

Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Akciğer Kanseri Birlikteliği Olan Olgu

A Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Lung Cancer

Hesna BEKTAŞ,^a
Bilge RENKLİYILDIZ,^b
Serdar AKPINAR^c

^aNöroloji Kliniği,
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara
^bNöroloji Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Konya

^cGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Atatürk Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Hesna BEKTAŞ
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
hesnabek-1@hotmail.com

ÖZET Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS)'lar tümör invazyonu ve metastazla ilişkisiz ve immünite aracılı olmayan kanserin nadir görülen uzak etkileridir. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), diğer hastalık proseslerinin yokluğunda üst ve alt motor nöronların primer progresif dejenerasyonu olarak tanımlanır. Bazı çalışmalar, kanser ve motor nöron hastalığı (MNH) birlikteliğini bildirmiştir. Ek olarak, kanser tedavisi sonrası nörolojik semptomlarda düzelme bazı nadir MNH olgularının paraneoplastik bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar, ALS'li hastalarda artmış kanser insidansını göstermemiştir. MNH'nin PNS'nin bir görünümünü yansıtıp yansıtmadığı hâlen tartışmalıdır. Biz, burada 68 yaşında akciğer kanseri ve ALS birlikteliği olan bir olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Akciğer tümörleri; amiyotrofik lateral skleroz; paraneoplastik sendromlar, sinir sistemi

ABSTRACT Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are rare remote effects of cancer, unrelated to tumor invasion or metastasis and immunologically mediated. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is defined as a progressive primary degeneration of upper and lower motor neurons in the absence of other disease processes. Some studies report concurrence of cancer and motor neuron disease (MND). In addition improvement of neurological symptoms after treatment of cancer has been suggesting that some rare cases of MND may be considered as paraneoplastic disorders. However epidemiological studies did not reveal an increased incidence of cancer in patients with ALS. The idea whether MND represents a manifestation of PNS is still controversial. We present a 68-year-old man with ALS and lung cancer.

Key Words: Lung neoplasms; amyotrophic lateral sclerosis; paraneoplastic syndromes, nervous system

Türkiye Klinikleri J Neur 2014;9(2):77-80

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), patogenezi net bilinmeyen, genetik, viral, otoimmün ve nörotoksisite gibi nedenlere bağlı gelişebilen, üst ve alt motor nöronları tutan primer dejeneratif hastalıktır.^{1,2} Bazı çalışmalarda kanser ve ALS'nin birlikteliği bildirilmiş, kanser saptandıktan sonra kanserin tedavisi ile nörolojik bulguların düzeldiği rapor edilmiştir.³⁻⁵ Bu nadir bildirilen olgular ALS'nin paraneoplastik bir hastalık olduğunu düşündürse de epidemiyolojik çalışmalar, ALS'li hastalarda kanser insidansının arttığını göstermemiştir.^{6,7} Burada, ALS tanısı almış, paraneoplastik tetkiklerinin araştırılması sırasında akciğer kanseri tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşında erkek hasta, bir ay önce başlayan sağ kolda kuvvetsizlik ve sağ el kaslarında incelme şikâyeti ile polikliniğe başvurdu. Öz geçmişinde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dışında hastalık yoktu. Muayenesinde sağ üst ekstremitte proksimal 3/5 distal 2/5 ve sağ alt ekstremitte proksimal ve distal 4/5 kas gücündeydi. Bilateral Babinski pozitif. Karın cildi refleksi her üç kadranda alınmıyordu. Refleksleri global olarak canlıydı. Duyu muayenesi ve solda serebellar testler normaldi. Sağ üst ve alt ekstremitelerde pareziye bağlı serebellar testler değerlendirilmedi. Tonus bütün ekstremitelerde normaldi. Bilateral birinci dorsal interosseal ve pektoral kaslarda, sağ deltoid, sağ abductor pollicis brevis kaslarında atrofi mevcuttu. Hastanın dilinde fibrilasyon vücudunda yaygın fasikülasyon mevcuttu. Birinci ve ikinci motor nöron bulguları olan hastadan elektromiyografi (EMG) istendi. EMG'sinde sinir iletim çalışmaları normaldi. İğne EMG'de incelenen sağ tibialis anterior, biceps, abduktor pollicis brevis, sol birinci dorsal interosseöz, deltoid, vastus lateralis, T8-9 paraspinal kaslar, orbicularis oris ve genioglossus kaslarında fibrilasyon ve pozitif keskin dalga potansiyellerinin eşlik ettiği, polifazik, süresi uzun, dev motor ünite potansiyelleri izlendi. Elektrofizyolojik bulgular yaygın motor nöron tutulumu olarak yorumlandı. EMG sonucu ALS ile uyumlu gelen hastanın hemogram ve biyokimya değerleri normaldi. Sedimentasyon 83 (0-20), CRP 2,60 (0-0,8) ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) 5,09 (0-3) gelmesi üzerine abdominal ve toraks tomografileri istendi. Abdominal tomografide renal kistler ve abdominal aortada infrarenal düzeyde yaklaşık 8 cm'lik segmentte 48 mm çapa ulaşan ve içinde 9 mm periferik trombüs materyali olan fuziform anevrizmatik dilatasyon saptandı. Kalp damar cerrahi anevrizma açısından takip önerdi. Toraks tomografisinde sol hemitoraksta plevral efüzyon, sol akciğer üst lobda atelektazik dansiteler, nodüler kalınlaşmalar ve 4x6 cm boyutunda sol ventriküle bası imajı oluşturan kitle lezyonu saptandı (Resim 1). Plevral sitolojisi üç kez eksuda özelliğinde iltihabi tablo olarak geldi. Hastaya lokal anestezi al-



RESİM 1: Toraks tomografi: Sol hemitoraksta plevral efüzyon, sol akciğer üst lobda atelektazik dansiteler ve sol ventriküle bası imajı oluşturan kitle lezyonu.

tında fiberoptik bronkoskopi yapıldı. Solda alt lob açık, lingula girişi tamamen tıkalı, üst lob apikoposterior oblitere, anterior segment daralmıştı. Akciğerde linguladan biyopsi alındı. Patoloji sonucu skuamöz hücreli kanser olarak gelen hasta T4N2M0 Evre 3B olarak evrelendi. Kemoterapiyi kabul etmediği için destek tedavi, riluzole tab 50 mg sabah akşam 1'er tablet ve antiagregan tedaviyle taburcu edildi. Taburcu olduktan sonra tekrar kontrole gelmeyen hastanın yakınından üç ay sonra hastanın durumunun kötüleştiği ve kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS) kanserli, hastalarda ortaya çıkan, altta yatan eşlikçi tümörün doğrudan ve lokal etkileri ile oluşmayan, metastaz, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan ve önemli bir kısmının otoimmün mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen bir nörolojik tabludur.⁸ PNS'ler nadir olarak ortaya çıkmakla birlikte, kanserin klinik olarak tanınmasından önce ve kanser henüz çok küçük ve tedavi edilebilir durumdayken gelişmeleri sebebiyle

önemlidirler. Tüm kanser olgularında PNS görülme sıklığı farklı çalışmalarda 1/1000 ile 1/10 000 arasında değişmektedir. Klinik tablo genellikle haftalar veya aylar içinde hızla ilerler. Ancak yavaş ilerleyici, relapslarla giden benign seyir PNS tanısını dışlamaz.^{9,10}

Bazı nörolojik sendromların özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), timoma, monoklonal gamopati ve hematolojik malignitelerle beraber daha sık görüldüğü bilinmektedir. Klinik özellikleri nedeniyle paraneoplastik etiyojolojiyi düşündüren bu grup “klasik PNS” olarak bilinmektedir. Bazı sendromlar ise genellikle kanseri olmayan olgularda ortaya çıkar. Bunlara da “klasik olmayan” sendromlar denir. PNS, santral ve periferik sinir sistemi bulguları ile ortaya çıkabilir.^{8,9}

Akılda tutulması gereken en önemli nokta, bu hastalıkların hiçbirinin spesifik olarak paraneoplastik olmadığı ve her birinin kanseri olmayan hastalarda da olabileceğidir. Paraneoplastik olgularda tümör genellikle dört-altı ay arasında teşhis edilir. Genel kabul PNS teşhisinden sonraki ikinci yılda kanser gelişme riskinin önemli ölçüde azaldığı ve dördüncü yılda çok düşük olduğu yönündedir.⁸

Paraneoplastik olduğu kuvvetle düşünülen ancak kanseri henüz tespit edilmemiş olgularda tümörün araştırılması zorunludur. Ancak başlangıçta histolojik olarak tümör çok küçük ve lokalize olduğundan tümör tespiti zor olabilmektedir.⁸

PNS patogeneğinde son iki dekada elde edilen verilere göre en geçerli görüş, altta yatan tümör ve sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler sonucu gelişen otoimmün yanıtın sorumlu olduğu yönündedir. Santral ve periferik sinir sistemi nöronlarında gerek hücre içinde gerekse membranda bulunan antijenlere karşı otoantikörler gelişmektedir (onkonöral antikör). Paraneoplastik antikörler hastaların %50'sinde mevcut değildir ve bu durum PNS tanısını ekarte etmez.^{8,9,11}

PNS'lerin tanısı için yakın zamanda uluslararası nörologlar paneli tarafından tanı kriterleri önerilmiştir. Buna göre PNS; nörolojik sendromun tanınması, ilişkili kanserin gösterilmesi ve serum/beyin omurilik sıvısı antikörlerinin saptanmasına göre “kesin” ve “olası” olarak ikiye ayrılmıştır.⁸

Kesin PNS tanı kriterleri; klasik sendrom ve nörolojik sendromun tanımlanmasından sonraki beş yıl içinde tanı almış kanser, tümörün tedavi edilmesinin ardından belirgin şekilde düzelen nonklasik nörolojik sendrom ve kanser olmaksızın nörolojik sendrom ve iyi karakterize edilmiş antikörlerin (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amfifizin) varlığıdır.

Olası PNS kriterleri; klasik nörolojik sendrom ve antikör veya kanser bulunmamasına rağmen yüksek kanser riski varlığı, kısmen karakterize edilmiş antinöral antikörlerin saptanması veya klasik olmayan sendrom ve kanser tanısından sonraki iki yıl içinde antinöral antikör bulunmamasıdır.

Bazı çalışmalarda kanser ve ALS'nin birlikteliği bildirilmiş, kanser saptandıktan sonra kanserin tedavisi ile nörolojik bulguların düzeldiği rapor edilmiştir.^{2-4,12} Turk ve ark.nın yayımladığı olguda ALS kliniği ile başvuran bir hastada malignite taraması ile sağ renal hücreli Ca saptanmış ve nefrektomi sonrası nörolojik bulgularda remisyon izlenmiştir. Bu hastada remisyondan sonra yeniden ALS kliniği benzeri tablo gelişmiş ve solda renal hücreli Ca tespiti ile sol nefrektomi ve klinik bulgularda gerileme bildirilmiştir. Aynı hastada farklı zamanda gelişen motor nöron hastalığı (MNH) bulgularının her ikisinde de kanser saptanması ve kanser tedavisi sonrası nörolojik bulgularda remisyon izlenmesi PNS tanı kriterlerine uygunluk açısından önem taşımaktadır. Bu nadir bildirilen olgular ALS'nin paraneoplastik bir hastalık olduğunu düşündürse de epidemiyolojik çalışmalar, ALS'li hastalarda kanser insidansının arttığını göstermiştir.^{5,6} Stich ve ark.nın 1995-2005 yılları arasında kapsayan 145 izole MNH içeren kohortta retrospektif olarak yürüttükleri çalışmada, altı iyi karakterize antinöral antikör (Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2 ve amfifizin) açısından tarama yapılmış ve hastaların hiçbirinde yüksek derecede pozitif antikör sonucuna rastlanmamıştır.¹³ Paraneoplastik bir sendrom olarak izole MNH ve kanser arasında pozitif bir ilişkinin var olup olmadığı hâlen tartışmalıdır. MNH'nin paraneoplastik olabileceği yönünde literatür bilgisi hâlen olgu tanımlamalarına dayalıdır. KHAK, meme kanseri, over kanseri, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı ve kronik lenfositik lösemi ile ilişkisi bildirilmiştir.¹²

Biz de, 68 yaşındaki ALS tanısı almış erkek hastada paraneoplastik tetkiklerin araştırılması sırasında akciğer kanseri saptadık. Bizim hastamız MNH ve akciğer kanseri birlikteliğine sahipti. Hastanın başvuruındaki muayenesinde nörolojik olarak birinci ve ikinci motor nöron bulguları mevcuttu. Bu hasta elektrofizyolojik inceleme sonrası yaygın ve aktif ön boynuz motor nöron hastalığı tanısı aldı. Nörolojik bulguların bir ay gibi bir sürede hızla ilerlemesi ve literatürde nadir de olsa kanserle ilişkili ALS olgularının varlığı düşünülerek malig-nite açısından taraması yapıldı ve skuamöz hücreli

akciğer Ca tespit edildi. Bu bulgularla “olası PNS” kapsamında değerlendirilebileceğini düşündüğümüz bu olguda bundan sonraki aşamada kesin PNS tanısı için antikor taraması yapılması gerekiyordu. Bu hastada onkonöral antikorların çalışılmamış olması bir eksiklik olup, hasta kemoterapiyi kabul etmediği için nörolojik bulguların düzelip düzelmediği de gözlenememiştir.

Her ne kadar ALS'nin paraneoplazik orjini net değilse de ALS tanısı alan ileri yaştaki hastalarda paraneoplazik tetkiklerin yapılmasının önemli olduğunu vurgulamak amacıyla bu olgu sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(5):293-9.
2. Drachman DB, Kuncel RW. Amyotrophic lateral sclerosis: an unconventional autoimmune disease? *Ann Neurol* 1989;26(2): 269-74.
3. Brain L, Croft PB, Wilkinson M. Motor neurone disease as a manifestation of neoplasm (with a note on the course of classical motor neurone disease). *Brain* 1965;88(3):479-500.
4. Mitchell DM, Olczak SA. Remission of a syndrome indistinguishable from motor neurone disease after resection of bronchial carcinoma. *Br Med J* 1979;2(6183):176-7.
5. Evans BK, Fagan C, Arnold T, Dropcho EJ, Oh SJ. Paraneoplastic motor neuron disease and renal cell carcinoma: improvement after nephrectomy. *Neurology* 1990;40(6): 960-2.
6. Chiò A, Brignolio F, Meineri P, Rosso MG, Tribolo A, Schiffer D. Motor neuron disease and malignancies: results of a population-based study. *J Neurol* 1988;235(6):374-5.
7. Zisfein J, Carosco JT. No association of amyotrophic lateral sclerosis with cancer. *Mt Sinai J Med* 1988;55(2):159-61.
8. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22. doi:10.1186/1750-1172-2-22
9. Tüzün E. [Paraneoplastic syndromes presenting with neurological involvement]. *Klinik Gelişim* 2010 ;23(1): 71-7.
10. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):732-7.
11. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349(16):1543-54.
12. Turk HM, Ozet A, Kuzhan O, Komurcu F, Arpacı F, Ozturk B, et al. Paraneoplastic motor neuron disease resembling amyotrophic lateral sclerosis in a patient with renal cell carcinoma. *Med Princ Pract* 2009;18(1):73-5.
13. Stich O, Kleer B, Rauer S. Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):883-5.