

# MULTİPL MYELOM VE PARANEOPLASTİK SEREBELLAR DEJENERASYON

M. Yağcı\*, S. Bir\*\*, G. Sucak\*\*\*, R. Haznedar\*\*\*\*

*Bu yazıda kinetik tremor ve serebellar atrofi ile serebellar dejenerasyon tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Gizli malignite yönünden yapılan araştırmada Ig Aλ tipi multipl myelom tespit edildi ve hastada multipl myelom'a (MM) bağlı paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD) düşünüldü. Literatürde MM'a bağlı olduğu bildirilen bir PSD vakası vardır. Sunduğumuz vakada MM'un immunfenotipi, semptomların lokalizasyonu ve ilerlemesi bu vakadan farklıdır. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) protein elektroforezi normal olmasına rağmen BOS immünifikasyonu ile monoklonal Ig Aλ immunoglobulinini tespit edildi. BOS'daki monoklonal (M) proteinin PSD patogenezinde rolü olduğu düşünüldü*

**Anabtar kelimeler:** Multipl myelom, paraneoplastik serebellar dejenerasyon

## **Multiple myeloma and paraneoplastic cerebellar degeneration**

*We report a patient presenting with kinetic tremor and cerebellar atrophy was diagnosed to have cerebellar degeneration. Search for an occult malignancy revealed Ig Aλ type multiple myeloma (MM) and the patient was considered as paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) due to MM. In our case, immunophenotype of MM, localization and progression of symptoms were different from the first case in the literature reported as PCD due to MM. Monoclonal Ig Aλ immunoglobulin was detected in cerebrospinal fluid (CSF) by immunofixation where CSF protein electrophoresis was normal. We considered the role of CSF M protein in PCD pathogenesis.*

**Key words:** multiple myeloma, paraneoplastic cerebellar degeneration

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD), malign tümörlerin bir komplikasyonu olarak gelişir. Santral Sinir Sistemini etkileyen paraneoplastik olaylar arasında görülme sıklığı açısından birinci sırada yer alır (8). Bu sendrom çoğunlukla subakut başlangıçlı olup, panserebellar bir bozukluğu yansıtır. İlerleyici yürüme güçlüğü, ekstremitate ataksisi, kinetik tremor, baş boyun ve gövdede koordinasyon bozukluğu, disartri, nistagmus, oküler dismetri, opsoklonus ve vertigo tanımlanan semptom ve bulgulardır PSD herhangi bir malign tümörün immün sistem aracılı uzak etkisi ile oluşabilir; ancak çoğu kez hadisenin altında yatan primer patoloji akciğer veya over kanseridir (8,3).

Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar dışında PSD ile birlikte görülen hematolojik malign tümörler son derece nadirdir (6,9). Bugüne kadar literatürde prelösemili ve

multipl myelom'lu (MM) birer vakaya rastlanmıştır (7,1).

## **Olgu Sunumu:**

68 yaşında bayan hasta ellerinde titreme şikayeti ile Gazi Üniversitesi Nöroloji Kliniğine başvurdu. Bir yıl önce sağ elde iş yaparken ortaya çıkan titremeler 6 ay sonra sol elde de başlamış. Ellerindeki beceri kaybı giderek artmış. Hastanın ailesinde benzer şikayeti olan kimse yoktu. Her iki üst ekstremitede belirgin kinetik tremor, bilateral rebound fenomeni, minimal dismetri ve disdiadokokinezi saptandı. Alt ekstremitede serebellar testler becerikli bulundu. Denge, postür ve yürüyüş normal sınırlardaydı. Kranial sinirler, motor ve duyu muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı.

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi'nde (BBT) serebellar atrofi dışında özellik yoktu. Hastada klinik ve radyolojik olarak serebellar dejenerasyon düşünüldü. Serebellar dejenerasyon sıklıkla malign tümörlerin uzak etkisi olarak geliştiği için hasta malignite yönünden araştırıldı. Tam kan sayımı ve periferik yayma normal olarak değerlendirildi. Sedimantasyon 115 mm/saat, total Protein 8.1 g/dl, albumin 4.1 g/dl, globulin 4.0 g/dl. Protein elektroforezinde β-γ arasında geniş tabanlı monoklonal bant tespit edildi. Serum immünelektroforezinde Ig Aλ tipi monoklonal bant görüldü. Kemik iliğinde plazma hücre

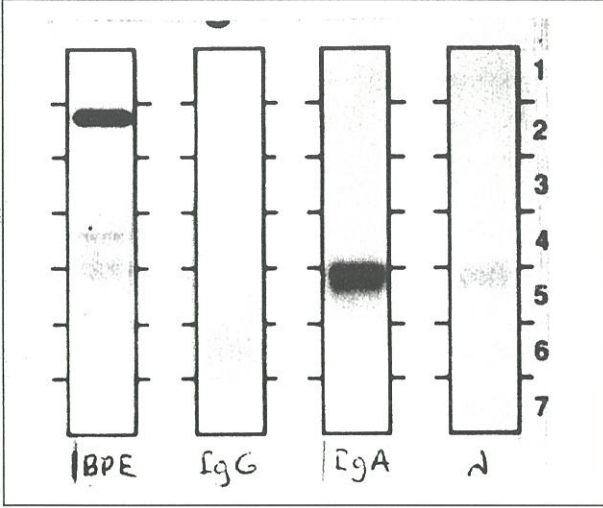
\*: Dabilye Uzmanı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dabilye Anabilim Dalı, Ankara

\*\* : Nöroloji Uzmanı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*: Hematoloji Uzmanı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dabilye Anabilim Dalı, Ankara

\*\*\*\*: Hematoloji Profesörü, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dabilye Anabilim Dalı, Ankara





oranı %17.5 olarak bulundu. Kafa grafilerinde multipl litik lezyonlar vardı. Serum kreatini 1.0 mg/dl. 24 saatlik idrarda 270 mg protein tespit edildi. Konsantr idrar protein elektroforezinde  $\beta$  bölgesinde görülen monoklonal pikin immünfiksasyonda  $\lambda$  hafif zincirine ait olduğu görüldü. Ig G 604 mg/dl, Ig A 2490 mg/dl, Ig M 32 mg/dl,  $\lambda$  52 g/L,  $\kappa$  6.0 g/L olarak bulundu. BOS incelemesinde lökosit ve malign hücre görülmedi. Total protein 25 mg/dl, albumin 23.7 mg/dl, Ig G 1.3 mg/dl, Ig A 2.0 mg/dl,  $\lambda$  5.3 mg/dl. BOS protein elektroforezinde patoloji bulunmadı. Konsantr BOS immünfiksasyonunda monoklonal Ig A- $\lambda$  bandı gösterildi (Resim-1).

Hastanın toraks tomografisi, meme ultrasonografisi, mammografi, pelvik ultrasonografi ve servikal smear testinde malignite lehine bulgu yoktu. Üst abdomen ultrasonografisinde hafif hepatomegali dışında patoloji yoktu.  $\alpha$ -föto protein normal sınırlarda bulundu. Bu sonuçlarla hasta evre IIa multipl myelom olarak kabul edildi. Tetkik ve tedaviyi kabul etmeyen hasta daha sonra kontrole gelmedi.

### Tartışma:

Olgunun nörolojik ayırıcı tanısında paraneoplastik olmayan geç başlangıçlı serebellar dejenerasyon, serebellar lokalizasyonlu vasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplazmlar, ilaç ve metabolik bozukluklara bağlı serebellar disfonksiyon ile demyelinizan hastalıklar düşünülmelidir (8). Ancak aile öyküsünün olmayışı, tablonun gelişimi, nörolojik muayene ve BBT bulguları birarada değerlendirilince diğer tanılardan uzaklaşıldı. PSD olarak değerlendirilen tablonun MM'a bağlı olduğu düşünüldü.

Literatürde plazma hücre diskrazili ve serebellar dejenerasyonlu az sayıda vaka bildirilmiştir. Bourdette ve Nilaver idiopatik serebellar dejenerasyonlu iki hastanın serumunda ayrı ayrı Ig G- $\lambda$  ve Ig G- $\kappa$  tipi monoklonal gamopati tespit ettiler.

Akpınar ve arkadaşları subakut serebellar dejenerasyon tanısı ile izlenen, bu tanıdan 17 ay sonra Ig G- $\kappa$  tipi MM teşhis edilen bir vakayı sunmuşlardır. Vakalarını MM'a bağlı literatürdeki ilk PSD olarak bildirdiler (1). Sunduğumuz hastanın PSD ile bildirilen ilk Ig A- $\lambda$  tipi MM olması, tanı esnasında MM'un varlığının gösterilmesi, seyirinin daha yavaş olması, yalnızca üst ekstremitelerle sınırlı belirtiler vermesi, BOS protein elektroforezinde monoklonal pik olmamasına rağmen BOS immünfiksasyonunda monoklonal Ig A- $\lambda$  tespit edilmesi ile daha önce bildirilen vakadan farklı klinik ve laboratuvar özellikleri taşıdığı görülmektedir. Ig A molekülünün Ig G'den büyük olması, BOS'da daha düşük konsantrasyonda bulunması, oluşturdukları antikor cevaplarının farklı olması hastanın kliniğindeki farklılıkta rol oynayabilir.

Plazma hücre diskrazilerinde BOS'da monoklonal proteinle ilgili çalışmalar yapılmıştır (5,4). Araştırmacılar BOS'daki M protein ve nörolojik hastalık arasında korelasyon olmadığı sonucuna vardılar. BOS protein elektroforezi normal olmasına rağmen immünfiksasyonla, Ig A- $\lambda$  tipi monoklonal protein gösterilmesi vakamızın bir başka özelliğidir. Serum ve BOS'daki M proteinin anti-Yo aktivitesi gösterilememesine rağmen MM'a bağlı PSD patogenezinde rolü olduğu düşünüldü. Bu nedenle BOS protein elektroforezi normal bulunan tüm PSD'lu vakalarda, immünfiksasyon yapılmasını öneriyoruz.

### Kaynaklar:

- 1- Akpınar Ş, Berk Ö, Karaca L. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with multiple myeloma -3.4 years follow up. J Neurooncol-1990; 9: 63-68.
- 2- Bourdette DN, Nilaver G. Cerebellar degeneration associated with anti-Purkinje cell antibodies and benign Ig G monoclonal gammopathies (Abstr.). Neurology-1987;37 (Suppl 1): 291.
- 3- Brain L, Wilkinson M. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms. Brain-1965; 88:465-478.
- 4- Frantzen E, Hertz H, Matzke J. Protein studies on cerebrospinal fluid and neurological symptoms in myelomatosis. Acta Neurol Scand-1969; 45: 1-17.
- 5- Hansotia P, Gani K, Friedenberg W. Cerebrospinal fluid monoclonal gammopathy in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia. Neurology-1983; 33: 1411-1415.
- 6- Horwich L, Buxton PH, Ryan MS. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry-1966; 29: 45-51.
- 7- Jaeckle KA, Graus F, Houghton A. Autoimmune response of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration to a Purkinje cell cytoplasmic protein antigen. Ann Neurol-1985;18: 592-600.
- 8- Posner JB. Neurologic Complication of Systemic Cancer. Neurologic Clinics of North America-1991; 9: 919-936.
- 9- Tanaka K, Yamazaki M, Sayo S. Antibodies to brain proteins in paraneoplastic cerebellar degeneration. Neurology-1986; 36: 1169-1172.