

Cerebraal amyloïdoom

Cerebral amyloidoma

Dr. P.J. Van Dyck-Lippens¹, dr. J. Deckers², dr. J. Wuyts², dr. T. Bosman³

SAMENVATTING

Een 51-jarige man presenteert zich met een sinds 10 jaar traag progressief sensorimotorisch hemibeeld links. Opeenvolgende MRI-scans tonen een over de jaren traag uitbreidend letsel, rechts fronto-pariëtaal in de witte stof gelegen. Aanvullende opwerking kan de uitgebreide differentieeldiagnose niet verfijnen. Een open hersenbiopsie wordt uitgevoerd en pathologisch onderzoek toont de diagnose van een cerebraal amyloïdoom aan. Klinisch kenmerkt het cerebraal amyloïdoom zich door een traag toenemend neurologisch deficit met eventueel epilepsie. Radiologisch valt het te herkennen door de typische periventriculaire locatie met meestal contrastaankleuring volgens een fijn, radiaal patroon. Therapeutische opties zijn beperkt en bestaan meestal uit resectie, wat curatief is.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2018;119(5):172-7)

SUMMARY

A 51-year old man presents with a sensorimotoric hemiparesis that has been slowly progressive over the course of 10 years. Subsequent MRI scans show a lesion expanding over the years.

Subsequent work-up can not deliver a clear diagnosis. An open brain biopsy is performed and pathological evaluation proves the lesion to be a cerebral amyloidoma. A cerebral amyloidoma is characterized by a slowly progressive course and possible epilepsy. The radiological pattern is that of a periventricular lesion with often a fine, radial contrast enhancement. Therapeutic options are scarce and mostly involve curative resection.

INLEIDING

De differentiële diagnose van cerebrale ruimte-innemende processen is erg breed en omvat tumoren, inflammatoire en infectieuze pathologieën, congenitale afwijkingen en vaatmalformaties. Zelden past een ruimte-innemend proces niet in deze categorieën en kenmerkt het letsel zich ook klinisch en radiologisch duidelijk anders. In dit artikel worden naar aanleiding van een casus de klinische presentatie, differen-

tiële diagnose, pathologische bevindingen en behandeling van het cerebraal amyloïdoom besproken.

CASUS

Een 51-jarige man presenteert zich voor een tweede opinie omwille van een langzaam progressief, spastisch, linker sensorimotorisch hemibeeld sinds 10 jaar zonder duidelijke diagnose. Hij is linkshandig en kan onder andere niet meer schrijven.

¹assistent in opleiding in neurochirurgie, afdeling Neurochirurgie, Universitair Ziekenhuis Leuven, Leuven, ²neurochirurg, afdeling Neurochirurgie, ziekenhuis Oost-Limburg, Genk, Algemeen Ziekenhuis Turnhout, Turnhout, ³neuroloog, afdeling Neurologie, Algemeen Ziekenhuis Turnhout, Turnhout, België.

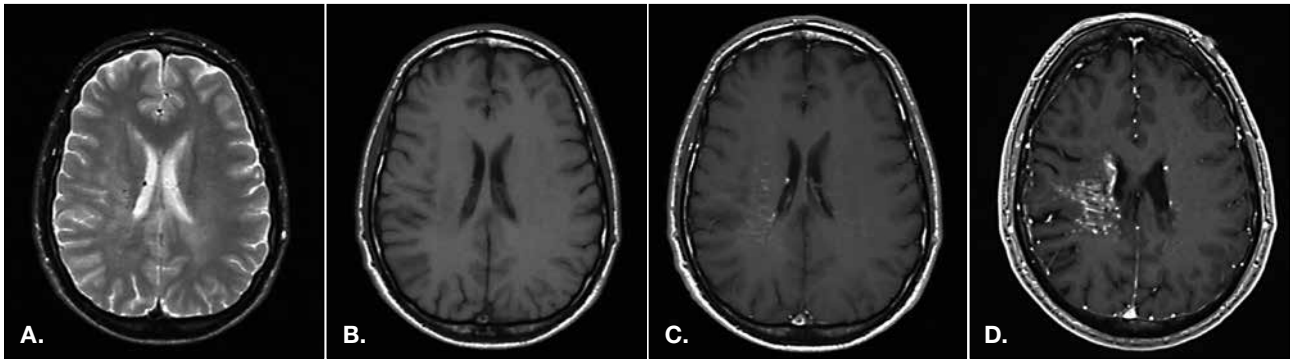
Correspondentie graag richten aan: P.J. Van Dyck-Lippens, aios neurochirurgie, Gouden pijl, 6e etage, Universitair Ziekenhuis Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, België, tel.: +32 16 34 42 90, e-mailadres: pieterjan.vandyck-lippens@uzleuven.be

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: amyloïdoom, lichte-ketenamyloidose, neoplasie, transthyretine.

Keywords: amyloidoma, light chain amyloidosis, neoplasm, transthyretine.

Ontvangen 11 december 2017, geaccepteerd 10 juli 2018.



FIGUUR 1. A. MRI van de hersenen, T2, axiaal, 9 jaar preoperatief, met lichte hyperintensiteit periventriculair ter hoogte van het centrum semiovale rechts. B. MRI van de hersenen, T1, axiaal, 9 jaar preoperatief, met hypo-intensiteit in het centrum semiovale rechts. C. MRI van de hersenen, T1 met contrast, axiaal, 9 jaar preoperatief, contrastcaptatie in het centrum semiovale rechts, met een beeld van uitbreiding vanuit de laterale ventrikel doorheen de subcorticale witte stof. D. MRI van de hersenen, T1 met contrast, axiaal, preoperatieve navigatiescan, progressieve contrastcaptatie en uitbreiding van het letsel met meer uitgesproken locoregionale atrofie rechts.

Voor lange verplaatsingen heeft hij een rolstoel nodig. In het verleden werd hij omwille van de spasticiteit tijdelijk behandeld met een intrathecale baclofenpomp. Zijn voorgeschiedenis vermeldt arteriële hypertensie en hypercholesterolemie, waarvoor hij metoprolol 25 mg en simvastatine 40 mg neemt. De patiënt heeft geen mictie- of slikstoornissen, wel intermitterend wat hoofdpijnklachten. De familiale anamnese is negatief. Klinisch neurologisch onderzoek toont geen cutane vasculaire of andere laesies. De linkszijdige hemihypoësthesie en spastische hemiparese zijn meer uitgesproken in de arm dan in het been en hebben een distaal-proximaal gradiënt. Daarnaast valt een pathologische voetzoolreflex links op. Biochemisch onderzoek van het bloed en het cerebrospinaal vocht toont geen bijzonderheden.

Meerdere MRI-scans van de hersenen toonden rechter frontopariëtale atrofie met op T2-gewogen opnamen licht hyperintense en op T1-gewogen opnamen hypo-intense signaalalteraties in de subcorticale tot periventriculaire witte stof, meer bepaald in het centrum semiovale en de corona radiata uitbreidend tot thalamocapsulair (tractus corticospinalis) (zie *Figuur 1*). Er is duidelijke contrastcaptatie volgens een perivasculair patroon. De radiologische alteraties waren over de jaren heen ook traag progressief.

De differentiële diagnose bestaat uit een veneuze ontwikkelingsanomalie, leptomeningeaal angioom kaderend in een Sturge-Webersyndroom, supratentorieel CLIPPERS ('chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids') of vasculitis. Een cerebrale digitale subtractie-angiografie (DSA) is normaal. Een proeftherapie met corticosteroïden in de vorm van prednisolon gedurende 6 weken wordt gestart, zonder effect en zelfs met lichte progressie van de symptomatologie tot gevolg.

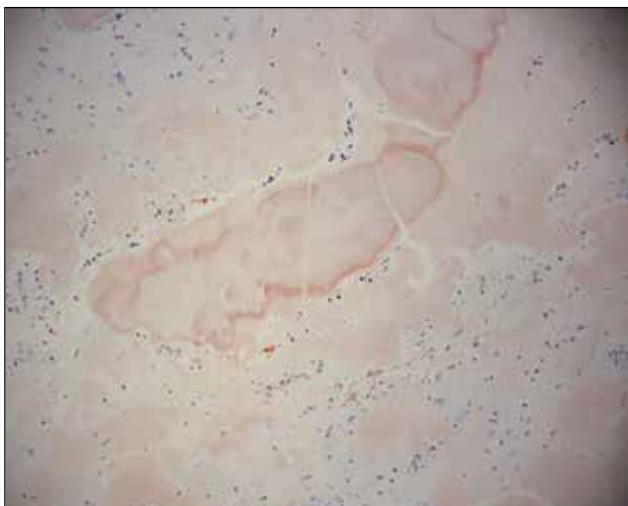
Na multidisciplinair overleg wordt besloten een open hersenbiopsie uit te voeren. Deze procedure wordt uitgevoerd via rechtszijdige trepanatie pre-Rolandisch met stereotactische navigatie, waarbij biopsie van de dura mater, en-blocresectie van de pathologische gyrus met arachnoïdea en overliggende vene en bijkomende bipten van de dieper gelegen witte stof worden genomen. Macroscopisch is er een duidelijk pathologisch uitzijnde grijze stof en verharde witte stof met korrelig aspect aanwezig, zonder klassieke neoplastische kenmerken (necrose, neovascularisatie, getromboseerde vaatjes).

Bij pathologisch onderzoek is er op vriescoupe geen teken van (gliale) neoplasie te zien, maar wel depositie van eosinofiel materiaal, met vermoeden van amyloïdaal weefsel.

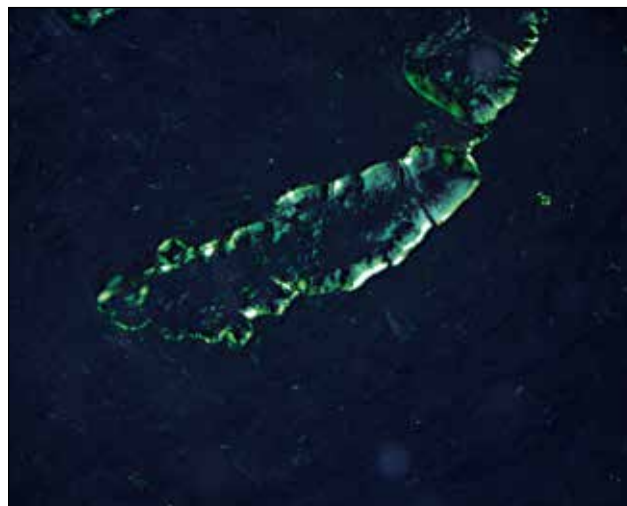
Microscopisch onderzoek toont een normale dura en ter hoogte van de geresecede gyrus een grote zone met massieve globulaire deposities van interstitieel, homogeen, eosinofiel, hyalien materiaal, dat zich ook in de vaatwanden lijkt te bevinden (zie *Figuur 2*). Tussen de deposities is er nog normaal gliaal weefsel aanwezig. Ook de diepere witte-stofbipten bestaan nagenoeg volledig uit datzelfde hyalien materiaal.

Histochemisch en immunohistochemisch onderzoek toont een aankleuring van het materiaal na congoroodkleuring, met groene birefringentie (dubbelbreking) onder gepolariseerd licht, wat de aanwezigheid van amyloïdaal weefsel bewijst (zie *Figuur 3*).

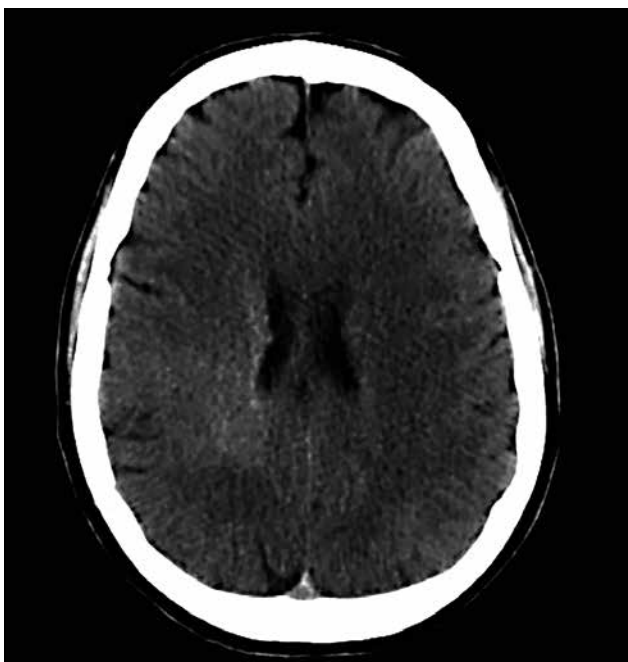
Een aanvullende amyloïdanalyse wordt verricht, waarbij het amyloïd diffuus oplicht voor lambda lichte ketens, met centraal kleine clusters plasmacellen, waarvan de overmaat tevens positief is voor lambda lichte ketens. Er wordt slechts sporadisch een enkele kappa-positieve plasmacel aangetroffen. Opvallend genoeg wordt in de laesie ook transthyretine-depositie gevonden, die het sterkst is aan de rand van de



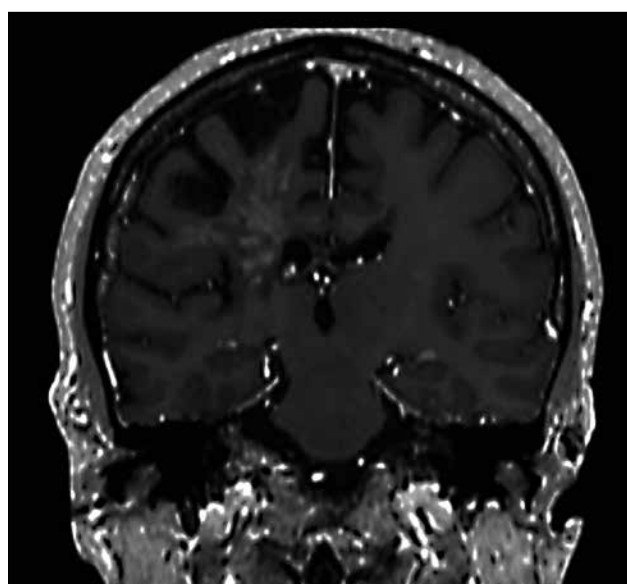
FIGUUR 2. Corticaal bipt met globulaire depositie van homogeen, eosinofiel, hyalien materiaal.



FIGUUR 3. Corticaal bipt na congroodkleuring en zicht onder gepolariseerd licht met positieve groene birefringentie.



FIGUUR 4. CT zonder contrast, 7 jaar preoperatief, met hyperdensiteit ter hoogte van het centrum semiovale rechts.



FIGUUR 5. MRI van de hersenen, T1 met contrast, coronaal, preoperatieve navigatiescan: contrastcaptatie volgens een radiaal patroon uitbreidend van periventriculair tot hoog in de gyrus precentralis rechts. Beeld van atrofie rechts in vergelijking met links.

laesie. In de leptomeningen is geen amyloïddepositie te zien. De kleuringen op amyloïd-AA en beta-amyloïd zijn negatief. Aldus wordt de diagnose gesteld van een amyloïdoom van de hersenen, zowel positief voor transthyretine als voor vrije lambda lichte ketens met klonale restrictie voor omgevende plasmacellen.

De patiënt herstelt probleemloos van de ingreep. Na doorverwijzing naar een universitaire dienst Hematologie en buitenlandse specialistische dienst in amyloïdose kan men aldaar geen systeemamyloïdose weerhouden. Gezien de progressie van het neurologische beeld wordt voorgesteld om de

activiteit van de klonale plasmacellen te verminderen met behulp van dexamethason gedurende een viertal maanden.

SYMPTOMATOLOGIE

De symptomatologie van het cerebraal amyloïdoom is divers en afhankelijk van de lokalisatie en grootte van het letsel. Visuele, auditieve, sensorimotorische, cognitieve en affectsymptomen en epilepsie zijn alle beschreven.¹⁻⁸ Het verloop van een amyloïdoom is stabiel tot traag progressief en is steeds benigne. Het betreft een erg zeldzaam letsel, waarvan slechts iets meer dan 40 casussen zijn beschreven, en er is geen predilec-

tie wat betreft geslacht of leeftijd te weerhouden.^{7,9} Er zijn ook casussen beschreven met aantasting van craniale zenuwen (typisch de n. trigeminus en het ganglion van Gasser) en niet-parenchymateuze intracranieële lokalisatie.^{10,11}

KENMERKEN OP BEELDVORMEND ONDERZOEK

De radiologische presentatie van het amyloïdoom in deze casus is te vergelijken met de beschrijvingen in de literatuur. Het letsel doet vaak denken aan een (hooggradig) glioom, doch valt te differentiëren door verschillende kenmerken. Op CT zonder contrast is het letsel hyperdens, met duidelijke captatie na contrasttoediening (zie *Figuur 4*, pagina 174). Het MRI-beeld varieert van hypo- tot iso-intens op T1-gewogen opnamen en gemengd tot hyperintens op T2-gewogen opnamen, met een fijne contrastcaptatie, typisch volgens een radiaal patroon, langs de perivasculaire ruimtes van Virchow-Robin (zie *Figuur 5*, pagina 174).^{4,12} Verdere kenmerken zijn de afwezigheid van oedeem of massa-effect van het amyloïdoom zelf en een periventriculaire lokalisatie met verspreiding langs de subcorticale witte stof. Naar ons weten worden in deze casus voor het eerst verschillende MRI-scans vergeleken met een interval van 9 jaar, met een trage progressie van het letsel over de jaren heen en tevens toenemende contrastcaptatie.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Andere differentieeldiagnostische mogelijkheden betreffen een veneuze ontwikkelingsanomalie, leptomeningeaal angioom bij Sturge-Webersyndroom, supratentorieel CLIPPERS of vasculitis, die om diverse redenen konden worden geëxcludeerd.

Een veneuze ontwikkelingsanomalie is een goedaardig letsel, die in de regel stabiel blijft en in 6% focale neurologische deficits geeft.¹³ Een convergentie van de contrastcaptatie naar een centrale drainerende vene is het radiologische kenmerk van een veneuze ontwikkelingsanomalie (caput-medusae-teken).¹⁴ Encefalotrigeminale angiomatosis (Sturge-Webersyndroom) is een congenitale aandoening. Er waren verder bij deze patiënt evenmin klachten of evidentie van mentale retardatie of epileptische insulden noch waren er cutane laesies op het gezicht aanwezig, die typisch zijn voor Sturge-Webersyndroom.¹⁵

CLIPPERS is een zeldzame aandoening waarbij er typisch lineaire, perivasculaire contrastcaptatie is die voornamelijk gelokaliseerd is in de hersenstam, en kan uitbreiden naar andere delen van het rhombencefalon met slechts uitzonderlijk ook een supratentorieële aantasting. Voor de diagnose moet er een radiologische en klinische respons zijn op de toediening van glucocorticoïden.¹⁶

Cerebrale vasculitis is een neuro-inflammatoire aandoening, waarbij de laesies een pseudotumoraal aspect kunnen hebben op beeldvorming en aldus een gelijkaardig patroon aan een amyloïdoom gaan vertonen, waarbij de definitieve diagnose enkel met zekerheid kan gesteld worden door een hersenbiopsie.^{4,17} In enkele gevallen presenteerde het amyloïdoom zich radiologisch als een laaggradig glioom.^{3,18}

PATHOLOGIE

Het anatomopathologisch onderzoek toont in het merendeel van de gevallen een lambda-lichte-ketendepositie, vermoedelijk afkomstig uit de plasmacellen, en in de minderheid een kappa-lichte-ketendepositie.¹⁰ In deze casus wordt slechts voor de derde maal ook een transthyretinedepositie aangetroffen, dat mogelijk geassocieerd is met de erg nabijgelegen plexus choroïdeus.^{19,20}

ONTSTAAN

De etiologie is onbekend. Er is gesuggereerd dat een inflammatoire respons microglia-cellen stimuleert tot de secretie van amyloïd.⁵ Naast de mogelijke relatie gezien het aange-troffen transthyretine is er ook een ruimtelijke associatie van het amyloïdoom met de plexus choroïdeus, gezien de typische periventriculaire locatie.^{6,10}

VERBAND MET AMYLOÏDANGIOPATHIE

Er zijn meerdere vormen van amyloïddeposities in de hersenen, zoals amyloïdangiopathie en amyloïde plaques bij de ziekte van Alzheimer. Het amyloïdoom is de zeldzaamste vorm van cerebrale amyloïddepositie.

Van de iets meer dan 40 casussen van een cerebraal amyloïdoom maakt men in 10 casussen melding van stapeling van amyloïd in de vaatwand van het amyloïdoom, net als in deze casus.^{1,6-8,10,20-24} Het betreft hier een vorm van amyloïdangiopathie met een mogelijk verhoogd risico op intracerebrale bloeding.²¹ Men beschreef 1 casus waarbij er een intracranieële bloeding optrad op een andere locatie dan deze van het amyloïdoom, waarbij het biopsie van het amyloïdoom ook depositie van amyloïd in de vaatwand toonde.²⁵ Gezien het beperkte aantal casussen is het onduidelijk of de richtlijnen die gelden bij amyloïdangiopathie ter preventie van bloedingen, ook bij patiënten met een amyloïdoom toepasbaar zijn, te noemen bloeddrukcontrole en het vermijden van aspirine, orale antistolling en trombolysie.^{26,27}

BEHANDELING

Een resectie van het letsel is de enige bekende mogelijke behandeling waarbij er geen terugval gezien wordt, doch dit is geen therapeutische optie in de besproken casus vanwege de eloquente lokalisatie.¹ Gezien er geen volledige resectie van het letsel plaatsvond, is verdere progressie mogelijk.³ Onlangs is er een casus beschreven waarbij het letsel stabiel bleef na gefractioneerde radiotherapie.²⁸ Gezien het traag progressieve verloop van de ziekte is een conservatief beleid eveneens een optie.

Cerebrale amyloïdomen zijn in de regel niet geassocieerd met systemische of familiale amyloïdose, doch onderzoek hiernaar is te adviseren.¹⁰ De behandeling van systeemamyloïdose bestaat uit melfalan gevolgd door een stamceltransplantatie, met als alternatief een combinatie van hoge dosis melfalan met dexamethason, mocht stamceltransplantatie niet mogelijk zijn.¹⁰ Verder zijn er enkele casussen bekend

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Traag evolutieve wittestofletsels hebben een brede differentiële diagnose.
- 2** Amyloïdoom is een zeldzaam ruimte-innemend proces.
- 3** Klinisch is er een traag progressief deficit met eventueel epilepsie.
- 4** Radiologisch kenmerkt amyloïdoom zich als een periventriculair letsel, hyperdens op CT, hypo- tot iso-intens op T1-MRI en iso- tot hyperintens op T2-MRI, met vaak fijne contrastcaptatie.
- 5** Resectie is de enige curatieve optie, doch een afwachtend beleid is eveneens een valide optie.

met associatie van het cerebrale amyloïdoom met cerebrale lymfoplasmacytische lymfoomlokalisatie.^{29,30}

CONCLUSIE

Een cerebraal amyloïdoom is een uiterst zeldzaam, goedaardig en traag progressief letsel, waarvoor resectie curatief is. Andere therapeutische opties zijn enkel anekdotisch beschreven. Hoewel het zelden voorkomt, dient het toch mee in de differentiële diagnose opgenomen te worden bij een klinisch en radiologisch beeld van een traag progressief cerebraal proces, waarbij een biopsie noodzakelijk is om tot de diagnose te komen.

REFERENTIES

1. Spaar F, et al. Tumor-like amyloid formation (amyloidoma) in the brain. *J Neurol* 1981;224:171-82.
2. Meir K, et al. Cerebral amyloidoma diagnosed intraoperatively with squash preparations. *Acta Cytol* 2005;49:195-8.
3. Sin A, et al. Amyloidoma presenting as a butterfly glioma on positron emission tomography scan and magnetic resonance-spectroscopy: a case report and review of the literature. *J La State Med Soc* 2008;160:44-47, 49-50.
4. Ract I, et al. Advanced MRI findings in brain amyloidoma: case report. *Neurographics* 2015;5:145-7.
5. Cohen M, et al. Amyloidoma of the CNS. I. Clinical and pathologic study. *Neurology* 1992;42:2019-23.
6. Smadja P, et al. Amyloidoma of the central nervous system: CT and MR aspects. *J Radiol* 2000;81:975-8.
7. Gallucci M, et al. Neuroradiological findings in two cases of isolated amyloidoma of the central nervous system. *Neuroradiology* 2002;44:333-7.
8. Tallo A, et al. Intracerebral primary amyloidoma: CT and MR imaging. *Surg Neurol* 2007;68:199-200.
9. Schröder R, et al. Intracerebral A lambda amyloidoma diagnosed by stereotactic biopsy. *Clin Neuropathol* 1995;14:347-50.
10. Laeng R, et al. Amyloidomas of the nervous system: a monoclonal B-cell disorder with monotypic amyloid light chain lambda amyloid production. *Cancer* 1998;82:362-74.
11. Shiba S, et al. Dural amyloidoma: An unusual presentation of CNS amyloidosis. *Neurology* 2016;86:1266-7.
12. Caerts B, et al. CT and MRI of amyloidoma of the CNS. *Eur Radiol* 1997;7:474-6.
13. Garner T, et al. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 1991;75:715-22.
14. Saba P. The caput medusae sign. *Radiology* 1998;207:599-600.
15. Thomas-Sohl K, et al. Maria B. Sturge-Weber syndrome: A review. *Pediatr Neurol* 2004;30:303-10.
16. Dudsek A, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol* 2014;175:385-96.
17. Renard D, et al. Pseudotumoral brain lesions: MRI review. *Acta Neurol Belg* 2017;117:17-26.
18. Ragel BT, et al. Intracerebral amyloidoma can mimic high-grade glioma on magnetic resonance imaging and spectroscopy. *JAMA Neurol* 2006;63:906-7.
19. Foreid H, et al. Intracerebral amyloidoma: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2010;29:217-22.
20. Symko S, et al. Imaging of cerebral and brain stem amyloidomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1353-6.
21. Lee J, et al. Primary amyloidoma of the brain: CT and MR presentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:712-4.
22. Townsend J, et al. Central nervous system amyloid presenting as a mass lesion. *J Neurosurg* 1982;56:439-42.
23. Moreno A, et al. Scintigraphic findings in a primary cerebral amyloidoma. *Clin Nucl Med* 1983;8:528-30.
24. Villarejo-Galende A, et al. PET-Florbetapir findings in primary cerebral amyloidoma. *J Neurol* 2015;262:1052-4.
25. Labro H, et al. Brain amyloidoma with cerebral hemorrhage. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:372-5.
26. Arima H, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 2010;41:394-6.
27. Rosand J, et al. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-51.
28. Meier T, et al. A rare case of central nervous system amyloidoma treated with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 2017;127:338-41.
29. Pace A, et al. A tale of the unexpected: Amyloidoma associated with intracerebral lymphoplasmacytic lymphoma. *J Neurol Sci* 2015;15:404-8.
30. Ellie E, et al. Local amyloid deposits in a primary central nervous system lymphoma. Study of a stereotactic brain biopsy. *Clin Neuropathol* 1990;9:231-3.