لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی به دنبال سندرم بهجت: گزارش یک مورد

دکتر مستانه صانعی I

***دکتر مسعود وکیلی** II

چکیده

بیماری که معرفی می‌شود یک مورد لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی است که به دنبال سندرم بهجت ایجاد شده بود. بیمار مردی ۲٤ ساله بود که سابقه بروز ضایعات جلدی ـ مخاطی را به‌صورت آفت‌های دهانی و تناسلی، آکنه صورت. زخمهای کف پا و یووئیت قدامی را از اردیبهشت ماه سال ۱۳۷۸ ذکر می‌کرد. بیمار برای پیگیری و تشخیص بیماری به یکی از درمانگاههای فوق تخصصی سندرم بهجت مراجعه کرده و آزمایشهای ضروری برای وی انجام گردیده بود. در حین بررسی، بیمار دچار علائم عصبی شامل تغییر رفتار، پرخاشگری و بیقراری شد که با توجه به یافته‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری مغز، با تشخیص سندرم بهجت و واسکولیت سیستم عصبی مرکزی ناشی از آن تحت درمان با کلشی‌سین، پردنیزولون، کلرامبوسیل و پنتوکسی‌فیلین در مراحل مختلف قرار گرفت که بهبود نسبی حاصل شد. در آذرماه سال ۱۳۸۰ بیمار دچار سردرد، عدم تعادل و استفراغهای مکرر گردید که به دنبال مشاهده افزایش شدید فشار داخل جمجمه در سی‌تی‌اسکن، بیمار به‌صورت اورژانس تحت عمل جراحی کرانیوتومی قرار گرفت که توموری در حفره خلفی مشاهده و برداشته شد. در بررسی پاتولوژیک ضایعه، لنفوم غیر هوچکینی از نوع سلولهای بزرگ منتشر گزارش گردید. به منظور تعیین مرحله بیماری اقدامات تشخیصی انجام شد که با توجه به عدم درگیری سایر ارگانها، به عنوان لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی تحت پرتودرمانی و شیمی درمانی قرار گرفت و پس از کسب پاسخ مناسب، در حال حاضر به صورت سرپایی به درمانگاه مراجعه می‌کند و تحت نظر قرار دارد. این مورد دومین بیمار مبتلا به لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی همراه با سندرم بهجت است که تا پایان سال ۲۰۰۱ گزارش شده است. به نظر می‌رسد پیدایش لنفوم در سندرم بهجت در ارتباط با مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی نظیر کلشی‌سین و داروهای مشابه یا خود بیماری باشد و ضروری است بیماران مبتلا به سندرم بهجت از نظر ابتلا به بدخیمی‌ها تحت مراقبت خاص قرار گیرند.

کلیدواژه‌ها: ۱ – لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی ۲ – لنفوم غیر هوچکینی ۳ – سندرم بهجت

مقدمه

لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی Primary central nervous system lymphoma(PCNSL) به مواردی از لنفوم گفته می‌شود که از سیستم عصبی مرکزی منشأ گرفته و به آن عضو محدود می‌گردد و در گذشته تحت عنوان میکروگلیوم، سارکوم رتیکولوم سل یا سارکوم پری واسکولار نامیده می‌شد. منشأ این نوع لنفوم اغلب لنفوسیتهای نوع B هستند و تاکنون به این سؤال که چگونه در عضوی که فاقد غده یا عروق لنفاوی است لنفوم ایجاد می‌شود، پاسخ مناسبی داده نشده است. اما به نظر می‌رسد که منشأ آن از لنفوسیتهای مستقر در سیستم عصبی مرکزی باشد. این نوع لنفوم در زمینه نقص سیستم ایمنی مادرزادی یا اکتسابی نظیر سندرم ویسکوت ـ آلدریخ، پیوند کلیه و بخصوص ایدز گزارش شده است.

ابتلا به این بیماری در افراد دارای سیستم ایمنی سالم در دهه ششم و هفتم و در افراد با نقص سیستم ایمنی در سنین پایین‌تر مشاهده می‌گردد.

I) متخصص رادیوتراپی، بیمارستان شهدای هفتم تیر، خیابان شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

II) استادیار گروه داخلی، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی، بیمارستان شهدای هفتم تیر، خیابان شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران (* مؤلف مسؤول)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]

چون لوب فرونتال شایعترین محل درگیری مغز است و ضایعات معمولاً متعدد هستند، اختلالات شخصیتی وتغییر سطح هوشیاری از علائم بارز بیماری هستند.

سردرد و علائم ناشی از افزایش فشار داخل جمجمه نیز بطور شایع بروز می‌کنند اما میزان تشنج کمتر از سایر انواع تومورهای مغز است. PCNSL توموری با رشد سریع است و علائم کلینیکی آن حداکثر چند هفته تا چند ماه قبل از تشخیص بروز می‌کند.

تشخیص PCNSL در بیشتر موارد به کمک روشهای تصویربرداری امکان‌پذیر است. MRI معمولاً در این بیماری به تشخیص قطعی کمک می‌کند و در صورتی که ضایعه با توکسوپلاسموز غیر قابل افتراق باشد از روش Proton emission tomography (PET) یا Single photon emission computerized (SPECT) tomography استفاده می‌شود و به این ترتیب در اغلب موارد نیازی به نمونه‌گیری بافتی نیست(۱).

سندرم بهجت نوعی واسکولیت سیستمیک با علت ناشناخته است که شریانها و وریدها را با هر اندازه درگیر می‌کند. مهمترین مشخصه این بیماری تمایل به عود است و بارزترین علامت آن ضایعات جلدی ـ مخاطی می‌باشد. تظاهرات بیماری عبارتند از: آفت‌های دهانی، زخمهای تناسلی، ضایعات پوستی شامل اریتم ندوزوم و واسکولیت. واکنش پاترژی، یووئیت مزمن، آرتریت، گرفتاری قلبی، ضایعات وریدی بخصوص ترومبوفلبیت، ضایعات شریانی، ضایعات ریوی، گرفتاری سیستم گوارشی و گرفتاری سیستم عصبی شایعترین محل گرفتاری سیستم عصبی مرکزی ساقه مغز است اما ضایعاتی در نخاع، نیمکره‌ها، مخچه و مننژ هم دیده می‌شود.

مشکلات روانی نیز در سندرم بهجت مشاهده می‌گردد اما شیوع قابل توجهی ندارد.

اولین ضایعه مغزی، انفیلتراسیون لنفوسیتها و هیستوسیتها و سپس فیبروز در اطراف عروق است که منجر به دژنرسانس فیبرهای عصبی می‌شود.

جهت تشخیص سندرم بهجت وجود زخمهای دهانی عودکننده حداقل ۳ بار در طی سال به عنوان علامت ماژور و ۲ علامت مینور از بین علائم زخمهای تناسلی عودکننده، ضایعات چشمی، ضایعات پوستی واکنش پاترژی ضروری است(۲). به منظور اثبات نادربودن مورد حاضر، بررسی متون خارجی از طریق اینترنت (PUBMED) انجام شد که تا پایان سال ۲۰۰۱ میلادی، ۱ مورد PCNSL (۳)، ۵ مورد لنفوم سایر ارگانها (۸-٤) و ۱ مورد بیماری هوچکین همراه با سندرم بهجت گزارش شده بود(۹).

معرفی بیمار

بیمار مرد ۲٤ ساله‌ای بود که از ۳ سال قبل (اوایل سال ۱۳۷۸) بطور مکرر دچار آفت‌های دهانی، بینی و دستگاه تناسلی بوده است.

در طی این مدت ضایعات آکنه‌ای صورت و زخمهای کف پا نیز بروز می‌کرد. علاوه بر ضایعات پوستی ـ مخاطی، گرفتاری مفاصل بزرگ به صورت آرتریت وجود داشته است و بتدریج گرفتاری چشمی به شکل یووئیت قدامی به علائم فوق اضافه شده بود.

بیمار برای تشخیص قطعی به درمانگاه بهجت یکی از مراکز فوق تخصصی مراجعه کرده بود که آزمایشهای تکمیلی از وی به عمل آمده بود.

در حین بررسی بیمار دچار اختلالات عصبی ـ روانی به صورت پرخاشگری، بی‌قراری، کم خوابی، گوشه‌گیری، تکرار کلمات، لرزش، افزایش بزاق و علائم پیرامیدال شده بود. نتایج آزمایشگاهی و تصویربرداری مانند ANCA, Anti DNA, ANA منفی و C3, C4, CH50 طبیعی گزارش شدند. HLA-B27 مثبت ضعیف، HLA-B5; B8; B51 منفی، آزمایش مایع نخاع طبیعی، سطح پرولاکتین سرم طبیعی و تست پاترژی مثبت بودند.

در سی‌تی‌اسکن مغز ضایعاتی با کاهش دانسیته در کپسول داخلی، بخش عمقی لوب فرونتال راست و مخچه و در MRI با و بدون تزریق اتساع بطنها بدون ضایعه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]

فضاگیر مشاهده شد. سونوگرافی داپلر شکم و لگن ضایعه خاصی را در شریانهای ناحیه فوق نشان نداد. الکترومیوگرافی اندام تحتانی ضایعه نورون حرکتی فوقانی را مشخص کرد و در بیوپسی پوست ارتشاح سلولهای التهابی مزمن در درم و بطور عمده در اطراف عروق وجود داشت.

پس از اقدامات فوق، بیمار با تشخیص سندرم بهجت تحت درمان با کلشی سین. پردنیزولون، کلرامبوسیل و پنتوکسی فیلین قرار گرفت که بهبودی نسبی حاصل شد. در آذرماه سال ۱۳۸۰ یعنی ۲/۵ سال پس از شروع بیماری اولیه، بیمار به علت سردرد شدید، استفراغ مکرر. عدم تعادل و کاهش سطح هوشیاری به بخش فوریتهای بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) مراجعه کرده و بستری گردید.

در معاینه بالینی علائم افزایش فشار داخل جمجمه وجود داشت و در سی‌تی‌اسکن مغز، توده‌ای در حفره خلفی دیده شد که با توجه به علائم بالینی، بیمار تحت کرانیوتومی اورژانس قرار گرفت و تومور نیمکره چپ مخچه مشاهده و برداشته شد.

در بررسی پاتولوژیک توده، لنفوم بدخیم از نوع سلولهای بزرگ منتشر (DLCL) گزارش گردید. لذا بیمار به منظور دریافت پرتودرمانی به بیمارستان شهدای هفتم تیر منتقل گردید.

پرتودرمانی تمام مغز ابتدا با مقدار ٤٠٠٠ راد و سپس ٥٥٠٠ راد به عنوان درمان تکمیلی تجویز شد. در حین دریافت پرتودرمانی، علائم سندرم بهجت شامل آفت‌های دهانی، آکنه صورت و یووئیت تشدید گردید. در بررسیهای آزمایشگاهی جدید. تست HIV Ab، منفی گزارش شد. پس از پایان پرتودرمانی، علائم افزایش فشار داخل جمجمه از بین رفت اما اختلال رفتاری بیمار باقی ماند. سایر بررسیهای انجام شده شامل سی‌تی‌اسکن شکم و قفسه صدری، سونوگرافی و آزمایش مغزاستخوان شواهدی به نفع لنفوم سیستمیک را نشان ندادند. در حال حاضر بیمار با تشخیص PCNSL تحت پیگیری قرار دارد و به صورت سرپایی به درمانگاه مراجعه می‌کند.

بحث

ما در این مقاله مورد نادری از PCNSL را همراه با سندرم بهجت گزارش کرده‌ایم.

همان‌گونه که قبلاً ذکر شد در بررسی متنهای خارجی تا پایان سال ۲۰۰۱ میلادی، تنها ۱ مورد PCNSL همراه با سندرم بهجت در سال ۱۹۹۲ در ژاپن(۳) و گرفتاری لنفوماتوز سایر ارگانها همراه با این سندرم در ٥ مقاله(۸-٤) گزارش شده است که شامل لنفوم روده کوچک، لنفوم آنژیوسنتریک، لنفوم معده، لنفوم بینی و لنفوم سیستمیک بوده است. یک مورد بیماری هوچکین نیز همراه با سندرم بهجت گزارش گردیده است(۹).

سندرم بهجت به عنوان یک نوع بیماری کلاژن شناخته شده است. بیماران مبتلا به سایر بیماریهای کلاژن نظیر پلی‌میوزیت و آرتریت روماتوئید موربیدیتی بیشتر و همراهی بیشتری با بیماریهای بدخیم دارند(۲) در حالی که سندرم بهجت بندرت با بدخیمی همراه است که توضیح علت این اختلاف به راحتی امکان‌پذیر نیست.

مصرف مواد ایمونوساپرسیو نظیر کورتیکواستروئیدها به منظور درمان بیماریهای کلاژن ممکن است منجر به بدخیمی گردد.

Harada و همکاران وی معتقد هستند که تجویز طولانی مدت کلشی سین در سندرم بهجت ممکن است به علت خاصیت سرکوب کننده سیستم ایمنی باعث ایجاد لنفوم گردد(۳). بیمار ما نیز قبل از بروز لنفوم تحت درمان با کلشی سین و پردنیزولون قرار داشته است.

در مطالعات خارجی که روی بیماران مبتلا به لنفوم همراه با سندرم بهجت انجام شده است نسبت لنفوسیتهای T4 به T8 کاهش داشته است که ممکن است نشان‌دهنده نقص ایمنی خفیف باشد. اغلب بدخیمیها در مدت زمان ٦ ماه یا کمتر پس از درمان با مواد ایمونوساپرسیو ایجاد شده‌اند(۱۲-۱۰).

بیمار ما علاوه بر داروهای فوق از کلرامبوسیل که از دسته مواد شیمی درمانی alkylating است نیز استفاده کرده بود که یکی از عوارض دیررس و مهم این دسته از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]

داروها، بدخیمیهای ثانویه است(۱) و این امکان وجود دارد که PCNSL در این بیمار ناشی از داروی فوق باشد. PCNSL در سالهای اخیر به دنبال افزایش تعداد بیماران مبتلا به ایدز بیشتر شده است که ارتباط این نوع لنفوم را با نقص سیستم ایمنی نشان می‌دهد.

در بیمار معرفی شده، سابقه مصرف مواد مخدر تزریقی وجود نداشت و تست HIV Ab نیز منفی بود. گزارشهای خارجی در مورد همراهی سندرم بهجت و لنفوم، بطور عمده بر ارتباط داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی تأکید نموده‌اند اما در یک مقاله وجود لنفوسیتهای آتیپیک در ضایعات دهانی سندرم بهجت، مشابه آنچه در سندرم Sezary و Mycosis Fungoides دیده می‌شود، گزارش شده است(۱۳). این احتمال وجود دارد که لنفوسیتهای مذکور نقشی در پاتوژنز سندرم بهجت داشته باشند یا در طی بیماری ایجاد گردند و در شرایط خاصی به سمت بدخیمی تمایل پیدا کنند.

بررسیهای مفصلی جهت مرحله بندی لنفوم در بیمار انجام شد که تنها در سیستم عصبی مرکزی وجود بیماری را نشان داد به همین دلیل درمان انتخابی که پرتودرمانی بود به صورت کامل انجام شد و سپس بیمار تحت شیمی درمانی با متوترکسات وریدی با مقدار زیاد (۵ گرم به ازای هر متر مکعب) قرار گرفت که اولین تزریق آن پس از پرتودرمانی صورت گرفت.

همان‌گونه که در بخش معرفی بیمار ذکر شد در حین پرتودرمانی علائم پوستی ـ چشمی به شدت بروز کردند که منجر به تجویز مجدد داروهای قبلی بیمار گردید.

در مطالعات خارجی نیز پایداری علائم سندرم بهجت پس از درمان لنفوم گزارش شده است اما ارتباطی بین درمان لنفوم و بهبودی سندرم بهجت بیان نشده است.

در مورد پیش‌آگهی لنفوم همراه با سندرم بهجت براساس نتایج مطالعات منتشر شده، چنین به نظر می‌رسد که تمام بیماران معرفی شده، از جمله ۱ مورد PCNSL، به پرتودرمانی یا شیمی درمانی پاسخ بسیار خوبی داده‌اند.

نتیجه‌گیری

نویسندگان مقاله دومین مورد نادر PCNSL همراه با سندرم بهجت را گزارش کرده‌اند و ضروری است که به بیماران مبتلا به سندرم بهجت از نظر ابتلا به بیماریهای بدخیم توجه بیشتری شود.

منابع

1- Deangelis SAM, Yahalom JO. Primary central nervous system lymphoma. In: De Vita Jr. VT, Hellmam S, Rosenberg SA, edilors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001, p.p: 2330-2338.

2- Valente RM. Hal S.O duffy JD, et al Vasculitic syndromes. In: Kelley WN, Harris ED. Ruddy S. Sledge CB, editors. Textbok of rheumatology. 5th ed., Philadelphia: W.B Saunders company, 1997, p.p: 1079-1122.

3- Harada K, Ohtsuru K, Nakayama K, et al. Intracranial primary malignant lymphoma following Behcet’s disease- case report (article in Japanese with English abstract).No- Shinkei-Geka (Neurol Surg), 1992. 44(1): 1029-1033.

4- Yamamoto T, Tamuea M, Hamauzu T, et al. Intestinal Behcet’s disease associated with non- Hodgkin’s lymphoma, J Gastroentrol. 1997, 32(2): 241-5.

5- Moulouguet- Michan I, Bianc F, Cavelier-Balloy B, et al. Angiocentric lymphoma in Behcet’s disease (article in French with English abstract), Ann Dermatol Venerol, 1990, 117(11): 885-7.

6- Abe T, Yachi A, Yabana t, et al. Gastric non- Hodgkin’s lymphoma associated with Behcet;s disease, Intern Med, 1993, 32(8): 663-7.

7- Kaneko H, Hojo Y, Nakajima H, et al. Behcet’s syndrome associated with nasal malignant lymphoma- report of an autopsy case, Acta pathol Jpn, 1974, 24(1): 141-50.

8- houston KA, O’duffy JD, McDuffie FC. Behcet’s disease associated with a lymphoproliferative disorder, mixed cryoglobulinemia, and an immune complex mediated vasculitis, J Rheumatol, 1978, 5(2): 217-23.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]

9- Kawamoto S, Terada H, Niikura H, et al. Hodgkin's disease associated with Behcet's disease (article in Japanese with English abstract), Rinsho Ketseuki, 1992, 33(2): 211-5.

10- Beveridge T, Krupp P, Mckibbin C. Lymphoma and lymphoprolifertive lesions developing under cyclosporine therapy, Lancet, 1984, 1: 788.

11- Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma, J Neurosug, 1988, 68: 835-853.

12- Varadachari C, Palutke M, Climie ARW. Immunoblastio sarcoma of the brain with B-cell markers, J Neurosurg, 1978, 49: 887-892.

13- Honma T, Saito T, Fojioka Y. Intraepithelial atypical lymphocytes in oral lesions of Behcet's syndrome, Arch Dermatol, 1981, 117(2): 83-5.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]

PRIMARY CENTERAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA FOLLOWING BEHCET'S SYNDROME(CASE REPORT)

M.Sanei, MD [I] **M.Vakili, MD* [II]

ABSTRACT

We reported a case of primary centeral nervous system lymphoma(PCNSL) following Behcet's syndrome. A 24-years-old man with a past history of muco-cutaneous lesions including oral and genital aphthosis, facial acen, feet ulcer, and anterior uveitis since May 1999 visited the Behcet's clinic and full work-up was performed. During this time. Patient showed abnormal behavior, aggressiveness and agitation. Brain CT scanning and laboratory data were compatible with Behcet's syndrome and ite CNS vasculitis. Treatment started and continued in several stages with colchicine, prednisolone, chlorambucil and pentoxyphiline with resultant partial response. On December 2001, patient came in emergency ward with symptoms and signs of increased intracranial pressure. Brain CT scanning was done and an emergency craniotomy was performed that revealed a posterior-fossa tumor. Tumor resection done and pathological examination showed non-Hodgkin's lymphoma (NHL), diffuse large cell type. Staging procedures was performed and showed no sign of other organ involvement. So, with impression of PCNSL, patient received radiation therapy and chemotherapy with good response. He is now under supervision of out-patient clinic. This is the second case of PCNSL associated with Behcet's syndrome reported on the basis of literature review at the end of 2001. It seems that occurrence of NHL in Behcet's syndrome is related to immunosuppressive state induced by therapeutic agents such as colchicine, etc. or the disease as a premalignant state. Therefore, Behcet's patients should be under special supervision in point of view of developing malignancies.

Key Words: 1) Primary central nervous system lymphoma 2) Non-Hodgkin's lymphoma 3) Behcet's syndrome

I) *Radiotrapist, Shohaday Haftom teer Hospital, shahid Rajai st., Iran University of Medical Sciences and Health Services Tehran, Iran.*

II) *Assistant professor of Hematology and oncology, Haftom teer Hospital, shahid Rajai st., Iran University of Medical Sciences and Health Services Tehran, Iran(*Corresponding author).*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-14]