

# Akut Paraneoplastik Polinöropati: Olgu Sunumu

Güner ÇELİK \*, Gülbün YÜKSEL \*, Ayşe AKPINAR \*, Hülya TİRELİ \*\*

## ÖZET

Paraneoplastik nöropatiler, malinitelere bağlı veya birlikte ortaya çıkan, ender olmakla beraber kanser hastalarının yaklaşık % 4-5'inde görülen klinik tablolarıdır. Genellikle subakut veya kronik başlangıçlıdır ve nonspesifik duysal semptomlar ön plandadır. En sık küçük hücreli akciğer kanseri, daha ender olarak da diğer organ malignitelerine sekonder olabilir. Jinekolojik organ maligniteleri ile birlikteliği ise oldukça enderdir.

Burada, akut başlayıp, hızlı progresyon gösteren paraparezi kliniği ile başvuran, EMG'inde aksonal tutulumun ön planda olduğu sensorimotor polinöropati saptanan ve yapılan ileri tetkikleri ile endometrium kanseri tespit edilen bir olgu sunulmuştur. Akut polinöropatilerin etyolojisinde paraneoplastik sendromların da göz önünde bulundurulması bu yönde ayrıntılı inceleme yapılmasının erken tanı ve tedavi açısından önemine dikkat çekilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Akut polinöropati, paraneoplastik polinöropati, paraneoplastik sendromlar

Düşünen Adam; 2004, 17(3): 182-186

## ABSTRACT

### Acute Paraneoplasti Polyneuropathy: Case Report

Paraneoplastic neuropathies are cancer related neuropathies which can be seen in 4-5 % of cancer patients. The presentation is usually with subacute or chronic nonspecific sensorial symptoms. They are most commonly seen in small cell lung cancer, and gynecologic malignancy related paraneoplastic polyneuropathies are extremely rare.

We present a 70 year old woman clinically presenting with an acute progressive paraparesis. Her electromyographic examination was suggestive of an sensorimotor axonal polyneuropathy. After her systemic evaluation, she was diagnosed with endometrial cancer and no other explanation for her polyneuropathy was found. We point out that paraneoplastic neuropathies must be included in the differential diagnosis of acute polyneuropathy syndromes which may help the early diagnosis and treatment of the underlying cancer.

**Key words:** Acute polyneuropathy, paraneoplastic polyneuropathy, paraneoplastic syndromes

## GİRİŞ

Paraneoplastik polinöropati, kanser hastalarının yaklaşık % 4-5'inde ortaya çıkar. En sık sensorimotor polinöropati görülür. Neoplazinin klinik semptomları ile aynı anda veya daha sonra da ortaya çıkabilir, ancak çoğunlukla malinite tanısı konmadan aylar-yıllar (ort: 4-6 ay, max: 8 yıl) önce görülür (1-4). Bu klinik tabloların tanısı, altta yatan gizli, primer malignitenin tedavi edilebilir erken döneminde yakala-

nabilmesi açısından çok önemlidir. En sık paraneoplastik nöropatiye neden olan malinite küçük hücreli akciğer kanseri olmakla birlikte, diğer organ (meme, GIS, prostat vb.) ve hematolojik malignitelerle birlikteliği de görülmektedir. Jinekolojik malignitelerle birlikteliği ise oldukça enderdir (3-5).

Neoplastik hastalıklardaki nöropatilerin oluş mekânizmalarında farklı bazı etmenlerden söz edilmektedir. Bunlar, 1) neoplastik hücrelerin kök ve sinire di-

Tablo 1. İlk ENG değerleri.

	Sinir	Distal Latans	Amplitüd	İlei Hızı	Min F Latansı
Sol	Median motor (APB)	4.95 ms 9.90 ms	4.33 mV 4.52 mV	47.6 m/s	30 ms
Sol	Ulnar motor (ADM)	3.00 ms 8.05 ms 10.06 ms	5.04 mV 4.17 mV 3.76 mV	38.6 m/s 30 m/s	31 ms
Sol	Median duysal (3. parmak)	3.70 ms	4.79 µV	32.4 m/s	
Sol	Ulnar duysal (5. parmak)	2.86 ms	6.8 µV	36.3 m/s	
Sol	Radiyal duysal	1.98 ms	23.5 µV	40.5 m/s	
Sağ	Posterior tibial sinir (AH)	6.00 ms 19.8 ms	113 µV 153 µV	27.6 m/s	64 ms
Sol	Peroneal sinir (EDB)	5.15 ms 13.3 ms	299 µV 106 µV	34.6 m/s	63 ms
Sağ	Peroneal sinir (EDB)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sol	Posterior tibial sinir (AH)	6.20 ms 28.2 ms	223 µV 40 µV	21.6	64 ms
Sol	Sural sinir	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sağ	Sural sinir	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı

rekt invazyonu veya kompresyonu, 2) paraneoplastik-otoimmün süreç/uzak etki, 3) immunosupresiflerin, kemoterapötiklerin ve radyasyon tedavisinin yan etkileri, 4) metabolik veya nutrisyonel bozukluklardır (3,6,7).

Malignite süresi ve hastalık evresi, tedaviye bağlı yan etkiler ve nöropati tanısının klinik veya elektrofizyolojik bulgulara göre değerlendirilmesi gibi etkenler paraneoplastik nöropati görülme sıklığının net olarak belirlenememesine neden olmaktadır.

Bu çalışmada, akut başlayıp hızlı progresyon gösteren, EMG'sinde aksonal tutulumun ön planda olduğu sensorimotor polinöropati saptanan ve ileri tetkiklerinde endometrium karsinomu tespit edilen bir paraneoplastik polinöropati olgusu sunulmaktadır.

## OLGU

Daha önce herhangi bir şikayeti olmayan 70 yaşında kadın hasta, bacaklarında çok ani başlayan kuvvetsizlik ve yürüyememe şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinden bir ay önce akşam normal yatıp, sa-

bah bacaklarında kuvvetsizlik şikayeti ile uyandığını, oturmadığını ve yürüyemediğini fark ettiği öğrenildi. Son 1 aydır yatağa bağımlı ve bakıma muhtaçtı. Özgeçmişi ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Yapılan ilk nörolojik muayenesinde, ajitasyon ve negatif davranış bozukluğu dışında mental durumu normaldi. Konuşma ve anlaması normal, koopere ve oryanteydi. Kranial sinir muayenesi doğal olan hastanın kas gücü üst ekstremitelerde tamdı. Alt ekstremitelerde ise solda proksimalde 3/5, distalde 4/5, sağda global olarak 4/5 düzeyinde paraparezisi mevcuttu. Boyun fleksiyon ve ekstansiyonu 3/5'di ve aksiyal kas güçsüzlüğü nedeni ile desteksiz oturamıyordu. Duyunun tüm modalitelerinin muayenesi normaldi. Derin tendon refleksi alt ekstremitelerde alınamıyordu, üst ekstremitelerde ise hipoaktifti. Taban cildi refleksi sağda fleksör, solda cevapsızdı. Kliniğimize yatışından önce çekilen spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) dorsal ve lumbosakral bölgede dejeneratif değişiklikler dışında patolojik bulgu yoktu.

Klinik ve muayene bulguları ile polinöropati düşünülerek yapılan elektronöromiyografik (ENMG) ince-

Tablo 2. Kontrol ENG değerleri.

	Sinir	Distal Latans	Amplitüd	İlei Hızı	Min F Latansı
Sol	Median motor (APB)	6.75 ms 10.8ms	1.67 mV 1.24 mV	46.9 m/s	36 ms
Sol	Unlar motor (ADM)	3.08 ms 8.09 ms	1.27 mV 842 µV	44 m/s	35 ms
Sol	Median duysal (3. parmak)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sol	Ulnar duysal (5. parmak)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sağ	Posterior tibial sinir (AH)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sol	Peroneal sinir (EDB)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sağ	Peroneal sinir (EDB)	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sol	Sural sinir	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı
Sağ	Sural sinir	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı	Uyarılmadı

lemesinde alt ekstremitelerde belirgin, aksonal tutulumun ön planda olduğu mikst tip (demyelinizan+aksonal) sensorimotor polinöropati saptandı (Tablo 1).

EMG'de alt ekstremitelerde incelenen tüm kaslarda yaygın akut ve kronik nörojen tutulum bulguları mevcuttu.

Laboratuvar tetkiklerinde kronik hastalık anemisi ile uyumlu hipokrom mikrositer anemi, sedimentasyon yüksekliği (50-90/sa) görülmesi üzerine yapılan periferik yaymasında anizositoz, poikilositoz, hipokromik eritrositoz tespit edildi, atipik hücre görülmedi. Rutin biyokimya değerleri normaldi. Hormonal incelemesinde hipertiroidin saptanması ile yapılan tiroid ultrasonografisinde (USG) multinodüler guatr bulundu. Troglobulin antikoru ve tirod mikrozomal antikoru negatifti. Vitamin B12 düzeyi hafif derecede düşük, CRP değeri yüksekti. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde  $55/\text{mm}^3$  lenfositik hücre ve 82 mg/dl düzeyinde protein artışı vardı. Vaskülit tetkiklerinde özellik saptanmadı. İmmunglobulin değerleri normaldi. Malignite açısından yapılan ileri tetkiklerinde tümör belirteçlerinden CA 125: 102.2 (0-35) ve bHCG: 5.54 (0-1) olarak yüksek bulundu. Bunun üzerinde yapılan batın USG'sinde, hepatosplenomegali, kolelityazis ve pelviste şüpheli kitle tespit edildi. Pelvik USG'de de endometriyal kaviteyi dolduran tümöral kitlenin belirlenmesi üzerine yapılan pelvik MRG'de endometriyal kavitede heterojen kontrast

tutan kitle ve bilateral obturatuvar zincirde lenfadenopati (LAP) görüldü. Kadın-doğum hastalıklarının konsültasyonu ve jinekolojik muayene ile endometrium karsinomu tanısı kesinleşti.

Hastanın takibinde, kliniğin ikinci ayında kas gücü üst ekstremitelerde proksimalde -4/5, distalde 4/5, alt ekstremitelerde proksimalde 2/5, distalde 3/5 olacak şekilde progresyon oldu. İnterosseöz, tenar ve hipotenar kaslarda atrofinin geliştiği görüldü. Tekrarlanan ENMG'de klinik progresyona elektrofizyolojik kötüleşmenin de eşlik ettiği tespit edildi (Tablo 2).

Klinik, elektrofizyolojik bulgular ve endometriyal karsinomunun tespit edilmesi ile paraneoplastik nöropati tanısı desteklenen hasta jinekoloji kliniğine nakledildi.

## TARTIŞMA

Paraneoplastik sendromlar (PS), kanser (tümör) kitlesi veya metastaz etkisi olmaksızın, organ veya sistemlerin uzak etki "remote effect" ile kansere bağlı veya birlikte etkilenimi ile oluşan otoimmün klinik tablolardır<sup>(3)</sup>. İlk kez Denny-Brown (1948) tarafından hızlı progresif duysal nöropati ve ataksi ile bulgu veren 2 hastanın otopsisinde küçük hücreli akciğer tümörünün tespit edilmesi ve dorsal kök ganglionunda (DRG) dejenerasyon ve nöron kaybının görüldüğü ile belirlenmiştir<sup>(2,3,6)</sup>.

Patolojik olarak ön boynuz motor nöronlarında, DRG'deki duysal nöronlarda, akson veya sinir terminallerinde, nöromuskuler bileşke, kas veya otonom sinir sisteminde tutulum olabilir (2,7).

Başlangıç genellikle subakuttur. Klinik genellikle alt ekstremitelerde distallerinde günler-haftalar içinde ilerleyici şekilde belirginleşir ve duysal semptomlar ön plandadır. Bulgular çoğunlukla primer tümörün tespit edilmesinden önce ortaya çıkar. Başlangıçta hafif ya da dalgalanan bulgular vardır, takiben stabil hale gelir veya nadiren hızlı progresyon görülebilir. BOS'de pleositoz, protein ve IgG artışı, miyelin basic protein/oligoklonal bant pozitifliği, ayrıca serum ve BOS'de spesifik antikorların (antiHu, antiYo, antiRi...) bulunması destekleyici laboratuvar bulgularıdır. Elektrofizyolojik incelemelerde aksonal tutulum ön planda olduğu sensorimotor polinöropati belirgindir. İmmunoterapi ve tümör rezeksiyonu ile ender olarak düzelmeye görülebilir (2,3,6,8,9).

Hastamızda klinik ve elektrofizyolojik bulgular motor tutulumun ön planda olduğu, akut başlangıçlı, aksonal ağırlıklı sensorimotor polinöropati ile uyumluydu. Akut polinöropatiye neden olabilecek Guillain-Barré sendromu ve porfiri klinik bulgular ve özellikle BOS'de albuminositolojik dissosiasyonun olmaması ile dışlandı. Guillain-Barré sendromu varlığı olan akut motor duysal aksonal nöropati (AMSAN) de BOS'deki hücre sayısının bu klinik tabloda beklenenden daha yüksek bulunması nedeni ile düşünülmeydi. Klinik ve laboratuvar tetkikleri ile toksik, enfeksiyöz ve vaskülitik nöropati nedenleri de dışlandı. Hastamızda hipertiroidinin tespit edilmiş olması nedeni ile ayırıcı tanıda hipertiroid nöropati de düşünüldü. Hipertiroidide nöropati oldukça ender görülmeyle beraber özellikle şiddetli tirotoksikozda alt ekstremitelerde motor bulguların ön planda olduğu ve "basedow paraplejisi" adı verilen polinöropati tablosu görülebilmektedir. Bu bulgular hipertiroidizmin erken evrelerinde hızla gelişir ve tedaviye çok iyi yanıt verir (6,10). Bizim hastamız da ise hipertiroidizmin çok şiddetli düzeyde olmaması ve hormonal tedaviye rağmen klinik düzelmeye görülmemeyip, progresyonun devam etmesi nedeni ile hipertiroid nöropati de dışlandı. Tümör belirteçlerinin yüksek bulunması, BOS'de pleositozun saptanması, USG ve MRG ile endometrial kitlenin tespit edilmesi ile klinik tablonun paraneoplastik polinöropati olduğu dü-

şünüldü. Tanıyı destekleyecek olan spesifik antikorlara sosyoekonomik nedenlerle bakılmadı. Paraneoplastik sendromlarda hipokampus ve amigdaladaki dejeneratif değişiklikler sonucu anksiyete, ajitasyon, depresyon ve bellek bozukluğu gibi bulgularla kendini gösteren limbik ensefalit tablosu görülebilmektedir (2,11). Hastamızdaki ajitasyon ve negativist davranış bozukluğunun da özellikle paraneoplastik duysal nöropatiye eşlik edebilen bu paraneoplastik-limbik ensefalit tablosunun bir parçası olabileceği düşünüldü.

Jinekolojik organ malignitelerine bağlı paraneoplastik polinöropatiler ender görülmektedir. Özellikle over ve uterus kanseri ile beraber görüldüğü bildirilmiştir. Alt ekstremitelerde belirgin duysal semptomlar ön plandadır. Klinik genellikle subakut ve yavaş progressiftir. Vakaların çoğunda aksonal dejenerasyon ile giden sensorimotor polinöropati vardır (4,5,11). Hastamız, ender olarak paraneoplastik polinöropatiye neden olan endometrium kanserine bağlı gelişen, akut başlangıçlı, hızlı progresif bir polinöropati olgusu olması nedeni ile sunulmuştur. Bununla, akut polinöropati olgularında paraneoplastik sendromların da akla getirilmesinin erken tanı ve tedavi açısından önemi vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Wolfga G, Drlicek M: Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 12(5):617-625, 1999.
2. Scaravilli F, Shu FA, Groves M, Thom M: The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathology* 9:251-260, 1999.
3. Poumand R: Paraneoplastic peripheral neuropathies: In: *Neuromuscular Function and Disease*, Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (editors). Philadelphia, WB Saunders Company, 66:12221-1227, 2002.
4. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Marzola M, Pitelli MR, Tredici G: The incidence and course of paraneoplastic neuropathy in women with epithelial ovarian cancer. *J Neurol* 238:371-374, 1991.
5. Ivanaj A, Pautier P, Rixe O, Duvillard P, Dubard T: Peripheral neuropathy in association with an ovarian dysgerminoma. *Gynecologic Oncology* 168-170, 2003.
6. Amato AA, Kissel JT, Mendell JR: Neuropathies associated with organ system failure, organ transplantation, metabolic disorders and cancer. In: *Dianosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*, Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (editors). New York, Oxford University Press 565-591, 2001.
7. Krarup C, Crone C: Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J Neurol* 249:651-661, 2002.
8. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, Vial C, Petiot P, Convers P, Michel D: Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 125:166-175, 2002.
9. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, Magistris M, et al:

Paraneoplastic Anti CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 49:214-221, 2001.

10. Brain AC, Bolton CF: Peripheral neuropathy in systemic disease. In: *Neuromuscular Function and Disease*, Brown WF, Bol-

ton CF, Aminoff MJ (editors). Philadelphia WB Saunders Company 60:1081-1108, 2002.

11. Ashour AA, Verschraegen CF, Kudelka AP, Kavanagh JJ: Paraneoplastic syndromes of gynecological neoplasms. *J Clin Oncol* 15(3):1272-1282, 1997.

becya