

ÚSKALÍ DIAGNOSTIKY LEPTOMENINGEÁLNÍCH METASTÁZ

MUDr. David Doležil¹, MUDr. Romuald Čuřík², RNDr. Ludmila Nováčková³,
MUDr. Viera Doležilová⁴, MUDr. Olga Zapletalová¹

¹Neurologická klinika, FN sP Ostrava

²Ústav patologie, FN sP Ostrava

³Ústav klinické biochemie, FN sP Ostrava

⁴Radiodiagnostický ústav, FN sP Ostrava

V naší práci prezentujeme soubor 17 pacientů s leptomeningeálním metastatickým postižením, kteří byli hospitalizováni na neurologické klinice FN sP Ostrava v letech 1995 až 2001. Diagnóza leptomeningeální metastatické infiltrace byla stanovena cytologickým vyšetřením likvoru s průkazem maligních buněk a zobrazovacím vyšetřením nervového systému za použití výpočetní tomografie a magnetické rezonance. V naší práci se zamýšlíme nad výtěžností jednotlivých diagnostických metod, jejich vzájemném doplnění a důležitosti pro stanovení diagnózy. Z pozorování je zřejmé, že prioritní roli hraje kvalitativní cytologické vyšetření likvoru a správné zhodnocení kvantitativní cytologie a biochemického vyšetření mozkomíšního moku.

Úvod

Diagnóza leptomeningeální metastázy (LM) může být velice obtížná i u pacientů s velkým podezřením na toto onemocnění, protože výtěžnost cytologického vyšetření likvoru není stoprocentní a zobrazovací vyšetření centrálního nervového systému (CNS) pomocí výpočetní tomografie (CT) anebo magnetické rezonance (MRI) poskytuje nespecifický nálezy patologického syčení mozkomíšních plen. V klinickém obraze se setkáváme u pacientů s LM s neurologickou symptomatikou vycházející z hemisferálního postižení, z postižení hlavových nervů, z postižení míchy a míšních kořenů anebo z příznaků poruchy cirkulace nebo resorbce likvoru. Klinický obraz má často charakter víceúrovňového postižení CNS s překotnou progresí neurologické symptomatiky. Při podezření na LM postižení z klinického vyšetření by měla následovat baterie paraklinických vyšetření, zahrnující metody biochemické, cytologické, imunologické a zobrazovací. Cytologické vyšetření likvoru alespoň ze dvou následných lumbálních punkcí, eventuálně dle možnosti vyšetření ventrikulárního nebo cisternálního likvoru, základní vyšetření likvoru ve Fuchs-Rosenthalově komůrce a základní biochemické vyšetření, speciální vyšetření likvoru zahrnující biochemické stanovení tumorových markerů (antigenů spojených s nádorem, enzymů) a imunologické vyšetření (vyšetření průtokovým cytometrem, vyšetření funkce hematolikorové bariéry a stanovení výskytu oligoklonálních protilátek v likvoru), vyšetření mozku pomocí CT s kontrastní látkou (KL) nebo vyšetření MRI s KL, CT myelografie nebo MRI páteře a diagnostikování uzávěru likvorových cest na všech úrovních pomocí radioizotopových vyšetřovacích metod.

Základním vyšetřením pro stanovení diagnózy LM je vyšetření likvoru a cytologický průkaz maligních elementů. Základní stanovení počtu elementů ve Fuchs-Rosenthalově komůrce nám může ukázat normální počet buněk, ale nevyklučuje jejich patologickou buněčnou skladbu, maximálně zde rozlišíme buňky s nesegmentovanými jádry a polynukleáry. Vyskytnou-li se ve Fuchs-Rosenthalově komůrce při vyšetření buňky výstelky likvorových cest (zejména ependymové), mohou úspěšně imitovat maligní buňky (1).

Metodika a materiál

Bylo hodnoceno 17 pacientů hospitalizovaných na neurologické klinice FN sP Ostrava v letech 1995 až 2001, u nichž byla stanovena diagnóza LM na základě průkazu maligních buněk při cytologickém vyšetření likvoru. Odběr likvoru byl proveden lumbální punkcí do skleněné zkumavky a byl do 20 minut zpracován cytocentrifugační technikou (cytospinem) s barvením preparátu dle Giemsky a s hodnocením typických znaků malignity. Souběžně byl hodnocen nálezy v kvantitativní cytologii likvoru (Fuchs-Rosenthalova komůrka) a byla provedena biochemická analýza likvoru. U pacientů bylo provedeno CT nebo MRI vyšetření mozku nebo páteře s KL. Při stanovování

Tabulka 1. Charakteristika souboru

	rozmezí	n	%
počet		17	100
mužů		9	53
žen		8	47
věk (roky)	43–67		
30–49 (z toho žen)	43–48	4 (3)	24 (17)
50–69 (z toho žen)	51–67	13 (5)	76 (30)
typ nádoru			
karcinom prsu		5	29
neznámý prim. tu		4	24
nádor krevní řady		3	17
karcinom plic		2	12
melanoblastom		1	6
karcinom žaludku		1	6
karcinom děl. čípku		1	6
karcinom ovarií		1 (duplicitní nádor)	
počet LP – pozitivní cytologie			
1		14	82
2		1	6
3		1	6
4		1	6
počet MRI vyšetření		11	100
pozitivní MRI		7	63
počet CT vyšetření		18	100
pozitivní CT		1	6

ni diagnózy byla provedena celá řada dalších paraklinických vyšetření, zejména elektrofyziologických (elektroencefalografie, evokované potenciály), která ale neměla rozhodující vliv na stanovení diagnózy a nejsou součástí hodnocení v této práci, stejně jako vyšetření, která měla za cíl diagnostikovat primární nádor, pokud tento nebyl znám.

Výsledky

Charakteristiku souboru sedmnácti pacientů uvádí tabulka 1, kde je zdůrazněn věk, typ primárního nádoru, počet LP nutných k diagnostice a výtěžnost CT a MRI pro diagnózu.

Tabulka 2. Komplexní biochemické nálezy likvoru při prvním vyšetření likvoru

pacient	pandy (AJ)	krev (AJ)	celková bílkovina (g/l) (norma 0,2–0,4)	chloridy (mmol/l) (norma 125–135)	glukóza (mmol/l) (norma 2,5–4,5)
1	1	0	1,08	116	2,5
2	0	0	0,49	125	2,6
3	1	0	0,43	114	3,7
4	1	0	0,58	120	0,9
5	2	0	1,93	122	1,5
6	1	0	1,71	118	2,2
7	3	0	2,3	117	1,8
8	2	0	0,63	126	3,7
9	3	4	20	111	4,5
10	1	0	1,8	119	0,8
11	0	1	0,3	125	3,1
12	1	3	0,8	122	4,9
13	2	0	2,4	110	2,2
14	2	4	3,7	115	2,4
15	1	0	1,41	121	4,2
16	2	0	1,95	116	1,8
17	1	0	1,56	103	4,1

Legenda: AJ = arbitrážní jednotky

Tabulka 3. Výsledky kvantitativní (Fuchs-Rosenthalova komůrka) a kvalitativní cytologie likvoru (cytocentrifugační technika) při prvním vyšetření

pacient	celkový počet elementů	počet LC	počet LPC	počet segmentů	počet PB	počet monocytů	počet AB	kvalitat. cytologie
1	41	36	5	0	0	0	0	N
2	3	3	0	0	0	0	0	P
3	400	240	0	144	3	10	0	P
4	647	7	3	0	0	0	637	P
5	448	432	16	0	0	0	0	P
6	213	156	51	0	0	0	6	P
7	5376	3072	1792	0	0	512	0	P
8	227	176	51	0	0	0	0	N
9	230000	n	n	n	n	n	tisíce	P
10	124	6	2	32	0	84	0	P
11	7	6	0	1	0	0	0	N
12	17	12	4	0	0	1	0	P
13	97	50	40	0	0	5	0	P
14	6144	512	1472	4160	0	0	0	P
15	31	6	3	0	0	0	22	P
16	372	40	0	0	0	8	324	P
17	4	1	1	0	0	2	0	P

Legenda: LC – lymfocyty, LPC – lymfoplazmocyty, PB – plazmatické buňky, AB – atypické buňky, N – negativní, P – pozitivní, n – nelze stanovit

Tabulka 2 nám ukazuje komplexní biochemické vyšetření likvoru při prvním LP z diagnostických důvodů. Pandy (orientační globulinová zkouška) a přítomnost krve v likvoru je standardně udáváno v tzv. arbitrážních jednotkách. Tabulka 3 nám přináší výsledky kvantitativní a kvalitativní cytologie při prvním vyšetření likvoru. Pokud je tedy kvalitativní cytologie označena jako negativní, znamená to, že nebyly při tomto *prvním* odběru diagnostikovány maligní buňky v likvoru. Počet nutných punkcí k zachytu maligních buněk udává tabulka 1.

V tabulce 4 vidíme přehled výtěžnosti zobrazovacích vyšetření CT a MRI a jejich přínos ke stanovení diagnózy LM.

Diskuze

U všech našich pacientů jsme provedli definitivní diagnózu LM na základě pozitivního cytologického nálezu maligních buněk v mozkomíšním moku. U jednoho pacienta bylo potřeba provést dvě punkce k jejich průkazu u jednoho pacienta bylo potřeba provedení tří LP a u jednoho pacienta (č. 1) bylo potřeba čtyř LP k zachytu maligních buněk. Odlišení maligních elementů v likvoru je někdy velice obtížné i při zhotovení kvalitního cytologického preparátu, zejména odlišení od hyperaktivovaných elementů. Téměř nemožné je určení etiologické, kde ovšem může sehrát úlohu imunocytologická diagnostika pomocí monoklonálních protilátek, protože maligní elementy v likvoru mění svoji morfolonii díky výrazně hypoonkotickému prostředí. Proto je stanoveno několik kritérií malignity nádorových elementů v likvoru (1): polymorfie buněk a jader, četná a aktivovaná jádérka, obří buňky, vícejaderné ele-

Tabulka 4. Nálezy CT a MRI vyšetření CNS k průkazu LM

Pacient	CT mozku	CT páteře	MRI mozku	MRI míchy
1	1. N 2. E		1. N	
2			1. N	
3	1. H 2. H			
4	1. N			
5	1. N 2. LM+MT		1. MT 2. LM+MT	
6		L3-S1-N		1. LSp-LM
7				
8	1. N		1. LM	
9				1. Th, LSp-LM
10	1. N		1. LM	
11	1. N 2. N		1. N	
12	1. N 2. MT			
13				1. Thp, LSp-LM
14	1. MT			
15			1. LM	
16	1. MT			
17	1. MT 2. N			

Legenda: N – negativní, LM – leptomenigeální metastázy, MT – solidní metastázy, H – hydrocefalus, E – generalizovaný edém, Thp – hrudní páteř, LSp – bederní páteř, 1 – první vyšetření, 2 – druhé vyšetření

menty, značný objem jader proti objemu cytoplazmy, zvýšené tinkční vlastnosti, časté miózy, atypicky se dělicí elementy, bazofilie cytoplazmy, tvorba syncytií, polychromazie. V cytologických preparátech nacházíme známky aktivity elementů monocytární řady, fagocytóza nádorových buněk, výjimečně můžeme pozorovat aktivaci lymfocytární řady (pozor za záměnu s neuroinfekcí), méně často je patrný vzestup počtu granulocytů, spíše neutrofilů než eozinofilů. Tento cytologický obraz může být výrazně změněný po intratekální aplikaci cytostatik. Záchyt maligních buněk není jen problémem vlastní cytologie, ale rovněž provedení odběru likvoru a správného i včasného zpracování v laboratoři. Dle různých autorů a prací vychází nejvíce (2), že první vyšetření likvoru je negativní stran záchytu maligních elementů v 50–60 % případů a druhý odběr a cytologie může přinést negativní výsledek ještě stále ve 25 % vyšetřených vzorků.

V klasickém obrazu Fusch-Rosenthalovy komůrky můžeme nalézt zcela normální obraz počtu buněk, protože ne vždy dochází k pleiocytóze maligních elementů a reaktivním změnám. Zejména aktivace monocytů je diskretní a lehké zmožnění lymfocytární populace nás spíše vede k názoru, že se jedná o počínající neuroinfekci. V našem souboru mělo 14 pacientů zvýšený počet elementů s rozpětím 17/3 až 230 000/3 elementů při prvním vyšetření likvoru cestou LP a pouze 3 pacienti měli absolutní počet elementů v normě. U pacienta č. 3 jsme detekovali plazmatické buňky, u čtyř pacientů byly přímo ve Fusch-Rosenthalově komůrce odečteny atypické buňky, při pleiocytóze byly v převaze v šesti případech lymfocyty, jednou (pacient č. 7) byly výrazně zvýšeny i lymfoplazmocyty, u pacienta č. 14 převažovaly segmenty a 4× dominovaly obrazu atypické buňky. V biochemické analýze likvoru je nápadné zvýšení celkové bílkoviny (CB), jež byla v našem souboru zvýšena v 16 případech ze 17, tedy v 94 % všech případů. Ač je zvýšení CB nespecifické, lze říci, že senzitivita tohoto vyšetření při nízké specificitě je vysoká a společně s atypickým likvorologickým buněčným nálezem jsou důležitými vodítky k podrobnějšímu vyšetření mozkomíšního moku. Hladina glukózy v likvoru byla snížena 8×, což je v 47 % případů, 1× (6 %) byla hladina glukózy zvýšena při vyšší sérové hladině glukózy a 8× (47 %) byla hladina cukru v likvoru v normě.

Vyšetření CT mozku s KL, CT myelografie a MRI s KL. Tato vyšetření provádíme k potvrzení nebo vyloučení solidních metastatických ložisek nebo primárních tumorů v CNS, k zobrazení subarachnoidálních prostorů a k vyloučení nebo potvrzení hydrocefalu. Ve velkém procentu případů nenacházíme v CT (v 50 %) a MRI (až v 30 %) obraze žádné změny (3, 5). CT změny zahrnují změny parenchymového objemu (93 %), sulko-cisternální enhancement (21 %), endymální nebo subendymální enhancement

(75 %), nepravidelný tentoriální enhancement (7 %), obliteraci v oblasti sulků nebo cisteren (14 %), subarachnoidálně zvýrazněné uzlíky (29 %), intraventrikulárně zvýrazněné uzlíky (10 %) a hydrocefalus (10 %). Poměrně často jsou nalézány i koexistující mozkové metastázy. Kvalitativně podobné změny jako na CT detekujeme při vyšetření MRI s KL, ovšem MRI s KL vykazuje vyšší senzitivitu i specifitu než CT s kontrastem, proto bychom měli toto vyšetření preferovat při podezření na leptomeningeální metastatické postižení (30 % falešně negativních nálezů u MRI s KL oproti 50 % při vyšetření CT s KL). V našem souboru byly LM v CT obraze potvrzeny 1× u pacienta č. 5, což je v 6 % případů vyšetření i v 6 % pacientů souboru, u pacienta č. 3 byla nalezena nepřímá známka LM-hydrocefalus, 1× byl detekován edém mozku a 5× byly detekovány solidní metastázy, jež zhoršují prognózu pacientů. U 11 pacientů jsme provedli celkem 17 vyšetření CT mozku a jednou CT LS p. Pomocí MRI jsme detekovali LM mozku 4× a LM míchy 3×. Senzitivita MRI vyšetření byla srovnatelná z literárními údaji, z 11 provedených vyšetření byla pozitivita u sedmi pacientů, což je 63 % případů provedených vyšetření. Senzitivita CT vyšetření mozku je v našem souboru výrazně nižší než vyšetření MRI. Tento fakt může být ovlivněn i časováním vyšetření, kdy CT vyšetření je první volbou a MRI vyšetření následuje po negativním CT někdy i s několikatydenním odstupem a při známé rychlé progresi onemocnění LM může docházet i k větším změnám v zobrazovacích metodách CNS. Přísné porovnání bychom mohli učinit, pokud by obě vyšetření byla provedena ve stejném čase. Větší senzitivita MRI je ovšem zjevná i v souborech z literatury, jak je uvedeno výše. Definitivní diagnóza LM je tedy podpořena nálezy MRI nebo CT, ale nález cytologie likvoru je nejdůležitější. Podle Strathofa (5) má cytologie likvoru senzitivitu 75 % a specifitu 100 %, MRI s KL má senzitivitu 76 % a specifitu 77 %.

Závěr

Zhodnotili jsme soubor 17 pacientů s diagnózou LM na podkladě pozitivního cytologického nálezu maligních buněk v likvoru a s podporou zobrazovacích metod CNS, tedy MRI a CT. Onemocnění LM probíhá často velice bouřlivě, pod obrazem více ložiskového neurologického postižení a vždy s infaustním koncem. Momentálně není známa specifická terapie tohoto onemocnění a naše léčba je v úrovni paliativní a symptomatické terapie. I z tohoto důvodu je naše pozornost v tomto čase upřena na správné a rychlé stanovení diagnózy, k čemuž musíme využít vždy cytologii likvoru. Abnormní a nespecifický nález kvantitativní cytologie se zvýšenou bílkovinou a také sníženou glukózou v likvoru je často první varující patologický nález, který nás může upozornit na závažné metastatické postižení CNS.

Literatura

1. Adam P. Cytologie likvoru. STAPRO. Pardubice 1995.
2. Booger W, Hart AAM, Van der Sande JJ, Engelsman E. Meningeal Carcinomatosis in Braest. *Cancer* 1991; 67: 1685–1695.
3. Chamberlain MC. New Approaches to and Current Treatment of Leptomeningeal Metastases. *Current Opinion in Neurology* 1994; 7: 492–500.

4. Chamberlain MC, Komarnik PA. Prognostic Significance of Coexistent Bulky Metastatic Central Nervous System Diseases in Patients with Leptomeningeal Metastases. *Arch Neurol* 1997; 54: 1364–1368.
5. Straathof CSM, de Bruin HG, Dippel DWJ, Vecht ChJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999; 246: 810–814.