

MALIGNÍ MENINGEÁLNÍ INFILTRACE

MUDr. Miroslava Muchová, MUDr. Michal Dufek

I. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně

Maligní meningeální infiltrace (MMI) je nádorové metastatické postižení měkkých plen mozkových a míšních bez přítomnosti lokalizované metastázy. Poprvé byla popsána Eberthem v roce 1870. Jedná se o relativně častou a závažnou komplikaci nádorového onemocnění, která zůstává často nediagnostikovaná. Může jít o první manifestaci nádorového onemocnění. Intrathekální aplikace cytostatik (zejména u hematologických malignit) může prodloužit dobu přežití bez negativního ovlivnění kvality života, čímž se pečlivá diagnostika a diferenciální diagnostika tohoto procesu stává důležitou. Uvádíme 3 kazuistiky pacientů s převážným postižením míšních plen.

Úvod

Maligní meningeální infiltrace (MMI) je nádorové metastatické postižení měkkých plen mozkových a míšních bez přítomnosti lokalizované metastázy. Existují dva typy MMI – leukemická a karcinomatózní. Karcinomatózní meningeální infiltrace byla poprvé popsána Eberthem v roce 1870. Jedná se o relativně časté a závažné komplikace nádorového onemocnění.

Primární nádory u karcinomatózní MMI bývají nejčastěji adenokarcinomy prsu nebo plic a maligní melanomy, u leukemické MMI se nejčastěji jedná o akutní lymfatické leukémie a non-Hodginské lymfomy.

Maligní meningeální infiltrace se mnohdy vyskytuje současně v míšním úseku i intrakraniálně, v klinickém obraze se proto mohou vyskytnout příznaky z postižení kterékoli části nervové soustavy (NS) (mozku, míchy, mozkových nervů, míšních kořenů a plen) a jejich vzájemná kombinace.

Kazuistiky

1. kazuistika: 45letá žena s 4letou anamnézou karcinomu mammy po chemoterapii a radioterapii a následně dlouhodobě hormonální terapii byla přijata pro cefaleu. Vzhledem k základní diagnóze bylo pomýšleno na cerebrální metastázy, které počítačová tomografie (CT) ani magnetická rezonance (MRI) mozku nepotvrdily. Během hospitalizace došlo k rozvoji periferní paraparézy dolní končetiny (DK), periferní parézy n. VII vpravo a n. VI vlevo spolu s progresivní poruchou vizu až do úplné slepoty. Provedená lumbální punkce (LP) prokázala četné maligní buňky karcinomatózního typu a výraznou hyperproteinurii 5,5 g/l. Ostatní vyšetření – celotělová scintigrafie skeletu, CT plic, sonografické vyšetření (SONO) břicha neprokázalo jiné metastatické postižení, proto bylo přistoupeno k intrathekální aplikaci metotrexátu 15 mg ve dvou dávkách s týdenním odstupem. Kontrolní likvorové vyšetření po aplikaci prokázalo monocytární aktivaci s lipofagocytózou a lehce zmenšený počet tumorových buněk. Pacientka byla přeložena do hospice, kde za 3 měsíce od diagnózy a intrathekální terapie zemřela.

2. kazuistika: 74letý muž bez známého maligního onemocnění byl přijat pro postupný rozvoj smíšené paraparézy dolních končetin s poruchou sfinkterových funkcí. Podle provedených vyšetření (RSG, myelo-CT) byla nalezena suspektní expanze ve výši obratle Th10, doplněné vyšetře-

ní MRI však jasná expanze utlačující míchu neprokázalo. V likvoru byly zachyceny maligní buňky na scintigrafii skeletu byla nalezena ložiska zvýšené aktivity v 9. a 10. hrudním obratli a v dalších částech skeletu. Na základě vyšetření tumorových markerů byl zjištěn karcinom prostaty. Pacient umírá krátce po zjištění základní diagnózy na sekundární plicní embolizaci.

3. kazuistika: 50letý muž bez známého maligního onemocnění byl přijat pro postupný rozvoj lumbalgii.

Diskuze

Maligní meningeální infiltrace postihuje 4–15 % pacientů se *solidními tumory* (nejčastěji jde o malobuněčný karcinom plic, karcinom prsu, tumory gastrointestinálního traktu, maligní melanom), 7–15 % pacientů s *lymfomy* (non-Hodginské lymfomy podstatně častěji než Hodginské lymfomy), 5–15 % pacientů s *leukémiemi* (častěji u dětí, formy akutní a lymfatické), 1–2 % pacientů s *primárními mozkovými tumory* (tzv. implantační metastázy zejména meduloblastom, ependymom a glioblastom), 4–14 % pacientů se *současnou solidní metastázou mozku* (častější u mozkových metastáz s prorůstáním do tvrdé pleny mozkové).

U 1/5 pacientů jsou MMI první klinickou manifestací malignity (1, 4, 7).

Maligní buňky mohou napadat leptomeningy několika cestami. Jednak přestupem buněk z metastáz v mozku, míše, chorioidálních plexech, případně z primárního mozkového tumoru, dále šířením maligních buněk z kostních metastáz (lebka, obratle), šířením podél nervů a lymfatických cév (z tumorů v retroperitoneální oblasti – zejména lymfomy) a nebo hematogenním rozsevem (u leukémií, lymfomů) (1, 7).

Nejvýraznější infiltrace bývá v oblasti bazálních cisteren, v sylvické a hippocampální fisuře a v oblasti cauda equina. Maligní meningeální infiltrace se mnohdy vyskytuje současně v míšním úseku i intrakraniálně, v klinickém obraze se proto mohou vyskytnout příznaky z postižení kterékoli části NS (mozku, míchy, mozkových nervů, míšních kořenů a plen) a jejich vzájemná kombinace.

Při postižení mozkových nervů je typické mnohočetné, často oboustranné postižení nervů, nejčastěji se jedná o okohybné nervy, nervus facialis, nervus vestibulocochlearis a nervy smíšeného postranního systému.

Postižení míšních kořenů se projevuje syndromem cauda equina nebo častěji syndromem polyradikuloneuritidy.

Při cerebrální lokalizaci se vy skytuje fokální symptomatologie z různých částí mozku, příznaky syndromu nitrolební hypertenze (rozvoj hydrocefalu při poruše cirkulace likvoru), epileptické záchvaty, meningeální syndrom, příznak „tupé brady“ (pocit tuposti omezený na bradu a dolní ret, typický pro karcinom prsu, který je prognosticky nepříznivý), organický psychosyndrom, kvalitativní poruchy vědomí (zejména u pac. v terminálních stádiích). Typická je variabilita klinického obrazu a rychlá progresse postižení (1).

Diagnostika se opírá o zobrazovací metody (CT, MRI) a vyšetření likvoru.

CT mozku je obvykle negativní, MRI ukazuje enhancement gadolinia v místech tumorosní infiltrace v důsledku poruchy hematoencefalické bariéry, které je pozitivní u 70 % pacientů, nebo může prokázat malé tumorózní uzlíky na míšních kořenech.

Likvorové vyšetření má v diagnostice MMI zásadní význam. Uplatňuje se cytologické a biochemické vyšetření a speciální vyšetření nádorových markerů.

Cytologická diagnostika MMI je založena na nálezů maligních buněk v likvoru. Záchyt maligních buněk je při prvním vyšetření jen 50 %, při třetím vyšetření je záchyt až 90 % (1).

Cytologie likvoru může přispět ke zjištění charakteru primárního nádoru u MMI (v případě neznámého zdroje nutno pátrat hlavně po karcinomu plic). Pouze zřídka se však podaří bezpečně zařadit zjištěnou malignitu, což je dáno morfologickými změnami buněk, ke kterým dochází při průniku do likvoru – v hypoonkotickém prostředí likvoru zde dochází ke ztátě typických morfologických znaků.

Po intrathekální aplikaci cytostatik se cytologický obraz mění (lipofagocytární aktivita, známky mikroskopického krvácení, výrazná monocytární aktivace).

Speciální vyšetření likvoru se zaměřuje na průkaz tumorových markerů pomocí specifických monoklonál-

ních protilátek (např. karcinoembryonální antigen, alfa-fetoprotein, CA 19-9, CA 15-3, vimentin, cytokeratin, beta-2-mikroglobulin), které je senzitivnější při hledání tumorových buněk než běžné cytologické vyšetření (2, 5).

Biochemický náález v likvoru je nespecifický, běžně se nachází hyperproteinorachie, hypoglykorachie, lehce zvýšená hladina pyruvátu, zvýšená hladina laktátu (2, 6).

Diferenciálně diagnosticky nutno odlišit u pacientů se známou malignitou postižení metastatické, paraneoplastické syndromy a komplikace dané chemoterapií a radioterapií (progresivní leukoencefalopatii, pozdní postradiační mozkovou nekrózu, myelopatii a plexopatii), u pacientů s nediagnostikovanou malignitou pak především zánětlivé onemocnění a syndrom Guillainův-Barréův.

V současné době nejúčinnější terapií je intrathekální či intraventriculární aplikace cytostatik (methotrexat, cytosin-arabinosid, thiotepa), která zejména u hematologických malignit vede ke snížení relapsů onemocnění v CNS a ke zlepšení prognózy u pacientů s iniciální infiltrací mening. Další možností v léčbě je radioterapie užívaná jak profylakticky (u extrakraniálních tumorů s vysokou frekvencí nitrolebních metastáz), tak kurativně a paliativně. Od dříve užívané kombinace radioterapie a chemoterapie je v současné době upouštěno pro možný vznik nekrotizující progresivní leukoencefalopatie.

Závěr

Maligní meningeální infiltrace je nádorové metastatické postižení měkkých plen mozkových a míšních bez přítomnosti lokalizované metastázy. Průměrná doba přežití pacientů je 4–6 měsíců. Jen 10 % pacientů přežívá jeden rok (obvykle se známkami encefalopatie).

Intrathekální aplikace cytostatik (zejména u hematologických malignit) může prodloužit dobu přežití bez negativního ovlivnění kvality života, čímž se pečlivá diagnostika a diferenciální diagnostika tohoto procesu stává důležitou.

Literatura

1. Vorlíček J., Adam Z.: Paliativní medicína, Grada 1998, p. 277–295
2. Duniewicz M., Adam P.: Neuroinfekce, Maxdorf 1999, p. 31–32, 65–67.
3. Morgan M.K., Zammit-Maepel I., Hill J.: Meningeal carcinomatosis: an unusual cause of deafnes, J.R.Coll.Surg.Edinb. No.43, April 1998, p. 119–121
4. Rumana Ch., Hess K., Shi W.: Metastasis brain tumors with dural extension. J.Neurosurg., 89, 1998, No.4, p. 552–558

5. Suchá J., Ženkova J., Šíp F.: II/4 beta-2-mikroglobulin v likvoru – klinické zkušenosti, Čes a Slov.Neurol.Neurochir., 62/95, No 3, p. 175–183.

6. Kelbich P., Slavík S., a spolupr.: Hodnocení energetických poměrů v CNS pomocí vyšetřování vybraných biochemických parametrů v CSF, klinický význam. Čes a Slov. Neurol. Neurochir., 62/95, No 3, p. 175–183.

7. Doležil D., Čuřík R.: Leptomeningeální metastázy jako první projev maligního onemocnění Čes a Slov.Neurol.Neurochir., Supplementum 1 61/94 1998, p.33.