

Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu İle Ortaya Çıkan Leptomeningeal Karsinomatoziste BOS Sitolojisinin Önemi / The Importance of Cerebrospinal Fluid Cytology in Leptomeningeal Carcinomatosis Presenting with Intracranial Hypertension

Sibel Karaca, Başak Karakurum, Göksel Meliha, Tan Mehmet Karataş,
Deniz Yerdelen, Zülfikar Arlier, Semih Giray

Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

ABSTRACT

The Importance of Cerebrospinal Fluid Cytology in Leptomeningeal Carcinomatosis Presenting with Intracranial Hypertension

Scientific Background: Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) is one of the complications of systemic cancers with the most poor prognosis. Tumor cells in LMC disturb CSF circulation either by spreading into subarachnoid space or directly infiltrating meninx and occasionally causes intracranial hypertension (IH). Hydrocephalus can be established by neuroimaging methods in the most of patients with IH due to LMC. Meningeal contrast enhancements are also present in some patients. CSF cytology must be examined in patients with IH because of not to missing diagnosis of LMC.

Material and method: Three patients presented with IH without findings of hydrocephalus in neuroimaging were diagnosed as LMC by CSF cytologic examination. IH and LMC were initial manifestations of breast carcinoma in the first patient. Our second patient was admitted with epileptic seizures and IH two years after the primary diagnosis of breast cancer. However, the fourth cytologic examination of CSF showed LMC by showing malignant cells. The last patient presented with IH was di-

agnosed as gastric carcinoma one and a half month ago and LMC was diagnosed by both CSF cytology and cranial magnetic resonance imaging studies.

Conclusions: LMC should be suspected in IH patients even in the absence of hydrocephaly and/or meningeal contrast enhancement in neuroimaging and CSF cytology must examined even if there is no history of cancer.

ÖZET

Bilimsel zemin: Leptomeningeal karsinomatozis (LMK) sistemik kanserlerin prognozu en kötü komplikasyonlarından biridir. LMK'te tümör hücreleri subaraknoid mesafeye yayılarak ya da beyin zarlarını doğrudan infiltrate ederek BOS dolaşımını bozar ve KİBAS'a yol açabilir. KİBAS'lı olguların çoğunluğunda radyolojik olarak hidrosefali ve meningeal kontrastlanma görülmektedir. Nadiren de olsa hidrosefali ve meningeal kontrastlanmanın görülmediği olgular mevcuttur. Bu nedenle KİBAS'lı olgularda LMK tanısının atlanmaması için, BOS sitolojisi mutlaka incelenmelidir.

Gereç ve yöntem: KİBAS ile başvuran ve radyolojik görüntülemelerinde hidrosefali saptanmayan 3 olguya beyin omurilik sıvısı (BOS) sitolojik incelemesi ile LMK tanısı konulmuştur. Birinci olguda KİBAS ve LMK me-

Key words: Intracranial hypertension, leptomeningeal carcinomatosis, hydrocephalus

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Uzm.Dr. Sibel Karaca
Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, 01250
Yüreğir, ADANA Tel : 0322 327 27 27 Faks : 0322 327 12 73
sibelemre2003@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 26.10.2005

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 01.11.2005

Anahtar kelimeler: Intrakranyal hipertansiyon, leptomeningeal karsinomatozis, hidrosefali

me kanserinin ilk bulgusu olarak ortaya çıkmıştır. İkinci olgumuz, primer meme kanseri tanısından 2 yıl sonra KIBAS ve eşlik eden epileptik nöbetlerle başvurmuş, ancak dördüncü BOS incelemesinde malign hücreler gösterilerek LMK tanınmıştır. Bir buçuk ay önce mide kanserini tanıyan olgu KIBAS ile başvurmuş, kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BOS sitolojisi ile LMK belirlenmiştir.

İzlenimler: Nöroradyolojik görüntülemelerde hidrosefali ve/veya meningeal kontrast tutulumu olmayan KIBAS'lı olgularda; bilinen kanser öyküsü olmasa da LMK tanısı öngörülerek BOS sitolojisi dikkatli bir şekilde irdelenmelidir.

GİRİŞ

Son yıllarda kanser hastalarının yaşam süresi etkin sistemik kemoterapilerle uzamış ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemlerin yaygın kullanıma girmesiyle leptomeningeal karsinomatosis (LMK) tanımak kolaylaşmıştır.¹ Meningeal metastazlar, tüm kanserlerin % 3-8'inde görülmekte ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.² LMK, lokal ve dissemine olmak üzere iki klinik tipte ortaya çıkabilir. Malign hücreler, leptomeninks nodüller olarak infiltre ederse lokal form ya da meningeal karsinomatosis adını alır. Tümör hücreleri BOS içinde yüzmekte ve leptomeninks yüzeyinde tek tabakalı infiltrasyon oluşturmaktadır ise diffüz formdan söz edilir. Lokal formda, bazı olgular belirti vermeksizin uzun yıllar yaşamlarına devam edebilmekte ancak, dissemine formda klinik çoğu zaman ağır seyretmekte ve kısa zamanda ölümle sonuçlanmaktadır.³ LMK'li olgularda beklenen yaşam süresi ortalama 4 ay (3 gün-3.6 yıl) olarak bildirilmiştir.⁴ Lösemi, lenfoma ve meme kanseri kaynaklı LMK'li olguların küçük bir bölümü tedaviyle 1-2 yıl yaşayabilmektedir.⁵ Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık meme ve küçük hücreli akciğer kanseri⁶, Japonya'da ise, en sık mide kanseri nedeniyle LMK görülmektedir.⁶

LMK'te baş ağrısı, bulantı, kusma, mental değişiklikler, psikomotor yavaşlama ve konvülsiyon gibi özgül olmayan belirtiler görülmektedir. Ayrıca, infratentorial tutulum varlığında 3, 5, 7 ve 8. kranial sinir paralizileri tanımlanmıştır.⁷ Omuro ve arkadaşları 640 LMK'li olgunun 35'inde (%5.4) intrakranial hipertansiyon bildirmişlerdir. Bu olguların 32'sinde (%91.4) görüntüleme hidrosefali saptanmış, ancak 3 olguda (%8.6) semptomatik KIBAS varlığına rağmen hidrosefali görülmemiştir.⁸ Bu nedenle, KIBAS bulguları olan ancak beraberinde hidrosefali bulunmayan kanser ol-

gularında BOS basıncı yanında BOS sitolojisinin irdelenmesi önerilmiştir. Böylece, bu olguların erken dönemde tanınması ve intraventriküler şant uygulanarak hastaların yaşam kalitesinin artacağı ileri sürülmüştür.⁸

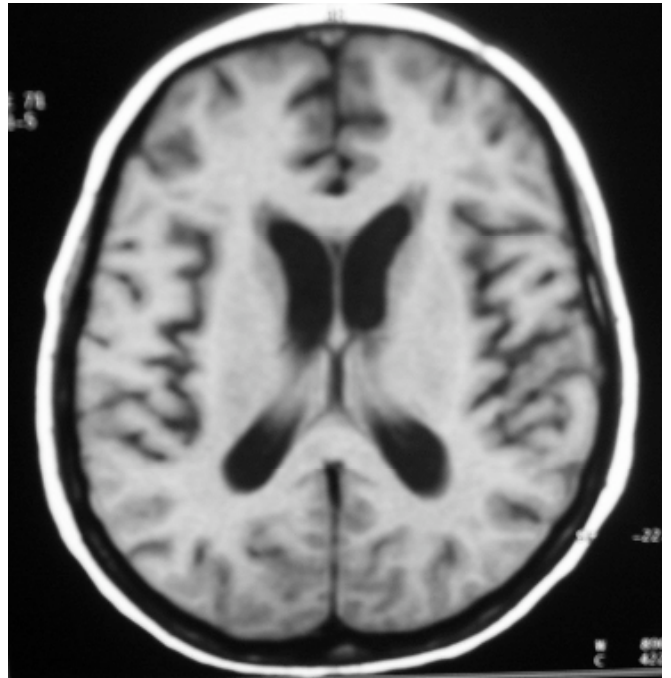
LMK'in kesin tanısı BOS sitolojisinde malign hücrelerin görülmesi ile gerçekleşir. Ayrıca malign hücre formu primer tümörün tanısı konusunda da bilgi verici olabilmektedir. LMK'li olguların BOS incelemesinde, açılış basıncında yükselme, hücre ve protein içeriğinde artış, glikoz konsantrasyonunda düşme gibi nonspesifik bulgular tanımlanmıştır.⁷

Bu çalışmada, KIBAS semptomlarıyla başvuran ve nöroradyolojik incelemelerinde hidrosefali bulunmayan 3 LMK olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

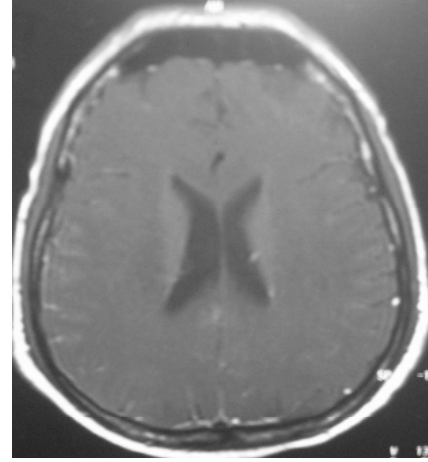
Daha önce bilinen bir yakınması olmayan, 28 yaşında kadın olgu, 3 haftadır devam eden baş ağrısı, çift görme, bulantı-kusma yakınmaları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Nörolojik bakıda; solda belirgin bilateral 6. kranial sinir paralizisi ve papil stazi saptandı. BBT,



Şekil 1. Bilinen kanseri olmayan ancak KIBAS ile başvuran kadın olguda MRG'da hidrosefali bulgusu izlenmemektedir (Olgu 1).



Şekil 2. Meme kanseri öyküsü olan, KIBAS ve epileptik nöbetleri nedeniyle incelenen kadın olguda MRG'de hidrosefali ve/veya meningeal kontrastlanma bulunmamaktadır (Olgu 2).



Şekil 3. Gastrik adenokanser tanılı olguda beyin MRG'de infra ve supratentorial alanlarda meninkslerde kontrast tutulumu izlenmektedir (Olgu 3).

beyin MRG ve MR venografi (MRV) incelemeleri normal bulundu (Şekil 1). KIBAS bulguları nedeniyle yapılan BOS incelemesinde, açılış basıncı:75 cm H₂O idi. BOS biyokimyasında protein:115 mg/dl, glikoz:24 mg/dl ve simultane kan glikozu (SKG):121 mg/dl tespit edildi. BOS sitolojisinde 71/mm³ atipik lenfosit belirlendi (Şekil 2). LMK düşünülen olguda, primer tümörün belirlenmesine yönelik incelemeler ve biyopsi sonucunda infiltratif lobüler tip meme kanseri tanındı. Dekametazon ve asetozolamid ile KIBAS semptomları kontrol edilemeyen olguya ventrikülo-peritoneal (V-P) şant uygulandı ve 6 seans intratekal metotrexate ile beraber kranyal radyoterapi uygulandı. Ancak genel durumu giderek kötüleştiği için sistemik kemoterapiye geçildi. Olgu LMK tanıldıktan 3 ay sonra kaybedildi.

Olgu 2

İki yıl önce meme kanserini tanıyarak sol mastektomi yapılan 46 yaşında kadın olgu, başağrısı, başdönmesi, bulantı-kusma ve çift görme yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Nörolojik bakıda, dışa bakışta diplopi tarifleyen olguda belirgin bakış kısıtlılığı yoktu ve fundus normal değerlendirildi. Kontrast madde verilmeden ve verildikten sonra çekilen beyin MRG'sinde hidrosefali ve meningeal tutulum tespit edilmedi (Şekil 2). MR venografisi normaldi. Sitoloji dahil tüm BOS incelemeleri normal bulundu. İki ay sonra kompleks parsiyel özellikle nöbet geçirmeye başlayan olgunun nörolojik bakıda bilateral dışa bakış kısıtlılığı, vertikal bakışlarda sol gözün

aşağıda olduğu skew deviasyon ve solda papil ödemi ile kanama odakları tespit edildi. Tekrarlanan BOS incelemesinde, açılış basıncı: 73 cm H₂O, protein: 86 mg/dl ve glikoz: 54 mg/dl (SKG:86 mg/dl) ölçüldü. Aralıklı olarak 3 kez yapılan BOS sitolojilerinde malign hücre saptanmadı. KIBAS bulguları nedeniyle deksametazon ve asetozolamid başlandı. Nöbetleri kontrol altına almak amacıyla karbamazepin 1000 mg/gün verildi, ancak nöbetlerin devam etmesi nedeniyle 300 mg/gün topiramet eklendi. Buna rağmen iki hafta sonra nöbet sıklığında artış bildirilen olguya dördüncü kez BOS incelemesi yapıldı. BOS basıncı: 17.5 cm H₂O, BOS glikozu:16 mg/dl (SKG: 105 mg/dl) ve protein: 160 mg/dl ölçüldü. BOS sitolojisinde malign hücreler tespit edilerek 3 kür intratekal metotrexat verildi. Kontrol incelemede BOS malign hücrelerden temizlenmişti. LMK tanısı aldıktan 2 ay sonraki kontrolde KIBAS bulguları düzelmiş ve sıklığı azalmakla birlikte nöbetleri devam ediyordu.

Olgu 3

Bir ay önce gastrik adenokarsinom tanısı almış 34 yaşında erkek hasta, başağrısı, görme bulanıklığı, bulantı-kusma yakınmaları ile başvurdu. Nörolojik bakıda, bilateral 6. sinir paralizisi ile papil stazı saptandı. BBT normal olarak değerlendirilen olguda beyin MRG'de meningeal kontrast tutulumu belirlendi (Şekil 3), MRV normal bulundu. BOS incelemesinde, açılış basıncı: 43 cm H₂O, glikoz: 46 mg/dl (SKG:114 mg/dl) ve protein: 37 mg/dl ölçüldü. BOS sitolojisinin-

de atipik epitel hücreleri görülerek LMK tanısı konuldu. KIBAS'a yönelik BOS boşaltılmasının yanında deksametazon ve asetozolamid tedavisi verildi. Hiçbir tedavi girişimini kabul etmeyen olgu, bir hafta sonra kaybedildi.

TARTIŞMA

LMK ilk kez 1870'de Eberth tarafından tanımlanmıştır. Görülme sıklığı tüm kanserler için % 3-8 olarak bildirilmişse de otopsi serilerinde bu oran % 20'lere varmaktadır.⁹ Bu veriler, olguların yeterince incelenmediğini ve BOS sitolojisi üzerinde durulmadığını göstermektedir.

LMK; hematolojik kanserler dışında genellikle kanserlerin evrelerinde ortaya çıkmaktadır.⁹ Kanser tanısından ortalama 12 ay sonra ağır nörolojik semptomların ortaya çıktığı ve LMK tanısı konulduğu bildirilmektedir.⁷ Machado ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada; leptomeninks metastazı olanlarda leptomeninks dışı santral sinir sistemi metastazı olanlara göre primer kanser tanısından metastaz saptanmasına kadar geçen süre daha kısa bulunmuştur.¹⁰

LMK tanısı konulduktan sonra ortalama yaşam beklentisi, tedavi edilmeyen olgularda 6 hafta, tedavi alanlarda ise 4-6 ay kadar kısa bir dönemdir.⁷ Ortalama yaşam beklentisi çok kısa olduğu için, erken dönemde tanı konularak tedaviye başlanması en azından, semptomları azaltarak hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca bazı olgularda nörolojik semptom kanserin ilk bulgusu olabilmekte ve bu yolla kanser tanısına ulaşılabilir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri LMK tanısında önemli yer tutmaktadır. Ancak, her zaman görüntüleme ile LMK'yi tanımanın mümkün olmadığı unutulmamalıdır. LMK, BOS dolaşımını bozabilmekte ve bu yolla KIBAS'a yol açmaktadır. Nörogörüntüleme genellikle komünikan tipte hidrosefali belirlenmekte ancak bazı hastalarda ventriküllerde dilatasyon olmaksızın belirgin intrakranial hipertansiyon bulunmaktadır. Bir çalışmada ellibeş LMK'li hastanın ancak

4'ünde (%7.2) KIBAS bildirilmiştir.¹² Bir diğer çalışmada ise; LMK'sı olan 640 hastanın 35'inde (%5.04) semptomatik KIBAS gösterilmiş, bunlardan 32'sinde (%95) hidrosefali saptanmıştır.⁸ Olguların 28'inde (%76) komünikan hidrosefali, 4'ünde (%11) ise non-komünike hidrosefali görülmüştür.⁸ Üç hastada ise (%8) semptomatik KIBAS'a rağmen hidrosefali gösterilememiştir. Böylece çalışmalarda elde edilen veriler, LMK'te KIBAS bulgularının görülebileceğini ve bunların çoğunun hidrosefaliye bağlı olduğunu, nadiren de hidrosefali olmaksızın geliştiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda KIBAS bulguları olan her 3 olgumuzun da görüntülemesinde hidrosefali tespit edilmemiştir. Klinik ve BOS bulguları ile KIBAS tanınmıştır.

Beyin MRG'de meningeal kontrastlanma bulunması LMK için anlamlı ancak spesifik olmayan bir bulgudur. İnfeksiyöz ve inflammatuar meninks hastalıklarında da meninkslerde kontrast tutulumu görülmektedir. Sze ve arkadaşları, 30 hastada yaptıkları bir çalışmada, serebral MRG'dan %66 sensitivite oranı ile LMK tanısı konulabileceğini göstermişlerdir.⁷ Straathof, beyin MRG'nin LMK tanısında %76 oranında sensitif ve %77 oranında spesifik olduğunu bildirmiştir.⁷ Bir başka çalışmada, beyin MRG'de 72 hastanın 50'sinde (%69) LMK için anlamlı lezyon belirlenmiştir.¹ Bizim üç olgumuzdan ancak birinde anlamlı MRG lezyonu gösterilmiştir (Olgu 3). Öte yandan, LMK'li olguların %70'inde radyonüklid sisternografide belirgin BOS dolanım bozukluğu olduğu gösterilmiştir.¹¹

LMK'te kesin tanı BOS sitolojisinde malign hücrelerin görülmesi ile konulmaktadır. BOS sitolojisi hastaların 1/3'ünde bilgi verici değildir.³ Wassertom ve arkadaşları ilk BOS'un tanısız sensitivitesinin % 54 olduğunu ve tekrarlanan işlemlerde bu oranın % 91'lere çıktığını bildirmişlerdir.⁷ İlk başvurusu KIBAS nedeni ile olan olgumuzda (Olgu 1) LMK tanısı sitoloji ile konulmuş ve izleyen incelemelerde meme kanseri saptanmıştır. Ayrıca 3 olgumuzdan birinde malign hücreler ancak 4 kez tekrarlanan LP sonrasında gösterilebilmiştir. BOS sitolojisi negatif olan olgularda LP'lerin tekrarlanması halinde LMK tanısı konulabileceğinden gerekli durumlarda LP tekrarından kaçınılmalıdır.

BOS'ta pek çok biyokimyasal belirteç çalışılarak LMK tanısına varılmaya çalışılmıştır, ancak bunların kullanımını yeterince güvenilir bulunmamıştır. Bunlardan bazıları; karsinoembriyonik antijen (CEA), laktik dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), insan gonadotropik hormonu (b-HCG), kreatin kinaz (CK), monoklonal immünglobülinler (IgG), B-glukoronidaz, B2-mikroglobülin, HMFG1 Ag, doku polipeptit Ag, vasküler endotelial büyüme faktörü, miyelin temel protein, katepsin B ve H, Cystatin-c ve gastrik releasing peptiddir.⁹ Gastrik karsinoma ile CEA ve AFP'nin, bazal hücreli özefagus karsinomu ile CE-A'nın, küçük hücreli akciğer kanseri ile gastrik releasing peptidin ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.^{6,14,15}

Sonuç olarak, radyolojik incelemelerde hidrosefali olmaksızın KIBAS bulguları ile başvuran olgularda bilinen kanser öyküsü olmasa da LMK tanısının öngörülerek BOS sitolojisinin mutlaka ve ısrarlı bir şekilde gözden geçirilmesinin gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

- Herrlinger U, Förtschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, Weller M. Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 223: 167-178.
- DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol.* 1998 Jun-Jul;38(2-3) : 245-52.
- Rudnicka H, Niwinska A, Gruszfeld A, Pienkowski T. Diagnosis and treatment of carcinoid meningitis: a challenge to the neurologist and oncologist. *Neurol Neurochir Pol.* 2003;37(4): 811-24.
- Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64: 1625-1627.
- DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest.* 2005;23(2):145-54.
- Tsujikawa T, Tsukamoto H, Itoh A, Andoh A, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T. Meningitis Carcinomatosa Originating from an Alpha Fetoprotein-producing Gastric Cancer. *Internal Medicine* 2000 Mar;39 (3): 223-27.
- Lisenko Y, Kumar AJ, Yao J, Ajani J, Ho L. Leptomeningeal Carcinomatosa Originating from Gastric Cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):165-170.
- Omuro AMP, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology* 2005; 64: 1625-1627.
- Pavlidis N. The Diagnostic and Therapeutic Management of Leptomeningeal Carcinomatosa. *Annals of Oncology* 2004;15(supplement 4):iv285-iv291.
- Machado AB, Machado AA, Barbutto JA, de Oliveira RM. Central nervous system metastases from breast carcinoma. A clinical and laboratorial study in 47 patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 1998 Jun;56(2):188-92.
- Grossmann SA, Krabak MJ. Leptomeningeal Carcinomatosa. *Cancer Treatment Reviews* 1999;25:103-119.
- Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder D. Carcinomatous Meningitis in Patients with Breast Cancer. *Cancer* 1994 Dec; 74 (12); 3135-41.
- Delaunoy T, Boige V, Belloc J, Elias D, Lasser P, Duvillard P, Ducreux M. Gastric linitis adenocarcinoma and carcinomatous meningitis: An infrequent but aggressive association-report of four cases. *Annals of Oncology* 2001; 12: 869-71.
- Okumura H, Natsugoe S, Yokomakura N, Mataka Y, Haraguchi Y, Sakita H, Mihara Y, Matsumoto M, Imamura S, Kuratsu J, Ishigami S, Takao S, Aikou T. A case of leptomeningeal carcinomatosa from esophageal basaloid carcinoma diagnosed by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction for carcinoembryonic antigen. *J Gastroenterol* 2005 Jan;40(1):87-93.
- Tsujikawa T, Tsukamoto H, Itoh A, Andoh A, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T. Meningitis Carcinomatosa originating from an alpha fetoprotein-producing gastric cancer. *Intern Med* 2000 Mar;39(3):223-7.