



## OLGU SUNUMU / CASE REPORT

### Primer santral sinir sistemi lenfoması

#### Primary central nervous system lymphoma

Yüksel Erdal<sup>1</sup>, Ufuk Emre<sup>1</sup>, Taşkın Güneş<sup>2</sup>, Canan Tanık<sup>3</sup>, Aysel Tekeşin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>İstanbul Bahçelievler Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2017;42(4):776-779*

#### Abstract

Primary central nervous system lymphoma is an uncommon non-Hodgkin lymphoma that may occur in brain and meninges, orbita or spinal cord. Primary central nervous system lymphoma is mostly in the diffuse large B cell lymphoma group and aggressive crusing. Despite the clinic, imaging, and cerebrospinal fluid findings suggesting the illness, biopsy is necessary for definite diagnosis and treatment planning. A 73-year-old male patient applied with progressive headache for a month and weakness on the right-arm. The patient was hospitalized to our clinic for further examination and treatment. Lumbar puncture was applied the patient who is thought to have central nervous system lymphoma as a result of the magnetic resonans imaging. Stereotactic brain biopsy was performed on the patient who had no evidence of lymphoma in the lumbar puncture examinations and a result of pathologic examination, the CD20+B cell lymphoma was diagnosed. When MR findings are typical for primary central nervous system lymphoma, histopathologic diagnosis should be made without delay and treatment should be started.

**Key words:** Stereotactic biopsy, central nervous system, lymphoma.

#### Öz

Primer santral sinir sistemi lenfoması, beyin ve zarlarını, göz veya spinal kordu tutabilen nadir görülen bir Non-Hodgkin lenfoma türüdür. Primer santral sinir sistemi lenfoması çoğunlukla diffüz büyük B hücreli lenfoma grubundadır ve agresif seyirlidir. Hastalığı düşündüren klinik, görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı bulguları olmasına rağmen kesin tanı ve tedavi planlaması için biyopsi gereklidir. Yetmiş üç yaşında erkek hasta, bir aydır ilerleyici baş ağrısı ve sağ kolda güçsüzlük yakınmaları ile başvurdu. Hasta ileri tetkik ve tedavi için kliniğimize yatırıldı. Manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ile santral sinir sistemi lenfoması düşünülen hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Lomber ponksiyon incelemelerinde lenfoma lehine bulgu saptanmayan hastaya stereotaktik beyin biyopsisi yapıldı ve patolojik inceleme sonucu ile CD 20 + B hücreli lenfoma tanısı konuldu. Primer santral sinir sistemi lenfoması için MR bulguları tipik olgularda zaman kaybetmeden histopatolojik tanı konulmalı ve tedaviye başlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Stereotaktik biyopsi, santral sinir sistemi, lenfoma.

## GİRİŞ

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) santral sinir sisteminin kötü prognozlu, nadir görülen bir tümördür. PSSSL tüm beyin tümörlerinin %1-3'ü ve tüm Non-Hodkin Lenfoma (NHL) vakalarının %2-3'ünü oluşturmaktadır. PSSSL erkeklerde daha sık görülür ve ortalama görülme yaşı 60'dır<sup>1</sup>. PSSSL'lerin çoğu yüksek

derecelidir ve %90'dan fazlası CD20+ diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Nadiren Burkitt lenfoma, Lenfoblastik lenfoma, T hücreli lenfoma gözlenir<sup>2</sup>. PSSSL manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çoğunlukla supratentoryal yerleşimli diffüz, homojen kontrast tutan tek bir soliter lezyon veya multipl lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Nadiren kist formasyonu, nekroz, hemoraji ve kalsifikasyon görülebilir<sup>3,4</sup>. Çoğunlukla frontal lob, korpus kallozum, bazal ganglionlar daha az sıklıkla orbita,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yüksel Erdal, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Turkey E-mail: erdalyuksel\_355e@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 25.11.2016 Kabul tarihi/Accepted: 29.01.2017

beyin sapı, serebellum, spinal kord tutulan bölgeleridir. Korpus kallozumun kelebek tarzında tutulumu PSSSL için klasik MRG bulgusudur<sup>4</sup>.

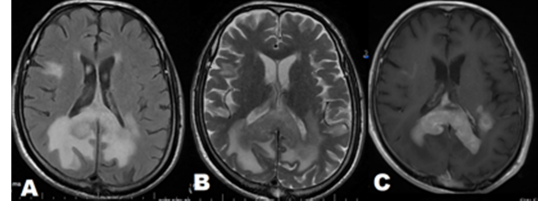
PSSSL tedavisi yüksek evreli glial tümörlerden farklı olduğu için ayırıcı tanı önemlidir<sup>2</sup>. Yüksek dereceli SSS tümörlerinde cerrahi tedavi uygulanabilirken, PSSSL'de kemoterapi ve radyoterapi tedavinin temel kısmını oluşturur. PSSSL'nin steroidlere duyarlı olması önem taşır ve histopatolojik incelemenin steroid tedavisi öncesinde yapılması önerilmektedir. Tümör tanısında görüntüleme yöntemleri, beyin omurilik sıvı analizi yardımcı olsa da kesin tanı için biyopsi gerekmektedir<sup>3</sup>. Biz de bu yazıda, PSSSL tanısı alan olguyu sunarak, PSSSL'nin tanı-tedavi algoritmelerini gözden geçirmeyi amaçladık.

## OLGU

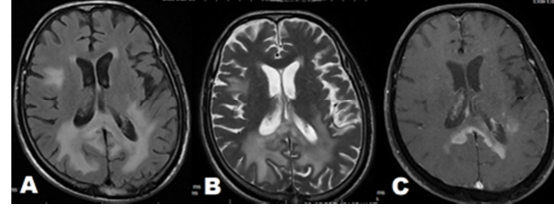
73 yaşında erkek hasta bir ay önce başlayan baş ağrısı şikayeti nedeniyle çekilen kranyal MRG'de saptanan lezyonların değerlendirilmesi amacı ile servisimize yatırıldı. Baş ağrısı şiddetli, basit analjeziklere yanıtızsız, zonklayıcı vasıftaydı ve baş ağrısına ek olarak 10 gün önce başlayan sağ kolda güçsüzlük şikayeti mevcuttu. Öz ve soygeçmişinde özellik saptanmayan hastanın fizik muayenesi normal sınırlarda idi. Nörolojik muayenesinde, sağ üst ekstremitede 3/5 düzeyinde monoparezi dışında özellik yoktu. Kranyal MRG'de bilateral parieto-okspital lobda lateral ventrikül posterior hornların komşuluğunda spleniumu içine alan T2 ve FLAIR kesitlerde hiperintens kontrast tutan kitle lezyonu (Resim 1) lenfoma lehine değerlendirildi.

Ayırıcı tanıya yönelik yapılan tetkiklerinde (batın ve toraks bilgisayarlı tomografileri (BT), tümör belirteçlerinde) patoloji saptanmadı. Hastaya PSSSL ve diğer ayırıcı tanılar açısından lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde milimetreküpde 110 eritrosit, 3 lökosit görüldü. BOS protein düzeyi 282mg/dl, glukoz 53 mg/dl idi. BOS flowsitometrisinde ve sitolojisinde lenfoma lehine belirgin bulgu saptanmadı. MR spektrometrisinde (MRS) lenfomayı destekleyen kolin ve lipit laktat pikleri saptandı. Fluorodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) incelemesinde kranyal ve servikal görüntülemelerdeki lezyonlarda artmış FDG tutulumu saptandı.Klinik takibinde bellek bozukluğu gelişen hastanın standardize minimal test skoru (SMMT) 13 olarak değerlendirildi. Sağ üst ekstremitede klonik kasılmaları olan hastanın, EEG'sinde bilateral delta

ritminde yavaş dalga aktivitesi saptandı. Nöbetlerine yönelik tedavisine levetiresetam 500 mg tb 2x1 eklendi. Hastaya mevcut görüntüleme ve BOS bulguları ile lenfoma ön tanısına yönelik stereotaktik beyin biyopsisi planlandı. Bu dönemde hastanın baş ağrılarının çok şiddetlenmesi, oryantasyon bozukluğu gelişmesi ve epileptik nöbetlerinin sıklanması üzerine 7 gün yüksek doz (1 gr/gün) i.v. metilprednizolon tedavisi başlandı.



**Resim 1.** Yüksek doz İ.V. metilprednizolon tedavisinin öncesindeki MRG aksiyel kesitleri: A) FLAIR, B) T2, C) Kontrastlı T1



**Resim 2.** Yüksek doz İ.V. metilprednizolon tedavisinin sonrasındaki MRG aksiyel kesitleri: A) FLAIR, B) T2, C) Kontrastlı T1

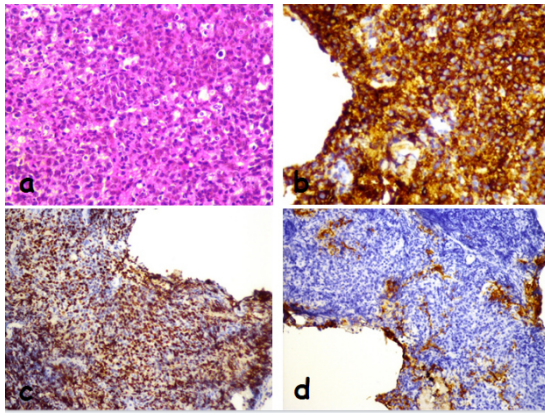
Tedavi sonrası kliniğinde kısmi düzelme oldu. Tedavi sonrası çekilen kontrastlı kranyal MR'ında tümör etrafındaki ödemin bir miktar azaldığı görüldü (Resim 2). Steroid tedavisinden 10 gün sonra yapılan stereotaktik biyopsi sonucu CD20+ diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak sonuçlandı. Genel durumunun bozuk olması nedeni ile kemoterapi başlanmayan hastaya sadece radyoterapi uygulandı. Hastamız semptomlar başladıktan yaklaşık 4 ay sonra kaybedildi.

## TARTIŞMA

PSSSL sistemik tutulum olmaksızın santral sinir sisteminde ortaya çıkan, kötü prognozlu nadir görülen bir lenfoma türüdür<sup>6</sup>. En sık görülen histolojik alt tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır ve son derece agresif bir tümördür<sup>1,7</sup>. Beyin (%30-50), meninksler (%10-25), göz (%10-20) ve omurilik (%1) PSSSL'nin en sık görülen yerleşim yerleridir<sup>8</sup>.

Lezyonların %90'ı derin gri cevher, korpus kallozum ve periventriküler beyaz cevher yerleşimlidir ve subependimal uzanımı tipiktir<sup>9</sup>.

PSSSL gelişimi için en önemli risk faktörü immün yetmezliktir (HIV enfeksiyonu iyatrojenik immün yetmezlik, ataxi telenjektazi, Wiskott-Aldrich, ağır yaygın kombine ve değişken immün yetmezlik sendromları gibi)<sup>10</sup>. Klinik bulgular sıklıkla, baş ağrısı, bulanık görme, psikoz, konfüzyon, hafıza bozukluğu, motor defisitler, nöbet ve kişilik değişikliklerini içerebilir<sup>8</sup>. Bizim olgumuzda da baş ağrısı ilk şikayet olurken takip eden günlerde sağ kolda güçsüzlük, nöbet ve bellek bozukluğu saptanmıştır.



**Resim 3.** 200X H&E büyütmeye diffüz lenfositik infiltrasyon (a), CD20 X100 büyütmeye CD20+ lenfositler (b), Ki-67 X100 büyütmeye yüzde 80 nükleer boyanma (c), GFAP X100 büyütmeye zemin nöropil boyanması (d).

Tüm beyin MR, kontrastlı tüm abdomen BT, BOS sitolojisi, kemik iliği biyopsisi, oftalmolojik muayene, testis muayenesi ve ultrasonografi, uluslararası PSSSL çalışma grubu tarafından, tanısı değerlendirilmeyi standardize etmek için önerilen tetkiklerdir. Yaş, performans, laktat dehidrogenaz (LDH), BOS protein konsantrasyonu ve beyin derin yapılarının tutulumu prognozu belirleyen ana etmenlerdir<sup>11</sup>.

Lezyonların çoğu kontrastsız T1 ağırlıklı MR görüntülemeye hipo- veya izointens, T2 ağırlıklı MR görüntülemeye hiper- ya da izointens olarak görülür. Hiperselüleriteye bağlı belirgin ve homojen kontrast tutulumu görülmektedir. MRS'de yüksek kolin kreatinin oranı saptanabilir. Ancak bu bulgular PSSSL diğer neoplazmlardan (örn. metastaz, malign gliomalar, meningiomlar) ya da non neoplastik

hastalıklardan (örn. multiple skleroz, inme, piyojenik abse) ayıramayabilir. Perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme, MRS ve FDG-PET görüntülemeleri PSSSL ayırımında yardımcı olabilir<sup>12</sup>. Ancak beyin biyopsisi halen tanı için altın standarttır<sup>1,5,6,7,11</sup>.

Beyin parankimini diffüz olarak ve solid tabakalar halinde infiltre ederler. Tümör hücreleri yuvarlak şekillidir ve nükleol/stoplazma oranı artmıştır. Anjiyosentrik patern oluşturması önemli morfolojik özellikleridir. Hücreler değişik pan B-hücre antijenlerini (CD19, CD20, CD22 ve CD79a vb.) eksprese eder. Proliferatif indeks Ki-67 ile gösterilebilir, yüksek bulunması tanıda anlamlıdır. Ayırıcı tanı açısından glial tümörlerin ayırımında Glial Fibriler Asidik Protein (GFAP) bakılması önemlidir. GFAP pozitif saptanması glial tümör lehinedir<sup>13</sup>. Olgumuzda diffüz lenfosit infiltrasyonuna ek olarak CD 20 antikoru ile boyanma izlendi (Resim 3 a,b). Yüksek Ki-67 proliferasyonu ve GFAP negatif saptanması ile diffüz büyük hücreli lenfoma tanısı desteklenmiş oldu (Resim 3 c,d).

Günümüzde önerilen tedavi yüksek evreli glial tümörlerden farklı olarak kemoterapi ve radyoterapi olduğu için, tedavi şeklinin belirlenmesinde lenfoma ve yüksek evreli glial tümör ayırımı yapılması önemlidir<sup>14</sup>. Tedavinin temelini kemoterapi oluşturmaktadır. Metotreksat (mtx) ve sitozin arabinosid (ara-c) terapötik konsantrasyon açısından güvenli bir şekilde uygulanabilen ajanlar arasında yer alır. PSSSL radyosensitif tümörlerdir ve tüm beyin ışınlanması önerilmektedir. Tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda prognoz açısından fayda görülmediği için tümörün total rezeksiyonu önerilmemektedir<sup>11</sup>. Steroidler tipik hastalarda en az %40 oranında semptomlarda hızlı bir iyileşme ve radyografik düzelme sağlar. Ancak steroid tedavisi beyin biyopsisi ve vitroz sıvıdan alınan materyalde histolojik değerlendirmeyi etkileyerek tanı konulma olasılığını azaltabilir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar girişim öncesinde kortikosteroid kullanılmamalıdır<sup>15</sup>. Bizim hastamızda da steroid sonrasında lezyonda gerileme saptanırken, biyopsi sonucu etkilememesi için steroid tedavisinden en az 10 gün sonra biyopsi yapılabilir.

Sistemik kemoterapi ve radyoterapiye rağmen ortalama yaşam süresi 10-18 ay olarak bildirilmiştir, altmış yaş üstü hastaların çoğu sadece radyoterapi ile tedavi edilir ve prognozları kötüdür<sup>11,16</sup>. Hastamıza tanı konulduktan sonra genel durumu kötü olması nedeniyle sadece radyoterapi uygulanabildi ve şikayetlerinin başlangıcından 4 ay sonra kaybedildi.

PSSSL nadir görülmesine rağmen sıklığı giderek artmaktadır. Tanıda görüntüleme ve BOS bulguları yol gösterici olsa da kesin tanı için biyopsi gerekir. Günümüzde, mevcut tedavilerden kısmen fayda görülse de kür veya uzun süreli yaşam sağlayacak tedaviler henüz mümkün değildir.

#### KAYNAKLAR

1. Wang J, Guo Z, Ma E, Xing D, Qiu B O, Wang Y. Diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma: a report of nine cases and literature review. *Oncol Lett.* 2015;9:1795-801.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1281-8.
3. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson EM. Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:984-92.
4. Zhang D, Hu LB, Henning TD, Ravarani EM, Zou LG, Feng XY et al. MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol.* 2010;11:269-77.
5. Phillips EH, Fox CP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9:243-53.
6. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(Suppl 1):43-51.
7. Bhagavathi S and Wilson JD: Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1830-4.
8. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg.* 1988;68:835-53.
9. Hatipoğlu HG, Ergünger MF, Dağlıoğlu E, Üzüm N, Cılız D, Yüksel E. Primer santral sinir sistemi lenfoması: difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve spektroskopisi. *Journal of Neurological Sciences [Turkish].* 2010;27:98-103.
10. Schabet M. Epidemiology of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol.* 1999;43:199-201
11. Burhan F, Murat Ö. Primer merkezi sinir sistem lenfomaları. *HematoLog.* 2013;3:382-94.
12. Haldorsen IS, Krakenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A. CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30:744-51.
13. Commins DL. Pathology of primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus.* 2006;21:E2
14. Salzman K: Primary CNS lymphoma. In *Diagnostic Imaging. Brain* (Eds A Osborn, KL Salzman, AJ Barkovich A):106-22. Baltimore, Lippincott Williams Wilkins, 2004.
15. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, Lucchinetti CF, Wu W, Decker PA et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: a pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 2008;63:662-7.
16. Yap KK, Sutherland T, Liew E, Tartaglia CJ, Pang M, Trost N. Magnetic resonance features of primary central nervous system lymphoma in the immunocompetent patient: a pictorial essay. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:179-86.