

LA CARCINOMATOSI LEPTOMENINGIALE NEGLI ANIMALI DOMESTICI: PATOLOGIA NEOPLASTICA RARA O SOTTOSTIMATA?

LEPTOMENINGEAL CARCINOMATOSIS IN DOMESTIC ANIMALS: AN UNCOMMON OR UNDERESTIMATED NEOPLASTIC DISORDER?

MARIA TERESA MANDARA, SILVIA PAVONE, FEDERICA ROSSI*

*Dipartimento di Scienze Biopatologiche ed Igiene delle Produzioni Animali e Alimentari
Sezione di Patologia e Igiene Veterinaria - Università degli Studi di Perugia - Via S. Costanzo 4 - Perugia (I)
* Libero professionista, Sinalunga, Siena*

Riassunto

La Carcinomatosi Leptomeningiale (CL) è una patologia neoplastica caratterizzata da una infiltrazione leptomeningiale diffusa, focale o multifocale, da parte di cellule maligne, a partire da un tumore solido. In medicina umana essa colpisce circa il 5% dei pazienti affetti da cancro, mentre in medicina veterinaria la CL resta ancora una patologia rara, riportata in letteratura solo in casi isolati nel cane, nel gatto e nel cavallo.

Il liquido cefalorachidiano risulta essere il mezzo principale di diffusione delle cellule cancerose, le quali guadagnano le leptomeningi per estensione diretta di tumori primari o secondari già presenti nel SNC, per estensione diretta da pre-esistenti tumori localizzati in sedi diverse dal SNC, per disseminazione ematogena o per escissione chirurgica di neoplasie primarie o secondarie del SNC. La CL, sebbene venga attualmente riconosciuta come una gravissima complicanza di eventi neoplastici primari o secondari, caratterizzata da manifestazioni neurologiche estremamente variabili ed aspecifiche, può passare del tutto inosservata ad un esame macroscopico del SNC anche quando palesemente invasiva ad un esame istologico. Nei nostri animali la diffusione metastatica può interessare a livello encefalico tanto le meningi degli emisferi cerebrali quanto quelle cerebellari e del tronco encefalico, coinvolgendo finanche alcuni nervi cranici, mentre a livello spinale l'infiltrazione neoplastica può coinvolgere le radici dei nervi. Nei casi riportati in letteratura medico-veterinaria, la diagnosi di CL è stata emessa solo dopo esame necroscopico, sebbene in alcuni di essi l'esame citologico del liquor e i rilievi radiologici possano oggi essere reconsiderati e rivalutati alla luce di quanto noto sulla CL nell'uomo.

Summary

Leptomeningeal Carcinomatosis (LC) is a neoplastic disorder characterized by a diffuse, focal or multifocal meningeal infiltration of malignant cells deriving from a solid tumour. In human beings it occurs in approximately 5% of patients with cancer, while in veterinary medicine it remains an uncommon lesion, with only a handful of cases in dog, cat and horse.

Cerebrospinal fluid (CSF) is determinant in metastatic seeding of leptomeninges. Neoplastic cells gain CSF by direct extension from a contiguous CNS primary or secondary tumour, by direct extension from a pre-existing tumour along peripheral nerves, by haematogenous spread or during surgical treatment of intraparenchymal brain tumours. Although LC is a dramatic complication of primary and secondary neoplastic disorders, characterized by not specific neurological signs, it could be not apparent at gross Nervous System examination also when it results severely infiltrative at histological investigation. In domestic animals, the brain LC may involve cerebral, cerebellar and brain stem meninges, and cranial nerves, while in the spinal cord it may affect spinal nerve roots. In the cases coming from veterinary literature, the LC diagnosis has been made after necropsy, but in some of them cytology of cerebrospinal fluid and radiological findings could be reviewed based on human medicine informations.

INTRODUZIONE

Per Carcinomatosi Leptomeningiale (CL), nota anche come “meningite carcinomatosa”, si intende una infiltrazione delle leptomeningi da parte di cellule maligne, a partire da un tumore solido, che può interessare tanto l'encefalo quanto il midollo spinale in modo diffuso, focale o multifocale. Essa è detta anche “meningite leucemica o linfomatosa” se deriva più propriamente da una leucemia o da un tumore a cellule linfoidi¹.

La Carcinomatosi Leptomeningiale, individuata per la prima volta nell'uomo nel 1870 da Eberth², per quasi un secolo è stata considerata una patologia estremamente rara e la sua diagnosi affidata soprattutto all'indagine autoptica. Negli ultimi 40 anni le metastasi leptomeningiali sono state riconosciute nell'uomo con una frequenza via via sempre più crescente, tanto da rappresentare oggi una patologia neoplastica ben nota in oncologia umana. In assenza di altre metastasi nel SNC, essa è riportata nella leucemia linfocitica acuta del bambino, nel linfoma non-Hodgkin's, nel carcinoma mammario, nel melanoma, nella leucemia mieloide acuta, nei carcinomi polmonari e gastroenterici³. Tuttavia, nel 6-38% dei casi il tumore primario resta sconosciuto al momento in cui la CL si presenta⁴. L'allungamento della vita media e il miglioramento dei protocolli terapeutici anti-tumorali ne hanno fatto nel tempo una emergenza oncologica sempre più prepotente in medicina umana, intorno alla quale si è sviluppata l'applicazione di indagini diagnostiche sempre più sofisticate, come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM), nonché l'immunocitochimica e la ricerca di markers tumorali applicati al liquido cefalorachidiano (LCR).

In medicina veterinaria, a dispetto della elevata incidenza che notoriamente hanno le patologie neoplastiche negli animali domestici, la CL resta a tutt'oggi ancora una lesione neoplastica quasi del tutto sconosciuta, riportata in letteratura solo in casi isolati nel cane, nel gatto e nel cavallo. A motivo di questa apparente rarità della CL in oncologia veterinaria, alla luce di quanto già noto nell'uomo, con questa rassegna viene tracciato un quadro delle attuali conoscenze patogenetiche e clinico-patologiche della Carcinomatosi Leptomeningiale negli animali domestici.

INCIDENZA

L'incidenza della Carcinomatosi Leptomeningiale viene stimata nell'uomo nell'ordine del 5-8% dei pazienti ammalati di cancro⁵, sebbene studi autoptici rilevino che ben il 19% di pazienti colpiti da cancro e con sintomi neurologici presenta una disseminazione meningiale⁶.

Gli adenocarcinomi polmonari, mammari e gastroenterici sono i tumori che più spesso metastatizzano a livello meningiale, insieme ai melanomi¹. Tra i tumori primari del SNC causa di disseminazione leptomeningiale vengono segnalati il medulloblastoma, i linfomi primari, i glomi e gli ependimomi⁷. Tuttavia, in una percentuale non trascurabile di casi con CL, il tumore primario resta sconosciuto al momento in cui essa si manifesta clinicamente⁴. Purtroppo la CL tende a rimanere ancora sottodiagnosticata e, sebbene alcuni pazienti mostrino sintomi neurologici come prima manifestazione di disseminazione di una neoplasia ma-

ligna progressiva, ciò accade quando ormai le meningi sono ampiamente colpite, rendendo vane le scarse opzioni terapeutiche applicabili.

In letteratura medico-veterinaria sono riportati a tutt'oggi isolati casi di CL nel cane, nel gatto e nel cavallo (Tab. 1). Nel cane la CL viene riportata come secondaria a carcinoma dei plessi corioidei^{8,9}, al carcinoma a cellule rotonde del colon¹⁰, al carcinoma mammario solido^{11,12,13} e al carcinoma transizionale delle cavità nasali¹³. Nel gatto, invece, se ne conosce solo una forma secondaria al carcinoma a cellule squamose dell'orecchio esterno¹⁴, mentre nell'unico caso riportato nel cavallo non fu identificato il tumore primario¹⁵. Dai casi riportati in letteratura, la CL risulta poter essere sia esclusivamente encefalica, nel cane^{8,11,12} come nel gatto¹⁴, che contemporaneamente encefalica e spinale, come osservato nel cane^{9,10} e nel cavallo¹⁵.

PATOGENESI

Le meningi rappresentano i rivestimenti esterni di encefalo e midollo spinale. In particolare, l'aracnoide e la pia madre sono identificate come “leptomeningi”, separate tra loro dallo spazio subaracnoideo nel quale scorre il liquido cefalorachidiano (LCR). Questo è prodotto dai plessi corioidei dei ventricoli encefalici, tramite ultrafiltrazione del plasma, e direttamente dal tessuto nervoso encefalico attraverso il rivestimento ependimale e la membrana plogiale, in ragione di circa 0,47 ml/min nel cane e di 0,17 ml/min nel gatto¹⁶. Dal sistema ventricolare il LCR si porta nel seno sagittale superiore della convessità corticale attraverso le aperture di Luska e Magendi e di qui verso lo spazio subaracnoideo encefalico e spinale dove viene riassorbito dai villi aracnoidei. Esso bagna dunque l'intera superficie di encefalo e midollo spinale e penetra nel parenchima, unitamente ai vasi ematici di più grosso calibro, attraverso gli spazi perivascolari di Virchow-Robin. Appare quindi evidente come il LCR, formatosi nei ventricoli cerebrali e assorbito nello spazio subaracnoideo, sia in costante movimento e progredisca verso la superficie dell'emisfero cerebrale e lungo il midollo spinale. Capire la dinamica del LCR e le relazioni esistenti tra questa e le leptomeningi, risulta di fondamentale importanza nella comprensione della patogenesi della CL e nel riconoscimento dei molteplici meccanismi attraverso i quali le cellule neoplastiche possono guadagnare le leptomeningi a partire dal tumore primario.

Nella patogenesi della CL umana vengono riconosciuti quattro modelli patogenetici principali¹:

1. *Estensione diretta da tumori primari o secondari già presenti nel SNC*, quando questi sviluppano in prossimità del sistema ventricolare, finendo per coinvolgere il liquido cefalorachidiano.
2. *Estensione diretta da pre-esistenti tumori, localizzati in sedi diverse dal SNC*, i quali possono raggiungere lo spazio subaracnoideo e il sistema ventricolare tramite il tragitto dei nervi periferici, cranici o spinali.
3. *Disseminazione ematogena*. È la via più comunemente utilizzata dalle cellule maligne per guadagnare lo spazio subaracnoideo, raggiungendo i villi aracnoidei o i plessi corioidei, o diffondendo dalle profondità del parenchima attraverso gli spazi di Virchow-Robin.

Tabella 1
La Carcinomatosi Leptomeningiale negli animali domestici.
Segnalamento, sede delle lesioni, segni clinici e indagini diagnostiche ausiliarie

<i>Specie</i>	<i>Sede di CL</i>	<i>Sintomi clinici</i>	<i>Indagini diagnostiche</i>	<i>Tumore primario</i>	<i>Riferimento bibliografico</i>
Cane, Boston terrier, F, 6 mesi	Encefalo	Sindrome tronco-vestibolare	CSF: pleocitosi con clusters di cellule ependimali Proteine: 70 mg/dl Pressione: 280 mm/Hg RM: strutture cistiche parenchimali cerebrali	Carcinoma dei plessi corioidei	Lipsitz D et al. 1999
Cane, meticcio, M, 13 mesi	Encefalo Midollo spinale	Sindrome della cauda equina	RX: lesione cauda equina	Carcinoma dei plessi corioidei	Patnaik AK et al. 1980
Cane, Pastore Shetland, F, 11 anni	Encefalo Midollo spinale	Segni da motoneurone inferiore agli arti posteriori	Mielografia: interruzione contrasto L5-L6 CSF: eucitosi con cellule atipiche	Carcinoma a cellule rotonde del colon	Stampley A et al. 1987
Cane, meticcio, F, 10 anni	Encefalo	Sindrome tronco-vestibolare	CSF: pleocitosi con cellule atipiche	Carcinoma mammario solido	Pumarola M et al. 1996
Cane, Pastore tedesco, F, 10 anni	Encefalo	Sindrome cerebellare	TC: area a densità omogenea in una singola scansione cerebellare	Carcinoma mammario solido	Mandara MT et al. 2007
Cane, Setter inglese, F, 6 anni	Encefalo	Cecità bilaterale	TC: area iperdensa nella loggia ipofisaria ed osteolisi del basisfenoidale	Carcinoma mammario solido	Mandara MT et al. 2007
Cane, Pastore maremmano, F, adulto	Encefalo	Nessun segno neurologico	TC: tumore delle cavità nasali e deviazione della falce frontale	Carcinoma delle cavità nasali	Mandara MT et al. 2007
Cane, meticcio, F, 7 anni	Encefalo Midollo spinale	Paraplegia, epilessia	TC: lesione massa nella corteccia frontale sinistra	Carcinoma non identificato	Dati personali non pubblicati
Gatto, meticcio, M, 14 anni	Encefalo	Sindrome tronco-vestibolare	_____	Carcinoma squamoso dell'orecchio esterno	Salvadori C et al. 2004
Gatto, meticcio, F, 15 anni	Encefalo	Sindrome tronco-vestibolare	_____	Carcinoma squamoso dell'orecchio esterno	Salvadori C et al. 2004
Gatto, meticcio, M, 11 anni	Encefalo	Depressione, cecità	_____	Linfoma epatico	Dati personali non pubblicati
Cavallo, maschio castrato, 12 anni	Encefalo Midollo spinale	Atassia progressiva, tetraplegia	_____	Carcinoma non identificato	Wright JA et al. 1986

4. Escissione chirurgica di neoplasie del SNC o di metastasi intraparenchimali, quando la massa sviluppa in prossimità del sistema ventricolare.

Una volta che le cellule maligne hanno raggiunto il LCR, esse riescono a disseminare lungo le meningi, sia per estensione diretta che per esfoliazione: in questo secondo caso le cellule neoplastiche vengono trasportate dal flusso stesso del liquor verso parti lontane del SNC, inducendo lo sviluppo di nuovi impianti metastatici sulla superficie meningiale ed, eventualmente, l'invasione del parenchima subpiale, la penetrazione nelle radici dei nervi spinali e/o crani e la produzione di masse nello spazio subaracnoideo.

Per gli stretti rapporti che la CL contrae con la dinamica del liquido cefalorachidiano, la complicità più attesa

della CL è rappresentata dall'idrocefalo, causato o dalla occlusione da parte del tumore delle vie di deflusso del liquor, o dalla infiltrazione neoplastica delle leptomeningi che ne riduce il riassorbimento¹⁷.

In medicina veterinaria, tra i meccanismi patogenetici della CL sono stati documentati:

- *L'estensione diretta da tumori primari del SNC*, nel caso di carcinoma dei plessi corioidei^{8,9}
 - *La disseminazione ematogena*, a partire dal carcinoma mammario^{11,12} e dal carcinoma del colon nel cane¹⁰
 - *L'estensione diretta da pre-esistenti tumori localizzati in sedi diverse dal SNC*, come nel caso del carcinoma squamoso del gatto¹⁴ e del carcinoma nasale nel cane¹³.
- Anche nel cavallo l'unico caso descritto sembra poter

essere ricondotto ad una diffusione ematogena¹⁵. Al momento non vengono riportati casi di CL secondari ad escissione chirurgica di neoplasie del SNC o di metastasi intraparenchimali.

DIAGNOSI

Manifestazioni cliniche

Il quadro clinico della CL, seppur variegato, è generalmente attribuibile a disturbi dello scorrimento del liquor, all'irritazione o all'infiltrazione tumorale locale dell'encefalo o del midollo spinale, all'occlusione dei vasi piali e alla infiltrazione dei nervi nel punto in cui questi attraversano lo spazio subaracnoideo, nonché alle alterazioni del metabolismo del tessuto nervoso o a una combinazione di due o più di questi fattori¹⁸.

Infatti, se da un lato l'ostruzione delle normali vie di deflusso del liquido cefalorachidiano comporta idrocefalo e un aumento della pressione intracranica, dall'altro la neoplasia tende ad invadere il parenchima cerebrale e spinale, le radici dei nervi e i vasi che irrorano il SNC, comportando così la comparsa di deficit focali, sia periferici che centrali, questi ultimi spesso sotto forma di attacchi convulsivi e sindromi simil-ictali. La stessa invasione del parenchima cerebrale o degli spazi di Virchow-Robin da parte di cellule tumorali può causare disfunzioni neurologiche e interferire con la circolazione sanguigna, determinando la formazione di aree ischemiche o infarti⁷.

In medicina veterinaria per la CL a localizzazione cerebrospinale, vengono riferiti come primi segni neurologici evidenti quelli spinali, rimasti tali fino alla morte dell'animale^{9,10,15}. Essi vanno da un'atassia degli arti posteriori, progressiva in alcune settimane verso gli arti anteriori e la tetraplegia, nell'unico caso descritto nel cavallo¹⁵, a segni da sindrome della cauda equina, con debolezza agli arti posteriori, incontinenza urinaria e fecale, iperestesia nel tratto spinale L7-S1 e coda flaccida⁹, a segni da motoneurone inferiore degli arti pelvici, con riduzione dei riflessi spinali, assenza del riflesso anale ed incontinenza urinaria¹⁰. Per i casi di carcinomatosi esclusivamente encefalica, le manifestazioni cliniche segnalano sempre un coinvolgimento intracranico, con prevalente manifestazione tronco-vestibolare^{8,11,14} o cerebellare¹². In due casi documentati nel cane, viene riportato come sintomo clinico la cecità centrale bilaterale^{8,13}, comparsa improvvisamente e rimasta l'unico segno rilevabile in uno dei due¹³. In un unico caso, la CL, riferita ad un carcinoma nasale, è stata diagnostica solo all'esame necroscopico prima dell'insorgenza dei segni neurologici¹³. Non si conoscono al momento in medicina veterinaria casi di CL riconducibili clinicamente a neuropatie periferiche o a neuropatie spino-radicolari (Tab. 1).

Appare evidente come le manifestazioni neurologiche legate alla CL siano estremamente variabili ed aspecifiche, essendo riferibili ad un coinvolgimento multiplo cerebrale, o spinale e dei nervi cranici, o più limitatamente ad un coinvolgimento focale del SNC. Pertanto, ciò che rende ragione per una possibile diagnosi di CL di fronte ad una tale variabilità ed aspecificità dei segni clinici è sicuramente un elevato indice di sospetto emesso nei confronti della presenza di un tumore solido.

Esame del liquido cefalorachidiano

L'esame che fornisce maggiori informazioni circa la presenza e l'evoluzione della Carcinomatosi Leptomeningiale è sicuramente quello del liquido cefalorachidiano (LCR). In medicina umana, il primo parametro che risulta modificato è la pressione con cui il liquor fuoriesce dalla cisterna, a motivo del fatto che questo tende ad accumularsi negli spazi submeningei, successivamente alla ostruzione delle granulazioni aracnoidee prodotta dalle cellule tumorali¹⁸. Anche il contenuto delle proteine del liquido cefalorachidiano tende ad essere aumentato, ma questo rilievo resta, tuttavia, aspecifico. Valore certamente più indicativo di CL, sebbene comune anche alle meningiti batteriche, è la diminuzione della concentrazione di glucosio nel liquor, legata ad un aumentato metabolismo glucidico da parte delle cellule tumorali¹⁸.

Per quanto riguarda il numero di cellule nucleate, all'esame del LCR in corso di CL esso appare generalmente aumentato (pleocitosi). Tuttavia, anche questo rilievo non risulta diagnostico se non accompagnato al riscontro nel liquor di cellule carcinomatose isolate o disposte in piccoli clusters liberi, rilievo tanto più probabile quanto maggiore è il coinvolgimento meningiale¹.

Va segnalato che falsi positivi sono comuni in corso di infezioni o processi infiammatori leptomeningiali, per i quali risulta spesso difficile una diagnosi differenziale con la "carcinomatosi leucemica"¹⁹. Ben più frequenti sono i falsi negativi, favoriti da un volume del campione insufficiente, dalla sede del prelievo non idonea, da ritardi nella processazione del campione o da errori nella frequenza della campionatura, questi ultimi correlati alla intermittenza con cui le cellule tumorali penetrano nel liquor¹.

In medicina veterinaria solo in casi isolati di CL del cane abbiamo riscontri circa l'esame del LCR; in un caso esso è apparso eucitosico, pur presentando cellule atipiche con chiari segni di anisocitosi e anisocariosi¹⁰, in due casi marcatamente pleocitosico, associato alla presenza di cellule palesemente atipiche e di figure mitotiche¹¹, o alla presenza di clusters di cellule simil-ependimali⁸. Nel cane, la concentrazione di proteine può essere elevata, fino a 70 mg/dl (range < 20), così come la pressione di apertura della cisterna magna, fino a 280 mmHg (range < 170 mmHg)⁸ (Tab. 1).

Sebbene la diagnosi di CL possa essere emessa con buona probabilità con l'evidenziazione di cellule maligne nel LCR, il mancato ritrovamento di queste è tutt'altro che raro, anche dopo ripetuti tentativi. Per questo motivo, i laboratori oggi si avvalgono di tecniche investigative di sicura innovazione, realizzate con l'applicazione di anticorpi monoclonali, prima fra tutte l'immunocitochimica, la quale, quando combinata alla citologia, aumenta sensibilmente l'attendibilità dell'esame fin dal primo prelievo^{1,18}, soprattutto se eseguita con l'applicazione simultanea di un pannello di anticorpi che contribuisca alla classificazione esatta della neoplasia.

Rilievi radiologici

La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) di encefalo e midollo spinale rappresentano attualmente i sistemi radiologici più avanzati per l'individuazione di masse neoplastiche del SNC.

Nell'uomo una percentuale non trascurabile di pazienti affetti da Carcinomatosi Leptomeningiale risulta positiva nelle indagini di diagnostica per immagini, ma purtroppo la specificità dei reperti non è sempre ottimale. In RM viene considerata diagnostica di CL una chiara acquisizione del contrasto leptomeningiale e subependimale, se inserita in un appropriato contesto clinico¹. Vengono considerate suggestive della presenza di CL, invece, scansioni che mostrino un'acquisizione del contrasto della dura madre, focale o diffusa, a carico delle convessità encefaliche senza coinvolgimento dei solchi, o delle emergenze dei nervi cranici e spinali, così come scansioni che rilevino lesioni cerebrali superficiali in vicinanza stretta con lo spazio subaracnoideo o all'interno dei solchi, o un idrocefalo comunicante in assenza di lesioni massa²⁰.

In medicina veterinaria, l'indagine di RM viene riportata solo in un caso di Carcinomatosi Leptomeningiale osservato nel cane, rilevatosi poi all'esame neuropatologico secondario a carcinoma dei plessi corioidei⁸. I rilievi radiologici erano compatibili con strutture cistiche del parenchima cerebrale contenenti LCR, che avevano indotto a porre in diagnosi differenziale lesioni neoplastiche metastatiche, la cisticercosi, le cisti idatidiche, infarti multipli, la criptococcosi e la toxoplasmosi. Anche della TC vengono riportati i dati di un unico studio eseguito su un caso di CL in un cane, secondario a carcinoma mammario solido, in cui fu evidenziata un'area a densità inusualmente omogenea nel quadrante superiore sinistro di una singola scansione cerebellare, senza una chiara acquisizione di contrasto, compatibile con un disordine vascolare, confermato poi all'esame anatomopatologico¹¹ (Tab. 1).

Scansioni radiografiche e mielografiche della colonna vengono riportate in due casi di CL nel cane, rispettivamente come ausilio diagnostico nella diagnosi di lesione della cauda equina⁹ e nella identificazione di una oblitterazione dello spazio subaracnoideo lombosacrale¹⁰, prodotte dalla infiltrazione neoplastica meningiale (Tab. 1).

RILIEVI MACROSCOPICI ED ISTOLOGICI DELLA CARCINOMATOSI LEPTOMENINGIALE NEGLI ANIMALI DOMESTICI

Da un punto di vista anatomopatologico, la Carcinomatosi Leptomeningiale rappresenta una infiltrazione diffusa delle leptomeningi sia encefaliche che spinali, focale o multifocale, di cellule maligne che originano da un tumore solido o linfomatoso.

Sebbene essa rappresenti una gravissima complicanza di eventi neoplastici primari o secondari, nei nostri animali la CL può passare del tutto inosservata ad un esame macroscopico del Sistema Nervoso Centrale^{11,14}, anche quando palesemente invasiva ad un esame istologico. Al contrario, quando evidente, la CL può conferire ruvidezza ed irregolarità alle meningi^{9,15}, provocando a volte un chiaro ispessimento sia delle leptomeningi⁸, che della sovrastante dura madre¹⁴, fino alla formazione di un vero e proprio drappo di tessuto biancastro¹⁰. Talvolta le leptomeningi, lucide e trasparenti in condizioni normali, possono assumere colorazioni che vanno dal grigio al rosato^{9,14}, per risultare addirittura fortemente emorragiche in altri casi¹² (Fig. 1).

All'esame macroscopico dell'encefalo, la CL può asso-



FIGURA 1 - CL di cane. Diffusa infiltrazione emorragica delle leptomeningi cerebrali che ridisegna fino in profondità i solchi corticali.

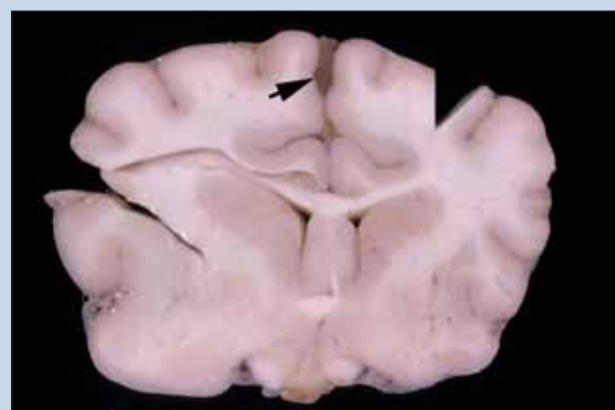


FIGURA 2 - CL di cane. Materiale gelatinoso amorfo a ridosso delle leptomeningi della corteccia parietale, tendente a penetrare in profondità i solchi (freccia).

ciarsi alla dilatazione dei ventricoli laterali e alla formazione di cavità parenchimali di aspetto irregolare⁸, mentre, quando secondaria ad un tumore nasale, essa può associarsi alla presenza di abbondante materiale mucogelatinoso sulle meningi della corteccia encefalica frontale e parietale¹³ (Fig. 2). La CL spinale, dal canto suo, può indurre un apparente aumento del diametro del tratto midollare interessato, a motivo della presenza di tessuto neoformato nello spazio subdurale⁹.

Anche l'esame istologico, al quale spetta l'individuazione delle cellule maligne e la diagnosi definitiva, rivela nei nostri animali aspetti alquanto differenti a seconda dei casi: essi vanno dalla presenza di isolate cellule neoplastiche o di piccoli clusters nello spazio subdurale e subaracnoideo (Fig. 3), del tutto ininfluenti sul quadro clinico-neurologico¹³, alla individuazione di ricche popolazioni di cellule cancerose, con chiari segni di atipie cellulari e nucleari e frequenti figure mitotiche atipiche^{8,12} (Fig. 4) stipate negli spazi liquorali meningiali e infiltranti le meningi, di cui finiscono a volte per provocare iperplasia¹⁴. Talvolta, tali addensamenti di cellule neoplastiche provocano compressione del parenchima nervoso sottostante^{8,9} o lo infiltrano in modo più o meno grave. Quando tale infiltrazione si accompagna alla formazione di manicotti perivascolari, la CL

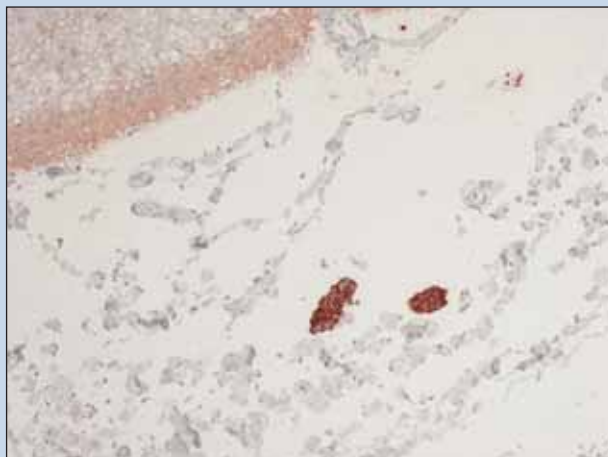


FIGURA 3 - CL di cane. Nello spazio subaracnoideo sono evidenti clusters di cellule neoplastiche di natura epiteliale, fortemente reattive alla citocheratina (IHC per pancitocheratina, ABC, x10).

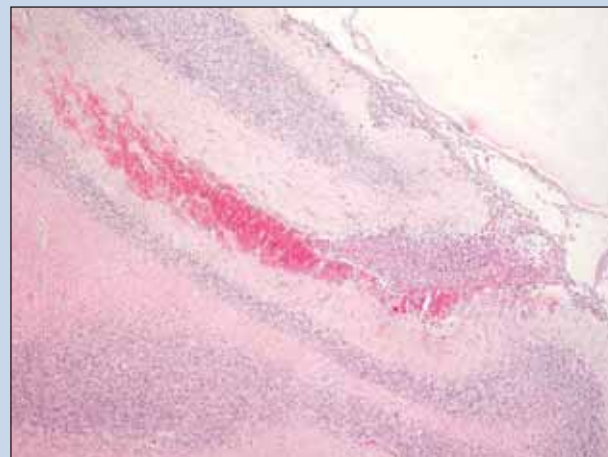


FIGURA 5 - CL di cane. L'infiltrazione neoplastica leptomeningiale si accompagna ad una diffusa imbibizione emorragica sia della pia madre che dello strato molecolare della sezione cerebellare (EE, x4).

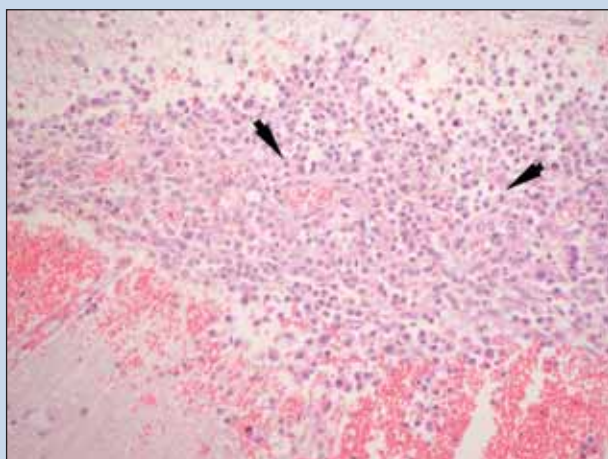


FIGURA 4 - CL di cane. Infiltrazione della pia madre cerebellare da parte di una popolazione di cellule tumorali fortemente anaplastiche, con abbondante citoplasma eosinofilo e nucleo vescicoloso. Sono evidenti numerose figure mitotiche (freccie) (EE, x20).

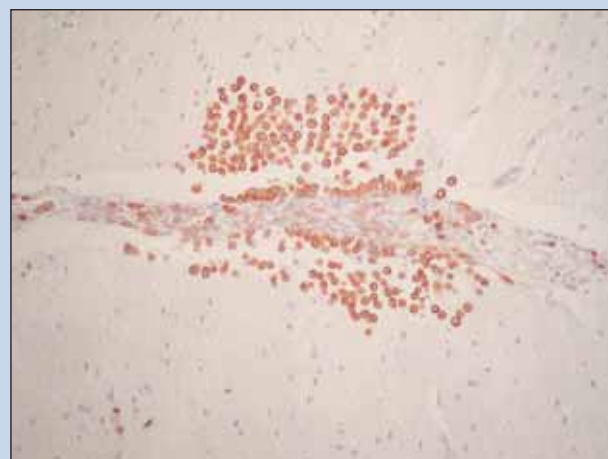


FIGURA 6 - CL di cane. Vasi subaracnoidei. Addensamento perivasale di cellule neoplastiche pancitocheratina positive, provenienti dal sangue, e iniziale infiltrazione del parenchima adiacente (IHC per pancitocheratina, ABC, x20).

finisce per produrre finanche eventi malacici^{10,15} secondari ai disturbi di circolo. Altre volte, micrometastasi possono essere osservate nel parenchima, e senza una chiara relazione con i vasi ematici^{11,14}. L'infiltrazione leptomeningiale da parte di cellule cancerose non manca di produrre una diffusa imbibizione emorragica¹² (Fig. 5), evento che può rendere difficile l'interpretazione dei rilievi radiologici. Istologicamente, inoltre, non è raro riscontrare la presenza di emboli neoplastici nei vasi subaracnoidei con chiari segni di attraversamento della parete vasale e di diffusione metastatica¹² (Fig. 6).

A livello spinale l'infiltrazione neoplastica può coinvolgere le radici dei nervi¹⁰, mentre a livello encefalico la diffusione metastatica può interessare tanto le meningi degli emisferi cerebrali quanto quelle cerebellari, queste ultime anche in modo esclusivo¹², o del tronco encefalico¹⁵ e finanche alcuni nervi cranici¹⁴. In un caso del tutto singolare la disseminazione ematogena di cellule cancerose, partita da un carcinoma solido mammario, ha interessato esclusivamente le meningi della fossa ipofisaria (Fig. 7) e di qui il basisfenoide o,

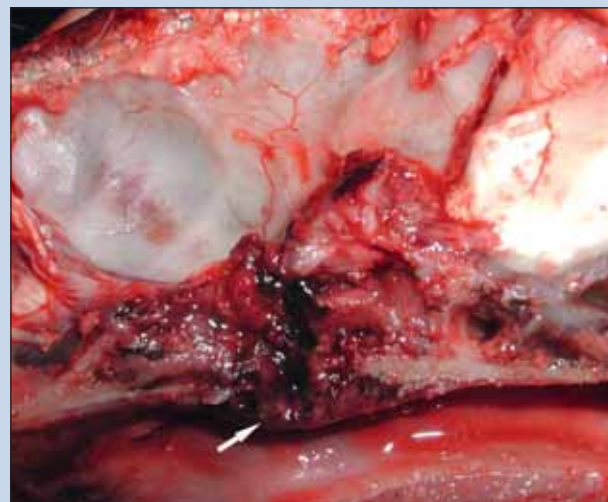


FIGURA 7 - CL di cane. Scatola cranica. Nella loggia ipofisaria è presente del tessuto friabile emorragico, che invade l'osso basisfenoide, provocandone la lisi (freccia).

viceversa, finendo per danneggiare il chiasma ottico e il tratto intracranico di entrambi i nervi ottici, evento questo che ha comportato la comparsa di una improvvisa cecità amaurotica¹³. In questo caso, la CL della loggia ipofisaria ha finito per avvolgere l'ipofisi di un tessuto carcinomatoso senza coinvolgerla profondamente nel parenchima.

SU DUE NUOVI CASI DI CARCINOMATOSI LEPTOMENINGIALE NEGLI ANIMALI D'AFFEZIONE

Ai dati riportati in bibliografia sulla Carcinomatosi Leptomeningiale negli animali domestici, ci sembra interessante aggiungere due ulteriori rilevamenti di CL relativi ad un cane meticcio, di sette anni, femmina, e ad un gatto europeo di 11 anni maschio.

Nel cane l'anamnesi riporta l'insorgenza acuta di paraplegia, associata ad una totale assenza della sensibilità profonda, seguita, dopo circa due settimane, dalla comparsa di crisi epilettiche. Queste ultime furono attribuite, tramite indagini TC, alla presenza di una massa nella corteccia frontale sinistra. L'esame istologico del SNC rivelò la presenza di due lesioni neoplastiche sovrapponibili, una a carico dell'ultimo segmento midollare toracico, quasi totalmente sostituito dal tumore, e l'altra nella corteccia frontale sinistra, in stretta continuità con il rivestimento meningiale e corrispondente alla massa evidenziata in diagnostica per immagini. Il tumore appariva solido, di aspetto carcinomatoso, confermato dalle indagini di immunoistochimica, ad elevato indice mitotico e grado di anaplasia. Interessante fu l'osservazione di micrometastasi nel canale ependimale del segmento midollare coinvolto (Fig. 8). Pertanto, il tumore midollare ed encefalico sono stati considerati secondari ad un carcinoma di origine non identificata, il quale, attraverso la disseminazione ematogena, ha verosimilmente prodotto primariamente una metastasi al tratto midollare toracico da cui sono partiti emboli neoplastici che, per via liquorale, hanno riprodotto l'evento carcinomatoso in sede meningiale e submeningiale nel lobo frontale encefalico.



FIGURA 8 - CL di cane. Midollo spinale. Nel canale ependimale del segmento midollare interessato dal processo neoplastico sono presenti cellule tumorali anaplastiche, tendenti a formare dei clusters (EE, x20).

Del gatto, vissuto in una condizione di semirandagismo, sappiamo solo che gli ultimi giorni prima della morte, avvenuta spontaneamente, appariva anoressico e fortemente depresso, apparentemente cieco. L'esame anatomicoistopatologico rivelò la presenza di un linfoma epatico, con metastasi renali e polmonari. Nel SNC fu evidenziata una infiltrazione leptomeningiale multifocale di cellule neoplastiche linfomatose, CD3-positive, particolarmente grave in corrispondenza della corteccia occipitale (Fig. 9), dove si accompagnava alla presenza di emboli ematici submeningiali e ad un interessamento parenchimale a distribuzione perivasale. Anche il plesso corioideo del ventricolo laterale sinistro appariva gravemente infiltrato dalle cellule neoplastiche e parzialmente necrotico. Anche per questo caso la patogenesi prospettata per la carcinomatosi leptomeningiale fu quella di una disseminazione ematogena.

CONCLUSIONI

La Carcinomatosi Leptomeningiale, patologia neoplastica riferibile ad una infiltrazione pio-aracnoidea da parte di cellule maligne, rappresenta una forma molto singolare di metastatizzazione, soprattutto nella sua forma diffusa, che sfugge spesso alla diagnosi clinica, così come alle indagini diagnostiche ausiliarie. Infatti, sin dall'esame clinico le manifestazioni neurologiche legate alla carcinomatosi leptomeningiale appaiono estremamente variegata e aspecifiche, difficilmente inquadrabili senza una chiara evidenza del tumore solido primario. L'applicazione delle più moderne strumentazioni nel campo della diagnostica per immagini, sebbene contribuisca considerevolmente ad avanzare il sospetto di CL, fornisce una chiara evidenza radiografica solo quando è già presente un esteso interessamento delle leptomeningi e, in ogni caso, necessita di una conferma citologica. Infatti, è all'esame citomorfologico del liquido cefalorachidiano, ed eventualmente ad una valutazione dei biomarkers espressi dalle cellule neoplastiche, che viene affidata la parola finale alla diagnosi di CL.

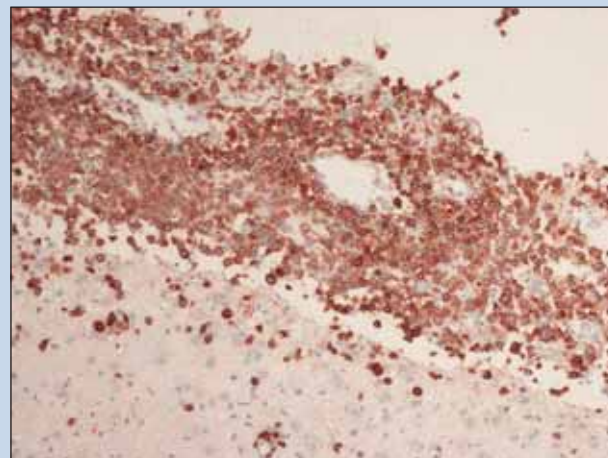


FIGURA 9 - Meningite linfomatosa di gatto. Lo spazio di Virchow-Robin dei vasi subaracnoidei appare occupato totalmente dalla infiltrazione di cellule neoplastiche linfocitarie, CD3 positive, riferibili a linfociti T. Tali cellule tendono ad infiltrare il parenchima encefalico sottostante (IHC per CD3, ABC, x20).

Se nell'uomo si è arrivati, negli ultimi 40 anni, a riconoscere alla carcinomatosi leptomeningiale una incidenza dell'8% dei malati di cancro, in medicina veterinaria, al contrario, la CL resta ancora una patologia neoplastica rara e forse ancora poco conosciuta. Nei casi riportati in letteratura medico-veterinaria, la diagnosi di CL è stata emessa solo dopo esame necroscopico, sebbene in alcuni di essi l'esame citologico del liquor e i rilievi radiologici possano oggi essere reconsiderati e rivalutati alla luce di quanto noto sulla CL nell'uomo.

Il riscontro di alcuni casi di CL nel cane e nel gatto nell'attività neuropatologica più recente, oltre ad arricchire la casistica medico-veterinaria, ci incoraggia a sostenere l'ipotesi che la rarità della CL possa essere più apparente che reale e che, pertanto, essa sia attualmente sotto diagnosticata nei nostri animali e, probabilmente, ancora poco inserita nella lista delle diagnosi differenziali delle patologie del SNC, consapevoli che la maggior limitazione nella diagnosi della carcinomatosi leptomeningiale sia rappresentata soprattutto dalla necessità di conoscenze specifiche e di attrezzature specializzate, entrambe non sempre disponibili nella pratica veterinaria.

Parole chiave

Carcinomatosi, leptomeningi, cane, gatto, tumore, SNC.

Key words

Carcinomatosis, leptomeninges, dog, cat, tumour, CNS.

Bibliografia

- Grossman SA e Krabak MJ: Leptomeningeal carcinomatosis. Cancer Treatment Reviews 25,103-119, 1999.
- Eberth CJ: Zur Entwicklung des Epitheliomas (Cholesteatomas) der Pia unter del Lungs. Virchow's Arch 49:51-63, 1870.
- Posner JB e Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. In: Advances in Neurology. BS Schoenberg, New York, Raven Press, 579-592, 1978.
- Balm M e Hammack J: Leptomeningeal carcinomatosis. Arch Neurol 53:626-632, 1996.
- Pérez de Colosia V, Tuñón A, Peláez I, Caminal L et al. Revista Clínica Española 194:530, 1994.
- Glass JP, Melamed M, Chernik NL et al. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): The meaning of a positive CSF cytology. Neurology 29:1369-1375, 1979.
- Enting RH: Leptomeningeal neoplasia: epidemiology, clinical presentation, CSF analysis and diagnosis imaging. In: Leptomeningeal metastases – Cancer Treatment and Research. Ed LE Abrey, MC Chamberlain, HH Engelhard, Springer US, 2005, pp. 17-30.
- Lipsitz D, Levitski RE e Chaouvet AE: Magnetic resonance imaging of a choroids plexus carcinoma and meningeal carcinomatosis in a dog. Vet Radiol Ultrasound, 40:246-250, 1999.
- Patnaik AK, Erlandson RA, Lieberman PH, Fenner WR et al: Choroid Plexus Carcinoma with Meningeal Carcinomatosis in a Dog. Vet Path, 17,381-385, 1980.
- Stampley A, Swayne D e Prasse K: Meningeal carcinomatosis secondary to a colonic signet-ring cell carcinoma in a dog. J Am Anim Hosp Assoc, 23,655-658, 1987.
- Pumarola M e Balasch M: Meningeal carcinomatosis in a dog. Vet Rec, 138, 523-524, 1996.
- Mandara MT, Rossi F, Lepri E e Angeli G: Cerebellar Leptomeningeal Carcinomatosis in a Dog. J Small Anim Pract, 48, 504-507, 2007.
- Mandara MT, Pavone S, Ricci G e Angeli G: Due casi di carcinomatosi leptomeningiale nel cane. 4° Convegno Annuale della Associazione Italiana Patologi Veterinari (AIPVet), Alberese (GR), 2007.
- Salvadori C, Cantile C e Arispici M: Meningeal Carcinomatosis in Two Cats. J Comp Path, 131, 246-251, 2004.
- Wright JA e Giles CJ: Diffuse carcinomatosis involving the meninges of a horse. Equine Vet J, 18, 147-150, 1986.
- De Lahunta A. Neuroanatomia e Neurologia Clinica Veterinaria. Noceto (Parma), Ed SBM, pp. 33-55, 1990.
- Jubb KVF e Huxtable CR: The Nervous System. In: Pathology of Domestic Animals, Fifth Ed., London, Academic Press, 2007, pp. 304-307.
- Bruno MK e Raizer J: Leptomeningeal metastases from solid tumors (Meningeal Carcinomatosis). In: Leptomeningeal metastases – Cancer Treatment and Research. Ed LE Abrey, MC Chamberlain, HH Engelhard, Springer US, 2005, pp. 31-35.
- Jorda M, Ganjel-Azar P, Nadji M. Increased diagnostic accuracy using carcinoembryonic antigen and epithelial membrane antigen immunocytochemistry. Arch Neurol 53:181-184, 1998.
- Freilich RJ, Krol G, De Angelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. Ann Neurol 38:51-57, 1995.

CAB ABSTRACTS



CAB Abstracts è il database bibliografico più grande al mondo nel settore della medicina veterinaria. CAB Abstracts, coprendo praticamente tutte le pubblicazioni scientifiche mondiali (riviste e atti congressuali) di medicina veterinaria, permette di fare ricerche bibliografiche complete e mirate. A differenza di PubMed, il data base gratuito finanziato dal Governo Americano che copre prevalentemente la medicina umana, l'accesso a CabAbstract normalmente non è libero ma preve-

de un abbonamento individuale. Da quest'anno questo servizio straordinario è offerto gratuitamente ai soci delle Società SCIVAC, SIVAR, SIVE, SIVAE, SIVAL, AIVEMP ed ai soci delle Società Specialistiche SCIVAC e SIVE in regola con il pagamento della quota associativa per l'anno in corso.

Per accedere al servizio è necessario entrare nella propria pagina di Ego al sito <http://ego.ev-srl.it> tramite le user name e password stampate su tutte le ricevute di iscrizioni associative o versamento di caparre rilasciate da EV. Se hai smarrito o non hai mai ricevuto il nome utente e la password per accedere a Ego, puoi riceverla compilando il box on line apposito nel sito <http://ego.ev-srl.it> o scrivendo a info@scivac.it o telefonando alla Segreteria EV allo 0372 46040.

IMPORTANTE: il servizio funziona solo se il browser consente l'apertura delle finestre a comparsa (popup).

È quindi necessario disattivare, PRIMA di effettuare l'accesso, qualsiasi strumento di blocco popup (ad es.: blocco popup di Internet Explorer, Google Toolbar, Yahoo Toolbar; funzione "Blocca finestre a comparsa" di Safari, nel menu "Safari"; etc.).

