

Multipl Myelomda İntrakranial Tutulum / Intracranial Involvement of Multiple Myeloma

Özlem Alkan, Ebru Kızılkılıç, Tülin Yıldırım, Mutlu Kasar, Osman Kızılkılıç, Mahmut Yeral, Süheyl Asma, Semih Giray, Hakan Özdoğu
Başkent Üniversitesi, ADANA

ABSTRACT

Intracranial Involvement of Multiple Myeloma

Scientific background: Multiple myeloma is usually restricted to the bone marrow. Central nervous system involvement is uncommon and can be observed in approximately 1% of the multiple myeloma patients.

Objectives: We aimed to demonstrate brain magnetic resonance patterns in patients with multiple myeloma with neurologic symptoms and the literature is reviewed.

Materials and methods: We retrospectively studied 39 patients with multiple myeloma with neurologic symptoms. All the patients underwent classic and contrast enhanced brain MR examination.

Results: Patients presented with the following symptoms: impaired consciousness (n=8, 20.5%), headache (n=6, 15.3%), hemiparesis (n=2, 5.1%), aphasia (n=6, 15.3%), scalp swelling (n=2, 5.1%), visual loss (n=1, 2.5%), seizure (n=2, 5.1%), vertigo (n=4, 10.2%), ophthalmoplegia (n=4, 10.2%), meningeal irritation findings (n=2, 5.1%), and orientation disorder (n=2, 5.1%). Among 39 patients with multiple myeloma, 14 (35.8%) had ischemic lesions, 14 (35.8%) had calvarial diploic metastases, 5 (12.8%) had dura mater mass, 4 (10.2%) had dura mater involvement, 2 (5.1%) had sinonasal mass, 1 had cavernous sinus and orbital apex mass, 1 (2.5%) had leptomeningeal involvement, 1 (2.5%) had intraorbital mass, 3 (7.6%) had clivus mass, 1 (2.5%) had optic neuritis, 1 (2.5%) had central pontine myelinolysis and 2 (5.1%) had meningitis. Examination of the cerebrospinal fluid was

performed in 6 patients. Cerebrospinal fluid studies showed malignant plasma cells in 1 patient with leptomeningeal contrast enhancement. Despite serial cerebrospinal fluid examination, plasma cells in cerebrospinal fluid were not showed in 2 patients with dura mater involvement. Two patients had meningitis.

Conclusions: Involvement of the central nervous system in multiple myeloma is very uncommon. The occurrence of neurological symptoms in a patient with myeloma requires an accurate evaluation with MR and lumbar puncture to detect a possible meningeal or cerebral involvement, when metabolic factors (hypercalcemia, drug toxicity, uremia), hyperviscosity, or medullary compression can be excluded.

ÖZET

Bilimsel zemin: Multipl myelom genellikle kemik iliğinde sınırlı kalmakta, nadiren ekstrapedüller tutulumlar oluşturmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadir olup tüm multipl myelom olgularının %1'inde tanımlanmıştır.

Amaçlar: Multipl myelomda santral sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesi ve literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Multipl myelom tanısı almış ve nörolojik yakınmaları nedeniyle beyin MR tetkiki yapılan 39 olgu geriye dönük olarak değerlendirildi. Tüm olgulardan rutin beyin MR incelemesine ilave olarak kontrastlı görüntüler alındı. Altı olguda BOS incelemesi gerçekleştirildi.

Sonuçlar: Olguların 8'i (%20.5) bilinç bozukluğu, 5'i (%12.8) konuşma bozukluğu, 6'sı (%15.3) başağrısı, 4'ü (%10.2) baş dönmesi, 4'ü (%10.2)

Keywords: multiple myeloma, central nervous system involvement, MR

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Özlem Alkan
Başkent Üniversitesi Yüreğir/ADANA
Tel: 0322 327 27 27 Faks: 0322 327 12 70
yalinozlem@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 22.09.2008
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for Revision: 21.10.2008
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2008

Anahtar kelimeler: multipl myelom, santral sinir sistemi tutulumu, MR

oftalmopleji, 2'si (%5.1) hemiparezi, 2'si (%5.1) meningeal irritasyon bulguları, 2'si (%5.1) oryantasyon bozukluğu, 2'si (%5.1) skalpte şişlik, 2'si (%5.1) epilepsi ve 1'i (%2.5) görme bulanıklığı ile başvurdu. Kontrastlı beyin MR görüntülerinde 14 olguda (%35.8) akut ve kronik iskemik lezyonlar, 14 olguda (%35.8) diploe lezyonu, 5 (%12.8) olguda kemik destrüksiyonuna eşlik eden dural kitle, 4 olguda (%10.2) dural kalınlaşma, 3 olguda (%7.6) klivus kitlesi, 2 olguda (%5.1) paranasal sinüs kitlesi, 2 olguda (%5.1) leptomeningeal tutulum, 1 olguda (%2.5) orbital apeks ve kavernoza sinüs tutulumu, 1 olguda (%2.5) optik sinirde kontrastlanma, 1 olguda (%2.5) intraorbital kitle ve 1 olguda (%2.5) pontin myelinolizis saptandı. İki olgunun (%5.1) beyin MR'ı normaldi. Dural kalınlaşma, leptomeningeal tutulum ve meningeal irritasyon bulguları olan 6 olguya lomber ponksiyon yapıldı. Leptomeningeal tutulumu olan olgunun BOS analizinde plazma hücreleri tespit edilirken dural kalınlaşması olan olgularda tekrarlayan lomber ponksiyonlara rağmen hücre tespit edilmedi. BOS bulgularına dayanarak iki olguya bakteriyel menenjit tanısı kondu.

Yorumlar: Multipl myelomda santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Metabolik (hiperkalsemi, ilaç toksisitesi, üremi) nedenler, hiperviskozite ve spinal kord kompresyonlarıyla açıklanamayan nörolojik bulgular varlığında santral sinir sistemi tutulumunun BOS analizi ve beyin MR tetkikiyle araştırılması uygun olacaktır.

GİRİŞ

Multipl myelom (MM) monoklonal immunglobulinlerin aşırı miktarda üretiminden kaynaklanan plazma hücrelerinin malign neoplazmidir. MM genellikle kemik iliğinde sınırlı kalmakta, nadiren ekstramedüller tutulumlar oluşturmaktadır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu oldukça nadir olup tüm MM olgularının %1'inde tanımlanmıştır. SSS tutulumu lokalize intraparakimal lezyonlar, dural lezyonlar, soliter plazmasitomlar ve SSS myelomatozisini içerir.¹ Bu çalışmada, SSS tutulumu olan MM olgularının klinik ve görüntüleme bulgularını tartıştık ve literatür bilgilerini gözden geçirdik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Nisan 2002 ve Ağustos 2008 tarihleri arasında klinik yakınmaları ve nörolojik bulguları nedeniyle beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme için yönlendirilen 26'sı erkek 13'ü kadın, yaş ortalaması 60.8±5 (40-75) olan multipl myelomlu 39 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Multipl myelom tipi, Salman-Durie evrelemesi, nörolojik muayene bulguları, BOS analizleri ve aldıkları tedavi kaydedildi. Tüm MR incelemeleri 1.5 T MR sisteminde (Avanto ve Symphony Siemens, Erlangen, Almanya) head coil kullanılarak yapıldı. Rutin beyin MR görüntüleme aksiyel düzlemde T1 ağırlıklı spin-eko, T2 ağırlıklı turbo

spin-eko ve FLAIR görüntüler, koronal düzlemde T2 ağırlıklı turbo spin-eko ve sagittal T1 ağırlıklı spin-eko görüntülerle yapıldı. Kontrast madde verimini takiben aksiyel, koronal ve sagittal düzlemde T1 ağırlıklı spin-eko görüntüler alındı. Görüntüler 2 radyolog tarafından birlikte değerlendirildi. Görüntüler değerlendirilirken diploe mesafesinde lezyon varlığı, leptomeningeal tutulum, kranial sinirlerde kontrast tutulumu, dural ya da intraparakimal yerleşimli kitle varlığına özellikle dikkat edildi.

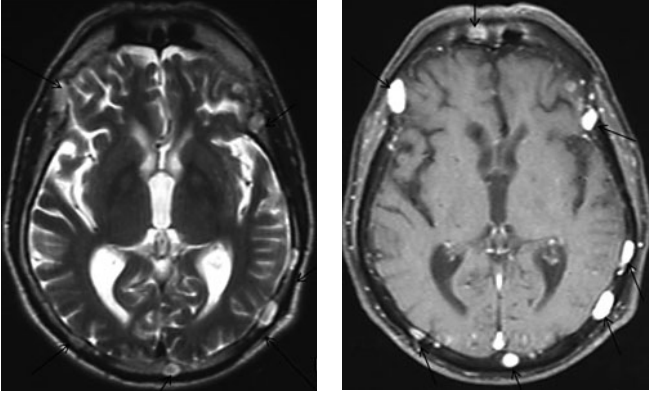
BULGULAR

On yedi olguda (%43.5) IgG kappa MM, 7 olguda (%17.9) IgG lambda MM, 7 olguda (%17.9) IgA lambda MM, 1 olguda (%2.5) IgM kappa MM, 5 olguda (%12.8) hafif zincir hastalığı mevcuttu. İki olguda (%5.1) sistemik hastalık bulgusu tespit edilemedi ve soliter plazmasitom tanısı aldı. Tanı anında 17 olgu (%43.5) Salman-Durie evre IIIA, 8 olgu (%20.5) Salman-Durie evre IIIB ve 12 olgu (%30.7) Salman-Durie evre IIA idi. En sık görülen klinik bulgu bilinç bozukluğu (%20.5). Klinik bulgular Tablo 1'de özetlendi. Olguların 37'sinde (%94.9) beyin MR'da patolojik bulgu saptanırken, sadece 2 olguda (%5.1) beyin MR normal bulundu. Kontrastlı beyin MR görüntülerinde en sık saptanan bulgu akut ve kronik iskemik lezyonlar (%35.8) ve diploe lezyonlarıydı (%35.8; Şekil 1). Beyin MR bulguları Tablo 2'de özetlendi.

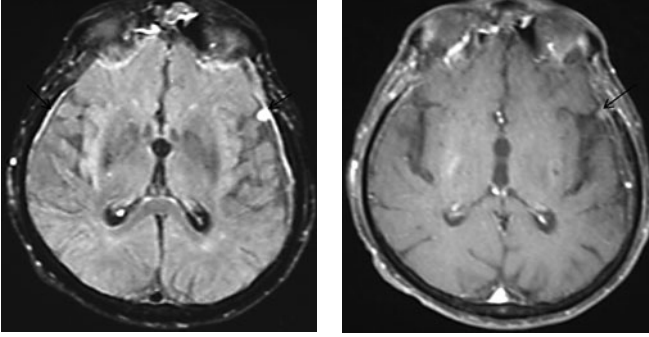
Dural kalınlaşması olan 2 olgu (Şekil 2), leptomeningeal tutulumu olan 1 olgu ve meningeal irritasyon bulguları olan 3 olguya lomber ponksiyon yapıldı. Leptomeningeal tutulumu olan olgunun BOS

Tablo 1. Multipl myelom olgularının klinik bulguları

Klinik Bulgular	Hasta (n=39)
Bilinç bozukluğu	n=8 (%20.5)
Baş ağrısı	n=6 (%15.3)
Konuşma bozukluğu	n=5 (%12.8)
Baş dönmesi	n=4 (%10.2)
Oftalmopleji	n=4 (%10.2)
Hemiparezi	n=2 (%5.1)
Meningeal irritasyon	n=2 (%5.1)
Oryantasyon bozukluğu	n=2 (%5.1)
Skalpte şişlik	n=2 (%5.1)
Epilepsi	n=2 (%5.1)
Görme bulanıklığı	n=1 (%2.5)

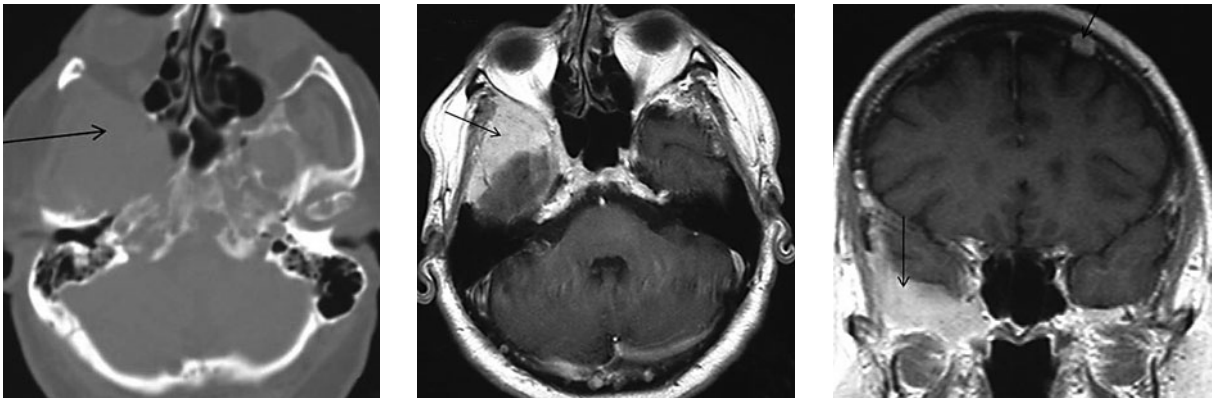


Şekil 1. Multipl myelom evre 3A başağrısı yakınması bulunan 67 yaşında kadın olgunun, T2 ağırlıklı aksiyel (a) ve kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel (b) görüntülerinde multipl kalvarial diploe lezyonları izlenmektedir.



Şekil 2. Multipl myelom evre 3A başağrısı, bilinç bulanıklığı yakınması bulunan 66 yaşında kadın olgunun FLAIR ağırlıklı aksiyel (a) ve kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel (b) görüntülerinde, dura materde difüz kalınlaşma ile kontrast tutulumu ve solda nodüler dural kalınlaşma izlenmektedir.

analizinde plazma hücresi tespit edilirken, dural kalınlaşması olan olgularda tekrarlayan lomber ponksiyonlara rağmen hücre tespit edilmedi. BOS bulgularına dayanarak iki olguya bakteriyel menenjit tanısı kondu.



Şekil 3. Multipl myelom evre 3A nöbet geçirme yakınması bulunan 66 yaşında erkek olgunun kemik pencere aksiyel BT (a), kontrastlı T1 ağırlıklı aksiyel (b) ve koronal (c) görüntülerinde sağda duraya geniş tabanlı oturan ve komşu kemikte destrüksiyon oluşturan kitlesel lezyon izlenmektedir.

Tablo 2. Multipl myelom olgularının beyin MR bulguları

Radyolojik Bulgular	Hasta (n=39)
İskemik lezyon	n=14 (%35.8)
Diploe lezyonu	n=14 (%35.8)
Dural kitle	n=5 (%12.8)
Dural kalınlaşma	n=4 (%10.2)
Klüvus kitlesi	n=3 (%7.6)
Paranasal sinus kitlesi	n=2 (%5.1)
Leptomeningeal tutulum	n=2 (%5.1)
Kavernoz sinüs tutulumu	n=1 (%2.5)
Optik nörit	n=1 (%2.5)
Intraorbital kitle	n=1 (%2.5)
Pontin myelinolizis	n=1 (%2.5)
Normal	n=2 (%5.1)

Dural kalınlaşması olan 3 olgu sistemik kemoterapi, 1 intraorbital, 1 dural ve 1 frontal sinüs kitlesi kranial radyoterapi, kavernoza sinüs tutulumu ve dural kalınlaşması olan 1 olgu intratekal kemoterapi, sfenoid sinüs kitlesi ve leptomeningeal tutulum ile dural kitlesi olan olgular hem kranial radyoterapi hem de sistemik kemoterapi aldı (Şekil 3). İki olgu bakteriyel menenjit tedavisi aldı.

TARTIŞMA

Multipl myelomda en sık nörolojik bulgular vertebra tutulumuna bağlı spinal kord kompresyonları, paraproteinle ilişkili periferik nöropatiler, hiperkalsemi, hipervizkozite ve amiloidoza bağlıdır.¹ Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. En sık kranial tutulum kafa tabanında yumuşak doku kitleleri ve kalvaryal kemiklerde diploe mesafesinde infiltrasyonlar şeklindedir. Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografide iyi sınırlı zımba deliği şeklinde multipl litik lezyonlar MM için tipiktir. MR'da diploe mesafesinde

T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenen ve kontrast tutulumu gösteren lezyonlar oluşturur. Eşlik eden yumuşak doku kitlesi olabilir. Kafa tabanı kemiklerinde ekspansiyon oluşturan yumuşak doku komponenti bulunan lezyonlar izlenir.²

MM'ye sekonder neoplastik menenjit meningeal myelomatosis olarak isimlendirilir. SSS myelomatosisinin tam etiyolojisi bilinmez. Kranial litik lezyonun erozyonuna bağlı direkt yayılım ya da plazma hücrelerinin hematogen yayılımıyla açıklanabilir. Plazmoblastik morfoloji, sitogenetik anomaliler, yüksek tümör yükü, artmış LDH seviyesi, sirkülasyondaki plazma hücresi, plazma hücreli lösemi SSS myelomatosisine predispozisyon yaratır. Bu bulguların varlığında klinisyen uyanık olmalıdır.^{1,3,4}

Diğer hematolojik malignitelerle karşılaştırıldığında, MM'de leptomeningeal tutulum daha nadir görülür. Bu durum plazma hücrelerine dura direnci ile açıklanabilir. SSS myelomatosisinde semptomlar diğer malign leptomeningeal tutulumlara benzer. Mental durum değişiklikleri, ekstremitelerde güçsüzlük, baş ağrısı ve kranial sinir tutulumları şeklindedir. Tanı BOS'da monoklonal hücrelerin gösterilmesiyle konur. Infeksiyöz durumlarda ve multipl skleroz ve lupus gibi hastalıklarda da BOS'da plazma hücreleri saptanabildiğinden monoklonalitenin varlığı önemlidir. BOS analizinde; BOS proteininde artış, pleositoz izlenirken BOS glukozu genellikle normaldir.^{1,5} MR leptomeningeal tutulumu değerlendirmede BT'ye göre daha üstün bir yöntemdir. Kontrastlı beyin MR görüntülerde serebral sulkuslarda leptomeningeal boyanma ve kranial sinirlerde boyanma izlenir.⁶ Myelomatöz menenjitli hastaların prognozu kötüdür. Bu durum genellikle ilerlemiş hastalık varlığında SSS tutulumunun ortaya çıkmasıyla açıklanabilir. Meningeal myelomatosisde genel kabul görmüş bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu hastalarda tedavi seçenekleri intratekal kemoterapi, sistemik kemoterapi, kranial radyoterapi gibi değişkenlik göstermektedir. Kranial radyoterapi alan hastaların hayatta kalım süreleri daha yüksek bulunmuştur.¹

Bizim 2 olgumuzda (%5.1) leptomeningeal tutulum izlendi. Bunların 1'inde BOS analizinde plazma hücreleri gösterildi. Dural tutulumu olan 2 olguda BOS incelemesinde plazma hücresine rastlanmadı.

MM'de izole dural tutulum oldukça nadirdir. Dura materde izole kitle saptanması soliter kranioserebral plazmasitom olarak adlandırılır. Soliter kranioserebral plazmasitom multipl myelomun klinik ve radyolojik bulguları olmaksızın plazma hücrelerinden kaynaklanan farklı bir antitedir. Soliter kranioserebral plazmasitom tedavi edilebilir benign bir durumken MM prognozu kötüdür. Kafa tabanı kemikleri ve pariyetal kemiği sık tutar. Dura mater en yaygın tutulum alanıdır. Komşu parankim ve kalvaryum sekonder olarak tutulur. BT'de iç ve dış tabulayı tutan homojen yoğun boyanan litik lezyon oluşturur. Kemik destrüksiyonuna bağlı intratumoral kalsifikasyonlar olabilir. MR sinyali T1 izo, T2 izo-hafif hiperintens olabilir. Vasküler bir lezyondur. Soliter dural plazmositomların radyolojik olarak menenjiomla ayırımını yapmak zordur. Yaşlı hastalarda büyük ekstraaksiyel kitlelerde plazmositomların akılda tutulması gerekmektedir. Tedavisi sistemik kemoterapi olmadan cerrahi ve radyoterapidir.⁷ Leptomeningeal tutulumu olan olgulara göre bunların prognozları oldukça iyidir.⁸ Soliter plazmositomlu iki olgumuza (%5.1) cerrahi rezeksiyon ve RT uygulandı ve kür elde edildi.

Nadiren ileri evre MM'lerde BOS'da plazma hücresi olmadan dura materde plazma hücre birikimi olabilir. Bu, olasılıkla komşu kemik lezyonun duraya infiltrasyonu olur.⁹ Soliter plazmositomlardan ayırımında eşlik eden multipl litik lezyonların olması yardımcı olabilir. Bu olguların tedavi protokolü prognozu daha iyi olan soliter plazmositomlardan farklıdır.⁸

Komşu dura ve kemik tutulumu olmadan intraparakimal tutulum oldukça nadirdir.^{10,11} Intraparakimal tümörün radyolojik bulguları non spesifiktir. Yoğun homojen boyanan ve perilezyonel ödemi bulunan kitleler olabilir. Nadiren intratumoral hemoraji tanımlanmıştır.

MM olguları nadiren kranial sinir tutulumu ile prezente olabilirler. En sık 6, 8 ve 5. kranial sinir tutulumu izlenir. Kavernoza sinüs, orbital apeks kitlelerinde ve leptomeningeal tutulumlarda multipl kranial sinir tutulumu olabilir. Myelomatoz menenjitte üst kranial sinir tutulumu beklenirken kafa tabanı tutulumunda alt kranial sinir tutulumu daha sıktır.¹² Optik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Genellikle intrakranial ve intraorbital plazmasitomların infiltrasyonu ve basısına bağlı gelişir. Nadiren optik sinir meninkslerinin plazma hücreleri tarafından infiltrasyonuna bağlı tutulum izlenebilir.¹³ Görme bulanıklığı ve papil ödemi olan bir olgumuzda (%2.5) dural tutulum ve her iki optik sinirde kontrast tutulumu saptandı.

Baş boyun soliter ekstamedüller plazmasitomları oldukça nadirdir. En sık sinonazal ve orbital tutulum izlenir. Klinik bulgular non spesifiktir. Kemik destrüksiyonu oluşturabilen yoğun kontrastlanma gösteren yumuşak doku kitleleri oluşturur.¹⁴ Bizim 2 (%5.1) olgumuzda paranasal sinüs kitlesi saptandı. Sfenoid sinüs kitlesi olan olgumuz pitozisle başvurmuştu. MM olgularında serebral infarkt izlenebilir. İleri yaş, bu olgular için önemli bir risk faktörüdür. Literatürde hiperviskoziteye ve talidomid kullanımına bağlı serebral infarkt gelişen birkaç olgu bildirilmiştir.^{15,16}

Sonuç olarak, plazma hücrelerinin SSS tutulumu literatürde nadiren tanımlanmıştır. Metabolik (hiperkalsemi, ilaç toksisiteleri, üremi) nedenler, hiperviskozite ve spinal kord kompresyonlarıyla açıklanamayan nörolojik bulgular varlığında santral sinir sistemi tutulumunun BOS analizi ve beyin MR tetkikiyle araştırılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol.* 2008;80:1-9.
2. Angtuaco EJ, Fassas AB, Walker R, Sethi R, Barlogie B. Multiple myeloma: clinical review and diagnostic imaging. *Radiology.* 2004;231:11-23.
3. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, Sethi R, Desikan R, Siegel D, Badros A, Toor A, Zangari M, Morris C, Angtuaco E, Mathew S, Wilson C, Hough A, Harik S,

- Barlogie B, Tricot G. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol.* 2002;117:103-8.
4. Petersen SL, Wagner A, Gimsing P. Cerebral and meningeal multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. A case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1999;62:28-33.
5. Schluterman KO, Fassas AB, Van Hemert RL, Harik SI. Multiple myeloma invasion of the central nervous system. *Arch Neurol.* 2004;61:1423-9.
6. Moran CC, Anderson CC, Caldemeyer KS, Smith RR. Meningeal myelomatosis: CT and MR appearances. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16:1501-3.
7. Haegelen C, Riffaud L, Bernard M, Carsin-Nicol B, Morandi X. Dural plasmacytoma revealing multiple myeloma. Case report. *J Neurosurg.* 2006;104:608-10.
8. Provenzale JM, Schaefer P, Traweek ST, Ferry J, Moore JO, Friedman AH, McLendon RE. Craniocerebral plasmacytoma: MR features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:389-92.
9. Roddie P, Collie D, Johnson P. Myelomatous involvement of the dura mater: a rare complication of multiple myeloma. *J Clin Pathol.* 2000;53:398-9.
10. Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, Sperotto A, Scalise A, Gigli G, Fanin R. Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients. *Ann Hematol.* 2001;80:758-62.
11. Husain MM, Metzger WS, Binet EF. Multiple intraparenchymal brain plasmacytomas with spontaneous intratumoral hemorrhage. *Neurosurgery.* 1987;20:619-23.
12. Chamberlain MC, Glantz M. Myelomatous meningitis. *Cancer.* 2008;112:1562-7.
13. Yeung SN, Paton KE, Dorovini-Zis K, Chew JB, White VA. Histopathologic features of multiple myeloma involving the optic nerves. *J Neuroophthalmol.* 2008;28:12-6.
14. Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Perez-Ordonez B, Irish J. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck--long-term outcome analysis of 68 cases. *Head Neck.* 2008;30:1012-9.
15. Ortin X, Rodríguez-Luaces M, Calabuig M, Font L. Stroke in a multiple myeloma patient treated with thalidomide. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15:283-5.
16. Park MS, Kim BC, Kim IK, Lee SH, Choi SM, Kim MK, Lee SS, Cho KH. Cerebral infarction in IgG multiple myeloma with hyperviscosity. *J Korean Med Sci.* 2005;20:699-701.