

Menenjit İle Karışan Leptomeningeal Metastaz Olgusu

Case Report: Leptomeningeal Metastases Mistaken Meningitis

Gonca Fidan¹, Zehra Karacaer¹, Gülden Yılmaz¹, Cumhuri Artuk¹

¹ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik. A.D.

Bu olgu sunumunda bir aydır devam edip son iki haftadır şiddeti artan baş ağrısı, bulantı, kusma, ışığa intolerans şikayetleri olan 52 yaşında bir kadın hasta sunulmaktadır. Bir yıl önce meme kanseri tanısı alan hastanın kemoterapi ve radyoterapi tedavisi 6 ay önce tamamlanmıştır. Klinik, lomber ponksiyon ve ilk magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile meningoensefalit düşünülerek empirik antibiyoterapi başlanmıştır. Antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığı için beyin omurilik sıvısında (BOS) sitolojik inceleme yapılmış ve tekrarlanan MRG'de serebellumda lineer tarzda leptomeningeal tutulum görülmüştür. Klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme sonucu ile meme kanserine bağlı leptomeningeal metastaz (LM) tanısı konulmuştur. Üç hafta yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen hasta kaybedilmiştir. Çok farklı klinik tablolar oluşturabildiğinden dolayı tanıda gecikmeler yaşanmaktadır. Bu vaka LM'in, meningoensefalit ile karışabileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Anahtar Sözcükler: **Bakteriyel menenjit, Leptomeningeal metastaz, Ateş**

In this case report 52 years old woman having severe headache for two weeks, nausea, vomiting and intolerance to light has been reported. A year ago she was diagnosed as breast cancer; chemotherapy and radiotherapy treatment has finished 6 months ago. With findings of lomber puncture and magnetic resonance imaging (MRI), meningoencephalopathies has considered and ampicillin antibiotic treatment has begun. In spite of appropriate antibiotics our case consciousness state has not changed so cytologic analyses of cerebrospinal fluid (CSF) and second MRI has been performed and reported as linear leptomeningeal infiltration at cerebellum. With clinical symptoms and MRI findings our case was diagnosed as leptomeningeal metastases (LM). Three weeks later the patient died at intensive care unit (ICU). Diagnosis of LM is difficult because it can be presented in different clinical situations. So some patients can be diagnosed lately. This case is important in the cause of showing LM can be misdiagnosed as meningoencephalopathies.

Key Words: **Bacterial meningitis, Leptomeningeal metastases, Fever**

Leptomeningeal karsinomatozis; vücudun herhangi bir yerindeki kanserin leptomeningeal metastazı sonucu, neoplastik hücrelerin subaraknoid aralığa ulaşması ve orada proliferasyon olması ile oluşur. Leptomeningeal araknoidomater ile piamater ve aralarında dolaşan beyin omurilik sıvısından (BOS) oluşur. Tümör hücreleri direkt yayılım veya hematogen şekilde BOS'a girebilir ve BOS akımı ile SSS dışına yayılarak leptomeningeal metastazı kağıt gibi ince bir şekilde infiltre edebilir. Eğer solid tümörlerden kaynaklanan bir tutulum ise leptomeningeal metastaz (LM); solid tümör dışından kaynaklanıyorsa lenfomatöz menenjit ya da lösemik menenjit adıyla anılır. Metastazik tümörlerin %5'ini LM oluşturur (1).

Hastalık kanserin sıklıkla son dönemlerinde karşılaşılabilecek bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmekte beraber herhangi bir dönemde de görülebilir. Artmış intrakraniyal basınç, kraniyal sinir bozuklukları, radikulopati ve ensefalopati tablosu oluşabilmektedir (3). Bu belirti ve bulgular hastanın malignitesi bilinmediğinde ya da gözardı edildiğinde SSS enfeksiyonları ile karışabilir. Burada SSS enfeksiyonu şüphesi ile takip edilen bir LM olgusu tartışılmıştır.

Olgu

52 yaşında kadın hasta, bir aydır devam eden, son on günde şiddeti artan baş ağrısı, bulantı, kusma, ışığa intolerans

Geliş Tarihi : 21.09.2017 • Kabul Tarihi: 05.12.2017

İletişim

Gonca Fidan

E-posta: goncaesk@gmail.com
Tel: 0 312 304 20 00

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik. A.D. Emrah Mahallesi, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd, 06010 Keçiören/Ankara

şikayetleri ile acil servise başvurmuştur. Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde hospitalize edildiğinde; bilinç açık olup vital bulgular normal saptanmıştır. Hastanın fizik muayenesinde ense sertliği, kernig ve brudzinski bulguları pozitif saptanmıştır. Hasta bir yıl önce meme kanseri tanısı almış, mastektomi ve lenf nodu eksizyonu yapılmış, 6 ay önce de kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) tedavisi tamamlanmış olup halen tamoksifen sitrat kullanmaktadır. Dış merkezde iki hafta önce baş ağrısı ve bulantı nedeni ile çekilen kontrastlı kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG)'de patoloji saptanmamış ve 5 gün oral antibiyotik tedavisi almıştır. Kontrastsız kraniyal bilgisayarlı tomografisi (BT) normal olan hastanın laboratuvar incelemelerinde tam kanda lökositöz ve BOS'ta glukoz düşüklüğü ve protein yüksekliği saptanmıştır (Tablo-1). Materyal uygun olmadığı için sitolojik inceleme yapılamamış, hasta ajite olduğundan dolayı MRG çekilememiştir. Elektroensefalografi (EEG) sonucu; sağ ve sol sentrotemporoparietal bölgede yavaş dalga aktivitesi, ensefalopati zemininde bitemporoparietal disfonksiyon olarak raporlanmıştır.

Hastaya meningoensefalit ön tanısı ile empirik olarak seftriakson flk 2x2 gr iv, vankomisin flk. 4x500 mg ve asiklovir flk. 3x750 mg iv tedavi başlanmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *Staphylococcus epidermidis* üretilmiştir. İzleminin 5. Gününde tekrarlanan LP incelemesinde BOS proteini artmış olup BOS glukozu düşmüştür (Tablo 1). BOS örneklerinden çalşılan Sitomegalovirüs (CMV), Parvovirüs, Herpesvirüs ve *Mikobakterium tuberculosis* için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), BOS Herpesvirüs IgG, IgM (Tıp 1+2), BOS Ebstein Barr Virüs

(EBV) IgG, IgM elisa antikor negatif sonuçlanmıştır. BOS sitolojik incelemesinde kan hücreleri haricinde patoloji saptanmamıştır. Takibinin 6. gününde hastada ateş yüksekliği, bilinç bulanıklığı ve öksürük-balgam başlamış, genel durumu kötüleşmiş ve fizik muayenede ateş, meninks irritasyon bulguları pozitifliği ve akciğerlerde yaygın ronküs saptanmıştır. Olası hastane enfeksiyonu şüphesi ile seftriakson kesilip meropenem flk 3x1 gr başlanmıştır. Aynı gün hasta mekanik ventilatöre bağlanıp pozitif inotropik destek tedavisi ile yoğun bakım ünitesinde takibe alınmıştır. Difüzyon MRG'de nöral parankimde difüzyon kısıtlılığı, anestezi altında çekilen kontrastlı kraniyal MRG ise her iki serebellar hemisferde lineer tarzda leptomeningeal kontrast tutulumu olarak rapor edilmiştir. Antimikrobiyallere klinik ve laboratuvar olarak yanıtız olan ve meme kanseri öyküsü mevcut olan hastaya, mevcut radyolojik bulgularla leptomeningeal tutulum ile seyreden karsinomatöz metastaz tanısı konmuştur. Hastada enfeksiyon tanısı ve bulgusu olmadığından asiklovir ve vankomisin tedavisi 14. günde, meropenem tedavisinde 10. günde kesilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde hasta kemoterapi başlanamadan bir hafta sonra kaybedilmiştir.

Tartışma

Leptomeningeal metastaz (LM) insidansı solid tümörlerde %5-20 olarak bildirilmektedir (1,2). Solid tümörlerden en sık meme kanseri (%12-35) LM'a neden olmakta, onu akciğer kanseri, melanoma, gastrointestinal tümörler ve primeri bilinmeyen kanserler takip etmektedir (3).

Son yıllarda özellikle meme kanserli hastalarda beklenen yaşam süresinin uzaması geç dönem komplikasyonu olarak LM'ı daha sık karşımıza çıkarmaktadır. Diğer solid tümörlerin aksine meme kanserinde tedavi bitiminden uzun süreler sonra LM görülebilmektedir (4). Örneğin akciğer kanserinde ilk tanıdan ortalama bir yıl sonra LM görülürken meme kanserinde bu süre 3-3,5 yıldır. Bizim vakamızda ise meme kanseri sonrası KT-RT bitiminden altı ay sonra LM görülmüştür.

Meme kanserinin LM'ında olguların 1/3'ü asemptomatik olsa da en sık semptom baş ağrısıdır. Bu durum tümör hücrelerinin leptomeninkslere infiltrasyonuna ya da artan kafa içi basıncına bağlı olabilir (%46) (5). Özellikle hastada daha önce olmayan, uykudan uyandıran baş ağrıları LM'dan şüphelendirecek bulgulardır. Bizim vakamızda da görüldüğü üzere hastanın şurunda bozulma, mental değişiklik, bulantı ve kusma en sık görülen serebral disfonksiyonun göstergeleridir. Multipl kraniyal sinir tutulumlarına bağlı kraniyal nöropatiler (diplopi, fasyal paralizi) ve spinal sinir köklerinin tutulumuna bağlı sırt ağrıları, parestezi, poliradiküler tutulumla bağlı radiküler ağrı ve asimetrik refleks kaybı siktir. Tüm LM'lı vakaların %15'inden azında ense sertliği yani meningismus bulgusu vardır (6,7,8).

Tümör leptomeninkslere koroid plexustan veya araknoidteki damarlara hematogen yolla, parankimden direk ya da perinöral yolla kraniyal sinirlerden subaraknoid aralığa yayılım olabilir. Olguların %20'sinde leptomeninkslere ilk metastaz yeri olabilir (9). Hematogen yolla yayılım solid tümörlerde hematolojik malignitelere göre daha az görülür (10).

Tablo 1: Hemogram ve beyin omurilik sıvısı bulguları

	Beyazküre /mm ³	BOS görünüm	BOS basıncı	BOS hücre/mm ³	BOS glukoz (mg/dl)	Kan glukoz (mg/dl)	BOS protein (mg/dl)	BOS gram boyama	BOS kültür
Başlangıç	13640	berrak	artmış	210 (mononük-leer)	37	125	72,5	Mikro-organizma görülmemiş	<i>S.epidermidis</i>
Yatışının 5. günü	13430	berrak	normal	110 (mononük-leer)	28	118	95	Mikro-organizma görülmemiş	Üreme yok

Tanı; klinik bulgular ve BOS sitolojisinde atipik hücrelerin görülmesi ile konulmaktadır. BOS basıncı vakaların %46'sında artmıştır, %57'sinde lökositoz vardır. Vakaların %76'sında artmış BOS proteini, %54'ünde ise azalmış BOS glukozu bildirilmektedir. BOS'da hiç hücre olmayabileceği gibi birkaç yüz hücreye kadar değişebilen bir lenfositik pleositoz ve malign hücreler görülebilir (3). Sunduğumuz olguda ise BOS proteini artmış, BOS glukozu ise eş zamanlı glukoz ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptandı. Bu haliyle bakteriyel menenjitleri akla getirirse de hücre sayımında 100-200 hücre görülmesi desteklememiştir. Ancak hastanın LP öncesi antibiyotik kullanımının olması, hücre sayısını düşürebileceğini düşündürmüştür.

BOS sitolojisi solid tümörlerde bazen yanıltıcı olabilir. Çünkü alınan BOS örneğinin az miktarda olması, örneğin doğru tüpe alınmaması ya da örneğin laboratuvara ulaşmasında yaşanan gecikmeler tanıyı etkiler (11). BOS sitolojisini üç kez tekrarlamının duyarlılığı %75'den %90'a çıkardığı bilinmektedir. Ancak tekrarlayan üç BOS incelemesinde de sonucun negatif olması LM tanısını dışlamaz (12). BOS'da vasküler endotelial growth faktör (VEGF), mikroRNA gibi yeni yöntemler önerilmekle birlikte altın standart halen BOS'ta atipik hücrelerin görülmesidir (13).

Bazı vakalarda BOS'da atipik hücreler ve klinik bulgular LM tanısı ile uyumlu olsa da yeterli değildir. Bu noktada özellikle kontrastlı (gadolinyumlu) MRG'de leptomeningeal, kraniyal/spinal tutulumlar görülmesi önemlidir

(14). Subaraknoid kanama, enfeksiyon, inflamasyon gibi menininklerin herhangi bir irritasyonu hatta yapılan LP işlemi de MRG'de tutulumu neden olabilir. Bu sebeple MRG'nin LP'den önce yapılması önerilir (15). MRG'de patoloji saptanmamış olması LM tanısını ekarte ettirmez (duyarlılık %20-91) (16,17,18). BT'nin tanıda değeri kısıtlıdır, MRG çekilemeyen hastalarda tercih edilebilir (duyarlılık %20) (19). Hastanın ilk gelişinde kontrastlı MRG planlansa da, hastanın ajitasyonları nedeni ile geç tamamlanmıştır. MRG'de saptanan her iki serebellar hemisferde lineer tarzda leptomeningeal kontrast tutulumu esas tanıya yönlendirmiştir. Başvurudan iki hafta önce çekilen kontrastlı MRG normal değerlendirilmesi hastalığın oldukça agresif seyirli olmasından kaynaklanabileceği gibi, yorum hatasını da akla getirmekte; bu yüzden tanıda radyolojik tetkiklerin tekrar gerektirdiğini göstermektedir.

Olgumuzda ilk LP'de uygun tüpe örnek alınmaması nedeni ile sitoloji çalışılmamış, ikinci BOS örneğinde ise kan ve fibrin ile uyumlu hücreler görülmüştür. Klinik bulgular ile BOS hücre sayımındaki uyumsuzluk nedeni ile SSS enfeksiyonu tanısından uzaklaşmış; hastanın kliniğinin tedavi ile düzelmemesi, öyküsünde malignite bulunması ve MRG bulguları LM tanısını desteklemiştir.

LM'in en önemli ayırıcı tanısı SSS enfeksiyonlarıdır (20). Sunulan bu olguda; baş ağrısı, bulantı, ense sertliği bulguları, kanda lökositoz olması ve BOS bulguları ilk başta SSS enfeksiyonunu düşündürmüştür.

Solid tümörlere bağlı LM'da tedavi verilse bile beklenen yaşam süresi çok kısadır. Primer tümör, tedavi almadığı, cinsiyet, yaş, LM tanısını aldığı zaman prognostik faktörlerdir (17). Tedavi çoğunlukla palyatif olmakla birlikte KT-RT hatta intratekal KT de kullanılabilir. Tedavi verilmeyen vakalarda beklenen yaşam süresinin 4-6 hafta kadar kısa olduğu bilinmektedir. Bu vakada genel durum bozukluğu ve stabil olmayan hemodinami nedeniyle tedavi başlanamamış ve tanı konduktan sonra üçüncü haftada hasta kaybedilmiştir.

Sonuç

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, primer tümörlerin tanısının erken konulmasını sağlamaktadır. Tümörlü hastaların yaşam sürelerinin etkin tedaviler sonucu uzaması sebebiyle LM'a artık daha sık rastlanmaktadır. Bu hastaların bir kısmı patolojik BOS ve radyolojik bulgu vermeksizin, tamamen klinik bulgularla tanı almaktadır. Bu nedenle tümör hikayesi olan her hastada klinisyenin LM tanısını akla getirmesi büyük önem taşımaktadır. Bizim vakamızda olduğu gibi, klinik bulguların SSS enfeksiyonu ile uyumlu olduğu hastalarda ön tanı yanıltıcı olabilmekte ve hastalar menenjit tedavisi alabilmektedir. BOS sitolojisini birden çok tekrarlanması tanı şansını arttırmaktadır. Bu sebeple klinik bulguları menenjiti düşündüren vakalarda antibiyotik tedavisine yanıt alınmadığında BOS sitolojisi de mutlaka çalışılmalı, LM tanısı ayırıcı tanıları arasında yer almalıdır. Olgumuzun bu açıdan farkındalık yaratacağını düşünmekteyiz

KAYNAKLAR

1. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin* 2003; 21: 25-66
2. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A et al. Leptomeningeal metastases: Comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol*. 1990;9:225-229
3. Rhun EL, Taillibert S, Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors, *Surg Neurol Int*. 2013; 4: 265-288
4. Scott BJ, Kesari S, Leptomeningeal metastases in breast cancer, *Am J Cancer Res* 2013;3:117-126
5. Le Rhun E. Prospective follow-up of a cohort of 112 patients with leptomeningeal metastases of breast cancer recruited from 2007-2011: Prognostic factors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30
6. Groves MD. Advances in treating leptomeningeal metastases, *Educational Book*. Alexandria, Virginia: American Society of Clinical Oncology; 2008; 50-57

7. Jaeckle KA. Neoplastic meningitis from systemic malignancies: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Semin Oncol.* 2006;33:312–323
8. Little JR, Dale AJ, Okazaki H. Meningeal carcinomatosis. Clinical manifestations. *Arch Neurol.* 1974;30:138–143
9. Olson ME, Chernik NL, Posner JB. Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. *Arch Neurol.* 1974;30:122–137
10. Gonzalez-Vitale JC, Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer.* 1976;37:2906–11
11. Glantz MJ, Cole BF, Glantz LK et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998;82: 733-739
12. Leal T, Julie E, Leptomeningeal Metastasis: Challenges in Diagnosis and Treatment, *Curr Cancer Ther Rev.* 2011 ; 7; 319–327.
13. Teplyuk NM, Mollenhauer B, Gabriely G et al. MicroRNAs in cerebrospinal fluid identify glioblastoma and metastatic brain cancers and reflect disease activity. *Neuro Oncol* 2012 Jun; 14: 689-700
14. Rosen ST, Aisner J, Makuch RW et al. Carcinomatous leptomeningitis in small cell lung cancer: A clinicopathologic review of the National Cancer Institute experience. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:45–53
15. Mittl RL, Jr, Yousem DM. Frequency of unexplained meningeal enhancement in the brain after lumbar puncture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 15:633-688
16. Chamberlain MC. Neuraxis imaging in leptomeningeal metastasis: A retrospective case series. *CNS Oncol.* 2013 Mar;2:121-128
17. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology.* 2010;74:1449–1454
18. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol.* 2010;21:2183–2187.
19. Dietemann JL, Correia Bernardo R, Bogorin A et al. Normal and abnormal meningeal enhancement: MRI features. *J Radiol.* 2005;86:1659–1683
20. Foo C.T., Burrell L.M., An unusual presentation of carcinomatous meningitis *Oxford Medical Case Reports,* 2016;8, 159–162