

# Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması: Olgu Sunumu ile Değerlendirme

## Primary Central Nervous System Lymphoma: Evaluation with a Case Presentation

### ÖZ

Primer santral sinir sistem lenfomaları (PSSSL), vücudun herhangi bir yerinde primer bir odak olmaksızın, tipik olarak beyin, göz, spinal kord ve beyin omurilik sıvısına lokalize olan ektranodal non-Hodgkin lenfomalar olarak tanımlanmaktadır. Primer santral sinir sistemi lenfoması, tüm beyin tümörlerinin %2-6'sını ve tüm non-hodgkin lenfomaların %1 ile %2'ni oluşturur. PSSSL'li hastaların kliniği, tümörün büyüklüğü ile lokalizasyonuna ve aynı zamanda hastanın immünolojik durumuna bağlıdır. Tanı, görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme), beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve histopatolojik incelemeyle konabilir. PSSSL'nin histolojisi daima B-cell hücre orjinli orta ve yüksek dereceli ektranodal non-hodgkin lenfomalardan meydana gelir. Tedavi seçenekleri kortikosteroid, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. Çalışmamızda santral sinir sistemi yerleşimli, başka sistemik bulguları ve immün sistem bozukluğu bulunmayan, steroid tedavisiyle belirgin olarak düzelen 35 yaşında erkek olgumuzu sunduk.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Santral sinir sistemi, Lenfoma, İmmünsüpresyon, Tedavi

### ABSTRACT

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is defined as the extra nodal non-Hodgkin lymphoma, which is confined to brain, orbit, spinal cord and cerebrospinal fluid without evidence of a primary focus elsewhere in the body. PCNSL occurs 2%-6% of all primary brain tumors and 1%-2% of all non-Hodgkin lymphomas. The clinical presentation of patients with PCNSL varies depending on the location and size of the tumor, as well as the immunological status of the patient. The diagnosis can made with imaging (computerized tomography or magnetic resonance imaging), analyses of cerebrospinal fluid and histopathologic investigation. Histology of the PCNSL almost consists of intermediate to high-grade extra nodal non-Hodgkin's lymphoma of B-cell origin. Treatment options include corticosteroid, radiotherapy and chemotherapy. In our study we reported a 35 years old male patient with no evidence of lymphoma outside the CNS and systemic acquired immunodeficiency syndrome.

**KEY WORDS:** Central nervous system, Lymphoma, Immunosuppression

Aşkın Esen HASTÜRK

Yahya GÜVENÇ

Kağan TUN

Erkan KAPTANOĞLU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 24.11.2009

Kabul Tarihi : 13.07.2010

Yazışma adresi:

**Aşkın Esen HASTÜRK**

Telefon : +90 312 222 17 59

E-posta: aehasturk@yahoo.com

## GİRİŞ

Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL), B hücre kökenli non-hodgkin lenfomalar (NHL) içinde yer alır (15). PSSSL, tüm beyin tümörlerinin %2-6'sını ve tüm non-hodgkin lenfomaların %1 ile %2'ni oluşturur (1,3). PSSSL, vücudun herhangi bir yerinde primer bir odak olmaksızın, tipik olarak beyin, göz, spinal kord ve beyin omurilik sıvısına lokalize olabilir (13,16). Tümör tanısı; görüntüleme yöntemleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve histopatolojik inceleme ile konulur. PSSSL' nin patolojik tanısı ve sınıflandırılması zor olabilir. Tanı konulduğunda PSSSL'nin %90'dan fazlası yüksek gradelidir ve bunlar CD-20 pozitif, diffüz büyük B-hücreli NHL'dirler. Kalan %10 vaka ise Burkitt veya Burkitt benzeri ve Lenfoblastik lenfoma içine dâhil edilirler (11,13,15). Vakaların %20'lik kısmına ise BOS içindeki malignensi hücrelerinden ve kemik iliğinden alınan biyopsi örneklerinden çalışılarak PSSSL olarak tanı konulmaktadır. Tedavi seçenekleri kortikosteroid, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. PSSSL'nin büyük bir kısmı glukokortikoid ajanlara karşı duyarlıdır, apoptoza uğrayıp çözülürler (6,14). Bu nedenle stereotaktik biyopsi yapılacaksa glukokortikoid tedavi öncesi yapılır. Bu yazımızda olgu sunumuyla birlikte primer santral sinir sistemi lenfomalarının klinik, radyolojik özelliklerini ve tedavi yöntemlerini tartıştık.

## OLGU SUNUMU

35 yaşında erkek hasta 15 gün önce başlayan baş ağrısı, bulantı-kusma şikâyetleriyle polikliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenesinde, sol hemiparezi, sol fasial paralizi mevcuttu. Solda babinski refleksi pozitifdi. Hastaya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kranial magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapıldı. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde sağda talamus, nükleus kaudatus kaputu-korpusu, lentiform nükleusu, internal kapsülü tutan, 3. ventrikülü sola doğru iten ve ventrikülü çevreleyen, septum pelluciduma, sağ periventriküler beyaz cevhere, ventrikül içerisine doğru uzanımı görülen, interventriküler alana ve sol lateral ventrikül gövde komşuluğuna uzanımı seçilen, T1A sekanslarda belirgin hiperintens, T2A sekanslarda hipointens, 30x45x50 mm boyutlarında kitle lezyonu izlenmiştir (Şekil 1). Hastada ilk etapta ventrikül içi tümoral kitle düşünülüp, preoperatif olarak ödeme yönelik steroid başlandı. Hastanın 5 günlük steroid tedavisinden sonra baş ağrısının,

bulantı-kusma şikâyetinin geçtiği, sol hemiparezisinin düzeldiği görüldü. Bu nedenle hastaya yeni kranial MRG çekilmesi planlandı. Hastanın ilk kranial MRG tetkikinden 5 gün sonra çekilen kontrastlı kranial MRG tetkikinde kitle lezyonunun belirgin kontrast tuttuğu ve boyutlarının da 18x22x22 mm'ye gerilediği dikkati çekmiştir (Şekil 2). Dekort tedavisi alan hastanın çekilen ikinci Kranial MRG tetkikinde kitlenin kısa sürede belirgin regresyon göstermesi, sinyal özellikleri lenfomayı düşündürmüştür. Hastaya, primer odak araştırılması ve rutin tetkiklerinin sonucunda PSSSL tanısı konuldu. Medikal onkoloji kliniği tarafından kemoterapi başlandı. Klinik ve radyolojik olarak belirgin düzelme görülen hasta cerrahisiz takibe alındı.

## TARTIŞMA

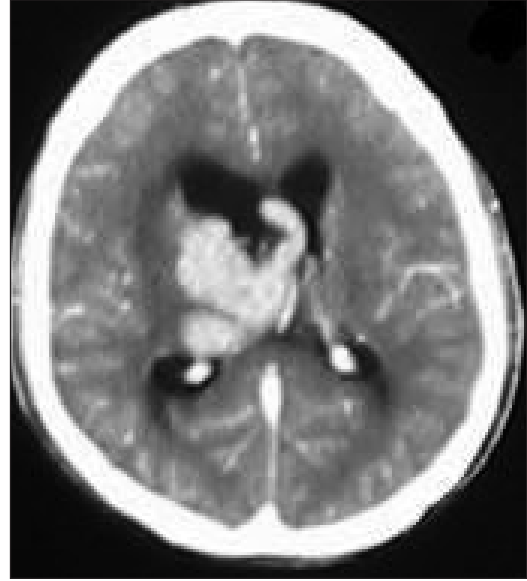
Primer santral sinir sistemi lenfomaları, non-hodgkin lenfomalar içinde B-Cell lenfoma olarak bilinirler. Primer santral sinir sistemi lenfoması (PSSSL) tüm santral sinir sistemi lenfomaları içinde % 1-2 oranında görünürler (3, 4). Santral sinir sisteminde lenfoma primer olabilir veya sistemik tutulumun kranial metastazı olarak görülebilir. PSSSL immün direnci bozuk hastalarda sık görülmesine rağmen, son yıllarda immün sistemi normal olan hastalarda da görülme sıklığı artmaktadır. Primer kranial tutulumunda, lenfomanın gelişimi üzerine 2 temel görüş ileri sürülmüştür (7,8,13). Birinci görüşte; neoplastik olmayan reaktif lenfosit popülasyonu santral sinir sisteminde bir enfeksiyon sonrası gelişmekte ve neoplastik hücrelere dönüşmektedir. Sorumlu tutulan enfeksiyon kaynakları arasında özellikle viral etkenler ön plana çıkmaktadır (2,11). İkinci görüşte ise B-lenfositler bir lenf nodunda veya ektranodal bir merkezde oluşmakta, kan akımıyla SSS içine taşınıp yerleşmektedir. SSS içinde bu hücreler proliferasyon olmaktadır ve PSSSL olarak ortaya çıkmaktadırlar (2,4,11). Bizim olgumuzda santral sinir sistemi dışında lenfoma bulgusu saptanmamıştır. PSSSL çoğulukla frontal ve temporoparietal lobda, basal ganglionlarda, periventriküler bölgede görülür, daha az sıklıkla serebellum, beyinsapı ve spinal kordda görülür. PSSSL'i hastaların ortalama yaşı 40-60 olarak bildirilmektedir (7,10,12). Bizim olgumuzun yaşı 35 idi. Son 30 yıl içerisinde PSSSL tanısı tüm yaş gruplarında dramatik olarak yükselmiştir.



**Şekil 1:** 35 yaşında erkek hastanın T2A sekanslı kranial MRG'de sağda talamusu, nükleus kaudatusu tutan, 3. ventrikülü sola doğru iten ve ventrikülü çevreleyen, sağ periventriküler beyaz cevhere, ventrikül içerisine doğru uzanımı görülen, 30x45x50 mm boyutlarında kitle lezyonu görülmektedir.



**Şekil 2:** Hastanın steroid tedavisi sonrası çekilen T1A sekanslı kranial MRG'de kitlenin belirgin olarak küçüldüğü görülmektedir.



**Şekil 3:** Hastanın kranial BT tetkikinde kontrastlanması yoğun, hiperdens kitle görülmektedir.

Amerika'da 1973 yılında populasyonda 10 milyonda 2,5 vaka görülürken, 1992 yılında 10 milyonda 30 olarak görülmüştür (13). Bu 30 yıllık süreç içerisindeki hızlı yükselişin birincil sebebi 1980'li yıllarda virüs epidemilerine karşı insan immün defansının azalmasıdır (1,5,13). AIDS'li hastalarda PSSSL gelişme riski normal populasyondan 3600 kat daha fazla olarak görülmüştür (2,4,6). PSSSL'ye görüntüleme yöntemleri (BT, MR), mikroskopik muayene (retinal veya vitrous inceleme ile göz içi tümör birikintileri saptanabilir), beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve histopatolojik incelemeyle tanı konabilir (12,15,16). Bizim olgumuzda genel vücut taraması ile primer odak araştırılmıştır ve sadece beyinde kitle tespit edilmiştir. PSSSL'nin MR görünümünde T1'de izo veya hafif hipointens, T2 de izo veya hafif hiperintens olur. Kranial BT tetkikinde lenfoma izodens veya hafifçe hiperdens görülür, kontrastlanması yoğun ve homojendir (Şekil 3), (12). PSSSL'li hastaların yaklaşık % 20'sinde göz tutulumu vardır ve bu hastalarda tanı vitroz sıvıda malign hücrelerin gösterilmesi ile konabilir. BOS'ta atipik hücre incelemesinde non-hodgkin lenfoma ile uyumlu neoplastik hematolenfoid hücre saptanmasıyla tanı konabilir. En iyi doku tanısı stereotaktik biyopsiyle konur (10,12,15). Bizim vakamızda olduğu gibi kranial kitlelerle karışabileceği için cerrahi öncesi değerlendirme iyi yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleriyle PSSSL'nin ayırıcı tanısında metastaz, multipl skleroz (MS),

glioma, fokal demyelinizasyon, toksoplazmosis düşünülebilir (10,15,16). PSSSL hastalarında semptomlar lezyonun görülme yerine göre değişiklik göstermekle birlikte sıklıkla baş ağrısı, mental durum değişikliği, bulantı, kusma, fokal nörolojik bulgular olarak sıralanabilir (7,10,15). Hastanın polikliniğimize başvurma nedenleri baş ağrısı ve bulantı-kusma idi. Tanı alan hastalara uygulanabilecek tedaviler steroid, radyoterapi ve kemoterapiden oluşur. İlk kez tanı konmuş PSSSL hastalarında kortikosteroid kullanılması ile altı ay kadar süren bir klinik iyileşme görülür (9). Bununla birlikte bu iyileşme yaşam süresinde belirgin bir uzamaya yol açmaz. Steroid tedavisinin kesilmesiyle hastalık ilk yerinde veya nöral aksın herhangi bir yerinde tekrarlar (3,4,8). Lenfomaların sıklıkla kortikosteroidlere sensitif oldukları ve bazen bu tedavi sonrasında tamamen kaybolabilecekleri bilinmektedir (9,17). Steroid tedavisi ile radyolojik olarak düzelen veya gerileyen lezyonlar arasında PSSSL, multipl skleroz, nörosarkoidoz sayılabilir. Kortikosteroidler lenfositotoksiktir ve biyopsiden önce kullanımı tümörün nekroza uğramasına neden olur (6,9). Olgumuzun kranial MRG tetkikinde kitle ve etrafında ödem görülmesi üzerine dekort tedavisi başlandı ve takibinde yeni kontrastlı MRG istendi. Hastanın yeni MRG tetkikinde kitlenin boyutunun 30x45x55 mm'den 18x22x22 mm'ye gerilediği dikkati çekti. Bu durum göz önüne alınarak hastanın bulguları lenfoma ile uyumlu bulundu(17). Bu hastalarda cerrahi müdahale, serebral herniasyon riski içeren durumlar ve ağır nörolojik defisitler dışında fazla yarar sağlamaz. Hastamızda da cerrahi müdahale düşünümedi. Cerrahi, yaşam süresini uzatmada çok az etkilidir (9). Yüksek doz metotreksattan oluşan kemoterapi PSSSL'de yapılması gereken başlangıç tedavisidir. Yüksek doz metotreksat tedavisine kranial radyasyon tedavisi eklenmesi ortalama yaşam süresini 12-18 ay artırmaktadır (14). Kemoterapinin ortalama yaşam süresini uzattığı gösterilmiş ve bazı çalışmalarda bu süre 40 aya kadar çıkmıştır (16). Hastamız lenfoma tanısı sonrası medikal onkolojiye yönlendirilmiştir ve medikal onkoloji tarafından tedavi başlanmıştır. Bu tedavi yöntemlerine rağmen hastaların çoğunluğu tanı konulduktan 2 yıl sonra içerisinde ölmektedir (13,14).

## KAYNAKLAR

1. Bhagavathi S, Wilson JD: Primary central nervous system lymphoma. Arch Pathol Lab Med 132(11): 1830-1834, 2008
2. Chimienti E, Spina M, Vaccher E, Tirelli U: Management of immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma 9(5): 353-364, 2009
3. Corn BW, Marcus SM, Topham A, Hauck W, Curan WJ JR: Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000. Cancer 79: 2409-2413, 1997
4. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P: Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst 88: 675-679, 1996
5. Kilincer C, Simsek O, Imer M, Cobanoglu S, Canbolat A: Primary Central Nervous System Lymphoma: Case Report. Trakya Univ Tip Fak Derg 23(2): 99-102, 2006
6. Deangelis LM, Hormigo A: Treatment of primary central nervous system lymphoma. Semin Oncol 31(5): 684-692, 2004
7. Grant JW, Isaacson PG: Primary central nervous system lymphoma. Brain Pathol 2: 97-109, 1992
8. Commins DL: Pathology of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 21 (5):E2, 2006
9. Ferreri AJ, Reni M, Villa E: Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: Lessons from prospective trials. Ann Oncol 11(8): 927-937, 2000
10. Hochberg FH, Miller DC: Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68: 835-853, 1988
11. Hochberg FH, Miller G, Schooley RT, Hirsch MS, Feorino P, Henle W: Central-nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus. N Engl J Med 309: 745-748, 1983
12. Go JL, Lee SC, Kim EP: Imaging of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 21 (5): E4, 2006
13. Kadoch C, Treseler P, Rubenstein JL: Molecular pathogenesis of primary central nervous system lymphoma. Neurosurg Focus 15; 21(5):E1, 2006
14. Lachance DH, Gockerman J, Halperin E, et al: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): Short-duration response, multi-focal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. Neurology 42(3): 343, 1992
15. Miller DC, Hochberg FH, Haris NL, Gruber ML, Louis DN, Cohen H: Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. Cancer 74:1383-1397, 1994
16. Murray K, Kuh L, Cox J: Primary malignant lymphoma of the central nervous system: Results of treatment of 11 cases and review of the literature. J Neurosurg 65: 600-607, 1987
17. Vaquero J, Martinez R, Rossi E, Lopez R: Primary cerebral lymphoma: "The Ghost Tumor". J Neurosurg 60: 174-176, 1984