Uw diagnose?

Mw. K.J. Forbes[1], J.J. van der Harst[2,3], mw. dr. R.H. Enting[3]

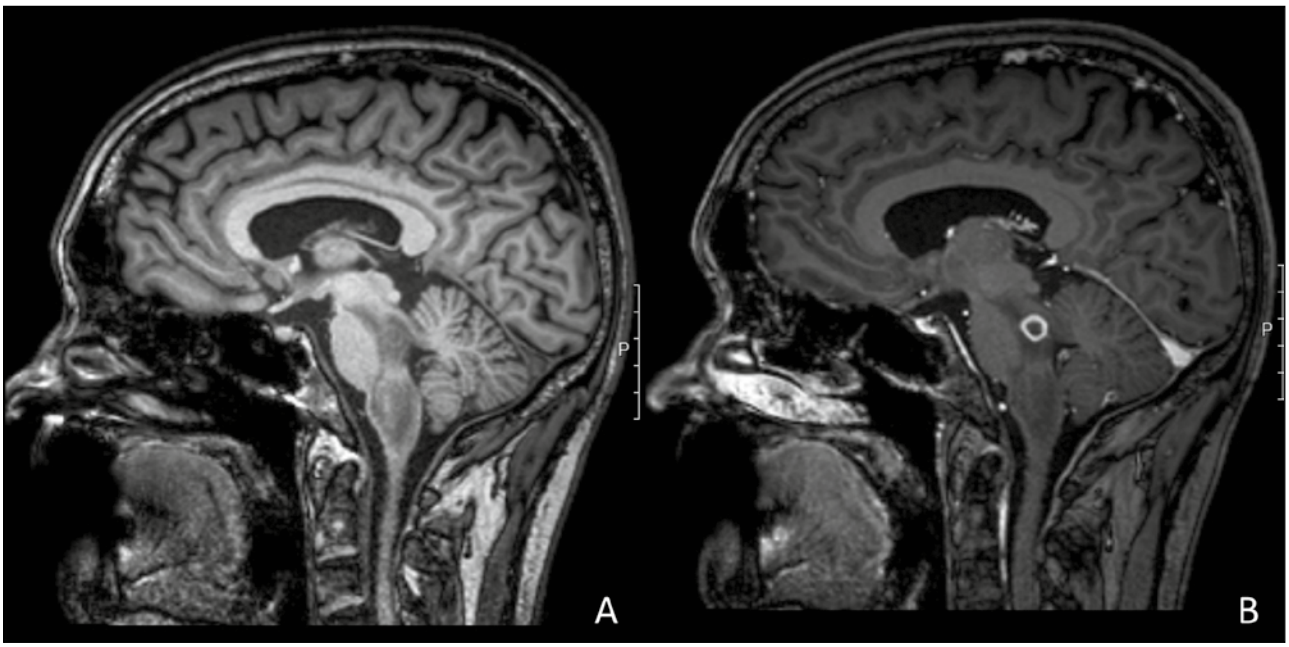
(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2018;119(2):70-1)

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 45-jarige man bezocht de polikliniek Neurologie wegens sinds 2 weken bestaande, langzaam progressieve armklachten rechts. De vingertoppen waren doof en de knijpkracht en coördinatie over de rechterarm waren verminderd. Er was geen pijn en geen betrokkenheid van de andere extremiteiten. De voorgeschiedenis vermeldde een niertransplantatie 10 jaar geleden in verband met nierinsufficiëntie bij essentiële hypertensie. Ten gevolge van chronisch prednisolongebruik ontwikkelde hij diabetes mellitus type II. Hij gebruikte verder mycofenolzuur en antidiabetica.

Bij neurologisch onderzoek werd atrofie van de pink en duimmuis gezien met verlaagde reflexen aan de rechterarm en een geringe parese van de proximale en distale arm- en handspieren. De sensibiliteit was over alle vingertoppen en de arm afgenomen. Radiculaire prikkelingstests waren negatief.

Gezien de verdeling van de zwakte werd er gedacht aan een probleem ter hoogte van de plexus brachialis rechts, mogelijk bij een diabetische plexopathie. Er werd een EMG en MRI van de plexus aangevraagd ter analyse.



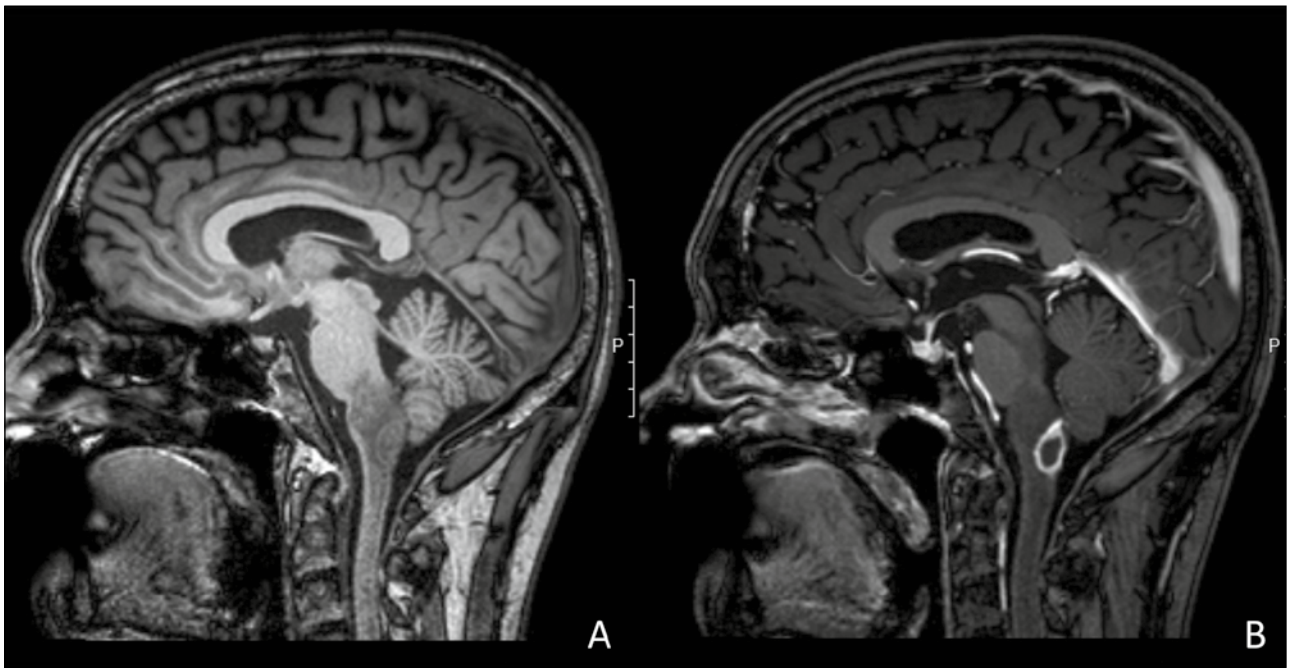
FIGUUR 1. Laesie links in de pons. **A.** sagittale T1-gewogen MRI, **B.** sagittale T1-gewogen MRI met aankleuring na toediening van intraveneus gadolinium.

[1]anios neurologie, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden (thans anios revalidatiegeneeskunde, afdeling Niet-aangeboren hersenletsel, Roessingh, Centrum voor Revalidatie, Enschede) [2]neuroloog, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden [3]neuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. J.J. van der Harst, neuroloog, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Leeuwarden, Postbus 888, 8901 BR Leeuwarden, e-mailadres: joep.van.der.harst@znb.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 4 juli 2017, geaccepteerd 22 januari 2018.



FIGUUR 2. Laesie links dorsaal in de medulla oblongata. **A.** sagittale T1-gewogen MRI, **B.** sagittale T1-gewogen MRI met aankleuring na toediening van intraveneus gadolinium.

Anderhalve week later bezocht de patiënt opnieuw de polikliniek wegens toenemende klachten. De kracht in de arm was verder afgenomen en hij klaagde over een doof gevoel in het rechterbeen met een veranderd looppatroon. Bij neurologisch onderzoek werd, naast de eerder omschreven uitval, een lichte zwakte van de voetheffers gezien en een dubieus pathologische voetzoolreflex rechts.

Omdat deze ontwikkeling meer paste bij een centrale oorzaak, werd een MRI van het cerebrum en de cervicale wervelkolom vervaardigd. Hierop werden een tweetal ringvormig aankleurende laesies gezien in de hersenstam. De eerste zat links dorsaal in de pons met een diameter van 5 mm (zie *Figuur 1*, op pagina 70) en de tweede rechts in de medulla oblongata met een diameter van 16 mm (zie *Figuur 2*). Er was gering omgevend oedeem zonder evidente massawerking.

WAT IS UW DIAGNOSE?

De juiste diagnose vindt u op pagina 77.

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELEN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:
WWW.ARIEZ.NL
Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.

ANTWOORD VAN DE VRAAGSTELLING OP PAGINA 70:

PRIMAIR CENTRAAL ZENUWSTELSEL POST-TRANSPLANTATIE LYMFOPROLIFERATIEVE ZIEKTE (PCNS-PTLD)

De patiënt werd opgenomen op de afdeling Neurologie voor verdere analyse. De klachten waren tussentijds stabiel gebleven. Differentiaaldiagnostisch werd er gedacht aan een lymfoom, metastase of primaire tumor, inflammatoire (infectieus of auto-immuun) aandoening. De initiële presentatie met atrofie van de handspieren en de lage reflexen pasten niet goed bij de gevonden afwijkingen in de hersenstam en duiden achteraf gezien waarschijnlijk op een ouder perifeer probleem.

Gedurende de opname was er geen koorts of verhoogde ontstekingswaarden. Serumserologie was negatief voor syfilis, hiv, lyme en toxoplasmose. Serologisch onderzoek van het bloed paste wel bij een doorgemaakte epstein-barrvirus (EBV)-infectie in het verleden, waarbij de PCR in het bloed negatief was (< 100 kopieën/ml). CT van de thorax en het abdomen, MRI van de wervelkolom en 'full body' PET-CT toonden geen tumorlokalisaties elders. Wegens de lokalisatie van de laesies werd een biopt te risicovol geacht.

Er werd een lumbaalpunctie verricht. Hierbij werd een licht verhoogd leukocytenaantal van 24/µl gevonden (referentiewaarde 4-10/µl). Cytologie toonde een reactief beeld zonder aanwijzingen voor maligniteit. De kweek was negatief en er werden geen schimmels of gisten gevonden. Verdere PCR-analyse naar virussen was negatief, behoudens voor EBV (10.000 kopieën/ml), wijzend in de richting van een lymfoom.

In de week na ontslag werd de patiënt verwezen naar de oogarts wegens wazig zien met het linkeroog. Er was sprake van cellen in het glasvocht en een papillitis met vasculitis beiderzijds. Er ontstond toenemende ataxie en een ptosis links. Herhaald liquoronderzoek toonde een stijging van het leukocytenaantal naar 64/µl. Flowcytometrie was negatief. Een nieuwe MRI-scan liet een toename van de intracerebrale laesies zien en de patiënt werd overgeplaatst naar een tertiair centrum. Aldaar werd een glasvochtbiopt verricht; bij de flowcytometrie van het glasvocht werden EBV-positieve monoklonale B-cellen gevonden, passend bij de diagnose grootcellig B-cellymfoom in het kader van post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD).

PTLD is een heterogene groep aandoeningen die optreden na orgaantransplantatie. Histologisch is er variatie van polyklonale vroege laesies tot monomorfe lymfomen. Er is een sterke associatie met EBV-infectie.[1]

PTLD is, na huidkanker, de meest voorkomende maligniteit na orgaantransplantatie. De incidentie is sterk afhankelijk van het getransplanteerde orgaan, mede omdat de mate, duur en type van de immuunsuppressieve behandeling belangrijke risicofactoren zijn.[2] Bij niertransplantaties is de cumulatieve 10-jaarsincidentie 1,6%, terwijl de incidentie bij darmtransplantaties oploopt naar 20% binnen 3 jaar.[3,4] PTLD komt het meest voor bij kinderen jonger dan 10 jaar en ouderen boven de 60 jaar.[2]

Bij PTLD is er in 7-15% van de gevallen sprake van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel en bij deze patiënten betreft het meestal de primaire lokalisatie. Primair centraal zenuwstelsel (PCNS)-PTLD treedt het vaakst op na niertransplantatie en de mediane duur tussen transplantatie en het optreden van PCNS-PTLD is 4,5 jaar.[5] Dit is later dan bij andere vormen van PTLD waarbij de mediane duur 6 maanden is.[6] Meestal betreft het bij PCNS-PTLD een monomorfe diffuus grootcellig B-cellymfoom waarvan het overgrote deel EBV-positief is.[5]

De klinische presentatie is verschillend en hangt af van de anatomische lokalisatie. Insulten, neuropsychiatrische symptomen en focale uitval kunnen voorkomen. Tevens kunnen symptomen van verhoogde intracraniële druk, zoals hoofdpijn, braken, bewustzijnsvermindering en visusklachten, voorkomen.[6]

Cerebrale beeldvorming middels MRI speelt een centrale rol bij de diagnostiek bij neurologische symptomen na orgaantransplantatie. Karakteristiek voor PCNS-PTLD zijn multifocale, ringvormig aankleurende, intra-axiale laesies met omringend oedeem. De aankleuring is vaak ringvormig ten gevolge van tumornecrose. Betrokkenheid van ruggenmerg of meningen is zeldzaam. Multipele ringvormig aankleurende laesies bij immuungecompromitteerde patiënten kunnen echter voorkomen bij onder andere toxoplasmose, tuberculose, schimmelinfecties en primair centraalzenuwstelsel (CNS)-lymfoom. De differentiatie tussen PCNS-PTLD en toxoplasmose is erg moeilijk, gezien de overeenkomst in aankleurende laesies. CNS-non-hodgkinlymfoom bij immuuncompetente personen toont vaak een homogene tot vlekkerige aankleuring in plaats van ringvormig.[6] Door de hoge cellulariteit van PCNS-PTLD kan de diffusiegewogen ADC-techniek behulpzaam zijn in het onderscheiden met onder andere glioblastoma multiforme, maar draagt het weinig toe in de differentiatie met een abces.[7]

Weefselonderzoek na biopsie of resectie is uiteindelijk noodzakelijk om de diagnose PTLD te bevestigen.[6] Bij patiënten met oculaire betrokkenheid kan de diagnose PCNS-PTLD definitief gesteld worden na cytologisch onderzoek van een glasvochtbiopt.[8] Liquoronderzoek kan ondersteunend zijn, maar laat vaak aspecifieke afwijkingen zien. Ondanks dat het merendeel van de PCNS-PTLD-patiënten EBV-positief

is, werd slechts bij 30% van de patiënten een meetbare EBV 'viral load' in het serum gevonden.[5] Een discrepantie tussen EBV-DNA-load in bloed en liquor, zoals bij deze patiënt, wordt vaker beschreven en kan richtinggevend zijn voor de diagnose CNS-PTLD.[9,10]

Er is nog geen eenduidige richtlijn voor de behandeling van PTLD. De eerste stap van de behandeling is vermindering van de immuunsuppressiva. Dit wordt meestal gevolgd door polychemotherapie bestaande uit onder andere rituximab en methotrexaat. Belangrijk risico's van behandeling zijn nefrotoxiciteit en infecties. Afhankelijk van de leeftijd wordt aansluitend nog radiotherapie gegeven.[11] De beschreven patiënt werd behandeld met rituximab in combinatie met methotrexaat, teniposide, BCNU en prednisolon (R-MBVP-schema). Wegens tumorprogressie werd de patiënt behandeld met tweedelijnschemotherapie, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. Hij is overleden aan toxiciteit van de behandeling.

De prognose bij PCNS-PTLD blijft ondanks nieuwe behandelmogelijkheden matig met een 3-jaarsoverleving van 40%. De belangrijkste prognostische factor is de reactie op de initiële behandeling. Tevens geeft een slechte 'performance status' voorafgaand aan de behandeling een slechtere prognose, pleitend voor een snelle start van de behandeling.[5]

CONCLUSIE

PCNS-PTLD is een ernstige complicatie van orgaantransplantatie waarbij vroege diagnostiek en behandeling essentieel zijn. Derhalve moet de diagnose worden overwogen bij elke post-transplantatiepatiënt die zich presenteert met neurologische uitval en aankleurende cerebrale laesies.

Differentiatie tussen met name toxoplasmose is op basis van het beeldvormend onderzoek moeilijk. Een positieve EBV-PCR in de liquor moet sterk richting deze diagnose doen denken, maar weefseldiagnostiek blijft obligaat. Verwijzing naar de oogarts kan hierin van toegevoegde waarde zijn en dient ook bij het ontbreken van oogklachten plaats te vinden.

REFERENTIES

1. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 4th ed. Geneva: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 343-350.

2. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. Curr Hematol Malig Rep 2013;8:173-83.

3. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. Am J Transplant 2004;4:222-30.

4. Abu-Elmagd K, Reyes J, Todo S, et al. Clinical intestinal transplantation: new perspectives and immunologic considerations. J Am Coll Surg 1998;186:512-25; discussion 525-7.

5. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. Am J Transplant 2013;13:1512-22.

6. Kempf C, Tinguely M, Rushing EJ. Posttransplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system. Pathobiology 2013;80:310-8.

7. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:984-92.

8. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al. Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. Ocul Immunol Inflamm 2000;8:243-50.

9. Shimizu H, Saitoh T, Koya H, et al. Discrepancy in EBV-DNA load between peripheral blood and cerebrospinal fluid in a patient with isolated CNS post-transplant lymphoproliferative disorder. Int J Hematol 2011;94:495-8.

10. Boersma MN, van der Zanden A, Laverman GD, et al. Epstein-Barr virus-positive post-transplant lymphoproliferative disorder of the central nervous system, after renal transplantation with a discrepancy in viral load between peripheral blood and cerebrospinal fluid. Transpl Int 2012;25:e113-6.

11. Zimmermann H, Trappe RU. EBV and posttransplantation lymphoproliferative disease: what to do? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:95-102.