

## ИНТРАВАСКУЛАРНИ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Јасмина ЈОВИЋ<sup>1</sup>, Марко ЕРЦЕГОВАЦ<sup>2</sup>, Бранко ДОЖИЋ<sup>3</sup>, Дубравка ЦВЕТКОВИЋ<sup>3</sup>,  
Мирослава ЖИВКОВИЋ<sup>4</sup>, Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ<sup>2</sup>

1. Здравствени центар „Др Радивој Симоновић”, Сомбор;
2. Одељење ургентне неурологије, Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд;
3. Институт за патологију, Клинички центар Србије, Београд;
4. Клиника за неурологију, Клинички центар, Ниш

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Интраваскуларна лимфоматоза је ретка лимфопродиферативна болест коју карактерише интраваскуларна дистрибуција малигно пролиферисаних Б и ретко Т лимфоцита, што доводи до оклузије малих крвних судова и узрокује широко варијабилне симптоме и знаке болести. Процес је локализован у скоро свим органима, сем хематопоезних, са предилекцијом у централном нервном систему и кожи. Исход болести је фаталан и поред примењене терапије. У наше болеснице старе 51 годину болест је почела парцијалним епилептичним нападима са секундарном генерализацијом, након чега је клиничка слика обогаћена моторном афазом, десностраном хемипарезом, сметњама сфинктера и когнитивним поремећајима. У више наврата је хоспитализована, при чему су спроведена детаљна дијагностичка испитивања, без дефинитивног закључка. Леталан исход је уследио седам месеци од почетка болести, а дијагноза је постављена патоанатомском обдукцијом. Богатство неуролошких и системских манифестација и веома тешко дијагностиковање стављају нас у неравноправан положај у односу на ову фаталну болест. Иако рана дијагностика не може да измени исход, она може да пролонгира време трајања и смањи интензитет тега, те патњу болесника. Стога је сваки нов случај драгоцен, као опомена да ово обољење не смео заборавити.

*Кључне речи:* интраваскуларна лимфоматоза, Б лимфоцити, централни нервни систем.

### УВОД

Интраваскуларна лимфоматоза је ретка лимфопродиферативна болест коју карактерише оклузија малих крвних судова, артериола, капилара и венула, малигно пролиферисаним ћелијама. Болест су први описали Пфлегер (*Pfleger*) и Таперенер (*Tapperener*) [1] 1959. године као неоплазију крвних судова коже и назвали је неопластична ангиоедотелиоматоза, сматрајући да су малигне ћелије ендотелијалног порекла. Испитивања која су уследила показала су да се ради о неопластичној форми малигног лимфома [2, 3], у којој су неопластично измењене лимфоидне, а не ендотелијалне ћелије [4], па су предложени нови називи – „интраваскуларна малигна лимфоматоза” [5] и „ангиотропични лимфом великих ћелија” [6], који се употребљавају и данас. Последња деценија дефинисала је тип ћелија као већином пролиферацију Б лимфоцита [7] и веома ретко Т лимфоцита [8]. Разлог интраваскуларног накупљања малигнућ ћелија, са минималним ширењем у паренхим или без њега, остао је неразјашњен. Испитивања молекула укључених у процес ендотел-лимфоцитне адхезије показала су да су на површини неопластичних ћелија експримирани *CD44 (H-CAM)* рецептори, док су рецептори *CD54 (ICAM-1)* и *CD29* (субјединица бета 1 интегрин) недостајали [9]. Чињеница да су *CD29* молекули одговорни за генерално кретање лимфоцита, односно *CD54* за трансвакуларну миграцију може евентуално објаснити дистрибуцију малигнућ ћелија.

Клиничке студије нашле су процес у скоро свим органима [10-13] са предилекцијом у централни нервни систем (ЦНС) и кожу. Хематопоезни органи су углавном поштеђени. Ток болести је некада праћен

спонтаним ремисијама [14], међутим, исход је и поред примењене агресивне терапије извесно фаталан након неколико недеља до неколико месеци. Због клиничке слике и тока болести, дијагностичке грешке су честе, а дијагноза искључиво патохистолошка.

### ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Болесница стара 51 годину, раније здрава, јула 2001. године добија кризу свести која одговара парцијалном моторном епинападу десне половине тела са секундарном генерализацијом. После напада болесница је прегледана у болници у Нишу, где је констатован уредан неуролошки налаз, са угризом језика. Спроведене дијагностичке процедуре – електроенцефалографија (ЕЕГ), рендген (РТГ), лабораторијске анализе, компјутеризована томографија (КТ), ултразвук (УЗ) крвних судова врата – биле су уредних налаза. Следећих месеци понављале су се транзиторне афазичне сметње, као и епинапади идентични првом, праћени Тодовом (*Todd*) парализом у трајању од неколико сати. Постепено се развила слабост десне половине тела, афазичке сметње моторног типа, као и сметње сфинктера типа инконтиненције, те је болесница хоспитализована 6. новембра 2001. године на Одељењу интензивне неге Клинике за неурологију Клиничког центра у Нишу. Током хоспитализације урађена је лумбална пункција (ЛП) (протеинорахија 0,64 g/l, гликорахија 3,4 mmol/l, при гликемији 7,1 mmol/l, нормалан број ћелија) и КТ мозга (дифузно, у белој маси супратенторијално, неправилне нехомогене благо хиподензне арее, без експанзивног ефекта, које би могле одговарати фокусима арајозе, тј. лезијама

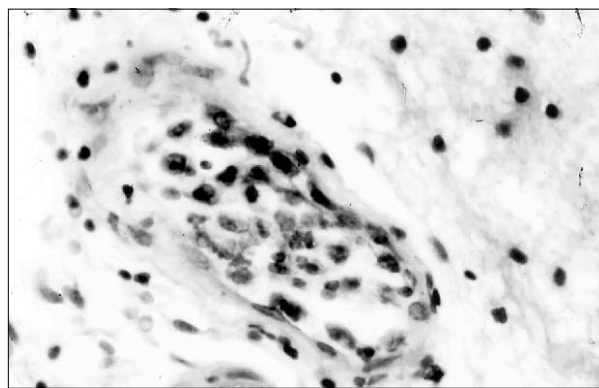
беле масе, узрокованим променама на малим крвним судовима мозга, или зонама демиелинизације). И поред третмана антиепилептицима, долази до погоршања клиничке слике и понављања епилептичних напада са протрахованим постпароксизмалним конфузним стањем, те је болесница преведена на Одељење ургентне неурологије Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду. Поновљена лумбална пункција показала је протеинорахију 0,70 g/l, култура ликвора била је стерилна, а налаз изоелектричног фокусирања протеина у ликвору уредан, као и рендген срца и плућа и лабораторијске анализе. Ултразвук срца био је са минималном митралном регургитацијом. Анализа вируса у крви и ликвору (*HIV*, *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *CMV*, *EBV*, *Toxoplasma gondii* и *Mycoplasma pneumoniae*) била је у свим случајевима негативна. ЕЕГ је показивао знаке глобалног успорења основне активности са фокалном акцентуацијом изнад левог фронтотемпоралног региона, која након корекције терапије прво перзистира, а потом се губи, остављајући потпуно уредан ЕЕГ налаз. Налаз нуклеарне магнетне резонанце (НМР) схваћен је као могући дисеминовани неспецифични енцефалитис вирусног порекла. На основу урађених анализа, закључено је да се вероватно ради о васкулитису ЦНС или прогресивној фокалној леукоенцефалопатији, те је одлучено да се примени имunosупресивна цитостатска (*Endoxan*) и кортикостероидна терапија. Стање пацијенткиње се поправља, те је након један и по месец хоспитализације отпуштена, са заказаним пријемом за месец дана ради примања друге дозе лека.

На пријему 15. јануара 2002. године болесница је уредног соматског налаза, док у неуролошком налазу доминира моторна афазација, знаци деснострани хемипарезе, налоге извршава са латенцом и хода уз помоћ. ЕЕГ је показао хипервентилацијом провоцирану фокалну активност изнад левог темпоралног режања. Концентрација антиепилептика била је у терапијском опсегу, али је и поред тога болесница имала три генерализована епилептична напада. После примања ендоксана, болесница је отпуштена кући. Због лошег општег стања, малаксалости, повишене телесне температуре и одбијања хране, поново је хоспитализована 4. фебруара 2002. на Одељење интензивне неге у Нишу. У соматском налазу постоје знаци стања шока, а лабораторијске анализе показују екстремни скок трансаминаза, реналну инсуфицијенцију и хиперкоагулабилност крви, уз отежано успостављање венске линије, али са неизмењеним неуролошким налазом. УЗ срца је показао концентричну хипертрофију леве коморе са знацима хиперконтрактивности зидова, благу митралну регургитацију и значајну трикуспидалну регургитацију. Консултациони су хематолог, реуматолог, нефролог, инфектолог и трансфузиолог, који су потврдили знаке оштећења бубрега и јетре и поремећаје у васкуларном систему, али их нису етиолошки одредили. Мијелограм је указао на целуларност степена 1-2 и могућу хипоплазију костне сржи, док је осталим анализама

утврђена анемија, леукопенија, *trombophilia aquisita* и хиперкоагулопатија. Дана 21. фебруара 2002. настају сметње говора и гутања и изражени миоклонизми, док се хемипареза и даље одржава. Због тога болесница бива поново упућена у КЦС под сумњом на антифосфолипидни синдром са мултисистемским променама.

При пријему на Одељење неурологије Ургентног центра у Београду, болесница је фебрилна 38°C, бледа, тахипноична, абдомен у благом дефансу, уз едеме обе потколенице. Она је свесна, некомуникативна, афазична, са присутним клонизмима капака и слабијом реакцијом мимичне мускулатуре на болне дражи десно. При антефлексiji затеже врат. Постоје миоклонизми десне руке и ноге, мишићна снага је снижена десно, а рефлеси појачани са немим табаном десно. Лабораторијске анализе показују анемију (2,72), леукопенију (1,0), са благим променама хепатограма. Налаз ЕЕГ указује на глобално успорење мешовите тета и делта фреквенце са скоро аплатираном, нисковолтираном активношћу и интерпонованим псеудоритмичним, трифазичним, стрмим тета таласима. КТ мозга показује мултифокалне хиподензне промене. И поред примењене терапије, неуролошки налаз прогредира до коме и дана 25. фебруара 2002. године долази до престанка дисања и срчане радње.

Тражена је патоанатомска обдукција, која је имала следећи налаз: макроскопски на органима, укључујући мозак и кожу, сем анемије, нису нађене друге значајне промене. Лимфни нодуси нису увећани. Микроскопски промене на мозгу су карактерисале делимичне или потпуне оклузије капилара, посткапиларних венула и артериола великим атипичним лимфоидним ћелијама, без тенденције инвазије периваскуларног паренхимом (Слика 1). Тежиште промена је у белој маси темпоралних региона, док су у другим деловима мозга, крвним судовима меких можданица и кичменој мождини, промене више дисперзне. Туморске ћелије су крупне, овалне, амфифилне цитоплазме, хиперхроматичних једара и видљивих једараца. Митозе су честе, а неке и атипичне. Око оклудираних крвних судова виде се мале зоне некрозе, реактивних глиоза и едем. Имунохистохемијски, ћелије су експримовале *CD45 (LCA)* и маркере за Б лимфоците (*CD20* и *CD45RA*). Имунобојење за



СЛИКА 1. Оклузија артериоле мозга великим атипичним лимфоидним ћелијама (H&E, 400x)

ендотелне ћелије (Фон Вилебрандов фактор – *Von Willebrand*) и за Т лимфоците (*CD45RO* и *CD3*) је било негативно. Туморске ћелије су биле негативне и за *Cytokeratin*, *Vimentin* и *GFAP*. Дискретне оклузије малих крвних судова туморским ћелијама нађене су у кожи, плућима, слезини, срцу и танком цреву. Закључено је да се ради о интраваскуларном не-Хочкин (*non-Hodgkin*) лимфому ЦНС-а Б ћелијског фенотипа, са системском дисеминацијом.

## ДИСКУСИЈА

Интраваскуларна лимфоматоза (ИВЛ) је ретко обољење, о чему сведочи и највећа до сада објављена студија на осам болесника. Болест је код наше пацијенткиње почела у 51. години, што се сматра типичним временом почетка [15]. Клиничка слика и ток болести се углавном подударао са случајевима нађеним у литератури. Наиме, деснострани хемипареза и афазација били су и у истраживањима других аутора најчешћи фокални дефицит (67-82%) [15], а когнитивна дисфункција виђа се у чак 85% оболелих [15]. Међутим, епинапад је први знак болести у свега 25% болесника [7], углавном примарно генерализовани, док су парцијални моторни епинапади са секундарном генерализацијом ретки. Иако се крвни судови коже сматрају предилекционим местом за локализацију ИВЛ, тек једна трећина оболелих има кожане манифестације у виду нодула, индурираних плакова или телеангијектазија [16], што код болеснице није примећено. Губитак телесне тежине, повишена температура уз знаке хепатореналне инсуфицијенције, настали у терминалној фази болести, забележени су у 25-50% пацијената [15]. Код највећег броја оболелих леталан исход настаје између 5. и 11. месеца од почетка болести, мада су забележени и случајеви фулминантног тока од неколико дана, до споре прогресије и трајања од 33 месеца [10, 13, 17]. Дужина трајања болести наше пацијенткиње била је просечна и износила је седам месеца.

Клиничка слика богата различитим неуролошким испадима често наводи лекара на помисао да је у питању васкулитис ЦНС или евентуално прогресивна фокална енцефалопатија, а уколико је процес локализован и у пределу кичмене мождине, са развојем синдрома *caudae equinae* или *conus medullaris* [18], доношење закључка о типу поремећаја веома је тешко. Непостојање патогномичних дијагностичких параметара, сем биопсије мозга, захваћених органа или коже, што најчешће уследи касно, након исцрпљивања свих осталих процедура, разлог је даљих дијагностичких лутања кроз бројна системска и неуролошка обољења.

Лабораторијске анализе најчешће показују анемију (45% случајева), повишену седиментацију (75%), пораст вредности *LDH* изнад 250 *j/l* (85%) и хиперпротеинорахију (90%) [11, 13, 17], која је била верификована и код наше болеснице. Међутим, као и у овом случају, могућ је пораст титра антифосфоли-

пидних, антинуклеарних, антикардиолипинских и *LA* антитела, што води постављању погрешне дијагнозе антифосфолипидног синдрома или системских обољења (*SLE*). Ови налази могу делимично објаснити оклузију крвних судова јер тромботична микроангиопатија, као последица оштећења ендотела продукцијом туморских ћелија, директном интерреакцијом малигних и ендотелних ћелија или накупљањем активираних тромбоцита уз фрагментацију еритроцита, такође доприноси сужењу лумена крвног суда [17], као и антиген-антитело реакције.

Даље испитивање обично подразумева електрофизиолошке (ЕЕГ) и модерне радиолошке технике визуелизације ткива мозга (КТ, НМР). У литератури постоје различити неуроимџинг налази, од дифузних промена дубоко у белој маси до инфарктних лезија или накупљања контраста у паренхиму и менингеама [19]. Ипак, за ИВЛ је типично постојање промена перивентрикуларно у белој маси, за разлику од лимфоматозне грануломатозе, сличне клиничке слике, али са променама у малим крвним судовима лептоменингеа и кортекса и последичном кортикалном атрофијом [15], која је, додуше, постојала и код наше пацијенткиње. Објављени су и ретки случајеви промена које више личе на туморе, на пример, типа медулобластома [20]. Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом или патонатомском обдукцијом.

Уколико је дијагноза постављена, неопходно је спровести агресивну хемотерапију која може увести болесника у ремисију и одложити леталан исход. Неки од протокола нађених у литератури јесу *M-BACOD* (*metotrexate*, *bleomycin sulfate*, *doxorubicin hydrochloride*, *cyclophosphamide*, *vincristine sulfate* и *dexamethason*), *CHOP* (*cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *vincristine* и *prednisone*), *COPP* (*cyclophosphamide*, *vincristin*, *procarbazine hydrochloride* и *prednisone*) и други [15].

## ЗАКЉУЧАК

Интраваскуларна лимфоматоза је ретко обољење чије дијагностиковање представља прави изазов и подразумева висок степен сумње која ће усмерити испитивања у овом правцу. Случај који смо приказали потврђује богатство неуролошких и системских манифестација болести и резултата дијагностичких процедура, који су били разлог наших бројних дилема. Рано откривање болести, иако неће спречити њен трагичан исход, важно је, јер ће омогућити примену терапије која може унапредити квалитет живота болесника, смањити му тегобе и евентуално продужити преживљавање.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pflieger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der System-Endotheliotomose der cutanen Blutgefäße. *Hautarz*, 1959;10:359-363.
2. Krieger C, Robitaille Y, Jothy S, Elleker G. Intravascular malignant histiocytosis mimicking central nervous system vasculitis. *An*

- immunopathological diagnostic approach. *Ann Neurol*, 1982;12: 489-492.
3. Wrotnowski U, Mills SE, Cooper PH. Malignant angioendotheliosis. An angiotropic lymphoma? *Am J Clin Pathol*, 1985; 83:244-248.
  4. Ojeda VJ, Spagnolo V. Neoplastic angioendotheliosis is, in fact, intravascular malignant lymphoma. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1986; 72:203.
  5. Carrol TJ, Schelper RL, Goeken JA, Kemp JD. Neoplastic angioendotheliosis: immunopathologic and morphologic evidence for intravascular malignant lymphomatosis. *Am J Clin Pathol*, 1986;85:169-175.
  6. Sheibani K, Batifora H, Wienberg CD et al. Further evidence that «malignant angioendotheliosis» is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 1986;314:943-948.
  7. Davis JE, Davis LE, Kornfeld M, Mandler RN. Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis. *Acta Neurol Scand*, 1995;91:494-499.
  8. Sciarra A, Stasi R, Stipa E, et al. Anticorpi anti-fosfolipidi: prevalenza, significato clinico e correlazione con i livelli di citochine nella leucemia mieloide acuta e nel linfoma non-Hodgkin. *Recenti Prog Med*, 1995;86:57-62.
  9. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, Del Curto B, Maggioni M, Scapinello A, Paolino S, Cassisa A, Patriarca C. Lack of CD 29 (beta 1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol*, 2000;31(2):220-226.
  10. Petit CK, Gottlieb GJ, Dougherty JH, Petit FA. Neoplastic angioendotheliosis: ultrastructural study and review of the literature. *Ann Neurol*, 1987;3:393-399.
  11. Daniel SE, Rudge P, Scaravilli F. Malignant angioendotheliosis involving the nervous system: support for a lymphoid origin of the neoplastic cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50: 1173-1177.
  12. Collins KA, Davis GJ. Angiotropic large cell lymphoma. *South Med J*, 1995;88:235-238.
  13. Roux S, Grossin M, de Bandt M, Palazzo E, Vachon F, Kahn MF. Angiotropic large cell lymphoma with mononeuritis multiplex mimicking systemic vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995;58:363-366.
  14. Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Kamiya M, Fujiyoshi Y, Kajiura S. Congenital angiotropic lymphoma (intravascular lymphomatosis) of the T-cell type. *Cancer*, 1991;67:2131-2136.
  15. Beristain X, Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol*, 2002;59(3):439-434.
  16. Wilson BB. Indurated telangiectatic plaques: malignant angioendotheliosis (MAE). *Arch Dermatol*, 1992;128:255-258.
  17. Sill H, Höfler G, Kaufmann P, et al. Angiotropic large cell lymphoma present as thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Cancer*, 1995;75:1167-1173.
  18. Saito T, Nakahara T, Abe Y, Sugiura T, Ogata M, Sugiyama Y, Watanabe T, Honma M, Hida C, Yamamoto T. A 63-year-old man with progressive cauda equina/conus medullaris syndrome. *No To Shinkei*, 1998;50(12):1133-1141.
  19. Liow K, Asmar P, Liow M, Spanaki M, Townsend JJ, Buys S, Baringer JR, Osborn A. Intravascular lymphomatosis: contribution of cerebral MRI findings to diagnosis. *J Neuroimaging*, 2000;10(2): 116-118.
  20. Massimino M, Giardini R, Cefalo G, Simonetti F, Pollo B, Giombini S, Tesoro-Tess JD, Ponzoni M, Patriarca C. Intravascular lymphomatosis (IL) in a child mimicking a posterior fossa tumor. *Neurooncol*, 2001;51(1):46-50.
  21. Vieren M, Sciot R, Robberecht W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clinic Neurol Neurosurg*, 1999; 101.

## INTRAVASCULAR LYMPHOMATOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM – CASE REPORT

Jasmina JOVIĆ<sup>1</sup>, Marko ERCEGOVAC<sup>2</sup>, Branko DOŽIĆ<sup>3</sup>, Dubravka CVETKOVIĆ<sup>3</sup>,  
Miroslava ŽIVKOVIĆ<sup>4</sup>, Ljiljana BESLAČ-BUMBAŠIREVIĆ<sup>2</sup>

1. Health Centre „Dr Radivoj Simonović“ Sombor;
2. Department of Urgent Neurology, Institut of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
3. Institut of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
4. Clinic of Neurology, Clinical Centre, Niš

Intravascular lymphomatosis is an uncommon lymphoproliferative disorder characterised by intravascular distribution of neoplastic lymphoid cells (B- or T- lymphocytes), what leads to occlusion of small vessels and causes signs and symptoms of disorder. Its initial predilection sites are the brain or the skin, and hematopoietic organs are usually spared. The signs and symptoms of the disorder are attributed to vascular occlusion. Clinical course is fatal, besides therapy. In our case disorder has started with partial epileptic seizures with secundar generalisation, and after that with motor aphasia, right hemiparesis, urinary incontinence and cognitive changes. She was hospitalized for several times, completely investigated, but with no conclusion. Seven months after appearance of symptoms, she died. And diagnosis was

determined at autopsy. A myriad of neurological and systemic manifestations are putting us in an unequal position with this fatal disease. Early diagnosis can increase survival and decrease intensity of symptoms. So every new case is important as warning that we must not forget about this disease.

*Key words:* intravascular lymphomatosis, B-lymphocytes, central nervous system.

Jasmina JOVIĆ  
Vase Pelagića 25, 25000 Sombor  
Tel: 025 33 404

\* Рукопис је достављен Уредништву 28. 1. 2003. године.