

GLİOMATOSİS SEREBRİ

M. Akif Topçuoğlu*, İsmail Çerezci**, Figen Söylemezoğlu***, Kaynak Selekler****

Gliomatosıs serebri genellikle iki hemisferin ve en az iki lobun tutulduğu diffüz infiltratif glial tümördür. Klinik tablo nonspesifik ve lezyonun yaygınlık derecesi ile orantısızdır. Tanıda MRI, CT'den daha iyi olmakla birlikte kesin tanı için postmortem histopatolojik inceleme şarttır. Ancak antitenin bilinmesi, klinik, radyolojik ve stereotaktik biyopsi sonuçlarının birleştirilmesi ile antemortem tanı mümkün olabilir. Hastalığın uzun dönem için etkin tedavisi yoktur ve seyri oldukça kötüdür.

Gliomatosıs Cerebri

Gliomatosıs cerebri is a diffuse infiltrative glial neoplasm frequently involving both cerebral hemisphere. The clinical findings are nonspecific and disproportionate to the extent of brain involvement.. MRI is better than CT in the diagnosis. Certain diagnosis was only made by using post-mortem histopathological investigation. Nevertheless, awareness of this entity and correlation of clinical, radiologic and multiple stereotactic biopsy findings may give way to antemortem diagnosis. There is no long term effective treatment, and prognosis remains very poor.

Gliomatosıs serebri, diffüz neoplastik astrositik proliferasyon ile karakterize nadir bir beyin tümürüdür. İlk olgu 1938 yılında Nevin tarafından tanımlanmıştır. Bugüne değin 85 raporda 160 hasta yayınlanmıştır (14). Hacettepe Üniversitesinde ise bugüne dek iki olgu teşhis edilmiştir.

Nöronal dokuların ve serebral yapısal organizasyonun son dönemlere değin en tipik özellik olarak korunduğu hastalık, bazı kaynaklarda ayrı bir antite olarak kabul edilmemekte ve infiltratif gliomlar sınıfına dahil edilmektedir (25). Ancak gliomatosıs serebri'de görülen beyin belirgin fokal kitle etkisi olmaksızın diffüz büyüme ve genişlemesi diğer tümörlerde pek görülmez. Literatürde fokal tümöral kitlelerle birlikte olan olgular da yayınlanmış (32) olmakla birlikte, bunlara sonradan gliomatosıs serebri değil diffüz glioma veya sekonder gliomatosıs serebri adları verilmiştir (9).

Dünya Sağlık Örgütü ise gliomatosıs serebriyi ayrı ve özel bir klinikopatolojik antite olarak tanımlamıştır (16). Buna göre, tanı için selüler veya sentral nekrotik alan içermeksizin küçük ve iğsineoplastik glial hücreler tarafından beyinde en az iki lobun infiltrasyonu gerekmektedir. Bu tanı kriteri gliomatosıs serebriyi mikroskobik ve makroskobik (yani nöroradyolojik) olarak diffüz gliomlardan ayırır. Tanının ancak patolojik in-

celemeyle doğrulanması yüzünden olduğundan daha az sıklıkta rapor edilmektedir.

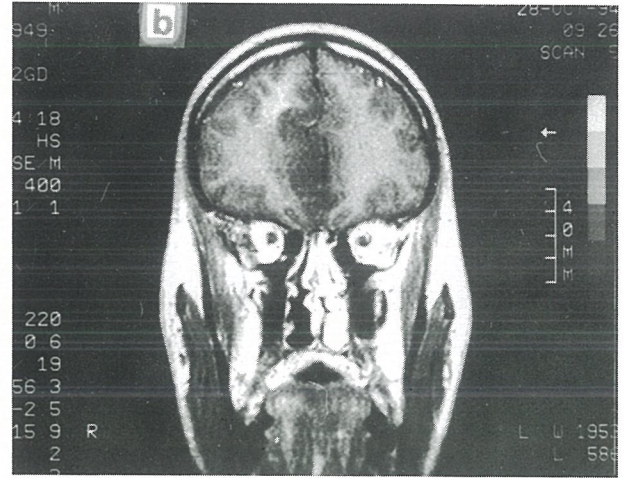
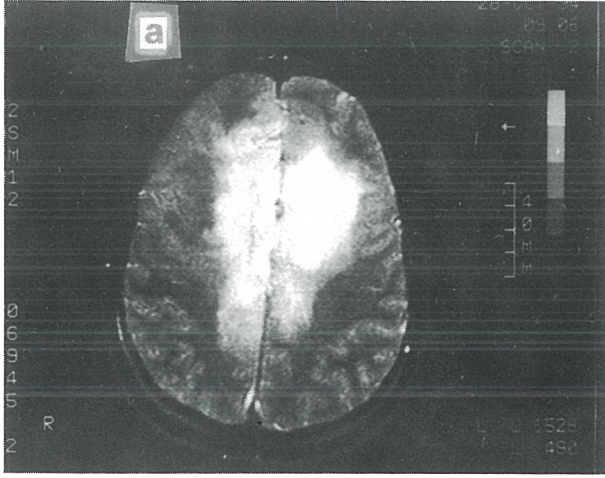
Klinik: En sık 30-50 yaşları arasında görülür. Kadın ve erkekler eşit olarak etkilenir (17,34). Klinik tablo oldukça non-spesifik ve değişkendir (Tablo-1). En sık olarak nonspesifik kişilik değişiklikleri ve diğer mental durum bozuklukları izlenir(21,29,31). Hemiparezi, ataksi, baş ağrısı, kranial sinir felçleri gibi fokal nörolojik bozukluklar ve epileptik nöbetler(14) başlangıçta nadir olup genellikle hastalığın ilerlemesiyle birlikte geç devrede ortaya çıkarlar(17,34). Klinik tablonun serebral lezyonun boyutuna göre hafif oluşu tipiktir. Bu durum hastalığın diffüz fakat non-destrüktif doğasının yansımasıdır.

Tablo-1: Gliomatosıs Serebri'de klinik bulgular (9,14,17,21,29-31,34).

- 1-Kortikospinal traktus defisitleri (%58)
- 2-Demens/mental retardasyon (%44)
- 3-Baş ağrısı (%39)
- 4-Epileptik nöbet (%38)
- 5-Kranial sinir paralizisi (%37)
- 6-KİBAS (%34)
- 7-Spinoserebellar defisitler (%33)

Tanı: Klinik özelliklerin non-spesifikliği başlı başına tanısal problem yaratır. Tanıda nöroradyolojik inceleme yardımcıdır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve EEG ise sadece nonspesifik bulgular gösterirler. BOS ge-

* Araş Gör Dr Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.
** Araş Gör Dr Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.
*** Öğr Gör Dr Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.
**** Prof Dr Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD.,
Ankara



Resim 1: Bilateral frontoparietal yerleşimli gliomatosis serebri (T2a aksiyel [a] ve T1a kronal [b] kesitler).

nellikle normal olmakla birlikte %25 oranında hafif protein artışı görülebilir. EEG'de fokal diken veya keskin-yavaş dalgalarla birlikte ya da tek başına diffüz zemin aktivitesi yavaşlaması genellikle mevcuttur(11). Antemortem devrede tanı multipl stereotaktik biyopsilerle konulabilirse de bu erken devrede düşük neoplastik hücre dansitesi ve yüksek reaktif gliosis oranı nedeniyle nadiren olasıdır (12,22). Ancak hastalığın iyi bilinmesi, klinik, radyolojik ve stereotaksik biyopsilerin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi durumunda antemortem tanının yüksek oranda konulabileceği görüşü kabul edilmektedir (9).

Nöroradyoloji: Kranial CT veya MRI'da lokalize kitle görünümü yoktur (26). Kranial MRI'nın CT'ye göre lezyonun tanı duyarlılık ve yaygınlık belirleniminde üstünlüğü vardır (8,15,20,33). MRI biyopsi yerini belirlemede de daha doğru bilgi verir(7,15).

Kranial CT'de iso veya hafif hipodens görünen diffüz lezyon saptanır. Lezyonun korona radiata boyunca belli belirsiz sınırlı oluşu ve yaygınlığı tipiktir. Intavenöz kontrast tutulumu ya hiç olmaz ya da oldukça hafif derecededir. Bu kan beyin bariyerinin gliomatosisde normal kaldığının göstergesidir. Kontrast tutulumu varsa bu bölgelerde patolojik olarak dens tümör infiltrasyonu beklenir (11,20,22,33). Kranial CT'nin tamamen normal olduğu olgular da bildirilmiştir (1,11,21,29). Bazı olgularda diffüz şişkinliğe bağlı ventrikül kompresyonu olabilir(17). Ayrıca foramen monronun genişlemiş beyaz madde traktusları yüzünden obstrüksiyonunu takiben oluşan bir hidrosefali olgusunda yaygınlanmıştır (24).

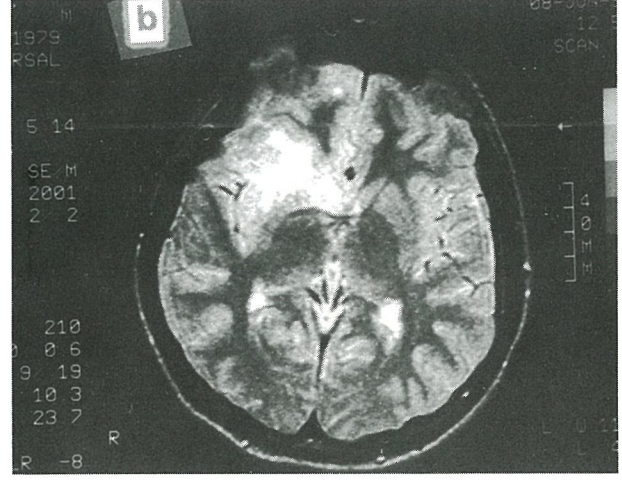
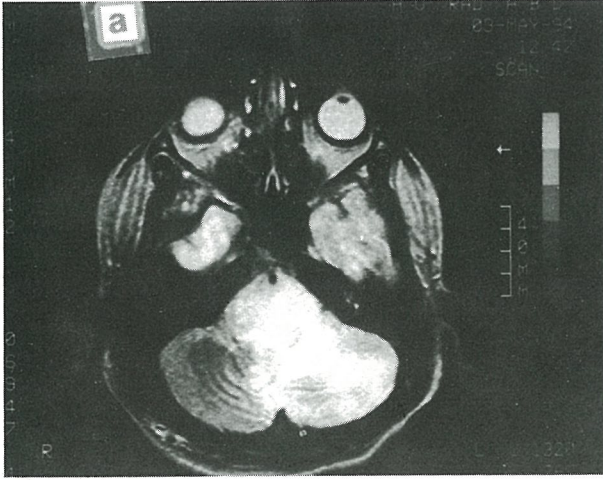
Kranial MRI'da proton-dansite (Pd) ve T2-ağırlıklı (T2a) görüntülerde diffüz, belirsiz sınırlı hiperintens lezyon olarak izlenir (Resim-1,2). Her iki serebral hemisferde genellikle asimetric olarak yerleşen lezyona çeşitli de-

recelerde ödem eşlik eder. Tek hemisferin ileri derecede tutulumu da olabilir. T1 ağırlıklı (T1 a) görüntülerde ise lezyon izo veya hafif hipointenstir. Lezyon hem gri hem de beyaz medveyi birlikte tutmakla birlikte beyaz meddede daha yaygındır. Özellikle beyaz madde gri madde sınırı kaybolmuştur. Bu frontotemporal tutulum varsa belirgin olarak karşımıza çıkar. Kontrastlı T1 a kesitlerde çeşitli şekillerde kontrastlanma görülür. Kontrast madde tutulumu nodüler, soliter fokal, multifokal veya diffüz olabilir. Parenkimal tutulumu komşu ya da uzak meningeal yapılarda da kontrast tutulumu az değildir (8,26).

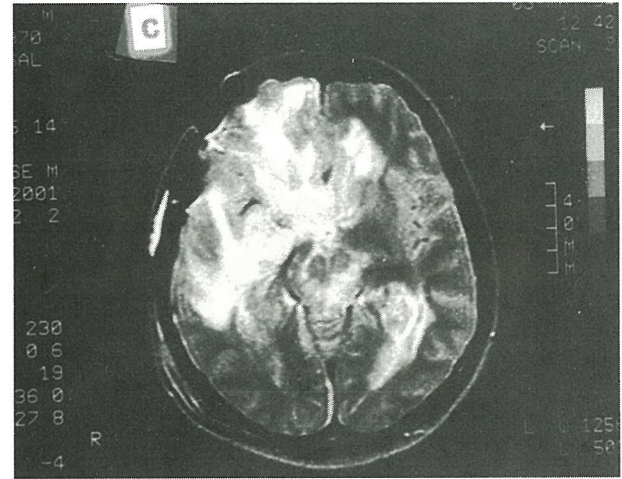
Nöroradyolojik incelemelerde lezyonun lokalizasyon ve yaygınlık oranları farklılık göstermektedir (Tablo-2). Frontal, pariyetal, temporal ve insüler lob tutulumu sık iken oksipital lob daha az tutulmaktadır(26). Bu bölgelerde giruslar kalınlaşmıştır. Bazal ganglionlar ve talamuslar sıklıkla invazedir. Lezyon genellikle korpus kallozum aracılığıyla bazen de talamusla karşı hemisfere yayılmaktadır. Kapsüla eksterna, kapsüla interna ve septum pellüsidum hemen daima tutulmuştur. Ortahat yapılarıdaki tutulum ise simetrik olmaya eğilimlidir. Lezyonun mezensefalona ve ponsa sıklıkla yayıldığı izlenirken serebellum daha az tutulur(28). Medulla spinalis tutulumunda az değildir(30).

T2a kesitlerde traktuslar boyunca beyaz madde tutulumu tümöral yayılımı yanı sıra myelindeki sekonder yıkımı da yansıtır olabilir(28). Yine de kortikospinal traktus boyunca hiperintensitenin yayılımı tanı için en önemli işaret edicidir(9).

Kranial CT'den daha üstün bir belirlenim sağlasa da kranial MRI, otopsi bulgularına göre tümör yayılımını tam olarak belirleyemez ve genel olarak düşük dansiteli tümöral proliferasyon olan bölgeleri göstermediği için lezyonu olduğundan daha küçük gösterir(9).



Resim 2) Bilateral pons (a), sol serebellar hemisferik (a) ve sağ fronto temporal (b,c) lokalizasyonlu gliomatosis serebri (T2a aksiyel kesitler).



Serebral anjio gliomatosis serebri olgularında genellikle normaldir (17).

C¹¹-L-Metionin veya F¹⁸-Fludeoxyglucose PET çalışmaları ile tümör infiltrasyonu ile aktivite tutulumu arasında oldukça iyi korelasyon olduğu saptanmıştır(5,18).

Patoloji: Makroskopik incelemede hemisferik simetri, makro-anatomik yapının korunduğu izlenir. Talamuslar sıklıkla bilateral olarak şiştir. Serebral hemisferler, serebellum ve beyin sapı yaygın olarak şiş görünür(1). Makroskopik yapıdaki tipik görüntü belirgin kitle lezyonu ve nekroz olmamasıdır(1,12,16).

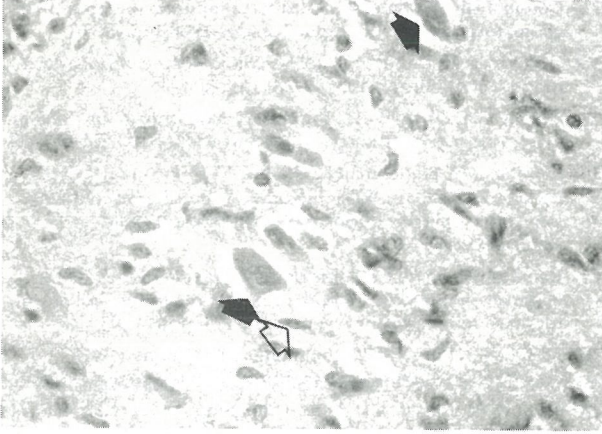
Mikroskopik olarak temel ve tipik histolojik özellik; iyi korunmuş nöronal ve aksonal yapıların arasında glial elementlerin diffüz neoplastik proliferasyonudur (4,23) (Resim-3). Anormal glial doku beyaz madde boyunca anatomik yolları izleyerek yayılmıştır. Yaygınlık gross görüntüye göre beklenenden çok daha fazladır. Korpus kallozum başta olmak üzere kommissural yapılar etkilenmiş ve şişmiştir. Gri madde korunmuş olabilirse de (27) dens sub-pial ekspansiyon ve ödem mevcuttur (20) (Resim-4).

Neoplastik glial hücrelerin differensiasyonu çeşitli dereceldedir; Hiperkromatik, irileşmiş, fusiform ya da ovoid şekil almış nükleus içeren dar sitoplazmalı hücrelerden multipl veya multilobule çekirdekli oldukça büyük (oligodendrosit volümününün 15 katına kadar) atipik hücrelere değin çeşitli görünümlerde hücreler saptanabilir. İnfiltrasyon içerisine fokal olarak dağılmış reaktif astrositotik adacıklar izlenebilir(25,33). Mitoz oranı da çeşitli derecelerde olabilir(9,25,33). Malign gliomlarda görülen damar invazyonu, vasküler proliferasyon ve nekroz izlenmez (9).

Lezyonun en tipik özelliği daha önce de değinildiği gibi nöral aks ve nöronal destrüksiyonun minimal olmasıdır. Luksol-fast-blue ile yapılan histolojik incelemelerde myelinli liflerde orta-hafif derecede yıkım saptanır. Glial fibriller asidik protein ile yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda ise neoplastik hücrelerde değişik oranlarda pozitivite saptanır (1,22,25,32).

Tablo-2: Gliomatosis Serebri'de santral sinir sisteminde etkilenim oranları (14).

- | |
|---------------------------------------|
| 1-Sentrum semiovale ve serebrum (%76) |
| 2-Mezensefalon (%52) |
| 3-Pons (%52) |
| 4-Talamus (%43) |
| 5-Bazal ganglion (%34) |
| 6-Serebellum (%29) |
| 7-Spinal kord (nadir) |



Resim 3) : Nöronal yapıların (siyah ok) korunduğu, gri maddede hiperkromatik fusiform nükleuslu, dar sitoplazmalı neoplastik elemanların (beyaz ok) invazyonu (HEEx400)

Patogenez: Gliomatosıs serebri patogenezinde blastomatöz disgenesis, diffüz infiltrasyon, multisentrik orijinli başlangıç, insitu proliferasyon veya yerel transformasyon gibi mekanizmalar önerilmiştir(14). Transforme olmuş glial hücrelerin genellikle tümöral kitleler oluşturacak şekilde göreceli olarak lokalize kalmasını ya da gliomatosiste olduğu gibi yüksek derecede migrasyon göstermesini belirleyen biyolojik marker ve mekanizmalar bugün için belirlenememiştir (14). Kranial tümör radyoterapisine sekonder gelişmiş bir gliomatosıs serebri olgusu da yayınlanmıştır(19).

Ayrırcı tanı:

a-Klinik: Klinik non-spesifik olup hemen her tip nörolojik etkilenim yapan hastalık ile karışır(24).

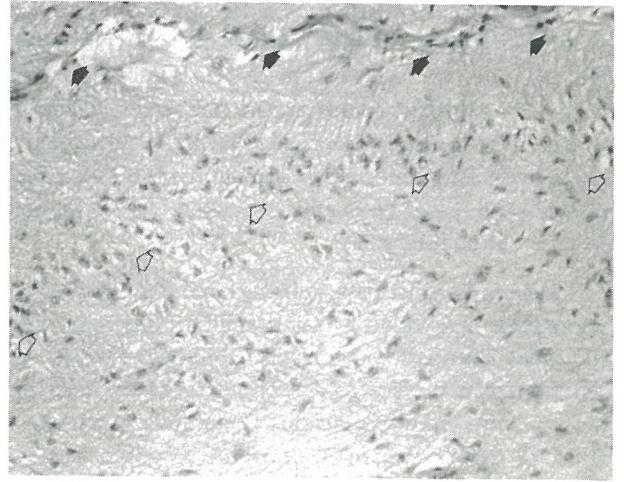
b-Radyolojik:

Gliomatosıs serebrinin CT ya da MRI görünümünden hiçbirisi patognomonik değildir. Lökoensefalopatiler, multipl skleroz, primer CNS lenfoması, progresif multifokal lökoensefalopati veya iskemik değişiklikler ile karışır(12).

Derin ve kortikal gri madde tutulumu oluşu ile lökoensefalopatilerden ayrılır. MS'de plaklar ne kadar büyük olsada gene de aynı merkezler halindedirler.

Radyolojik görüntü viral ensefalitler ve infiltratif gliomlardan ayrırcı olamayabilir ve burada öykü ve muayene devreye girer(9).

Primer CNS lenfomasında MRI'da multifokal, supratentoryal, daha az sıklıkla da soliter ve infra-tentorial kural olarak kontrast tutan lezyon izlenir. Korpus kallozum ise olguların yaklaşık yarısında tutulmuştur. BOS bulguları CNS lenfoması tanısına yardımcı olabilir;protein genel olarak yüksektir (ç100 mg/dl) ve sıklıkla lenfositik



Resim 4) : Subpial (siyah ok) neoplastik hücre (beyaz ok) kümelenmesi (HEEx200)

pleositoz izlenir; %25 olguda ise malign hücre görülebilmektedir. Lenfomayı tipik olarak kontrast tutulumu ile gliomatosisten ayırmak mümkün olmakla birlikte nadiren kontrastlanmayan lenfomalar bildirilmiştir; ayrıca steroid tedavisi de kontrast tutulumunu önleyebilmektedir. Bu iki antitenin histopatolojik ayrımı kolaydır(9).

c-Patolojik:

-Astrositik tümörler yüksek oranda infiltratif olup elonge hücrelerin fazlalığı ile bazen gliomatosisi andırabilirse de tipik olarak kitle lezyonu yaparlar. Malign astrositomlarda yüksek hücre dansiteli merkeze ilaveten vasküler proliferasyon ve nekroz oluşu gliomatosisten ayrımı sağlar. Gliomatosiste izlenen acayip multi-nükleer hücreler ise low-grade astrositomlarda görülmez(1). Tomografik morfometri ile GFAP ve S-100 proteinin immunohistokimyası ile ayrımın olası olabileceği de bildirilmiştir(10).

-Oligodendrogliomlar ise gri ve beyaz maddeyi birlikte tutma eğilimleri nedeniyle gliomatosıs ile karışır. oligodendrogliomlarda nükleuslar karakteristik olarak yuvarlak ve perinükleer halo mevcuttur. Bazı gliomatosıs serebri olgularında neoplastik hücreler oligodendrogial differensiyasyon göstererek benzer bir görüntü yapabilir(2). Ancak sıklıkla gliomatosisin aşırı yaygın oluşu ve elonge undifferensiyasyon neoplastik hücrelerin varlığı ile ayrım mümkün olur.

-Multisentrik gliomlar gros ve mikroskobik olarak farklıdır. Disseminasyon yoktur. Tümöral odaklar arasında bağlantı izlenmez(3). Ancak biyopsi yapılmışsa gliomatosisi multisentrik iyi farklılaşmış bir gliom ile karıştırmak mümkündür. Ama multisentrik oluş daha çok glioblastoma multiformelerde olup, iyi farklılaşmış ya da anaplastik astrositomlarda sık değildir.

-İnflamatuar ve enfeksiyöz durumlar gibi endojen doku histiyositleri olarak mikroglial "rod cells" proliferasyonuna yo açan reaktif olaylarda mikroglia predominansı meydana gelirse gliomatosis serebri ile karışır. Ancak inflamasyon ya da enfeksiyonda dikkatli inceleme ile perivasküler lenfositik inflamasyon veya meningeal inflamasyon bazen de enfeksiyöz ajanın identifikasyonu ile ayırım mümkündür (9).

-Mikroglomatosis serebri ışık mikroskopisi ile bile gliomatosis serebriден айırımı mümkün olmayabilir. İmmunohistokimyasal boyama ile mikroglomatosis serebri'nin glial fibriller asidik proteine(GFAP) karşı reaksiyon vermemesi ve Ricinus Communis Agglutinin-1 (RCA-1), CD68 ve Ham-56 ile pozitivite göstermesi ayrıncıdır(13).

Tedavi: Bu gün için hiçbir etkin tedavi bulunamamıştır. Lezyonun doğası yanı sıra tanı konulabildiği zaman zaten çok yayılmış olduğundan cerrahi uygulanmaz. Bazı hastalarda radyoterapiden yararlanım bildirilmekle beraber "low-grade" tümörlerde teorik olarak fazla faydalanım beklenmez(22,33). Kemoterapi yararsız iken kısa peryotta steroidlerden yararlanan hastalar bildirilmiştir(22).

Prognoz: Gidiş genellikle yavaş ancak progresiftir. Çok hızlı kötüleşen olguların yanında yirmi yıl gibi uzun sürelerce izlenenler de bildirilmiştir. Olguların %52'si tanı konulan ilk yıl içinde ölümlerle sonuçlanır (14).

Kaynaklar:

- 1- Artigas J, Cervos-Navarro J, Iglesias J, Ebhardt G. Gliomatosis cerebri: clinical and histopathological findings. Clin Neuropathol-1985;10:135-148
- 2- Balko MG, Blisard KS, Samaha FJ. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. Human Pathol-1992;23:706-707
- 3- Budka H, Podreka I, Reisner TH, Zeiler K. Diagnostic and pathomorphologic aspects of glioma multiplicity. Neurosurg Rev-1980;3: 233-241
- 4- Couch JR, Weiss SA. Gliomatosis cerebri:report of four cases and review of the literature. Neurology-1974;24:504-511
- 5- Dexter MA, Parker GD, Besser M, Ell J, Fulham MJ. MR and positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in gliomatosis Cerebri. AJNR-1995;16:1507-1510
- 6- Dickson DW, Horoupian DS, Thai LJ, Lantos G. Gliomatosis cerebri presenting with hydrocephalus and dementia. AJNR-1988;9:200-202
- 7- diTrappani G, Sabatelli M, Carnevale A, Colosimo C, Mignogna T, Tonali P. Gliomatosis cerebri:report of an atypical case. Clin Neuropathol-1995;14:13-18
- 8- Enterline DS, Davey NC, Tien RD. Neuradiology case of day: Gliomatosis Cerebri. AJR-1995;165:214
- 9- Felsberg GJ, Silver SA, Brown MT, Tien RD. Radiologic-pathologic correlation: Gliomatosis Cerebri. AJNR-1994;15:1745-1753
- 10- Galatioto S, Marafioti T, Cavallari V, Batolo D. Gliomatosis cerebri. Clinical, neuropathological, immunohistochemical and morphometric studies. Zentrabl Pathol-1993;139: 261-267 (Abstract)
- 11- Geremia GK, Wollman R, Foust R. Computed tomography of gliomatosis cerebri. J Comput Tomogr-1988;12:698-701
- 12- Gottesman M, Laufer H, Patel M. Gliomatosis cerebri: a case report. Clin Neuropathol-1991; 10:303-305
- 13- Hulette CM, Downey BT, Burger PC. Macrophage markers in diagnostic neuropathology. Am J Surg Pathol-1992;16:493-499
- 14- Jennings MT, Frenchman M, Shebab T, Johnson MD, Creasy J, LaPorte K, Dettbarn WD. Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. J Child Neurol-1995;10:37-45
- 15- Kandler RH, Smith CML, Broome JC, Davides-Jones GAB. Gliomatosis cerebri:a clinical, radiological, and pathological report of four cases. Br J Neurosurg-1991;5:187-193
- 16- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathol-1993;3:255-268
- 17- Koslow SA, Claassen D, Hirsch WL, Jungreis CA. Gliomatosis cerebri:a case report with autopsy correlation. Neuroradiology-1992;34:331-333
- 18- Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Uesaka Y, Shishido F. Innovative approach in the diagnosis of gliomatosis cerebri using carbon-11-L-Metionin PET. J Nucl Med-1991;32:726-728
- 19- Priest JR, Watterston BA, Sung JH, Cox C. Gliomatosis cerebri following radiation and chemotherapy. J Neurosurg-1993;78:158-159(Letter)
- 20- Rippe DJ, Boyko OB, Fuller GN, Friedman HS, Oakes WJ, Schold SC. Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging of gliomatosis cerebri:appearance mimicking leptomeningeal tumor dissemination. AJNR-1990;11:800-801
- 21- Rivas E, Guzman J, Mora la Cruz E, Cardozo-Duran J. Gliomatosis cerebri: ante-mortem diagnosis (Abstract). Invest Clin-1995;36:149-157
- 22- Ross IB, Robitaille Y, Villemure JG, Tampieri D. Diagnosis and management of gliomatosis cerebri: recent trends. Surg Neurol-1991;36:431-440
- 23- Troost D, Kuiper H, Valk J, Fleary P. Gliomatosis cerebri: report of a clinically diagnosed and histologically confirmed case. Clin Neurol Neurosurg-1987;89:43-47
- 24- Schmidbauer M, Muller C, Podreka I, Mamoli B, Sluga E, Deecke L. Diffuse cerebrospinal gliomatosis presenting as motor neuron disease for two years. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1989;52:275-278
- 25- Schober R, Mai JK, Volk B, Wechsler W. Gliomatosis serebri: Bioptical approach and neuropathological verification. Acta Neurochir-1991;113:131-137
- 26- Shin YM, Chang KY, Han MH, Chi JG, Cha SH, Han MC. Gliomatosis Cerebri: Comparison of MR and CT features. AJR-1993;161:859-862
- 27- Simonati A, Vio M, Iannucci AM, Toso U, Morello F, Rizzuto N. Gliomatosis cerebri diffusa. Acta Neuropathol-1981; 54:311-314
- 28- Spagnoli M, Grossman RI, Packer J et al. Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri. Neuroradiology-1987;29:15-18
- 29- Vassallo M, Allen S. An unusual case of dementia. Post grad Med J-1995;71:483-484
- 30- Watanabe Y, Niwa T, Iguchi Y, Hashizume Y. An autopsy case of gliomatosis cerebri with marked swelling of the spinal cord. (Abstract). Rinsho Shinkeigaku-1995;35:414-419
- 31- Weston P, Lear J. Gliomatosis cerebri or benid intracranial hypertension. Postgrad Med J-1995;71:380-381
- 32- Wilson NW, Symon L, Lantos PL. Gliomatosis cerebri:report of a case presenting as a focal mass. J Neurol-1987;234: 445-447
- 33- Yanakawa K, Kamezaki T, Kobayashi E, Matsueda K, Yoshii Y, Nose T. MR imaging of diffuse glioma. AJNR-1992;13:345-352
- 34- Zaman K, Hardy DG. Diffuse cerebrospinal gliomatosis: Clinical and radiological findings. Br J Neurosurg-1988;2:415-418