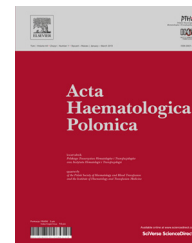




ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Zmiany białaczkowe w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu przewlekłej białaczki limfocytowej



Central nervous system involvement during clinical course of chronic lymphocytic leukaemia

Ewa Wąsik-Szczepanek^{1,*}, Dariusz Szczepanek², Małgorzata Wach¹, Marek Hus¹

¹Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, Polska

²Klinika Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej UM w Lublinie, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 01.09.2015

Zaakceptowano: 22.01.2016

Dostępne online: 02.02.2016

Słowa kluczowe:

- ośrodkowy układ nerwowy
- przewlekła białaczka limfocytowa
- nacieki białaczkowe

Keywords:

- Central nervous system
- Chronic lymphocytic leukemia
- Leukemic infiltration

A B S T R A C T

Central nervous system involvement (CNS) of chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a rare complication. Some analyses of autopsy studies suggest that the complication remains subclinical or is under-diagnosed. The symptoms of patients with leukemic CNS involvement are heterogeneous and nonspecific. Due to the low incidence, there are no treatment guidelines for this problem. Intrathecal chemotherapy and cranial irradiation are often performed.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu chłoniaków nieziarniczych (*non Hodgkin's lymphomas*; NHL) występuje u ok. 8% chorych ([1, 2]. Obserwowane jest głównie w przypadku najbardziej agresywnych postaci

histopatologicznych, takich jak np. chłoniak Burkita bądź też chłoniaków o szczególnej lokalizacji (chłoniak jądra, chłoniak okolicy zatok przynosowych) [3, 4]. U chorych na NHL o mniejszym stopniu złośliwości zajęcie OUN występuje sporadycznie.

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest jedną z najczęściej występujących białaczek dorosłych w krajach

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 534 02 14; fax: +48 81 534 56 05.

Adres email: ewawsz@poczta.onet.pl (E. Wąsik-Szczepanek).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.01.002>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. W większości przypadków w jej przebiegu dochodzi do proliferacji dojrzałych limfocytów B, o charakterystycznym fenotypie immunologicznym, obecnych we krwi obwodowej i szpiku [5].

PBL należy do typu nowotworów układu krwiotwórczego, w przypadku których infiltracja białaczkowa OUN jest wyjątkowo rzadko brana pod uwagę, w przeciwieństwie do powikłań infekcyjnych, immunologicznych czy transformacji w zespół Richtera [6].

Epidemiologia

Opublikowane wyniki kilku badań autopsyjnych wskazują na możliwość białaczkowej infiltracji OUN w 15–70% przypadków zaawansowanych stadiów klinicznych PBL, natomiast we wczesnych okresach u zaledwie 8% chorych [7]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że były to głównie asymptotycznie przebiegające nacieki okołonaczyniowe, podczas gdy objawiająca się szeregiem zaburzeń neurologicznych bezpośrednia „inwazja” OUN rozpoznawana była w pojedynczych przypadkach. Najczęściej opisywano chorych na PBL z infiltracją opon mózgowo-rdzeniowych oraz nerwów czaszkowych, natomiast wyjątkowo rzadko mózgu i rdzenia kręgowego [7].

Nie udało się jednoznacznie zdefiniować czynniki, których obecność predysponowałaby do wystąpienia zmian w OUN. Zdaniem Millera i wsp. [8], jednym z nich mogła być aberrantna ekspresja na komórkach białaczkowych CD11c markera adhezji komórkowej. Bent i wsp. [9] wskazywali na znaczenie sCD27 jako znacznika białaczkowej infiltracji opon mózgowo-rdzeniowych. Jednakże ze względu na jego istotny wzrost w przebiegu wielu procesów zapalnych, rola sCD27 w tym przypadku wydaje się być bardzo dyskusyjna. Marmont [10] wskazuje natomiast na częstszą infiltrację OUN w przebiegu białaczki prolimfocytowej.

Moazzam i wsp. [11] na podstawie jednego z największych opracowań dotyczących chorych na PBL z zajęciem OUN wykazali brak istotnego związku tej patologii z bardziej agresywnym przebiegiem PBL, wiekiem i płcią chorych, stadiem zaawansowania klinicznego oraz rodzajem objawów neurologicznych. Znamienne są bardzo zróżnicowane objawy kliniczne, przy czym neurologiczne występują zaledwie u niewielkiej liczby chorych, a w przypadku histopatologicznie potwierdzonego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych dotyczy to jedynie 1% badanych [7, 12, 13]. W związku z tym możemy mówić prawdopodobnie o znacznym niedoszacowaniu liczby chorych z tym problemem. Istnieje kilka hipotez próbujących wyjaśnić mechanizmy prowadzące do zajęcia OUN w przebiegu PBL. Jedna z nich wskazuje na możliwość migracji komórek białaczkowych do przestrzeni podpajęczynówkowej przez uszkodzone naczynia krwionośne oraz osłonki okolonnerwowe nerwów czaszkowych i korzeni nerwów rdzeniowych [7].

Diagnostyka

W chwili obecnej nie ma ustalonego optymalnego schematu postępowania diagnostycznego. W dostępnych w literaturze

badaniach dotyczących niewielkiej liczby chorych lub opisach pojedynczych przypadków diagnostyka zajęcia OUN w przebiegu PBL opierała się na morfologicznej, cytometrycznej, a także cytogenetycznej [14] ocenie komórek płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badaniach obrazowych, zwłaszcza rezonansie magnetycznym (*magnetic resonance image; MRI*) [15]. Zaleca się jednak pewną ostrożność w jednoznacznej interpretacji obecności populacji monoklonalnych limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Niekoniecznie bowiem musi to stanowić jednoznaczny dowód na infiltrację białaczkową OUN. Uważa się, że w pewnych sytuacjach mogą one przemieszczać się do PMR i podobnie jak prawidłowe limfocyty mogą być „mobilizowane” do ognisk zapalnych [16]. W związku z tym, w każdym przypadku należy uwzględnić ewentualną obecność procesów zapalnych lub powikłań autoimmunologicznych. Innym możliwym mechanizmem jest „zanieczyszczenie” PMR przez komórki białaczkowe podczas punkcji lędźwiowej. Występujące możliwe zmiany radiologiczne opisywane są jako rozlane nacieczenie opon mózgowo-rdzeniowych przez cienką warstwę białaczkowych komórek (o charakterze zmian guzkowych lub płytkowych depozytów) bądź nacieków śródmózgowych. Jednocześnie wskazuje się również na częsty brak jakichkolwiek zauważalnych zmian w badaniach obrazowych [11]. W pracy Konopa i wsp. [17] u sześciu prezentowanych chorych na PBL radiologiczne potwierdzenie białaczkowej infiltracji OUN wykazano zaledwie w dwóch przypadkach.

Rokowanie chorych na PBL z zajęciem OUN nie jest łatwe do zdefiniowania. Na podstawie dostępnych w literaturze danych (78 chorych na PBL z zajęciem OUN), Moazzam i wsp. [11] średni okres od chwili pojawienia się objawów neurologicznych do śmierci określili na ok. 12 miesięcy, a średni czas przeżycia na 3,79 roku (dotyczyło to 36 badanych, pozostali w momencie publikacji pracy znajdowali się w dalszej obserwacji klinicznej). Średni czas od momentu ustalenia rozpoznania PBL do zajęcia OUN wynosił 2,62 roku. Nie udało się natomiast autorom precyzyjnie określić czasu trwania uzyskanych remisji i liczby chorych z nawrotem choroby w OUN. Całkowita eradykacja komórek białaczkowych z PMR spowodowała trwałe wycofanie się wszystkich objawów neurologicznych u 87,5% chorych, natomiast w grupie, w której stwierdzono utrzymywanie się cytozy niewielkiego stopnia, odsetek ten wynosił 58,3% badanych [11].

Warto pamiętać również o tym, że PBL występuje przede wszystkim u ludzi w starszym wieku, u których należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zaburzeń neurologicznych o innej niż białaczkowa etiologii. Silva w obszernej pracy poświęconej zaburzeniom neurologicznym u chorych na PBL opisuje szereg potencjalnych przyczyn, które mogą je wywoływać. Należą do nich m.in. retinopatia, neuropatia nerwu wzrokowego, wtórne nowotwory mózgu (opioniaki, glejaki oraz chłoniaki mózgu będące wyrazem transformacji w zespół Richtera), krwawienia śródczaszkowe, infekcje, neurotoksyczność wywołana stosowanymi lekami [18].

Leczenie

Aktualnie brak jest jednolitego algorytmu postępowania terapeutycznego w przypadku chorych na PBL ze

współistniejącym zajęciem OUN. Wiele leków stosowanych standardowo w leczeniu systemowym nie przenika przez barierę krew-mózg. W przypadku białaczkowej infiltracji opon mózgowo-rdzeniowych najczęściej stosuje się kortykosterydy, dokanałowo metotreksat w monoterapii lub w połączeniu z cytarabiną i deksametazonem oraz radioterapię. Skuteczność tego typu leczenia jest jednak bardzo różnie oceniana. W części przypadków nie obserwowano bowiem jakiegokolwiek pozytywnego rezultatu [19-21] w innych zaś po początkowej odpowiedzi stwierdzano często nawrót objawów choroby [12, 22, 23].

Metotrexat jest lekiem o słabej zdolności przenikania przez barierę krew-mózg. Uzyskanie stężenia terapeutycznego w PMR jest możliwe jedynie przy stosowaniu dużych dawek leku i.v. lub iniekcji intratekalnych. Zwłaszcza w tym drugim przypadku osiąga on szczególnie korzystne, równomierne stężenie w przestrzeni podpajęczynówkowej [24]. Niewiele wiadomo na temat możliwości pokonania bariery krew-mózg przez cytarabinę. Wykazano natomiast, że podawana dokanałowo w większości przechodzi do krążenia systemowego, w związku z czym znacznie lepsze działanie w obrębie OUN zapewnia jej postać liposomalna, o przedłużonym działaniu [25]. Deksametazon nie wykazuje dostatecznej penetracji do OUN. O wiele większą skuteczność tego leku stwierdza się przy terapii intratekalnej, kiedy dochodzi do konwersji w bardziej aktywną farmakologicznie postać, o stabilnym stężeniu w PMR [26, 27]. Obiecujące wyniki uzyskiwano po dokanałowym podaniu thiotepy, jednakże te wstępne doniesienia nie znalazły istotnej kontynuacji i potwierdzenia w dalszych badaniach [28]. O ile dokanałowe podawanie leków jest często skuteczne w leczeniu infiltracji białaczkowej opon mózgowo-rdzeniowych, to nie wydaje się ono wystarczające w przypadku nacieków śródmózgowych, wykazujących szczególnie dużą wrażliwość na radioterapię [11]. Znane są również doniesienia wskazujące na możliwość uzyskania w obydwu przypadkach trwałej regresji objawów neurologicznych w wyniku zastosowania kładrybiny [29] oraz systemowej terapii fludarabiną, kwestionowane jednak przez innych badaczy [30, 31]. Knop i wsp. [17] podawali fludarabinę dożylnie dwóm chorym, rezygnując jednocześnie z leczenia dokanałowego i radioterapii. U każdego z nich uzyskano całkowitą eradykację komórek białaczkowych z płynu mózgowo-rdzeniowego, ustąpienie objawów neurologicznych, a u chorego z objawami choroby systemowej regresję zmian węzłowych i normalizację obrazu krwi obwodowej. Co istotne, nie zaobserwowano żadnych objawów wskazujących na działanie neurotoksyczne fludarabiny. Zdaniem autorów, przedstawione wyniki mogą wskazywać na możliwość zastosowania fludarabiny i.v. u chorych na PBL z zajęciem OUN, u których występuje jednocześnie zaawansowana choroba systemowa [17]. Uzasadnienie tego typu terapii stanowiły m.in. wyniki badań na modelach zwierzęcych porównujące farmakokinetykę kilku analogów puryn. Wykazały one wychwytywanie ich przez mózg, związane prawdopodobnie ze specyficznym mechanizmem transportu [32]. Jednocześnie podkreśla się fakt braku dostatecznej wiedzy na temat farmakokinetyki fludarabiny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania Savena i wsp. [33] pokazały, że w przypadku infuzji dożylniej kładrybiny w dawkach 0,10 mg/kg/d

i 0,15 mg/kg/d jej stężenie w PMR wynosi odpowiednio 2,2 nmol/l i 20 nmol/l. Natomiast dalsza eskalacja dawki do 20,0 mg/kg/d powoduje zwiększenie stężenia leku jedynie o niecałe 5 nmol/l (24,7 nmol/l) [33]. Warto pamiętać również o tym, że analogi purynowe same w sobie mogą powodować niekiedy znaczne powikłania neurologiczne, zwłaszcza gdy są stosowane w dużych dawkach. Wskazuje się przy tym na możliwy odwracalny ich charakter [34]. Faivre i wsp. [35] opisali przypadek trzech chorych na PBL z objawami infiltracji OUN. U każdego z nich obecne były zaburzenia neurologiczne oraz komórki białaczkowe w PMR. Chorzy otrzymali 5-6 kuracji w układzie bendamustyna, rytuksymab (BR), w wyniku których u wszystkich uzyskano całkowitą regresję zmian chorobowych. W pracy Benjamina i wsp. [36] przedstawiono 44-letnią chorą na PBL i białaczkowymi naciekami w oczodole i płynie mózgowo-rdzeniowym. Początkowo zdecydowano o podaniu metylprednizolonu z rytuksymabem, a następnie, z pełnym powodzeniem, 3 kursów fludarabiny z cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). Autorzy sugerują tym samym potencjalną możliwość zastosowania systemowej chemio-immunoterapii w tej bardzo wyselekcjonowanej grupie chorych [36]. Badania farmakokinetyczne oceniające stężenie rytuksymabu w płynie mózgowo-rdzeniowym wykazały znacznie mniejszą jego koncentrację w porównaniu z surowicą, po podaniu dożylnym (ok. 1% wartości stężenia surowiczego). Spowodowane jest to dużą masą cząsteczkową rytuksymabu (146 kDa) ograniczającą jego penetrację do OUN, nawet przy zniszczonej barierze krew-mózg [37]. Ewentualną alternatywą byłoby podanie rytuksymabu dokanałowo, ale w chwili obecnej nie dysponujemy żadnymi informacjami o podejmowanych próbach takiego leczenia u chorych na PBL z zajęciem OUN. Schulz i wsp. [38] przedstawili natomiast swoje doświadczenia podawania rytuksymabu dokomorowo (rezerwuuar Ommaya) lub dokanałowo w dawce 10-40 mg, grupie 6 chorych z pierwotnym chłoniakiem mózgu. Jedynym objawem toksycznym, jaki wówczas obserwowano, była przemijająca parapareza związana z gwałtownym rozpadem komórek chłoniakowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Korzystne efekty tego leczenia obserwowano głównie w przypadku chorych z chłoniakową infiltracją opon, podczas gdy zmiany o zlokalizowanym charakterze nie wykazywały zadawalającej reakcji. W Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie zastosowano dokomorowe iniekcje rytuksymabu (25 mg, początkowo 1 raz, a następnie 2 razy w tygodniu) u chorego z pierwotnym chłoniakiem mózgu, z obecnością znacznej liczby komórek chłoniakowych w PMR. Po trzech tygodniach leczenia wykazano znaczną regresję ww. zmian przy jednoczesnym braku jakichkolwiek objawów ubocznych. Bardzo ciekawym materiałem do dyskusji są wyniki badań opisane przez Hansena i wsp. [39]. W pracy przedstawili oni pięciu chorych na PBL z klinicznymi objawami zajęcia OUN w przebiegu białaczki. Po zastosowanym leczeniu (dokanałowym i systemowym) uzyskano wycofanie się zaburzeń neurologicznych, ale jednocześnie nie stwierdzono całkowitej eradykacji komórek białaczkowych z płynu mózgowo-rdzeniowego. Pomimo to, trzech badanych znajdowało się w dalszej obserwacji bez objawów choroby przez 2 i 3, natomiast jeden przez kolejne 7 lat. Zdaniem autorów, asymptotycznie przebiegająca

obecność komórek białaczkowych w PMR nie musi stanowić automatyczne wskazania do intratekalnej terapii. Być może, należy przynajmniej w części przypadków poczekać do ewentualnego, ponownego pojawienia się zaburzeń neurologicznych. Obserwacje te podważają również sugestie niektórych autorów, że lokalizacja zmian białaczkowych w OUN w przebiegu PBL jest w każdym przypadku bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [39].

Duże zainteresowanie budzą również wyniki leczenia chorych na PBL z zajęciem OUN dasatinibem. Jeden z takich przypadków opisali Russwurm i wsp. [40]. Dotyczył on chorego z nawrotową postacią choroby w OUN, po niepowodzeniu systemowej terapii cytarabiną i miotksantronem oraz dokanałowej metotreksatem. Dasatinib zastosowano w dawce 70 mg 2 razy na dobę, uzyskując całkowitą regresję licznych ognisk w OUN. Ten spektakularny efekt jest tym bardziej wart zauważenia, że badania farmakokinetyczne wskazują na stosunkowo niewielkie w porównaniu do osocza, stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym (5–28%).

Podsumowanie

Zajęcie OUN w przebiegu PBL jest zjawiskiem rzadkim i zwykle nieoczekiwanym, co powoduje, że wiedza, jaką dysponujemy w tym zakresie, jest z pewnością niewystarczająca. Dość duża rozbieżność informacji pochodzących z obserwacji różnych autorów nie pozwala na ustalenie jednolitego sposobu postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (być może wynika to również z heterogenności przebiegu PBL). W każdym przypadku chorego z niewyjaśnionymi zaburzeniami neurologicznymi należy rozważyć zajęcie OUN w przebiegu choroby zasadniczej, przeprowadzić podstawową diagnostykę radiologiczną (MRI) i badanie PMR (cytologiczne, immunofenotypowe, cytogenetyczne) ze świadomością wszystkich ograniczeń i wątpliwości, jakie ze sobą niosą. Nie ma niestety jednego modelu postępowania, w związku z czym każdy chory wymaga indywidualnej oceny, także w aspekcie chorób współistniejących. Wydaje się również, że w wielu przypadkach korzystny efekt leczniczy można uzyskać po dokanałowym podaniu standardowych leków cytostatycznych (Mtx, Ara-C) i steroidów. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć radioterapię oraz mniej konwencjonalne sposoby (duże dawki fludarabiny iv, dasatinib po, rytuksymab dokomorowo/intratekalnie). Jednocześnie w chwili obecnej profilaktyczna chemioterapia w tym zakresie nie wydaje się być uzasadniona.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Tomita N, Kodama F, Sakai R, et al. Predictive factors for central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: significance of very high serum LDH concentrations. *Leuk Lymphoma* 2000;38:335–343.
- [2] Wolf MM, Olver IN, Ding JC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma involving the central nervous system. *Aust N Z Med* 1985;15:16–21.
- [3] Mackintosh FR, Colby TV, Podolski WJ, et al. Central nervous system involvement in Hodgkin lymphoma: an analysis of 105 cases. *Cancer* 1982;49:586–595.
- [4] Liang R, Chiu E, Loke SL. Secondary central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the risk factors. *Hematol Oncol* 1990;8:141–145.
- [5] Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005;352:804–815.
- [6] Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al., Guidelines Working Group of the UK CLL Forum. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125:294–317.
- [7] Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer* 1987;60:827–837.
- [8] Miller K, Budke H, Orazi A. Leukemic meningitis complicating early stage chronic lymphocytic leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1997;5:524–527.
- [9] van den Bent MJ, Lamers CH, van't Veer MB, Sillevius Smitt PA, Bolhuis RL, Gratama JW. Increased levels of soluble CD27 in the cerebrospinal fluid are not diagnostic for leptomeningeal involvement by lymphoid malignancies. *Ann Hematol* 2002;81:187–191.
- [10] Marmont AM. Leukemic meningitis in B-cell chronic lymphocytic leukemia: resolution following intrathecal methotrexate. *Blood* 2000;96:776–777.
- [11] Moazzam AA, Drappatz J, Kim RY, et al. Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement: report of two cases with a comprehensive literature review. *J Neurooncol* 2012;106:185–200.
- [12] Cramer SC, Glapsy JA, Efrid JT, et al. Chronic lymphocytic leukemia and the central nervous system: a clinical and pathological study. *Neurology* 1996;46:19–25.
- [13] Reske-Nielsen, Petersen JH, Sogaard J, et al. Leukemia of the central nervous system. *Lancet* 1974;1:211–212.
- [14] Hanse MC, van't Veer MB, van Lom K, et al. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia and outcome to treatment. *J Neuro* 2008;255:828–830.
- [15] Garicochea B, Cliquet MG, Melo N, et al. Leptomeningeal involvement in chronic lymphocytic leukemia identified by

- polymerase chain reaction in stored slides: a case report. *Mod Pathol* 1997;10:500-503.
- [16] Nowakowski GS, Call TG, Morice WG, Kurtin PJ, Cook RJ, Zent CS. Clinical significance of monoclonal B cells in cerebrospinal fluid. *Cytometry B Clin Cytom* 2005;63:23-27.
- [17] Knop S, Herrlinger U, Ernemann U, Kanz L, Hebart H. Fludarabine may induce durable remission in patients with leptomeningeal involvement of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005;46:1593-1598.
- [18] da Silva RL. Spectrum of Neurologic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012;3:164-179.
- [19] Oshimi K, Akahoshi M, Hagiwara N, Tanaka M, Mizoguchi H. A case of T-cell chronic lymphocytic leukemia with an unusual phenotype and central nervous system involvement. *Cancer* 1985;55:1937-1942.
- [20] Schmidt-Hieber M, Thiel E, Keilholz U. Spinal paraparesis due to leukemic meningitis in early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005;46(4):619-621.
- [21] Thiruvengadam R, Bernstein ZP. Central nervous system involvement in prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1992;87:163-164.
- [22] Pastor E, Grau E, Real E. Leukemic meningitis in a patient with B-cell prolymphocytic leukemia. *Haematologica* 1997;82(4):511-512.
- [23] Kernoff LM, Coghlan PJ. Prolymphocytic leukaemia with leukaemic meningitis and extralymphoid tumours: a case report. *S Afr Med J* 1983;64(8):290-292.
- [24] Shapiro WR, Young DF, Mehta BM. Methotrexate: distribution in cerebrospinal fluid after intravenous, ventricular and lumbar injections. *N Engl J Med* 1975;293:161-166.
- [25] Hamada A, Kawaguchi T, Nakano M. Clinical pharmacokinetics of cytarabine formulations. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:705-718.
- [26] De Kloet ER. Why dexamethasone poorly penetrates in brain. *Stress* 1997;2:13-20.
- [27] Kroin JS, Schaefer RB, Penn RD. Chronic intrathecal administration of dexamethasone sodium phosphate: pharmacokinetics and neurotoxicity in an animal model. *Neurosurgery* 2000;46:178-182.
- [28] Hoffman MA, Valderrama E, Fuchs A, Friedman M, Rai K. Leukemic meningitis in B-cell prolymphocytic leukemia. A clinical, pathologic, and ultrastructural case study and a review of the literature. *Cancer* 1995;75:1100-1103.
- [29] Hagberg H, Lannemyr O, Acosta S, Birgegard G, Hagberg H. Successful treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic secretion (SIADH) in 2 patients with CNS involvement of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol* 1997;58:207-208.
- [30] Elliott MA, Letendre L, Li C, Hoyer JD, Hammack JE. Chronic lymphocytic leukaemia with symptomatic diffuse central nervous system infiltration responding to therapy with systemic fludarabine. *Br J Haematol* 1999;104:689-694.
- [31] Diwan RV, Diwan VG, Bellon EM. Brain involvement in chronic lymphocytic leukemia. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:812-814.
- [32] Lindemalm S, Liliemark J, Larsson BS, et al. Distribution of 2-chloro-2'-deoxyadenosine, 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine, fludarabine and cytarabine in mice: a whole-body autoradiography study. *Med Oncol* 1999;16:239-244.
- [33] Saven A, Kawasaki H, Carrera C, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine dose escalation in nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1993;11:671-678.
- [34] Cheson BD, Vena DA, Foss FM, et al. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994;12:2216-2228.
- [35] Faivre G, Songer S, DeAngelis L, et al. Rituximab nad Bendamustine for CNS involvement by Chronic Lymphocytic Leukemia. *Neurology* 2014;82. Supp. P7.261.
- [36] Benjamini O, Jain P, Schlette E, Sciffman J, Estrov Z, Keating M. Chronic Lymphocytic Leukemia With Central Nervous System Involvement: A High-Risk Disease? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:338-341.
- [37] Neuwelt EA, Specht HD, Hill SA. Permeability of human brain tumor to 99mTc-gluco-heptonate and 99mTc-albumin. Implications for monoclonal antibody therapy. *J Neurosurg* 1986;65:194-198.
- [38] Schulz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, et al. Intraventricular treatment of relapsed central nervous system lymphoma with the anti-CD20 antibody rituximab. *Haematologica* 2004;89:753-754.
- [39] Hanse MC, van't Veer MB, van Lom K, et al. Incidence of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia nad outcome to treatment. *J Neurol* 2008;255:828-830.
- [40] Russwurm G, Heinsch M, Radkowski R, Erlemann R, Aul C, Haase S, et al. Dasatinib induces complete remission in a patient with primary cerebral involvement of B-cell chronic lymphocytic leukemia failing chemotherapy. *Blood* 2010;116:2617-2618.