

Anti-Ma2 Pozitif Paraneoplastik Ensefalit ve Mezotelyoma Benzeri Kötü Diferansiye Akciğer Kanseri

Paraneoplastic Encephalitis Associated with Anti-Ma2 Antibodies and Mesothelioma-Like Poorly Differentiated Lung Cancer

Can Ebru Bekircan¹, Amber Eker¹, Öztürk Ateş², Kader Karlı Oğuz³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

¹Nöroloji Anabilim Dalı, ²İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Türk Norol Derg 2009;15:98-101

ÖZET

Paraneoplastik ensefalit bulguları olan ve anti-Ma2 antikorlarının varlığı saptanan 47 yaşında bir kadın hastada hikaye ve toraks bilgisayarlı tomografi bulgularıyla yüksek olasılıklı malign mezotelyoma tanısı koyulmuştur. Plevral iğne biyopsisinde yüksek dereceli neoplastik infiltratif hücreler tespit edilen hasta immünoterapiye rağmen kaybedilmiştir. Hücre tipi kesin ayırt edilememesine rağmen, kötü diferansiye akciğer kanseri ve mezotelyoma düşünülen bu hastada, anti-Ma2 pozitif paraneoplastik ensefalit ile mezotelyoma birlikteliğinin ilk kez görülmesi nedeniyle bildirilmesi uygun görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Mezotelyoma, limbik ensefalit, ensefalit, paraneoplastik sendrom.

ABSTRACT

Paraneoplastic Encephalitis Associated with Anti-MA2 Antibodies and Mesothelioma-Like Poorly Differentiated Lung Cancer

Can Ebru Bekircan¹, Amber Eker¹, Öztürk Ateş², Kader Karlı Oğuz³

Faculty of Medicine, University of Hacettepe,

¹Department of Neurology, ²Department of Internal Medicine, ³Department of Radiology, Ankara, Turkey

We report a case of paraneoplastic encephalitis associated with anti-Ma2 antibodies. Medical history and thorax computed tomography findings suggested malignant mesothelioma. Pleural biopsy results were compatible with high-grade neoplastic infiltration. Although the biopsy could not differentiate the type of neoplasm, mesothelioma was considered a strong possibility in this poorly differentiated lung carcinoma. To the best of our knowledge this is the first case report of paraneoplastic encephalitis associated with anti-Ma2 antibodies and mesothelioma.

Key Words: Mesothelioma, limbic encephalitis, encephalitis, paraneoplastic syndromes.

GİRİŞ

Anti-Ma2 ilişkili ensefalit, limbik sistemi, diensefalonu ve beyin sapını tutan paraneoplastik bir sendromdur (1). Limbik bölge tutulumuna bağlı olarak haftalar içinde gelişen hafıza kaybı, anksiyete, depresyon, kişilik değişiklikleri, nöbetler, halüsinasyon gibi belirtiler ortaya çıkabileceği gibi, beyin sapı tutulumuna bağlı diplopi, disfaji, nistagmus gibi belirtiler de gözlenebilir. Çoğu hastada, testis tümörü, küçük hücreli akciğer kanseri, timoma veya lenfoma ile birlikte bildirilmiştir (2,3). Belirtilerinin çeşitliliği, alta yatan tümör bulgularının bazen nörolojik bulgulardan sonra ortaya çıkması nedeniyle tanı güçlüğü yaşanan durumlardan birisidir. Bu yazıda; öykü, klinik ve radyolojik bulgularla malign mezotelyoma benzeri kötü diferansiyel akciğer kanseri saptanan ve anti-Ma2 antikörlerin pozitif olduğu bir paraneoplastik ensefalit olgusu bildirilmektedir.

OLGU

Kırk yedi yaşında kadın hasta, bilinç bulanıklığı ve denge kaybı nedeniyle hastanemiz acil polikliniğine getirildi. Hastanın son 1 haftadır gündüzleri uyuklu olduğu, geceleri uyumadığı, yürürken dengesiz olduğu, dengesizlik nedeniyle son 2 gündür yataktan kaldırılamadığı, zaman zaman nerede olduğunu bilmediği ve yakınlarını tanımadığı öğrenildi. Nöbet veya bilinç kaybı öyküsü yoktu. Yakınları, ilk şikayetlerinin 1 yıl önce nefes darlığı ve gece terlemesi ile başladığını, akciğer grafisinde sol orta zonlara kadar uzanan sıvı saptandığını, Tuz köyü (Nevşehir) doğumlu ve asbest maruziyeti olması nedeniyle yapılan torasentez sonucunda malign hücreye rastlanmadığını, torasentez sonrası şikayetlerinin azaldığını, 3 ay sonra şiddetli bel ve sırt ağrılarının ortaya çıkması üzerine 15 gün fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezinde tedavi aldığını, fakat taburcu edildikten 1 hafta sonra bu tablonun geliştiğini ifade ettiler.

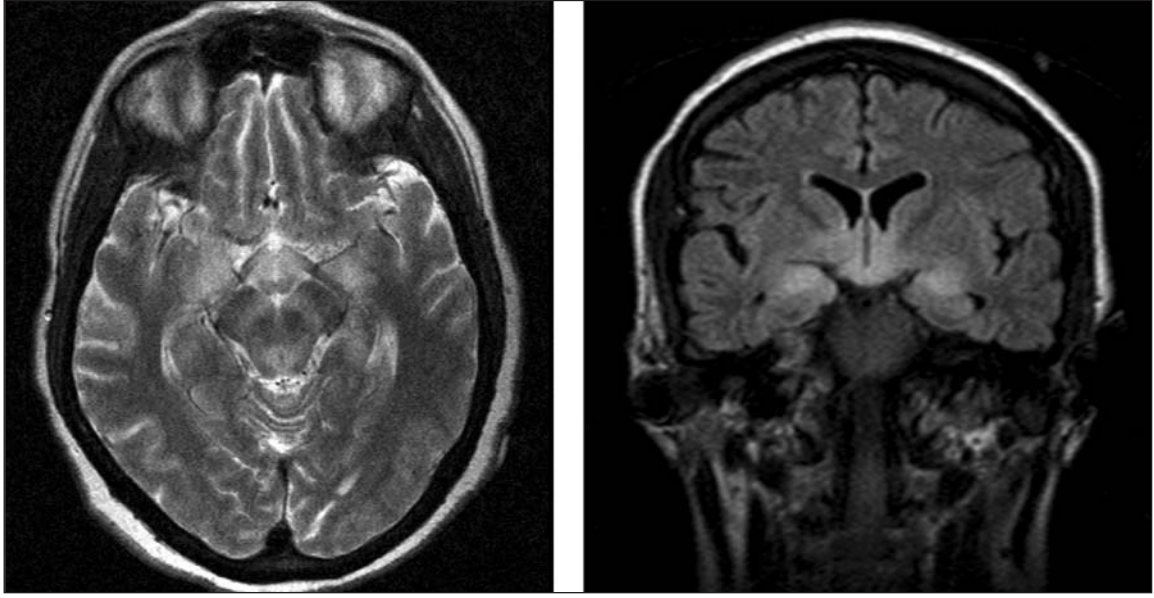
Hastanın öz geçmişinde 15 yıl önce geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu ve ilaçsız takip edilen hipertansiyonu dışında özellik yoktu. Geçirilmiş tüberküloz öyküsü yoktu. Sigara veya alkol kullanmadığı öğrenildi.

İlk nörolojik muayenesinde, zaman ve yer oryantasyonu bozdu; iki basamaklı emirlere koopere olabiliyordu. Ense sertliği saptanmadı. Göz hareketlerinin muayenesinde sola bakışta daha belirgin olan bilateral horizontal nistagmus dışında patolojik bulgu yoktu. Motor ve duyu defisiti olmayan hastanın serebellar muayenesinde bilateral intansiyonel tremor gözlemlendi. Hasta gövde ataksisi nedeniyle desteksiz ayağa kalkamıyor, yürüyemiyordu. Derin tendon refleksi bilateral normoaktif, plantar yanıtları bilateral fleksördü.

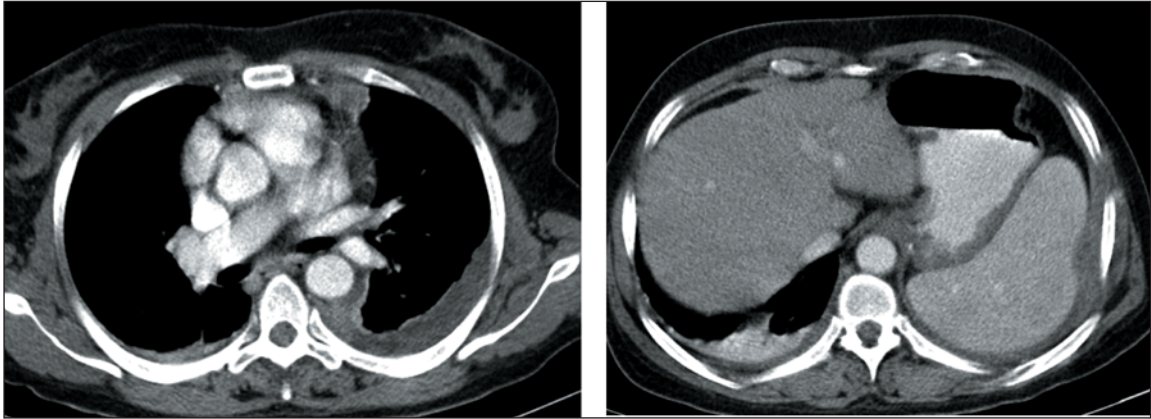
Laboratuvar incelemesinde, tam kan sayımında anormallik yoktu. Kan biyokimyasında sodyum 120 mg/dL (136-147 mg/dL), aspartat aminotransferaz 41 U/L (8-33 U/L), gama glutamiltansferaz 48 U/L (5-36 U/L) dışında normaldi. Hastanın geçirilmiş hepatit B enfeksiyonu olması

nedeniyle gönderilen amonyak düzeyi 100 µg/dL (20-120 µg/dL) idi. Kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde özellik saptanmadı. Bilinç durumunda fluktuasyon olan hastanın elektroensefalografisinde yaygın, hafif-orta derecede frekans yavaşlaması ve her iki temporal bölgede daha belirgin delta frekansında paroksizmal yavaş dalga aktivitesi saptandı. Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de medulla oblongata düzeyinden başlayarak pons, mezensefalון, bilateral krus serebri, optik traktus ve mamiller cisimlerde simetrik, kitle etkisi olmayan T2 hiperintensitesi ve artmış difüzyon izlendi (Resim 1). Bunun üzerine yapılan BOS incelemesinde; beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini 149 mg/dL, glukozu 52 mg/dL idi (eş zamanlı kan şekeri 93 mg/dL). BOS yaymasında 100 total hücre saptandı, beyaz küre ve mikroorganizma izlenmedi. Gönderilen BOS ve serum viral serolojisi negatifti. Tiroid fonksiyonlarında bozukluk olan hastanın tiroid otoantikörleri ve vaskülit belirleyicileri negatifti. Sarkoidoz için gönderilen serum ve BOS anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) normal sınırlardaydı. Hasta neoplazi açısından araştırılmaya başlandı. Torakoabdominal BT'sinde aortikopulmoner pencerede, solda arka kostofrenik sinüste nodüler pleval kalınlaşma, bilateral pleval efüzyon ve atelektaziler, kronik karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon ile uyumlu vasküler bulgular gözlemlendi (Resim 2). Tümör belirleyicileri ve paraneoplastik antikörlardan anti-Hu, Yo ve Ri negatifti. Pleval iğne biyopsisinden elde edilen materyal oldukça nekrotik olmakla birlikte iğsi görünümü yüksek dereceli neoplastik infiltrasyonu telkin eden hücreler tespit edildi. İmmünohistokimyasal boyamalarda panCK pozitif; HBME1, MOC31, TTF1, CEA ve D2YO negatifti. Birkaç hücrede trombomodulin ve kalretinin boyanması izlendi. Bu bulgular yüksek dereceli karsinom ve malign mezotelyoma ile uyumlu bulundu; fakat kesin ayırım yapılmadı.

İzleminde, hiponatremi nedeniyle uygunsuz anti-diüretik hormon sendromu düşünülen hastaya sıvı kısıtlaması ve sodyum replasmanı başlandı. Yatışının 1. haftasında akut parapleji gelişti. Muayenesinde, alt ekstremitelerde derin tendon refleksi artmış ve plantar yanıtlar ekstensördü. Kooperasyon kısıtlılığı nedeniyle duyu seviyesi değerlendirilemedi. Ter seviyesi saptanmadı. Solunum sıkıntısı ve vital bulgularının stabil olmaması nedeniyle spinal görüntüleme yapılamadı. İkinci haftada, solunum sıkıntısının artması üzerine hasta entübe edildi. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile paraneoplastik ensefalit düşünüldü ve plazmaferez tedavisi başlandı. Plazmaferez tedavisine 15 gün boyunca devam edildi. Nörolojik tablosunda değişiklik olmayınca intravenöz immünglobulin tedavisine geçildi. Bu tedaviden de fayda görmeyen hastanın kliniği, üzerine eklenen nozokomiyal enfeksiyonlarla daha da kötüleşti. Yatışından 2 ay sonra yapılan nörolojik muayenesinde; sözel ve taktik uyaranla gözlerini açıyordu. Emirlerle koopere oluyordu ve sözel çıkışı yoktu. Sağ gözde pitöz mevcuttu. Pupilalar izokorik olmakla birlikte ışık refleksi sağda alınımı-



Resim 1. Periaquaduktal, optik traktus, hipotalamus, mamiller cisimler ve 3. ventrikül komşuluğunda simetrik, kitle etkisi olmayan fakat hafif ekspanzil hiperintens lezyonlar.



Resim 2. Torakoabdominal bilgisayarlı tomografisinde aortikopulmoner pencerede, solda arka kostofrenik sinüste nodüler pleval kalınlaşma, bilateral pleval efüzyon ve atelektaziler.

yor, solda ise belirgin olarak zayıflamıştı. Sol göz içe deviyeydi ve okülosefalik göz hareketleri muayenesi sırasında, sağda her yöne, solda dışa kısıtlılık gözlemlendi. Sağ nazolabiyal oluk silikti, alt kranial sinirlerin muayenesi normaldi. Periferik ve santral ağırlı uyarılarla 4 ekstremitelerde minimal kas kontraksiyonu vardı ve plantar yanıtları bilateral eksten-sördü. Yeni gelişen kranial sinir bulguları olması nedeniyle kranial MRG tekrarlandı. Önceki MRG'ye göre ağır serebellar ve serebral atrofi, bilateral medial temporal lob, beyin sapı, hipotalamus ve optik traktus tutulumu ile sağ postsantral kortikomedüller metastaz lehine değerlendirilebilecek 1 adet 0.5 cm'den küçük nodüler lezyon gözlemlendi. Leptomeningeal tutulum ile uyumlu meningeal kontrastlanma izlenmedi. Lomber ponksiyon tekrarlandı. BOS proteini 1849 mg/dL, glukoz 31 mg/dL bulundu. Yayımda mikroorganizma ve beyaz küre izlenmedi. Sitolojide matür

lenfomononükleer hücreler tespit edildi. BOS kültürü negatifti. BOS ve serumda yapılan incelemede anti-Ma2 antikorları pozitif saptandı. İki hafta sonra hastanın durumu kötüleşti. Spontan solunumu ve tüm refleksleri kayboldu. Plazmaferez tedavisi dahiliye ve nöroloji bölümlerinin ortak kararı ile sonlandırıldı. İki gün sonra bradikardi ve sonrasında kardiyak arrest gelişen hasta resüsitasyona yanıt vermedi. Otopsi izni alınamadı.

TARTIŞMA

Paraneoplastik ensefalit kliniği ve MRG bulguları olan bu hastada öykü ve toraks BT bulguları, kuvvetle mezotelyomayı düşündürmüştü, pleval iğne biyopsisi malign infiltratif bir süreci desteklemiştir. Her ne kadar patoloji ile mezotelyoma tanısı kesinleştirilememişse de, hastanın endemik

bir bölgeden gelmesi (Tuz köyü), sigara kullanımı olmaması, ayrıca immünohistokimyasal çalışmalarda TTF1, MOC31, CEA'nın negatif olması, mezotelyomada sıklıkla boyanan kalretinin ve trombomodulinin nekrotik dokuda az sayıda da olsa pozitif boyanması, tanının kuvvetle mezotelyoma olduğunu düşündürmüştür (4,5). Paraneoplastik antikordardan anti-Ma2 pozitif bulunmuştur.

Anti-Ma2 pozitif ensefalit hastaları klinik, prognoz ve MRG bulgularıyla diğer limbik ve beyin sapı ensefalitlerinden farklılık göstermektedir. Hastaların çoğunda testis tümörü, geri kalan grupta ise akciğer neoplazileri saptanmıştır (1). Akciğer tümörlerinden adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomlar en sık paraneoplastik ensefalit nedeniyle, bugüne kadar malign mezotelyoma ile birlikte ensefalit rapor edilmemiştir. Ayrıca bugüne kadar mezotelyomanın polinöropati, glomerülonefrit ve uygunsuz ADH sendromu dışında paraneoplastik etkisi bildirilmemiştir (6-8). Anti-Ma2 pozitif hastalarda MRG'de hipotalamus, talamus, orta beyin ve medial temporal lob tutulumuna sıklıkla rastlanmaktadır. Hastalarda diğer limbik ensefalit olgularından farklı olarak hipotalamik-pitüiter hormon bozuklukları nadir olmayarak gözlenir (9). Bu olguda da hiponatriemi ile tanısı konulan uygunsuz ADH sendromu mevcuttu. Bu durum anti-Ma2 pozitifliğine bağlı olabileceği gibi aynı zamanda mezotelyomanın paraneoplastik etkisiyle de açıklanabilir. Anti-Ma2 pozitif paraneoplastik ensefalitler genellikle 45 yaş altında erkeklerde ve germ hücreli testis karsinomlarında gözlenmektedir. İleri yaşta ise sıklıkla küçük hücreli dışındaki akciğer karsinomları ve meme kanserleri ile birliktelik gösterir (9). Hastaların prognozları incelendiğinde, 45 yaş altında tedaviye yanıt veren testiküler karsinom hastaların çoğunluğu oluşturduğu ve prognozun iyi seyrettiği; fakat geriye kalan hastalarda immünoterapiye ve primer tümörün çıkarılmasına yeterli yanıt alınmadığı görülmüştür (1,10). Paraneoplastik ensefalit olgularında prognoz, neden olan antikoron intraselüler antijene (örn. Ma 1/2) veya hücre membran antijenine (örn. NMDAR) karşı olmasına göre farklılık göstermektedir (9). Hücre membran antijenine karşı gelişen antikordların varlığında immünoterapiye yanıt daha iyi olmaktadır. Daha önce yine kliniğimizde izlenen, anti-NMDAR ilişkili bir limbik ensefalit olgusunda, giderek kötüleşen bir klinik olmasına rağmen primer tümörün tedavisine ve immünoterapiye bir süre olumlu bir klinik yanıt elde edilmiştir (11).

Hastanın izleminde, ensefalit tablosuna parapleji eklenmiş, fakat genel durum bozukluğu nedeniyle spinal gövrentüleme yapılamadığı için, paraneoplastik bir miyelopati ile spinal kordun metastatik tutulumunun ayırıcı tanısı yapılamamıştır.

Sonuç olarak; asbest maruziyeti ve BT'de yaygın plevral kalınlaşma ile malign mezotelyoma düşünülen ve beraberinde anti-Ma2 antikordları ile ilişkili paraneoplastik ensefalit gözlenen bu hasta nedeniyle, ensefalit tablosu ile gelen ve

etiyoloji belirlenemeyen hastalarda mezotelyoma ve anti-Ma2 antikordlarının araştırılmasının önemi vurgulanmıştır.

Teşekkür: Anti-Ma2 antikordlarının tayininde katkılarından ötürü Dr. Josep Dalmau (Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA)'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiesen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-44.
2. Anderson NE, PA Barber. Limbic encephalitis-a review. *J Clin Neuroscience* 2008;15:961-71.
3. Gültekin SH, Rosenfeld MR, Raymond V, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-94.
4. Soomro IN, Oliveira R, Ronan J, Chaudry ZR, Johnson J. Expression of mesothelial markers in malignant mesotheliomas: An immunohistochemical evaluation of 173 cases. *J Pak Med Assoc* 2005;55:205-9.
5. Pu RT, Pang Y, Michael CW. Utility of WT-1, p63, MOC31, mesothelin, and cytokeratin (K903 and CK5/6) immunostains in differentiating adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol* 2008;36:20-5.
6. Sifakas NM, Tsirogionas K, Filadikati B, Sotsiou F, Vamvasakis M. Pleural mesothelioma and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Thorax* 1984;39:872-3.
7. Bech C, Sørensen JB. Polyneuropathy in a patient with malignant pleural mesothelioma: A paraneoplastic syndrome. *J Thorac Oncol* 2008;3:1359-60.
8. Sakamoto K, Suzuki H, Jojima T. Membranous glomerulonephritis associated with diffuse malignant pleural mesothelioma: Report of a case. *Surg Today* 2000;30:1124-6.
9. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-71.
10. Hoffman LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg, and Psychiatry* 2008;79: 767-73.
11. Eker A, Saka E, Dalmau J, Kurne A, Bilen C, Ozen H, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor-associated encephalitis. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 2008;79:1082-3.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Can Ebru Bekircan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

E-posta: canebru@yahoo.co.uk

geliş tarihi/received 14/01/2009

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 03/02/2009