

Yassı Epitel Hücreli Akciğer Kanseri Bir Hastada Görülen Paraneoplastik Limbik Ensefalopati

Bülent Orhan*, Osman Manavoğlu**, İbrahim Bora***, Ender Kurt****,
Türkkan Evrensel*, İbrahim Yolcu****

ÖZET. *Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar malignitelerde görülebilen sendromlardır. Bunlar içerisinde de limbik ensefalopati nadir görülen ve genellikle küçük hücreli akciğer kanserine eşlik eden bir durumdur. Yassı epitel hücreli akciğer kanserinde limbik ensefalopati gözlenmesi alışılmış değildir. Bu nedenle yassı epitel hücreli akciğer kanseri tanısı ile takip edilen bir hastada gözlediğimiz bu nörolojik paraneoplastik sendrom olgusunu takdim etmeyi ve konuyla ilgili literatür bilgilerini gözden geçirmeyi amaçladık.*

Anahtar Kelimeler .

Paraneoplastic Limbic Encephalopathy in a Patient With Squamous Cell Lung Cancer

SUMMARY. *Paraneoplastic neurologic syndromes are rare disorders observed through the course of cancers. Among them limbic encephalopathy is a syndrome which is also very rare and usually seen in association with small cell lung cancer. It is not a usual finding to observe limbic encephalopathy in squamous cell lung carcinoma. In this case report, we aimed to present this rare neurologic paraneoplastic syndrome associated with squamous cell carcinoma and review the literature.*

Key Words.

Paraneoplastik sendromlar primer tümör veya metastazlarının direk etkisinden bağımsız olarak gerçekleşen semptom ve bulgulardır (Hipertrofik osteoartropati, Artrit, Hiper-hipotansiyon, Tümör kaşeksi, Endokrin, Hematolojik Renal, Dermatolojik, Gastrointestinal, Nörolojik paraneoplastik sendromlar gibi.)¹⁻³. Semptomları çok değişken olduğundan dikkatli bir inceleme yapılmadığında kolaylıkla gözden kaçabilirler. Paraneoplastik sendromların tanınması, kanserin erken tanısına yardımcı olabilir, sendromun ağırlığı prognoz ve tedaviye cevap açısından bir gösterge olabilir ve semptomların tedavisi yaşam kalitesini artırabilir.² Paraneoplastik sendromların çoğunluğu tümör dokusu tarafından biyolojik aktif proteinlerin salınması sonucunda gerçekleşirler. Özellikle nörolojik paraneoplastik sendromlarda görülen bir mekanizma da tümör dokuya karşı gelişen immunolojik reaksiyonun normal dokuya yansması şeklindedir.

Olgumuzda seyrek olarak görülen bir sendromla yassı epitel hücreli akciğer kanseri gibi alışılmadık bir birlikte söz konusudur. Bu nedenle olgumuzu takdim etmeyi ve Limbik ensefalopati ile ilgili literatür verilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu

50 yaşında, erkek hastada 1993 yılında sağ akciğer hilusunda kitle saptanmış. Opere edilen hastada sağ hilus yerleşimli 2 x 3 cm. ebadında kitle, infrakarinal, parabronşial lenf nodlarında metastaz tesbit edilmiş. Kitlenin patolojik incelemesi yassı epitel hücreli karsinoma olarak gelmiş. Hastaya cerrahi sonrasında radyoterapi uygulanmıştır. Daha sonra yapılan kontrollerinde karaciğer ve kemik metastazı saptanması üzerine en sonuncusu 21.12.94 tarihinde, 6 kez Cisplatin + Etoposide kombinasyonundan oluşan kemoterapi uygulanmış. Hasta 08.03.1995 tarihinde U.Ü.T.F. Onkoloji Kliniği'ne 1 hafta önce beliren; iştahsızlık,

Uzm. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı
Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı
Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı
Araştırma Görevlisi.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

yer ve zaman oryantasyonunda bozukluk şikayeti ile yatırıldı. Kooperasyon kurmada güçlük mevcuttu. Bu sırada hasta narkotik anajezik almıyordu. Hastada ileri derecede halsizlik, konuşma güçlüğü, uykuya meyil ve özellikle zaman oryantasyonunda bozukluk saptandı. Yakın bellekte daha belirgin olmak üzere bellekte tespit ve muhafaza kusurları bulunuyordu. Affektif çağırışimleri fakirdi, algı kusuru yoktu.

Fizik incelemede sağ hemitoraks solunuma az katılıyordu. Vibrasyon torasik sağda azalmıştı ve perküsyonda sağ altta belirgin matite vardı. Dinlemekle burada solunum sesleri alınamıyordu. Karaciğer midklavikuler hatta kot kavsini 10 cm geçiyordu. Sert kıvamlı ve düzensiz kontürlüydü. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Hastanın bu esnada yapılan laboratuvar tetkikleri:

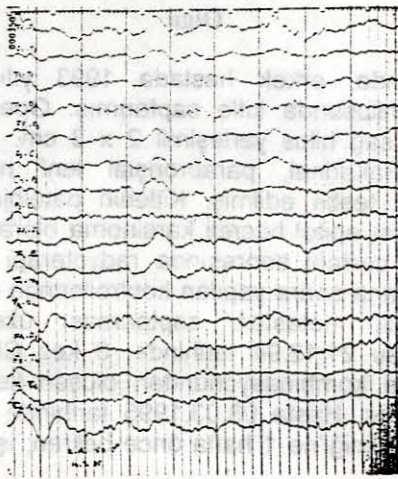
Homogram: Hb: 11.3 g/dl Hct: % 33.2 Lökosit: 6400/mm³ Trombosit 299.000/mm³ sedimantasyon: 40 mm/saat.

Tam idrar tetkiki: Dansite: 1020, Protein: yok, Şeker: yok, Bilurbin: yok, Ürobilinojen: normal, Aseton: yok, Mikroskobi: 3-4 lökosit.

Biyo kimya: Kan Şekeri: 145 mg/dl Üre: 60 mg/dl Kreatinin 1.4 mg/dl Na: 133 mEq/L K: 3.8mEq/L Ca: 10.8 mg/dl P: 3.1 mg/dl Mg 1.7 mg/dl Ürik Asit: 8.9 mg/dl AST: 74 Ü/L ALT: 65 Ü/L Total Bil.: 0.7 mg/dl Total protein: 7.0 g/dl Albumin: 3.8 gr/dl. ALP: 398 Ü/L LDH: 436 Ü/L CK: 66 Ü/L Amonyak: 64 mcg/dl.

Kraniyal MR: Kortikal atrofi. Periventriküler ve sağ eksternal kapsülde iskemik lezyonlar.

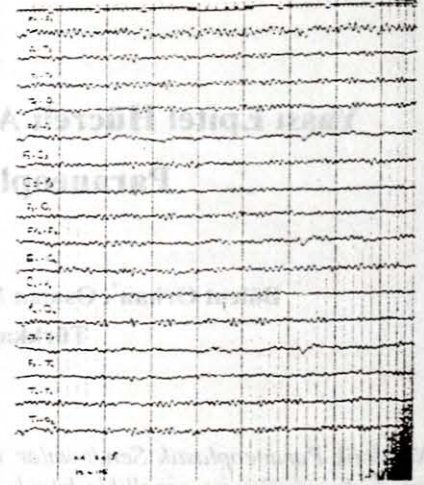
EEG (14.03.1995, Tedavi öncesi): Zemin aktivitesinde yavaşlama, (teta ve delta), generalize yüksek amplitüdü, her iki temporal bölgelerde belirgin 2-3 cps delta ve 5-6 cps teta aktivitesi (Ağır ensefalopati destekler) saptandı.



Şekil: 1

Hastanın tedavi öncesi çekilmiş olan EEG'si

EEG (19.04.1995, Tedavi öncesi): Normal zemin aktivitesi, seyrek aralıklarla jeneralize keskin delta aktivitesi ve dağınık teta aktivitesi saptandı.



Şekil: 2

Hastanın tedavi sonrası çekilmiş olan EEG'si

Bu bulgularla hastada mevcut nörolojik durumun değerlendirilmesi sonucunda; kraniyal metastaz, metabolik, enfeksiyon ve diğer ensefalopati nedenleri ayırt edildikten sonra paraneoplastik limbik ensefalopati düşünüldü. Hastanın EEG bulguları da bu tanıyı destekler nitelikte idi. Hastaya 22.03.1995'de Mitomycin, Cyclophosphamide, Cisplatin kombinasyonundan oluşan kemoterapi uygulandı. Kemoterapiyi takiben 2. haftanın sonunda hastanın nöropsikiyatrik tablosu tamamen düzeldi, kooperasyon ve oryantasyon tamdı, nörolojik muayenede herhangi bir patolojik bulgu yoktu. 15.04.1995'de ikinci kürünü alan hastaya bu dönemde kontrol EEG çekildi. Kontrol EEG değerlendirmesinde kemoterapi öncesine göre belirgin düzelme tesbit edildi.

Tartışma

Limbik ensefalopati, hipokampus ve amigdaloid nükleusda dejeneratif değişikliklerle ilişkili, progresif demansla, affektif bozukluklar ve yakın bellek bozuklukları, konfüzyon, anksiyete veya depresyon ile karakterize bir sendromdur. Altta yatan malignite sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseridir, ancak Hodgkin lenfoma ve Testis kanserinde de görülebilir. Hipernefroma ile ilişkili bir vaka da bildirilmiştir^{1,3,4}. Limbik ensefalopati ile birlikte olan küçük hücreli akciğer kanseri vakalarında tümörün cerrahi olarak çıkarılması ile düzelme görülmezken kemoterapi ile düzelme bildirilmiştir^{1,3,5}.

Nörolojik paraneoplastik sendromlarda tümöral dokuya karşı gelişmiş olan antikorların normal sinir dokusu ile etkileşimi söz konusudur, bu antikorlar hem tümöral doku ile hem de sinir dokusu ile çapraz reaksiyona girerler, sinir dokusu ve perivasküler bölgede nonspesifik hücresel bir immün cevap

oluştururlar, sonuçta klinikte paraneoplastik sendrom olarak karşımıza çıkan sensoriyel ve motor nörit ve/veya ensefalomiyelit tablosu ortaya çıkar^{1,3}. Limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon, sensoriyel nöropati başta olmak üzere geniş bir grup nörolojik paraneoplastik sendromda nöronal doku nükleer antijenlerine karşı gelişen anti-Hu antikoru pozitif bulunur. Bu durumda birincil kanser hemen daima küçük hücreli akciğer kanseridir. Paraneoplastik serebellar dejenerasyon Over ve Meme kanserinde de görülebilir ve burada purkinje hücrelerine karşı gelişen anti-Yo antikoru bulunmaktadır. Nöroblastoma ile ilgili olan Opso-myoklonus meme ve küçük hücreli akciğer kanserinde de tarif edilmiştir. Meme kanseri ve Opso-myoklonus birlikteliğinde anti-Ri anti-nöral antikoru tesbit edilir. Küçük hücreli akciğer kanseri veya Nöroblastoma'da görülen opsoklonus'da ise bu antikoru bulunmaz^{2,6}.

Hastalarda dokuya karşı gelişmiş olan anti-Hu antikoru beyin omurilik sıvısı ve serumda izole edilebilir. İmmunohistokimyasal çalışmalarda santral sinir sisteminin çoğu nöronlarında nükleer ve bazı gliyal hücrelerde sitoplazmik IgG antikoru varlığı gösterilebilir. Nörolojik paraneoplastik sendrom gelişmeden ölen kanser hastalarının beyinlerinde sınırlı perivasküler IgG görülür. Nöronal IgG yoktur, çok az sayıda glial hücrede sitoplazmik IgG görülebilir.

Küçük hücreli akciğer kanserinde, hastalarda % 15 oranında düşük titrede anti-Hu pozitifliği olabilir, ancak yüksek titreler nörolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Tümör dokusunda da yüksek titrede anti-Hu antikoru bulunur⁷. Ani gelişen sensoriyel nöropati ve ensefalomiyelitte anti-Hu antikoru bakılmalı, bulunursa hasta küçük hücreli akciğer kanseri başta olmak üzere altta yatan malignite yönünden araştırılmalıdır^{7,8}. Patolojik değişiklikler nöronal hücre kaybı astrogliozis, perivasküler ve parankimatöz lenfosit infiltrasyonunu gösterir (Hipokampus, amigdala, putamen'de)⁹. İnflamatuvar infiltratlarda T hücre predominansı vardır ve otopsi çalışmalarında nöronlarda anti-Hu spesifik IgG depozitleri demontre edilir¹⁰.

Limbik ensefalopatide kraniyal CT normal olsa da MRI'de hipotalamus, amigdaloid nükleus, her iki temporal lobların mediyal kısımlarında sinyal anormallikleri gösterilebilir^{9,11}.

Bizim vakamızda da hastamızda nöropsikiyatrik tablosunu açıklayacak herhangi bir sebep tesbit edilememesi, üremik, hepatik, ve diğer metabolik ensefalopati bulguları, elektrolit bozuklukları, enfeksiyon ve kraniyal metastazın ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra ve kliniğinin uyumlu olması üzerine

klinik olarak limbik ensefalopati tanısı konularak esas hastalığına yönelik tedavisine başlanmıştır. Kemoterapi sonrasında hastanın kliniğinin ve EEG bulgularının düzelmesi ile de bu tanının desteklendiği düşünüldü. Hastanın kliniğindeki bu hızlı düzelme, kanser hastalarında hastalığın evresi ne olursa olsun paraneoplastik sendromların tanı ve tedavisi konusunda ısrarlı olunması gerektiğinin göstergesidir.

Bülent ORHAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji BD
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Bunn PA, Ridgway EC: Paraneoplastic Syndromes In: De Vita VT, Helman S, Resenberg SA. (ed). Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincot, 1993, pp 2026-2071.
2. Block JB: Paraneoplastic Syndromes In: Haskell CM (ed). Cancer Treatment. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995, pp 245-263.
3. Posner JB: Non-metastatic Effects of the Cancer on the Nervous System In: Wyngaarden JB, Smith LB, Bennett JC. (ed). Cecil Textbook of Medicine Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992, pp 1041-1043.
4. Blanc P, Maroia R, Louvet C, requet D, Laurens A: Cancer of a solitary kidney and multiple paraneoplastic syndromes (Arterial hypertension, polycythemia, hypercalcemia and limbic encephalopathy). Rev. Med Interne. 9: 257-259, 1988.
5. Postner JB: Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. In: Aminoff MJ, (ed.) Neurology and General Medicine, New York: Churchill Livingstone 1995, pp 401-420.
6. Honnorat J, Antoine JC: Value of detection of anti-nervous system autoantibodies in neurologic paraneoplastic syndromes. Rev. Med. Interne. 15: 124-133, 1994.
7. Detection of the Anti-Hu antibody of the nervous system and tumor from patients with paraneoplastic encephalomyelitis / sensory neuropathy Neurology. 41: 1757-1764, 1991.
8. Dalmau J, Araus E, Rosenblum MK: Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy, a clinical study of 71 patients. Medicine. 71: 59-72, 1992.
9. Yoshinka A, Saigan T, Ueda Y, Sakai K, Hirose G: A clinicopathological study of a patient with paraneoplastic limbic encephalitis, myelitis, sensory neuropathy and cerebellar degeneration, associated with a unique antineural antibody: Rinsho Shingegaku. 33: 369-376, 1993.
10. Graus F, Rene R: Clinical and pathological advances on central nervous system paraneoplastic syndromes Rev. Neurol. 148: 496-501, 1992.
11. Laromis D, Dhsoshio S, Schick RM: MR imaging of paraneoplastic limbic encephalitis. J. Comput Assist. Tomogr. 14: 115-117, 1990.