

Paraneoplastik Limbik Ensefalit ile Başvuran Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Small-cell Lung Cancer Presented with Paraneoplastic Limbic Encephalitis

- Simay ÇOKGEZER,^a
 Mahir CENGİZ,^a
 Serap YAVUZER,^a
 Elife KAYMAK AKGÜN,^b
 Muhammet Sait SAĞER,^b
 Işıl BAVUNOĞLU,^a
 Adnan Levent YALDIRAN^a

^aİç Hastalıkları AD,
^bNükleer Tıp AD,
 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
 İstanbul

Received: 07.03.2018
 Received in revised form: 18.04.2018
 Accepted: 20.04.2018
 Available online: 05.09.2018

Correspondence:
 Mahir CENGİZ
 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
 İç Hastalıkları AD, İstanbul,
 TÜRKİYE/TURKEY
 drmahirc@yahoo.com

ÖZET Paraneoplastik limbik ensefalit oldukça nadir görülen nörolojik bir sendromdur. Klinik olarak amnezi, demans ve konfüzyonu içeren kognitif fonksiyonlarda bozukluk, epileptik nöbetler ve psikiyatrik belirtiler ile ortaya çıkabilir. Limbik ensefalit; malign hastalıkların paraneoplastik olarak başlangıç şekli ya da otoimmün kökenli olabilmektedir. En sık eşlik ettiği maligniteler akciğer, meme ve testiküler maligniteler olmakla birlikte diğer solid tümörlerde de görülebilmektedir. Paraneoplastik limbik ensefalit tanısı için klinik bulgular, detaylı nöro-psikiyatrik değerlendirme, santral sinir sisteminin MR görüntülemesi, EEG'si, BOS incelemesi ve santral sinir sistemine spesifik otoantikörlerin bakılması oldukça değerlidir. Santral sinir sistemine spesifik otoantikörlerin ayırıcı tanıda önemli bir yol gösterici olmasına rağmen, otoantikör negatif olgularda klinik bulgular, MR ve EEG bulguları daha öne çıkmaktadır. Bizim vakamız ilk olarak santral sinir sistemine spesifik otoantikör negatif paraneoplastik limbik ensefalit ile prezente olan küçük hücreli akciğer kanseri tanısı koyduğumuz 62 yaşında bir kadın hastadır.

Anahtar Kelimeler: Küçük hücreli karsinom; paraneoplastik limbik ensefalit

ABSTRACT Paraneoplastic limbic encephalitis is a rare neurological syndrome and clinically characterized by memory impairment, cognitive dysfunction, seizures and psychiatric symptoms. Paraneoplastic limbic encephalitis is most frequently found in small-cell lung cancer, among various malignancies and autoimmune causes. The clinical findings, detailed neuropsychiatric evaluation, MR imaging of the central nervous system, EEG, examination of CSF and central nervous system specific autoantibodies are great value for the diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis. Although central nervous system specific autoantibodies are an important indicator for differential diagnosis, clinical findings, MR and EEG findings are more prominent in autoantibody negative cases. We report the case of a 62-year-old woman, firstly emerged with central nervous system specific autoantibody negative paraneoplastic limbic encephalitis and small-cell lung cancer.

Keywords: Small cell carcinoma; paraneoplastic limbic encephalitis

Paraneoplastik limbik ensefalit (PLE) oldukça nadir görülen nörolojik bir sendromdur. Paraneoplastik olarak malign bir hastalığın başlangıç şekli ya da otoimmün kökenli olabilmektedir. En sık eşlik ettiği maligniteler akciğer (%50), meme (%8) ve testiküler (%20) maligniteleri olmakla birlikte diğer solid tümörlerde de görülebilmektedir. PLE klinik olarak kognitif fonksiyonlarda değişiklik, hafıza kaybı, epileptik nöbetler ve psikiyatrik semptomlar ile karakterizedir. Bizim vakamız PLE ile prezente olan bir küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olgusudur.

OLGU SUNUMU

62 yaşında kadın hasta, 1 ay önce ani başlayan ve günde 2-3 kez olan, 30-60 saniye süren, tamamen hareketsiz kaldığı nöbet atakları, ellerde titreme, postiktal konfüzyon ve anterograd amnezi ile başvurdu. Özgeçmişinde Tip 2 Diabetes Mellitus, hipotiroidi, hipertansiyonu olan hasta metformin 2 g/gün, levotiroksin 50 mg/gün ve ramipril 10 mg/gün tedavilerini kullanmaktaydı. Otuz paket/yıl sigara anamnezi olan hastanın alkol, bitkisel veya uyuşturucu herhangi bir madde kullanımını yoktu. Fizik muayenesinde şuuru açık, koopere, oryante, her iki pupil simetrik, ışık ve derin tendon refleksleri, duyu muayenesi normal, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız sayısı 79/dakika/ritmik, ateş 36,7°C, diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar testlerinde anormal bir bulgu yoktu (Tablo 1). Kranial Bilgisayar Tomografi (BT) görüntüleme normaldi. Kranial Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme; bilateral hipokampal ve parahipokampal girusta T2 flair hiperintens alanlar ve bu alanda difüzyon ağırlıklı incelemelerde sinyal artışı görülmüş olup limbik ensefalit ile uyumlu bulundu (Resim 1). Lomber ponksiyonla alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; total protein 51 mg/dl, glukoz 66 mg/dl, albümin 0,1 mg/dl, sodyum 152 mmol/L, potasyum 2,7 mmol/L, klor 128 mmol/L, laktat dehidrogenaz 31 IU/L idi. BOS gramında hücre yoktu ve kültüründe üreme olmadı. BOS'ta bakılan otoantikorlar; Anti-Hu (antineuronal nuclear antibody, tip 1 veya ANNA-1), Anti-Yo (Purkinje cell cytoplasmic antibody tip 1), Anti-Ri (ANNA-2), Anti-Amphiphysin, Anti-Tr (anti-Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor), Anti-PCA-2 (Purkinje cell cytoplasmic antibody), Anti-Ma (Ma protein), Anti-CV2 (Collapsing Response Mediator Protein-5), Anti-ANNA-3 negatif saptandı. Uyanıklık Elektroensefalografi (EEG) 'si normal olan hastanın uyku EEG'sinde sağ fronto-temporal kaynaklı olduğu düşünülen subklinik iktal varlığı görüldü. Hastaya Levetirasetam 2x500 mg başlandı. Maligniteyi dışlamak için çekilen Pozitron Emisyon Tomografi (PET-BT) görüntülemesinde; bilateral temporal lobların inferomedial

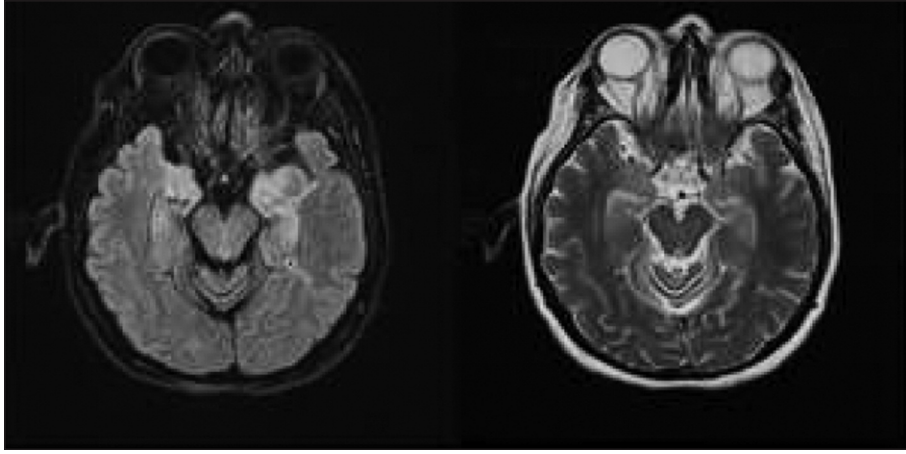
TABLO 1: Olgumuzun laboratuvar sonuçları.

Biyokimya	Sonuç	Birim	Referans Değer
Lökosit	7100	/mm ³	
Hemoglobin	12,6	gr	
Hematokrit	39,2	%	
Trombosit	185.000	/mm ³	
Glukoz	95	mg/dl	74-100
Üre	17	mg/dl	17-49
Kreatinin	0,68	mg/dl	0,5-0,9
AST	34	IU/L	<32
ALT	45	IU/L	<33
CRP	0,92	mg/l	0,92
LDH	330	IU/L	<250
Gama-GT	49	IU/L	<40
HDL Kolesterol	26	mg/dl	>60
LDL Kolesterol	129	mg/dl	<100
Total Kolesterol	184	mg/dl	50-200
Ürik Asit	7,7	mg/dl	2,4-5,7
Sedimentasyon	9	mm/saat	0-20
Beta 2 mikroglobulin	2250	ng/ml	800-2000
TSH	4,45	mIU/ml	0,27-4,2
sT3	3,16	pg/ml	2-4,4
sT4	1,73	ng/dl	0,93-1,7
25 (OH) Vitamin D	53,16	ng/ml	>30
Vitamin B12	493,1	pg/ml	180-900

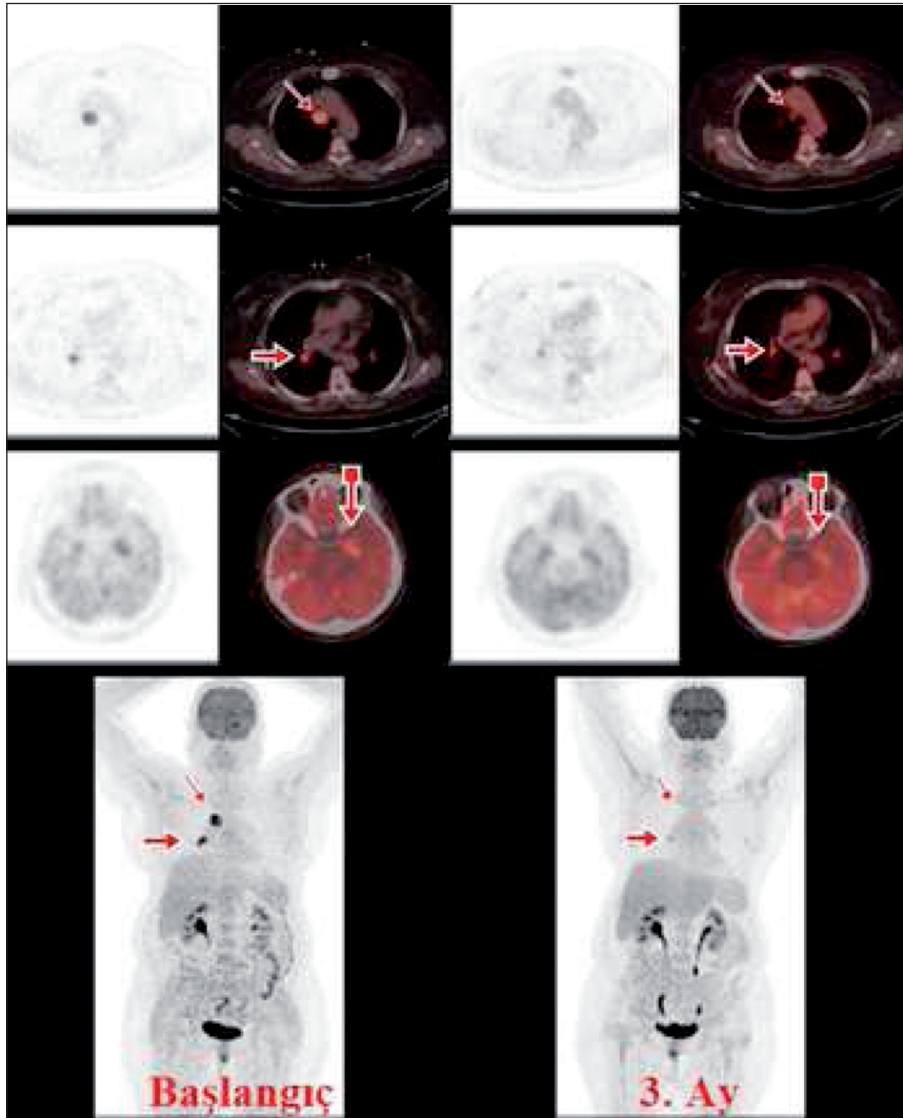
kesimlerinde ön planda limbik ensefalit ile uyumlu yoğun FDG (Floro-deoksi-glukoz) tutulum alanları ve mediastinal lenfatik istasyonlarda artmış FDG tutulumu gösteren çok sayıda ve en büyüğü yaklaşık 2 santimetreye ulaşan lenf nodları saptandı (Resim 2). Mediastinal lenf nodu eksizyonu sonucunda KHAK tanısı konulan hastaya Cisplatin (25mg/m²=44mg)+Etoposid (100mg/m²=175mg) tedavisi başlandı. 1. kür tedavi sonrası nöbetleri tamamen kaybolarak nörolojik tablosu tamamen düzelen hastanın, 3. kür tedavi sonrası çekilen PET-BT incelemesinde regrese görünümde olup, takibi devam etmektedir (Resim 2).

TARTIŞMA

PLE, paraneoplastik nörolojik bir hastalığın nöropsikiyatrik semptomlarının gelişmesi ile karakterize nadir bir durumdur. PLE her yaş (10-85 yaş arası) görülebilmekte olup, erkeklerde kadınlara göre



RESİM 1: Bilateral hipokampal (kırmızı ok) ve parahipokampal (mavi ok) girusta T2 Flair hiperintens alanlar izlenmektedir (Limbik ensefaliti).



RESİM 2: Sağ hiler santral yerleşimli primer tümöral lezyon (kalın ok) ile sağ alt paratrakeal alanda yerleşimli metastatik lenf nodu (ince ok) metabolik ve anatomik olarak regrese görünümündedir. Önceki çalışmada sol hipokampal lojda izlenen asimetrik hipermetabolik görünüm de (ok başı) regrese olarak değerlendirildi.

daha sıktır¹. PLE ile ilişkili en sık malignite KHAK olup, bunun dışında bir çok solid organ tümörü (timoma, overyal teratom, özofagus squamöz hücreli karsinomu, kolon, prostat ve testis kanseri) ve hematolojik maligniteye (Hodgkin/Non-Hodgkin lenfoma ve akut myeloid lösemi) eşlik edebilmektedir.¹

PLE'ye tanı koymada klinik bulgular, detaylı nöro-psikiyatrik değerlendirme, santral sinir sistemi (SSS)'nin MR görüntülemesi ve EEG'si, BOS incelemesi ve SSS'ye spesifik otoantikörler oldukça değerlidir. Klinik tabloda epileptik ataklara kognitif fonksiyonlarda gelişen akut/subakut değişiklikler eşlik etmekle birlikte; anksiyete, psikoz, bipolar bozukluk, duyu ve davranış bozukluklarının görüldüğü psikiyatrik bozukluklar da eklenmektedir.² Kranial MR görüntülemesinde genellikle frontobazal ve insular bölgelerde anormallikler, T2 ve FLAIR kesitlerde hipokampal, serebellar/serebral korteks, bazal gangliyon ve beyin sapında hiperintens alanlar görülmektedir.³ EEG çalışmasında bilateral temporal loblarda elektriksel aktivitede azalma olabilmektedir. BOS örnekleme öncelikle SSS enfeksiyonunu, malign hücrelerin SSS invazyonunu dışlamak ve de SSS'ye spesifik otoantikörlerin bakılması için yapılmaktadır. SSS'ye spesifik otoantikörler serum ve BOS'ta çalışılabilirse de, BOS incelemesi daha duyarlıdır.³ PLE ve KHAK ile ilişkili en sık otoantikörler; Cv2/Collapsing Response Mediator Protein-5, ANNA-1 (anti-Hu), ANNA-2 (Anti-Ri), ANNA-3, Yo, Ma, PCA-Tr/CRMP-5, Amphiphysin, GABA-B (Gamma amino butyric acid), AMPAR (Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), VGKC/anti-LG1 (Voltage-gated potassium channel/Leucine-rich glioma inactivated 1)'dir.⁴ BOS incelemesinde spesifik otoantikörlerden başka, lenfositik pleositoz, artmış protein miktarı ve oligoklonal band görülebilmektedir.

Bizim vakamız nöropsikiyatrik semptomlar ile başvuran, SSS'ye spesifik otoantikörlerin negatif, EEG ve MR görüntülemesinde limbik ensefalit bulgularının eşlik ettiği bir olgudur. Literatürde SSS'ye spesifik otoantikörlerin ayırıcı tanıda önemli bir yol gösterici olduğu vurgulansa da bizim vakamızda otoantikörlerin negatif olması tanıda bir fayda sağlamamıştır.^{4,5} Alamowitch ve ark.nın yaptığı çalış-

mada limbik ensefalit ve KHAK olan 16 olgu incelenmiştir. Bu hastaların %50'sinde SSS'ye spesifik otoantikörlerin varlığı ve %87'sinde kranial MR görün- tülemesinde anormallikler tespit edilmiştir.⁶ Nowacki ve ark.nın yaptığı çalışmada limbik ensefaliti olan hastaların %60'ında EEG'de unilateral/bilateral temporal bölgelerde keskin ve yavaş dalgalar görülmüştür.⁷ Vakamızda uyaklık EEG'si normal iken uyku EEG'sinde patolojik dalgalar saptanmıştır. Bizim vakamızda da olduğu gibi yüksek klinik şüphe varlığında, hastanın standart EEG'nin normal olsa dahi tanı dışlanamayacağından bu hastalara uyku EEG'si de yapılmalıdır.

PLE tedavisi tartışmalı olup epileptik ataklar için öncelikle anti-konvülzan tedavinin başlanması önerilmektedir.³ Limbik ensefalitin primer tedavisinde intravenöz kortikosteroid, intravenöz immunoglobulin, plazma değişimi ve kombinasyonlarını öneren çalışmalar olsa da, hiçbirinin birbirine üstünlüğü yoktur.⁸ KHAK ilişkili PLE'de öncelikle primer maligniteye yönelik tedavinin verilmesi önerilmektedir.³ Bizim vakamız da KHAK tanısına yönelik birinci basamak bir tedavi olan Cisplatin+Etoposid tedavisinin 1. kürünün verilmesinden bir ay sonra hastanın limbik ensefalit bulgularının tamamen kaybolması açısından ilgi çekicidir.

Sonuç olarak, limbik ensefalit oldukça nadir görülen ve tanısı zor olan bir hastalıktır. Hastalarda tablonun bir maligniteye özellikle akciğer malignitesine ikincil gelişebileceği bilinmelidir. Tanıda SSS'nin MR görüntülemesi, EEG ve PET-BT incelemesi mutlaka yapılmalıdır. SSS'ye spesifik otoantikörleri pozitif olan hastalarda spesifik maligniteler aranmalıdır. Ancak yüksek klinik şüphesi olan PET-BT ve otoantikör negatif limbik ensefalit hastaları ileride tanılanabilecek malignite açısından takibe alınmalıdır. Tedavide öncelikle primer tümöre yönelik tedavi verilmez.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, her-

hangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Xu L, Hu J, Chen Q. Two cases of paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell lung cancer and a literature review. *Exp Ther Med* 2015;9(2):335-40.
- Pastuszek Z, Stępień A, Tomczykiewicz K, Piusińska-Macoch R, Kordowska J, Galbarczyk D, et al. Limbic encephalitis-a report of four cases. *Cent Eur J Immunol* 2017;42(2): 213-7.
- Boangher S, Mespouille P, Filip CM, Goffette S. Small-cell lung cancer with positive anti-NMDAR and anti-AMPA antibodies paraneoplastic limbic encephalitis. *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:3263718.
- Chan M, Rangaswamy R, Peng YY. Small-cell lung carcinoma and acute onset of antigial nuclear antibody-positive limbic encephalitis. *Clin Case Rep* 2017;5(4):526-30.
- Kaira K, Okamura T, Takahashi H, Horiguchi N, Sunaga N, Hisada T, et al. Small-cell lung cancer with voltage-gated calcium channel antibody-positive paraneoplastic limbic encephalitis: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:119.
- Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, Reñé R, Bescansa E, Delattre JY. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997;120(Pt 6):923-8.
- Golab-Janowska M, Nowacki P. [Limbic encephalitis: a review of the literature]. *Ann Acad Med Stetin* 2011;57(3):5-11.
- Dalmou J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1091-8.