

POSTRADIAČNÍ MYELOPATIE A NEKRÓZA MOZKU JAKO POZDNÍ NÁSLEDKY RADIOTERAPIE

MUDr. Věnceslava Svobodová

Neurologická klinika FTN, Praha

Vysokodávkové radiační záření je účinnou léčbou tumorů v oblasti hlavy a krku. Radiací navozené komplikace nejsou obecné, ale mohou vyústit v časně nebo v pozdní změny ozářených tkání. Pozdní postradiační poškození nervové tkáně je terapeuticky nezvratný stav a pro pacienta bez perspektivy na kvalitní přežívání nádorového onemocnění. Mezi pozdní postradiační komplikace, které jsou popisovány v literatuře a se kterými se můžeme v neurologické praxi setkat, patří postradiační myelopatie, postradiační nekróza mozku, mozková atrofie, pozdní radiační poškození svalů a periferních nervů, radiační optická neuropatie, poškození hypotalamo-hypofyzární osy, cerebrovaskulární malformace, radiační navozený meningeom.

Uvedené kazuistiky představují příklady pacientů s pozdní postradiační myelopatií v oblasti krční míchy a postradiační nekrózou mozku.

Klíčová slova: postradiační myelopatie, postradiační nekróza mozku, postradiační následky pozdní a časně.

Kazuistika

Anamnéza: Náš 41letý nemocný byl již ve svých 17 letech operován pro myxochondroepiteliom pravé tonzily. Po 11 letech zjištěna recidiva tumoru parafaryngeálně vpravo, provedena exstirpace, histologicky potvrzen proliferující pleiomorfni adenom, myxochondroepiteliom. Po dalších 5 letech nalezena nádorová rezistence na pravé tváři a na měkkém patře. MR vyšetření prokázalo rozsáhlý tumor oblasti parotidy, maseteru a parafaryngeálně vpravo s propagací k bázi lebni. Provedena radikální resekce tumoru. Histologicky verifikován pleiomorfni adenom, resp. karcinom s rozsevem v tukové, svalové a vazivové tkáni. Od 20. dne po operaci následovala radioterapie zářením ^{60}Co o celkové dávce 50,4 Gy (5× týdně s jednotlivou frakční dávkou 1,8 Gy) a doplněno boostem 20 Gy (celkem 10× s frakční dávkou 2,0 Gy). Ozařování bylo směřováno na pravé tvářové pole. Padesátiprocentní isodóza procházela centrální míšní oblastí.

Neurologické obtíže se objevily 11 měsíců po ozáření. Po náročnějším stomatologickém ošetření pro postradiační poškození chrupu se objevila ztuhlost šíje, pro kterou byl léčen na obvodě jako vertebrogenní syndrom. Po týdnu začal pozorovat slabost obou dolních končetin, objevila se zácpa, obtížná mikce, současně udával poruchu dotykové citlivosti na levé polovině krku a poruchu termické citlivosti na všech končetinách. Po dalších 2 týdnech zpozoroval slabost a neobratnost levé horní končetiny. Na bolesti si nestěžoval. V odstupu dalších 3 týdnů ustoupila ztuhlost krku, zlepšeny sfinkterové obtíže, byl schopen ujít celkem bez obtíží 5 km.

Pacient byl přijat na naši kliniku se závěrem: těžká blokáda krční páteře. Míšní symptomatologie intramedulární z oblasti horní krční s naznačeným Brown-Séquardovým syndromem pro levou polovinu míchy.

Výsledky vyšetření: FW 39/70, ostatní biochemie v normě. Na nativních snímcích krční páteře je lehce vyklenutá osa doprava, v horním úseku napřímení krční lordózy, blokové postavení C3–C4, výše obratlů a meziobratlových prostorů přiměřená. Duplexní sono větví oblouku a extrakraniálních vertebrálních tepen je bez stenózy či obliterace větví oblouků aorty extrakraniál-

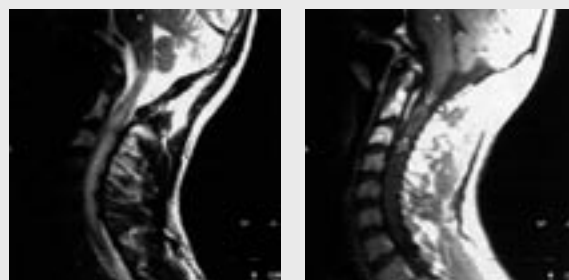
ně, bez postižení extrakraniálních segmentů vertebrálních tepen.

MR krční a horní hrudní míchy: Obraz postradiační nekrózy horní C míchy (C2-3) s edémem. Etiologii nasvědčuje i lokalizace postradiačních změn na skeletu (obrázek 1, 2).

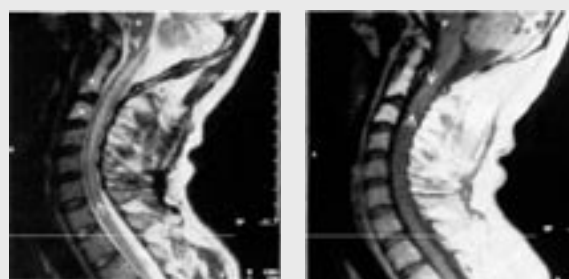
MR vyšetření C páteře s odstupem 3 týdnů: progresedému míchy, s lépe ohraničenou zónou postradiační nekrózy. Hyperintenzita na T2 již nepravidelně v délce do 1 cm překračuje hranici prodloužené a krční míchy kaudálně do úrovně těla Th 1. V krčním úseku se zvětšil i průměr míchy asi o 1–2 mm, páteřní kanál v úrovni C3–5 je tak již prakticky tamponován (obrázek 3, 4).

Průběh: Přes aplikaci Agapurinu i.v. a SoluMedrolu v dávce 4,75 g během 10 dní progredoval neurologický nález zprvu pozvolna, později náhle do obrazu spastic-

Obrázek 1, 2. Postradiační nekróza horní krční míchy – zobrazení T1 a T2



Obrázek 3, 4. Postradiační nekróza s odstupem 3 týdnů. Progrese edému míchy s lépe ohraničenou zónou nekrózy – zobrazení T1 a T2



ké kvadruparézy s dysfagií a dyspnoe. Následně došlo k regresi bulbárních obtíží v souvislosti s ústupem edému zasahujícího do prodloužené míchy. Pacient je hospitalizován na JIP naší kliniky od r. 1998 se syndromem transversální míšní léze v úrovni C3, schopen pohybu hlavou, polykat a přijímat potravu per os, intermitentně nutná podpůrná ventilace.

Kazuistika

Anamnéza: U naší dnes 50leté nemocné byla v roce 1980 provedena resekce meningeomu ve střední jámě báze vlevo. Histologicky meningoteliomatózní meningeom. Od roku 1983 léčena pro sekundární parciální epilepsii, kontrolní CT mozku v r. 1983 neprokázalo recidivu tumoru. V roce 1995 se na CT mozku objevil meningeom křídla klínové kosti vlevo a následně provedena resekce. Histologicky se jednalo opět o meningoteliomatózní meningeom. Pooperačně následovala radioterapie v celkové dávce 44 Gy, ve frakcích po 4 Gy 3x týdně. Kontrolní CT mozku po ozáření bez tumoru, pooperační defekt v levé mozkové hemisféře s širší levou postranní komorou. Šestnáct měsíců po ozáření se objevila progredující závrať, psychické zpomalení, poruchy paměti, pravostranné hemikranie, dysartrie, instabilita při chůzi.

Výsledky vyšetření: Na CT mozku popsán rozsáhlý expanzivní proces v pravé mozkové hemisféře přerůstající doleva, snad gliom či astrocytom. Edém pravé hemisféry. MR vyšetření mozku potvrdilo intraaxiální tumor temporálního laloku vpravo i s maligními rysy. Rozsáhlé pooperační/ postradiační změny temporálně vlevo (obrázek 5, 6).

Pacientka byla indikována k neurochirurgickému výkonu, byl odstraněn tuhý tumor pravého spánkového

laloku. Histologicky popsáno jako částky mozkové tkáně s ložisky gliózy s hyalinně ztlustělými stěnami zastížených cév, kolem nichž je místy kulatobuněčná celulizace zrnitého rezavého pigmentu. Změny svědčící pro gliom nezastíženy. Jde spíše o změny reaktivní než o gliom.

Po 2 měsících bylo provedeno kontrolní vyšetření MR mozku, kde vzhledem k poruše hematoencefalické bariéry nebylo možné vyloučit infiltrativně rostoucí tumor vpravo temporálně. Kontrolní MR mozku s odstupem 8 měsíců po operaci potvrdilo odeznívající edematózní změny postradiační nekrózy pravého temporálního laloku. Postradiační nekróza se rozvinula i temporálně vlevo. Z rozsahu změn lze uvažovat o relativně větší dávce záření na pravou temporální oblast (obrázek 7, 8).

Průběh: Přetrvává organický psychosyndrom s hypobulií, postupující psychickou deteriorací.

Diskuze

Časné postradiační komplikace se vyskytují v časovém odstupu do 90 dní po ukončení radiace. Jedná se o přechodnou reakci tkání klinicky se projevující nevýraznými neurologickými příznaky, výjimečně s těžkým ložiskovým neurologickým deficitem. Tyto komplikace mají tendenci k úpravě. CT i MR nálezy bývají normální i při vážném neurologickém postižení (1, 2).

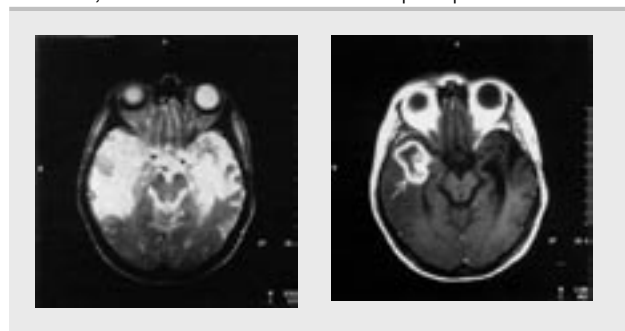
Postradiační myelopatie jako pozdní postradiační komplikace je ireverzibilní progresivní proces následující po příznačné latentní periodě po ozáření malignity v sousedství míchy.

Neurologické poruchy se objevují několik měsíců po proběhlém ozáření, prakticky nejdříve za 6 měsíců a obvykle mezi 12. až 15. měsícem. Nástup je zrádný, v případě poškození krční míchy obvykle s poruchami citlivosti charakteru parestezií a dysestezií všech končetin, Lhermitteův příznak. Oslabení jedné nebo obou dolních končetin obvykle následuje po ztrátě citlivosti. Nejsou pozoruhodně přítomny žádné bolesti na rozdíl od míšních metastáz. V některých případech dochází zdánlivě k přechodné krátké remisi poruchy citlivosti. Progrese je nepravidelná po dobu několika týdnů až měsíců s postižením kortikospinálních a spinotálamických drah. Zpočátku mohou být neurologické poruchy ve formě Brown-Séquardova syndromu, avšak postupně se rozvine syndrom transversální míšní léze se spastickou paraplegií, s hranicí citlivosti a s postižením sfinkterů. Histopatologicky se jedná o koagulační nekrozu (2, 3).

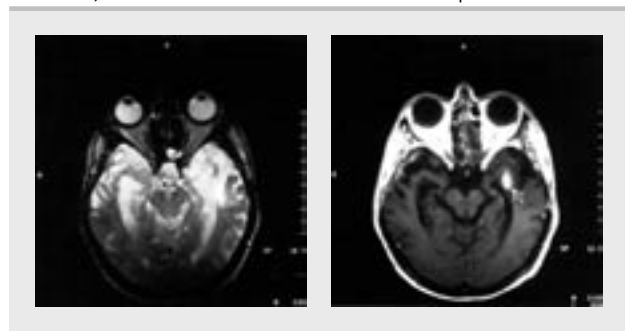
Postradiační nekróza mozku je ložisková léze mozkové tkáně s odpovídajícími ložiskovými neurologickými příznaky a příznaky nitrolební hypertenze. Nástup obtíží bývá po různě dlouhé latentní periodě s odstupem v průměru 22 měsíců od počátku radiace primárního tumoru či metastázy. Nekrotické změny mozku se nalézají téměř vždy v místě portu záření, mohou se objevit i v jiných oblastech mozku, výjimečně i víceložiskově (4).

Postradiační nekróza je na MR obrazech patrna někdy již měsíc po ozáření, ale většinou později – nejčastěji za 1–1,5 roku.

Obrázek 5, 6. Postradiační nekróza – MR mozku před operací



Obrázek 7, 8. Postradiační nekróza – MR mozku s odstupem 8 měsíců



Pozdní radiační léze by měla být zvažována diferencially diagnosticky u jakékoliv léze zesilující intenzitu signálu, která se objevila po ozáření mozkové tkáně. Je obtížné diferencovat dle MR nálezu známky recidivy tumoru, či pooperační změny ve tkáni event. rozvoj postradiační nekrózy. MR vyšetření detekuje poruchu hematoencefalické bariéry, která je těmto změnám společná (5).

K diferenciaci těchto tří rozdílných procesů lze použít vyšetření, která jsou založena na určení metabolické aktivity tkáně. V úvahu přichází vyšetření SPECT při použití ^{99m}Tc MIBI, kdy dochází k akumulaci látky v místě aktivního metabolismu tumorózní tkáně. Metabolickou aktivitu v oblasti tumoru ukazuje PET, v oblastech edému či nekrózy není metabolická aktivita zvýšena. Byly však publikovány i případy, kdy vysoká aktivita ložiska neodpovídala tumorózní tkáni. V našich podmínkách je možné použít též dvourozměrnou (2D) MR spektroskopii, která je signifikantně rozdílná pro tumor a pro kontrast enhancující radiační nekrózu. Oblasti s abnormálně vysokou hladinou cholinu svědčí pro tumor (6).

Vzhledem k nerovnoměrnému zastoupení tumorózních buněk ve tkáni ani provedení stereotaktické biopsie nevyloučí s jistotou recidivu tumoru.

V našem případě byla diagnóza postradiační nekrózy stanovena na základě opakovaného vyšetření MR mozku s odpovídajícími změnami v průběhu času a při výše popsaném histologickém nálezu. V době, kdy byla pacientka sledována na našem oddělení, byla tato diagnóza ještě zcela ojedinělá. Nebylo tedy před poslední operací indikováno vyšetření SPECT ani MR spektroskopie. PET vyšetření v této době nebylo v ČR k dispozici.

Literatura

1. Adams V. Principles of Neurology, 1989: 725–726.
2. Becker M, Schroth G, et al. Long term changes induced by high-dose irradiation of the head and neck region, imaging findings. Radiographics 1997; 17: 5–26.
3. Richard-Miceli C, Remy A, Delalande O, et al. Late cerebral radionecrosis of cystic aspect. Ann Med Interne 1997; 148: 91–94.
4. Sasaki M, Ichia Y, Kuwabara Y, et al. Hyperperfusion and hypermetabolism brain radiation necrosis with epileptic activity. J Nucl Med 1996; 37: 1174–1176.

Tolerance míšní a mozkové tkáně dospělého člověka vůči ozáření je omezená. Radiačnímu poškození se můžeme vyhnout, jestliže totální dávka nepřesahuje 50–60 Gy, denní frakce do 1,8 Gy 5× týdně. Pětiprocentní incidence radiační myelopatie leží pravděpodobně v rozsahu 57–61 Gy. Mezi rizikové faktory patří diabetes mellitus, hypertenze, frakční dávka nad 2 Gy. Tolerance míšní tkáně je snížena u nemocných s předcházející chemoterapií event. s nedostatečným odstupem po operaci (1).

Závěr

Během posledního desetiletí jsou stále častěji publikovány studie a kazuistiky zabývající se pozdními následky radiace. Neurologická literatura se tématem pozdních radiačních následků postihujících nervový systém zabývá pouze okrajově. Z tohoto důvodu jsme shromáždili určitý souhrn informací o pozdních neurologicky se projevujících komplikacích v návaznosti na radiaci. Správná diagnóza postradiační léze usnadní další terapeutickou rozvahu. Nález postradiačního poškození je terapeuticky nezvratný a pro pacienta bez perspektivy na kvalitní přežívání nádorového onemocnění. V běžné praxi se po radiaci v oblasti krku a hlavy předpokládá spíše recidiva zhoubného tumoru zasahujícího do krční míchy než postradiační myelopatie. Problematikou je nutno se zabývat i vzhledem ke stále častější radiační terapii mozkových primárních tumorů a metastáz. Té v poslední době přibývá nejenom vzhledem k pokroku včasné diagnostiky díky CT a MR vyšetřovacím metodám, ale i díky neustálému zdokonalování radioterapeutické techniky.

5. Steel GG. Introduction: The significance of radiobiology for radiotherapy. In: Steel GG (ed)., Basic Clinical Radiobiology, 1993: 2–3.
6. Wald LL, Nelson SJ, Day MR, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy. J Neurosurg 1997; 87: 525–534.