

# Hodgkin Lenfomaya Öncülük Eden Paraneoplastik Periferik Nöropati Olgusu

## Paraneoplastic Peripheral Neuropathy Preceding the Diagnosis of Hodgkin's Lymphoma: Differential Diagnosis

Dr. Halil KAVGACI,<sup>a</sup>  
Dr. Mehmet SÖNMEZ,<sup>b</sup>  
Dr. Ümit ÇOBANOĞLU,<sup>c</sup>  
Dr. Zekeriya ALIOĞLU,<sup>d</sup>  
Dr. Bülent YILDIZ,<sup>a</sup>  
Dr. Feyyaz ÖZDEMİR,<sup>a</sup>  
Dr. Fazıl AYDIN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Medikal Onkoloji AD,  
<sup>b</sup>Hematoloji AD,  
<sup>c</sup>Patoloji AD,  
<sup>d</sup>Nöroloji AD,  
Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 16.12.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 09.04.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Medikal Onkoloji AD, Trabzon,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drbulentiyildiz@hotmail.com

**ÖZET** Periferik nöropati (PN) semptomları ile başvuran 30 yaşında erkek hastanın yapılan tetkiklerinde PN'ye sebep olabilecek herhangi bir patoloji saptanamadı. Hastaya nedeni belirsiz PN tanısı ile gabapentin tedavisi planlandı. İki ay süreyle gabapentin tedavisi alan hastada tedavi yanıtı olmaması üzerine, intravenöz immünoglobulin (İVİG) tedavisine geçildi. On altı aylık İVİG tedavisi sürecinde tam düzelme olmayan hastanın, takiplerinde splenomegali ve lenfadenopati geliştiği saptandı. Biyopsi sonucu Hodgkin lenfoma (HL) tanısı alan hastada kemoterapi ile remisyon sağlandı. Ancak bir yıl sonra nüks izlenen hastaya yüksek doz tedaviyi takiben olog kök hücre nakli uygulandı. Mevcut tedavi ile remisyon sağlanan hastada, aynı zamanda PN bulgularında da düzelme saptandı. Bu olgu bize nedeni belli olmayan PN'li hastalarda ayırıcı tanıda HL olasılığının da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hodgkin lenfoma; paraneoplastik polinöropati

**ABSTRACT** A 30-year-old male patient presented with symptoms of peripheral neuropathy (PN). A work-up at that time failed to reveal an underlying disease. The patient received gabapentin for two months with no improvement and intravenous immunoglobulin (IVIG) was initiated subsequently. After sixteen months of IVIG therapy, lymphadenopathy and splenomegaly were detected. Diagnosis was Hodgkin's lymphoma (HL). Complete remission was observed with systemic polychemotherapy; however, HL relapsed one year later. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation was performed and complete remission of HL was achieved during which PN also improved. Patients with unexplained PN should be evaluated for the presence of HL.

**Key Words:** Hodgkin's lymphoma; paraneoplastic polyneuropathy

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1342-5**

**L**enfoid hücrelerin malign bir hastalığı olan HL seyri esnasında PN nadir rastlanan bir bulgu olup, genellikle hastalığın tedavisinde kullanılan vinka alkaloidlerine bağlı olarak hastalığın tedavi sürecinde izlenmektedir.<sup>1</sup> Daha nadir olarak otoimmün paraneoplastik PN gelişebilmektedir.<sup>1</sup> Hastalığında seyri esnasında gelişen PN tanısı kolaylıkla konulabilirken, HL'nin PN'yi takiben belirginleşmesi oldukça nadir bir durum olup, tanısal zorlukları beraberinde getirmektedir. Nitekim literatürü incelediğimizde HL'nin klinik belirtileri ortaya çıkmadan tanı almış PN olgusu olmadığını görmekteyiz. Burada HL tanısı öncesinde PN bulguları saptanan bir hastanın klinik bulguları, tanı ve tedavi yaklaşımları literatür eşliğinde tartışıldı.

## OLGU SUNUMU

Otuz yaşında erkek hasta, 2002 Eylül ayında, bir ay önce başlayan her iki alt ve üst ekstremitelerini içeren parestezi ve ileri derecede güçsüzlük şikâyetleri ile hastanemiz nöroloji kliniğine başvurdu. Hastanın anamnezinden kendi başına yürüyemediği ve günlük işlerini yapmakta güçlük çektiği öğrenildi. Nörolojik muayenesinde bilateral alt ve üst ekstremitelerde distalde vibrasyon duyusu ve motor fonksiyonlarda azalma saptandı. Aynı zamanda tüm ekstremitelerin derin tendon reflekslerinde azalma mevcuttu. Otonom fonksiyonları ve mental durumu normaldi. Serebrospinal sıvı analizini de içeren tüm laboratuvar testleri normal sınırlar içindeydi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme patoloji tespit edilemedi. Motor ve sensoriyal PN varlığı elektromiyografi (EMG) ile gösterildi (Tablo 1). Sekonder PN yapan sebepleri araştırmaya yönelik toraks ve batin bilgisayarlı tomografi (BT)'lerini de içeren radyolojik görüntüleme tetkikleri normaldi. Hastaya nedeni belli olmayan PN tanısı ile günde 3 kez 800 mg gabapentin tedavisi başlandı. İki aylık takiplerinde hastanın semptomlarının daha da ağırlaştığı gözlemlendi ve hastanın EMG bulgularında ilerleme görülmesi üzerine tedavi değiştirilerek, ayda 1 gün olmak üzere 0.4 g/kg dozunda İVİG tedavisine geçildi. Hastanın klinik bulguları tam düzelmemesine rağmen, hastalığın muhtemel ilerlemesinin engellendiği düşünülerek mevcut tedavi 16 ay süreyle uygulandı. Takipleri esnasında 2004 Nisan ayında, daha önce olmayan splenomegalinin varlığı saptandı. Eş zamanlı yapılan batin BT'de paraortik, peri-

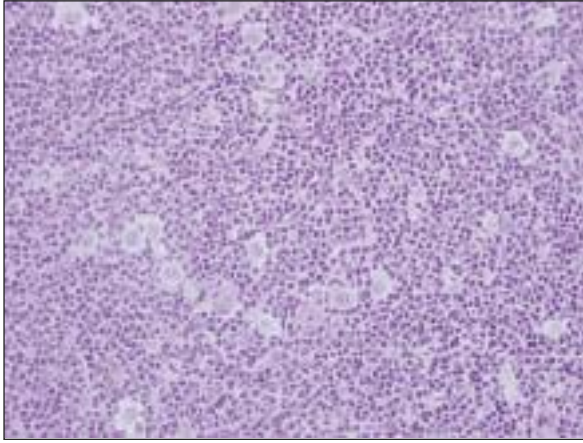
portal multipl lenfadenopati, splenomegali ve dalakta multipl nodüler lezyonlar tespit edildi. Tanısal yaklaşım açısından kolay ulaşılabilir patolojik bir lezyonu olmadığı için tanı amaçlı laparotomi yapıldı. Laparotomi esnasında patolojik lenf nodu biyopsisi ve splenektomi uygulandı. Dalak ve lenf nodlarının patolojik değerlendirmesi mikst selüler tip HL ile uyumluydu (Resim 1). Kemik iliği biyopsisinde HL infiltrasyonu tespit edilmedi. Hasta mevcut bulguları ile Evre IIS HL olarak değerlendirildi ve asıl şikâyetini oluşturan PN'de dikkate alınarak, vinka alkaloidlerinin nörotoksik etkisinden kaçınmak için adriamisin, bleomisin ve dakarbazin içeren kemoterapi protokolü başlandı. Hastanın tedavisinin üçüncü ayında yapılan değerlendirilmesinde remisyonda olduğu saptandığından tedavi altı küre, takiben de hasta yüksek riskli kabul edilerek sekiz küre tamamlandı. Kemoterapi ile HL'de tam kür sağlanırken motor nöropatinin de düzeldiği gözlemlendi. Ancak sensoriyal nöropatide tam düzelme izlenmedi. Hasta destek almadan yürümeye başlamasına rağmen yapılan EMG hâlâ anormal olarak saptanmıştı (Tablo 1).

HL açısından tam remisyona kabul edilip takibe alınan hastada, bir yıl sonra servikal lenfadenopati tespit edildi. Yapılan pozitron emisyon tomografik görüntüleme tetkikinde servikal ve paraaortik lenf nodlarında artmış aktivite izlendi (Resim 2). Servikal lenf nodu biyopsisi yapıldı ve patolojik tanı HL idi. İkinci basamak tedavi olarak hastaya otolog kök hücre desteği eşliğinde BCNU, sitarabin, etoposid, melfalanı içeren yüksek doz ke-

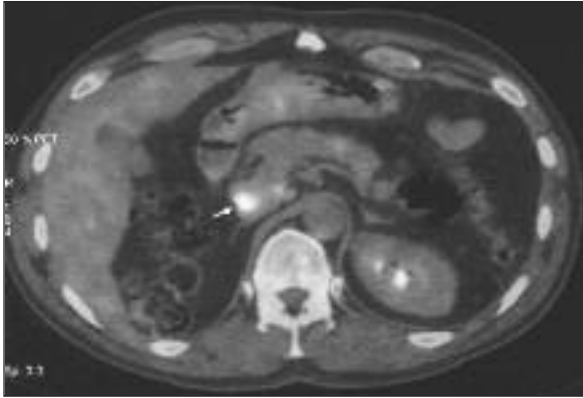
**TABLO 1:** Sağ kol ve ayağa EMG çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalar gabapentin tedavisi öncesi (Eylül 2002), intravenöz gamaglobulin tedavisi alırken (Haziran 2003) ve sistemik kemoterapi tamamlandıktan sonra (Ocak 2005) yapılmıştır.

Sinir	Gecikme süresi (ms)				CMAP (mV), SNAP (V)				NCV (m/s)			
	Normal aralık	Eylül 2002	Haziran 2003	Ocak 2005	Normal aralık	Eylül 2002	Haziran 2003	Ocak 2005	Normal aralık	Eylül 2002	Haziran 2003	Ocak 2005
Median motor	≤4.4	3.3	4.2	3.6	≥4.0	12	13	8	≥49	47	46	48
Median sensoriyal	≤3.5	3.8	RE	RE	≥5.0	5	RE	RE	≥50	RE	RE	RE
Peroneal motor	≤6.7	4.2	2.7	3.6	≥5.0	4	2.7	2	≥44	38	35	40
Tibial motor	≤5.8	4.6	9.1	5	≥4.0	6	5.3	6	≥41	32	35	36
Sural sensoriyal	≤4.4	RE	2.7	RE	≥6.0	RE	RE	RE	≥40	RE	RE	RE

CMAP, birleşik motor aksiyon potansiyeli (compound muscle action potential); SNAP, sensoriyal aksiyon potansiyeli (sensory nerve action potential); NCV, sinir ileti hızı (nerve conduction velocity); RE, rapor edilmedi. Normal aralık kendi laboratuvarlarımızdan alınmıştır.



**RESİM 1:** Lenf nodu biyopsisinde reaktif hücresel zeminde neoplastik Hodgkin/Reed-Strenberg hücreleri (HE, x400).



**RESİM 2:** Aksiyal pozitron emisyon tomografide paraaortik lenf nodlarında artmış tutulum.

moterapi rejimi uygulandı. Hastada tam yanıt sağlandı, öncesinde olduğu gibi motor nöropatiye ait bulgular izlenmezken, sensoriyal nöropati bulguları kısmen de olsa devam ediyordu.

Tedavi sonrası iki yıllık izlemde, hasta HL açısından remisyonda olup, üst ve alt ekstremitelerin distalinde sensoriyal PN devam etmekle birlikte, günlük aktivitelerini yardımsız yapabilmekte ve herhangi bir sınırlama olmaksızın işinde çalışabilmektedir.

## TARTIŞMA

Birçok malign hastalıkta olduğu gibi HL hastalarında da özellikle kullanılan kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak PN izlenebilmektedir.<sup>1</sup> Bilindiği gibi

HL tedavisinde birden çok kemoterapi ilacı bir arada kullanılmaktadır.<sup>2</sup> HL'de bir vinka alkaloidi olan vinkristine bağlı PN gelişebildiği iyi bilinmektedir. Ancak bu durumda PN genellikle tedavi sürecinde ya da sonrasında görülmektedir.<sup>1</sup> PN'nin saptanması ile HL tanısı arasında geçen 18 aylık süreç dikkate alındığında, bizim hastamızda PN lenfoma tedavisiyle ilişkilendirilmedi ve izlenen PN için muhtemel başka nedenler düşünüldü.

Nadir olmakla birlikte HL hastalarında otoimmün PN izlenebilmektedir. Bu fenomenin sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte aynı hastalıkta görülebilen otoimmün nötropeniye benzer şekilde, malign lenfoid hücrelerden kaynaklanabilen antikor varlığı veya otoreaktif lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluğun sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Bu tür hastalarda HL tedavisi ile PN'ye ait bulgularda düzelmeye izlenmektedir.<sup>3</sup> Ancak bizim olgumuzda da olduğu gibi nedeni belli olmayan PN'nin tedavi seçeneklerinden birisi olan İVİG muhtemel antikor üretimini baskılayarak PN semptomlarını azaltabilir veya progresyonu önleyebilir.<sup>4</sup> Dolayısıyla HL gibi nispeten yavaş seyirli ve komşuluk yoluyla yayılan malign hastalıkların klinik bulgularını saklayabilir.

Ayrıca HL seyriinde sebebi bilinmeyen paraneoplastik PN gelişimi izlenebilir. Ancak bu durumda hastalar gabapentin veya immünoglobulin gibi tedavi yaklaşımlarından fayda görebilmektedir. Lahrmann ve ark HL tedavisinden üç yıl sonra paraneoplastik PN tanısı alan bir hastanın karbamazepin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğini belirtmişlerdir.<sup>1</sup> Hastamızda uzun süreli gabapentin ve İVİG tedavisi ile yanıt izlenmezken, HL tedavisi ile klinik bulguların düzelmesi bize mevcut PN'nin HL ile ilişkili olabileceğini göstermekteydi. Literatür incelendiğinde HL tanısından önce paraneoplastik PN tespit edilmiş bir olgunun olmadığını görmekteyiz. Genellikle bildirilen olgular HL seyri esnasında veya eş zamanlı olarak tanımlanmıştır.<sup>1,3</sup> Bizim olgumuzda PN tanısı ile HL tanısı arasında 18 ay gibi oldukça uzun bir süreç söz konusuydu. Bu durum bize HL öncesinde saptanabilen paraneoplastik serebellar dejenerasyon gibi, PN'nin de henüz HL kliniği gelişmeden ön bulgu olarak izlenebileceğini

göstermekteydi.<sup>5</sup> Ancak, HL öncesinde izlenebilen PN'nin patogenezinin aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak, HL tanısı öncesi PN bulgularıyla

seyreden ilk olgu olan bu hasta dolayısıyla, PN sebeplerinden birinin de HL olduğu ve PN'nin HL'yi de içeren birçok hastalığın öncül bulgusu olabileceğine dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Lahrmann H, Albrecht G, Drlicek M, Oberndorfer S, Urbanits S, Wanschitz J, et al. Acquired neuromyotonia and peripheral neuropathy in a patient with Hodgkin's disease. *Muscle Nerve* 2001;24(6):834-8.
2. Bolaman Z. [Clinical approach to Hodgkin's disease]. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(19):8-15.
3. Plante-Bordeneuve V, Baudrimont M, Gorin NC, Gherardi RK. Subacute sensory neuropathy associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Sci* 1994;121(2):155-8.
4. Schoengen A, Fembacher PM, Schulz PC. Immunoglobulin therapy for autoimmune neuropenia in Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 1995;94(1):36-8.
5. Ypma PF, Wijermans PW, Koppen H, Sillevis Smitt PA. Paraneoplastic cerebellar degeneration preceding the diagnosis of Hodgkin's lymphoma. *Neth J Med* 2006; 64(7):243-7.