

Varen op gegist bestek: heesheid met een ongewoon beloop

Traveling the unknown: hoarseness with an unusual evolution

C.J.H.M. Boer, E.E.P. Smit-Kingma, J.M. Kros, R.M. Verdijk en J.E.C. Bromberg

Samenvatting

Leptomeningeale metastasering komt voor bij 3-8% van alle kankerpatiënten. Doorgaans treedt dit op bij gevorderde, gemetastaseerde ziekte en de mediane overleving is slechts enkele maanden. Dat het beloop ook anders kan zijn, illustreert de hieronder beschreven casus. Een 62-jarige, overigens gezonde, man wordt geleidelijk toenemend hees. Na enkele maanden wordt een stilstaande stemband vastgesteld zonder dat daarvoor een oorzaak kan worden aangetoond. Nadien ontwikkelt hij langzaam progressief neurologische uitvalsverschijnselen passend bij aantasting van meerdere hersenzenuwen en zenuw wortels. Ondanks uitgebreide en herhaalde diagnostiek en verschillende proefbehandelingen lukt het niet een zekere diagnose te stellen of de ziekte tot staan te brengen. Na een ziekteperiode van 2,5 jaar overlijdt patiënt na euthanasie. Bij obductie wordt leptomeningeale metastasering van een adenocarcinoom gevonden, maar geen primaire tumor.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2012;9:211-5)

Summary

Leptomeningeal metastases occur in 3-8% of cancer patients. Generally, they are found in patients with extensive metastatic disease, and the median survival of patients with leptomeningeal metastases is only a few months. The natural history can, however, be completely different, as illustrated in the following patient. A 62-year-old, otherwise healthy, man gradually becomes increasingly hoarse. After several months an immobile vocal chord is found for which no cause can be ascertained. Subsequently, he develops gradually progressive neurologic deficits compatible with involvement of cranial nerves and peripheral nerve roots. Despite extensive and repeated diagnostic tests and a number of treatments no diagnosis can be made and disease progression cannot be halted. After 2.5 years he dies after euthanasia. Autopsy shows extensive leptomeningeal adenocarcinoma, but no primary tumour is found.

Inleiding

Bij patiënten met onverklaarde klinische verschijnselen wordt vaak uitgebreide diagnostiek gedaan, waarbij vals-positieve uitslagen het beeld kunnen vertroebelen. Een obductie kan dan uitsluitsel geven en kan ook voor de nabestaanden van belang zijn. Wij beschrijven een 62-jarige man met heesheid op basis van een stembandparese bij wie, ondanks uit-

gebreid onderzoek en zelfs een proefbehandeling met cytostatica, een zekere diagnose tijdens het leven niet kon worden gesteld.

Ziektegeschiedenis

Een 62-jarige man, zonder relevante voorgeschiedenis, bezoekt begin 2008 de huisarts vanwege heesheid.

Auteurs: mw. drs. C.J.H.M. Boer, huisarts, Rotterdam, mw. drs. E.E.P. Smit-Kingma, huisarts, Rotterdam, dhr. prof. dr. J.M. Kros, patholoog, afdeling Neuropathologie, Erasmus MC, dhr. dr. R.M. Verdijk, patholoog, afdeling Neuropathologie, Erasmus MC, mw. dr. J.E.C. Bromberg, neuroloog, afdeling Neuro-oncologie, Erasmus MC/Daniel den Hoed Oncologisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.E.C. Bromberg, neuroloog, afdeling Neuro-oncologie, Erasmus MC/Daniel den Hoed Oncologisch Centrum, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam, tel.: 010 704 14 15, e-mailadres: j.bromberg@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: adenocarcinoom, euthanasie, leptomeningeaal, metastasen

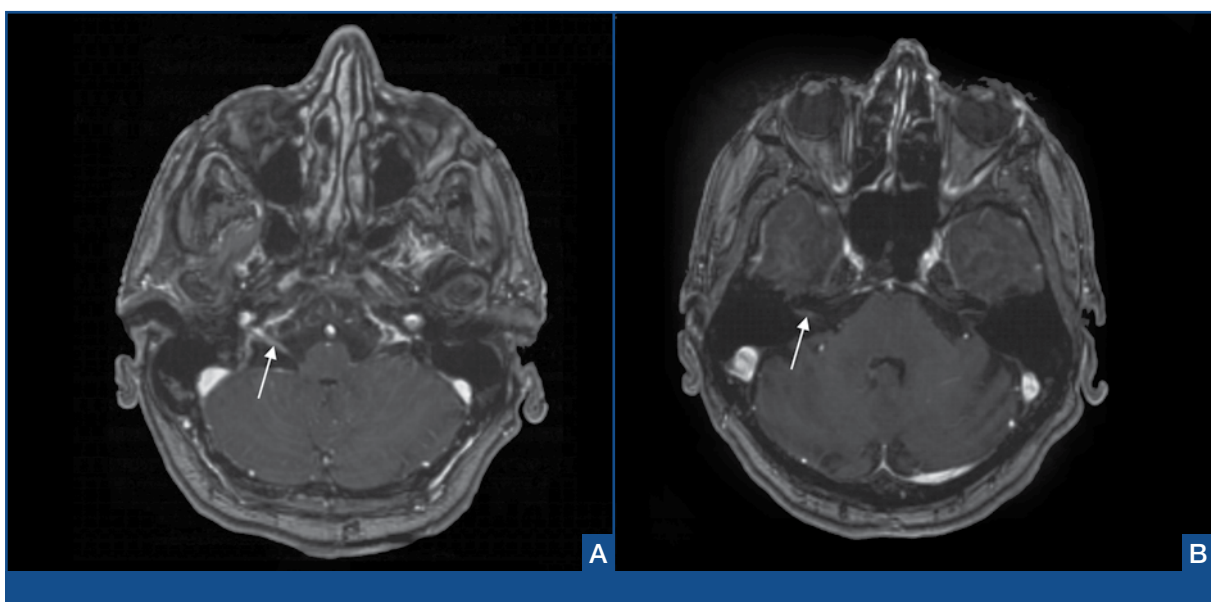
Key words: adenocarcinoma, euthanasia, leptomeningeal, metastases

Tabel 1. Differentiaaldiagnose uitval multipele hersenzenuwen/polyradiculoneuropathie.

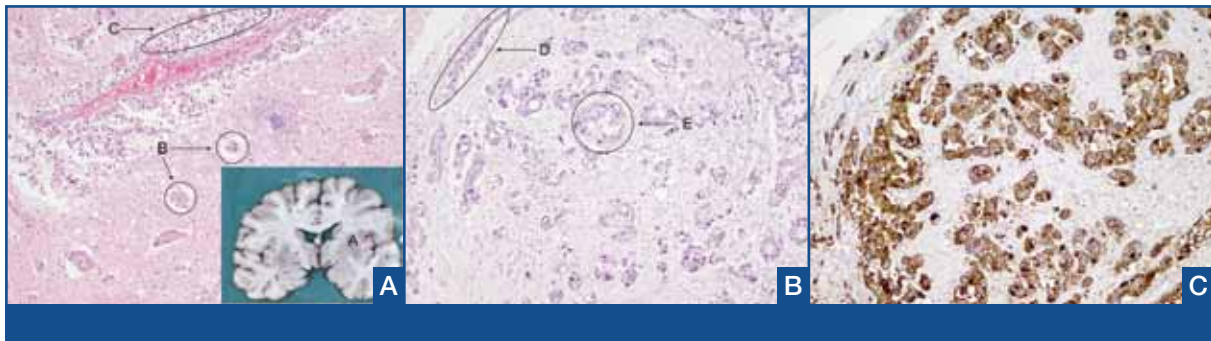
Infectieus	tuberculose
	borreliose
	lues
	schimmel, bijvoorbeeld cryptococcus neoformans
Inflammatoir	sarcoïdose
	guillain-barré-syndroom
	chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)
	vasculitis, eventueel in kader van systeemziekte
Maligne	leptomeningeale solide of hematologische maligniteit
	neurolymfomatose

Hij rookt 3 sigaren per dag. Aanvankelijk vinden de KNO-arts en longarts geen afwijkingen. De klachten zijn progressief en bij revisie 7 maanden later wordt een stilstaande linkerstemband gezien. CT-thorax en bronchoscopie zijn normaal. De elders geconsulteerde neuroloog vindt geen afwijkingen op zijn terrein. Twee maanden later krijgt patiënt moeite met spreken en slikken, oorsuizen en gehoorverlies links. Eind december 2008 wordt hij opnieuw verwezen naar de polikliniek Neurologie. Neurologisch onderzoek aldaar laat een dysartrie, dysfagie en gehoorverlies zien, passend bij uitval van meerdere hersenzenuwen. Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan een in-

flammatoire, infectieuze of maligne oorzaak (zie *Tabel 1*). Uitgebreid aanvullend onderzoek wordt verricht. Een MRI van de hersenen toont pathologische aankleuring van de 7^e, 8^e, 9^e en 10^e hersenzenuw (zie *Figuur 1*). Bloedbeeld, elektrolyten, glucose, lever-, nier- en schildklierfunctie zijn normaal; angiotensine-converterend enzym, antinuclaire antilichamen en paraneoplastische antistoffen zijn niet aantoonbaar. CT van thorax en abdomen laat geen verdachte afwijkingen zien. Een lumbaalpunctie wordt verricht. De liquor is volledig normaal, behoudens enkele niet nader te definiëren, atypische cellen. Door middel van flowcytometrie wordt een monoklonale B-celpopulatie



Figuur 1. (A) MRI, T1-gewogen transversale coupe na toediening van gadolium toont aankleuring van de n-IX rechts (pijl). (B) MRI, T1-gewogen transversale coupe na toediening van gadolium toont aankleuring van de n-VIII rechts (pijl).



Figuur 1. (A) Leptomeningeale metastase in bodem van de zijventrikel (inzet A). Microscopie van de bodem van de zijventrikel met infiltratie van tumorcellen vooral rondom de vaten (B,C). **(B)** H-E-kleuring van zenuwwortel met infiltratie van tumorcellen in perineurium (D) en zenuw (E). **(C)** Keratinekleuring van zenuwwortel met infiltratie van tumorcellen. De tumorcellen kleuren bruin met keratine.

gevonden. De liquor wordt herhaald, waarbij opnieuw de monoklonale populatie wordt aangetoond. Uitgebreid microbiologisch onderzoek van bloed en liquor toont geen pathogene micro-organismen, uitgebreide virologische diagnostiek is negatief, er zijn geen aanwijzingen voor tuberculose, Borrelia, lues of Q-koorts. Een beenmergpunctie laat geen afwijkingen zien.

De werkhypothese is primair leptomeningeaal non-hodgkinlymfoom. Vanaf maart 2009 wordt patiënt behandeld met intraveneuze hoge dosis methotrexaat (MTX) bevattende chemotherapie, gecombineerd met intrathecale chemotherapie. Reeds bij de eerste therapeutische lumbaalpunctie is de monoklonale B-cel-populatie in de liquor niet meer aantoonbaar. De behandeling heeft geen invloed op het ziektebeloop.

Patiënt ontwikkelt geleidelijk meer klachten. In mei 2009 ontstaat atrofie van de schoudergordel rechts en verminderd gevoel met geringe zwakte in het rechteronderbeen. Een elektromyogram (EMG) laat denervatieverschijnselen zien zonder geleidingsstoornissen, passend bij progressieve polyradiculoneuropathie. Op zoek naar een maligniteit wordt nog een PET-CT-scan gemaakt die geen afwijkingen laat zien. De spraak wordt toenemend fluisterend en het gehoor gaat verder achteruit. Vanwege progressieve slikstoornissen krijgt patiënt in juli 2009 een pegsonde.

De atypische cellen in de liquor persisteren. Deze worden, na uitgebreid overleg met verschillende cytopathologen, getypeerd als reactief. In september 2009 wordt alle diagnostiek, inclusief een FDG-PET, herhaald zonder nieuwe bevindingen. Een proefbehandeling met prednison heeft geen invloed op het ziektebeloop.

Patiënt raakt door de communicatieproblemen somber

en geïsoleerd. De geconsulteerde psychiater constateert geen depressie. De onzekere diagnose is voor patiënt en zijn familie moeilijk te aanvaarden. De werkdiagnose blijft polyradiculoneuropathie met betrokkenheid van meerdere hersenzenuwen van onbekende oorzaak.

Eind 2009 wordt de lumbaalpunctie herhaald. Er worden opnieuw atypische cellen gevonden die nu positief kleuren voor keratine, mogelijk passend bij metastasen van een epitheliale tumor. Bestraling van symptomatische gebieden wordt overwogen, maar verworpen aangezien dit de gehele craniospinale as zou betreffen. Intrathecaal MTX is eerder niet effectief geweest. Bij het ontbreken van een primaire tumor zijn er geen reële mogelijkheden voor systemische therapie. Gezien het atypische, geprotraheerde beloop wordt een afwachtend beleid gevoerd. In overleg met patiënt wordt de begeleiding overgedragen aan de huisarts.

Twee jaar na aanvang van de klachten raakt patiënt toenemend geïsoleerd door zijn dysartrie en gehoorverlies. Hij verzwakt, komt vrijwel de deur niet meer uit en wordt toenemend afhankelijk. Cognitief blijft hij scherp. Hij ervaart zijn situatie als ondraaglijk en uitzichtloos en verzoekt om euthanasie, hetgeen in oktober 2010 thuis wordt uitgevoerd. Vanwege de onzekerheid omtrent de diagnose, die ook door patiënt en zijn familie als een groot probleem wordt ervaren, wordt voorafgaand aan de euthanasie toestemming voor obductie verleend. Bij obductie wordt uitgebreide leptomeningeale metastasering van een buisvormend adenocarcinoom gevonden, reikend van de conus medullaris tot aan de hersenstam met ter hoogte van

Tabel 2. Oorzaken van stembandparalyse bij eerste onderzoek van 155 patiënten.²

Oorzaak	Aantal patiënten (%)
iatrogeen (bijvoorbeeld schildklieroperatie, intubatie)	48 (31)
longcarcinoom	29 (19)
andere maligniteit (onder andere lymfoom, carcinoom van larynx, trachea of schildklier)	20 (13)
diverse (onder andere tuberculose, aneurysma aorta, reumatoïde artritis, neurologische aandoeningen)	16 (10)
idiopathisch	42 (27)

het dak van de derde ventrikel uitbreiding langs de vaten van dit tumorproces tot diep in het neuropil (zie *Figuur 2*). De tumorcellen kleuren sterk positief voor pan keratine, keratine 7 en AMACR. Er is geen positieve aankleuring voor keratine 20, PSA, TTF-1, CDX-2, TSH, RCC, synaptofysine of GFAP. Op basis van de morfologie en immuunhistochemie wordt in eerste instantie gedacht aan een primaire origine van de bovenste tractus digestivus of, ondanks de negatieve aankleuring voor TTF-1, long. Bij lichaamsobductie wordt echter geen primaire tumor aangetoond.

Beschouwing

Bij onze patiënt, die zich presenteerde met een idiopathische stembandparese, was sprake van in jaren progressieve uitval van hersenzenuwen en zenuwwortels (polyradiculoneuropathie), die uiteindelijk veroorzaakt bleek door leptomeningeale metastasen van een adenocarcinoom van onbekende origine. De monoklonale B-celpopulatie is vermoedelijk een vals-positieve bevinding geweest, ondanks het feit dat deze bij herhaling werd gevonden. De kans op een vals-positieve uitslag van liquorimmunoferotypering bij patiënten verdacht voor een leptomeningeale maligniteit is vermoedelijk minder dan 1%.¹

Een stembandparese blijft in 26% van de gevallen idiopathisch (zie *Tabel 2*). Intensieve follow-up wordt aanbevolen, omdat bij 2-4% binnen 1-2 jaar alsnog een oorzaak, veelal een maligniteit, wordt gevonden.² Leptomeningeale metastasering (LM) wordt gezien bij 3-8% van alle kankerpatiënten.³ Presentatie van een maligniteit met leptomeningeale metastasen is echter ongebruikelijk.⁴ Er zijn geen neurologische klachten die als bewijs gelden voor LM, evenmin zijn

er pathognomonische MRI-kenmerken.⁵ De sensitiviteit en specificiteit van de MRI na intraveneus contrast voor detectie van LM van solide tumoren is ongeveer 75%.^{4,6} De gouden standaard voor de diagnose is aantonen van maligne cellen in de liquor, echter de sensitiviteit hiervan is beperkt: 50-75%.^{4,6} Slechts 3% van de patiënten met bewezen LM van een solide tumor heeft volstrekt normale liquor zonder verhoging van eiwit of celgetal.⁷ De gemiddelde overleving bij LM van solide tumoren varieert van 2-11 maanden.³ Het merendeel van de patiënten met LM overlijdt aan de LM, eventueel in combinatie met de systemische maligniteit. Onze patiënt overleed na 30 maanden, niet als gevolg van de ziekte, maar door euthanasie. Behandeling van LM is slechts beperkt effectief. In het algemeen wordt bestraling van het symptomatische deel van het zenuwstelsel aangeraden, al dan niet gevolgd door systemische behandeling gericht op de primaire tumor indien mogelijk.⁵ Voorheen werd tevens intrathecale chemotherapie geadviseerd, echter de waarde daarvan is onzeker.⁸ Het effect van behandeling op de verschillende neurologische verschijnselen is wisselend. Vaak reageren hoofdpijn en radiculare pijn redelijk tot goed, maar verwardheid, hersenzenuwuitval en motore uitval matig of slecht.⁵ Bij onze patiënt was, tegen de tijd dat de diagnose voldoende zeker leek, het symptomatische gebied dermate uitgebreid - hersenen en gehele spinale kanaal - dat bestraling niet haalbaar werd geacht.

De onzekerheid over de diagnose trok een zware wissel op zowel patiënt als op zijn gezin en was mede debet aan zijn verzoek om euthanasie. Duidelijkheid over waaraan een patiënt is overleden draagt positief bij aan het rouwproces van de nabestaanden en is

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Het stellen van de diagnose 'leptomeningeale metastasen' kan buitengewoon moeilijk zijn. Desondanks dient deze in de differentiaaldiagnose te blijven staan, zelfs bij een ongewoon langdurig ziektebeloop.
- 2.** Obductie bij onzekere diagnose, ook vanuit de eerste lijn, dient altijd te worden overwogen. Duidelijkheid over de doodsoorzaak draagt positief bij aan het rouwproces van nabestaanden en is een leerinstrument voor artsen.
- 3.** Wanneer veel aanvullende diagnostiek plaatsvindt, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van vals-positieve uitslagen.

een kwaliteitsinstrument voor betrokken artsen.⁹⁻¹¹ Bij een onzekere diagnose dient obductie, ook vanuit de eerste lijn, altijd te worden overwogen.

Conclusie

Leptomeningeale metastasen ontstaan doorgaans laat in het beloop bij een solide tumor en hebben in het algemeen een slechte prognose. Zowel de presentatie als het beloop van leptomeningeale metastasen kan echter sterk wisselen en in zeldzame gevallen kan de ziekte zich leptomeningeaal presenteren, en kan de primaire tumor onvindbaar en het beloop geprotraheerd zijn. Obductie kan dan zowel voor behandelaars als voor nabestaanden van grote waarde zijn.

Referenties

1. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007;68:1674-9.
2. Vos JJ. Nervus recurrens-paralyse en een normale thoraxfoto: ideopathisch? *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:2257-9.
3. Chamberlain MC. Leptomeningeal metastasis. *Curr Opin Oncol* 2010;22:627-35.

4. Galassi G, Zonari P, Artusi T, et al. Leptomeningeal carcinomatosis presenting as progressive multineuritis: clinical, pathologic, and MRI study. *Clin Neuropathol* 1996;15:159-62.
5. Richtlijn landelijke werkgroep neuro-oncologie. Te raadplegen via [www.oncoline.nl/leptomeningeale metastasen](http://www.oncoline.nl/leptomeningeale%20metastasen) (bekeken op 26 juni 2012).
6. Straathof CS, De Bruin HG, Dippel DW, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol* 1999;246(9):810-4.
7. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patiënten. *Cancer* 1982;49:759-72.
8. Boogerd W, Van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. *Eur J Cancer* 2004;40:2726-33.
9. Oppewalen F, Meyboom-de Jong B. Overwegingen van huisartsen bij het niet aanvragen van obductie; een verslag van drie focusgroepen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1315-8.
10. Van Venrooij NA, Lenders JJ, Lammensen MM, et al. Obductie nuttig kwaliteitsinstrument vanwege onverwachte, klinisch relevante bevindingen en beantwoording van klinische vragen; een retrospectieve studie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1318-22.
11. Van den Tweel JG. Obducties als kwaliteitsinstrument serieus nemen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2351-4.

Ontvangen op 21 mei 2012, geaccepteerd 2 juli 2012.