

# Beyin Biyopsisi Negatif Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit

## Primary Central Nervous System Vasculitis with Negative Brain Biopsy: Case Report

Songül ŞENADIM,<sup>a</sup>  
Zeynep Ezgi BALÇIK,<sup>a</sup>  
Betül TEKİN GÜVELİ,<sup>a</sup>  
Hakan SELÇUK,<sup>b</sup>  
H. Dilek ATAĞLI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji Kliniği,  
Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>b</sup>Nöroradyoloji Kliniği,  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.03.2017

Yazışma Adresil/Correspondence:  
Songül ŞENADIM  
Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman  
Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
songulsenadim@hotmail.com

**ÖZET** Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit beyin parankimi, spinal kord ve leptomenikslerin küçük ve orta çaplı damarlarını etkiler ve tüm vaskülitlerin yaklaşık %1,2'sini oluşturur. Tekrarlayan inmenin oldukça nadir nedenlerinden birisidir. Kesin tanı için beyin biyopsisi gerekli olmakla beraber, biyopsi negatif olgular da bildirilmekte ve bu vakalarda tanı ve tedavi yaklaşımı önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu yazıda tekrarlayan inme atakları geçiren, laboratuvar ve radyolojik olarak Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülitini düşündüğümüz ancak biyopsi sonucu negatif saptanan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Biyopsi; vaskülit, santral sinir sistemi; inme

**ABSTRACT** Primary Central Nervous System Vasculitis affects brain parenchyma, spinal cord, small- and medium-diameter vessels of the leptomeninges, and it constitutes approximately 1.2% of all vasculitis cases. Primary Central Nervous System Vasculitis is one of the very rare causes of recurrent stroke. Although brain biopsy is necessary for definite diagnosis, biopsy negative cases are reported, and diagnosis and treatment approach is an important problem in these cases. In this article, we present a patient with recurrent stroke episodes, was considered laboratory and radiologically Primary Central Nervous System Vasculitis, but the biopsy result are negative.

**Key Words:** Biopsy; vasculitis, central nervous system; stroke

**Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(3):81-5**

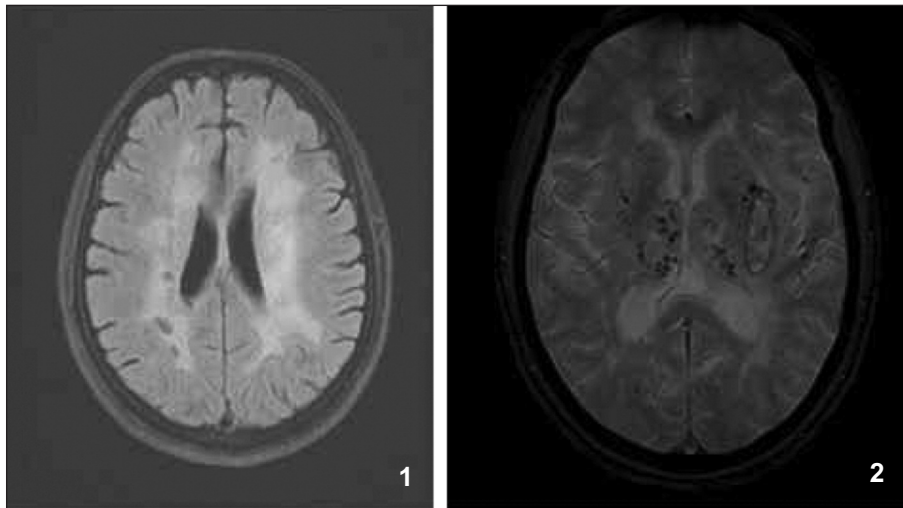
**P**rimier santral sinir sistemi vaskülit (PSSV) nadir görülen, etiyolojisi bilinmeyen, genellikle beyin parankimi, spinal kord ve leptomenikslerin küçük ve orta çaplı damarlarını etkileyen bir vaskülit formudur.<sup>1</sup> Amerikan verileri, yıllık insidansın milyonda 2,4 olduğunu göstermektedir.<sup>2</sup> Genellikle baş ağrısı, demans, inme gibi nörolojik tablolara neden olmaktadır.<sup>1</sup> Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 50'dir, kadın ve erkeklerde aynı sıklıkta görülmektedir.<sup>2,3</sup> PSSV tanısı için başvurulabilecek en spesifik görüntüleme yöntemi serebral dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)'dir. Kesin tanı için beyin biyopsisi altın standart olarak kabul edilmesine karşın sadece %50-75 hastada pozitif bulunmaktadır.<sup>1,4</sup> Etkilenen damarların boyutu değişebilmekte, bu da tedaviye yanıtı belirlemektedir. Tedavide genellikle steroid ve siklofosamid gibi immünsüpresifler kullanılmaktadır.<sup>3</sup>

Bu çalışmada, tekrarlayan inme atakları olan, laboratuvar ve radyolojik olarak PSSV düşündüğümüz, ancak beyin biyopsisi sonucu negatif saptanan olgu sunulmuştur.

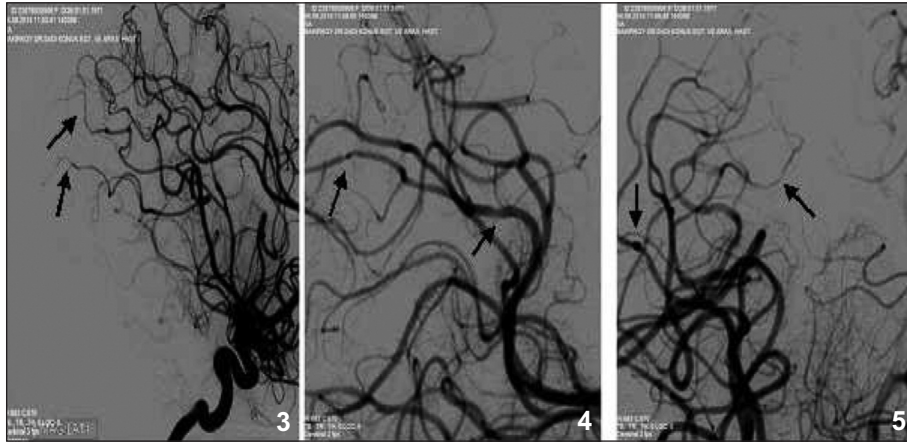
## OLGU SUNUMU

Kırk üç yaşında kadın olgu, ani gelişen konuşma bozukluğu, sağ kol ve bacakta güçsüzlük şikâyetleri ile başvurdu. Öz geçmişinde iki kez iskemik serebrovasküler hastalık öyküsü mevcuttu, hastanın iki gebeliği düşükle sonlanmıştı. Düzenli olarak 300 mg/gün dozunda asetilsalisilik asit kullanan hastanın, vital bulguları; ateş 36,8 °C (aksiller), nabız 72/dk, kan basıncı 130/80 mmHg, solunum sayısı 22/dk idi. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere ve oryante idi, konuşması dizartrik, sağ telem silik, kas gücü sağ üst ve alt ekstremitelerde 4/5 olup, sol tarafta tamdı. Taban cildi refleksi sağda ekstansör, solda fleksör yanıtı idi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu. Rutin laboratuvar incelemeleri, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, enfeksiyon belirteçleri normal bulundu. Kraniyal bilgisayarlı tomografide sol insular bölgede akut hemoraji, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sol insular bölgede T1 hiperintens, T2-FLAIR hiperintens, GRE sekanslarda periferinde sinyal kaybı gösteren hematoma, T2-FLAIR sekanslarda periventriküler beyaz

cevherde yaygın hiperintensite ve GRE sekanslarda bazal ganglionlarda belirgin yaygın hipointens hemosiderin odakları görüldü (Resim 1, 2). Elektrokardiyografi, ekokardiyografi, bilateral karotis-vertebral arter Doppler ultrasonografi normal bulundu. Vaskülit panelinde patoloji saptanmadı. HLA-B51 negatif idi. Lomber ponksiyonda, hücre görülmedi, beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini 58 mg/dL (15-50), glukoz ve klor normal bulundu. BOS'ta immünglobulin G indeksi 0,64, oligoklonal band negatif idi. Nöropsikiyatrik testinde frontal aksa ilişkin belirgin bulgulara eşlik eden orta derecede verbal ve ileri derecede nonverbal bellek bozukluğu ile vizyospasyal işlev bozukluğu saptandı. DSA incelemesinde, distalde belirgin vasküler kontür düzensizlikleri vaskülit ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 3, 4, 5). Romatoloji kliniği ile konsülte edildi ve mevcut bulgularla PSSV olabileceği düşünüldü. Kesin tanı için olguya sağ frontal bölgeden açık beyin biyopsisi yapıldı. Dura, leptomeninks ve parankimi içeren biyopsi alındı. Biyopsi sonucunda vaskülite ait bulgu saptanmadı, kronik inflamasyon, minimal gliozis ve satellitozis gösteren parankim olarak sonuçlandı. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon ve intravenöz siklofosamid başlandı. Tedavisine devam eden olgunun poliklinik izlemlerinde nöbetlerinin başladığının öğrenilmesi üzerine levitirasetam tedavisi başlandı.



**RESİM 1,2:** T2-FLAIR sekanslarda periventriküler beyaz cevherde yaygın hiperintensite ve GRE sekanslarda hipointens hemosiderin odakları, sol insular bölgede GRE sekanslarda periferinde sinyal kaybı gösteren hematoma.



RESİM 3, 4, 5: Dijital substraksiyon anjiyografide distalde belirgin vasküler kontür düzensizlikleri.

## TARTIŞMA

PSSV, diğer organ tutulumunu gösteren belirtiler ve sistemik semptomlar olmaksızın, sadece santral sinir sistemi etkilenmesi ile seyretmektedir. PSSV'nin patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Diğer kronik inflamatuvar veya otoimmün hastalıklarda olduğu gibi enfeksiyonlar tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Sitomegalovirüs, Ebstein-Barr virüs, varisella-zoster virüs, HIV, mikoplazma ve klamidya etiolojide suçlanan potansiyel ajanlardır. Ancak hastaların çoğunda PSSV ile bu ajanlar arasında bir ilişki gösterilememiştir.<sup>3</sup>

PSSV'nin karakteristik histopatolojik bulguları, damar duvarının T-hücre ve aktif makrofajlar ile infiltrasyonu, dev hücre formasyonu ile birlikte granülomatöz lezyonlardır.<sup>5</sup> Hastaların çoğu difüz santral sinir sistemi disfonksiyonunu gösteren belirtilerle başvurmaktadır. Daha çok sinsi başlangıçlıdır. En sık görülen başlangıç belirtileri baş ağrısı (%63) ve kognitif etkilenmedir (%50). İnme (%40), afazi (%28), geçici iskemik atak (%28), ataksi (%19), nöbetler (%16), dizartri (%15), bulanık görme ve görmeye azalma (%11) gibi fokal semptomlar sıklıkla hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Olgumuzun ilk başvuru nedeni inme olmasına rağmen, izlemlerinde kognitif etkilenme, nöbetlerin mevcut olduğu gözlenmiştir.

Tanıda MRG oldukça faydalıdır, fakat görülen lezyonlar hastalığa özel değildir.<sup>6</sup> Lezyonlar sıklıkla multipl, bilateral, parankimal ve meningeal yapıları

içeren, korteks, derin beyaz cevher, periventriküler beyaz cevherde olabilmekte, hemorajik lezyonlar gözlemlenmektedir. Biyopsi ile tanısı doğrulanmış hastalarda MRG duyarlılığı yüksek olmasına karşın bulgular nonspesifiktir.<sup>4,7-9</sup> DSA, PSSV tanısı için başvurulabilecek en spesifik görüntüleme yöntemidir. PSSV'de tipik anjiyografik görüntü küçük, orta çaplı veya büyük arterlerde multipl boğulanma veya segmental daralmalar, ektaziler veya normal bulgulardır. Ek olarak anevrizmatik lezyonlar, kollateral akım, multipl dallarda izole damarlarda daralma alanları, vasküler düzensizlikler, multipl oklüzyonlar veya avasküler alanlar gözlemlenmektedir.<sup>7-9</sup> Anjiyografi tanı için temel inceleme olmasına karşın sensitivitesi ve spesifitesi sınırlıdır. Biyopsi ile tanısı doğrulanmış PSSV hastalarında anjiyografi normal olabilir veya tam tersi, anjiyografik olarak anormal saptanan damarlardan yapılan biyopsi normal olarak yorumlanabilmektedir.<sup>1,10,11</sup> PSSV tanısında anjiyografinin duyarlılığı, çeşitli çalışmalarda %20-90, spesifitesi ise %20-60 arasında değişmektedir. Duyarlılık etkilenen damar çapı ile direkt ilişkili olup, orta ve büyük çaplı damar tutulumunda daha yüksektir. Hastaların %0,8'inde anjiyografik işleme bağlı ek nörolojik yakınmalar oluşabilmektedir. Buna rağmen, doğru tanı konmasının güç olduğu durumda risk-yarar durumu açısından bakıldığında anjiyografi tanısız işlem olarak yapılması gereken bir incelemedir.<sup>2,4,7,8</sup>

Beyin biyopsisi kesin tanı için gereklidir. Ancak biyopsi %25-50 hastada negatif bulunmakta

ve bu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı önemli bir sorun oluşturmaktadır.<sup>1,4</sup> Kırk altı hastayı içeren bir PSSV çalışmasında beyin biyopsisinin duyarlılığı %63 olarak saptanmıştır. Bu seride histopatolojik morfolojik paterne bakıldığında; akut nekrotizan form (%14), saf lenfositik form (%28) ve granülo-matöz form (%58) olarak saptanmıştır. Histopatolojik form ile klinik tablo şiddeti veya tedaviye yanıt açısından farklılık saptanmamıştır.<sup>12</sup> Klinik olarak ve diğer görüntüleme yöntemleri ile PSSV düşünülen hastalarda biyopsinin negatif olması hastalığın segmental tutulumu ile açıklanmaktadır. Ayrıca daha büyük çaplı damarları ve daha derin yapıları etkileyen vakalarda yüzeysel parankimden ve leptomeninkslerden alınan biyopsiler yetersiz kalabilmektedir. Leptomeninksleri içeren biyopsilerde duyarlılık daha yüksek (%58, %40) olduğundan, biyopsilerin duyarlılığını artırmak için görüntüleme yöntemleri ile saptanan alanlardan ve leptomeninksleri de içerecek şekilde yapılması önerilmektedir. Stereotaksik biyopsi sadece kitle lezyonları için önerilmektedir.<sup>12,13</sup> Olgumuza da dura, leptomeninks ve parankimi içeren açık beyin biyopsisi yapılmıştır.

PSSV tedavisi için kontrollü veya randomize çalışma bulunmamaktadır. PSSV tanısı konulan hastanın glukokortikoid ile tedavisine en kısa sürede başlanmalıdır. Bir ya da bölünmüş dozlar hâlinde prednizon 1 mg/kg/gün (veya eş değeri) olarak başlanması önerilmektedir. Tedaviye yanıt alınmadığında, hemen siklofosfamide geçilmelidir.<sup>3,4</sup> Yüz bir hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada glukokortikoid ile tedavi edilen hastaların %81'inde ve prednizon ve siklofosfamid ile tedavi edilenlerin %81'inde tedaviye olumlu yanıt gözlenmiştir. Tek başına steroid kullanımını ile steroid ve siklofosfamid alan grup ara-

sında farklılık gözlenmediği belirtilmiştir.<sup>2</sup> Bazı çalışmalarda, siklofosfamid (oral 150 mg/gün veya 1 g aylık uygulama) önerilmektedir. İki rejim arasında etkinlik açısından farklılık olup olmadığı belirsiz olmasına rağmen siklofosfamid intravenöz pulsları (0,75 g/m<sup>2</sup>/ay/6 ay), günlük oral tedaviye göre muhtemelen güvenlidir. Siklofosfamidin enfeksiyon, kanser (mesane, özellikle transizyonel hücreli karsinom olarak) ve infertilite gibi ciddi toksik etkileri vardır. Daha sonra azatioprin (1-2 mg/kg/gün), metotreksat (20-25 mg/hafta) veya mikofenolat mofetil (1-2 g/gün) gibi düşük riskli immünosüpresanlar tavsiye edilmektedir.<sup>3,14</sup> Son zamanlarda rituksimabın ciddi ANCA-ilişkili sistemik vaskülit remisyon indüklemeye siklofosfamid ile eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Fokal nörolojik belirtiler, kognitif etkilenme, serebral infarkt, büyük damar tutulumu olan hastalarda mortalite oranı yüksektir.<sup>4</sup>

Sonuç olarak, PSSV oldukça nadir görülen bir inme nedenidir. Tekrarlayan inme öyküsü olan, ancak sistemik vaskülit belirtileri olmayan olgumuzda DSA bulguları ile PSSV düşünülmüştür. Özellikle PSSV'de beyin biyopsisinin negatif olabileceğini ve tedavi seçimini vurgulamak amacıyla sunulmaya değer görülmüştür.

#### **Çıkar Çatışması**

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

#### **Yazar Katkıları**

**Fikir;** Dilek Ataklı, **Tasarım ve Dizayn;** Songül Şenadım, Zeynep Ezgi Balçık, **Denetleme;** Dilek Ataklı, **Kaynaklar;** Hakan Selçuk, **Literatür Taraması;** Zeynep Ezgi Balçık, Betül Tekin Güveli, **Yazı Yazan;** Songül Şenadım, **Eleştirel İnceleme;** Betül Tekin Güveli.

## KAYNAKLAR

1. Haji-Ali RA. Primary angiitis of the central nervous system: differential diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(3):413-26.
2. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62(5):442-51.
3. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012;380(9843):767-77.
4. Alba MA, Espígol-Frigolé G, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, García-Martínez A, Butjosa M, et al. Central nervous system vasculitis: still more questions than answers. *Curr Neuropharmacol* 2011;9(3):437-48.
5. Rossi CM, Di Comite G. The clinical spectrum of the neurological involvement in vasculitides. *J Neurol Sci* 2009;285(1-2):13-21.
6. Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(2):317-30.
7. Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992;182(1):65-72.
8. Hellmann DB, Roubenoff R, Healy RA, Wang H. Central nervous system angiography, safety and predictors of a positive result in 125 consecutive patients evaluated for possible vasculitis. *J Rheumatol* 1992;19(4):568-72.
9. Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999;40(1):83-7.
10. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 2009;66(6):704-9.
11. Scolding NJ. Central nervous system vasculitis. *Semin Immunopathol* 2009;31(4):527-36.
12. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):35-43.
13. Lie JT. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1992;23(2):164-71.
14. Molloy ES, Langford CA. Advances in the treatment of small vessel vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(1):157-72.
15. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211-20.