

Arteriovenöz Malformasyon Eksizyonundan 24 Yıl Sonra Aynı Yerleşimde Glioblastoma Gelişimi

Formation of Glioblastoma on the Same Location with the Arteriovenous Malformation that was Excised 24 Years Ago

Erkin SÖNMEZ¹, Nur ALTINÖRS¹, Salih GÜLŞEN¹, Engin FİDANCI¹, Özlem ÖZEN²

¹Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Değişik natürdeki intrakranial patolojilerin eş zamanlı görülmesi genellikle mümkündür. Bunlar üç şekilde ortaya çıkarlar: Farklı bölgelerde farklı patolojilerin görülmesi, patolojilerin karışık olarak birarada bulunması veya patolojilerin aynı bölgede belli zaman aralıkları ile görülmesi. Bu patolojiler nadiren ortak bir patolojinin manifestasyonu olarak görülürler. Birlikte görülmesi çoğunlukla rastlantısalıdır. Değişik zamanlarda ve aynı yerleşimli iki farklı patolojinin görülmesi oldukça seyrek bir durumdur. Yazıda sol parietal bölgedeki bir arteriovenöz malformasyonun total eksizyonundan 24 yıl sonra aynı yerleşimde görülen hemorajik lezyonun cerrahi olarak çıkartılmasıyla patolojinin glioblastoma olduğu saptanan bir erkek hasta sunulmakta ve bu iki patoloji arasındaki olası bir sebep-sonuç ilişkisi tartışılmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Arteriovenöz malformasyon, Beyin tümörü, Glioblastoma

ABSTRACT

Simultaneous occurrence of a glial tumor and a vascular lesion, especially arteriovenous malformation (AVM), is extremely rare. Such a situation may be presented in three forms: Co-existent lesions in different locations, both pathologies mixed together as if one lesion and lesions appearing in the same location after a certain period of time. In this article, the authors report a male patient who has been operated for an AVM located in the left parietal lobe 24 years ago. The patient has presented with hemorrhage in the same region with clinical symptomatology. He underwent surgery using the previous craniotomy and histopathological diagnosis of the lesion removed totally was glioblastoma.

KEYWORDS: Arteriovenous malformation, Brain tumor, Glioblastoma

■ GİRİŞ

Genel anlamda beyin tümörü ve özelde glial tümörün bir vasküler patoloji ile beraber görülmesi literatürde oldukça seyrekdir. Bu makalede, arteriovenöz malformasyon (AVM) eksizyonundan 24 yıl sonra, aynı bölgede ortaya çıkan glioblastoma (GBM) olgusunu sunmak istiyoruz.

■ OLGU SUNUMU

Nöroloji bölümünce epileptik nöbet tedavisi için yatırılan 64 yaşındaki erkek hastaya çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sol parietal hematoma saptanmış. İleri tetkik ve tedavi için tarafımıza danışıldı. Nörolojik muayenede sağ hemiparezi, ileri konuşma bozukluğu saptandı. Glasgow



Yazışma adresi: Erkin SÖNMEZ

E-posta: erkinso@gmail.com

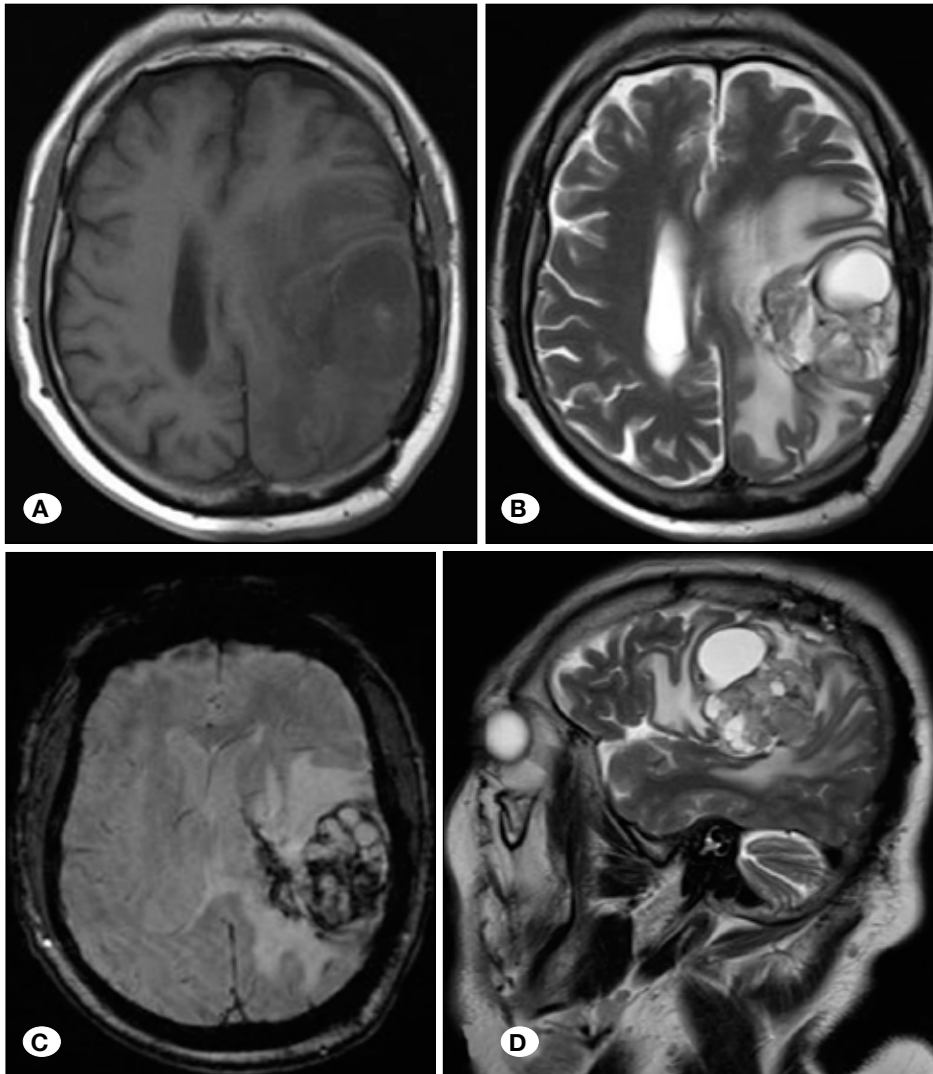
Koma Skala puanı 15 bulundu. Kranial MRG'de sol parietal lobda görülen hematomun sol talamusa, internal kapsülün posterior bacağına ve kapsula eksternaya uzandığı gözlemlendi. Lezyon T1 kesitlerde hipointens, santrali hiperintens görüldü. T2 kesitlerde hiperintensite ve belirgin perilezyonel ödem saptandı. Sol lateral ventrikül posterior hornuna bası yapan 8 mm'lik orta hat kayması görüldü (Şekil 1A-D). Hastanın 1,5 ay önce çekilen kranial MRG'si ile karşılaştırıldığında lezyonun boyutlarında ve ödeminde artma izlendi.

Hastanın tıbbi özgeçmişinde 1970 yılında hafif bir hemiparezi geçirdiği, bu durumun iki ay içinde düzeldiği, o zaman yapılan beyin sintigrafisi, elektroensefalografi (EEG) ve karotid anjiyografinin normal bulunduğu öğrenildi. Hastanın şikayetleri 1986 yılında tekrarlamış. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol lateral ventrikül korpusunda yerleşmiş AVM saptanmış. EEG'de paroksizmal düzensizlik gözlenmiş.

Hastanın erken çocukluk döneminde geçirdiğini hatırladığı epileptik nöbetlerin sıklığı giderek artmış ve 1990 yılında Grand Mal nöbet geçirmiş. Ayrıca hafif sağ hemiparezi ve konuşma

bozukluğu da varmış. O süreç içinde çekilen MRG'de ve anjiyografide sol parietal yerleşimli AVM saptanmış (Şekil 2A-C). Hasta Haziran 1990'da yurtdışında ameliyat edilerek sol posterior lateral ventrikül talamik seviyeden başlayan ve girus angularise kadar uzanan AVM total olarak çıkarılmış. Postoperatif dönemde sağ hemiparezi artan hasta rehabilitasyon ve antiepileptik medikasyon önerisiyle taburcu edilmiş.

Yapılan 4 sistem selektif serebral dijital subtraksiyon anjiyografinin (DSA) normal olarak raporlanmasını takiben hasta, Ocak 2015 tarihinde hematoma ön tanısıyla ameliyata alındı. Eski cilt insizyonu ve kraniotomi kullanıldı. Makroskopik olarak hematoma izlenimi veren lezyon etrafı dönülerek total olarak çıkarıldı. Lezyon çıkartıldıktan sonra kavite duvarlarında herhangi bir vasküler patolojiye rastlanmadı. Lezyonun histopatolojik değerlendirilmesinde neoplastik mitotik aktif glial hücreler, mikrovasküler proliferasyon ve geniş nekroz alanları ile karakterli tümöral oluşum izlendi. Tümör dokusuna uygulanan immünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinin diffüz glial fibriler asidik protein (GFAP) eksprese ettiği görülmüş olup, epitelyal membran antijeni (EMA) ve CKAE1/AE3 antikör-



Şekil 1: T1 aksiyal (A) T2 aksiyal (B) SWI aksiyal (C) ve T2 sagittal (D) MRG'de lezyon T1 kesitlerde hipointens, santrali hiperintens görülürken, T2 kesitlerde hiperintensite ve belirgin perilezyonel ödem saptandı. Sol lateral ventrikül posterior hornuna bası yapan 8 mm'lik orta hat kayması görülmektedir.

ları ile pozitif reaksiyon saptanmadı. Bu bulgular eşliğinde olgu glioblastoma (DSÖ derece IV) olarak rapor edildi (Şekil 3A, B).

Postoperatif dönemde hastanın konuşma bozukluğunda hızla önemli düzelme görüldü, radyoterapi ve kemoterapi aldı.

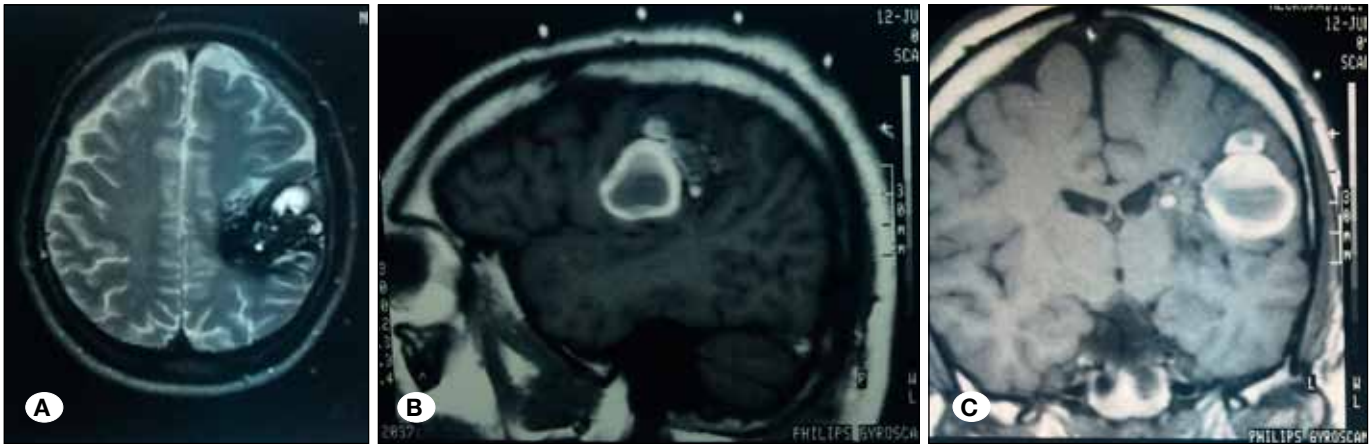
■ TARTIŞMA

Glial tümörle aynı lokalizasyonda AVM görülmesi çok nadir bir durumdur (1). Goodkin ve ark. 1990 yılında intrakranial tümörlerle birlikte vasküler patolojinin aynı kişide görülmesi hakkındaki literatürü incelemişlerdir (7). Yazarlar bu tanıma uyan 14 olgu saptamışlar ve olguları üç gruba ayırmışlardır: a) ayrı, ipsilateral birlikte olan lezyonlar (6 olgu), b) iki ayrı patolojinin tek bir lezyon içinde görülmesi (5 olgu) ve c) ikinci lezyonun belli bir süre sonra aynı lokalizasyonda görülmesi (yazarların olgusu dahil 3 olgu). Yazıda sunulan olgunun benzerlik gösterdiği bu üç hastanın ayrıntılı incelemesinde lezyonların birbirlerinden beş yıl (5), 30 ay (16) ve 22 ay sonra (7) görüldüğü gözlenmiştir. Bizim olgumuzda bu sürenin 24 yıl oluşu ilginçtir.

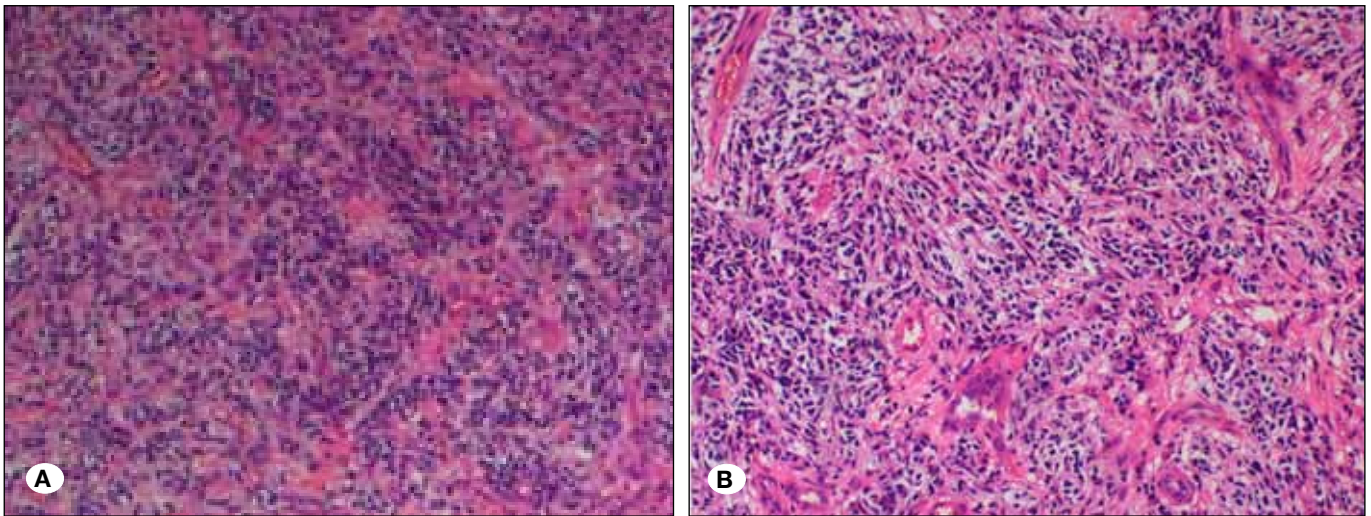
Bu birlikteliğin basit bir tesadüf mü olduğu veya nedensellik ilişkisine dayandığı tartışma konusudur. Bu iki patolojinin oluşumunda olası ortak bir mekanizma varsa ilk akla gelen pro-anjiyogenik faktörlerdir. Rat kornea modelinde serebrovasküler malformasyonların anjiyogenik potansiyellerinin araştırıldığı bir çalışmada AVM'lerin en yüksek anjiyogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada mikrodamar sayımı, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) boyanma yoğunluğunun derecesi ve neovaskülarizasyon gibi anjiyogenezis ile ilgili faktörlerin hepsinin en çok GBM'de olduğu görülmüştür (13).

Aynı hastada AVM ve glial tümörün birlikte görülmesine ait diğer öne sürülen görüşler arasında genetik predispozisyon (26) ve diğer bazı faktörler öne sürülmüştür. AVM'nin anaplastik astrositom tarafından indüklendiği de iddia edilmiştir (8).

AVM ve yüksek dereceli tümör birlikteliğine başka bir örnek Ziyal ve ark.'nın bildirdikleri olgudur (28). Yazarlar hastanın kranial MRG'de sağ temporoparietal yerleşimli yüksek tanıda boyanan kitle lezyonu ve çevresinde ödem gözlemlemişlerdir. Hasta glial tümör ön tanısıyla ameliyat edilmiş, nidusu orta



Şekil 2: T2 aksiyal (A), T1 sagittal (B) ve T1 koronal (C) MRG kesitlerinde sol parietal yerleşimli AVM görülmektedir.



Şekil 3: Geniş nekroz alanları içeren hiperselüler nitelikte tümöral doku (H&Ex100) (A) ve Tümör dokusu anaplastik glial hücrelerden oluşmakta olup mikrovasküler proliferasyon dikkati çekmektedir (H&Ex200) (B).

serebral arter dallarından beslenen AVM ve etrafında anormal glial doku görülerek arteriyel besleyiciler ve boşaltıcı venler koagüle edilerek nidus makroskopik olarak total çıkarılmış. Çevredeki glial dokunun frozen incelemesi sonucu yüksek dereceli glial tümör olarak belirlenmesi üzerine makroskopik total eksizyon yapılmıştır. Warren'ın (25) bildirdiği olguda malign glioma ve AVM yanı sıra pulmoner arteriovenöz fistül bulunmaktaydı. Malign astrositoma ile AVM birlikteliği (20,30), oligodendrogliom AVM beraberliği (3) ve benign astrositom ile yine AVM'nin aynı olguda görülmesi (9) de literatürde bildirilmiştir. Daha yeni literatür incelendiğinde Kinney ve ark. (12) oligodendroglioma içinde yerleşen, yeni oluşan ve AVM'yi taklit eden büyük bir arteriovenöz şant olgusunu rapor etmişlerdir. Olgu embolizasyon ve rezeksiyon ile tedavi edilmiştir.

Lombardi ve ark.(18) oligodendrogliom ile AVM birlikteliğini araştırmak amacıyla Mayo Klinik'de ameliyat edilen 1034 AVM hastasını incelemişler ve bu birlikteliği gösteren bir olguya rastlamamışlardır. Ancak sekiz olguda AVM içinde oligodendrogliom hücre artışı saptayarak histokimyasal ve immünohistolojik yöntemlerle ayrıntılı olarak çalışmışlar ve iki temel patern gözlemişlerdir: bu paternlerin birincisi aberan vasküler oluşum ve diğeri muhtemelen kronik iskemi ve gliozise bağlı olarak doku yoğunlaşmasıdır. Yazarlar oligodendrogliomların % 4'nün, serebellar pilositik astrositomların %5'nin ve supratentorial pilositik astrositomların % 12'sinin çok vasküler olduğunu, gerçek AVM'lerin aksine bu tümörlerin anjiyografik olarak okült olduğunu ve bu özelliklerinin klinik seyir ve prognozla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Bütün bu görüşlerin dışında hastada AVM ve uzun bir süre aynı lokalizasyonda glioblastoma görülmesinin tesadüf olabileceği olasılığını da göz önünde tutmak gerekir.

Intrakranial kavitenin bir başka vasküler patolojisi olan kavernöz malformasyonla glial tümör birlikteliği veya nedensel olabilecek ilişkisi hakkında da yayınlar vardır (6,22,27,29). Kavernöz malformasyon ile glial tümör arasında nedensel ilişki varlığını öne süren yazarlar bu durumun genetik mutasyonlar, lokal büyüme faktörlerinin kolaylaştırdığı komşu dokunun neoplastik transformasyonu ve her iki patoloji için ortak bir viral etiyoloji gibi sebeplerden kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir (5,11,24).

Sporadik ve ailevi kavernöz malformasyonların CCM1, CCM2 veya CCM3 genlerinde fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu bilinmektedir (2,4,15,17,23). Bazı hayvan deneylerinde beyin kavernöz malformasyon oluşumunun kanserdekine benzer bir mekanizma ile meydana geldiği görülmüştür. Bu mekanizma endotel-mezenkimal arası geçiş ile ilgilidir (EndMT) (19). EndMT endotelyumda mezenkimal ve kök hücre benzeri bir proliferasyonu ifade eder (10,21).

■ SONUÇ

Aynı lokalizasyonda değişik zamanlarda AVM ve glial tümör görülmesi son derece nadir bir durumdur. Olgumuzda bu iki patolojinin görülmeleri arasında 24 yıl oluşu literatürde bildirilen en uzun süredir. Bu olgu ve benzerleri intrakranial hematomların etiyolojisine yönelik çalışmaların yapılmasının önemini ortaya koymaktadır. Intrakranial tümör olgularında anjiyografinin rutin yapılmasını öneren ekoller de vardır (14).

■ KAYNAKLAR

1. Aucourt J, Jissendi P, Kerdraon O, Baroncini M: Neuroimaging features and pathology of mixed glioblastoma-AVM complex: A case report. *J Neuroradiol* 39: 258-262,2012
2. Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irthum B, Jacquet G, Lonjon M, Moreau JJ, Neau JP, Parker F, Tremoulet M, Tournier-Lasserre E; Société Française de Neurochirurgie: Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 76: 42-51, 2005
3. Crowell RM, DeGirolami U, Sweet WH: Arteriovenous malformation and oligodendroglioma. Case report. *J Neurosurg* 43: 108-111, 1975
4. Denier C, Goutagny S, Labauge P, Krivosic V, Arnoult M, Cousin A, Benabid AL, Comoy J, Frerebeau P, Gilbert B, Houtteville JP, Jan M, Lapierre F, Loiseau H, Menei P, Mercier P, Moreau JJ, Nivelon-Chevallier A, Parker F, Redondo AM, Scarabin JM, Tremoulet M, Zerah M, Maciazek J, Tournier-Lasserre E; Société Française de Neurochirurgie: Mutations within the MGC4607 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 74: 326-337, 2004
5. Fischer EG, Sotrel A, Welch K: Cerebral hemangioma with glial neoplasia (angioglioma?). Report of two cases. *J Neurosurg* 56: 430-434, 1982
6. Gazzeri R, De Bonis C, Carotenuto V, Catapano D, d'Angelo V, Galarza M: Association between cavernous angioma and cerebral glioma. Report of two cases and literature review of so-called angiogliomas. *Neurocirurgia* 22: 562-566, 2011
7. Goodkin R, Zaias B, Michelsen WJ: Arteriovenous malformation and glioma: Coexistent or sequential? *J Neurosurg* 72: 798-805, 1990
8. Harris OA, Chang SD, Haris BT, Adler JR: Acquired cerebral arteriovenous malformation induced by an anaplastic astrocytoma: An interesting case. *Neurol Res* 22(5): 473-477, 2000
9. Heffner RR, Porro RS, Deck MDF: Benign astrocytoma associated with arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg* 35: 229-233, 1971
10. Kalluri R, Weinberg RA: The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 119: 1420-1428, 2009
11. Kilic T, Pamir MN, Kullu S, Eren F, Ozek MM, Black PM: Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery* 46:1179-1172, 2000
12. Kinney JS, Steineke T, Nochlin D, Brisman JL: Do novo formation of large arteriovenous shunting and a vascular nidus mimicking an arteriovenous malformation within an anaplastic oligodendroglioma: Treatment with embolization and resection. *J Neurosurg* 109: 1098-1102, 2008
13. Konya D, Yildirim O, Kurtkaya O, Kilic K, Black P, Pamir MN, Kilic T: Testing the angiogenic potential of cerebrovascular malformations by use of a rat cornea model: Usefulness and novel assesment of changes over time. *Neurosurgery* 56: 1339-1346, 2005
14. Kurisu K: Comment. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 86, 2004

15. Labege-le Couteulx S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecillon M, Marechal E, Joutel A, Bach JF, Tournier-Lasserre E: Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 23:189-193, 1999
16. Licata C, Pasqualin A, Freschini A, Barone G, Da Pian R: Management of associated primary cerebral neoplasms and vascular malformations. 2: Intracranial arterio-venous malformations. *Acta Neurochir* 83:38-46, 1986
17. Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM, Huang E, Zawistowski JS, Stoffer T, Verlaan D, Balogun F, Hughes L, Leedom TP, Plummer NW, Cannella M, Maglione V, Squitieri F, Johnson EW, Rouleau GA, Ptacek L, Marchuk DA: Mutations in a gene encoding a novel protein containing a phosphotyrosine-binding domain cause type 2 cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 73: 1459-1464, 2003
18. Lombardi D, Scheithauer BW, Piepgras D, Meyer FB, Forbes GS: Angioglioma and the arteriovenous malformation-glioma association. *J Neurosurg* 75: 589-596, 1991
19. Maddaluno L, Rudini N, Cuttano R, Bravi L, Giampietro C, Corada M, Ferrarini L, Orsenigo F, Papa E, Boulday G, Tournier-Lasserre E, Chapon F, Richichi C, Retta SF, Lampugnani MG, Dejana E: EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations. *Nature* 498:492-496, 2013
20. Malcolm GP, Symon L, Tan LC, Pires M: Astrocytoma and associated arteriovenous malformation. *Surg Neurol* 36: 59-62, 1991
21. Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BR: Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat Med* 16: 1400-1406, 2010
22. Rossi DC, Fiaschi P, Melloni I, Zona Gianluigi: Cavernous angioma within the context of anaplastic oligodendroglioma: Case report and review of the literature. *Neurol Sci* 35:2009-2011, 2014
23. Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW, Kuehl PM, Jones TL, Dokken CG, Touchman JW, Gallione CJ, Lee-Lin SQ, Kosofsky B, Kurth JH, Louis DN, Mettler G, Morrison L, Gil-Nagel A, Rich SS, Zabramski JM, Boguski MS, Green ED, Marchuk DA: Mutations in the gene encoding KRIT1, a Krev-1/rap 1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations (CCM1). *Hum Mol Genet* 8: 2325-2333, 1999
24. Schreuder T, TeLintelo M, Kubat B, Koehler P: Anaplastic oligoastrocytoma occurring after resection of a cerebral cavernous malformation; malignant transformation? Case report and review on etiology. *J Neurol* 257: 349-353, 2010
25. Warren GC: Intracranial arteriovenous malformation, pulmonary arteriovenous fistula and malignant glioma in the same patient. *J Neurosurg* 30: 618-621, 1969
26. White RJ, Kernohan JW, Wood MW: A study of 50 intracranial vascular tumors found incidentally at necropsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 17: 392-398, 1958
27. Wilson DM, Cohen B, Keshari K, Vogel H, Steinberg G, Dillon W: Case report: Glioblastoma multiforme complicating familial cavernous malformations. *Clin Neuroradiol* 24:293-296, 2014
28. Ziyal IM, Ece K, Bilginer B, Tezel GG, Ozcan OE: A glioma with an arteriovenous malformation: An association or a different entity? *Acta Neurochir (Wien)* 146: 83-86, 2004
29. Zhang JY, Ming ZY, Wu AH: Is cerebral cavernous malformation a pre-glioma lesion? *Chin Med J* 125 (24): 4511- 4513, 2012
30. Zuccarello M, Giordano R, Scanarini M, Mingrino S: Malignant astrocytoma associated with arteriovenous malformation. Case report. *Acta Neurochir* 50: 305-309, 1979