

# Sinsi Progresif Seyir ile Giden Glioblastoma Multiforme: Olgu Sunumu / *Insidiously Coursing Progressive Glioblastoma Multiforme: Case Report*

Şebnem Bıçakcı<sup>1</sup>, Ali Özeren<sup>1</sup>, Deniz Yerdelen<sup>2</sup>, Hilmi Uysal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Bölümü, ADANA

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANTALYA

## ABSTRACT

### **Insidiously Coursing Progressive Glioblastoma Multiforme: Case Report**

**Scientific background:** Glioblastoma multiforme (GM), being the most common type of primary cerebral tumors, is the most malignant of astrocytic tumors. It constitutes 15-20% of all intracranial tumors and has the worst prognosis.

**Objective:** In this paper, a patient with glioblastoma multiforme with an insidious course in 2.5 years, whose initial symptoms were overlooked without cognitive evaluation, has been reviewed.

**Results:** A sixty-four year-old female patient was admitted to our department with nausea, vertigo and progressive memory loss. She underwent some investigation for vomiting and vertigo, but did not receive any medication. Neurologic examination revealed mild near and far memory loss and bilateral pyramidal irritation signs. MRI showed a lesion in bilateral hippocampal areas without mass effect, more evident on T2 weighted images. The patient was rehospitalized 8 months later due to gait disturbance and cacosmia. MRI at that time showed a high-grade glial tumor and hydrocephalus. She died 4 months after radiation

therapy and palliative surgery.

**Conclusion:** This case emphasizes the importance of cognitive function evaluation in elderly patients with nonspecific symptoms even without long tract signs.

## ÖZET

**Bilimsel zemin:** En sık görülen primer beyin tümörü Glioblastoma multiforme (GM), tüm intrakranial tümörler içerisinde %15-20 oranında görülmekte ve astrositik tümörlerin en malign ve prognozu en kötü formu olarak bilinmektedir.<sup>1</sup>

**Amaç:** Bu makalede, nonspesifik başlangıç semptomlarının ardından iyi bir kognitif değerlendirme yapılmaksızın dikkatten kaçan, yaklaşık 2,5 yıllık süre içerisinde sinsi progresif seyir izleyen ve bir glioblastoma multiforme olgusu gözden geçirilmiştir.

**Sonuçlar:** Bir yıl önce başlayan bulantı ve baş dönmesi yakınmalarını takiben, haftalar içinde giderek artan unutkanlık yakınmaları nedeniyle kliniğimizde değerlendirilen 64 yaşında kadın hastanın, yapılan nörolojik muayenesinde ilimli yakın ve uzak bellek kaybı ve bilateral piramidal irritasyon bulguları saptanmıştır. Öyküsünden, bu yakınmaları nedeniyle

**Keywords:** glioblastoma multiforme, early diagnosis, cognitive evaluation

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Şebnem Bıçakcı  
ÇÜTF Nöroloji Anabilim Dalı/ADANA  
01330  
sebnemb@cu.edu.tr

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 22.08.2006

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 28.08.2006

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 18.11.2006

**Anahtar kelimeler:** glioblastoma multiforme, erken tanı, kognitif değerlendirme

**Not:** Bu çalışma, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

bir yıl önce bazı incelemeler yaptırmış olduğu, ancak herhangi bir tedavi almadığı öğrenilmiştir. MRG'de ise, T2 sekanslarda daha belirgin olarak gözlenen, bilateral hipokampal ve parahipokampal bölgeyi tutan, belirgin kitle etkisi oluşturmayan ve radyolojik görünüm olarak ensefalitik süreci ya da infiltratif lezyonu telkin eden lezyon belirlenmiştir. Kesin tanı amacıyla biyopsi planlanan olgu bunu kabul etmemiş ve 8 ay sonra olgu, klinik tabloya eklenen yürüme bozukluğu ve kötü kokular algılama yakınmaları yeniden kliniğimize yatışı sırasında aynı lokalizasyona infiltratif natürde kitle ve hidrosefali saptanmıştır. Hasta radyoterapi ve palyatif cerrahi sonrası 4 ay sonra kaybedilmiştir.

**Yorum:** Bu olgu nonspesifik bulgularla gelen olgularda kognitif fonksiyonların ve uzun traktus bulgularının önemini vurgulamaktadır.

## GİRİŞ

Glioblastoma multiforme (GM), en sık görülen primer beyin tümörü olup, astrositik tümörlerin en malign formudur ve tüm intrakranial tümörler içerisinde %15-20 oranında görülür.<sup>1</sup> Klinik tabloya sıklıkla baş ağrısı, bulantı-kusma ve papil ödemi şeklinde KİBAS bulguları egemen olur ve yerleşim yeri ile ilintili olarak uzun traktus bulguları eşlik edebilir. Klinik süreç içinde, kognitif işlev bozuklukları sıklıkla gözlenir, ancak kognitif bozukluğun ilk bulgulardan biri oluşu oldukça enderdir.<sup>2,3</sup> Bu durum belki de, kognitif değerlendirmelerdeki yetersizliklerden de kaynaklanıyor olabilir. Bu yazıda, klinik bulguları yaklaşık 2,5 yıllık süre içerisinde sinsi progresif seyir izleyen ve ilk bulguları amnestik sendrom şeklinde başlayan bir glioblastoma multiforme olgusu sunulmuştur.

## OLGU

64 yaşında kadın hasta, bir yıl önce başlayan bulantı ve baş dönmesi yakınmalarını takiben, yeni gelişen ve haftalar içinde giderek artan yeni bilgilerin unutulması yakınmaları nedeniyle kliniğimize yatırılmıştır. Öyküde, bulantı-kusma ve baş dönmesi yakınmaları ile bir yıl önce bazı (nörögörüntüleme dahil) laboratuvar incelemeleri yaptırdığı ve sonradan herhangi bir tedavi almadığı öğrenilmiştir. Özgeçmişinde yaygın eklem ağrıları nedeniyle osteoporoz ve ayrıca

antihiperlipidemik tedavi görmekte olduğu bildirilmiştir.

Olgunun nörolojik muayenesinde belirgin yakın ve daha ılımlı uzak bellek kaybı ve ile bilateral piramidal irritasyon bulguları (bilateral derin tendon reflekslerinde artış, bilateral Babinski pozitifliği ve ılımlı spastisite) saptanmıştır. MMSE (Mini-mental state examination) skoru 22/30 bulunmuştur. Özellikle ani ve yakın bellek ile dikkat sorularında kayıp puanları gözlenmiştir.

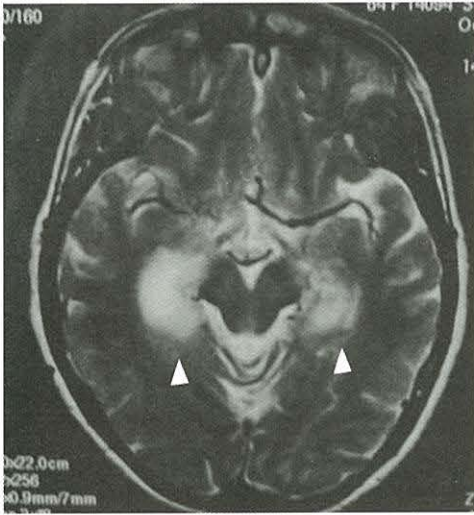
Bir yıl önce çekilen serebral MRG'de proton ve T2 ağırlıklı görüntülerde sağ parahipokampal bölgede girus boyunca belirgin hiperintens lezyonun yanısıra, yine T2 ağırlıklı görüntülerde, çok ılımlı, hatta kuşkulu sol parahipokampal bölgede de tutuluşun varlığı izlenmiştir (Şekil 1). Kliniğimize yatışı sırasında çekilen serebral MRG'de ise T2 ağırlıklı görüntülerde sağda daha belirgin olmak üzere bilateral derin temporalde hipokampal ve parahipokampal bölgeyi tutan, belirgin kitle etkisi oluşturmayan, ödemli lezyon saptanmıştır (Şekil 2). Bir yıl ara ile elde edilen iki nörögörüntüleme bulgusu arasında ciddi bir progresyonun varlığı açıktır.

Yapılan periferik yayma ve BOS direkt bakısında atipik hücre saptanmamış, BOS: protein 44 mg, glukoz: 66 mg, Pandy negatiftir. BOS ve serum sitolojik, virolojik ve serolojik testleri negatif olarak değerlendirilmiş, batın ve toraks BT, meme USG ve sintigrafisi, pelvik USG ve genital bölge incelemeleri (muayene ve smear) normal bulunmuş, bunun üzerine serebral lezyona yönelik biyopsi yapılması planlanmış, ancak hasta ve yakınları biyopsi yapılmasını kabul etmediğinden, klinik tablo değişmeksizin taburcu edilmiştir.

İlk yatışından sekiz ay sonra olgu, tabloya eklenen yürüme bozukluğu ve kötü kokular algılama yakınmalarıyla, yeniden kliniğimize yatırılmıştır. Bu yatışı sırasında yapılan nörolojik muayenesinde

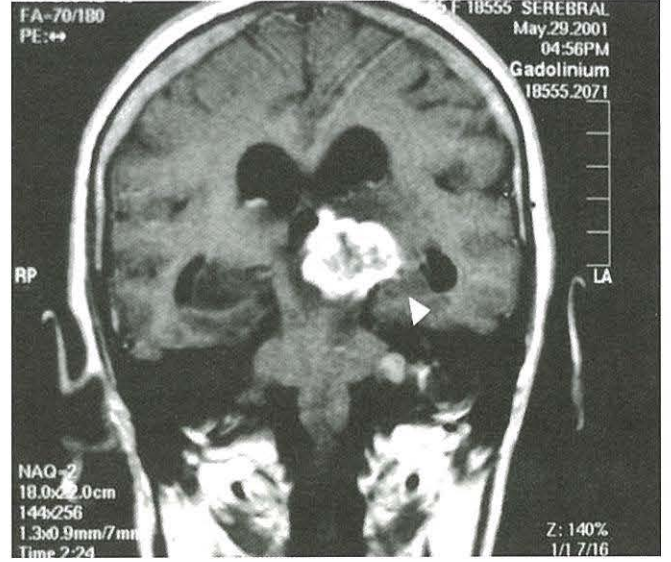


**Şekil 1.** Proton ve T2 ağırlıklı görüntülerde sağ parahipokampal bölgede girus boyunca hiperintens lezyon, yanısıra, yine T2 ağırlıklı görüntülerde, kuşuklu sol parahipokampal bölgede de tutuluş.



**Şekil 2.** Serebral MRG (ilk yatışı sırasında): T2 ağırlıklı görüntülerde, sağda daha belirgin olmak üzere bilateral derin temporalde hipokampal ve parahipokampal bölgeyi tutan, belirgin kitle etkisi oluşturmayan, ödemli lezyon.

belirgin ani, yakın ve uzak bellek kaybı ile birlikte, göz dibinde bilateral papilödem, sol alt ekstremitede monoparezi ile solda belirgin, bilateral piramidal sendrom bulguları (bilateral derin tendon reflekslerinde artış, bilateral Babinski pozitifliği ve ılımlı spastisite) saptanmıştır. İkinci yatışı sırasındaki serebral MRG'de ise kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde bilateral derin temporal bölgede ve mezensefalonda, solda talamus, serebral pedüncül ve superior serebellar pedüncül düzeyinde yoğun kontrastlanma gösteren infiltratif natürde kitle lezyonu ve aquadukt basısına bağlı triventriküler obstrüktif hidrosefali, bunun yanı sıra olasılıkla kitlenin bası etkisi ile ortaya çıkan sekonder bilateral hipokampal bölge atrofisi izlenmiştir (Şekil 3).



**Şekil 3.** Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde bilateral derin temporal bölgede ve mezensefalonda, solda talamus, serebral pedüncül ve superior serebellar pedüncül düzeyinde yoğun kontrastlanma gösteren infiltratif natürde kitle lezyonu ve aquadukt basısına bağlı triventriküler obstrüktif hidrosefali ve bilateral hipokampal bölge atrofisi.

Olguya biyopsi amaçlı olarak sağ temporal bölgeden, kraniotomi uygulanarak açık biyopsi işlemi uygulanmıştır. Elde edilen materyalin histopatolojik özellikleri endotelial proliferasyon, nükleer hiperkromotografizm ile neovaskülarizasyon nekroz alanları olarak değerlendirilmiş, bunun GM için karakteristik bulgular olduğu kanaatine varılmıştır. Olgu radyoterapi programına alınmıştır. Tanı sonrası iki aylık süre içinde yürüme bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu, giderek artan ve idrar inkontinansı gelişen olguya yeniden ve parsiyel rezeksiyon amaçlı, ikinci bir operasyon daha uygulanmıştır. Olgu, bu operasyondan yaklaşık 4 ay ve ilk semptomların ortaya çıkışından 2.5 yıl sonra eksitus olmuştur.

## TARTIŞMA

GM'de klasik olarak, başlangıçtan itibaren intrakranial basınç artışına bağlı klinik bulgu ve semptomlar, bazen bir ay gibi çok kısa süreler içerisinde dahi ortaya çıkabilir. En sık yerleşim yerleri frontal ve temporal loblar olmakla birlikte, birden fazla lobu da içerebilir. Çocukluk çağlarının-

---

da en sık beyinsapı ve serebellumda görülür. Karakteristik bir yayılım şekli korpus kolozum infiltrasyonu ile bihemisferik kelebek paternidir. Malign gliomaların, özellikle süperfisyal yerleşimli olanlarının leptomeninks, dura ve subaraknoid alana yayılmaya eğilimleri vardır.<sup>1</sup>

Olgumuz temporal yerleşimi ile tipik özellikler göstermesine karşın, bir GM için tipik özellikler içermeyen başlangıç yakınmaları, klinik gidiş süreci ve radyolojik özellikleri ile klasik GM olgularından farklılıklar göstermektedir. Başlangıçta, kognitif etkilenme, bulantı ve baş dönmesi şeklinde nonspesifik semptomlar ortaya çıkmış, ancak o sırada çekilen serebral MRG'de proton ve T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan sağ ağırlıklı, bilateral parahipokampal bölgelerdeki lezyona tanısız bir yaklaşım yapılmamış ve bu nedenle olgunun tanısı gecikmiştir. Kliniğimize ilk başvurusu sırasındaki ana semptomu olan bellek bozukluğu, daha az miktarda da olsa, bir yıl önce de var olabileceği düşünüldüğünde, özellikle uzun traktuslara ait bulgu vermeyen olgularda kognitif değerlendirmenin sıklıkla ihmal edildiği gerçeğini karşımıza çıkarmaktadır. Olguda tanıya ancak ikinci yatışı sırasında uygulanan, üçüncü serebral MRG'de ulaşılmıştır. Kliniğimize ilk yatışı sırasında planlanan biyopsi ise, hasta ve yakınları tarafından kabul görmemiş, bu da tanının daha da gecikmesine yol açmıştır.

GM'lerde tanı konulmamış ve hiçbir sağaltım görmemiş bir olgu için 2 yılı aşan izlenme süresi uzun kabul edilebilir. Sarvanti GM tanılı 11 olguda yaşam süresini multimodal yaklaşımlarla -cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi- ortalama 5 yıl olarak bildirmiştir. Bu çalışmada relaplara karşın 14 yıla kadar uzayan olgular tanımlanmaktadır.<sup>4</sup> Phuphanich, 14 malign gliomlu olgunun 9'unda GM tanısına varmıştır. Bu olguların adjuvan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi sonrası ortalama yaşam süresini sürelerini 2 yıl olarak saptamıştır.<sup>5</sup> Diğer yandan, Chandler erken tanı ve multimodal

yaklaşımlarla GM de ortalama yaşam süresini 9.6 yıl olarak bildirmiştir.<sup>6</sup> Doğaldır ki, bu yazarlar tarafından bildirilen bu yaşam sürelerinin elde edilmesinde erken tanının önemi büyüktür. Bu hastalar için genel kanı, klinik tablosu nispeten iyi olan olgularda erken tanı sonrası total rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi ile hayatta kalış süresinin 5 yılın üzerinde olacağı yönündedir.

Olgumuz başlangıç belirtilerinin (ılımlı bellek bozukluğu ve yavaş gelişim gösteren uzun traktus bulguları) silikliği ve kliniğimize ilk yatışı sırasında gözlenen MRG bulguları ile, rahatlıkla bir limbik ensefalopati ve bu bağlamda paraneoplastik sendrom olarak da düşünülebilirdi. Ancak, olguya o sırada uygulanan ve malignansi araştırmaya yönelik görüntüleme ve diğer laboratuvar incelemelerinde herhangi bir pozitif bulgu bulunmamıştır. Hatta tarafımızca, paraneoplastik nörolojik tabloların bazen kanser tanısından önce de gelişebileceği düşünülmüş ve kesin tanı amacıyla hasta ve ailesine biyopsi önerilmiştir. Biyopsi isteğimiz kabul görmeyince, tanı açıkçası askıda kalmış ve ancak ikinci yatışı sırasında belirlenen MRG bulguları ve biyopsi örnekleri ile tanı kesinleştirilmiştir. Bu noktada, iki ayrı düşünce ele alınabilir; bunlardan birincisi sonradan ciddi malign transformasyon gösteren GM'nin tek başına varlığı ve ikincisi ise bir beyin tümörüne eşlik eden limbik ensefalopatinin varlığıdır. Kanımızca buna net yanıt(lar) verilmesi mümkün değildir. Ancak her iki olasılık da olgumuzu, tipik GM olgularından ayırt ettirmektedir.

Agresif klinik seyir göstermemesi nedeniyle, başlangıçta olgumuzdaki tümörün spekülatif olarak düşük grade'li olduğu, ancak zaman içerisinde klinik tablosunun hızlı progresyon göstermeye başlaması ve MRG'de gözlenen bilateral lezyonlarda aşırı artış bulguları bize tümörün malign transformasyon gösterdiği izlenimini vermiştir. Tanı, ancak biyopsi sonucu ve ilk semptomatoloji başladıktan yaklaşık 1.5 yıl

---

sonra konulabilmiş ve uygulanan tedavi ile de hayat kalitesi önemli ölçüde değişmemiştir.

Sonuç olarak; burada nonspesifik semptomlarla gelen ve ilk değerlendirme sırasında olasılıkla yeterli kognitif değerlendirme yapılmayan olgularda, o sırada nöroradyolojik değerlendirme yapılırsa dahi, GM gibi önemli bir beyin patolojisinin atlanabileceği gerçeğini vurgulamak istiyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Saloman M. High Grade cerebral Hemisphere Gliomas (Adult) Section Malignan Brain Tumors Operative Neurosurgery. First published Edited by Andrew HK and Black Pchurchill livingstone 2000;320-332.
2. Morreale A, Glallassi R, Luquresi E, Tassinari CA Transient cognitive impairment due to glioblastoma. Eur Neurol 1995;35:179-81.
3. Widdess – Walsh P, Nair A, Staugaitis SM October 2004: a 49-year-old man with progressive dementia. Brain pathol 2005;15:167-8,173.
4. Salvantini M, Cervoni L, Artico M, Caruse R, Gagliardi FM. Long-term survival in patient with supratentorial glioblastoma. J Neurooncol 1998;36:61-4.
5. Phuphanich S, Ferrall S, Greenberg H. Long-term survival in malignant glioma. Prognostic factors. Fla Med Assoc 1993;80:181-4.
6. Chandler KL, Prados MD, Malec M, Wilson CB. Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1993;32:716-20.