



Hodgkin lenfomalı bir hastada varyant Guillain-Barré sendromu: AMSAN

Variant Guillain-Barré syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma: AMSAN

Işık Odaman Al¹, Başak Koç¹, Cengiz Bayram¹, Ezgi Uysalol Paslı¹, Edibe Pembegül Yıldız², Ali Ayçiçek¹, Mine Çalışkan², Gül Nihal Özdemir¹

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Odaman Al I, Koç B, Bayram C, et al. Variant Guillain-Barré syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma: AMSAN. Turk Pediatri Ars 2018; 53(4): 263-66.

Öz

Lenfomalar, lenfoid kökenli hücrelerin anormal çoğalması sonucu ortaya çıkan tümörlerdir. Hodgkin lenfomada nörolojik bulgular; sinir sistemine yayılım, kemoterapi ve radyoterapiye ikincil, kitle basısı sonucu, enfeksiyon ile ilişkili olarak ya da paraneoplastik sendrom şeklinde ortaya çıkabilir. Paraneoplastik nörolojik sendromlar Hodgkin ve Hodgkin-dışı lenfomalarda nadiren görülür. Hodgkin lenfomada görülen serebellar sendrom ve dermato-polimiyozit dışında diğer paraneoplastik nörolojik bulgular olgu bildirim düzeyindedir. Bu yazıda Hodgkin lenfoma tanısı ile izlediğimiz, tedavi başlama aşamasında iken her iki alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük ve duyu kaybı gelişen, klinik bulgularına ve yapılan tetkiklerine dayanarak Guillain-Barré sendromunun bir alt tipi olan akut motor duyuşal aksonal nöropati tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Guillain-Barré sendromu, Hodgkin lenfoma, paraneoplastik sendrom

Abstract

Lymphomas are solid tumors characterized by the malignant proliferation of lymphoid cells. Neurologic signs encountered in patients with Hodgkin's lymphoma can be due to the direct spread of tumor to the nervous system, secondary to chemotherapy or radiation, secondary to tumor mass compression, infectious causes and paraneoplastic syndromes. Paraneoplastic neurologic syndromes are rarely encountered in patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. Except for paraneoplastic cerebellar degeneration in Hodgkin's lymphoma and dermato/polymyositis in both Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma, other paraneoplastic syndromes are uncommon and have only been reported as isolated case reports or short series. Here, we present a patient with Hodgkin's lymphoma with symptoms of bilateral lower extremity weakness and loss of sensation before the start of therapy, who was eventually diagnosed as having motor and sensory axonal neuropathy.

Keywords: Guillain-Barré syndrome, Hodgkin's lymphoma, paraneoplastic syndrome

Giriş

Lenfomalar, lenfoid kökenli hücrelerin anormal çoğalması sonucu ortaya çıkan tümörlerdir. Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %9'unu oluşturur (1). Hodgkin lenfoma ile ilişkili nörolojik bulgular nadirdir ve genellikle ilerleyen hastalıkta görülür. Hodgkin

lenfomada nörolojik bulgular sinir sistemine yayılım, kemoterapi ve radyoterapiye ikincil, kitle basısı sonucu, enfeksiyon ile ilişkili olarak ya da paraneoplastik sendrom (PNS) şeklinde ortaya çıkabilir (2, 3). Hodgkin-dışı lenfomada (non-Hodgkin lenfoma-NHL) duyuşal ve motor nöropati daha sık görülürken, HL'de en sık görülen PNS serebellar sendrom ve limbik ansefalittir (3, 4).

Sorumlu Yazar / Corresponding Author : Işık Odaman Al E-posta / E-mail: dr.odamanal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 26.10.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 13.03.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

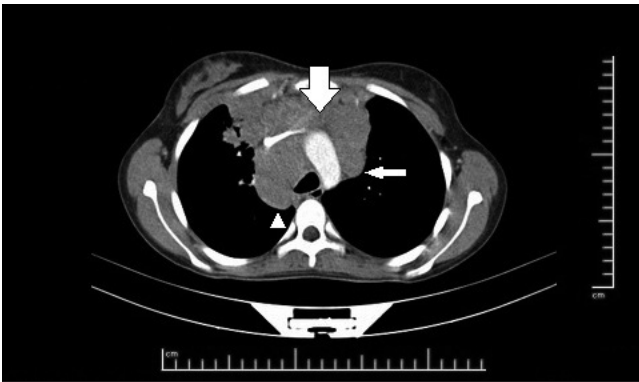
DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.4763

Guillain-Barré sendromu (GBS) periferik sinir sisteminde miyelinizasyon kaybı ve aksonal hasar oluşturarak akut, yukarı doğru ilerleyen nöropatiye yol açan enflamatuvar bir hastalıktır. Akut flask paralizinin en sık nedenidir. Tanı klinik, laboratuvar ve nörofizyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Klinik tablo hafif bulgulardan yaşamı tehdit eden paraliziye kadar değişkenlik gösterir. Bin dokuz yüz doksan beş yılında histopatolojik ve nörofizyolojik bulgulara göre 4 alt grupta sınıflandırılmıştır (5).

Akut motor ve duyuşal nöropati (AMSAN) GBS alt tiplerinden bir tanesidir. Akut başlangıçlıdır ve distal kaslarda güçsüzlük, derin tendon reflekslerinin kaybı ve duyuşal bulgular eşlik eder. Elektrofizyolojik çalışmalarda sinir iletim hızında azalma ile birlikte duyuşal ve motor sinir aksiyon potansiyellerinde azalma görülmektedir (5). Bu yazıda nadir olarak görülen HL ve AMSAN birlikteliği olan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

On üç yaşında kız hasta son iki ayda 12 kilo kaybı, gece terlemesi ve halsizlik yakınmaları ile başvurdu. Fizik bakışında hafif solukluk ve sağ supraklavikular bölgede ele gelen 2x2 cm boyutlarında sert lenfadenopati (LAP) dışında bulguları doğaldı. Tam kan sayımında; hemoglobin: 9,5 g/dL, Hct: %30, beyaz küre: 20 600/mm³, trombosit: 491 000/mm³ idi; CRP: 239 mg/L (N:<5 mg/L), sedimentasyon: 40 mm/sa, LDH: 537 U/L, ferritin 1 748 ng/mL olup diğer biyokimyasal sonuçları normal idi. Çevresel kan yaymasında normokrom normositer eritrositler ve nötrofil hakimiyeti vardı, atipik hücreye rastlanmadı. Viral belirteçlerde (Ebstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, parvovirüs, hepatit B ve C virüsleri) aktif enfeksiyon saptanmadı. Ultrasonografide sağ supraklavikular bölgede en büyüğü 31 mm olan çok sa-



Resim 1. Bilgisayarlı tomografide ön mediasten (kalın ok), aortikopulmoner pencere (ince ok) ve paratrakeal alanda (ok ucu) lenf nodlarında büyüme

yıda hipoekoik LAP saptandı. Ön-arka akciğer grafisinde belirgin mediasten genişliği vardı. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde (BT) her iki juguler zincir, ön arka servikal zincir, ön mediasten, aort çevresi, paratrakeal alan ve her iki para-hiler alanda konglomere, büyüklüğü 5 cm'e ulaşan çok sayıda LAP saptandı (Resim 1). Karın BT'si normal idi. İki taraflı kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde hastalık tutulumu saptanmadı. Yatışı sırasında ateş ve plevral efüzyonu olan hastanın izleminde solunum sıkıntısı ve ses kısıklığı ile alt ekstremitelerde motor güç kaybı ve yüzeysel duyu kaybı başladı. Hastanın sağ supraklavikular bölgedeki lenf nodu cerrahi olarak çıkarıldı. Patoloji sonucu CD 30(+), CD 20(-) klasik tip (alt tipi mikst selüler) HL olarak sonuçlandı. Pozitron emisyon tomografisinde (PET) servikal seviye 3-4-5 düzeyinde her iki taraflı, subpektoral, sağ aksiller, ön mediastende belirgin konglomere hipermetabolik LAP'lar saptandı (en yüksek standart alım değeri (SUD max): 12,4). Hasta Evre IIB HL olarak evrelenerek adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin içeren (ABVD) kemoterapi protokolü başlandı. İzleminde alt ekstremitelerindeki güçsüzlük ve his kaybı arttı. Fizik bakışında kas gücü iki taraflı alt ve üst ekstremitelerde proksimal ve distal kaslarda 1/5 idi; alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmamaktaydı. Hastada aynı zamanda her iki alt ekstremitede yüzeysel ve derin duyu kaybı vardı. Hastanın bilinç durumu ve kraniyal sinir bakışı normaldi, otonom disfonksiyonu yoktu. Hastada paraneoplastik polinöropati olabileceği düşünülerek alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) sitolojisinde hücre saptanmadı, BOS protein ve şeker düzeyleri normal bulundu. Beyin ve tüm spinal magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olarak değerlendirildi. Elektromiyografide (EMG) üst ve alt ekstremitelerde sinir ileti çalışmasında azalmış genlik ile birlikte duyuşal ve motor cevaplar alınmadı. Üst ve alt ekstremitelerde H refleksi yoktu ve F yanıtı azalmıştı. Bulgular Guillain-Barré sendromunun bir varyantı olan akut motor ve duyuşal aksonal nöropatiyi (AMSAN) desteklemekteydi. Hastaya yüksek doz intravenöz immün-globulin (IVIg) tedavisi toplam 2 g/kg verildi. Tedavinin ikinci haftasında özellikle duyuşal bulgularda kısmi iyileşme gözlenmesi üzerine IVIg tedavisinin aylık 0,5 g/kg olarak devam edilmesine ve fizik tedavi egzersizlerine başlanması planlandı. Tedavisine her kürde 14 gün süre ile olmak üzere prednizolon 40 mg/m²/gün olarak eklendi ve vinblastinin nörolojik bulguları kötüleştirebileceği düşünülerek konsey kararı ile tedaviden çıkarıldı. Hastanın iki kür ABVD kemoterapisi sonrasındaki PET değerlendirmesinde hastalığının kısmi olarak gerilediği görüldü. İzleminde 3. kürden itibaren ses kısıklığı ile birlikte duyuşal ve motor

işlevleri düzelmeye başladı. Dördüncü kürün sonunda nörolojik bakısında konuşması anlaşılabilir düzeyde, kas gücü alt akstremitede iki taraflı 3/5 düzeyinde idi, hasta destekle yürüyebiliyordu. Hastanın halen kemoterapisine devam edilmekle birlikte, aylık IVIG verilmekte ve fizik tedavi egzersizlerine devam edilmektedir. Hastanın ebeveynlerinden sözlü onam alınmıştır.

Tartışma

Paraneoplastik nörolojik sendrom; kanserli hastalarda ortaya çıkan, altta yatan tümörün doğrudan ve bölgesel etkileri ile oluşmayan, metastaz, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan ve önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen nörolojik bir tablodur (6). Altta yatan tümör ile sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler sonucu gelişen otoimmün yanıtın patogeneizde rolü olduğu düşünülmektedir. Nöronal otoantikörlerin saptanması tanıyı doğrulamaya yardımcı olurken, yokluğu PNS'ü dışlamamaktadır (4, 6). Paraneoplastik nörolojik sendromların lenfoma ile birlikteliği nadirdir. Hodgkin lenfomada görülen serebellar sendrom ve dermato-polimiyozit dışında diğer paraneoplastik nörolojik bulgular ancak olgu bildirim düzeyindedir (4). Paraneoplastik nörolojik sendromun tipi ve görülme sıklığı HL ve NHL'de farklılık gösterir. Hodgkin lenfomada daha sıklıkla limbik ensefalit ve serebellar dejenerasyon görülürken, NHL'de duyuşsal ve motor nöropati ve dermatomiyozit sık gözlenir (4, 7). Paraneoplastik periferik motor ve duyuşsal nöropati (AMSAN), GBS'nin nadir görülen bir alt tipidir ve yine daha çok NHL ile birlikteliğini gösteren olgu bildirimleri vardır (8). Dizinde şu ana kadar bildirilmiş HL ve AMSAN olgusuna rastlanmamıştır. Hastamızda simetrik ve yukarı doğru ilerleyen nöropati bulgularının olması, derin tendon reflekslerinin alınamaması ile GBS düşünülmüştür. Üst motor nöron bulgularının olmaması ve kraniyal MRG'nin normal olması ile paraneoplastik üst motor nöron hastalıkları dışlanmıştır. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde albumino-sitolojik uyumsuzluk saptanmamasına rağmen EMG bulguları ve klinik seyir AMSAN tanısı için yeterli bulunmuştur. Beyin-omurilik sıvısı incelemesi ile olası enfeksiyöz nedenler ve malin tutulum dışlanmıştır. Olgumuz bizim bildiğimiz kadarı ile dizinde şu ana kadar bildirilen ilk AMSAN görülen HL olgusudur.

Tümör varlığında ortaya çıkan nedeni bilinmeyen nörolojik sendromlar her zaman paraneoplastik sendrom olarak değerlendirilmemelidir. Paraneoplastik nörolo-

jik sendrom tanısı için kesin ve olası olmak üzere iki tanımlama kullanılmaktadır (4, 6). Bu iki tanımlama kullanılırken nörolojik sendrom tipi, onkonöronal antikor varlığı ve kanser varlığı ölçüt olarak alınmıştır. Bu sendromlar tümör ile birliktelik gösterdiğinde ya da onkonöronal antikor varlığı saptandığında kesin PNS olarak tanımlanmaktadır. Duyusal ve motor nöropati gibi klasik olmayan sendromlarda kesin PNS diyebilme için ya hastada onkonöronal antikor varlığının gösterilmesi ya da altta yatan tümörün tedavisi ile nöropati bulgularının düzelmesi gerekmektedir (4). Buna karşın lenfomalarda PNS tanısını kesin olarak koymak çoğu zaman olası değildir. Çünkü çoğu lenfomalı PNS gelişen hastada onkonöronal antikor varlığı saptanamamaktadır (4, 6). Paraneoplastik nöropati olgularının çoğunda kanser tanısından önce ya da kanser henüz erken evre ve tedavi edilebilir durumda iken ortaya çıkar ancak (6), tanı konulduktan sonra ve ileri evrede ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da vardır (3, 4). Bizim hastamızda paraneoplastik nöropati bulguları tanı aşamasında ortaya çıkmıştır.

Paraneoplastik nöropatili birçok hastada altta yatan tümör çıkarılsa bile nörolojik durumda iyileşme olmayabilmektedir. Bunun nedeni de otoimmün mekanizmaların etkili olmasına bağlanmaktadır (3). Hodgkin lenfoma ile ilişkili paraneoplastik periferik nöropatilerde tedavi sonuçları değişkendir. Bazı çalışmalarda altta yatan malinitenin tedavi edilmesi ile nörolojik bulguların gerilemediği, aksine kemoterapiye ikincil arttığı bildirilmiştir (9). Ancak hastamızda PNS ileri düzeyde oluştuğu için kemoterapiye ek IVIG ve steroid tedavisi birlikte verildi. Asıl hastalık kontrol altına alındığında PNS'de belirgin düzelme saptandı. Hastamızda altta yatan malinitenin tedavisi ile birlikte immünoterapi aynı anda uygulandığından, nörolojik bulguların gerilemesine hangisinin neden olduğunu değerlendirmek mümkün değildir. Guillain-Barré sendromunun tedavisinde plazmaferezin yeri olmakla birlikte, hastamızda akut dönemde tanı konulamadığı için plazmaferez yapılamamıştır.

Vinka alkaloidleri nörotoksisite yaptığı bilinen kemoterapötik ilaçlardır. Kümülatif doz 5 mg olduğunda duyuşsal nörolojik belirtiler ortaya çıkabilmekle birlikte, motor nöropati bulguları ancak kümülatif doz 30-35 mg'a ulaştığında görülmektedir (10). Olgumuzda nöropati bulguları kemoterapi başlanmadan önce ortaya çıktığı için vinblastin toksisitesi dışlanmış, ancak ilave nöropati yapıcı etkisinden korunmak için bu ilaç tedaviden çıkarılmıştır. Bunun dışında ayırıcı tanıda yer alan kri-

tik hasta polinöropatisi yoğun bakımda yatan hastalarda en sık görülen nöromusküler değişikliktir. Aksonal bir nöropatidir ve solunum ve kardiyak sorunu olmasına rağmen ventilatörden ayrılamayan hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir (11). Bizim olgumuzun yoğun bakımda yatış öyküsünün olmaması ve hastalığın tanısının konulmasından hemen sonra nörolojik bulgularının olması nedeni ile kritik hasta nöropatisi düşünülmemiştir.

Bu olgumuz, Hodgkin lenfoma ile paraneoplastik sendrom olarak ortaya çıkan Guillain-Barré sendromunun alt tipi olan AMSAN birlikteliği saptandığı için sunulmuştur. Lenfoma hastalarında nöropati geliştiğinde ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Hasta Onamı: Sözlü hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.N.Ö., A.A.; Tasarım - E.U.P.; Denetleme - C.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - I.O.A., B.K., C.B., E.U.P., E.P.Y., A.A., M.Ç., G.N.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - G.N.Ö., C.B.; Literatür Taraması - I.O.A.; Yazıyı Yazan - I.O.A.; Eleştirel İnceleme - G.N.Ö., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Verbal informed consent were obtained from patients' parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.N.Ö., A.A.; Design - E.U.P.; Supervision - C.B.; Data Collection and/or Processing - I.O.A., B.K., C.B., E.U.P., E.P.Y., A.A., M.Ç., G.N.Ö.; Analysis and/or Interpretation - G.N.Ö., C.B.; Literature Review - I.O.A.; Writing - I.O.A.; Critical Review - G.N.Ö., A.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Friedman DL. Hodgkin lymphoma. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, (eds). Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. Elsevier; 2016.p. 429-41. [\[CrossRef\]](#)
2. Correale J, Monteverde DA, Bueri JA, Reich EG. Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma. Acta Neurol Scand 1991; 83: 45-51. [\[CrossRef\]](#)
3. Flanagan EP, Sandroni P, Pittock SJ, Inwards DJ, Jones LK. Paraneoplastic lower motor neuropathy associated with Hodgkin lymphoma. Muscle Nerve 2012; 46: 823-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Blood 2014; 123: 3230-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Gandhi AG, Maisuria BA, Patel RG, Arora B. General consideration of Guillain Barre Syndrome. IJPSR 2012; 3: 4135-41.
6. Tüzün E. Nörolojik tutulumla seyreden paraneoplastik sendromlar. Klinik gelişim dergisi 2010; 23: 71-7.
7. Polo-Romero FJ, Sánchez-Beteta P, Perona-Buendía P, Pérez-García AM. Guillain-Barré syndrome as first presentation of non-Hodgkin lymphoma. Neurologia 2012; 27: 511-3. [\[CrossRef\]](#)
8. Wanschitz J, Dichtl W, Budka H, Löscher WN, Boesch S. Acute motor and sensory axonal neuropathy in Burkitt-like lymphoma. Muscle Nerve 2006; 34: 494-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. Ann Neurol 1997; 41: 722-30. [\[CrossRef\]](#)
10. Casey EB, Jelliffe AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. Brain 1973; 96: 69-86. [\[CrossRef\]](#)
11. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. Critical Care 2007; 11: 1-11. [\[CrossRef\]](#)