas.

Įvadas

Recidyvas centrinėje nervų sistemoje (CNS) sergant ūmia mieloidine leukemija pasireiškia pakankamai retai, dažnis tarp sergančiųjų svyruoja nuo 2,9 iki 11 procentų [1,2]. Recidyvas CNS yra susijęs su rezistencija gydymui bei prastesne ligos išėjimu. Diagnostinė lumbalinė punkcija ar profilaktinis gydymas intratekalinėmis injekcijomis rutiniškai nėra atliekamas besimptomiams pacientams, taigi recidyvas CNS dažnai diagnozuojamas tik pasireiškus kliniškai, todėl tikrasis dažnis gali būti kur kas didesnis [3,4]. Ankstyvas rizikos veiksnių identifikavimas gali leisti numatyti leukemijos išplitimą CNS. Žinomi veiksniai yra šie: leukocitozė ($Leu > 100 \times 10^9/l$), monocitinė diferenciacija (FAB M5), padidėjusi laktatdehidrogenazė ($LDH > 600 IU/l$), vyriška lytis, FLT3-ITD mutacija, FLT3-ITD ir NPM1 mutacijos kartu, jaunesnis amžius (<50 m.), didelis blastų kiekis (> 30 proc.) pirminės diagnozės metu [2,5].

Leptomeninginė karcinomatozė kliniškai pasireiškia multižidininiais simptomais, leidžiančiais įtarti neurologinę disfunkciją. Objektivos apžiūros metu iki 80 proc. pacientų pastebima apatinio motorinio neurono silpnumas, kartu su refleksų susilpnėjimu ar praradimu bei jautrumo praradimu atitinkamame dermatome [6]. Simptomus dažnai sukelia padidėjęs intrakranijinis spaudimas: galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, priepuoliai, nugaros ar radikulopatiniai skausmai bei galūnių silpnumas pasireiškia dažniais atvejais [6,7]. Įprastai CNS recidyvas patvirtinamas, kai randami 5 leukocitai mikrolitre (μL) cerebrospinalinio skysčio arba pasireiškus paralyžiui dėl galvinių nervų pažeidimo [8].

Nors atkrytis ekstrameduliniuose organuose dažnai yra izoliuotas radinys, daug atvejų yra susiję su ligos grįžimu kaulų čiulpuose [8]. Tačiau izoliuoto recidyvo metu pokyčiai čiulpuose gali būti submikroskopinio dydžio, todėl įprastų tyrimų metodais neaptinkami [9]. Tokiais atvejais labai svarbu taikyti intensyvų sisteminį gydymą, norint išvengti hematologinio recidyvo [10]. Meninginės leukemijos gydymas gali būti sudarytas iš didelių intraveninio citarabino dozių (pastarasis pereina hematoencefalinį barjerą), intratekalinio metotreksato, intratekalinio citarabino, intratekalinio deksametazono, radioterapijos ar chemoterapijos ir radioterapijos kombinacijos [11]. Intratekalinės injekcijos įprastai leidžiamos 2 kartus per savaitę, kol pasiekiamas remisija (likvoro neaptinkami blastai), vėliau – 1 kartą per savaitę dar 4 – 6 savaites [10]. Taikant kombinacinę terapiją yra didesnė tikimybė pasiekti pilną neurologinę remisiją, ko pasekoje prailgėja pacientų išgyvenamumas [11].

Atvejo aprašymas

62 m. moteris hospitalizuota į bendrosios hematologijos skyrių. Pacientė skundėsi apie 6 mėnesius trunkančiu galvos svaigimu, raumenų, kryžkaulio srities bei kojų skausmu, per du mėnesius 8 kg sumažėjusiu svoriu.

Prieš 4 metus diagnozuota ūminė mieloekemija su 7q delecija. Pirminės hospitalizacijos metu lab. tyrimuose: leukocitai $97 \times 10^9/l$ (normos ribos $4,0 - 9,8 \times 10^9/l$); limfocitų, neutrofilų, monocitų kiekis neišmatuojamas, eritrocitai $2,63 \times 10^{12}/l$ (normos ribos $4,1 - 5,1 \times 10^9/l$); hemoglobinas $90 g/l$ (normos ribos $117 - 145 g/l$), trombocitai

93 x 10⁹/l (normos ribos 140 – 450 x 10⁹/l). Leukogramoje - 83,2% blastų. LDH 478 U/l, CRB 13 mg/l. Nustatyti IDH2 geno c.515G>A (p.Arg172Lys) ir DNMT3A geno c.2644C>T (p.Arg882Cys) variantai, FLT3-ITD ir NPM1 mutacijos neaptiktos, nustatyta 7 q delecija. Kaulų čiulpuose rasta ~94% mieloidinės kilmės blastų. Fenotipas būdingas ūminei mieloidinei leukemijai (M2 pagal FAB).

Taikytas gydymas pagal HOVON protokolą. Realizavus pirmą indukciją - idarubicinu (1 - 3 dieną), citarabinu (1 - 7 dieną), bei lenalidomidu (1 - 19 dieną), remisija negauta, konstatuota refrakteri liga. Skirtas antras indukcijos ciklas daunorubicinu (1, 3, 5 dienomis), citarabinu (1 - 6 dienomis) bei lenalidomidu (1 - 21 dieną). Po antros indukcijos pasiekta ligos remisija: citologiškai blastų rasta 4,5 proc., pagal tėkmės citometriją - <0,1 proc. morfolginė remisija gauta po antros indukcijos. Siekiant užtikrinti ilgalaikį berecidyvį laikotarpį ir bendrą išgyvenamumą po 3 mėnesių atlikta alogeninė negiminingo donoro kamieninių ląstelių transplantacija. Pasiektas bendras chimerizmas: recipiento - 0,97 proc., donoro - 99,03 proc.

Šios hospitalizacijos metu atliekant objektyvią apžiūrą pastebėta tik tachikardija iki 110 k/min, kitų patologinių požymių nebuvo.

Kraujo laboratoriniuose tyrimuose nukrypimų nebuvo: leukocitai 6,65 x 10⁹/l (normos ribos 4,0 – 9,8 x 10⁹/l), neutrofilai 3,70 x 10⁹/l (normos ribos 1,5 – 6,0 x 10⁹/l), limfocitai 2,10 x 10⁹/l (normos ribos 1,0 – 4,0 x 10⁹/l), monocitai 0,80 (normos ribos 0,1 – 0,9 x 10⁹/l), eritrocitai 4,0 x 10¹²/l (normos ribos 4,1 – 5,1 x 10¹²/l), hemoglobinas 140 g/l (normos ribos 117 – 145 g/l), trombocitai 359 x 10⁹/l (normos ribos 140 – 450 x 10⁹/l). Leukogramoje blastų

neaptikta. C reaktyvinis baltymas 0,22 mg/l, LDH 195 U/l.

Dėl galvos svaigimo atlikta galvos kompiuterinė tomografija (KT) su kontrastinės medžiagos suleidimu. Rasti hiperdensiniai požieviniai židiniai su perifokaline edema, kaupiantys kontrastinę medžiagą, abipus frontaliai iki 10 mm ir dešinėje parietaliai iki 12 mm. Taip pat hiperdensinės masės subarachnoidiniuose tarpuose abipus frontaliai ir parietaliai bei smegenėlėse. Šie radiniai atitinka leptomeninginės karcinomatozės KT požymius.

Taip pat dėl išplitimo į kitas struktūras atliktas pilvo organų ultragarsinis tyrimas (UG), kuriame patologinių radinių nerasta.

Įvertinus kaulų čiulpų aspiratą, nustatyta apie 0,1 proc. aberantinio fenotipo mieloblastų. Lumbalinės punkcijos metu gautame smegenų skystyje aptikta padidėjusi citozė 44 /μL, kurioje – 86 proc. leukeminių blastų, kiekybinis IDH2 R172K 100 proc. Chimerizmas (donoro) kraujyje 99,95 proc., likvoro – 0 proc.

Nustatytas 1-asis izoliuotas CNS recidyvas. Skirtas mieloleukemijos gydymas pagal FLAG-IDA schemą 5 dienas (fludarabinas ir citarabinas (5 dienas), idarubicinas (3 dienas)), intratekalinė profilaktika – tripletai (citarabinas 30 mg, metotreksatas 12 mg, deksametazonas 4 mg) 2 k/sav. Citozė likvoro sumažėjo (44 -> 16 -> 9 /μL), tačiau blastai išliko (86 -> 72 -> 47,9 proc.). Nepasiekus remisijos, pradėta gelbstinti chemoterapija pagal HDARaC-R-TT protokolą (citarabinas (1 – 2 dienomis), tiotepa (2 dieną)), tęsiant intratekalines tripletų injekcijas 2 k/sav. Po dviejų protokolo kursų pasiekta remisija: citozė likvoro sumažėjo iki 2/μL, blastų – 0. Chimerizmas likvoro - 82,46 proc.

Atlikta galvos KT kontrolė: lyginta su pirminiu KT tyrimu, dinamika teigiama - anksčiau stebėti hiperdensiniai židiniai abipus frontaliai - parietaliai subarachnoidiniuose tarpuose nebediferencijuoti. Dešinėje frontaliai rasta nedidelė hipodensinė zona, be aiškių kontrastinės medžiagos kaupimo požymių - be dinamikos. Smegenėlių vagose dinamikoje išliko nedidelės likutinės hiperdensinės masės.

Pilna sisteminė ir CNS restadiziacija su ŪML ir chimerizmo vertinimu bus atlikta atsistačius kraujodaros sistemai po stimuliacijos filgrastimu.

Apibendrinimas

Nors recidyvas CNS, sergant ūmine mieloidine leukemija, yra pakankamai reta komplikacija, jis dažnai pranašauja apie atkrytį ir kaulų čiulpuose, yra susijęs su blogu atsaku į gydymą bei prasta prognoze [8,12]. MRC/OCOG tyrime numatytas 5 metų išgyvenamumas tarp pacientų, kuriems diagnozuotas atkrytis CNS, buvo 0 proc. [13]. K. Oshima ir kitų [14] atliktoje studijoje tarp pacientų sergančių ŪML, ŪLL ir LML, kuriems buvo atlikta alogeninė kaulų čiulpų transplantacija, izoliuotas recidyvas CNS vidutiniškai nustatytas po 671 dienos. Ilgiau išgyvena pacientai, kuriems diagnozuotas izoliuotas recidyvas, lyginant su tais, kuriems kartu pasireiškė ir sisteminis atkrytis (3 metų išgyvenamumas atitinkamai 46 proc. ir 8 proc.) [14].

Šiuo atveju pirmojo gydymo metu lumbalinė punkcija nebuvo atlikta, kadangi neurologinės simptomatikos nebuvo, taigi ir intratekalinės injekcijos neskirtos. Remiantis rizikos veiksniais, kurie didina CNS įtraukimą į ligos eigą, ši pacientė atitiko tik vieną: pirminės

diagnozės metu blastų kiekis kraujyje buvo > 30 proc.(83 proc.). Taigi iš dalies galima būtų teigti, kad ji buvo didesnę riziką išsivystyti atkryčiui CNS. Yra tyrimų rodančių, kad šiems pacientams, ypač po kamieninių ląstelių transplantacijos, turėtų būti skiriamos profilaktinės intratekalinės injekcijos, taip siekiant išvengti galimų recidyvų [15,16]. Visgi duomenys nevienareikšmiški. Yra tyrimų rodančių, kad intratekalinė chemoterapija blogina pacientų po kaulų čiulpų transplantacijos gydymo išėtis, kadangi galimai gali pabloginti kraujodaros ląstelių regeneraciją, taip padidinant sisteminio atkryčio riziką [14].

Šiai pacientei diagnozavus recidyvą, taikyta sisteminė bei intratekalinė chemoterapija be radioterapijos, siekiant išvengti ilgalaikių nepageidaujamų poveikių CNS, ypač encefalopatijos bei neurodegeneracinių pokyčių [17].

Išvados

Izoliuotas atkrytis CNS tarp pacientų sergančių ŪML yra retas. Dažniausiai diagnozuojamas pasireiškus klinikai, atlikus lumbalinę punkciją ir ištyrus smegenų skystį. Taikant agresyvų kombinuotą gydymą galima pasiekti pilną remisiją, tačiau šiuo metu nėra vieno geriausio gydymo būdo šiai būklei, todėl išlieka tolimesnių tyrimų poreikis, norint išspręsti šią problemą.

Literatūra

1. Stewart DJ, Keating MJ, McCredie KB, Smith TL, Youness E, Murphy SG, et al. Natural history of central nervous system acute leukemia in adults. Cancer. 1981;47(1):184-96.

2. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res.* 2017;9:97–102.
3. Cunningham I. Extramedullary sites of leukemia relapse after transplant. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(9):1754–67.
4. Lee K, Lee J, Kim S, Lee J, Kim S, Kim W. High frequency of extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic bone marrow transplantation Summary : 2000;(April):147–52.
5. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(5):1392–7.
6. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol.* 1998;38(2–3):245–52.
7. Balm, Micheal M, Hammack, Julie. Leptomeningeal Carcinomatosis. Presenting Features and Prognostic Factors. *Arch Neurol.* 1996;53:626–32.
8. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018;59(1):3–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1326597>
9. Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, Von Stackelberg A, Barth A, Zur Stadt U, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: A more precise definition of “isolated” and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee . *Blood.* 2007;110(12):4022–9.
10. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Williams Hematology. 10th Editi. McGraw-Hill Education; 2021. p. 1–49.
11. Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Haematologica.* 1997;82(5):577–80.
12. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: A clinical review. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1800–16.
13. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109(3):944–50.
14. Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, et al. Central Nervous System Relapse of Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(10):1100–7.
15. Thompson C, Sanders J, Flournoy N, Buckner C, Thomas E. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* [Internet].

1986;67(1):195–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1182/blood.V67.1.195.195>

16. Nagatoshi Y, Kawano Y, Nagayama J, Okamura J. Treatment of isolated central nervous system relapse in high-risk lymphoid malignancy with allogeneic bone marrow transplantation and extended intrathecal therapy. *Br J Haematol.* 2004;125(6):766–8.
17. Pochedly C. Neurotoxicity Due to CNS Therapy for Leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1977;3(1):101–15.