

## **DUE CASI DI MENINGITE NEOPLASTICA DIAGNOSTICATI MEDIANTE L'AUSILIO DELL'ESAME CITOLOGICO DEL LIQUOR.**

D'Aleo F.\*, Maisano M.\*, Albonico G.\*, Africa L.\*, Coppola G.L.\*, Africa E.\*\*.

\* *Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologia Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" Reggio Calabria.*

\*\* *Unità Operativa Complessa di Neuroradiologia Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" Reggio Calabria.*

### **Parole chiave:**

**Keyword:** Meningite neoplastica; citologia del liquor; carcinosi leptomeningea

**Keyword:** Neoplastic meningitis; liquor cytology; Leptomeningeal carcinomatosis

### **Riassunto:**

La meningite neoplastica è una rara complicanza caratterizzata dall'insediamento delle metastasi a livello leptomenigeo e alla disseminazione delle cellule cancerose nel liquor. Riportiamo il caso di due donne affette da carcinoma mammario di tipo duttale che hanno sviluppato una carcinosi meningea diagnosticata per mezzo dell'esame citologico del liquido cefalo-rachidiano.

### **Abstract:**

Neoplastic meningitis or leptomeningeal carcinomatosis is a rare complication occurring in 5%-8% of patients with solid tumors and characterized by leptomeningeal and cerebrospinal fluid dissemination. We are going to report two cases of a young woman with primary ductal breast cancer developing a secondary meningitis diagnosed by CSF cytology.

### **Esposizione dei casi clinici:**

Segnaliamo due casi di carcinosi meningea che abbiamo avuto l'opportunità di osservare nel nostro Ospedale.

I casi clinici riguardano due giovani donne, rispettivamente di 34 e 37 anni d'età, le quali si rivolsero al nostro ospedale per l'espletamento del trattamento radioterapico dopo essere state entrambe sottoposte in altra sede ad intervento chirurgico per asportazione di carcinoma mammario con linfadenectomia ascellare omolaterale.

Risultò dalla storia clinica che la prima paziente di anni 34 era stata operata per una neoplasia maligna mammaria delle dimensioni di cm.4x4x2 e che le successive indagini istologiche ed immunistochemiche avevano definito il tumore nei seguenti termini: "Carcinoma mammario duttale invasivo G2 - ER 10%, PRO 8%, cHerb2 score 0, Ki 15%. Linfonodi negativi per localizzazioni metastatiche".

Anche la seconda paziente di anni 37 era stata sottoposta ad analogo intervento chirurgico per l'asportazione di una massa neoplastica di cm. 4x3x2 le cui relative indagini microscopiche ed immunoistochimiche avevano identificato il tumore come: “*carcinoma mammario duttale invasivo G3-ER 2%, PRO 1%, cHerb2 score 0, Ki 15%. Linfonodi esenti da riproduzioni metastatiche*”.

Nel corso di esecuzione del trattamento radioterapico entrambe le pazienti manifestarono sintomatologia di tipo neurologico, per cui furono sottoposte ad indagini radiologiche cerebrali (R.M.N.).

Il referto radiologico relativo alla paziente di anni 34 fu il seguente: “*Immagini assiali T1 dopo somministrazione di mdc: millimetriche aree di assunzione di mdc, compatibili con localizzazioni leptomeningeae*” (figura A).

Per quanto concerne invece la seconda paziente di anni 37, il neuroradiologo si espresse testualmente nei seguenti termini: “*Diffusa impregnazione leptomeningeae di mdc, più evidente in fossa cranica posteriore, ove coesistono segni di edema (ipodensità) dell'emisfero cerebellare sinistro*” (figura B).

Alla luce dei riscontri radiologici, sorse il problema diagnostico differenziale tra la riproduzione metastatica da parte delle già note neoplasie mammarie rispetto alla sussistenza di un'ulteriore neoplasia primitiva del sistema nervoso centrale.

Per chiarire il quadro diagnostico le pazienti furono sottoposte a prelievo del liquor cefalorachidiano previa puntura lombare.

Furono prelevati tre campioni rispettivamente per Microbiologia e Virologia, Patologia Clinica ed Anatomia Patologica.

Il campione giunto alla nostra osservazione fu dapprima processato tramite citocentrifugazione e successivamente colorato con le metodiche secondo “*May-Granwald-Giemsa*” e “*Papanicolau*”.

### **Diagnosi:**

L'osservazione microscopica consentì di riscontrare in entrambi i casi in esame ipercellularità di fondo infiammatoria linfo-granulocitaria.

Frammisti agli elementi flogistici furono evidenziate alcune cellule francamente atipiche, di verosimile origine epiteliale, monomorfe, con bordi mammellonati, evidente anisocitosi/anisonucleosi, citoplasma basofilo con micro e macro-vacuolizzazione perinucleare.

I nuclei in posizione eccentrica presentavano raramente nucleoli evidenti.

L'involucro nucleare non appariva ispessito e la cromatina si presentava finemente granulare ed eosinofila (figura C) e solo raramente irregolarmente dispersa.

Erano visibili, altresì, alcune mitosi atipiche (figura D-E).

Gli elementi cellulari si presentavano isolati anche se, a volte, erano osservabili piccoli gruppi (figura F).

La diagnosi citologica fu orientata verso la sussistenza di una carcinosi meningeae da carcinoma della mammella.

Tuttavia, su base differenziale la diagnosi si poneva in prima istanza con i tumori primitivi del sistema nervoso centrale.

Tale ultima ipotesi diagnostica differenziale, però, fu tendenzialmente esclusa, posto che le caratteristiche citologiche non erano compatibili con eventuali neoplasie primitive del sistema nervoso centrale e, soprattutto, perché difficilmente tali neoplasie “*esfoliano*” nel liquor.

In ogni caso, ai fini della prosecuzione del trattamento terapeutico, era necessario dirimere il dubbio diagnostico differenziale.

Per tale ragione, due preparati citologici di ciascuna paziente furono sottoposti ad indagini immunocitochimiche.

Ebbene, la diagnosi di certezza provenne dalla spiccata positività delle cellule neoplastiche per le citocheratine 8/18 (*figura G*) e per gli estrogeni (*figura H*).

Infatti, il quadro citologico documentò la generica presenza di cellule maligne verosimilmente epiteliali e la fenotipizzazione immunocitochimica risultò diagnostica per localizzazione e diffusione meningea da carcinoma della mammella.

### **Discussione:**

L'interessamento secondario della leptomeninge da parte di neoplasie maligne può essere focale, multifocale o disseminato.

Inoltre, tutte e tre le vie di disseminazione, ematica, linfatica e perineurale, sembrano essere interessate nella progressione del processo neoplastico dal sito iniziale alla diffusione meningea (1,2).

I tumori che metastatizzano con più facilità, dunque, sono presenti a livello liquorale, sono i carcinomi del polmone, seguiti dal melanoma e dai tumori mammari (3,4).

Il carcinoma gastrico e il carcinoma renale solo raramente sono associati a positività liquorale (5,6).

In conclusione, alla luce di quanto esposto, può affermarsi che l'esame citologico del liquido cefalo-rachidiano può, già di per se, orientare verso la diagnosi di metastasi cerebrale.

Tuttavia, i riscontri morfologici forniti delle colorazioni di routine, ossia “*May-Granwald-Giemsa*” e “*Papanicolau*”, non sono dirimenti sotto l'aspetto diagnostico differenziale.

Ciò presuppone che il patologo che si affidi esclusivamente alle colorazioni di base, possa incorrere, sia pur in buona fede, in errori diagnostici, i quali, ovviamente, si ripercuotono sul paziente con gravi problematiche di ordine clinico e terapeutico.

Fra l'altro, non può sottacersi che al giorno d'oggi siffatte “*imprecisioni diagnostiche*” sono inquadrare sempre più frequentemente nel contesto di fattispecie di omissioni professionali integranti ipotesi di imperizia, imprudenza e negligenza.

Viceversa, laddove le indagini citologiche siano integrate dalle specifiche determinazioni immunocitochimiche, è possibile in tutta sicurezza porre diagnosi di certezza riguardo la sussistenza della disseminazione carcinomatosa.

La tecnica diagnostica sopra descritta, insomma, rappresenta l'unico strumento idoneo per la formulazione della corretta diagnosi differenziale tra i tumori primitivi del sistema nervoso centrale e quelli metastatici.

Ciò, ovviamente, assume rilevanza sia sotto il profilo terapeutico, sia sotto quello prognostico.

Infatti, i pazienti che manifestano una positività liquorale da neoplasia cerebrale primitiva, sia pur se affetti da contestuale patologia neoplastica in altra sede, seguiranno un percorso radioterapico, chirurgico e clinico-oncologico totalmente diverso e diversificato rispetto a quello dei pazienti metastatici.

Ed anche per quanto concerne l'aspetto prognostico, i pazienti affetti da neoplasie primitive del sistema nervoso centrale possono giovare di una prognosi relativamente migliore in funzione dell'istotipo della neoplasia istologicamente accertato.

La patologia cerebrale metastatica, invece, ha una prognosi certamente infausta che varia da un minimo di 21 giorni che può protrarsi fino a sei mesi con la somministrazione di cure palliative (7,8).

*\* Si ringrazia per la collaborazione tutto il personale tecnico dell'Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica con particolare riguardo alle dott.sse Giulia Ressa e Valentina Arcati.*

RM 31 - 08 - 2010

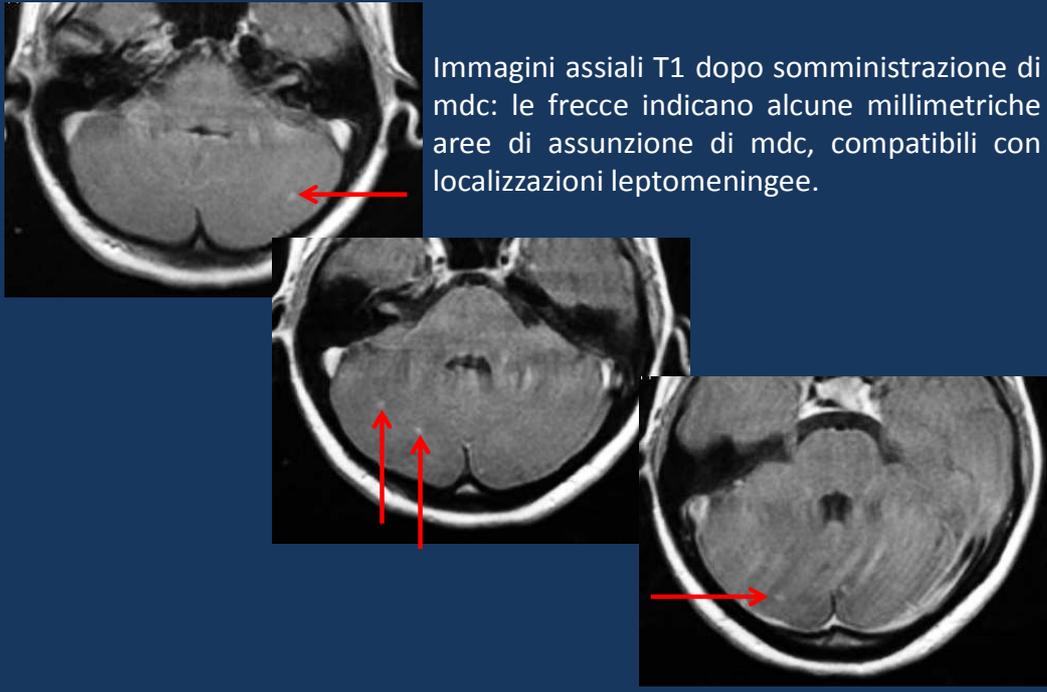


Figura A

TC 14 - 04 - 2010

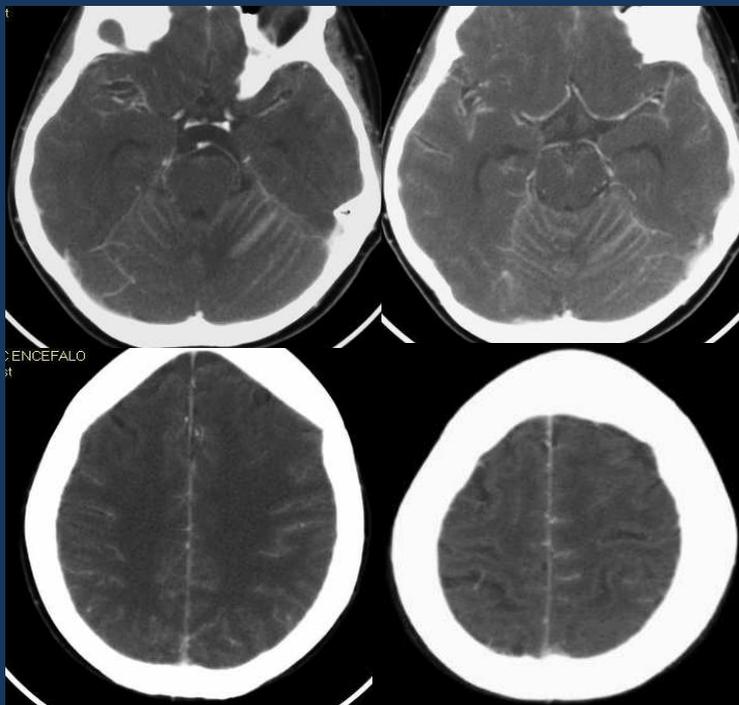
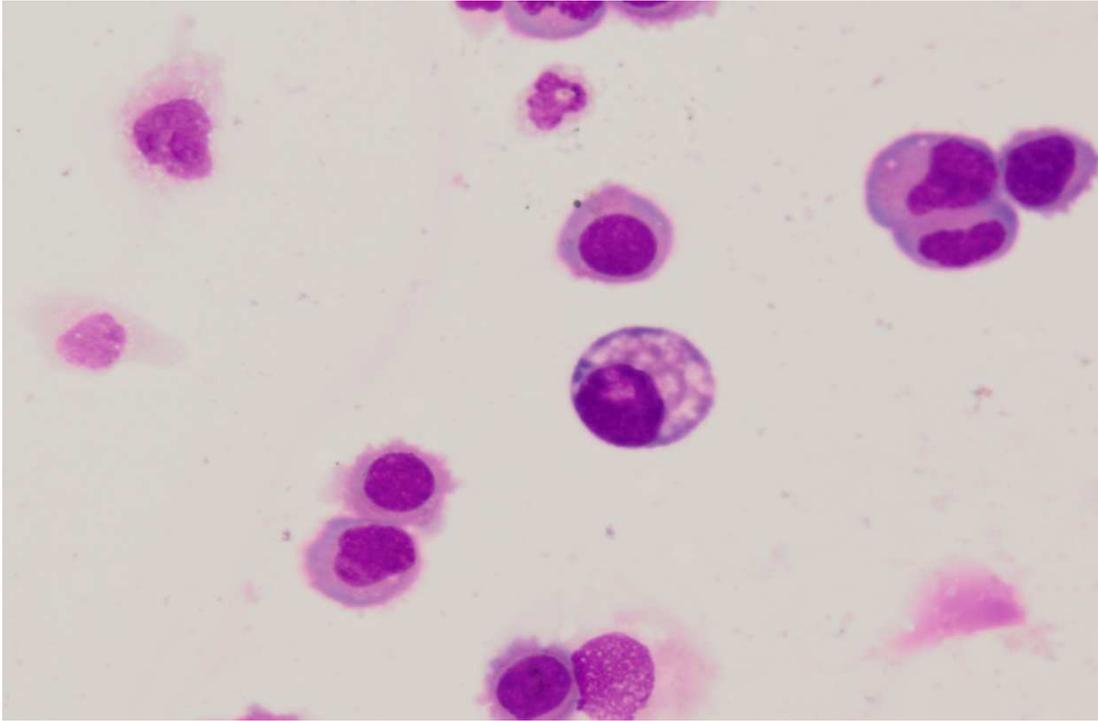
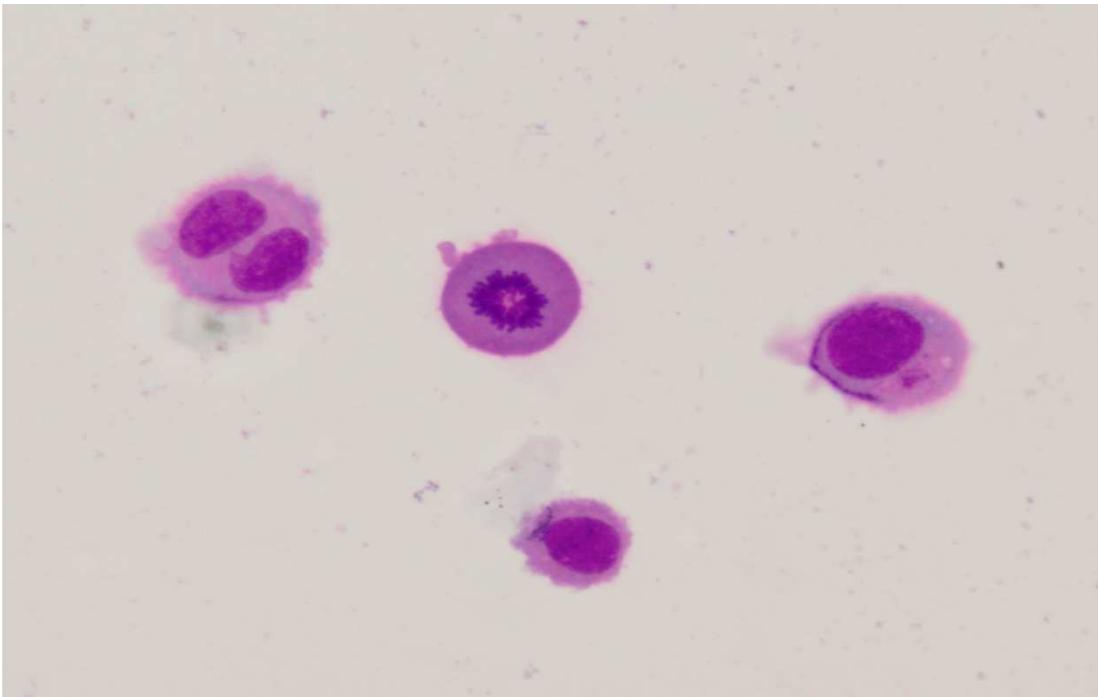


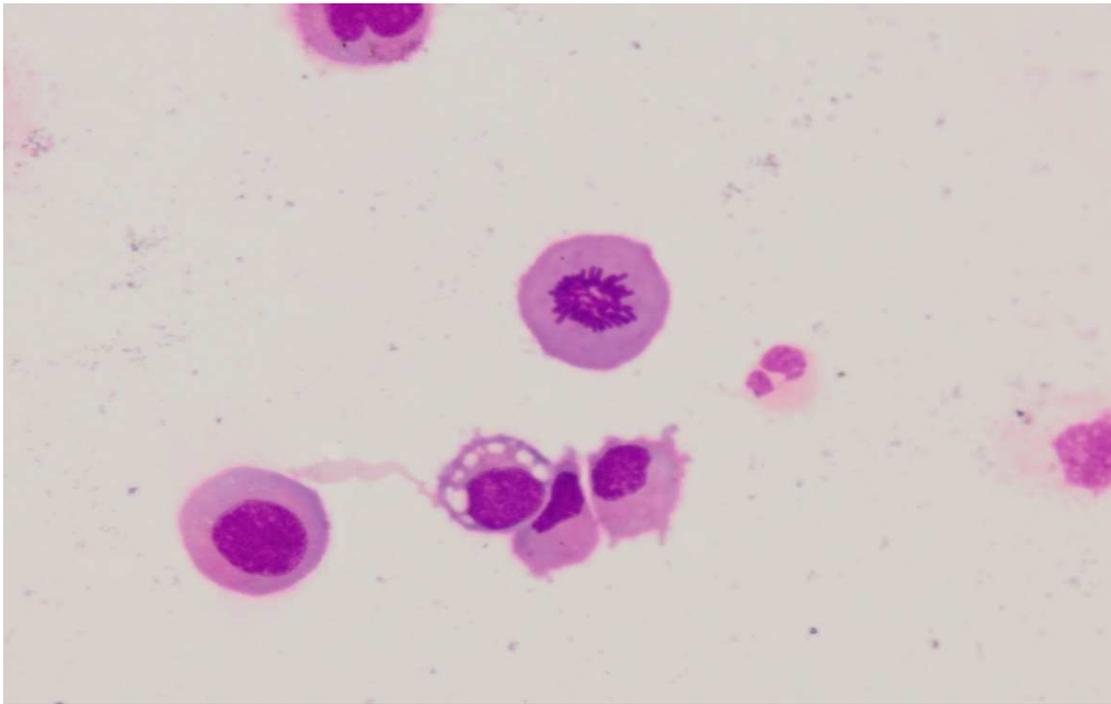
Figura B



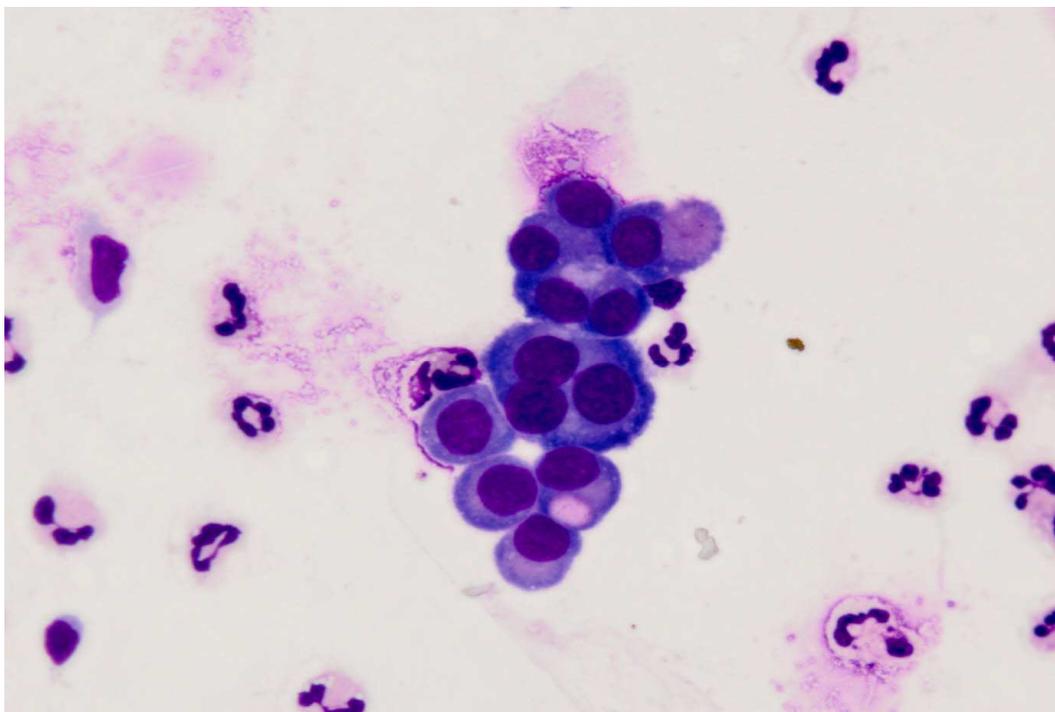
**Figura C – Cellule neoplastiche con vistose alterazioni nucleo-citoplasmatiche. La cellula al centro è un macrofago.**



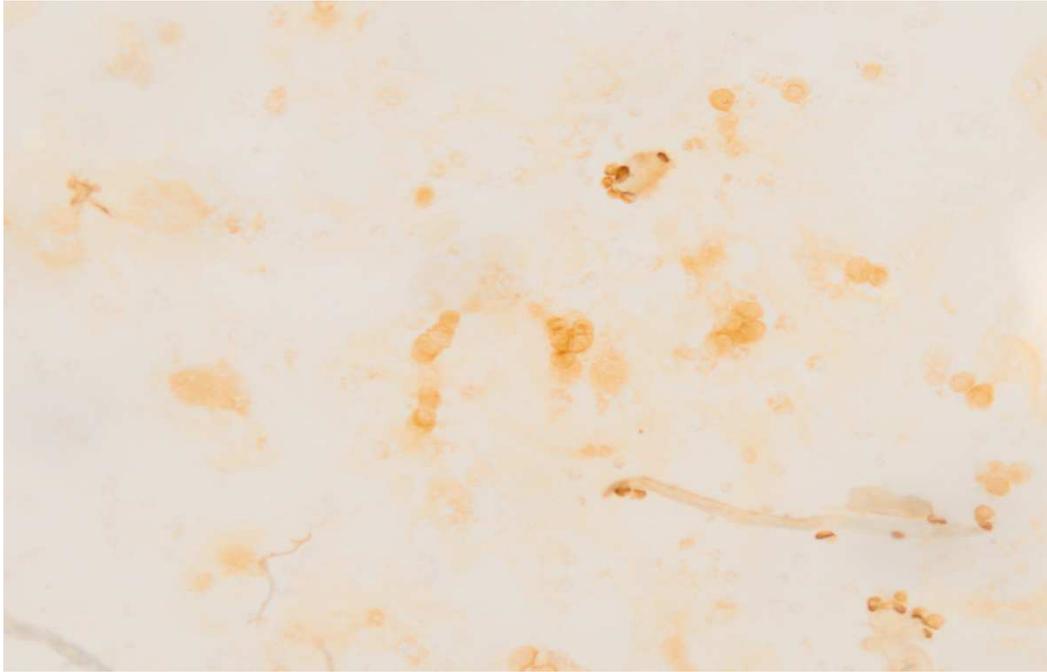
**Figura D – La cellula al centro è in fase mitotica. La mitosi, tuttavia, è atipica per via della divisione centrica dei cromosomi**



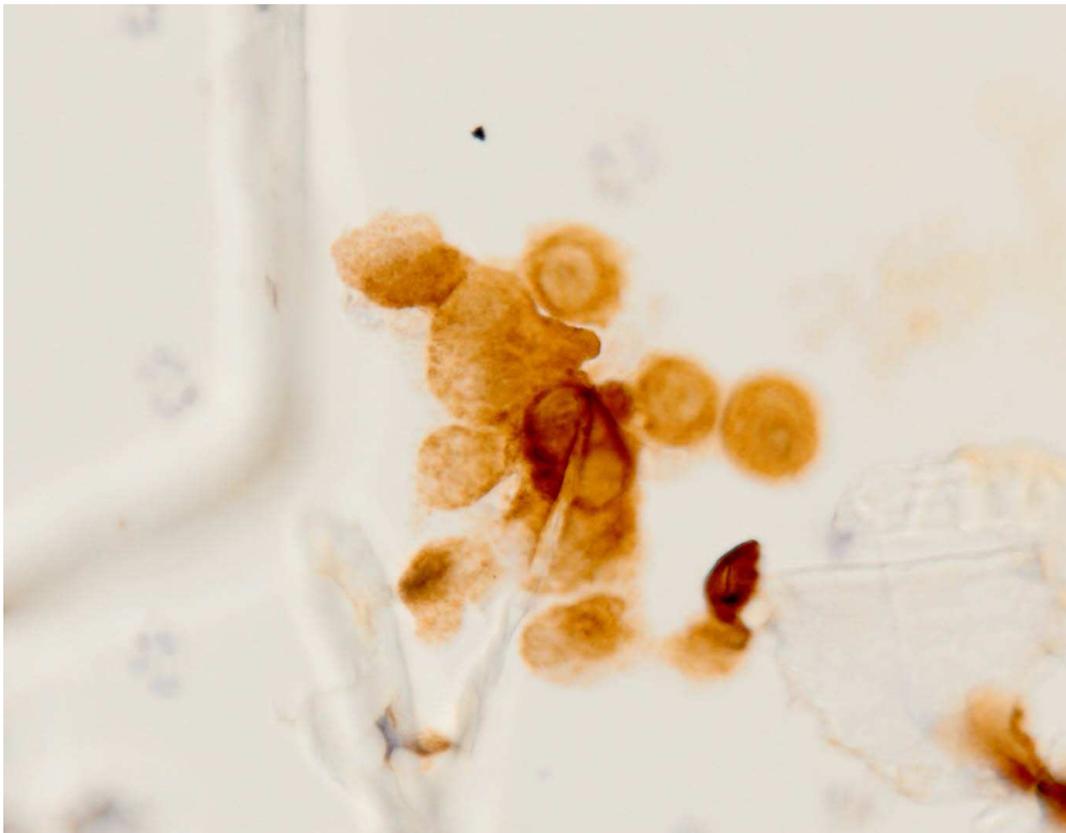
**Figura E – La cellula neoplastica al centro è in fase mitotica. Anche in questo caso si tratta di una mitosi atipica. Gli altri elementi sono anch'essi neoplastici.**



**Figura F – Le cellule neoplastiche forma piccoli aggregati. Le cellule tutt'attorno sono granulociti neutrofili.**



**Figura G – positività per citocheratina 8/18**



**Figura H – L'immureattività delle cellule neoplastiche per ER rivela la loro origine mammaria.**

## References

- 1) Shapiro WR. Meningeal carcinomatosis. *West J Med* 1991;154:350-1
- 2) Kokkoris CP. Leptomeningeal carcinomatosis. How does cancer reach the pia-arachnoid? *Cancer* 1983;51:154-160
- 3) Gimenez A, Limongi JC, Valente AC, Gimenez C, da Silva JU. Leptomeningeal carcinomatosis as the first clinical manifestation of lung adenocarcinoma: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:121
- 4) De Wijngaert R, Mulkens T, Baeyaert M, Termote JL. Intracranial leptomeningeal metastases of breast carcinoma. *JBR-BTR* 2008;91: 98-99
- 5) Lee HG, Lee B, Kim SM, Suh BJ, Yu HJ. A case of gastric adenocarcinoma presenting as meningeal carcinomatosis. *Korean J Intern Med* 2007;22:304
- 6) Oh SY, Lee SJ, Lee J, Lee S, Kim SH, Kwon HC, Lee GW, Kang JH, Hwang IG, Jang JS, Lim HY, Park YS, Kang WK, Kim HJ. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol* 2009;15:5086-90.
- 7) Chamberlain MC, Johnston SK. Neoplastic meningitis: survival as a function of cerebrospinal fluid cytology. *Cancer* 2009;115:1941-6
- 8) Harstad L, Hess KR, Groves MD. Prognostic factors and outcomes in patients with leptomeningeal melanomatosis. *Neuro Oncol* 2008;10:1010-8