

MALİGN LENFOMA VE KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ: BİR OLGU SUNUMU

MALIGNANT LYMPHOMA AND CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: A CASE REPORT

Arzu ÇOBAN*, Murat KÜRTÜNCÜ*, Nihal IŞIK**, Piraye SERDAROĞLU*,
Feza DEYMEER*, Yeşim PARMAN*

ÖZET

Non-Hodgkin malign lenfomalar (NHML), B ya da T hücreli malign lenfoid proliferasyon ile karakterize-
dir. NHML seyriinde periferik sinir tutulumu Hodgkin hastalığına göre daha nadirdir. Bu yazıda, B hücreli
non-Hodgkin malign lenfoması ile kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi olan ve kanda paraprote-
teinemi saptanmayan bir olgu sunulmaktadır; non-Hodgkin malign lenfomanın seyri sırasındaki periferik nö-
ropatilerin çeşitli oluş mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin malign lenfoma, polinöropati, paraproteinemi

ABSTRACT

Non-Hodgkin's malignant lymphomas (NHML) are characterized by malignant lymphoid proliferation
which may be of B or T cell type. Peripheral nerve involvement is rarely seen in the course of NHML when
compared to Hodgkin's disease. In this report, a case with B cell type NHML associated with chronic inf-
lammatory demyelinating polyneuropathy and without paraproteinemia was presented. Various mechanisms
of peripheral neuropathies during the course of NHML were discussed.

Keywords: Non-Hodgkin's malignant lymphoma, polyneuropathy, paraproteinemia

GİRİŞ

Lenf düğümlerinden veya ektranodal lenfoid dokudan kay-
naklanan malign neoplazmalardan olan lenfomalar, hem kli-
nik hem de patolojik açıdan oldukça heterojen bir gruptur
(2). Lenfomalar, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfo-
malar (Non-Hodgkin lenfoma) olmak üzere iki gruba ayrılır-
lar (2). Non-Hodgkin malign lenfomalar (NHML), lenfoid
kökenli hücrelerin (B ya da T) monoklonal olarak çoğalma-
sıyla oluşan neoplazmalar grubudur (2, 15). Lenfoma olgu-
larında %10-25 oranında santral ya da periferik sinir sistemi
tutulumu görülür (10). Sinir sistemi tutulumu sıklıkla geniş-
lemiş komşu lenf nodlarının kompresyon etkisinden ya da
tümör hücrelerinin leptomeningeal yayılımına sekonder ola-
rak spinal ve kranyal sinir köklerinin infiltrasyonundan kay-
naklanabilir (14).

Periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonla seyreden
bir hastalık olan kronik inflamatuvar demiyelinizan polinö-
ropati (KİDP), oto-immün kökenli, edinsel bir periferik nö-
ropatidir (1, 12, 13). Klinik prezentasyonu ve seyri çok de-

ğişken olan KİDP'nin tanısı klinik, elektrofizyolojik ve la-
boratuvar incelemelerine göre koyulur (1, 12, 13). KİDP tab-
losu lenfoma gibi bazı sistemik hastalıklarla birlikte de ola-
bilir (12). KİDP'li olguların bir kısmının kanında bir monok-
lonal protein (M-proteini) saptanabilir (3, 5, 12). Monoklo-
nal protein saptanan olguların bir kısmında da lenfoma ya da
plazmositom gibi lenfoproliferatif bir hastalık bulunabilir (3,
5, 12). Bu hastalıkların bulunmadığı M-proteini pozitif olan
durumlar "Anlamı Belirsiz Monoklonal Gamopati" ("Mo-
noclonal Gammopathy with Unknown Significance" -
MGUS) olarak isimlendirilir (3, 5, 12, 17). MGUS'la birlik-
te olan KİDP, M-proteini saptanmayan KİDP'lerden klinik
seyir ve tedaviye yanıt açısından belirgin bir fark göstermez
(3, 5, 12). Gamopati ile birlikte olsun ya da olmasın KİDP
olgularının uzun süreli takipleri sırasında %25 oranında he-
matolojik malinite gelişebilir (4).

Bu yazıda B hücreli non-hodgkin malign lenfoması ile M-
proteini negatif kronik inflamatuvar demiyelinizan polinö-
ropatisi olan bir olgu bildirilmektedir. Bu olgu dolayısıyla da

Date received/Dergiye geldiği tarih: 25.10.2005

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul (İletişim kurulacak yazar: arzucoban2002@yahoo.com)

** Göztepe Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

Tablo 1. İleti EMG incelemelerinde saptanan bulgular

	Sinir adı	Distal latans	Amplitüd	İleti hızı
Duysal sinir ileti incelemeleri	Median	4,6 ms	1 µV	35 m/s
	Ulnar	–	–	–
	Sural	3,3	12	35,4
Motor sinir ileti incelemeleri	Median	9,9	1,8	28,2
	Ulnar	8,5	2,1	26,4
	Tibial	30,9	0,2	30,8

Tablo 2. İki yanlı üst ekstremité F dalga çalışması bulguları

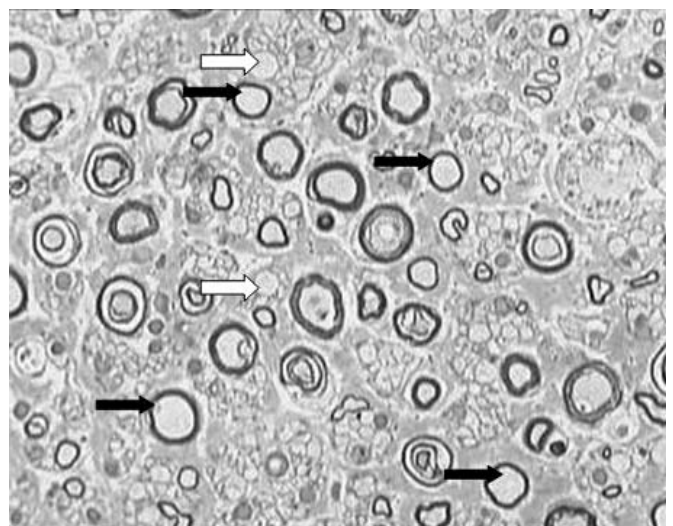
F dalga persistansı	Sağ	Sol
	–	4

literatürde NHML ile birlikteliği nadir olarak bildirilen periferik nöropatilerin oluş mekanizmaları tartışılmıştır.

OLGU

Altmış beş yaşındaki erkek hasta, yaklaşık 6 aydır süregelen yürüyememe, kol ve bacaklarında uyuşma, yanma ve ağrı hissi şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Ayrıca, daha önce olup geçen çift görme ve tüm vücudunda zaman zaman olan kaşınma yakınmalarından da söz etti. Hastanın özgeçmişinde ve aile hikayesinde özellik yoktu. Fizik muayenede tüm sistemleri normal bulundu. Hepatosplenomegali de yoktu. Nörolojik muayenede tüm ekstremitelerde proksimale göre distalde daha belirgin olan ciddi (üst ekstremitelerde 2-3/5, alt ekstremitelerde ise 0-1/5) motor zaaf saptandı. Bu zaaf alt ekstremitelerde ön plana çıkıyordu. Ayrıca tüm derin tendon refleksleri kayıptı. Duyu muayenesinde eldiven-çorap tipi yüzeysel duyu kaybı ile vibrasyon duyusunda azalma tespit edildi. Kliniğimize başvurusundan 2 ay önce 1 ay süreyle daha önce başvurduğu bir sağlık kuruluşunda yatırılarak tetkik edilen hastanın orada yapılan laboratuvar incelemelerinde kan biyokimyası normal bulunmuş, kan sayımında ise anemi (Hemoglobin 9,5 gr/dl, Hematokrit %29,3) ile trombositopeni (45000/mm³) saptanmıştı. Sedimentasyon hızı normal bulunmuştu. Etiyolojiye yönelik olarak bakılmış olan hepatit belirleyicileri, VDRL ve anti-HIV negatifti. Romatolojik (ANA, Anti-DNA, ENA tarama, ANCA) ve tümör belirleyicileri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ile folik asit düzeyleri de normaldi. Bir ay arayla iki kez yapılmış olan lomber ponksiyonlarda alınan beyin omurilik sıvısı incelemeleri de normal bulunmuştu. Dorsal, servikal spinal MR ve kranyal MR incelemelerinde patoloji saptanmamıştı. Elektromiyografi (EMG) incelemesi sonuçları ise duysal-motor demiyelinizan polinöropati ile uyumlu bulunmuştu (Tablo 1 ve Tablo 2). Daha önce yatırılmış olduğu hastaneden tabur-

cu edildikten sonra yakınmalarının daha da artması üzerine tarafımıza başvuran hasta kliniğimize yatırıldı. Bu anamnez, klinik tablo ve EMG incelemesi sonuçları ile ön planda KİDP düşünülen hastaya yapılan sural sinir biyopsisinde demiyelinizan nöropati bulgularıyla birlikte, ılımlı epinöral, perivasküler ve endonöral inflamasyon bulguları vardı (Resim 1). KİDP etyolojisini aydınlatmak amacıyla yapılan idrar ve serum protein immünelektroforezi ile immünfiksasyonu normaldi. Maliniteye yönelik olarak yapılan toraks ve batin bilgisayarlı tomografi incelemelerinde sağ aksiller fossa-



Resim 1. Sural sinir biyopsisi

Thioninle boyanan plastik kesit (x40);

➔ Remiyelinize olmuş lifler

➞ Demiyelinize olmuş aksionlar (çıplak aksion)

da en büyüğü 1,5 cm olan birkaç lenfadenopati ile para-aortakaval alanda ve sol ana iliak zincirde patolojik lenf nodları saptandı. Trombosit sayısı 17000'e kadar düşünce lenfoma ön tanısıyla kemik iliği biyopsisi yapıldı. Biyopside görülen B hücreli neoplastik popülasyon, ön planda periferik B hücreli lenfomaların kemik iliği tutulumu ile uyumlu bulunarak non-Hodgkin malign lenfoma tanısı koyuldu. Lenfoma alt tipini belirlemek için gereken lenf nodu biyopsisi trombosit sayısı yeterli olmadığından yapılamadı. Tedavi için verilen intravenöz (i.v.), pulse, ardından oral steroid ve i.v. immünoglobulin (IVIg) ile hastanın polinöropatisinde iyileşme saptandı. Ayrıca uygulanan CHOP (Cyclophosphamide, Hidroksideunorubisin, Oncovin, Prednol) kemoterapisi ile de trombositopenisinde belirgin düzelme görüldü. Çıkkışından 1 ay sonra poliklinikte görülen hasta tek başına yürüyebiliyordu.

SİNİR BİYOPSİSİ

Sural sinirden alınan biyopside parafin, yarı ince kesitler çalışıldı ve teasing (sinirlerin tek tek izole edilmesi) yöntemi uygulandı. Parafin kesitleri hematoksilin-eosin ve modifiye Gomori Trichrome ile epona gömülen yarı ince kesitleri de thioninle boyandı. Teasing yöntemi için ise osmium tetroksitle boyanan sinir materyali, %66'lık gliserolde yumuşatılarak lup altında incelendi. Ayrıca immünohistokimyasal yöntem uygulanan kesitler anti-LCA (lökosit common antijen), -CD68, -CD3, -CD20, -IgG, -IgM ve -IgA ile çalışıldı.

TARTIŞMA

Non-Hodgkin malign lenfomalar, B ya da T hücreli malign lenfoid proliferasyonla karakterizedir (15). NHML seyrinde periferik sinir tutulumu, Hodgkin hastalığına göre daha nadirdir (15). T hücreliye göre B hücreli NHML'nin periferik nöropatiler ile daha çok ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9, 15). Periferik nöropatiler, NHML'nin her tipi ile komplike ya da ilişkili olabilirler. Periferik sinir tutulumuna bağlı olarak klinik prezantasyonda izole mononöropati, mononöritis multipleks, polinöropati ve meningoradikülönöropati tabloları görülebilir (15).

Literatüre göre NHML ile birlikte görülen periferik nöropatiler mekanizmalarına göre 4 gruba ayrılır (15):

1. grup: periferik sinir lezyonları, periferik sinir sisteminin malign hücrelerle infiltrasyonuna bağlı olarak oluşur.

2. grup: endonöryumda IgM birikimi söz konusudur (11). (Monoklonal paraproteinemi)

3. grup: immün disfonksiyon görülür [Guillain-Barre sendromu (GBS) ve KİDP gibi demiyelinizan nöropatiler]. Etyopatogenezde, lenfomaya bağlı olarak gelişen geçici immünsüpresyon ve bunun sonrasında da periferik sinir sistemine karşı otoimmün bir ataktan söz edilir (9). GBS tipi demiyelinizan polinöropatilerde de Hodgkin hastalığı (9) ya da NHML'yi (14) kapsayan malignite tanımlanmıştır.

4. grup: nöropati ile NHML arasındaki bağlantının mekanizması bilinmeyenler yer alır (18). Mekanizması tam açıklanamasa da ilk üç gruba dahil edilmeyen polinöropatilerin paraneoplastik kökenli olduğu düşünülmektedir (6). Paraneoplastik sendromlar, farklı mekanizmalar aracılığıyla çeşitli

periferik sinir sistemi hastalıklarına yol açabilirler (6). Paraneoplastik mekanizma ile açıklanan polinöropatiler, hem aksonal hem de demiyelinizan tipte görülebilir. Bazen GBS ve KİDP'ye benzer klinik tablolara da rastlanabilir (16).

Non-hodgkin malign lenfomalar ile nadir birliktelik gösteren periferik nöropatiler arasındaki sebep-sonuç ilişkisini ortaya koymak için oluşturulan mekanizmalar, bugün hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Periferik nöropatilerdeki periferik sinir tutulumu malignitenin hem direkt hem de daha nadir olan uzak etkisine bağlı olarak görülebilir (14). Johnson ve arkadaşları 1979 yılında periferik sinir gövdelerinin tutulumunda kanserin uzak etkisinin olabileceğini ortaya koymuşlardır (7). Ancak periferik sinir gövdelerinin tutulumundaki mekanizmalar henüz kesinleşmemiştir. Monoklonal paraproteinemi olgularında, periferik sinirin tutulumunda patolojik immünglobulinin rolünü tespit etmek için yeni deneysel çalışmalar gereklidir. Disimmün ve paraneoplastik kökenli mekanizmaların altında ise lenfoma gibi malignitelerin yanı sıra HIV yada HTLV-1 gibi infeksiyonların da olabileceği unutulmamalı ve sistematik olarak taranmalıdır (8).

Bu bilgilerin ışığında değerlendirildiğinde, klinik tabloda motor zaafın ön planda olması, EMG'de demiyelinizasyon ile uyumlu bulguların saptanması ve steroid-IVIg tedavilerine iyi cevap vermesi ile olgumuz idyopatik KİDP ile uyumlu gibi gözükmemektedir. Periferik nöropatilerin oluş mekanizmalarına göre değerlendirildiğinde ise olgumuzdaki polinöropatinin grup 3'te olduğu gibi immün disfonksiyonla ya da grup 4'teki paraneoplastik mekanizma ile açıklanabileceği düşünülmüştür. İdyopatik KİDP olgularında (5) olduğu gibi olgumuzda idrar ve serum protein immünelektroforezinde monoklonal gamopati saptanmamıştır. Ayrıca sural sinir biyopsisinde demiyelinizasyon ve inflamasyon dışında anormal hücre infiltrasyonu görülmemiş; immünohistokimyasal çalışmada da sinirin B tipi lenfositleri işaretleyen CD20 ile infiltrasyonu tespit edilmemiştir. Malign lenfomaların hemen hemen her tipi ile görülmeleri muhtemel olan periferik nöropati olgularında sinir biyopsisinde anormal hücre infiltrasyonu ve/veya monoklonal gamopatinin saptanmaması ve normal BOS bulgularının varlığı periferik sinirin diğer kısımlarının lenfomatöz invazyona uğramadığını göstermez (15). Literatürle uyumlu olarak bizim olgumuzda sinir biyopsisinde anormal hücre infiltrasyonunun olmaması ve normal beyin omurilik sıvısı bulgularının varlığı sinirin diğer kısımlarının da tutulma olasılığını reddettirmemektedir. Bu durum hadisenin multi-fokal olmasına bağlı olabilir. (15).

KAYNAKLAR

1. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41:617-618.
2. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Hematological Malignant Diseases. In: Cecil Essentials Of Medicine. W.B. Saunders Company, 3rd ed., 1995; pp 393-397.
3. Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory

- demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology* 1992; 42:1157-1163.
4. Eurelings M, Notermans NC, Van de Donk NW, Lokhorst HM. Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2001; 24:1295-1302.
 5. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; 48:321-328.
 6. Henson RA, Urich H. Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms. In: Henson RA, Urich H. *Cancer and the nervous system*. Oxford: Blackwell Scientific. 1982; pp 368-405.
 7. Johnson PC, Rolak LA, Hamilton RH, Laguna F. Paraneoplastic vasculitis of nerve: a remote effect of cancer. *Ann Neurol* 1979; 5:437-444.
 8. Kuroda Y, Nakata H, Kakigi R, Oda K, Shibasaki H, Nakashiro H. Human neurolymphomatosis by adult T-cell leukemia. *Neurology* 1989;39:144-146.
 9. Lisak RP, Mitchell M, Zweiman B, Orrechio E, Asbury AK. Guillain-Barre syndrome and Hodgkin's disease: three cases with immunological studies. *Ann Neurol* 1977; 1:72-78.
 10. McLeod JG. Peripheral neuropathy associated with lymphomas, leukemias, and polycythemia vera. In: *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders Company, 3rd ed., volume 2,1993; pp 1591-1598.
 11. Monaco S, Bonetti B, Ferrari S, Moretto G, Nardelli E, Tedesco F, et al. Complement-mediated demyelination in patients with IgM monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *N Engl J Med* 1990; 322:649-652.
 12. Öge AE, Parman Y. *Polinöropatiler*. A.E. Öge (ed); Nöroloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; 2004; ss. 591-625.
 13. Said G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2002; 249:245-253.
 14. Sumi SM, Farrell DF, Knauss TA. Lymphoma and leukemia manifested by steroid-responsive polyneuropathy. *Arch Neurol* 1983; 40:577-582.
 15. Vallat JM, De Mascarel HA, Bordessoule D, Jauberteau MO, Tabaraud F, Gelot A, Vallat AV. Non-Hodgkin malignant lymphomas and peripheral neuropathies 13 cases. *Brain* 1995; 118:1233-1245.
 16. Vallat JM, Leboutet MJ, Hugon J, Tabaraud F, Chartier JP, Boulesteix JM. Demyelinating polyneuropathy associated with cancer-a nerve biopsy study of eight cases. *Clin Neuropathol* 1988; 7:217.
 17. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001; 11:399-407.
 18. Vital C, Vital A, Julien J, Rivel J, de Mascarel A, Vergier B, et al. Peripheral neuropathies and lymphoma without monoclonal gammopathy: a new classification. *J Neurol* 1990; 237:177-185.