

## Uw diagnose?

drs. F. Huisman<sup>1</sup>, dr. P.A. Kramer<sup>2</sup>, dr. H.Z. Flach<sup>3</sup> en dr. O. Visser<sup>4</sup>

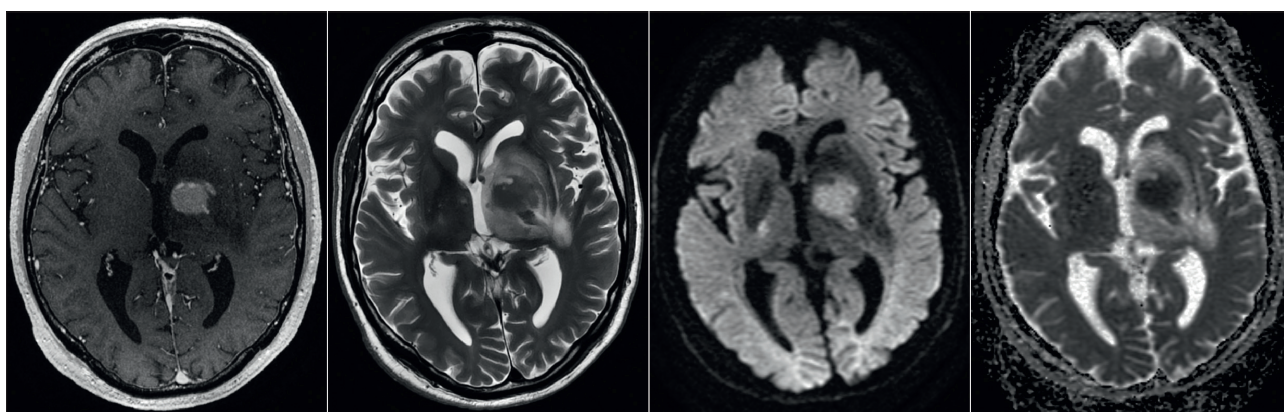
(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:40-1)

### CASUS

Een 67-jarige man presenteert zich met progressief krachtverlies van beide benen. Hierbij is hij toenemend wankel ter been. Hij voelde zich tevens vermoeid en verward en was vergeetachtig. Op de MRI-cerebrum wordt in de linker

hemisfeer een ruimte-innemend proces gezien (zie *Figuur 1 t/m 4*).

### STELT U DE DIAGNOSE?



**FIGUUR 1.** MRI-T1 na gadoliniumcontrast.

**FIGUUR 2.** MRI-T2.

**FIGUUR 3.** MRI-diffusie b1000-beeld.

**FIGUUR 4.** MRI-ADC-beeld.

<sup>1</sup>aios interne geneeskunde, <sup>2</sup>laboratoriumarts, <sup>3</sup>neuroradioloog, <sup>4</sup>internist-hematoloog, Isala. Correspondentie graag richten aan mw. drs. F. Huisman, aios interne geneeskunde, Muurmeesterstraat 9, 8043 EA Zwolle, tel.: 038 424 82 76, e-mailadres: f.huisman@isala.nl

**Antwoord:** De MRI toont een ruime-innemende laesie gelokaliseerd ter hoogte van de basale ganglia links. De laesie toont centraal een bolvormige component dat hypointens is op het T2-gewogen beeld (zie Figuur 2) en homogeen aankleurt na gadolinium contrasttoediening (zie Figuur 1). Op het diffusiegewogen beeld wordt ter plaatse een zone van diffusierestrictie gezien met een verhoogd signaal op het b1000-beeld (zie Figuur 3) en een verlaagde ADC ('apparent diffusion coefficient')-waarde (zie Figuur 4). De afwijking wordt omgeven door vasogene oedeem dat hypointens is op de T2-gewogen opname, waar water een hoge signaalintensiteit heeft. Dit beeld past het beste bij een lymfoom. Hierover pleit de combinatie van een verlaagde ADC-waarde op de diffusiesesquentie met een relatief homogeen sterke aankleuring na contrasttoediening op de T1-gewogen opname, waar vet een hoge signaalintensiteit heeft. Op de T2-gewogen opname is de presentatie van een lymfoom variabel. Vaak is de afwijking iso- tot hypointens, zoals ook hier het geval is (zie Figuur 2). Een primair centraal zenuwstelsel (PNS) lymfoom (PNSL) omvat 1% van alle lymfomen bij immunocompetente patiënten en 2% van alle primaire centraal zenuwstelsel laesies.<sup>2,3</sup> De mediane leeftijd bij presentatie is 65 jaar.<sup>2,3</sup> Het presenteerzich vaak als solitaire laesie, of minder frequent als multipel laesies.<sup>4</sup> Het wordt meestal aangetroffen in het supratentoriale brein met een voorkeur voor een periventriculaire lokalisatie.<sup>5</sup> Radiologisch is een PNSL niet te onderscheiden van een lokalisatie van een systemisch NHL.<sup>6</sup> Bij dit laatste zijn wel vaker de meningen betrekken. Hierom is het belangrijk om stadiumsonderzoek te verrichten. Bij PNSL wordt meestal geen centrale necrose gezien, in tegenstelling tot gliomen die vaak wel centrale necrose laten zien.<sup>6</sup> De neuro-anatomische locatie van de laesie(s) gaat vaak samen met specifieke symptomen die passen bij de locatie. Vaak worden cognitieve achteruitgang, gedragsveranderingen en motorische uitval gezien. Twintig procent van de patiënten heeft een epileptisch insult als eerste presentatie. Ogbetrokkenheid met klachten zoals wazig zien, pijn en fotofobie worden gezien bij 30% van de patiënten met PNSL.<sup>7</sup> Meer dan 90% van de patiënten met PNSL heeft een diffuus grooicellig B-cel-NHL (DLBCL). In een minderheid van de gevallen gaat het om een laaggradig B-cel-NHL, Burkitt-lymfoom of een T-cel-NHL.<sup>2</sup> Omdat bekend is dat aanwezigheid van NHL-cellen in liquor bij lymfomen een prognostisch ongunstig factor is, moet liquor worden afgenomen voor morfologie en immunofenotyping.<sup>7</sup> Cellen in liquor gaan echter snel ten gronde, zodat de meting van het aantal cellen in vers materiaal en de vervaardiging van preparaten snel na afname moet plaatsvinden. Voor flowcytometrie is afname in een TransFix<sup>®</sup>-buis of ander eitwit-bevattend medium om die reden noodzakelijk. Uit deze buis met TransFix-medium kunnen geen cellen worden bereid of preparaten worden gemaakt voor morfologie. Ondanks hoge sensitiviteit van flowcytometrie voor NHL-cellen wordt nog steeds aangeraden om de liquor tevens morfologisch te beoordelen.<sup>8</sup> Bij immunofenotyping kan worden bezwaan dat het gaat om een klonale celpopulatie. In het geval van een B-cel-maligniteit kan expressie worden aangetoond van CD20, CD22 en CD79a. Bij het DLBCL is er in 90-95% sprake van een ABC-type expressieprofiel met MUM1 (90%), BCL6 (60-80%) en BCL2 (56-93%) co-expressie, maar geen CD138- en CD10-co-expressie. Er is verlies van HLA-I en II-expressie.<sup>2,9,10</sup> Mutaties en overexpressie van proto-oncogenen zoals MYC, PIM1 en PAX5 worden frequent gevonden.<sup>3,11,12</sup> Bij onze patiënt werd de diagnose PNSL bevestigd door middel van naaldbiopsie uit het proces: DLBCL, ABC-type. Er waren geen aanwezigingen voor systemische lokalisaties op de PET-CT-scan. De patiënt werd behandeld met dexamethason en vervolgens met twee MBVP-kuren. Buiten studieverband werd hier rituximab aan toegevoegd. Dit werd gevolgd door consolidatie met één kuur hoge dosis cytarabine. Hierop verbeterde het klinisch beeld, echter bleven er wel cognitieve problemen bestaan. MRI ter responsvaluatie toonde een sterk verbeterd beeld met nog minimale restafwijkingen. Bij patiënten tot een leeftijd van 60 jaar wordt consolidatie gevolgd door 40-45 Gy 'whole brain'-radiotherapie. Vanwege een grotere kans op neurotoxiciteit wordt dit niet gedaan bij patiënten ouder dan 60-65 jaar.<sup>13</sup> Een hogere leeftijd, een ECOG-performancescore > 1, een verhoogd serum LDH, een verhoogd eitwitgehalte in liquor en betrokkenheid van diepere structuren van het brein zijn factoren geassocieerd met een slechtere prognose. Zonder deze risicofactoren wordt een tweejaarsoverleving van 80% gezien, dalend tot 15% indien al deze factoren aanwezig zijn.<sup>14</sup> Beeldvorming en liquor-diagnostiek heeft dus ook een belangrijke rol in risicostratificatie. Concluderend is een PNSL radiologisch vaak goed te herkennen door een sterke aankleuring na contrasttoediening op de T1-gewogen opname en een verlaagde ADC-waarde op de diffusiesesquentie. Liquor-diagnostiek moet altijd worden ingezet op eitwitgehalte, flowcytometrie en morfologie.

## REFERENTIES

1. Johnson BA, et al. The variable MRI appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *Am J Neuroradiol* 1997;18(3):663-72.
2. Paydas S. Primary central nervous system lymphoma: essential points in diagnosis and management. *Med Oncol* 2017;34:61.
3. Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016(1):379-85.
4. Jahnke K, et al. Radiologic morphology of low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Am J Neuroradiol* 2006;26(10):2446-54.
5. Louis DN, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
6. Halvorsen JS, et al. CT and MRI imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *Am J Neuroradiol* 2009;30(4):744-51.
7. Benavio G, et al, on behalf of the Fondazione Italiana Linfo: final results of a multicenter trial addressing the role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood* 2012;120:3222-8.
8. Bromberg JE, et al. De diagnostische waarde van liquorflowcytometrie bij centraal-zenuwstelsellokaliserende hematologische maligniteiten. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:12-5.
9. Mahadevan A, et al. Primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma in the immunocompetent: immunophenotypic subtypes and Epstein-Barr virus association. *J Neurosci Rural Fract* 2016(1):8-14.
10. Giannini C, et al. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(6):478-94.
11. Wang C, Carnevale J, et al. Progress in central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 2014;166(3):311-25.
12. Murgai M, et al. Insights into the biology of primary central nervous system lymphoma. *Curr Oncol Hep* 2009;11(1):73-80.
13. Doorulji JK, et al. HOVON/ALLG NHL 24: rituximab in primary central nervous system lymphoma. A randomized HOVON/ALLG intergroup study. 2010. Te raadplegen via [www.trialsregister.nl/trialregister/ctv/view.asp?TC=2427](http://www.trialsregister.nl/trialregister/ctv/view.asp?TC=2427).
14. Ferreri AJ, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003;21(2):266-72.

ONTVANGEN 18 SEPTEMBER 2017, GEACCEPTEERD 7 NOVEMBER 2017.