

Liquorzellbefunde bei primärer diffuser Melanoblastose der Meningen

H. Budka und K. Summer

Neurologisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Seitelberger) und Neurologische Klinik der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Reisner)

Eingegangen am 10. Mai 1973

CSF Cytology in Primary Diffuse Meningeal Melanoblastosis

Summary. CSF cells from a 43 year-old male with primary diffuse meningeal melanoblastosis are described. Morphological differentiation between tumor cells and melanin-laden macrophages (melanophages) is tried; melanophages tend to have vacuolated cytoplasm and aggregated pigment clumps, whereas melanoblasts show delicate pigment granules and larger spheroidal melanin and large nucleoles. CSF cells may present more delicate cytological features than histological slides of autopsy material.

The importance of CSF cytology and the presence of free melanin in the CSF for the diagnosis of primary pigmented tumors of the CNS is stressed.

Key words: CSF Cytology — Primary Meningeal Melanoblastosis — Melanoma — Melanophages.

Zusammenfassung. Das Liquorzellbild bei einem 43jährigen Mann mit primärer diffuser Melanoblastose der Meningen wird beschrieben. Es wird versucht, pigmenthaltige Tumorzellen von melaninspeichernden Makrophagen (Melanophagen) morphologisch abzugrenzen; Melanophagen weisen wabig-vacuolierte Plasmaanteile und klumpige Pigmentaggregate auf, während Melanoblasten feinste Pigmentgranula neben größeren Pigmentkugeln sowie große Nucleolen besitzen. Im Vergleich mit histologischen Autopsiepräparaten können gut erhaltene Liquorzellen feinere cytologische Details zeigen. Die Bedeutung des Liquorzellbefundes und der Thormählen-Reaktion auf freies Liquormelanin für die Diagnostik primärer Pigmentgeschwülste des ZNS und seiner Hüllen wird betont.

Schlüsselwörter: Liquorectologie — Primäre meningeale Melanoblastose — Melanom — Melanophagen.

Liquorectologische Befunde bei primären Pigmentgeschwülsten des ZNS und seiner Hüllen liegen erst in 6 von 184 Fallberichten (Budka u. Pantucek) vor. Erbslöh (Fall 6) konnte mit dem Nachweis von epithelialen polymorphen Melanoblasten im Liquorsediment ebenso eine richtige klinische Diagnose stellen wie Hoffman u. Freeman (Fall 2: große polymorphe, melaninhaltige Zellen). Olischer u. Schröter beschrieben neben Melanophagocyten rundliche, etwa 15 μ große Zellen mit großer Chromatinstruktur der rundlichen und gleichförmigen Kerne mit

mehreren Nukleolen und wechselndem Pigmentgehalt. Minauf u. Summer konnten vereinzelte Blastomzellen im Liquor nachweisen; auch Bergdahl *et al.* fanden bei ihrem Fall 1 maligne Zellen; Zangger erwähnte große „epithelial“ Gebilde. In zahlreichen weiteren Arbeiten wird die Notwendigkeit einer genauen liquorcytologischen Untersuchung betont—denn gerade bei so unklaren klinischen Bildern, wie sie primäre Pigmenttumoren des ZNS und seiner Hüllen darstellen, ist die morphologisch differenzierte Liquorcytodiagnostik imstande, die richtige klinische Diagnose zu stellen. Kürzlich konnten wir einen klinisch ungeklärten Fall einer seltenen primären diffusen Melanoblastose der Meningen beobachten; die dabei erhobenen Liquorbefunde sollen Möglichkeiten und Grenzen einer morphologisch differenzierten Liquorcytodiagnostik aufzeigen.

Zusammenfassung der klinischen und autoptischen Befunde (ausführliche Darstellung bei Budka u. Pantucek, Fall 1)

Otto K., 43 Jahre. Unklares meningoitisches Bild mit rezidivierenden Subarachnoidalblutungen durch 1 Jahr. Bei wiederholten Liquorpunktionen regelmäßig xanthochromer (benzidinpositiver) Liquor mit reichlich Erythrocyten in allen Abbaustufen; Pleocytose von 70/3 bis 300/3, Gesamt-EW 250 mg-% bis 340 mg-%, Liquorzucker 10 mg-% bis 23 mg-%. Autoptisch diffuse Durchsetzung des Meningealraumes durch melanotisches, polymorphes Tumorgewebe mit wechselndem Pigmentgehalt (Abb.5).

Liquorsedimentuntersuchung

Zur Zellanreicherung wurde das Sedimentierungsverfahren nach Sörnas verwendet. Färbungen: Pappenheim, Masson-Fontana, Berliner-Blau, Bleichung mit H_2O_2 .

Einzelne große epithelähnliche Zellen mit breitem Plasmasaum und netzig-vacuoligem Kern mit auffallend großen Nucleolen (Abb.1). Vereinzelt doppelkernige Riesenzellen (Abb.1, Mitte) und Zellen mit spärlichem Gehalt an feinst- bis grobgranulärem braunschwarzem Pigment (Abb.1, links). Daneben häufig große Zellen mit wabig-vacuolisiertem Plasma und massiver Anschoppung mit klumpigen Pigmentaggregaten (Abb.3) oder verschieden großen kugeligen Pigmentballen (Abb.4); diese Zellen häufig mit unregelmäßiger Zellbegrenzung und einzelnen Ausläufern (Abb.4). Der große Pigmentreichtum mancher Zellen verdeckt häufig den Zellkern (Abb.3 und 4). Einzelne große Zellen mit lockerem randständigem Kern und Anfüllung des Plasmaleibes mit Pigmentgranula verschiedener Größe ohne wabig-vacuolige Cytoplasmaveränderungen (Abb.2). In der Berliner-Blau-Färbung einzelne extracellularäre eisenpositive Pigmentkörnchen, daneben auch mononukleäre Zellen mit gespeichertem eisenpositivem Pigment; der Großteil des intra-

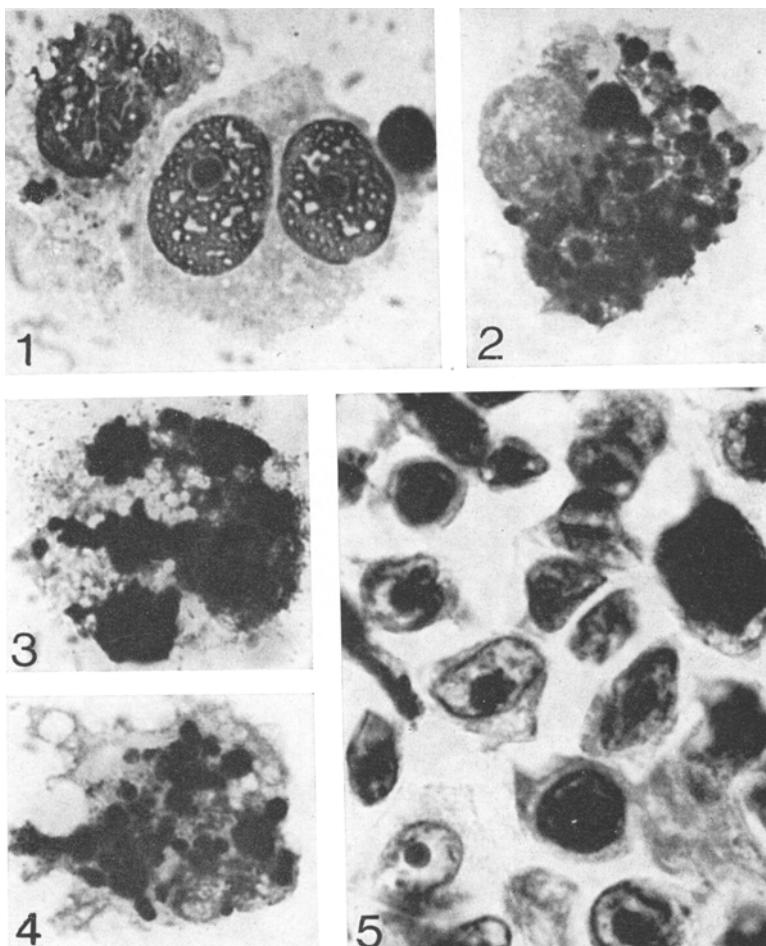


Abb.1—4. Liquorsediment, Pappenheim $\times 1350$. Abb.1. Große doppelkernige, pigmentfreie Tumorzelle mit großen Nucleolen (Mitte); Tumorzelle mit feinsten Pigmentkörnchen und Pigmentkugeln (li.); kleiner Lymphocyt (re.). Abb.2. Große Zelle mit lockerem, randständigem Kern und Pigmentgranula verschiedenster Größe. Abb.3. Melanophage mit Plasmavacuolen und klumpigen Pigmentaggregaten. Abb.4. Zelle mit unregelmäßiger Kontur, Ausläufern, Pigmentballen und Plasmavacuolen

Abb.5. Histologisches Autopsiepräparat. Lumbale Leptomeningen. Polymorphe, z.T. pigmenthaltige Zellen mit auffallend großen Nucleolen. HE $\times 1350$

cellulären Pigments aber eisennegativ, durch H_2O_2 ausbleichbar und in der Silberreduktionsmethode nach Masson-Fontana geschwärzt: Melaninpigment.

Diskussion

Bei den großen, epithelähnlichen, pigmentfreien („Leukoformen“) oder pigmenthaltigen Zellen mit auffallend großen Nucleolen (Abb.1) handelt es sich zweifelsfrei um Tumorzellen; der Nachweis von intracellulärem Melanin klassifiziert sie als Melanoblastomzellen.

Interessant erscheint uns, A. zu untersuchen, ob eine morphologische Abgrenzung der Melanoblastomzellen von melaninspeichernden Makrophagen (Melanophagen) möglich ist, und B. einen Vergleich des Liquorzellbildes mit histologischen Autopsiepräparaten anzustellen.

ad A. Neben eindeutigen Tumorzellen (Abb.1) und Melanophagen mit vacuolisiertem Plasma und klumpiger Pigmentanschoppung (Abb.3) fallen Zellen auf, bei denen die Differenzierung schwieriger erscheint (Abb.2 und 4). Das Vorhandensein von wabig-vacuoligen Plasmaveränderungen sowie überwiegend große, zu Klumpen zusammengeballte Pigmentkugeln in der Zelle der Abb.4 sprechen für die Einreihung als Melanophage. Die unregelmäßige Zellkontur mit Ausläufern ist als vermutlich artefizielle Deformation zu werten, zumal Makrophagen als empfindlichste Liquorzellen besonders leicht artefiziell deformiert werden (Sayk, Sörnas). Zellen wie in Abb.2 sind noch schwieriger einzuordnen; die unterschiedliche Größe der Pigmenteinlagerungen (feinste Körnchen bis relativ große Pigmentkugeln), das Fehlen von Pigmentverklumpungen und vacuoligen Plasmaanteilen spricht für eine Tumorzelle; der lockere, kaum Ähnlichkeiten mit der Abb.1 aufweisende Kern ohne Kernkörperchen läßt dagegen auch die Zuordnung zu Melanophagen möglich erscheinen.

ad B. Im Vergleich zum formalinfixierten Paraffinschnitt (Abb.5) fällt zunächst die enorme Größendifferenz zu den Liquorzellen auf (alle Abbildungen mit gleicher Endvergrößerung $\times 1350$). Dies läßt sich dahingehend erklären, daß einerseits das histologische Präparat starken Schrumpfungs- und Deformierungsvorgängen bei Formalinfixation, Paraffineinbettung, Schneiden und Färben um etwa 45% des ursprünglichen Gewebevolumens (Blinkov u. Glezer) unterliegt, andererseits die Liquorzellen relativ flach ausgebreitet auf dem Objektträger aufruhen. Stärker noch als im Liquorzellbild fallen im histologischen Präparat große Nucleolen auf; die polymorphen Zellkerne weisen einen stark wechselnden Chromatinreichtum auf, wobei aber nirgends eine netzig-vacuolige Kernstruktur ähnlich der Abb.1 beobachtet wird. Das Pigment ist teils feingranular gelagert (Abb.5 am oberen Bildrand), teils derart massiv zusammengeballt (Abb.5, rechts; Melanophage?), daß weitere Einzelheiten nicht mehr erkennbar sind. Somit können gut erhaltene Liquorzellen feinere cytologische Details zeigen als der histologische Schnitt.

Die im Liquor gefundenen Siderophagen lassen sich durch die regelmäßige Xanthochromie bzw. Erythrocytenbeimengung erklären; somit können wir die Meinung von King *et al.*, primäre Melanome der Meningen führen kaum zu Subarachnoidalblutungen, dahingehend ergänzen, daß es zwar kaum zu massiven Rhesisblutungen kommt, aber eine dauernde Blutzelldiapedese bestehen kann. Hingegen führen metastatische Melanome im ZNS sehr häufig zu massiven Blutungen infolge Gefäßbarrosion (Török u. Leel-Össy). Es muß immer bedacht werden, daß auch freies Melanin eine Xanthochromie (mit)bedingen kann; dementsprechend ist die Thormälen-Probe sowohl bei primären als auch bei metastatischen Melanomen im ZNS ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel (Sayk.).

Literatur

- Bergdahl, L., Boquist, L., Liliequist, B., Thulin, C.-A., Tovi, D.: Primary malignant melanoma of the central nervous system. A report of 10 cases. *Acta neurochir. (Wien)* **26**, 139–149 (1972)
- Blinkov, S. M., Glezer, I. I.: Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen, S. 34. Jena: Fischer 1968
- Budka, H., Pantucek, F.: Primäre diffuse Melanoblastosen der Meningen und neurokutane Melanosen. *Neurochirurgia (Stuttg.)* **16**, 90–98 (1973)
- Erbslöh, F.: Zur Pathologie der diffusen Pigmentgeschwülste im Meningealraum. *Arch. Geschwulstforsch.* **9**, 103–143 (1956)
- Hoffman, H. J., Freeman, A.: Primary malignant leptomeningeal melanoma in association with giant hairy nevi. Report of two cases. *J. Neurosurg.* **26**, 62–71 (1967)
- King, A. B., Chambers, J. W., Garey, J.: Primary malignant melanoma of the spinal cord. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **68**, 266–275 (1952)
- Minauf, M., Summer, K.: Primäre Melanoblastose der Leptomeningen. *Wien. Z. Nervenheilk.* **30**, 150–157 (1972)
- Olsicher, R.-M., Schröter, P.: Zur Diagnostik der primären Melanoblastomatose des Zentralnervensystems. *Nervenarzt* **34**, 266–270 (1963)
- Sayk, J.: Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Jena: Fischer 1960
- Sörnas, R.: A new method for the cytological examination of the cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **30**, 568–577 (1967)
- Török, P., Leel-Össy, L.: Metastasen maligner Melanome im Zentralnervensystem. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **142**, 293–318 (1961)
- Zanger, J.: Postoperative extrakranielle Ausbreitung eines primären diffusen Melanoblastoms der Leptomeninx. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **103**, 1–6 (1961)

Dr. H. Budka
Neurologisches Institut der Universität Wien
A-1090 Wien, Schwarzenbergstraße 17

Doz. Dr. K. Summer
Neurologische Klinik der Universität Wien
A-1090 Wien, Lazarettg. 14
Österreich