

Edelleen vaikea diagnoosi

## Gliomatosis cerebri neuropsykiatristen oireiden syynä

Gliomatosis cerebri (GC) on harvinainen keskushermoston syöpä, joka on ilmi tullessaan jo ehtinyt levitä useille keskushermostoalueille, vaikka kudosarkkitehtuuri näillä alueilla säilyy kuitenkin pitkään suhteellisen normaalina. Kudoksenäytteissä kasvaimen histopatologia on samantyyppinen kuin eriasteisissa epätarkkarajaisesti kasvavissa (ns. diffuuseissa) glioomissa. Tyypilliset magneettikuvauslöydökset ovat aivojen diffuusit signaaliivoimistumat sekä valkean ja harmaan aivoaineen epätarkka rajautuminen T2-painotteisissa kuvissa. Kirurginen hoito ei yleensä ole mahdollista. Pienet julkaistut aineistot vaikeuttavat säde- ja solunsalpaajahoidon tehon vertailua. Ennuste on ollut huono. Kuvaamme potilaan, jolla vaikeiden neuropsykiatristen oireiden syyski lopulta paljastui GC.

**Gliomatosis cerebri (GC)** on harvinainen keskushermoston kasvain. Sen kuvasi ensimmäisenä Nevin (1). Sille on tyypillistä diffuusi gliasolujen proliferaatio ja myeliinisäikeiden tuho. Sen sijaan hermosolujen ja aksonien vaurio on vähäisempää. Aivojen arkkitehtuuri säilyy pitkään normaalina eikä nekroosia tai verisuoniproliferaatiota todeta. Määritelmän mukaan sairaus vaurioittaa ainakin kolmea aivolohkoa ja on usein molemminpuolinen. Kasvainsolukkoa voi olla diffuusina myös takakuopassa ja selkäytimessä ilman makroskooppisesti erottuvaa kasvainta. Primaarinen gliomatoosi (klassinen tai tyyppi 1) syntyy de novo. Harvinaisempi sekundaarinen gliomatoosi (tyyppi 2) saa alkunsa paikallisesta glioomasta. Kasvain kuuluu astrozyttisiin

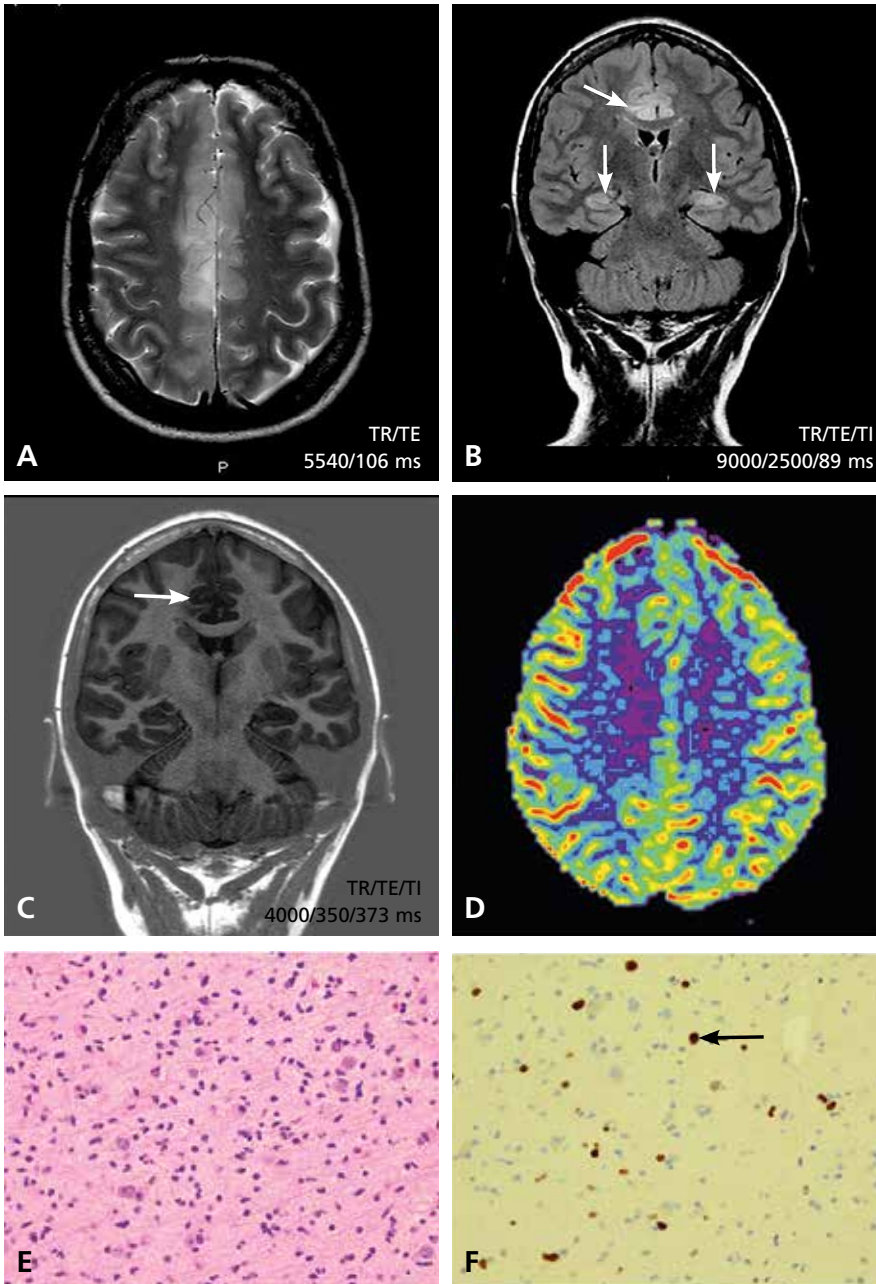
kasvaimiin, mutta osalla potilaista on todettu oligodendrogliaalista erilaistumista tai kombinaatiota (2, 3). Diagnoosi on ongelmallista epäspesifisten oireiden vuoksi. Ennen modernien kuvantamismenetelmien kehittymistä diagnoosi selvisi useimmiten vasta ruumiinavauksessa. Tutkittua tietoa eri hoitovaihtoehtoista on niukasti. Aihetta ei ole aiemmin suomenkielisessä julkaisussa käsitelty.

### Oma potilas

Potilaamme on keski-ikäinen nainen, jolle oli tullut autolla ajaessa tunne, ettei hän hallitse käsiään. Kohtauksen aikana tajunta säilyi, mutta vasen käsi oli kouristanut ja seisomaan noustessa vasen alaraaja oli pettänyt. Potilaalla oli aiemmin diagnosoitu migreeni, ja keskivaikeaan masennukseen hän oli useita vuosia käyttänyt essitalopraamia 10 mg päivässä. Päivystyspoliklinikassa kliininen status ja verenpaine olivat olleet normaalit eikä puolioireita todettu. Nestetasapainoarvot ja pieni verenkuvakuva sekä EKG olivat normaalit. Myös pään TT tulkittiin normaaliksi. Oireistoa epäiltiin paniikkihäiriöksi, ja potilas kotiutettiin.

Tihenevien kohtausten vuoksi hän tuli päivystykseen seitsemän kuukauden kuluttua uudestaan. Neurologin tekemässä kliinisessä tutkimuksessa ei todettu poikkeavaa. EEG todettiin normaaliksi, mutta uni-EEG:ssä hyperventilaatiossa todettiin irritaatiota oikealla otsa-ohimolohkoalueella, minkä vuoksi potilaalle aloitettiin topiramaattilääkitys. Epilepsiaprotokollan mukaan tehdyssä aivojen magneettikuvauksessa (MK) todettiin molemmissa otsalohkoissa parasagittaalisesti laaja-alaista kuorikerroksen ja valkean aineen T2-signaaliivoimistumaa. Valkean aineen rajautuminen oli epätarkkaa (KUVA A). Myös hippokampusissa oli signaaliivoimistumaa (KUVA B), mutta niissä ei ollut atrofiaa. Vastaavilla alueilla todettiin T1-signaaliheikentymää (KUVA C). Patologista aivojen tai aivokalvon tehostumista gadolinium-tehosteaineella ei todettu. Löydöstä pidettiin matala-asteisena infiltroivana glioomana tai vaihtoehtoisesti gliomatosis cerebrinä, koska muutoksia oli useassa aivolohkossa.

1183



**KUVA.** MK:ssa aivojen T2-painotteisessa aksiaalikuvasa (1,5 T) todetaan parasagittaalisesti molemmissa otsalohkoissa signaalivahvistumaa kuorikerroksessa ja valkean aineen alueella. Lisäksi valkean aineen rajautuminen on epätarkkaa (A). 3 mm:n viistokoronaalisuunnan flair-kuvassa hippokampukset (avonuoli) ovat vasenvoittoisesti poikkeavan runsassignaaliset ja pihtipoimun (gyrus cinguli) alueella molemmin puolin on kuorikerroksen signaalivahvistumaa (nuoli). Valkoisen aivoaineen muutokset ovat vähäisiä (B). 3 mm:n viistokoronaalisuunnan IR-kuvassa vastaavilla alueilla todetaan signaaliheikentymää (nuoli) (C). Perfuusio-MK:ssa otsalohkoissa molemmin puolin parasagittaalisesti konventionaalisissa sekvensseissä poikkeavalta näyttävän aivoalueen veritilavuus (CBV) näyttää pienentyneeltä (skaala violetista punaiseen, punainen = suuri CBV) (D). Gliomatoosin morfologialtaan astrozyttiset kasvainsolut infiltroivat aivokuoren neuronien lomassa (hematoksyliini-eosiinivärjäys) (E). Kasvainsolujen voidaan osoittaa proliferoivan (nuoli) (Ki-67-immunovärjäys) (F).

Lisääntyvien muistihäiriöiden, päänsäryn ja oksentelun vuoksi potilaalle aloitettiin kuukauden kulu-  
tua deksametasoni 1,5 mg x 3 pienenevin annoksin.  
Uudessa EEG:ssa vasemman käden nykyinän aikana  
todettiin epilepsiakohtaukseen sopiva hidastumajak-  
so, muttei kortikaalista irritaatiota.

Uusitus aivojen MK:ssa löydös oli ennallaan  
muuten, mutta oikean hippokampuksen signaali oli  
T2-painotteisissa kuvissa hieman aiempaa voimak-  
kaampi. Potilaan ahdistusoireet lisääntyivät, ja herä-  
si epäily myös limbisen enkefaliitin eli aivojen para-  
neoplastisen muutoksen ja autoimmuunienkefaliitin  
mahdollisuudesta. Potilas sai laskimonsisäisesti im-  
munoglobuliinia 0,4 mg/kg vuorokaudessa viitenä  
peräkkäisenä päivänä ilman hoitovastetta.

Muiden kehon kasvainten sulkemiseksi pois po-  
tilaalle tehtiin varjoainetehosteinen vartalon TT ja  
bronkoskopia, joissa ei todettu poikkeavaa. Gyneko-  
logisessa tutkimuksessa, mammografiassa ja vartalon  
positroniemissiotomografiassa (PET-TT) ei todettu  
kasvaimen viittaavaa. Selkäydinnesteessä oli nor-  
maali määrä proteiinia ja valkosoluja, eikä oligoklo-  
naliteettia tai herpes-enkefaliittiin sopivaa todettu.  
Seerumissa tai selkäydinnesteessä ei todettu antineu-  
ronaalisia vasta-aineita.

Aivojen MK uusittiin eikä muutosten laajuudes-  
sa tai ulkonäössä todettu etenemistä kolmeen kuu-  
kauteen. Perfuusio-MK:ssa aivojen veritilavuus (CBV)  
muutosalueella vaikutti muuta aivoaluetta niukem-  
malla (KUVA D). Magneettispektroskopiassa (3D-  
multivokseli, TE 144 ms), jolla tutkitaan kudoksen  
metabolisia ominaisuuksia, todettiin muutosalueella  
neuronimerkkiaine N-asetyyliaspartaatin (NAA) vähe-  
nemistä ja lievää koliinilisää (membraanimetabolian  
merkkiaine). NAA-piikki oli kuitenkin varsin hyvin  
säilynyt eikä kreatiiniin (Cr, energia-aineenvaihdun-  
nan merkkiaine) laskua todettu. Diagnoosivaihtoeh-  
doiksi esitettiin kokonaisuus huomioiden sekä glioma-  
tosis cerebri että autoimmuunienkefaliitti.

Neljän kuukauden topiramaattilääkityksen jälkeen  
aiemmin kuvatut kohtaukset tihenevät päivittäisiksi,  
toistuviksi ja potilasta ahdistaviksi. EEG:ssä todettiin  
kohtaukseen korreloivaa irritaatiota. Topiramaattilää-  
kitystä lisättiin 100 mg x 2, ja uutena lääkkeenä aloi-  
tettiin natriumvalproaatti 300 mg x 3 ja klonatsepa-  
mi 0,5 mg 1 x 1–2. Koska yksiselitteistä diagnoosia ei  
lähies neljän kuukauden laajojen tutkimusten jälkeen  
ollut tehty, päätettiin tehdä stereotaktinen aivobiop-  
sia oikeasta otsalohkosta.

Biopsiassa todettiin aivokuorta infiltroiva, morfo-  
logialtaan astrosyyttien gradus 2:n gliooma (KUVA E),  
jonka solut ilmensivät proliferatiomerkkierä Ki-67  
(KUVA F) ja immunoantigeeneja p53, EGFR ja p16,  
mutta olivat IDH1 R132H -negatiivisia. Sädehoitoa  
päättiin yrittää, jos sairauden etenemistä todetaan  
kliinisesti tai neuroradiologisesti. Kymmenen kuu-  
kauden aikana ei taudin etenemistä ole todettu.

## Pohdinta

Gliomatosis cerebri tapauksia on julkaistu lä-  
hes 300 vuoteen 2006 mennessä, ja valtaosa  
julkaisuista on yhden tai muutaman potilaan  
aineistoja. Suurimman 90 potilaan aineiston  
on julkaissut Taillibert ym. (4) Ranskasta.  
Clevelandin onkoradiologisen klinikan 21  
vuoden aineistossa todettiin vain 12 glioma-  
tosis cerebri -potilasta, mikä oli 1 % kaikista  
aivokasvaimiin sairastuneista (5).

Miehillä tautia on kuvattu hieman naisia  
enemmän (1,3:1). Keski-ikä diagnoosihetkel-  
lä on ollut miehillä 39 ja naisilla 45 vuotta (4),  
mutta tautia on todettu myös lapsilla (6,7).  
Yleisimmät oireet ovat olleet epilepsia-  
kohtaukset, päänsärky, muutokset luonteessa ja  
neurologiset puutosoireet (4), mutta oireiden  
perusteella gliomatoosia ei erota muista aivo-  
kasvaimista.

Tyypilliset magneettikuvauslöydökset gli-  
omatosis cerebri:ssä ovat aivojen valkean ja  
harmaan aineen diffuusit signaali-  
voimistumat sekä valkean ja harmaan aivo-  
aineen epätarkka rajautuminen T2-  
painotteisissa kuvissa. T1-  
painotteissa kuvissa on signaaliheikentymää  
vastaavilla kohdilla. Taudin laajuus on hel-  
poiten arvioitavissa niin sanotuista T2-  
painotteista flair-kuvista, joissa aivo-  
selkäydinnesteen signaali on vaimennettu,  
mikä auttaa erottamaan gliomatoosin  
signaali-voimistuman. Magneettikuvaus-  
tehostumista gadolinium-tehosteaineella  
ei yleensä ole tai sitä sallitaan korkeintaan  
yhden senttimetrin alueella. Muutosta  
pitäisi myös olla usean aivolohkon  
alueella (4). Gliomatoosiin sopivat muutok-  
set potilaallamme olivat hippokampuksissa  
ja pihtipoimun (gyrus cinguli) kuorikerrok-  
sessa. Se aiheutti erotusdiagnostisia ongelmia  
limbisen enkefaliitin suhteen. Valkean  
aineen muutokset olivat poikkeuksellisen  
vähäisiä. Tyypillistä gliomatoosille on  
niin sanottujen massaleesion puuttuminen,  
muutosten sijainti usean aivolohkon  
alueella ja hidas eteneminen. Gliomatoosin  
yleisiä sijaintipaikkoja ovat tyvitumakkeet,  
talamus, aivosilta ja -reidet sekä aivokurki-  
ainen, mutta se voi sijaita keskushermoston  
kaikissa osissa (7,8).

Spektroskopiasta voi olla hyötyä GC:n diagnostiikassa, erilaistumisasteen määrittämisessä, biopsiapaikan valinnassa, sairauden laajuuden selvittämisessä ja seurannassa. Kirjallisuudessa kuvattuja löydöksiä ovat koliiniin (Cho), kreatiinin ja myo-inositolin määrän suureminen ja NAA:n pieneneminen (9, 10, 11). Ensimmäisen tärkeää on suhteuttaa löydös normaaliin aivoaineeseen. GC:n lisäksi kreatiinilisää voidaan todeta myös voimakkaassa tulehduksessa ja gliosireaktion yhteydessä (9). Ehkä keskeisintä on erotusdiagnoosiikka GC:n ja matala-asteisen gliooman välillä: jälkimmäisessä koliini suurenee enemmän, kun taas kreatiiniarvo nousee GC:ssa ja pienenee matala-asteisessa gliomassa (10). Oman potilaamme kohdalla spektroskopialöydös oli epäspesifinen, joskin NAA- ja kreatiinipiikkien varsin hyvän säilymisen normaaliin aivokuvokseen nähden voisi yhdessä muutoksen morfologian kanssa ajatella tukevan GC-diagnoosia.

Perfuusiomagneettikuvauksella voidaan selvittää muun muassa aivokasvaimen pahanlaatuisuutta heijastelevaa verenvirtauksen määrää. Veritilavuus (CBV) on todettu klassisissa gliomatoositapauksissa pieneksi, mikä sopii hyvin verisuoniproliferaation puuttumiseen (12). Myös lievää veritilavuuden kasvua mahdollisesti neoangiogeneesiin ja malignimpaan transformaatioon on esitetty (11). Potilaallamme veritilavuus muutosalueella näytti muuta aivoa niukemmalta. PET-TT on osoittautunut pienen aineiston perusteella lupaavaksi menetelmäksi gliomatoosin toteamisessa (13), mutta se aliarvioi taudin laajuutta (8, 13, 14).

Erotusdiagnoosiikassa huomioitavia sairauksia ovat muun muassa MS, lukuisat leuko- enkefalopatiat, matala-asteinen gliooma, aivolympfooma, vaskuliitit, enkefaliitit ja progressiivinen multifokaalinen leuko- enkefalopatia. Potilaallemme tehdyt laajat kliiniset ja vartalon kuvantamis- sekä laboratoriotutkimukset sulki pois keskushermoston ulkopuoliset pahanlaatuiset kasvaimet, eikä antineuronaa- lisiä vasta-aineita todettu. Hippokampusten

signaalilisää voi aiheuttaa muun muassa status epilepticus, herpesenkefaliitit, kuppa ja hypoglykemia, mutta niitä potilaallamme ei ollut. Yksiselitteinen diagnoosi saatiin kuitenkin vasta aivobiopsiasta, joka otettiin oikean pihtipoimun alueelta. Biopsia sisälsi pääosin aivokuorta, jossa todettiin solukuvaltaan astrosyyttinen gliooma, jonka histologia tällä alueella vastasi perinteisen gliomaluku- ksen WHO-gradusta 2. Valtaosa gliomatooseista kuitenkin käyttäytyy aggressiivisesti gradus 3:n -tyyppisten, anaplastisten gliomien tavoin (2).

Biopsiamateriaalin niukkuus voi johtaa muutoksen aliluokitukseen ja histologisessa diagnostiikassa on välttämätöntä käyttää immunohistokemiaa apuna. Näin voidaan sulkea pois muun muassa tulehdukselliset muutokset ja toisaalta osoittaa kasvainsolujen proliferaatiivinen luonne (kuva 1E). Kasvainsoluissa ei voitu osoittaa IDH1 R132H -mutantin proteiinin ilmentymistä, mitä pidetään huonona ennusteellisena piirteenä (15).

### Lopuksi

Gliomatoosin kirurginen hoito ei yleensä ole mahdollista. Biopsiaa laajemmasta kasvaimen poistosta ei ole osoitettu olevan hyötyä. Takautuvat pienet valikoituneet aineistot eivät anna selkeitä perusteita optimaalisen säde- tai solunsalpaajahoidon valintaan. Solunsalpaajahoidoista on käytetty prokarbatsiinin, CCNU:n ja vinkristiinin yhdistelmää tai temotsolomidia joko yksin tai yhdistettynä koko aivojen sädehoitoon (3, 4, 5, 8).

GC:n ennuste on ollut huono. Mediaani elinikä diagnoosin jälkeen on ollut vain 14,5 kuukautta. Potilaan hyvä kliininen tila diagnoosihetkellä, nuori ikä, miessukupuoli ja kasvaimen matala histopatologinen gradus vaikuttavat myönteisesti ennusteeseen. Oligodendrogliaalisilla kasvaimilla saattaa olla astrogliaalisia kasvaimia parempi ennuste. Hoidon tehoa arvioitaessa on kuitenkin huomioitava sairauden luonnollisen kulun huomattava vaihtelu (16). ■

#### KIRJALLISUUTTA

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938;61:170–91.
2. Fuller GN, Kros JM. Gliomatosis cerebri. Kirjassa: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, toim. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press 2007, s. 50–2.
3. Mattox AK, Lark AL, Adamson DC. Marked response of gliomatosis cerebri to temozolomide and whole brain radiotherapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:299–306.
4. Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, Napolitano M, Cartalat-Carel S, Sanson M. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol* 2006;76:201–5.
5. Elshaikh MA, Stenvens GH, Peerebom DM, ym. Gliomatosis cerebri: treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 2002;95:2027–31.
6. Pyhtinen J, Pääkkö E. A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1996;38:444–8.
7. Landi A, Piccirilli M, Mancarella C, Giangaspero F, Salvati M. Gliomatosis cerebri in young patients: report of three cases and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2011;27:19–25.
8. Kim DG, Yang HJ, Park IA, ym. Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:755–62.
9. Krouwer HGJ, Kim TA, Rand SD, ym. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1695–703.
10. Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, ym. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg* 2003;98:296–376.
11. Desclée P, Rommel D, Hernalsteen D, Godfraind C, de Coene B, Cosnard G. Gliomatosis cerebri, imaging findings in 12 cases. *J Neuroradiol* 2010;37:148–58.
12. Yang S, Wetzel S, Law M, Zagzag D, Cha S. Dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging of gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:350–5
13. Sato N, Inoue T, Tomiyoshi K, ym. Gliomatosis cerebri evaluated by 18Falpha-methyl tyrosine positron-emission tomography. *Neuroradiology* 2003;45:700–7.
14. Koslow SA, Claassen D, Hirsch WL, Jungreis CA. Gliomatosis cerebri: a case report with autopsy correlation. *Neuroradiology* 1992;34:331–3.
15. Desestret V, Ciccarino P, Ducray F, ym. Prognostic stratification of gliomatosis cerebri by IDH1 R132H and INA expression. *J Neurooncol* 2011;105:219–24.
16. Horst E, Mücke O, Romppainen ML, ym. Radiation therapy approach in gliomatosis cerebri: case reports and literature review. *Acta Oncol* 2000;39:747–51.

**TAPANI TIKKAKOSKI, dosentti, osastonylilääkäri**  
Keski-Pohjanmaan keskussairaala, röntgenosasto

**VICTORIA OSTROVSKA, LL, osastonylilääkäri**  
**SINIKKA INGO, LL, ylilääkäri**  
Keski-Pohjanmaan keskussairaala, neurologian osasto

**MICHAELA K. BODE, LT, vs. apulaisyliääkäri**  
OYS, kuvantamisen toimialue

**TIMO KUMPULAINEN, dosentti, ylilääkäri**  
OYS, neurokirurgian osasto

**HANNU TUOMINEN, dosentti, neuropatologian erikoislääkäri**  
OYS, patologian osasto

#### SIDONNAISUUDET

**Tapani Tikkakoski:** Ei sidonnaisuuksia

**Viktoria Ostrovska:** Ei sidonnaisuuksia

**Sinikka Ingo:** Ei sidonnaisuuksia

**Michaela Kaarina Bode:** Ei sidonnaisuuksia

**Timo Kumpulainen:** Ei sidonnaisuuksia

**Hannu Tuominen:** Luentopalkkio (Labquality Oy, Sobi), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (MSD, Novartis, Roche)

## Summary

### Gliomatosis cerebri as cause of neuropsychiatric symptoms

Gliomatosis cerebri (GC) is a rare cancer of the central nervous system, having already penetrated into various areas of the central nervous system upon becoming manifest. In tissue specimens the histopathologic picture of the tumor appears similar to that seen in diffuse gliomas at different stages of disease. Typical MRI findings in GC include diffuse increases in signal intensity in the brain, and indistinct gray-white matter demarcation in T2-weighted images. Surgical treatment is usually not possible. We describe a patient, in whom CG turned eventually out to be the cause of severe neuropsychiatric symptoms.