

Anna Stanowska¹, Barbara Wach¹, Izabela Herman-Sucharska²

Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu gruczolakoraka płuca – opis przypadku

Carcinomatous meningitis as a clinical presentation of lung adenocarcinoma – case report

¹ Kliniczny Oddział Neurologiczny z Oddziałem Udarowym, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Kraków, Polska. Kierownik Klinicznego Oddziału Neurologicznego: dr n. med. Marek Klus; Ordynator Oddziału Udarowego: lek. Barbara Wach

² Zakład Elektrowizji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Anna Stanowska, Kliniczny Oddział Neurologiczny z Oddziałem Udarowym, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, ul. Wrocławska 1–3, 30-901 Kraków, tel.: +48 12 630 81 87, +48 12 630 81 88, faks: +48 12 630 81 85, e-mail: anna@stanowski.net

Streszczenie

Nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych jest rzadko występującym powikłaniem choroby nowotworowej o niekorzystnym rokowaniu. Największe ryzyko zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych odnotowano w przypadku nowotworów układu krwiotwórczego, raka sutki, raka płuca, czerniaka i gruczolakoraków przewodu pokarmowego. Zróżnicowana manifestacja kliniczna nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wynika z równoczesnego i wielopoziomowego zajęcia układu nerwowego, co implikuje wdrożenie szerokiej diagnostyki różnicowej. Rozpoznanie ustala się, opierając się na korelacji obrazu klinicznego z wynikami badań dodatkowych, w szczególności badania analitycznego i cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badania rezonansu magnetycznego z kontrastem. W niniejszej publikacji zaprezentowano przypadek 59-letniej pacjentki z nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, które stanowiło pierwszą manifestację gruczolakoraka płuca.

Słowa kluczowe: nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, meningoza, karcynomatoza, rakowatość opon, gruczolakorak płuca

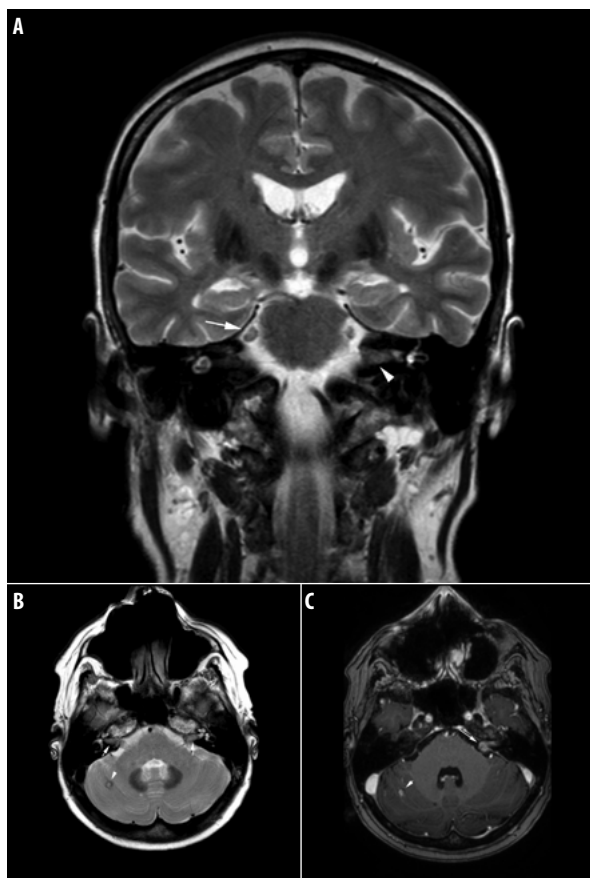
Abstract

Carcinomatous meningitis is a rare complication of a malignant disease with a fatal outcome. The greatest predilection for neoplastic meningitis was observed in the course of hematological malignancies, breast cancer, lung cancer, melanoma and gastrointestinal adenocarcinomas. The simultaneous and multilevel nervous system involvement results in the diverse clinical manifestation, therefore it requires a wide differential diagnosis. The diagnosis is based on the correlation of the clinical presentation with the results of additional tests, especially the examination of cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging with contrast. We present the case of 59-year old woman with the carcinomatous meningitis as the first manifestation of lung adenocarcinoma.

Keywords: carcinomatous meningitis, neoplastic meningitis, carcinomatosis, leptomeningeal carcinomatosis, lung adenocarcinoma

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 59 lat z wieloletnim nikotynizmem w wywiadzie, dotychczas nieleczona przewlekle, została przyjęta na oddział neurologii w trybie pilnym z powodu nagłych zaburzeń mowy o charakterze afazji motorycznej oraz niedowładu lewej kończyny górnej, trwających około 30 minut. Przy przyjęciu na oddział chora skarżyła się także na nasilone dolegliwości bólowe odcinka lędźwiowo-krzyżowego, promieniujące do lewej pachwiny, które wystąpiły po raz pierwszy dwa miesiące wcześniej. Tydzień przed przyjęciem chora została wypisana z oddziału neurologii, na którym była hospitalizowana z powodu krwotoku podpajęczynówkowego oraz odczynowego limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, wnikłego porażeniem lewego nerwu okoruchowego. W toku przeprowadzonej wówczas diagnostyki nie stwierdzono obecności malformacji naczyniowej.

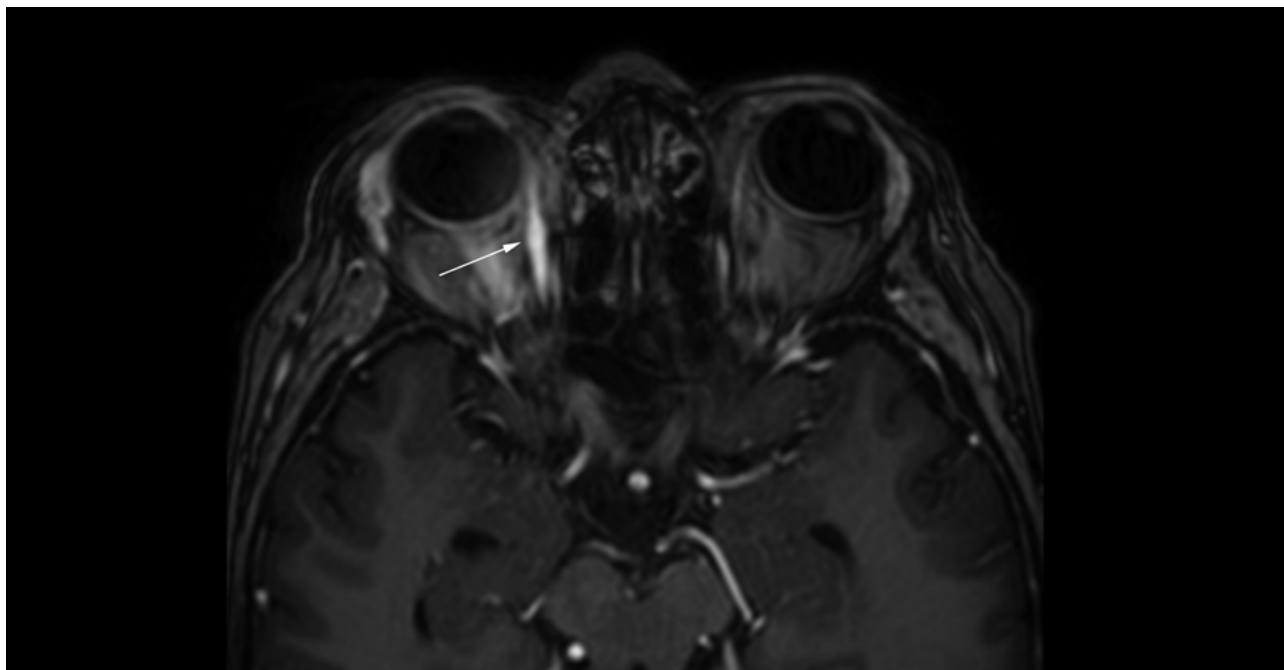


Ryc. 1. Badanie MRI mózgowia: A. sekwencja frFSET2, płaszczyna wieńcowa; guzkowy naciek obu nerwów V (strzałka) oraz VIII (grot strzałki); B. sekwencja frFSET2, płaszczyna strzałkowa; guzkowy naciek obu nerwów VIII (strzałki), małynaczyniak jamisty w prawej półkuli mózdzku (grot strzałki); C. sekwencja 3DT1+CM, przekrój strzałkowy; guzkowy naciek ze wzmocnieniem pokontrastowym lewego nerwu VIII (strzałka), wzmocnienie pokontrastowe małego naczyniaka jamistego prawej półkuli mózdzku (grot strzałki)

W chwili powtórnej hospitalizacji stan ogólny pacjentki był dość dobry, stabilny. Chora nie gorączkowała, była wydolna krążeniowo oraz oddechowo. W badaniu neurologicznym stwierdzono obecność objawów oponowych (objaw Brudzińskiego górny oraz obustronny objaw Kerniga z nieznaczną przewagą dolegliwości po stronie prawej), porażenie lewego nerwu okoruchowego, ośrodkowy niedowład mięśni twarzy po stronie prawej, niedosłuch obustronny. W zakresie kończyn górnych stwierdzono ataksję po stronie lewej bez ewidentnego niedowładu, odruchy głębokie były żywe i symetryczne. W kończynach dolnych obecna była obustronna ataksja (nieznacznie bardziej wyrażona po stronie prawej) bez ewidentnego niedowładu, odruchy głębokie były żywe i symetryczne. Odnotowano także osłabienie czucia powierzchownego w okolicy szpary międzypośladowkowej (S1–S2). Objaw Babińskiego był obustronnie ujemny. Chora nie była pionizowana.

W trakcie hospitalizacji wykonano punkcję lędźwiową, uzyskując krwisty płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR). Wynik badania analitycznego PMR wykazał pleocytozę jednojądrzastą 240/3 z podwyższonymi stężeniami białka (2,65 g/l) i mleczanów oraz obecnością atypowych komórek w badaniu cytologicznym. Stężenie markerów stanu zapalnego w badaniach laboratoryjnych było w granicach normy. W badaniu PMR z wykorzystaniem techniki łańcuchowej reakcji polimerazy (*polimerase chain reaction*, PCR) nie wykryto obecności patogenów. Uzyskano negatywne wyniki badań przeciwciał w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV), *Borrelia* w klasie IgM i IgG, *Treponema pallidum* w klasie IgM i IgG.

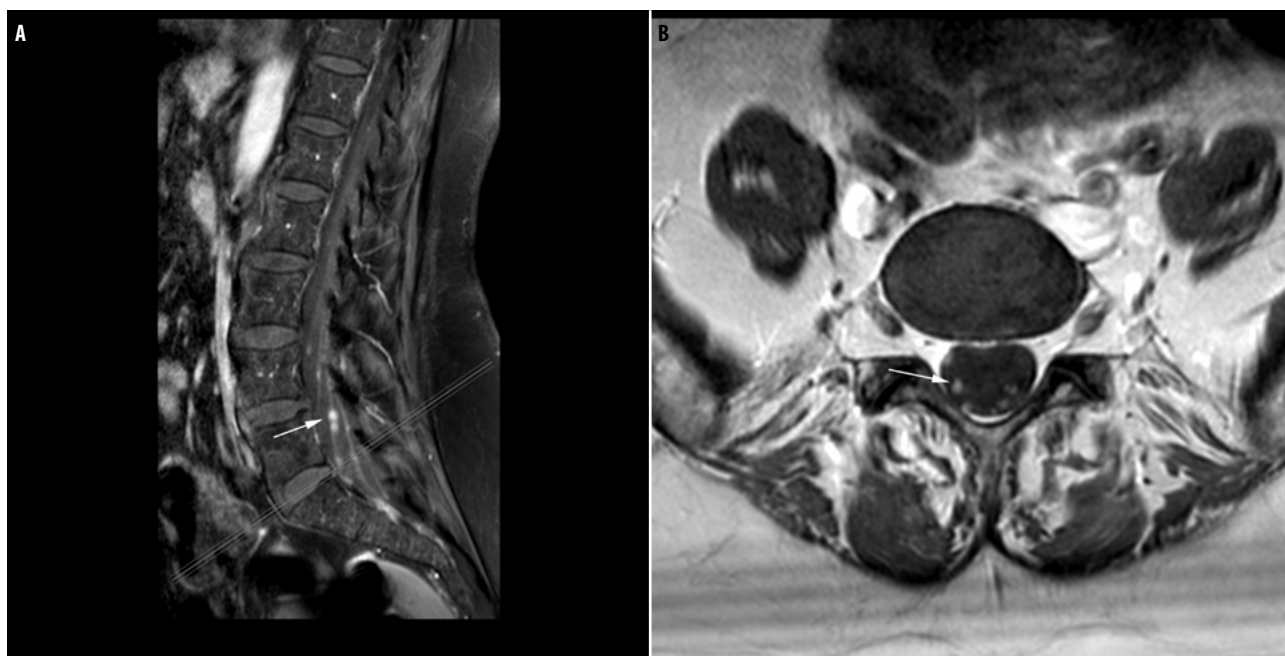
Badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) mózgowia wykazało obecność licznych zmian guzkowych ulegających wzmocnieniu pokontrastowemu w łączności z nerwami VII i VIII obustronnie, nerwem V obustronnie z przewagą po stronie prawej, nerwem III po stronie lewej oraz wzmocnienie pokontrastowe opony w kanałach słuchowych wewnętrznych (ryc. 1 A–C). Stwierdzono także pogrubienie i brzeżne wzmocnienie pokontrastowe mięśnia prostego oka prawego przyśrodkowego (ryc. 2) i w mniejszym stopniu bocznego oraz tylnej części mięśnia bocznego prostego oka lewego. Podobnego charakteru zmiany ogniskowe w łączności z niemi ogona końskiego zobrazowano w badaniu MRI odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa (ryc. 3 A, B). W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę proces zapalny, choroby ziarniniakowe (neurosarkoidoza, gruźlica) oraz proces rozrostowy. Badanie tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT) klatki piersiowej uwidocznilo spikularną zmianę guzowatą w szczycie płuca prawego o wymiarach 21 × 19 mm, owalny guzek o wielkości 8 × 7 mm przylegający do ww. zmiany oraz limfadenopatię śródpiersia. W popłuczynach oskrzelowych stwierdzono obecność DNA prątków należących do *Mycobacterium tuberculosis* (hodowla na podłożu stałym L-J oraz w systemie BACTEC MGIT), która nie została potwierdzona w PMR; chora została skonsultowana pulmonologicznie i otrzymała terapię celowaną.



Ryc. 2. Badanie MRI mózgowia, sekwencja 3D TFE T1+CM, płaszczyzna aksjalna; silne wzmocnienie pokontrastowe przyśrodkowego mięśnia prostego oka prawego (strzałka)

Diagnostykę poszerzono o badanie pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z CT (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT), które wykazało zwiększony metabolizm ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (18-FDG) w zmianach guzowatych w szczycie płuca prawego, w węźle chłonny nadobojczykowym prawym oraz w węzłach chłonnych śródpiersia.

Na podstawie całości obrazu klinicznego ustalono rozpoznanie nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (NZOMR). Wykonano przezoskrzelową biopsję igłową węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą ultrasonograficzną. W rozmazie cytologicznym pobranego materiału stwierdzono gruczolakoraka płuca. Pacjentka zmarła po kilku tygodniach od wystąpienia objawów neurologicznych.



Ryc. 3 A, B. Badanie MRI odcinka lędźwiowo-krzyżowego: A. SET1+fat sat, sekwencja ze wzmocnieniem pokontrastowym, przekrój strzałkowy; guzkowe wzmocnienie struktur korzeni nerwowych (strzałka); B. SET1, sekwencja ze wzmocnieniem pokontrastowym, płaszczyzna aksjalna; guzkowe pogrubienie i wzmocnienie korzeni nerwowych (strzałka)

OMÓWIENIE

Nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, spotykane w literaturze także pod określeniem meningozy czy karcynomatozy, jest stosunkowo rzadkim powikłaniem choroby nowotworowej o złym rokowaniu. Szacunkowa częstość występowania meningozy wynosi 5–8% wśród pacjentów z chorobą nowotworową. Największe ryzyko zajęcia opon miękkich odnotowywane jest w przebiegu złośliwych nowotworów układu krwiotwórczego (5–15%). Nieznacznie rzadziej (4–7%) obserwuje się przerzuty guzów litych, takich jak: rak sutka (2–5%), rak płuca (9–25%), czerniak (23%) i gruczolakoraki przewodu pokarmowego (4–14%) (Cui *et al.*, 2017). Wyniki badań histopatologicznych wykazały, że gruczolakoraki są najczęstszą przyczyną przerzutów do opon miękkich mózgu (Chamberlain, 2008). Karcynomatozę w większości przypadków obserwuje się w zaawansowanej chorobie nowotworowej (>70%), jednak u części chorych występuje w okresie remisji (20%) lub jako pierwsza manifestacja choroby (5–10%) (Chamberlain, 2008; Clarke *et al.*, 2010).

Rozsiew komórek nowotworowych do opon mózgowo-rdzeniowych odbywa się kilkoma drogami: hematogenną, wskutek bezpośredniego nacieku nowotworowego przez ciągłość z sąsiednich struktur lub migrację dośrodkową wzdłuż przestrzeni okołonerwowych i okołonaczyniowych. Najczęstszymi lokalizacjami rozsiewu nowotworowego w układzie nerwowym są zbiorniki podstawy mózgu, grzbietowa powierzchnia rdzenia kręgowego, a w szczególności ogon koński (Chamberlain, 2008).

Meningoza może przebiegać pod postacią lepiej rokującej rakowatości opon i rdzenia kręgowego lub NZOMR o znacznie gorszym rokowaniu, które od rakowatości opon odróżnia obecność komórek nowotworowych w PMR (Hofman *et al.*, 2013).

Kliniczna manifestacja NZOMR jest determinowana przez równoczesowe i wielopoziomowe zajęcie kilku obszarów układu nerwowego:

- półkul mózgu – około 15% pacjentów (ból głowy z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami, zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci, zaburzenia psychiczne, zaburzenia mowy, zaburzenia równowagi, napady padaczkowe);
- nerwów czaszkowych – około 35% pacjentów (diplopia, niedowład mięśni twarzy, neuralgia trójdzielna, niedosłuch i neuropatia nerwu wzrokowego);
- rdzenia kręgowego i korzeni rdzeniowych – 60% pacjentów (bólę karku i pleców, objawy korzeniowe, niedowład kończyn górnych i dolnych, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia czucia, parestezje, zespół ogona końskiego).

Objawy oponowe opisywano u około 15% chorych z NZOMR (Chamberlain, 2008).

U około 40% chorych z rakiem płuca obserwowano przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (Hendriks *et al.*, 2018). Izolowane przerzuty raka płuca do nerwów czaszkowych występują rzadko i najczęściej są manifestacją kar-

cynomatozy opon mózgowo-rdzeniowych. W większości przypadków dochodzi do mnogiego porażenia nerwów czaszkowych, spośród których najczęściej zajęte są nerwy V i VI, a w dalszej kolejności nerwy III i IV (Brzecka *et al.*, 2003; Cui *et al.*, 2017). Przerzuty drobnokomórkowego raka płuca do opon mózgowo-rdzeniowych są częstsze – 10–25% w porównaniu z 1% w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (Le Rhun *et al.*, 2013). Jedno z badań przeprowadzonych w grupie 163 chorych z NZOMR wykazało występowanie gruczolakoraka płuca jako ogniska pierwotnego w około 50% przypadków. Autorzy tego badania stwierdzili też, że gruczolakoraki oraz rak piersi najczęściej powodują porażenie nerwów czaszkowych, bóle głowy, zaburzenia funkcji poznawczych oraz mowy, podczas gdy drobnokomórkowy rak płuca cechuje się większym ryzykiem zajęcia nerwów rdzeniowych oraz wystąpienia zaburzeń psychicznych (Pan *et al.*, 2018). W diagnostyce karcynomatozy kluczową rolę odgrywa badanie PMR. W około 90% przypadków stwierdza się nieprawidłowości w badaniu analitycznym PMR. Obecność komórek atypowych w badaniu cytologicznym PMR obserwuje się u około 50% pacjentów. Wyniki badań PMR sugerujące NZOMR obejmują: pleocytozę limfocytarną (>4/mm³), wzrost stężenia białka (>50 mg/dl) i obniżone stężenie glukozy (<60 mg/dl) oraz podwyższone ciśnienie PMR (>200 mm H₂O) (Chamberlain, 2008; Cui *et al.*, 2017).

W diagnostyce meningozy istotną rolę odgrywa diagnostyka radiologiczna, a MRI z podaniem gadolinowego środka kontrastowego jest standardem postępowania. Czulość MRI w diagnostyce NZOMR wynosi 20–91%, podczas gdy czulość badania CT to jedynie 23–38% (Cui *et al.*, 2017). Badaniem obrazowym powinna zostać objęta cała oś mózgowo-rdzeniowa. Patologiczne zmiany zobrazowane w MRI obejmują: obecność linijnego, guzkowego nacieku opon miękkich mózgowia i rdzenia kręgowego ze wzmocnieniem po podaniu środka kontrastowego lub pogrubienie opon mózgowo-rdzeniowych, wyściółki komór oraz nerwów czaszkowych i rdzeniowych, obecność guzków wewnątrzkomorowych, wodogłowie i mnogie przerzuty na powierzchni mózgu i w rowkach kory (Hofman *et al.*, 2013).

Badania wykazały, że MRI mózgowia jest bardziej czułe w przypadku karcynomatozy w przebiegu guzów litych, natomiast analiza PMR – w odniesieniu do karcynomatozy w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego. Badanie MRI umożliwia lokalizację zmian odpowiedzialnych za prezentowane objawy kliniczne i zaplanowanie ukierunkowanej terapii paliatywnej (Clarke *et al.*, 2010).

Rokowanie w NZOMR jest niekorzystne, z medianą przeżycia 4–6 tygodni w przypadku chorych nieleczonych. W odniesieniu do chorych poddanych terapii czas przeżycia jest zazwyczaj krótszy niż 8 miesięcy, z medianą wynoszącą 2–3 miesiące (Le Rhun *et al.*, 2013). Nieznacznie dłuższy czas przeżycia odnotowano w przypadku chorych leczonych z powodu NZOMR w przebiegu raków sutka, z medianą 6 miesięcy i szacowanym odsetkiem rocznego przeżycia wynoszącym 11–25% (Chamberlain, 2008).

W odniesieniu do chorych z rakiem płuca raportowana mediana przeżycia wynosiła 3–4,3 miesiąca (Le Rhun *et al.*, 2013).

W przypadku opisywanej pacjentki w diagnostyce różnicowej brano pod uwagę proces zapalny, chorobę ziarniniakową (gruźlicę, neurosarkoidozę) oraz proces rozrostowy. Proces zapalny został wykluczony na podstawie ujemnych parametrów stanu zapalnego oraz braku potwierdzenia obecności patogenu w badaniu PMR metodą PCR. Ani charakter nasilenia zmian w oponach na podstawie czaszki, ani sygnał zmian guzkowych w sekwencji T2 MRI nie były typowe dla gruźlicy czy sarkoidozy, jednak małe wymiary zmian mogły skutkować fałszywie ujemnym wynikiem badania. Ostatecznie na podstawie korelacji wyniku badania cytologicznego PMR, prezentacji klinicznej oraz stwierdzonej w badaniu CT klatki piersiowej zmiany ogniskowej, potwierdzonej badaniem PET-CT i oceną histopatologiczną, ustalono rozpoznanie NZOMR. Uznano, że brak zwiększonego metabolizmu glukozy w badaniu PET-CT w zmianach guzkowych opisywanych w MRI wynikał ze zbyt małej wielkości zmian patologicznych.

PODSUMOWANIE

NZOMR rzadko stanowi pierwszą manifestację choroby nowotworowej i wiąże się ze złym rokowaniem. Spośród guzów litych nowotwory płuca są najczęstszą przyczyną przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych. Ze względu na różnorodną symptomatologię związaną z wielogniskowym zajęciem układu nerwowego NZOMR jest wyzwaniem diagnostycznym. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych: PMR oraz MRI, po wykluczeniu innych możliwych przyczyn zachorowania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Brzecka A, Ejma M, Misiuk-Hojło M: Ocular manifestations of lung cancer. *Nowotwory Journal of Oncology* 2003; 53: 428–431.
- Chamberlain MC: Neoplastic meningitis. *Oncologist* 2008; 13: 967–977.
- Clarke JL, Perez HR, Jacks LM *et al.*: Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010; 74: 1449–1454.
- Cui JZ, He JY, Li Q *et al.*: Advancements in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis in solid cancer. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2017; 4: 167–178.
- Hendriks LEL, Subramaniam DS, Dingemans AC: Editorial: Central nervous system metastases in lung cancer patients: from prevention to diagnosis and treatment. *Front Oncol* 2018; 8: 511.
- Hofman A, Waliszewska-Prosoł M, Szczepańska A *et al.*: Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – opis dwóch przypadków. *Pol Przegl Neurol* 2013; 9: 125–130.
- Le Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC: Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int* 2013; 4 (Suppl 4): S265–S288.
- Pan Z, Yang G, He H *et al.*: Leptomeningeal metastasis from solid tumors: clinical features and its diagnostic implication. *Sci Rep* 2018; 8: 10445.