

Karsinoma ile İlişkili Miyopati

MYOPATHY ASSOCIATED WITH CARCINOMA: A CASE REPORT

Dr. Filiz KOÇ,^a Dr. Suzan ZORLUDEMİR,^b Dr. Abdurrahman SÖNMEZLER,^a Dr. Ali ÖZEREN^a

^aNöroloji AD, ^bPatoloji AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, ADANA

Özet

İnfiltratif duktal karsinom gibi malign kanser tipleri iskelet kası anormallikleri ile birliktelik gösterebilir. Periferik sinir ve kas tutulumu bir arada olabilir. Bu durum nöromiyopati olarak adlandırılır. Malign tümörlerin eşlik ettiği miyopatiler nadir olup kaşektik miyopati, kronik karsinomatöz miyopati, subakut nekrotizan karsinomatöz miyopati ve karsinomun eşlik ettiği dermatomyozit olarak sınıflandırılabilir.

Kırk sekiz yaşındaki bayan hasta halsizlik ve bacaklarda güçsüzlük yakınması ile kabul edildi. İntraduktal meme kanseri nedeniyle 4 yıl önce opere edilmişti ve halen gemsitabin, vinorelbin gibi kemoterapötik ilaçlar almaktaydı. Nörolojik muayenede alt ekstremitte proksimal kas gruplarında 3/5 düzeyinde güçsüzlük saptandı. Derin tendon refleksleri üst ekstremitede normoaktif alt ekstremitelerde yitildi. Diğer nörolojik sistem muayenesi normaldi. Elektronöromiyografik incelemede miyopatik değişiklikler görüldü. Kas biyopsisinde tip 2 liflerde atrofi ve endomiyal ve perimiyal konnektif dokuda alkalin fosfataz boyası ile fokal boyanma saptandı. Bu bulgular kronik karsinomatöz miyopati lehine değerlendirildi. Bu makalede miyopatinin klinik ve histopatolojik bulguları tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Karsinoma, miyopati

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:334-337

Abstract

Malignant neoplasia such as infiltrative ductal carcinoma may be associated with skeletal muscle abnormalities. Peripheral nerve and muscle involvement may coexist. This situation has led to the term neuromyopathy. Myopathies associated with malign neoplasm are rare and they may be classified as cachectic myopathy, chronic carcinomatous myopathy, subacute necrotizing carcinomatous myopathy and dermatomyositis associated with carcinoma.

A 48-years-old female presented with fatigue and weakness of her limbs. She had undergone operation for invasive intraductal breast carcinoma 4 years ago and she has been still taking chemotherapeutic agents such as gemcitabine and vinorelbine. In her neurological examination, muscle power was 3/5 in proximal muscle groups of lower extremities. Deep tendon reflexes were normoactive in upper extremities and absent in lower extremities. The remaining neurological examination was unremarkable. Electromyography was consistent with myopathy in proximal muscle groups of all limbs. A biopsy from the biceps muscle was performed. Type two fiber atrophy was observed and endomysial and perimysial connective tissue stained focally with alkaline phosphatase. These findings were evaluated as chronic carcinomatous myopathy. The clinical and pathologic findings are discussed.

Key Words: Carcinoma, muscular diseases

Kanserler değişik muskuloskeletal hastalıklarla birlikte olabilir. İlk kez 1954'te Henson ve ark. kanserli olgularda sinir sisteminin herhangi bir seviyesinde disfonksiyon görülebileceğini rapor etmişlerdir.¹ Shy ve Silverstein ise kanserli olgularda hem proksimal kas güçsüzlüğü hem de nöropatinin klinik tabloya eşlik edebileceğini bildirmiştir.²

Karsinomatöz miyopatide tanı klinik bulgular, kas ve sinir biyopsisi ile konur. Fakat klinik bulguların değişkenlik göstermesi, biyopsi bulgularının non-spesifik olması ve patofizyolojik bilgilerin kısıtlı olması nedeniyle bu sendromlar her zaman tanınamayabilir.³ Ayrıca kas ve periferik sinirler birlikte etkilenebildiği için bu hastalıkları sınıflandırmak güçtür. Bu durum nöromiyopati teriminin doğmasına yol açmıştır.⁴

Bu makalede kronik karsinomatöz miyopatili bir olgu klinik ve histopatolojik bulgularıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında, bayan hasta 1 yıl önce başlayan ve giderek artan halsizlik, çabuk yorulma,

Geliş Tarihi/Received: 27.10.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 08.09.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Filiz KOÇ
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, ADANA
zaferkoc@superonline.com

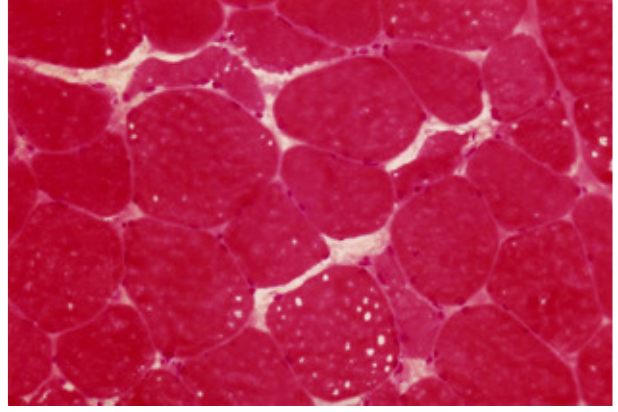
Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

bacaklarda güçsüzlük yakınması ile polikliniğe başvurmuştur. Dört yıl önce meme kanseri (infiltratif duktal karsinoma) tanısı alarak mastektomi olduğu, akabinde kemoterapi ve radyoterapi tedavisi aldığı bildirilmiştir. İlk tanıdan 1 yıl sonra akciğer, 2 yıl sonra ise kemik metastazlarının ortaya çıktığı belirlenmiş olup halen gemsitabin (1850 mg) ve vinorelbin (46 mg)'den oluşan kemoterapötik sağaltımın yanı sıra bifosfanat (4 mg) almaktaydı.

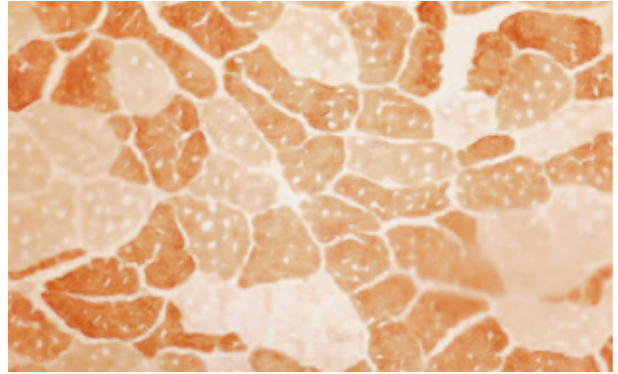
Kilo kaybı olmayan olgunun fizik muayenesinde TA: 120/80 mmHg, nabız 70/dk. idi. Akciğer sesleri oskültasyonla kabalaşmıştı. Diğer sistemik muayene bulguları doğaldı. Yanaklarda kırmızı-mor renkli difüz eritem mevcut olup bu lezyonların halen kullanmakta olduğu kemoterapötik sağaltım sonrası ortaya çıktığı bildirildi.

Nörolojik muayenede sağ fundus lens kesafeti nedeniyle aydınlatılamadı (katarakt), solda fundoskopik muayene doğaldı. Motor güç muayenesi üst ekstremitelerde normal, alt ekstremitelerde proksimal kas gruplarında 3/5 düzeyinde idi. Derin tendon refleksi (DTR)'ler üst ekstremitelerde normoaktif, alt ekstremitelerde yitik olarak değerlendirildi. Vibrasyon duyusu altta azalmış, pozisyon duyusu normal, taban cildi refleksi bilateral ilgisizdi. Serebellar sistem muayenesi normal bulundu.

Laboratuvar; SGOT: 51 U/L (normal: 0-40 U/L), SGPT: 62 U/L (0-40 U/L), Kreatin fosfokinaz (CPK): 240 U/L (0-170 U/L), sedimentasyon 30/h. Kontrastlı toraks ve abdominal BT incelemesinde akciğer ve karaciğerde, kemik sintigrafisinde ise kemikte metastazlar saptandı. Serebral BT normal olarak değerlendirildi. Elektronöromiyografik (ENMG) incelemede; proksimal kaslarda daha belirgin miyojenik ünit değişiklikleri saptandı. Olgudan bilgilendirilmiş olur alındıktan sonra kas biyopsisi yapılmış, perimisyum ve endomisyumda az miktarda lenfositik infiltrasyon izlendi, asit fosfataz boyasında periendomisyumda damarlar çevresinde fokal pozitif reaksiyon saptandı. Angüler atrofik kas lifleri mevcut olup kas liflerinde dejenerasyon, rejenerasyon, miyofagositoz ya da perifasiküler kas lifi atrofisi gözlenmedi (Resim 1). ATPaz (ph: 9.4) boyası ile atrofik liflerin tip II lif özelliğinde boyandığı belirlendi (Resim 2). Sudan Black, Oil-Red



Resim 1. Normal ve hipertrofik kas lifleri arasında angüler atrofik lifler (Hemotoksilen Eozine x 400).



Resim 2. Atrofik liflerin ATP'az (ph: 9.4) ile koyu renkte Tip 2 lif özelliğinde boyanması (ATP'az x 200).

yağ boyalarında kas liflerinde hafif lipid artımı gözlemlendi. Bulgular kronik karsinomatoz miyopati lehine yorumlandı.

Olgu yaklaşık 6 ay süre ile polikliniğimizde takip edildi. İlk başvurudan 3 ay sonra baş ağrısı, sağ yan güçsüzlüğü yakınması gelişmiş, bu dönemde yapılan nörolojik muayenede bilinç konfü, konuşma dizartrik olup sağda yüzü de içine alan hemihipoestezi ve 2/5 düzeyinde hemiparezi, sağda babinski pozitifliği saptandı. Kontrastlı BBT'de supratentoryel lokalizasyonda, solda arka pariyetal bölgede, yaklaşık 3 cm çaplı, ring şeklinde boyanma özelliği gösteren, etrafında vazojenik ödem alanı bulunan kistik lezyon izlendi. Ayrıca sol

frontoparietal verteks düzeyinde, etrafında vazojenik ödemi bulunan, metastatik kitle saptandı. Takip periyodunda hasta transtentoryel herniasyon nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

Malign neoplazilere, iskelet kası anormallikleri eşlik edebilir. Bu birliktelik ile ilişkili klinik prezentasyon ve kas/sinir biyopsi özelliklerine dayanılarak birkaç sendrom tanımlanmıştır. Klinik bulgular ve biyopsi verileri non-spesifik olduğu ve bu olayların patofizyolojisi tam bilinmediği için her zaman bu sendromları birbirinden ayırt etmek güçtür.⁵⁻⁷ Klasifikasyondaki diğer güçlük ise birçok zaman periferik sinir ve kas tutulumunun bir arada olmasından kaynaklanmaktadır. Bu tablo nöromiyopati teriminin doğmasına neden olmuştur.⁴

Karsinomatöz miyopatide ana klinik sendromlar kaşektik atrofi, kronik karsinomatöz miyopati, subakut nekrotizan karsinomatöz miyopati, karsinomanın eşlik ettiği dermatomyozit olarak sınıflandırılabilir.⁷ Kaşektik atrofide, malign hastalığın yarattığı kilo kaybına bağlı cilt altı yağ dokusu kaybı, buna ek olarak kas hacmi ve kıvamında progresif azalma, özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında güçsüzlük ortaya çıkar.⁷ EMG normal olabilir veya küçük boylu kısa süreli polifazik motor ünit potansiyeller (müp) gösterebilir. CPK genellikle normaldir.⁷ Kronik karsinomatöz miyopati ise akciğer, gastrointestinal sistem veya prostat kansinomalı kaşektik olmayan olgularda, limb-girdle tipi kas güçsüzlüğü ve atrofi şeklinde görülür. Kronik karsinomatöz miyopatinin ortaya çıkması için kanserin yayılmış olması gerekmez. Bu olguların bazılarında hem periferik nöropati hem de miyopati birlikte bulunabilir. Bazı bilim adamları kaşektik atrofi sendromu ve karsinomatöz miyopati arasındaki ayırımın pek de gerçekçi olmadığına inanır.⁵ Subakut karsinomatöz miyopatide subakut progresif öldürücü limb-girdle miyopatisi gelişir.^{8,9} Kas liflerinde yaygın nekroz görülebilir. Rejenerasyon vardır. Lenfosit infiltrasyonu yoktur veya fark edilemeyecek kadar azdır. Endomisyal ve perimisyal konnektif doku alkalen fosfataz ile kısmi olarak boyanır fakat bunun ne anlama geldiği tam açıklanamamıştır.⁷

Histopatolojik incelemede damarsal patolojiler rapor edilmemiştir.⁷ Hastalar birkaç ay gibi kısa bir sürede kaybedilir. Karsinomatöz miyopatide mikroskopide tip 2 liflerde atrofi görülür.⁷ Karsinomanın eşlik ettiği dermatomyozitte ise erişkin tipi dermatomyozit ve karsinoma birlikteliği söz konusudur. Polimiyozit, inklüzyon body miyozit ve juvenil dermatomyozit ile karsinoma arasında erişkin tipi dermatomyozitte olduğu kadar anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Erişkin tipi dermatomyoziti olan olguların yaklaşık %10-20'sinde özellikle bronkojenik, kolon ve over karsinoması olaya eşlik edebilir. Eğer hasta 50 yaşının üzerinde ise bu oran daha da artabilir. Kanser riski yönünden anti Jo-1 antikoru bulunan hastalar ile bulunmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.⁷ Karsinomanın eşlik ettiği erişkin tipi dermatomyozitte histopatolojik bulgular klasik dermatomyozitin histopatolojik bulguları ile uyumludur.

Yukarıda sıralanan sendromların etiyopatogenezini tam olarak açıklanamamıştır. Fakat malnütrisyon, hiperkalsemi, bazı ilaçlar (özellikle kemoterapötik ajanlar) ve bozulmuş immün sistemin bu sendromların ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir.⁷ Deneysel hayvan modellerinde tümör nekrozis faktör α , interlökin 1 ve 6, interferon- γ , lökemi inhibitör faktör ve siliyer nörotrofik faktör gibi maddelerin etiyopatogenezde rol oynayabildiği gösterilmiştir.^{10,11}

Ayrıca etkilenmiş kas liflerindeki protein yıkımının kaslardan aminoasit atılımının artışına neden olduğu bu olayın ise maling dokunun büyümesine katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Deneysel modellerde kaşeksinin azaltılması için prokaşektik sitokinlere karşı otoantikolar kullanılmıştır.¹⁰

İnfiltratif duktal meme karsinomu tanımlı ağrısız kas güçsüzlüğü yakınması ile kliniğe başvuran olguda alt ekstremitte proksimal kas gruplarında güçsüzlük saptanmış olup CPK değeri ılımlı yüksek bulunmuştur. Ayırıcı tanıda özellikle inflamatuvar miyopatiler, ilaçlara bağlı miyopati düşünülmüştür. Biyopside normal ve hipertrofik kas lifleri arasında angüler atrofik liflerin olması, atrofik liflerin tip 2 lif özelliğinde boyanması, asit fosfataz boyasında periendomisyumda damarlar çevresinde fokal pozitif

reaksiyon saptanması, kas liflerinde dejenerasyon, rejenerasyon, miyofagositoz ya da perifasiküler kas lifi atrofinin saptanmaması çok az sayıda mononükleer ve/veya lenfositik hücre infiltrasyonunun olması, perifasiküler atrofinin görülmemesi, CPK değerlerinin inflamatuvar miyopatilerdeki değerlerde olmaması nedeniyle inflamatuvar miyopatiler ekarte edilmiştir. Hastanın son 2 yıllık süreçte kortikosteroid kullanmamış olması steroid miyopati tanısının dışlanmasına neden olmuştur. Halen gemitabin ve vinorelbin kombinasyonundan oluşan kemoterapötik ilaç kullanan olguda kullanılan ilaçların yan etkileri irdelenmiştir. Gemitabin, pirimidin analogu antimetabolik bir kemoterapötik ilaç olup sık görülen yan etkileri lökopeni, trombositopeni, bulantı, kusma, hepatotoksisite ve yorgunluk olarak sıralanabilir. Ender görülen yan etkileri ise diyare, ciltte raş, grip benzeri tablo, el, ayak bileği ve yüzde şişme, saçlarda incelleme ve sedasyondur.¹² Vinka alkaloidi olan vinorelbinin yan etkileri, el ve ayaklarda uyuşma, enjeksiyon bölgesinde lokal irritasyon, granülositopeni, anemi, alopesi, bulantı-kusma, kabızlık, bronkospasm, çene ağrısı, miyalji, eklem ve göğüs ağrısıdır. Buradan da anlaşılacağı gibi hastanın almakta olduğu kemoterapötik ilaçlar ile miyopati arasında ilişki kurulamamış kemoterapötik ilaca bağlı miyopati dışlanmıştır. Hastanın kaşektik olmaması, anamnez, muayene ve laboratuvar bulgularıda göz önüne alındığında olgu kronik karsinomatöz miyopati olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; kanser tanılı olgularda takip sürecinde nöromusküler sisteme ait klinik bulgular

ortaya çıkabilir. Etiyolojide oldukça ender görülen karsinomatöz nöromiyopati tablosunun da göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulayarak okuyucunun konuya dikkatini çekmek amacıyla kronik karsinomatöz miyopati bu olgu sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Henson RA, Russell DS, Wilkinson M. Carcinomatous neuropathy and myopathy a clinical and pathological study. *Brain* 1954;77:82-121.
2. Silverstein IB, Shy GM. Carcinomatous myopathy. *Rev Neuropsiquiatr* 1964;27:246-7.
3. Croft P. Neuromuscular syndromes associated with malignant disease. *Br J Hosp Med* 1977;17:360-2.
4. Doshi R, Fowler T. Proximal myopathy due to discrete carcinomatous metastases in muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:358-60.
5. Engel WK, Askanas V. Advances neurology. In: Thompson RA, Green JR, eds. *Remote Effects of Focal Cancer on the Neuromuscular System*. New York: Raven Press; 1976. p.119-47.
6. Henson RA. Neuromuscular disorders associated with malignant disease. In: Walton JN, ed. *Disorders of Voluntary Muscle*. 4th ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1981. p.712-24.
7. Carpenter S, Karpati G. Pathology of skeletal muscle. *Sporadic Diseases of Skeletal Muscle*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2001. p.525-32.
8. Swash M. Acute fatal carcinomatous neuromyopathy. *Arch Neurol* 1974;30:324-6.
9. Urich H, Wilkinson M. Necrosis of muscle with carcinoma: Myositis or myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:398-407.
10. Matthys P, Billiau A. Cytokines and cachexia. *Nutrition* 1997;13:763-70.
11. Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1763-73.
12. Sanal SM, Gokmen E, Karabulut B, Sezgin C. Gemcitabine and vinorelbine combination in patients with metastatic breast cancer. *Breast J* 2002;8:171-6.