

Význam cytologie mozkomíšního moku v diagnostice nádorových onemocnění nervového systému

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.¹, MUDr. Jana Bednářová, Ph.D.², MUDr. Zdeňka Čermáková³

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice Brno

²Mikrobiologické oddělení Fakultní nemocnice Brno

³Biochemické oddělení Fakultní nemocnice Brno

Kvalitativní cytologie mozkomíšního moku je nezbytné vyšetření u všech pacientů se suspektním nebo prokázaným nádorovým onemocněním a u vzorků s pleocytózou a hyperproteinorachií k vyloučení nebo potvrzení přítomnosti nádorových buněk. Nádorová infiltrace prokázaná cytologií mozkomíšního moku si uchovává svůj význam i v éře zobrazovacích metod a může významně přispět k časně diagnóze a léčbě nádorové infiltrace jak u primárních, tak metastazujících nádorů nervového systému. Přes známou četnost jednotlivých typů nádorů jsme prokázali v našem souboru i záchyt raritních tumorů způsobujících leptomeningeální infiltraci: karcinom močových cest, papilom choriodeálního plexu a retinoblastom.

Klíčová slova: kvantitativní a kvalitativní cytologie mozkomíšního moku, primární a sekundární nádory nervového systému, celková bílkovina v likvoru.

The significance of cerebrospinal fluid cytology for diagnosing tumors of the nervous system

Qualitative cerebrospinal fluid cytology is an essential examination in all patients who have suspected or confirmed tumorous disease and in samples with pleocytosis and hyperproteinorachia to rule out or confirm the presence of cancer cells. Tumor infiltration proved by cerebrospinal fluid cytology remains important even in the era of imaging techniques and may significantly contribute to early diagnosis and treatment of tumor infiltration in both primary and metastatic tumors of the nervous system. Despite the well-known incidence rates of the individual tumor types, we detected rare tumors in our cohort that cause leptomeningeal infiltration: urinary tract carcinoma, choroid plexus papiloma, and retinoblastoma.

Key words: quantitative and qualitative cerebrospinal fluid cytology, primary and secondary NS tumors, total protein in CSF.

Neurol. pro praxi 2009; 10(5): 294–296

Seznam zkratek

NS – nervový systém

ALL – akutní lymfatická leukemie

AML – akutní myeloidní leukemie

Úvod

Cíle naší práce jsou stanovení základních likvorových parametrů (celková bílkovina, kvantitativní cytologie) a zhodnocení jejich prediktivní hodnoty pro přítomnost nádorových buněk v mozkomíšním moku, dále stanovení četnosti jednotlivých primárních a sekundárních nádorových onemocnění nervového systému (NS) s přítomností nádorových buněk v cytologii mozkomíšního moku.

Stanovení přítomnosti nádorových buněk v mozkomíšním moku si uchovává svůj význam i přes rychlý rozvoj zobrazovacích metod, jejichž schopnost stanovit diagnózu nádorového onemocnění nervového systému stále narůstá. Zejména v případech izolované meningeální infiltrace nádorovými buňkami je cytologie mozkomíšního moku často jedinou metodou potvrzující nádorový původ onemocnění současně umožňující pro-

vést i odpovídající onkologickou klasifikaci nálezu a příslušnou léčbu. Klasická morfologie zaměřená na diagnostiku nádorových buněk bývá doplněna metodami imunocytoologie a molekulární genetiky. Kromě průkazu nádorových buněk může cytologie mozkomíšního moku přispět i k diagnóze procesů doprovázejících nádorové onemocnění jako jsou hemoragické a zánětlivé komplikace (Kluge et al., 2007; Adam et al., 2000). Vzhledem k původu rozdělujeme cytologické nálezy s nádorovými buňkami na primární a metastazující nádory a dále nádorové metastazující buňky na metastázy solidních tumorů (predominantně karcinomu plic, prsu a melanomu) a metastázy hematologických onemocnění (leukémie a lymfomy). Schopnost nádorových buněk separovat se a migrovat do mozkomíšního moku závisí především na stupni malignity, lokálních podmínkách a případné přítomnosti limitujících faktorů v transportních cestách. Hematologické malignity, které představují nejčastější metastazující nádorové postižení NS, vykazují některé odlišnosti od primárních a solidních metastazujících nádorů. Akutní leukemie, zvl.

lymfoblastického typu postihují NS nejčastěji, a to v období vlastní diagnózy onemocnění i v období relapsu. Leukemie nejčastěji difúzně infiltrují meningeální a způsobují tak rozsáhlejší postižení NS. Hodgkinské lymfomy zřídka metastazují do centrálního nervového systému a neurologické komplikace působí nejčastěji sekundárně kompresí nervových struktur extradurálně nebo nepřímým efektem (Recht, Mrugala, 2003).

Vzhledem k relativně malému počtu pozitivních záchytů nádorových infiltrací CNS v cytologii likvoru (cca 1–3 %) z celkového počtu vyšetření (MacKenzie, 1996), kromě stanovení četnosti pozitivních nálezů jednotlivých nádorových onemocnění, jsme v našem souboru zhodnotili i význam prediktivní hodnoty základních likvorových parametrů, tj. celkové bílkoviny a kvantitativní cytologie pro eventuální přítomnost nádorových buněk ve zkoumaném vzorku.

Metodika

Byly zhodnoceny nálezy kvalitativní cytologie, zpracované v likvorologické laboratoři

Biochemického oddělení Fakultní nemocnice Brno – Bohunice v období 2007–2008. V tomto období bylo zpracováno 3 557 cytologických vzorků. Vzorky s přítomností maligních buněk byly vyhodnoceny nezávisle 2 pracovníky atestovanými v cytologii mozkomíšního moku a poté byly považovány za nálezy s definitivně prokázanou nádorovou infiltrací.

Cytologické preparáty byly zhotoveny cyto-centrifugační metodou za použití cytocentrifugy – Shandon 2. Dvěsta ul likvoru bylo centrifugováno při hodnotě 800rpm dobu 10 minut. Následně byl cytologický preparát barven standardním barvením metodou Diff – Quick. Diferenciální cy-tologický obraz byl vyhodnocen ve světelném mikroskopu fy Olympus s objektivem 40x.

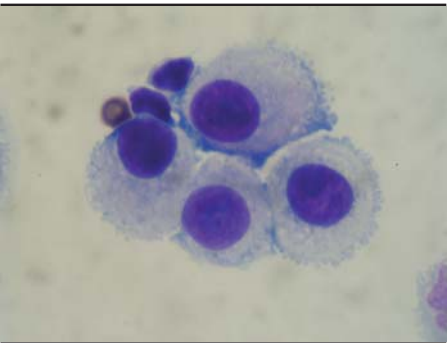
Základní likvorové parametry, tj. kvantitativní cytologie a celková bílkovina v mozkomíšním moku byly stanoveny za použití Fuchsovy-Rosenthalovy komůrky o objemu 3,2mm³ s normou méně než 4 buněčné elementy/1 ul a celková bílkovina v li-kvoru byla stanovena turbidimetricky na analyzá-toru Modular Analytics v metodice firmy Roche. Normální rozmezí koncentrace celkové bílkoviny v mozkomíšním moku je 0,15–0,45 g/l. Glykorachie, koncentrace chloridů a specifických proteinů ne-byla vzhledem k malému významu v cytologii nádorů nervového systému hodnocena.

Klinické údaje uvedených pacientů byly revi-dovány za účelem ověření diagnózy nádorového onemocnění a eventuální korelace cytologické-ho nálezu v mozkomíšním moku s bioptickým či autoptickým nálezem.

Výsledky

Typy maligního onemocnění: z uvedených ma-ligních onemocnění (n-25), v 9 případech (n-9) byly nalezeny nádorové buňky exfoliované z primárních nádorů NS, z nichž byl nejčastěji zachycen medu-loblastom (n-3), astrocytom (n-3), pinealoblastom (n-1), retinoblastom (n-1) (obrázek 3) a ojedinělý zá-chyt nádorových buněk papilomu chorioideálního plexu (n-1) (obrázek 2). Metastázy solidních tumorů v cytologii mozkomíšního moku byly zachyceny

Obrázek 1. Nádorové buňky karcinomu močových cest v mozkomíšním moku



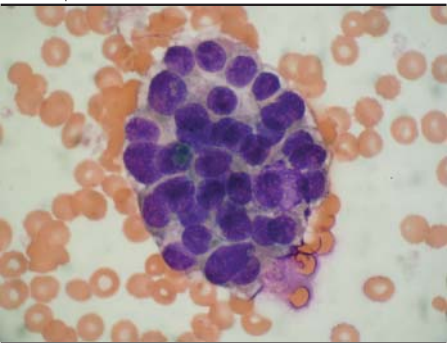
Tabulka 1. Typ a četnost nádorového onemocnění

Primární nádory NS	Počet v %
Meduloblastom	3
Pinealoblastom	1
Retinoblastom	1
Astrocytom	3
Papilom chorioideálního plexu	1
Metastatické nádory NS – solidní tumory	
Karcinom prsu	2
Karcinom pánvičky ledvinné	1
Nádory hematologického původu	
Akutní myeloidní leukemie (AML)	2
Chronická myeloidní leukemie (CML)	3
Akutní lymfatická leukemie (ALL)	2
Lymfom	5
Mnohočetný myelom	1

ve 3 případech (n-3), z toho ve 2 případech (n-2) se jednalo o metastatický rozsev buněk karcinomu prsu, v 1 případě (n-1) se jednalo o raritní metastázu karcinomu uroepiteliálního původu. Z celkového počtu nádorů hematologického původu (n-13) byla nádorová meningeální infiltrace nejčastěji přítomna u chronické myeloidní leukemie (n-3), dále u akutní lymfatické leukemie (n-2) a akutní myeloidní leukemie (n-2). Diseminace lymfomu do NS byla zachycena v 5 případech (n-5) a mno-hočetný myelom v 1 případě (n-1) (tabulka 1).

U všech 25 pacientů (n-25) byla provedena kvantitativní cytologie s nálezem počtu buněk v rozmezí od 2,7 buněčných elementů/1 ul do 860 buněčných elementů na/1 ul. s průměr-nou hodnotou 123 buněčných elementů/1 ul. Pouze u 2 pacientů se jednalo o normální počet buněčných elementů v mozkomíšním moku, u všech ostatních byla přítomna pleocytóza. Celková bílkovina v mozkomíšním moku stano-vena v rozmezí od 0,24 g/l do 5,53 g/l. s průměr-nou hodnotou hyperproteinorachie 1,24 g/l. Pouze u 2 pacientů (n-2) byla koncentrace cel-kové bílkoviny v rámci normálního referenční-ho rozpětí, tito pacienti měli avšak přítomnou pleocytózu v mozkomíšním moku.

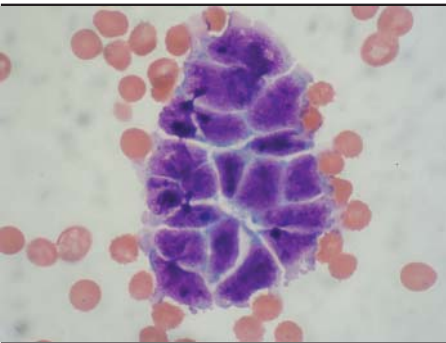
Obrázek 2. Nádorové buňky papilomu chorioide-álního plexu v mozkomíšním moku



Diskuze

U 25 pacientů v našem souboru s prokáza-nou nádorovou infiltrací mening a s předchozím klinickým podezřením nebo průkazem nádorové-ho onemocnění jsme našli pleocytózu a/nebo hyperproteinorachii v základním profilu vyšetření mozkomíšního moku. Na základě uvedeného považujeme pozitivitu uvedených parametrů (nejčastěji obou n-23) za významný screeningový parametr při podezření na nádorovou infiltraci, neboť každý z pacientů měl pozitivní alespoň jeden z uvedených parametrů. Tento nález je v souladu s výsledky (Haywarda et al., 1987), který v souboru 52 pacientů s meningopatií v důsledku maligní infiltrace našel pozitivní buď pleocytózu, hyperproteinorachii nebo zvýšený tlak v likvor-o-vých prostorech u všech pacientů. Kvalitativní cy-tologie likvoru je nezbytným vyšetřením ve všech případech suspektní nádorové infiltrace na pod-kladě klinických údajů, alternativně je třeba ji pro-vádět ve všech případech nálezu pleocytózy a/ nebo hyperproteinorachie v základním profilu vyšetření. Pokud jsou však oba parametry (celková bílkovina a kvantitativní cytologie) v normálním rozmezí, pak je přítomnost nálezu maligních bu-něk velmi nepravděpodobná, nikoliv však zcela

Obrázek 3. Nádorové buňky retinoblastomu v mozkomíšním moku



vyloučena. Tento nález je v souladu s pozorováním v obdobném souboru s revizí 100 pacientů (MacKenzie, 1996).

Ohledně frekvence výskytu jednotlivých typů nádorů infiltrujících NS a meningy byly v našem souboru nejčastěji zastoupeny malignity hematologického původu (n=13). Akutní formy těchto onemocnění jako akutní lymfatická leukemie (ALL) a akutní myeloidní leukemie (AML) byly přítomny ve 4 případech, lymfomy v 5 případech, ve 3 případech chronická myeloidní leukemie a v 1 případě mnohočetný myelom. Již historicky prokázaná nejvyšší afinita akutních leukemií k infiltraci mening měla udávanou prevalenci 70% (Thomas, 1965), s nezbytným následným zavedením profylaktických léčebných režimů (Bleyer, 1988). Infiltrace leptomening akutní myeloidní leukemií bývá méně častá ve srovnání s ALL, i když v našem souboru byly obě jednotky zastoupeny rovnoměrně. S menší prevalencí existuje riziko infiltrace mening lymfomy (asi 25%), zejména u non-Hodgkinského lymfomu v průběhu onemocnění (Posner, 1995; Recht, 2003). Metastatická ložiska jsou lokalizována v meningách nehomogenně, obvykle nejvýrazněji na bázi mozkové a v míšní oblasti. Klinické symptomy zahrnovaly nejčastěji bolest hlavy, neuropsychiatrické symptomy, léze hlavových nervů a spinální symptomatologii.

Pacienti s prokázanou infiltrací v důsledku metastazujících solidních tumorů byli v našem souboru pouze 3. Dvě pacientky měly metastázy mamárního karcinomu a jeden pacient měl raritní nález metastáz karcinomu pánevníky ledvin. Současné epidemiologické studie udávají u 3–8% pacientů se solidními tumory leptomeningeální metastázy v průběhu onemocnění (Jayson et al., 1978; Lee et al., 2004; Smith et al., 1985). Zejména pacienti s mamárním karcinomem, malobuněčným plicním karcinomem a melanomem mají nejvyšší riziko leptomeningeální infiltrace. Tyto údaje jsou v souladu i s našimi nálezy, nicméně

metastazující karcinom vývodných močových cest v uvedených sestavách zmiňován není a představuje raritní nález. Padesát dva procent pacientů s meningeální infiltrací mívá současně mozkové metastázy (Jayson et al., 1978). Nižší prevalenci solidních metastazujících tumorů v našem souboru vysvětlujeme nerovnoměrnou distribucí vzorků z onkologických pracovišť, z nichž většinu tvoří vzorky od onkohematologicky nemocných.

Leptomeningeální infiltrace primárními nádory nervového systému je výjimečná, nicméně klinicky relevantní u pacientů s meduloblastomem, primárním mozkovým lymfomem a tumory zárodečného původu. Tři pacienti v našem souboru s meduloblastomem a leptomeningeální infiltrací jsou v souladu s literárně udávanou prevalencí a současně význam takového stanovení spočívá v možnosti časné diagnózy a vhodné terapie ovlivňující prognózu (Zeltzer et al., 1999; Fouladi et al., 1999). Primární mozkový lymfom v našem souboru zachycen nebyl, avšak gliomy se vyskytly ve 3 případech, v jednotlivých případech se jednalo o ojedinělý záchyt buněk papilomu chorioidálního plexu dále o pinealoblastom a retinoblastom. Méně než 10% primárních nádorů CNS – zejména gliomy, ependymom metastazují likvorovými cestami a způsobují neurologické příznaky tak, jak tomu bylo i v našem případě (DeAngelis, 1999).

Závěr

Kvalitativní cytologie mozkomíšního moku přispívá i v současnosti významně k časné diagnóze a léčbě nádorové infiltrace nervového systému. V našem souboru jsme prokázali záchyt raritních tumorů z hlediska leptomeningeální infiltrace: karcinomu močových cest, papilomu choriodeálního plexu a retinoblastomu.

Literatura

1. Adam P, Taborsky L, Prucha M, Sobek O, Kratochvil J, Zeman D. Cerebrospinal Fluid Cytology. A Monograph, Medica News Publisher, Prague 2000.

2. Kluge H. Atlas of CSF Cytology, GeorgThieme Verlag, 2007.
3. Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasia Neurol Clin N Am 2003; 21: 87–105.
4. MacKenzie JM. Malignant meningitis: a rational approach to cerebrospinal fluid cytology J Clin Pathol 1996; 49: 497–499.
5. Hayward RA, Shapiro MF, Oye RK. Laboratory testing on cerebrospinal fluid. A reappraisal Lancet 1987; i: 1–4.
6. Thomas LB. Pathology of leukemia in the brain and meninges: postmortem studies of patients with acute leukemias and of mice given inoculations of L1210 leukemia. Cancer Res 1965; 25: 1555–1571.
7. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. Pediatr Clin North Am 1988; 35: 789–814.
8. Posner JB. Neurologic Complications of Cancer, Davis FA Company, Philadelphia 1995.
9. Jayson GC, Howell A, Hartus M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer – an aggressive disease variant. Cancer 1978; 74: 3135–3141.
10. Lee JL, Kang YK, Kim TW, Chang HM, Lee GW, Ryu MH, Kim E, Oh SJ, Lee JH, Kim SB, Kim SW, Suh C, Lee JS, Kim WK, Kim SH. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. J Neurol-Oncol 2004; 66: 167–174.
11. Smith DB, Howell A, Harris M, Bramwell VHC, Sellwood RA. Carcinomatous meningitis associated with infiltrating lobular carcinoma of the breast Eur J Surg Oncol 1985; 11: 33–36.
12. Zeltzer PM, Boyett JM, Inlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Hao Li, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbins JA, Shurin SB, Packer RJ. Metastasis stage, adjuvant treatment and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children. J Clin Oncol 1999; 17: 832–845.
13. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, Walter AW, Thompson SJ, Merchant TE, Jenkins JJ, Langston JW, Liu A, Kun LE, Heide-man RL. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol 1999; 17: 3234–3237.
14. DeAngelis LM. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis J Neurol Oncol 1999; 38: 245–252.

doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

Neurologická klinika
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
pstourac@fnbrno.cz

