

# Meinvörp í heilahimnum

## Sjúkratilfelli

Magnús Haraldsson<sup>1)</sup>, Elías Ólafsson<sup>2)</sup>

Haraldsson M, Ólafsson E

### Meningeal carcinomatosis. A case report

Læknablaðið 1998; 84: 736-40

We describe a 69 year old man presenting with acute confusional state as the first symptom of meningeal carcinomatosis complicating adenocarcinoma of the lung. For three weeks preceding the admission the patient was intermittently and increasingly confused and short term memory was clearly impaired but normal in-between. The patient stopped working one week prior to admission because of the mental changes. He also had two months history of increasing neck pain. He was otherwise well except for history of mild hypertension. General physical examination and neurological examination were essentially unremarkable except for somewhat distant affect and he was fully oriented and without aphasia. The patient was somewhat uncooperative and left the emergency room against medical advice after a spinal tap had been done. The cerebrospinal fluid was markedly abnormal showing slight increase in mononucleated white cells (22/MI), markedly elevated protein (3.4 g/l (0.2-0.4)) and decreased glucose concentration (0.8 mmol/l (2.5-4.0)). The patient was immediately readmitted to the hospital and the differential diagnosis of fungal, tuberculous or neoplastic meningitis was considered based on the cerebrospinal fluid (CSF) findings. Chest X-ray demonstrated a lesion in the right upper lobe and repeated CSF examination showed neoplastic cells forming gland like structures. Lung biopsy demonstrated adenocarcinoma. The clinical condition of the patient worsened rapidly and he died five days after admission.

Frá <sup>1)</sup>lyflækningadeild og <sup>2)</sup>taugalækningadeild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Elías Ólafsson, taugalækningadeild Landspítalans. Sími: 560 1660. Bréfsími: 560 1665.

**Lykilorð:** bráðaruglsástand, heila- og mænuvökvi, krabbameinismengisbólga, langvinn mengisbólga, lungnakrabbamein.

We describe an unusual cause of rapidly progressive mental status change. The CSF formula described is important to recognize because it is typical for chronic meningeal affection, seen in fungal, neoplastic and tuberculous meningitis.

**Key words:** acute confusional state, cerebrospinal fluid, meningeal carcinomatosis, chronic meningitis, lung cancer.

### Ágrip

Lýst er 69 ára gömlum karlmanni með nokkurra vikna sögu um verki í hnakka og vaxandi ruglástand. Við skoðun var sjúklingur nokkuð fjarrænn með minnistruflanir en annars vel áttaður. Í mænuvökva sjúklingsins fundust 22 hvít blóðkorn, prótínmagn var verulega hækkað og glúkósi lækkaður. Á lungnamynd sást íferð í efri hluta hægra lunga. Við endurtekna mænuvökvarannsókn fundust illkynja kirtilmýndandi frumur. Við berkjuspeglun sást æxli í hægra lunga og vefjarannsókn sýndi að um var að ræða kirtilkrabbamein (adenocarcinoma). Ástand sjúklingsins versnaði hratt og hann lést fimm dögum eftir innlögn.

### Sjúkrasaga

Sextíu og níu ára gamall karlmaður var lagður inn á lyflækningadeild Landspítalans vegna vaxandi verkja í hnakka, slappleika og vaxandi minnistruflana.

Tveimur mánuðum fyrir innlögn fór sjúklingur að finna fyrir óþægindum í hnakka sem leiddu niður eftir baki ásamt vaxandi þreytu og ósjálfráðum kippum í útlimum. Þremur vikum fyrir innlögn leitaði hann til læknis vegna verkja í hnakka. Hann var þá vel áttaður, skoðun var eðlileg og röntgenmynd af hálsliðum sýndi verulegar slitbreytingar. Rúmri viku fyrir innlögn sendi heimilislæknir sjúkling á bráðavakt sjúkrahúss vegna slæmra verkja í hnakka. Ekki fannst neitt athugavert við skoðun og

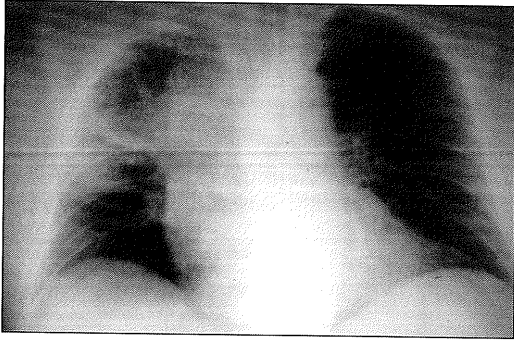


Fig. 1. Bedside radiograph of the chest, revealing an infiltration in the superior lobe of the right lung.

sjúklingur útskrifaði sig sjálfur áður en rannsóknunum lauk.

Sjúklingur var fullvinnufær þar til tæpri viku fyrir innlögn að hann varð óvinnufær vegna verkja og slappleika. Síðustu dagana fyrir innlögn ágerðust verkir í hnakka og einkenni vitrænnar skerðingar urðu sífellt meira áberandi. Tal var stundum samhengislaust og hann virtist detta út af og til og svaraði þá ekki þótt á hann væri yrt. Skerðing á skammtímaminni varð sífellt meira áberandi. Tekin var tölvusneiðmynd af höfði tveimur dögum fyrir innlögn og sýndi hún fremur víð heilahólf en ekkert annað óeðlilegt. Sjúklingur hafði verið hraustur um ævina og við innlögn tók hann 25 mg af atenólóli á dag vegna hækkaðs blóðþrýstings, en engin önnur lyf. Hann hafði reykt um 50 pakkár.

Kvöldið fyrir innlögn kom sjúklingur á bráðamóttöku vegna áðurnefndra einkenna og var hann þá utan við sig og svaraði spurningum seint og fálega. Honum var stirt um mál en ekki fundust merki um málstol (aphasia) eða þvöglumælg (dysarthria). Hann var áttaður á stað og stund en skammtímaminni var greinilega töluvert skert. Sjúklingur var hitalaus (36,9° C), blóðþrýstingur 160/70 mmHg og puls var 70 slög á mínútu og reglulegur. Hjarta- og lungnahlustun var eðlileg. Augnbotnar voru eðlilegir og augnhreyfingar eðlilegar. Engin ljósfælni var merkjanleg. Sjúklingur var aumur við hreyfingar á hálsi en ekki hnakkastífur. Vöðvakraftar, sinaviðbrögð, snerti-, stöðu- og titringsskyn var eðlilegt. Babinskis svörun var ekki til staðar. Helstu blóð- og þvagrannsóknir voru eðlilegar.

Gerð var mænustunga en sjúklingurinn útskrifaði sig sjálfur áður en niðurstöður lágu fyrir. Í mænustungu fundust 22 hvít blóðkorn/ml (98% einkirningar) og 17 rauð blóð-

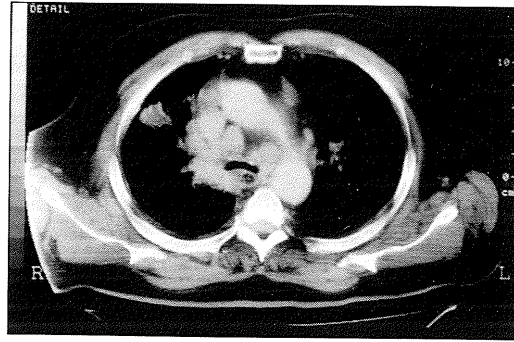


Fig. 2. Axial image from a CT scan of the thorax, demonstrating a 2 cm enhancing mass in the superior lobe of the right lung. Mediastinal lymph node enlargement can also be seen.

korn/ml. Próttín voru mikið hækkuð eða 3,4 g/l (0,2-0,4) og glúkósi var verulega lækkaður eða 0,8 mmól/l (2,5-4,0). Mænustunguþrýstingur mældist 80 mm sem er innan eðlilegra marka. Þegar þetta varð ljóst var haft samband við aðstandendur og var sjúklingur þegar lagður inn til ítarlegri rannsóknar. Var hann þá orðinn mun slappari og mjög ruglaður. Hnakkastífleiki fannst þá greinilega. Innlagnardag var tekin röntgenmynd af brjóstakassa sem sýndi greinilega íferð í efri hluta hægri lungu (mynd 1).

Þegar hér var komið sögu þóttu eftirtaldir mismunagreiningar líklegastar: 1) meinvörp í heilahimnum (meningeal carcinomatosis), 2) langvinn heilahimnubólga af völdum berkla eða sveppa (til dæmis *Cryptococcus neoformans*) eða 3) heilabólga af völdum veira og þá einna helst herpes simplex. Meðferð var hafin með berklalyfjum (ísóníazíð, rifampín og etambútól) og acíklóvír. Næsta dag hafði sjúklingi versnað verulega og var hann mjög illa áttaður og gat lítið tjáð sig. Máttleysi fór hratt vaxandi og átti sjúklingur erfitt með gang. Tölvusneiðmynd af brjóstakassa sýndi um 2 cm æxlisgrunsamlega fyrirferð efst í hægri lungu og eitlastækkanir í miðmæti (mynd 2). Sýklalyfjameðferð var þá hætt. Á þriðja degi innlagnar var gerð berkjuspeglun og sást þá fyrirferð í efri lappa hægri lungu og æxlisgrunsamlegar slímhúðarbreytingar. Vefjarannsókn staðfesti að um kirtilkrabbamein (adenocarcinoma) var að ræða. Við frumurannsókn á mænustungu sem tekinn var við innlögn fundust engar æxlisgrunsamlegar frumur. Mænustunga var endurtekin á þriðja degi innlagnar, þar sem teknir voru um 20 ml af mænustungu, og sást þá mikið af eitilfrumum og einnig mjög margar illkynja kirtilmyndandi frumur (mynd 3). Astand sjúk-

lings fór hratt versnandi næstu tvo daga. Hann missti fljótlega meðvitund og andaðist fimm dögum eftir innlögn.

### Umræða

Við innlögn hafði sjúklingur sögu um mörg af þeim einkennum sem sjást í bráðu rugl-ástandi (acute confusional state) svo sem skerta athygli, minnistruflanir, talörðugleika og breytilegt meðvitundarástand (1). Fjöldi heilasjúkdóma getur valdið þessum einkennum svo sem æxli, sýkingar og æðasjúkdómar og einnig þarf að hafa í huga efnaskipta- og innkirtlasjúkdóma, eitránir og lyfjafráhrarf (1). Við líkamsskoðun fannst greinilegur hnakkastirðleiki sem ekki hafði verið til staðar stuttu áður, en verkir í hnakka höfðu verið taldir stafa af slitbreytingum í hálsliðum. Mænuvökvarannsókn leiddi í ljós hækkuð á prótínum, lækkuð á glúkósa og tiltölulega væga aukningu á frumum. Þessi mænuvökvamynd sést einkum við langvinna heilahimnubólgu af ýmsum orsökum eins og vegna sýkinga, svo sem berkla, ýmissa sveppasýkinga (til dæmis cryptococcosis, histoplasmosis, candidiasis) og sýfilis. Aðrar orsakir geta verið sarklíki (sarcoidosis) í miðtaugakerfi og meinvörp í heilahimnum (2,3). Við meinvörp í heilahimnum er dæmigert að í mænuvökva finnist á bilinu 10-100 hvít blóðkorn í míkrólítra og eru einkirndar frumur þá jafnan í meirihluta. Magn glúkósa er gjarnan lækkað og prótín eru hækkuð. Einkenni langvinnrar heilahimnubólgu eru mjög margbreytileg en þau algengustu eru höfuðverkur, slappleiki, rugl, ógleði, uppköst og hnakkastirðleiki. Hiti sést oftast við sýkingar en er sjaldan til staðar við meinvörp í heilahimnum (2). Aðrir sjúkdómar sem valdið geta svipuðum klínískum einkennum eru til dæmis heila- og heilahimnubólga af völdum veira, ígerðir í heila, æðabólgu (vasculitis) og meinvörp eða æxli í miðtaugakerfi (3). Grunur um meinvörp í heilahimnum jókst verulega þegar grunur vaknaði um lungnkrabbamein og því var mænustunga endurtekin og mikið magn mænuvökva eða 20 ml teknir til rannsóknar. Þá sáust í einfaldri Papanicolaou litun fjöldi illkynja kirtilmyndandi frumna (mynd 3). Dreifing æxlisfrumna frá föstum illkynja æxlum til mænuvökva var löngum talin vera fremur sjaldgæf (4-7). Nokkrar rannsóknir benda til þess að tíðni meinvarpa í heilahimnum fari vaxandi en líklega tengist það að verulegu leyti lengri lifun krabbameinssjúklinga (8). Þessi dreifing æxlis-

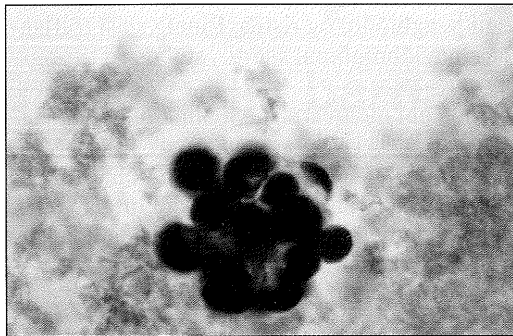


Fig. 3. Markedly degenerated hyperchromatic malignant cells forming a small gland in cerebrospinal fluid. Note the signet ring cell configuration with flattening of the nucleus at the periphery within one of the cells. Amorphous debris is seen in the background (Papanicolaou x 400).

frumna virðist vera algengust hjá sjúklingum með kirtilkrabbamein einkum í brjóstum og lungum (6,7). Tíðni meinvarpa í heilahimnum hjá konum með brjóstkrabbamein er á bilinu 1-5% (9). Einnig sjást meinvörp í heilahimnum alloft í tengslum við smáfrumkrabbamein í lungum, magakrabbamein og sortuæxli í húð. Meinvörp til heilahimna eru einnig vel þekkt í ýmsum illkynja blóðsjúkdómum (6,7). Ekki er vitað með hvaða hætti æxlisfrumur komast inn í mænuvökvann. Ýmsar tilgátur hafa verið settar fram, svo sem að frumurnar brjóti sér leið í gegnum æðaveggi í *plexus choroideus*, þær fari í gegnum vegg litilla bláæða í heilahimnum eða komist undir heilahimnur við mænutaugarætur (7,10). Höfuðverkur er algengasta einkennið hjá sjúklingum með meinvörp í heilahimnum og er hann fyrsta-einkennið hjá um þriðjungu sjúklinga (5,8). Höfuðverkurinn er oft mjög sár og sjaldan bundinn við eitt ákveðið svæði höfuðsins. Einkenni vitrænnar skerðingar eru algeng og í rannsókn á 50 sjúklingum fundust einkenni um minnistruflanir, rugl og tímabundið meðvitundarleysi hjá yfir 80% sjúklinga (5). Þessi vitrænu einkenni geta verið breytileg og versnað og batnað til skiptis (2). Önnur algeng einkenni eru almennur slappleiki, óstöðugleiki, hnakkastirðleiki og skert meðvitund. Stundum sjást krampar bæði staðbundnir og dreifðir. Flestir sjúklinganna fá einkenni um truflun á starfsemi heilatauga eins og heyrnartap, suð fyrir eyrum, svima, sjóntap, tvísýni, andlitslömum og kyngingar- og taltruflanir. Oft koma fram einkenni um skemmdir á mænutaugarótum, svo sem verkir, máttleysi og dofi í útlimum, verkir í baki og truflanir á starf-

semi þvagblöðru og ristils. Einnig sjást truflanir á sinaviðbrögðum, snerti-, stöðu- og titrings-skyni (5-8).

Einkenni meinvarpa í heilahimnum geta verið fyrstu merki illkynja sjúkdóms, eins og hjá sjúklingi þeim sem hér er lýst, en tíðnitölur eru misvísandi. Í rannsókn á 50 sjúklingum með meinvörp í heilahimnum hafði krabbamein áður greinst í öllum nema fjórum (5), en í annarri rannsókn var niðurstaðan allt önnur, þar komu miðtaugakerfiseinkenni fram hjá 75% af 121 sjúklingi áður en upprunaæxli fannst (11). Það er mjög mismunandi hve langur tími líður frá greiningu krabbameins þar til einkenni meinvarpa í heilahimnum koma fram. Stundum líða aðeins nokkrir dagar en lýst hefur verið nokkrum tilfellum þar sem líðu meira en 10 ár frá greiningu brjóstakrabbameins þar til einkenni þessara meinvarpa komu fram (5,10). Afturskyggjar rannsóknir á hópum sjúklinga sýna að mænuvökvi er aldrei algerlega eðlilegur (5,6). Hækkaður mænuvökvaþrýstingur (>180 mm), lækkaður glúkósi (< 2,0 mmól/l) og hækkuð prótín (> 0,5 g/l) í mænuvökva hefur sést í yfir 70% sjúklinga (5). Í langflestum tilfellum sjást hvít blóðkorn í mænuvökva. Nokkrum tilfellum meinvarpa í heilahimnum hefur þó verið lýst þar sem engin hvít blóðkorn fundust (5). Yfirleitt eru einkirndar frumur í meirihluta en hlutfall kleyfkirndra hvítfrumna getur þó verið hátt og í sumum tilfellum yfir 90% (6). Oft er nauðsynlegt að gera nokkrar mænuástungur og taka verulegt magn af mænuvökva til þess að greina krabbameinsfrumur (6), eins og raunin var hjá sjúklingnum sem hér er lýst. Horfur sjúklinga með meinvörp í heilahimnum eru afar slæmar og án meðferðar lifa þeir að meðaltali aðeins í fjórar til sex vikur (5,6). Markmið meðferðar er bæði að draga úr truflunum á starfsemi miðtaugakerfis og lengja líf sjúklinga. Bæði er beitt krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð. Lyf eru ýmist gefin í æð eða þeim dælt beint í mænuvökva. Þrátt fyrir meðferð eru horfur slæmar og deyja flestir sjúk-

lingar innan sex mánaða frá greiningu meinvarpa í heilahimnum (12). Meðferðin dregur þó oft verulega úr miðtaugakerfiseinkennum svo sem höfuðverkjum, lömunum, krömpum og vitrænni skerðingu. Sumum sjúklingum hrakar þó mjög hratt og þeir deyja innan örfárra daga frá innlögn (12) eins og sá sem hér er lýst.

Við lýsum hér sjaldgæfri sjúkdómsmynd sem erfitt er að greina á byrjunarstigum. Mænuvökvaniðurstöður eru dæmigerðar fyrir langvarandi bólgu í heilahimnum og eru lykkillinn að réttri greiningu.

### Þakkir

Einari Guðlaugssyni frumumeinafræðingi eru færðar sérstakar þakkir.

### HEIMILDIR

1. Sabin TD. Coma and the acute confusional state in the emergency room. *Med Clin N Am* 1981; 65: 15-32.
2. Ellner JJ, Bennett JE. Chronic meningitis. *Medicine* 1974; 55: 341-69.
3. Wilhelm C, Ellner JJ. Chronic meningitis. *Neurol Clin* 1986; 4: 115-41.
4. Gasecki AP, Bashir RM, Foley J. Leptomeningeal carcinomatosis: a report of 3 cases and review of the literature. *Eur Neurol* 1992; 32: 74-8.
5. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 1974; 30: 122-37.
6. Little JR, Dale AJD, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis: clinical manifestations. *Arch Neurol* 1974; 30: 138-43.
7. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1981; 49: 759-72.
8. Zachariah B, Zachariah SB, Varghese R, Balducci L. Carcinomatous meningitis: clinical manifestations and management. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1995; 33: 7-12.
9. Moots PL, Harrison MB, Vandenberg SR. Prolonged survival in carcinomatous meningitis associated with breast cancer. *Southern Med J* 1995; 88: 357-62.
10. Iaconetta G, Lamaida E, Rossi A, Signorelli F, Manto A, Giamundo A. Leptomeningeal carcinomatosis. *Acta Neurol* 1994; 16: 214-20.
11. Vital C, Bruno-Martin F, Henry P, Bergonian M, Leger H. La carcinoma méningée. *Bordeaux Med* 1970; 3: 2927-8.
12. Jayson GC, Howell A, Harris M, Morgenstern G, Chang J, Ryder WD. Carcinomatous meningitis in patients with breast cancer: an aggressive disease variant. *Cancer* 1994; 74: 3135-41.