

OLGU SUNUMU

CASE REPORT

NADİR BİR İSKEMİK İNME NEDENİ: İNTRAVASKÜLER B HÜCRELİ LENFOMA

Şeyma ÇİFTÇİ*, Ayşe GÜLER*, Fatma AKKOYUN*, Tuncer TURHAN, Neşe ÇELEBİSOY*, Hadiye ŞİRİN*,
Taner AKALIN***, Mine HEKİMGİL***, Cem ÇALLI******

***Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR**
****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, İZMİR**
*****Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR**
******Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İZMİR**

ÖZET

İntravasküler B hücreli lenfoma nadir olup, diffüz büyük B hücreli lenfoma grubunun santral sinir sistemini tutabilen agresif bir alt grubudur. Farklı klinik presentasyonlarının olması, lenfadenopati görülmemesi nedeniyle tanı genellikle post-mortem olarak konulur. Damar oklüzyonu sonucu gelişen serebral iskemik, santral sinir sistemi tutulumunda görülebilecek nadir klinik tablolardandır. İskemik inme etiyolojisinde büyük arter aterosklerozu, kardiyoembolizm, küçük damar oklüzyonu önemli yer tutar, fakat yaklaşık %15-40 ında neden ortaya konulamaz. Bu yazıda inme benzeri ensefalopati tablosuyla başvuran, görüntüleme yöntemleriyle farklı dönemlere ait multipl serebral iskemik lezyonlar saptanan ve yapılan beyin biyopsisi sonucu intravasküler B hücreli lenfoma tanısı alan bir olgu tartışılarak, literatürde olgu bildirimini düzeyinde nadir bir iskemik inme nedeni olarak belirtilen intravasküler B hücreli lenfoma tanısı hakkında farkındalığı arttırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, intravasküler B hücreli lenfoma.

A RARE CAUSE OF ISCHEMIC STROKE: INTRAVASCULAR B CELL LYMPHOMA

ABSTRACT

Intravascular B cell lymphoma is rare and an aggressive form of large B cell lymphoma which can affect central nervous system. Because of its varied clinical symptoms and the absence of lymphadenopathy, it is generally diagnosed postmortem. Cerebral infarction due to occlusion of arteries can be seen as a rare clinical form of central nervous system involvement. Large artery atherosclerosis, cardiomyembolism and small artery occlusion are the important causes of ischemic stroke but no any cause is detected in %15-40 of all cases. In this report, with the discussion of a case with ischemia like encephalopathy and multiple cerebral ischemic lesions at different stages in cranial MRI which was diagnosed by the help of brain biopsy as a intravascular B cell lymphoma, it is aimed to take attention intravascular lymphoma as a rare cause of ischemic stroke.

Key Words: Ischemic stroke, intravascular B cell lymphoma.

GİRİŞ

İntravasküler B hücreli lenfoma, genellikle küçük-orta çaplı damar lümeninde gelişen, nadir görülen ekstranodal diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma alt tipidir (1). Çoğunlukla deri ve santral sinir sistemindeki vasküler yapılar etkilenir ve kaçınılmaz sonuç iskemik gelişimdir (2). Literatürde bildirilen olgular ışığında santral sinir sistemi %80 oranında etkilenir ve bu olguların %90'dan fazlası kliniğe multifokal serebrovasküler

olaylar, demans, subakut ensefalopati olarak yansır (3). Bu yazıda, kranial MR' da farklı evrelerde multipl iskemik lezyonları olan, etyolojik değerlendirme sonucu serebral intravasküler B hücreli lenfoma saptanan bir olgu sunularak, iskemik etiyolojide nadir de olsa etken olabilecek intravasküler B hücreli lenfoma tanısı tartışılacaktır.

Yazışma Adresi: Dr. Şeyma Çiftçi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir.

Tel: 0232 3903860

E-posta: symciftci@hotmail.com

Geliş Tarihi: 23.07.2013

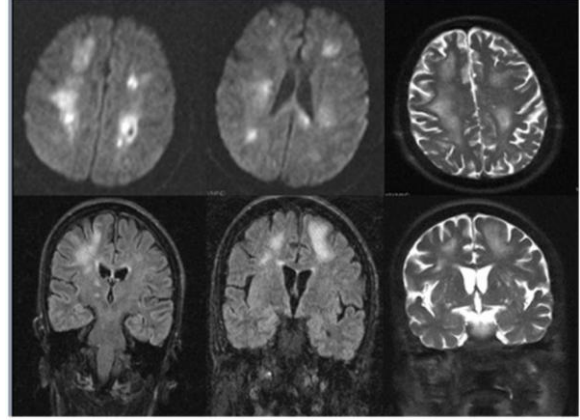
Kabul Tarihi: 26.12.2013

Received: 23.07.2013 **Accepted:** 26.12.2013

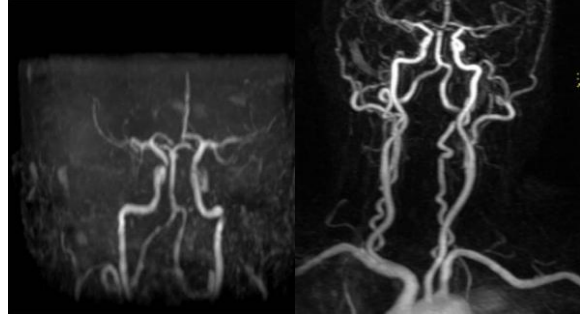
Bu makale şu şekilde atf edilmektedir: Çiftçi Ş, Güler A, Akkoyun F, Turhan T, Çelebisoy N, Şirin H, Akalın T, Hekimgil M, Çallı C. Nadir bir iskemik inme nedeni: intravasküler B hücreli lenfoma. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2014; 20 (2): 69-72. doi: 10.5505/tbdhd.2014.80664.

OLGU

56 yaş bayan, 4,5 aydır olan ve son 20 gündür artış gösteren bilinç bulanıklığı, halüsinasyonlar görme, yakınlarını tanımama, yürüme güçlüğü, kendi işlerini tek başına yapamama şikayetleri nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu, daha önce geçirilmiş serebrovasküler olay tanımlanmamaktaydı. Yatışı sırasında yapılan nörolojik muayenesi; bilinç laterjik, ağrılı uyarana göz açıyor, basit emirlere kısıtlı koopere, tek tük anlamlı verbal yanıt var, dezoryante, pupiller normoizokorik, ışık refeksi bilateral pozitif, gözler sağa deviye, sol nazolabial oluk silik, ağrılı uyarana sağ üst ekstremita ile lokalize ediyor, sol üst ve alt ekstremita geri kalıyor, bilateral babinski pozitif şeklindeydi. Fizik muayenesinde bulgusu olmayan olguda yapılan laboratuvar tetkiklerinde (karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, Na, K, Cl, Ca, Mg, B12-Folik asit, serum amonyak düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, hemogram, PZ-INR, sedim-CRP-ESR, tam idrar tetkiki) idrar yolu enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülen CRP (3.92mg/dl) - ESR artışı (63mm) ve hafif lökositoz (12.000/mm³) mevcuttu. İmmünyüpresyon öyküsü olmayan olgunun serum HIV, CMV, VDRL, Rose-Bengal, TP IgM+G, HAV, HBV, HCV serolojileri negatifti. Çekilen kranial MR' da multipl sayıda T2 hiperintens lezyonlar, difüzyon sekansında, bazı lezyonlarda difüzyon kısıtlılığı gözlenirken bazılarında artmış difüzyon sahaları (Resim 1). İskemik natürdeki lezyonlar nedeniyle yapılan boyun-serebral MR Anjio da damarsal patoloji gözlenmedi (Resim 2). Çekilen EKG normal sinüs ritmindeydi ve EKO' da patoloji saptanmadı. Hastanın izleminde nörolojik muayenesinde progresyon gözlendi, bilinç laterjik, ağrılı uyarana göz açıyor fakat kooperasyon-verbal yanıt yoktu. Kranial MR' da saptanan iskemik lezyonların natürünün iskemik ya da demyelinizan/vaskülitik süreçler açısından ayırımının yapılabilmesi için MR-Spektroskopi yapıldı, MR-spektroskopide NAA düzeyinde ılımlı azalma olduğu gözlendi, kolin miktarında artış olmaması nedeniyle enfeksiyöz-enflamatuvar etioloji ön planda düşünülmedi. Vaskülit açısından bakılan belirteçlerde (ANA, ANCA,



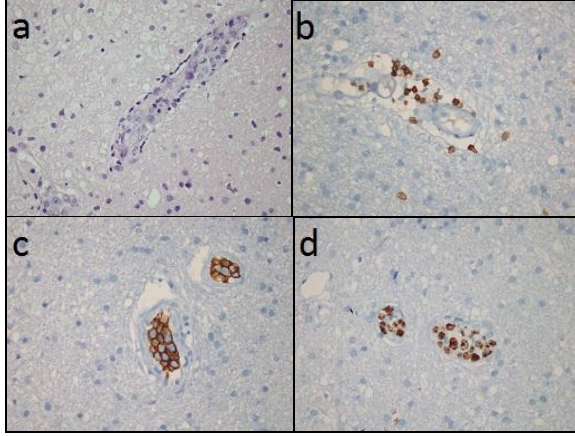
Resim 1. Resim 1. Kranial MR. Multipl sayıda T2 hiperintens lezyonlar, difüzyon sekansında, bazı lezyonlarda difüzyon kısıtlılığı gözlenirken bazılarında artmış difüzyon sahaları.



Resim 2. Normal sınırlarda kranial-boyun MRA.

dsDNA, Anti-Ro/La, RF) bulgu saptanmadı. Etiyolojide olası malinite-enfeksiyöz patolojilerin tespiti için lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS incelemelerinde; protein yüksekliği (74.6 mg/dl) mevcuttu, glukoz (88 mg/dl, eş zamanlı kan şekeri:100 mg/dl), elektrolit değerleri (Na:147 meq/l, Cl:127 meq/l) doğaldı. Direkt bakıda 20 lökosit olduğu görüldü, BOS serolojisi (Rose Bengal, VDRL, CMV DNA, HSV1+2, JC DNA, toxoplasma, toxocara), mantar bakısı, Tbc PCR, patolojik ve hematolojik bakıda bulgu yoktu. İzleminde LP tekrarlandı ve protein yüksekliğinin devam ettiği (86.4 mg/dl) görüldü. Yapılan tetkikler sonucunda anlamlı bir bulgu saptanmayan, kranial MR' da multipl iskemik infarktla uyumlu lezyonları olan ve progresif klinik kötüleşme izlenen hastaya beyin biyopsisi yapıldı. Biyopside; histopatolojik incelemede beyin dokusu içinde seyrek olarak izlenen kapiller damar kesitleri içerisinde immünperoksidaz boyamasıyla CD 20 B hücre belirteci eksprese eden büyük lenfoid hücreler, bu hücrelerde Ki 67 (+) liği,

perivasküler CD3 (+) T hücre lenfosit karakterinde lenfositler saptandı (Resim 3). Bu bulgular eşliğinde olguya İntravasküler B hücreli Lenfoma tanısı kondu. Kemoterapi planlanan hasta, izleminde septik şok ve multiorgan yetmezliği sonucu eksitus oldu.



Resim 3. A-İntravasküler büyük lenfoid hücreler (H&E, x40), B-İmmünohistokimyasal incelemede CD3 ile reaktif küçük T lenfosit pozitifliği (DAB, x40), C- CD20 ile neoplastik büyük B lenfosit pozitifliği (DAB, x40), D- Ki67 ile neoplastik hücrelerde yüksek proliferasyon indeksi (DAB, x40).

TARTIŞMA

İntravasküler Lenfoma, Non-Hodgin Lenfoma grubunun difüz büyük B-hücreli alt tipidir(1). Nadir bir lenfoid kökenli malinite türüdür, tüm lenfomaların %1' inden azını oluşturur. Lenfoid hücrelerin neoplastik özellik kazanarak kapiller, küçük ven ve arterial yapıların lümenlerinde proliferasyonu sonucu gelişir (4). İlk kez 1959 yılında Pflieger ve Tappeiner tarafından sistemik anjoendotelioz olarak tanımlanmıştır (5). Başlangıçta tümör hücreleri endotelial orijinli olarak düşünülmüş fakat immunhistokimyasal yöntemlerle yapılan çalışmalarda lenfoid kökenli olduğu anlaşılmıştır. Çoğunlukla B hücre orijinli (%85) olmakla beraber nadirde olsa T hücre kökenli (%11) gelişebilir (6).

Malign lenfoid hücrelerin neden özellikle damar lümenini etkilediği net olarak anlaşılamamıştır. Carroll ve arkadaşları, malign lenfoid hücrelerin damar lümeninden ekstravasküler alana göçünde rol oynayan spesifik yüzey reseptörlerinden yoksun olduğunu öne sürmüşlerdir. 1989 yılında Jalaken ve arkadaşları,

intravasküler Lenfoma tanılı hastalarda malign lenfoid hücrelerin lökosit yüzey glikoproteini CD11a/CD18 kompleksinin yapısını oluşturan glikoprotein CD18 den yoksun olduğunu ya da bunu zayıf ekspresyon ettiklerini göstermişlerdir. CD11a/CD18 kompleksi damar endotelinde ekspresyon edilen adezyon molekülleri (ICAM-1 ve ICAM-2) ile etkileşerek lökosit migrasyonunda rol oynar (7,8,9). Genellikle beşinci dekad ve sonrası yaş gurubunda görülür, kadın-erkek cinsiyet eşit oranda etkilenir. İmmüno-supresyon önemli bir etiyolojik etkenidir, çoğunlukla organ transplantı ya da HIV enfeksiyonu nedeniyle immüno-supresyon olgularında geliştiği bildirilmektedir(3).

Klinik bulgular, küçük damarların tümör hücreleri ve fibrinle tıkanması sonrasında gelişen doku nekrozu nedeniyledir. Kalp, akciğer, karaciğer, dalak, pankreas, böbrek, adrenal bez gibi çoklu organ etkilenimi görülebilir. Kemik iliği ve lenf nodu etkilenimi nadirdir. Literatürde bildirilen olgu sayısı 250 civarındadır (10,11).

Genellikle santral sinir sistemi etkilenimi (%34-100), kutanöz bulgular (%0-60) ya da nedeni bilinmeyen ateş (%29-100) tablolarıyla kliniğe yansır. Başlıca nörolojik presentasyon multifokal ve hızlı ilerleyen nörolojik bulgular şeklindedir. Hastalarda, fokal sensöriyel ya da motor defisit, jeneralize güçsüzlük, hızlı ilerleyen demans, nöbetler görülebilir(3). Başlangıçta inme, ensefalomyelit, dejeneratif demans, ensefalit, neoplazi, vaskülit ve multipl skleroz ön tanıları düşünülebilir. Serebral İntravasküler Lenfoma tanısı zor konulsa da, progresif nörolojik disfonksiyonu olan ve nedeni bilinmeyen olgularda bu tanı akla gelmelidir.

Kesin tanı etkilenen dokudan alınan biyopsiyle konur. Deri lezyonları olan hastalarda, yapılan deri biyopsisiyle erken tanı konulabildiği için sadece santral sinir sistemi tutulumu olanlara göre prognoz daha iyidir.

İntravasküler Lenfomayla ilgili spesifik laboratuvar testi yoktur. Anemi, LDH düzeyinde artış, lökopeni, trombositopeni ve ESR artışı en yaygın görülen laboratuvar bulgularıdır (3,12).

İntravasküler Lenfomada, patognomik nöroradyolojik bulgu yoktur. Serebral hemisferlerde kortikal ve subkortikal yerleşimli multipl T2 ve Flair hiperintens görüntüler iskemik lezyonlar ve demyelinizan patolojileri düşündürülebilir. Bu kranial MR bulgularıyla santral

Çiftçi ve ark.

sinir sistemi vaskülitide de ayırıcı tanı arasında yer alır (13).

Tedavisiz olgularda 1 yıllık mortalite %80 olmakla birlikte, ortalama yaşam süresi 13 aydır. Erken tanı, uygun kemoterapi ile olguların tedavi edilebilmesi nedeniyle çok önemlidir. Uygun kemoterapi ve erken tanıyla prognoz iyi olabilmekle birlikte olguların %42 sinde tam remisyon görülebilir (13).

Bizim olgumuzda immunsupresyon öyküsü bulunmamaktaydı, her ne kadar vücut taraması yapılsa da fizik muayenede sistemik hastalık belirtileri saptanmamıştı. Kranial MR' da, multipl ve farklı evrelerde iskemik lezyonların varlığı ve literatürde belirtildiği gibi anemi, lökopeni, trombositopeni, LDH artışı gibi yapılan laboratuvar testlerinde de destekleyici bulgu saptanmaması, hastanın kliniğinde görülen progresif kötüleşme, beyin biyopsisi yapılmasını gerekli kıldı.

Sonuç olarak; açıklanamayan inme benzeri tablolarda ayırıcı tanıda intravasküler lenfoma da düşünülmelidir. Özellikle klinik bulgularda progresyon olması, eski subkortikal infarktlerde ilerleme ya da yeni lezyonların ortaya çıkması Serebral İntravasküler Lenfoma tanısını akla getirmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, et al. (1998) World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: a work in progress. *Ann Oncol* 9:25-30.
2. Hiroshi I, Kazuyoshi K, Masahi T, et al. Intravascular large B-cell lymphoma presenting with mass lesions in the central nervous system: A report of five cases. *Pathology International* 2004;54:231-236.
3. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol*. 2004;127:173-183.
4. Wick MR and Mills SE (1991) Intravascular lymphomatosis: clinicopathological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 8:91-101.
5. Pflieger L, Tappeiner J (1959) Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße. *Hautarzt* 10:359-363.
6. Mori S, Itoyama S, Shibuya A, et al (1985) Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis: an immunohistochemical marker study of six cases. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 407:167-175.
7. Marlin SD, Springer TA (1987) Purified intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen (LFA-1). *Cell* 51:813-819.
8. Rubin MA, Cossman J, Freter CE, et al (1997) Intravascular large cell lymphoma coexisting within hemangiomas of the skin. *Am J Surg Pathol* 21:860-864.
9. Staunton DE, Dustin ML, Springer TA (1989) Functional cloning of ICAM-2 cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* 339:61-64.
10. Beal MF, Fisher CM (1982) Neoplastic angioendotheliosis. *J Neurol Sci* 53:359-375
11. Wach M, Dmoszynska A, Skomra D, et al. Intravascular B cell lymphoma in a 38 year old woman: a case report. *Ann Hematol*. 2001;80:224-227.
12. Zuckerman D, Seliem R, Hochberg E. Intravascular lymphoma: the oncologist's 'great imitator'. *Oncologist* 2006;11:496-502.
13. Gan LP et al. A case of large B cell intravascular lymphoma in the brain. *Surg Neurol Int*. 2013 Jul 26;4:99.2013.