Čo sa skrylo za migrenózný záchvat?

MUDr. Anna Šefčíková, MUDr. Miloslav Dvorák, PhD.

Neurologické oddelenie, NsP Spišská Nová Ves

Predkladaná kazuistika poukazuje na 60-ročného pacienta, hypertonika s ischemickou chorobou srdca a hyperlipoprotei-némiou, dlhoročného migrenika, ktorý bol prijatý na naše oddelenie pre protrahovaný migrenózný záchvat nereagujúci na bežne účinnú liečbu. V ďalšom priebehu hospitalizácie došlo k rozvoju diplopie, lézie n. oculomotorius vľavo a následne aj postupnému zhoršovaniu vízu bilaterálne. Realizovanými laboratórnymi a ďalšími paraklinickými vyšetreniami bola preukázaná leptomeningeálna karcinomatóza pri taktiež novodiagnostikovanom B-bunkovom lymfóme žalúdka.

Kľúčová slova: leptomeningeálna karcinomatóza, paraneoplastická meningitída, lézia nervus oculomotorius, lymfóm.

What was hiding behind a migraine attack?

The case report presents a 60-year-old patient with a history of hypertension, ischaemic heart disease, hyperlipoproteinaemia, and long-standing migraine, who was admitted to our department for a prolonged migraine attack not responding to normally effective therapy. In the course of hospitalization, the patient developed diplopia and left oculomotor nerve lesion, with subsequent bilateral, progressive deterioration in vision. Laboratory and additional paraclinical testing revealed leptomeningeal carcinomatosis as well as a newly diagnosed gastric B-cell lymphoma.

Key words: leptomeningeal carcinomatosis, paraneoplastic meningitis, oculomotor nerve lesion, lymphoma.

Úvod

Leptomeningeálna karcinomatóza je infiltrácia meningov malígnymi bunkami. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov s leukémiou, lymfómom, melanómom, karcinómom prsníka, pľúc a žalúdka (Nam-Hee et al., 2014). Postihuje 5–15 % pacientov s hematologickou malignitou (Mérandona et al., 2014). Malígne bunky infiltrujú meninges vstupom cez chorioidálny plexus do subarachnoidálneho priestoru, perivenuálnym šírením do subarachnoidálneho plexu, perineurálne alebo perivaskulárne pozdĺž lymfatických ciev alebo priamo hematogénne. Klinická manifestácia je veľmi variabilná a môže zahŕňať postihnutie centrálného i periférneho nervového systému (Lanfranconi et al., 2013).

Kazuistika

V našej kazuistike predstavujeme 60-ročného pacienta, dlhoročne liečeného migrenika,

ktorý bol prijatý na naše oddelenie pre **protrahovaný migrenózný záchvat** nereagujúci na zvyčajne účinnú liečbu triptanmi. Z osobnej anamnézy sme sa dozvedeli, že sa tento pacient dlhodobo liečil na arteriálnu hypertenziu, ischemickú chorobu srdca a hyperlipidémiu. Objektívny neurologický nálež pri prijatí bol v norme, CT vyšetrením mozgu sa zobrazili aterosklerotické zmeny v oblasti vertebrálnych artérií a arteria basilaris, laboratórne bola prítomná len ľahká elevácia sedimentácie.

Na 2. deň hospitalizácie došlo u pacienta k rozvoju diplopie pri pohľade nahor a nadol a následne aj lézie n. oculomotorius vľavo (ľahká ptóza viečka a naznačený divergentný strabizmus) a mierneho exoftalmu vľavo, preto sme doplnili MRI mozgu, kde boli popísané viacpočetné drobné ischemické lézie na podklade mikroangiopatie a MRI orbit s negatívnym nálezom. Pre pretrvávajúce bolesti hlavy

a rozvoj bolestí v oblasti ľavého oka, laboratórne zachytenú eleváciu D-dimérov 1,15 mg/l, bola vrámci diferenciálnej diagnostiky zvažovaná aj diagnóza **trombózy venózných splavov**, preto sme vykonali MRI angiografické vyšetrenie so zameraním na venózne splavy s negatívnym nálezom.

Následne bolo opakovane realizované oftalmologické vyšetrenie s nálezom suspektnej **akútnej ischemickej optickej neuropatie** a bol odporúčaný preklad na očné kliniku. Pri preklade pacient subjektívne udával postupné zhoršovanie zraku na oboch očiach, viac vľavo, diplopia už nebola prítomná, pretrvávala mierna ptóza a naznačený divergentný strabizmus vľavo.

Počas 5 dní hospitalizácie na očnej klinike dostupnými vyšetrovacími metódami príčina poruchy vízu nebola objasnená, oftalmologický nálež nebol v korelácii s poklesom videnia, preto bol pacient preložený s diagnózou **ne-**

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Anna Šefčíková, ankasl@gmail.com

Neurologické oddelenie, NsP, Jánského 1, 052 01 Spišská Nová Ves

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 130–132

Článok prijat redakci: 17. 11. 2015

Článok prijat k publikaci: 6. 9. 2016

Obr. 1. Tumorózná pleocytóza – syncýtiá blastických foriem s bazofilnou cytoplazmou a objemným jadrom

špecifikovaná choroba zrakového nervu, zrakových dráh a zrakového centra späť na naše oddelenie.

Pri prijatí bol pacient subjektívne bez bolesti hlavy a očí, bez diplopie, pretrvávalo zhoršenie vízu, ktoré opisoval ako zahmlené, šedé videnie na oboch očiach, videl len obrysy, zároveň sa sťažoval na celkovú slabosť. V objektívnom neurologickom náleze bol mierny exoftalmus obojstranne, viac vľavo, divergentný strabizmus vľavo, ľahká neistota pri chôdzi, bez hemiparézy či meningeálnych príznakov. Laboratórne bola zachytená len ľahká elevácia sedimentácie, kontrolné MRI mozgu bolo bez čerstvých ložiskových zmien.

Vzhľadom na to, že porucha zraku doposiaľ nebola objasnená, pristúpili sme k diagnostickej lumbálnej punkcii s nálezom 3712 elementov/1ml, 1,48 g/l bielkovín.

Pre podozrenie na **neuroinfekciu** bol konzultovaný infektológ, avšak ten vzhľadom na klinický obraz a výsledky laboratórnych parametrov hodnotil infekčný pôvod ako nepravdepodobný. S odstupom 2 dní bola uskutočnená kontrolná lumbálna punkcia s nálezom 7 680 elementov/1ml, 0,78 g/l bielkovín. PCR vyšetrením nebola dokázaná prítomnosť DNA *Borrelia burgdorferi*, HSV1, HSV2, EBV, CMV, VZV; voľný antigén *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* typ b, *Neisseria meningitidis* a *Escherichia coli* bol negatívny, výsledky kultivácie a mykológie taktiež

negatívne, intratekálne produkcia IgG nebola prítomná.

Cytologickým vyšetrením bola zistená stredne ťažko porušená integrita hematolikorovej bariéry, s prítomnosťou tzv. tumorózne pleocytózy: výraznej prevahy (91,77 %) elementov spĺňajúcich kritériá malignity, teda syncýtií blastických foriem s bazofilnou cytoplazmou a objemným jadrom so zvýšenými tinkčnými vlastnosťami (obrázok 1). Elementy monocytomakrofágového radu boli zastúpené v 5,10 %, elementy lymfocytového radu v 3,13 % a elementy granulocytového radu neboli prítomné.

Zápalový proces tohto charakteru v CNS bol kompatibilný s neinfekčnou genézou v podobe nádorového procesu v likvorovom kompartmente v rámci malígnej meningeálnej infiltrácie a bola supponovaná **leptomeningeálna karcinomatóza neznámeho pôvodu**.

V rámci pátrania po primárnom tumore bolo doplnené CT hrudníka a brucha, kde sa zistili tumorózne ložiská v dutine brušnej s útlakovými zmenami v okolí, najskôr lymfogénne, gastrofibroskopickým vyšetrením bola potvrdená atypická plošná tumorózná infiltrácia vo viacerých oblastiach tela žalúdka na zadnej stene.

Histologickým vyšetrením bola stanovaná diagnóza **non-Hodgkinov lymfóm – difúzny veľkobunkový B-lymfóm žalúdka v IV. AE štádiu**. Pacient bol následne preložený do onkologického ústavu, kde podstúpil 2 cykly chemoterapie a následne kraniospinálnu rádioterapiu

v 10 frakciách v celkovej dávke 30,0 Gy a bola u ňo plánovaná aj liečba rituximabom. Napriek uvedenej liečbe došlo u pacienta 4 mesiace po objavení prvých ťažkostí k exitu v dôsledku zlyhania vitálnych funkcií pri základnom ochorení.

Diskusia

Leptomeningeálna karcinomatóza alebo paraneoplastická meningitída je definovaná ako difúzna infiltrácia meningov malígnymi bunkami. Prvý krát bola popísaná v roku 1870 Ebarthom. Objavuje sa asi u 3–5 % pacientov s malígnym ochorením (Chamberlain, 2010). Môže byť iniciálnym nálezom (v 20 %), ale aj neskorou komplikáciou ochorenia. Najčastejšie sa vyskytuje u pacientov s leukémiou, lymfómom, melanómom, karcinómom prsníka, pľúc a žalúdka (Nam-Hee et al., 2014). V 7 % prípadov sa nepodari primárny nádor identifikovať. V našom prípade sa jednalo o iniciálny nález u pacienta s následne diagnostikovanou hematologickou malignitou.

Symptómy sú nešpecifické a patria medzi ne bolesti hlavy, nauzea s vomitom, alterácia vedomia, letargia, zmena správania, znížená zrková ostrosť, dyzartria, poruchy pamäte, závraty a celková slabosť, poruchy chôdze, inkontinencia (Mack et al., 2016). Aj u nášho pacienta sa v úvode objavili nešpecifické príznaky – bolesti hlavy, nauzea s vomitom, ktoré sme vzhľadom na to, že sa jednalo o dlhoročného liečeného migrenika, najskôr prisúdili prolongovanému migrenóznemu záchvatu. Až neskôr sa pacient začal sťažovať na celkovú slabosť a bola pozorovaná neistota pri chôdzi.

Lézie kranálnych nervov sa prejavujú ako diplopia, hypakúza, amauroza, hypostézia tváre, dysfágia, dysartria. Nachádzame predovšetkým postihnutie nervus opticus, nervus oculomotorius, nervus trochlearis, nervus trigeminus, nervus abducens, nervus facialis a nervus hypoglossus. Okulárne príznaky bývajú častou a skorou manifestáciou leptomeningeálnej karcinomatózy. Najčastejšími okulárnymi príznakmi sú strata zraku (70 %), nasledovaná diplopiou (41 %), ptózou (19 %), papiloedémom (10 %), anizokóriou (7 %), exoftalmom (5 %), bolesťami v oblasti orbity (5 %), skotómami (5 %), hemianopsiou (2 %) a nystagmom (2 %) (Lanfranchi et al., 2013). Lézia n. oculomotorius ako iniciálny príznak leptomeningeálnej karcinomatózy sa vyskytuje zriedkavo, no u pacientov s lymfómom ju nachádzame veľmi často (Sato et al., 2011).

Obvyklé je viacpočetné postihnutie kraniálnych nervov, pričom najzraniteľnejší je n. facialis (Yan et al., 2014). Opozícia šije sa vyskytuje len v 15 % prípadov. Môžu sa vyskytnúť aj bolesti chrbta, radikulopatie, parestézie, slabosť dolných končatín a asymetria šlachovokosticových reflexov. Aj v našom prípade sa postupne začali prejavovať práve okulárne príznaky – diplopia, ptóza, exoftalmus, bolesti v oblasti orbity, strata vízu.

Medzi diagnostické metódy pri leptomeningeálnej karcinomatóze patrí cytologické vyšetrenie cerebrospinálneho moku a neurozobrazovacie vyšetrenia. Senzitivita lumbálnej punkcie je 54 %, pri opakovanom odbere až 91 % (Nam-Hee et al., 2014). Okrem dôkazu prítomnosti malígnych buniek, môže byť prítomná aj pleocytóza, hyperproteinorachia, zvýšené hodnoty LDH a hypoglykorachia (Taghizadeh-Kermani et al. 2015). Hlavnou zobrazovacou metódou v diagnostike leptomeningeálnej karcinomatózy je MRI, kde býva prítomný abnormálny enhancement gadolína v oblasti meningov – nejde však o špecifický nález, nachádzame ho aj pri infekčných a zápalových ochoreniach, po úrazoch, po kraniotómii a niekedy aj po lumbálnej punkcii. Senzitivita je 65–75 %, pričom vyššia je pri karcinomatóze meningov pri solidných tumoroch a klesá pri leukemickej a lymfomatóznej meningitide (Clarke et al., 2010). U nášho pacienta bola pa-

tológia likvoru zachytená už pri prvej lumbálnej punkcii, kedy sme zvažovali i nešpecifickú neuroinfekciu, následne však bola dokázaná výrazná prevaha elementov splňajúcich kritériá malignity, ktorá nás nasmerovala k diagnóze karcinomatózy leptomeningov. Naopak ani pri viacnásobnom MRI vyšetrení nebol zachytený enhancement gadolína v oblasti meningov.

Možnosti liečby sú veľmi limitované. Výber liečby závisí od typu leptomeningeálnych metastáz, systémového postihnutia a postihnutia mozgového parenchýmu (leptomeningeálne metastázy ako jediné postihnutie centrálného nervového systému versus leptomeningeálne i parenchymatózne metastázy). Metódou voľby je intratekálna a/alebo intravenózna chemoterapia so súčasnou rádioterapiou, no často ide len o paliatívnu liečbu. Pri intratekálnej chemoterapii sa najčastejšie používa metotrexát, cytarabín a thiotepa, doposiaľ nie celkom preukázaný je účinok rituximabu a trastuzumabu (Mack et al., 2016). Priemerná dĺžka prežitia bez liečby je iba 4–6 týždňov, v prípade liečby 2–4 mesiace (Lee et al., 2013). Medián prežitia u pacientov s hematologickou malignitou je 4,7 mesiaca a u pacientov so solidným tumorom 2,3 mesiaca (Clarke et al., 2010). Onkológovia pri liečbe nášho pacienta zvolili kombináciu chemoterapie a kraniospinálnej rádioterapie, plánovanej intratekálnej liečby rituximabom sa už pacient nedožil.

Záver

V diferenciálnej diagnostike u nášho pacienta prichádzalo postupne do úvahy viacero diagnóz od prolongovaného migrénózneho záchvatu, intrakraniálnej trombózy, cez akútnu ischemickú optickú neuropatiu, neuroinfekciu až po konečnú diagnózu leptomeningeálnej karcinomatózy pri difúznom veľkobunkovom B-lymfóme žalúdka. Cieľom našej kazuistiky bolo poukázať na to, že i za banálnymi ťažkosťami sa môže ukrývať veľmi závažné, doposiaľ nediagnostikované ochorenie s nutnosťou okamžitej liečby. Preto je u každého pacienta nevyhnutná rýchla a predovšetkým dôkladná diagnostika.

Priebeh ochorenia nášho pacienta s exitom do 4 mesiacov po objavení prvých ťažkostí napriek rýchlej diagnostike a nasadenej onkologickej liečbe, bol v súlade s publikovanými poznatkami v odbornej literatúre. Taktiež sa potvrdilo, že hoci sa lézia n. oculomotorius ako iniciálny príznak leptomeningeálnej karcinomatózy vyskytuje zriedkavo, neplatí to u pacientov s lymfómom, kedy ju nachádzame veľmi často.

O tom, že prípad nášho pacienta nie je ojedinelý, svedčia ďalšie prípady publikované v dostupnej zahraničnej literatúre, pričom najväčšou skupinou bolo 73 pacientov s postihnutím CNS pri diagnostikovanom difúznom veľkobunkovom B-lymfóme v sledovaní 11 nemocníc v Kórei (Kim et al., 2011).

LITERATURA

- Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 2010; 74(18): 1449.
- Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22(6): 627–635.
- Kim SJ, Oh SY, Kim JS, Kim H, Lee GW, Won JH, Shin HJ, Yang DH, Choi CW, Park J, Kim WS, Suh C. Secondary central nervous system (CNS) involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a therapeutic dilemma. *Ann Hematol*. 2011; 90(5): 539–546.
- Lanfranchi S, Basilio P, Trezzi I, Borellini L, Franco G, Civielli V, Pallotti F, Bresolin N, Baron P. Optic neuritis as isolated manifestation of leptomeningeal carcinomatosis: a case Report and systematic review of ocular manifestations of neoplastic meningitis. *Neurology Research International*, vol. 2013, Article ID 892523, 2013: 9.
- Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*. 2013; 8(2): 185–191.
- Mack F, Baumert BG, Schäfer N, Hattungen E, Scheffler B, Herrlinger U, Glas M. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 43: 83–91.
- Mérandona S, Annonib JM, Erard V, Schmitt AM, Z'Graggen WJ, Hummb AM. Carcinomatous meningitis. A delusive, but lethal enemy. *Swiss Archives of Neurology and Psychiatry*. 2014; 165(06): 222–226.
- Nam-Hee K, Ji-Hyun K, Hyung-Min CH, Kyong-Hwa J. Lep-

- tomeningeal carcinomatosis from gastric cancer: single institute retrospective analysis of 9 cases. *Ann Surg Treat Res*. 2014; 86(1): 16–21.
- Sato H, Hashimoto T, Yoneda S, Hirabayashi K, Oguchi K, Higuchi K. Lymphoma as a cause of isolated oculomotor nerve palsy. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(9): 1256–1258.
- Taghizadeh-Kermani A, Emadi-Torghabeh A, Taraz-Jamshidi S. A Report of a rare gastric cancer case: leptomeningeal carcinomatosis. *Iranian Journal of Cancer Prevention*. 2015; 8(1): 60–62.
- Yan SI, Peng YJ, Lin CHS, Peng GS, Chang PY. Isolated oculomotor nerve palsy as a paraneoplastic manifestation of gastric diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *Oncol Lett*. 2014; 8(5): 1983–1985.