

Tedavi esnasında Guillain-Barre sendromu gelişen küçük hücreli akciğer karsinomu olgusu

A case of Guillain-Barre syndrome in a patient with small cell lung cancer treated with chemotherapy

Esmâ TÜRKMEN¹, Bülent ERDOĞAN¹, İlhan HACİBEKİROĞLU¹, Hilmi KODAZ¹, Sernaz UZUNOĞLU¹, Yahya ÇELİK², İrfan ÇİÇİN¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Edirne;

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne

Guillain-Barre sendromu (GBS), nadir görülen, progresif simetrik paralizi ile seyreden akut enflamatuvar demiyelinizan poliradikülopatidir. Kanserle ilişkisi ancak olgu bildirimleri ile gösterilmiştir. Olgu ileri evre küçük hücreli akciğer karsinomlu 59 yaşında erkek hasta idi. İlk kür sisplatin/etoposid kemoterapisi sonrası gelişen nötropenik ateş tedavisini takiben alt ve üst ekstremitelerde iki taraflı simetrik progresif güç kaybı, hipoestezi ve derin tendon reflekslerinde hipoaktivite ortaya çıktı. Radyolojik görüntülemelerinde simetrik nöropatiyi açıklayacak kranial ve spinal metastaz saptanmadı. Elektromiyografide patolojik bulgu gözlenmedi. Beyin omurilik sıvısında albüminositolojik disosiasyon mevcuttu. Akciğer grafisinde tümöral lezyonlarda gerileme saptandı. Klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde Guillain-Barre sendromu tanısı düşünüldü. Uygulanan intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası nöropati semptom ve bulgularında tam iyileşme gözlemlendi. Takiplerde yinelenme olmadı. Hastaya toplam dört kür sisplatin/etoposid kemoterapisi uygulandı ve altı ay sonra hastalık progresyonu sebebiyle hasta kaybedildi. Hastalıkta %50'den fazla yanıt varken Guillain-Barre sendromu gelişmiş olması bize bu durumun paraneoplastik sendromdan ziyade enfeksiyon ve kemoterapinin indüklediği bir nöropati tablosu olabileceğini düşündürdü.

Anahtar sözcükler: Guillain-Barre sendromu; küçük hücreli akciğer karsinomu; nöropati.

Guillain-Barre syndrome (GBS) is an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy characterized by bilateral progressive symmetrical paralysis. GBS is rarely seen neuropathy in cancer patients. In the literature some cases of GBS associated with anticancer chemotherapy. In this case; the guillain-barre syndrome developed after the treatment of a 59-year-old male patient with metastatic small cell lung carcinoma who admitted to hospital with neutropenic fever after cisplatin/etoposide chemotherapy regime is presented. The patients complained of bilateral progressive symmetrical paralysis in upper and lower limbs with depressed deep tendon reflexes and hypoesthesia. There was no pathological findings on electromyography. There was no a sign at radiological imaging that explained cranial and spinal metastasis. The cerebrospinal fluid had albuminocytologic dissociation. Decline in tumoral lesions were detected on chest radiography. Accompanied by clinical and laboratory findings, a diagnosis of Guillain-Barre syndrome was considered. Symptoms completely disappeared after intravenous immunoglobulin for five days. Recurrence did not during follow-up. The patients was administered a total of 4 cycles of cisplatin / etoposide chemotherapy. The patient died due to disease progression six months later. We think that, in this case GBS was not a paraneoplastic syndrome because there was more than 50% tumor shrinkage. We propose GBS was induced by infection and chemotherapy rather than malignancy.

Key words: Guillain-Barre syndrome; small cell lung cancer; neuropathy.

Kanser hastalarında görülen nöropatiler, neoplastik hücrelerin kök ve sinire direkt invazyonu veya kompresyonuna, paraneoplastik otoimmün süreçte, immünsupresiflerin, kemoterapötiklerin ve radyasyon tedavisinin yan etkilerine, metabolik ve nutrisyonel bozukluklara bağlı olarak gelişebilir.^[1-3] Paraneoplastik nörolojik sendromlar kanser hastalarının %0.01'inde görülür ve bunların yaklaşık %3-5'i küçük hücreli akciğer kanserleridir.^[4] Akciğer kanserlerinde, özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde, Eaton-Lambert sendromu, ensefalomyelopati, serebellar dejenerasyon, subakut sensoryal nöropati, otonom nöropati ve daha nadir olarak da Guillain-Barre sendromu (GBS) görülebilir.^[5] GBS nedeni tam olarak nedeni bilinmeyen etiopatogenezinde enfeksiyon ve malignite gibi durumların suçlandığı otoimmün bir nöropatidir.^[6] Literatürde, kanserle ve antikanser tedaviyle ilişkili GBS olguları bildirilmiştir.^[7-10] Burada kanser ve febril nötropeni ile ilişkili olabilecek nadir bir durum olan GBS deneyimimizi sunmak istedik.

OLGU SUNUMU

Nefes darlığı ve öksürük nedeniyle dış merkezde incelenen 59 yaşında erkek hasta, sağ akciğer santralde 3 cm tümöral kitle, iki taraflı parankimal metastatik nodüller, sağ sürrenal bezde metastaz ve küçük hücreli akciğer karsinomu histolojik tanısıyla tarafımıza refere edildi. Özgeçmişinde 40 paket/yıl sigara öyküsü haricinde önemli bir bulgu yoktu. Hastaya yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri tanısı ile sisplatin (75 mg/m²) birinci gün-etoposid (100 mg/m²) 1-3 tedavisi başlandı. İlk kür kemoterapinin 10. gününde hasta nötropenik ateşle hastaneye yatırıldı. Fizik muayenede ateş 38.5 °C ve grade 2 oral mukozit dışında bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 2000/uL, mutlak nötrofil sayısı 500/ul, hemoglobin 10g/dl, trombosit 95000/uL ve C-reaktif protein (CRP) seviyesi yüksekti (5 mg/dl). Karaciğer, böbrek fonksiyon testleri normaldi. Kan ve idrar kültürleri alındı. Postero-anterior akciğer grafisinde sağ santralde nonhomojen dansite ve yaygın noduler lezyonlar mevcuttu ve önceki grafilerine göre tümöral lezyonlarda belirgin küçülme mevcuttu. Batın ultrasonografisi normaldi. İmipenem-silastatin 4x500 g antibiyoterapisi başlandı. Alınan kültürlerinde

üreme olmadı. Tedavinin onuncu gününde genel durumu düzelen, ateşleri olmayan ve CRP seviyeleri normale dönen hasta taburcu edildi. Bir hafta sonra bacaklarda ani gelişen ve giderek artan güç kaybı ve uyuşma şikayetiyle hasta tekrar yatırıldı. Muayenede alt ve üst ekstremitelerde simetrik güç kaybı (proksimal 1/5, distal 2/5), hipoestezi ve derin tendon reflekslerinde hipoaktivite tespit edildi. Tam kan sayımı, serum elektrolit seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, CRP seviyesi, B12 vitamin seviyesi normaldi. Kraniospinal görüntülemelerde metastaz saptanmadı. Radyolojik değerlendirmede lezyonlarda %50'den fazla küçülme vardı. Klinik ve muayene bulguları doğrultusunda nöropati düşünülerek yapılan elektromiyografide (EMG) patolojik bulgu yoktu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde protein seviyesi yüksekti (150 mg/dl) ve hücre sayısı normaldi. Klinik değerlendirme ve bu bulgular neticesinde hastaya GBS tanısı konuldu. İntravenöz immünglobulin (IVIG) 1 mg/kg başlandı. Beş gün IVIG tedavisi sonrası tam nörolojik iyileşme gözlemlendi. Kemoterapi dört küre tamamlandı ve altı ay sonra hasta yaygın progresyon sebebiyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Gullain Barre sendromu, sıklıkla alt ekstremitelerde akut, progresif güç kaybı ile başlayan ve günler içinde hızlıca proksimale ilerleyen simetrik demiyelinizan bir nöropatidir. Yıllık insidansı normal popülasyonda 1-2/100000'dir. Erkeklerde biraz daha fazla görülür^[11,12]. Sinir iletim hızı ve amplitüdü genellikle azalır ve BOS analizinde yüksek protein oranı ve normal hücre sayısı (albuminositolojik disosiasyon) kendini gösterir. Alt kranial sinirler ve solunum kasları bazen etkilenebilir ve bu hastaların yaklaşık %30 kadarında solunum desteğine ihtiyaç duyulur. Hastaların %75'i tam fonksiyonel iyileşme gösterirken %10'unda uzun dönem güçsüzlük kalabilir ve mortalite %10 civarındadır.^[13]

Guillain-Barre sendromu gelişen hastaların %75'inde öncesinde çoğunlukla gastrointestinal sistem ve respiratuvar sistem kaynaklı bir enfeksiyon öyküsü mevcuttur. Etkenler sıklıkla *Campylobacter jejuni*, *Cytomegalovirus* ve *Epstein-Barr*

virüsüdür. Enfektif organizmanın veya cross-reaksiyon veren antijenlerinin immün yanıtı (B hücre ve T hücre aracılı) uyarması sonucu myelin kılıfta enflamatuvar hasar geliştiği düşünülmektedir. GBS gelişen hastaların histopatolojik incelemesinde; nöronlar içinde ve perivasküler dokuda monosit-lenfosit infiltrasyonun görülmesi, serumda sitokin ve sitokin reseptörlerinde artışın saptanması (IL-2, soluble IL-2 reseptörü, IL-6, TNF-alfa, IF-gama) bu durumu desteklemektedir.^[14]

Solid kanserler ve GBS birlikteliği sık değildir. Kanser tanısından önce ve kanser tedavisi esnasında paraneoplastik nörolojik sendrom olarak GBS gelişmiş küçük hücreli akciğer kanseri olguları literatürde bildirilmiştir.^[7,15] Kanser hastalarında tümörün kendisi, uygulanan kemoterapi, olog kemik iliği nakli ve cerrahi ile ilişkili GBS olguları da mevcuttur.^[16,17] Okzaliplatin, vinkristin, L-asparginaz, daunorubisin gibi bazı kemoterapi ajanları GBS gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.^[8-10] Tümör hücrelerinden eksprese edilen onko-nöral antijenlerin, anti-onko-nöral veya anti-myelin antikörleri uyararak nöron hasarını başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca platin bazlı kemoterapinin TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinleri artırdığı ve nöronlarda enflamatuvar hasarı tetiklediği de gösterilmiştir.^[18,19] Sisplatinle bağlı nörotoksitesite %50'ye varan oranlarda olup periferik nöron tutulumu ön plandadır ve sıklıkla motor nöronlar korunur.^[20] Subakut el ve ayak parmaklarından başlayıp proksimale doğru ilerleyen iğnelenme, uyuşukluk, parestezi, bazen ağrı ile kendini gösterir. Elektrofizyolojik çalışmalarda sinir iletim hızında azalma ve sensoriyal aksonopati bulguları saptanır. Genelde nöropati kümülatif 300 mg/m² üzeri dozlarda görülür. Eğer doz redüksiyonu yapılmaz veya tedavi kesilmezse nöropati devam eder ve hastaların %30'unda aylar içinde ilerleyici hasar görülür.^[21-24]

Bu olguda, GBS, kanser tanısından sonra, platin bazlı kemoterapi ve enfeksiyon tablosunu takiben gelişti. Primer hastalık yanıtlyken GBS gelişmesi, bu durumun, bir paraneoplastik nörolojik sendromdan ziyade kemoterapi ve enfeksiyonun tetiklediği bir nöron hasarı olabileceğini aklımıza getirdi. Olgumuza da öncesinde bir kür siplatin bazlı kemoterapi uygulanmıştı. Platin nörotoksitesitesine

kıyasla beklenenin aksine nörolojik tablonun akut gelişmesi ve ön planda motor tutulumun olması, ilk kür sonrası görülmesi ve IVIG tedavisiyle tam iyileşme sağlanması bizi platine bağlı nörotoksitesiteden uzaklaştırdı. Tanıya yönelik incelemelerde BOS'de albüminositolojik disosiasyon dışında patolojik bulgu yoktu. EMG'nin normal olması erken dönemde yapılan nörofizyolojik çalışmada patolojik bulgu saptanamayabileceğini ve rekürren incelemenin gerekliliğini desteklemektedir.^[25] GBS etiyopatogeneziyle uyumlu olarak hastamızda öncesinde enfeksiyon öyküsü mevcuttu ancak kültürlerinde etken tam olarak gösterilemedi. Klinik tablo ve patolojik laboratuvar bulguları eşliğinde, GBS düşünülerek IVIG tedavisi ile tam iyileşme sağlanması tanımızı doğrulamaktaydı.

Günlük kanser pratiğinde erken dönemde akut gelişen simetrik, progresif, ön planda motor nöron tutulumu ile kendini gösteren nöropatilerde GBS akla gelmeli, başlangıçta EMG bulgusu olmasa dahi klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde tanı konulup küratif tedavi vakit kaybetmeden uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Poumand R. Paraneoplastik peripheral neuropathies: In: Neuromuscular Function and Disease, Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, editors. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 1221-7.
2. Amato AA, Kissel JT, Mendel JR. Neuropathies associated with organ system failure, organ transplantation, metabolic disorders and cancer. In: Diagnosis and Management of Pheripheral Nerve Disorders, Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR, editors. New York: Oxford University Press; 2001. p. 565-91.
3. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. J Neurol 2002;249(6):651-61.
4. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. Lancet Neurol 2008;7(4):327-40. [CrossRef](#)
5. Silvestri GA, Jett J. Bronchogenic carcinoma. In: Murray and Nadel's, editors. Textbook of respiratory medicine. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. p. 1357-82.
6. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barré syndromes. J Peripher Nerv Syst 2005;10(2):94-112.
7. Ferrufino E, Camarasa A, Chiner E. Guillain-Barre syndrome as an initial manifestation of small cell lung

- carcinoma. *Arch Bronconeumol* 2011;47(2):107-8.
8. Christodoulou C, Anastasopoulos D, Visvikis A, Meliou S, Detsi I, Tsiakalos G, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with metastatic colon cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2004;15(10):997-9. [CrossRef](#)
 9. Vembu P, Al-Shubaili A, Al-Khuraibet A, Kreze O, Pandita R. Guillain-Barré syndrome in a case of acute lymphoblastic leukaemia. A case report. *Med Princ Pract* 2003;12(4):272-5. [CrossRef](#)
 10. Norman M, Elinder G, Finkel Y. Vincristine neuropathy and a Guillain-Barré syndrome: a case with acute lymphatic leukemia and quadriparesis. *Eur J Haematol* 1987;39(1):75-6. [CrossRef](#)
 11. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(24):2294-304. [CrossRef](#)
 12. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36(2):123-33. [CrossRef](#)
 13. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2004.
 14. O'Leary CP, Willison HJ. The role of antiglycolipid antibodies in peripheral neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2000;13(5):583-8. [CrossRef](#)
 15. Vighiani MC, Magistrello M, Polo P, Mutani R, Chiò A; Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome. Risk of cancer in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). A population-based study. *J Neurol* 2004;251(3):321-6. [CrossRef](#)
 16. Mudad R, Hussein A, Peters WP. Guillain-Barre syndrome following autologous bone marrow transplantation. *Am J Clin Oncol* 1995;18(2):167-9. [CrossRef](#)
 17. Puertas-Muñoz I, Miranda-Lloret P, Lagares A, Ramos-González A. [Guillain-Barre syndrome following resection of glioblastoma multiforme]. [Article in Spanish] *Rev Neurol* 2004;39(12):1137-9. [Abstract]
 18. Kiefer R, Kieseier BC, Stoll G, Hartung HP. The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 2001;64(2):109-27. [CrossRef](#)
 19. Press R, Pashenkov M, Jin JP, Link H. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol* 2003;23(4):259-67. [CrossRef](#)
 20. Screnci D, McKeage MJ. Platinum neurotoxicity: clinical profiles, experimental models and neuroprotective approaches. *J Inorg Biochem* 1999;77(1-2):105-10.
 21. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps. *Cancer* 1990;66(6):1117-23. [CrossRef](#)
 22. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer* 2001;85(6):823-6. [CrossRef](#)
 23. Roelofs RI, Hrushesky W, Rogin J, Rosenberg L. Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology* 1984;34(7):934-8. [CrossRef](#)
 24. van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, van Houwelingen C, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990;66(8):1697-702. [CrossRef](#)
 25. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998;44(5):780-8. [CrossRef](#)