

---

# Kombine küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer kanseri ile Lambert-Eaton miyastenik sendromu birlikteliği: Olgu sunumu

Arif Osman TOKAT<sup>1</sup>, Cabir YÜKSEL<sup>2</sup>, Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR<sup>3</sup>, Adem GÜNGÖR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı,

<sup>3</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) nadir görülen bir nöromusküler iletim bozukluğudur. Akciğer karsinomları ile ilişkili olan hastalığın temelinde otoimmün mekanizmalar yatmaktadır. Günümüzde sık rastlanan ve mortal seyreden hastalıklar arasında olan akciğer kanserlerinin semptomları arasında oldukça seyrek de olsa LEMS'ye rastlanabilmektedir. Burada sunduğumuz olgu, akciğer kanseri semptomlarından önce LEMS semptomları sebebiyle tetkik edilerek, pulmoner arter komşuluğunda tümör saptanan bir olgudur. Olgu erken tanı ile tedavi şansı bulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Lambert-Eaton miyastenik sendromu, akciğer kanseri, paraneoplastik sendrom.

## SUMMARY

**Association of combined small cell and large cell lung cancer with Lambert-Eaton myasthenic syndrome: case report**

Tokat AO, Yuksel C, Ozdemir Kumbasar O, Gungor A

Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare type of neuromuscular conduction disorder. This disease can be seen with lung cancer and, it is associated with otoimmunity. Among the symptoms of lung cancer LEMS can be seen, but it is very rare. In this case, LEMS symptoms were analyzed before lung cancer symptoms. The localization of the tumor was near the pulmonary artery. By the early diagnose, the patient had the chance of cure.

**Key Words:** Lambert-Eaton myasthenic syndrome, lung cancer, paraneoplastic syndrome.

Paraneoplastik sendromlar; tümör dokusundan yayılan mediatörlerin veya hücrelerin otoimmün mekanizmalarla bazı dokuların veya hücrelerin normal işleyişlerini bozarak meydana getirdiği

bir grup tıbbi komplikasyona verilen genel isimdir. Akciğer karsinomlarının -özellikle küçük hücreli akciğer karsinomunun- semptomları arasında paraneoplastik bulgular görülebilir.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Arif Osman TOKAT, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cebeci, ANKARA - TÜRKİY  
e-mail: aostokat@hotmail.com

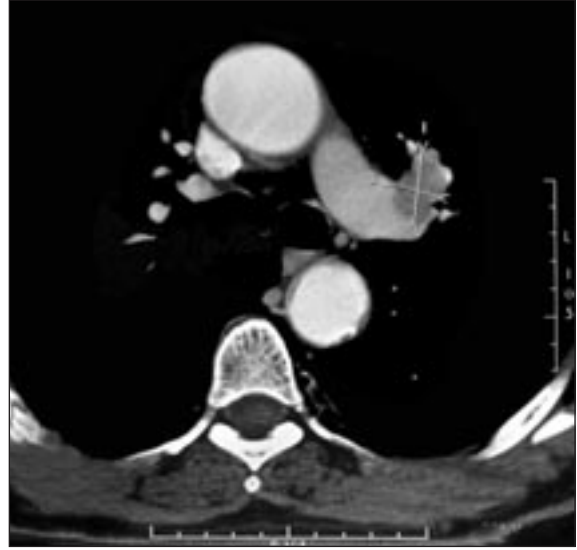
Otoimmün mekanizmalar sonucu ortaya çıkan bu semptomlar arasında Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)'na rastlanabilmektedir (1,2). Genellikle küçük hücreli nöroendokrin kanserlerle ilişkisi olan LEMS, nadir görülen küçük hücreli + büyük hücreli akciğer kanseri gibi mikst karsinomda belirlendi. LEMS semptomları başladığında olguda tümöre ait klinik ve radyolojik direkt bulgu saptanamamıştı.

### OLGU SUNUMU

Altmışyedi yaşındaki erkek olgunun öksürük, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve eklem ağrısı nedeniyle üç ay önce yapılan muayenesinde ve tetkiklerinde belirgin patoloji saptanmamış. Kırkbeş paket-yıl sigara öyküsü olan olgunun, bu dönemde çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde sol akciğer üst lob anterior segmentte havalanma artışı ve sol akciğer alt lob posterior bazal segmentte milimetrik nodül dışında patolojik bulgu belirlenmemiş. Üç ay sonra kas güçsüzlüğünde artış olması üzerine nöroloji kliniği ile konsülte edilen olguya elektromiyelografik (EMG) inceleme yapılmış. Sağ A. digiti kuinti kasında ardışık sinir uyarımı ile; belirgin postegzersiz fasilitasyon, 2., 3. ve 5. c/s uyaranlarda dekrament, 50 c/s uyaranlarda belirgin inkrament ve posttetanik bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde fasilitasyon fenomeni izlenmiş.

Bu bulgular presinaptik nöromusküler iletim bozukluğunu teyid etmektedir. Olguya nörolojik muayenesi sonucunda paraneoplastik LEMS tanısı konmuş.

Paraneoplastik sendromlar ile malignite arasındaki ilişki düşünülerek bir göğüs hastalıkları kliniğinde incelenen olgunun yenilenen akciğer grafisinde hiler dolgunluk saptanması üzerine kliniğimize konsülte edildi ve toraks BT'sinde; pretrakeal, prevasküler ve prekarinal alanlarda milimetrik boyutta lenf nodları saptandı. Sol ana pulmoner arter lateral komşuluğunda sınırları sol ana pulmoner arterden net olarak ayrılmayan yumuşak doku yapılanması dikkat çekmekte ve sol üst lob bronşları çevresinde superiora doğru minimal uzanım göstermekteydi (Resim 1). Ayrıca, sol akciğer alt lob posterobazal segmentte milimetrik boyutlu nodül gözlenmekteydi.



Resim 1. Olgunun bilgisayarlı tomografisinde hiler kitlenin görünümü.

Fiberoptik bronkoskopi (FOB)'de sol üst lob apikoposterior karinası künt izlendi ve buradan iğne aspirasyon biyopsisi alındı. Transbronşiyal iğne aspirasyon biyopsisi sonucu az diferansiyel malign epitelyal tümör olarak belirlendi.

Solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasitesi beklenenin %87'si (3.58 L) ve birinci saniye zorlu ekspiratuar volümü beklenenin %100'ü (2.22 L) olan olgunun kan gazı değerlerinin de PaO<sub>2</sub>: 64 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 49 mmHg, SaO<sub>2</sub>: %91.6 olduğu görüldü. Tomografik ve sintigrafik olarak yapılan uzak metastaz taramalarında patoloji saptanmayan olguya sol posterolateral torakotomi kesisi ile girişim uygulandığında (18.5.1999) eksplorasyonda üst lob hilusunda anterior segment çıkışında ana pulmoner artere yaklaşık 1.5 cm'lik segmentte invaze 4 cm'lik tümöral kitle tespit edildi. Olguya üst lobektomi, pulmoner artere anjiyoplasti ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu uygulandı.

Olgunun postoperatif patolojisi; küçük hücreli + büyük hücreli akciğer karsinomu alanları içeren kombine akciğer tümörü, sol üst lobektomi materyali, bronşiyal ve vasküler cerrahi sınırlarda tümör negatif ve 24 adet (üç adet paratrakeal, bir adet aortik pencere, iki adet prevasküler, iki adet karinal, iki adet paraözefageal, sekiz adet hiler, üç adet segmental, üç adet subsegmental)

reaksiyonel lenf nodu olarak rapor edildi. Adjuvankemoterapi uygulanan olgu halen postoperatif 42. ayında ve hastalısız yaşamaktadır.

### TARTIŞMA

Küçük hücreli akciğer kanseri tüm akciğer kanserlerinin %15-20'sini oluşturur ve malign hücrelerde nöroendokrin diferansiasyon ile karakterlidir. Genelde santral yerleşimli olan bu tümörde hızlı yayılım karakteristik olup, sınırlı evre küçük hücreli akciğer kanserinde kemoterapi ve radyoterapi ile beş yıllık yaşam %10-20'dir (2-4).

Mikst küçük hücreli + büyük hücreli akciğer kanserli olguların prognozu, saf küçük hücreli akciğer kanserli olgulardan daha kötüdür (5). Yüzyetmişbeş küçük hücreli akciğer kanserli olgunun yer aldığı bir çalışmada; primer bölgede mikst küçük hücreli-büyük hücreli kanser sıklığının otopsilerde %14.3, biyopsi ve sitoloji örneklerinde %8.6 oranında olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda, primer saf küçük hücreli akciğer kanserinin, mikst küçük hücreli + büyük hücreli akciğer kanserine progresyon gösterebileceği ve bunun uzak metastaz potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir (5). Olgumuzda postoperatif histopatolojik tanı, preoperatif histopatolojik tanıdan farklı olarak küçük hücreli + büyük hücreli karsinom alanları içeren kombine akciğer kanseri olarak belirlenmiştir. Bu durum her iki patolojinin karışmasının oldukça güç olması göz önüne alınarak, preoperatif değerlendirmenin hatalı olduğunu düşündürdü. Bununla birlikte, olguda erken tanı ve tedavi sonucu uzun bir sağkalım elde edildi.

LEMS nadir görülen bir nöromusküler iletim bozukluğudur. İlk olarak akciğer kanseri ile ilişkisi tanımlanan bu hastalıkla ilgili yapılan araştırmalar etyolojide otoimmüitenin sorumlu olduğunu göstermiştir (1-4).

LEMS'li olgulardan alınan kas dokusu incelemelerinde, motor sinir terminalinden salınan asetilkolinde azalma olduğu görülerek anormal asetilkolin salınımı üzerinde durulmaya başlanmıştır. Asetilkolin salınımında görev alan IgG tipi antikorların Ca<sup>+</sup> kanallarını temsil eden presinaptik aktif bölgeleri deplese ettiği ve böylece asetilkolin salınımının azaldığı gösterilmiştir. Bu anormal

asetilkolin salınımı hastalığın ayırıcı tanısında tek karakteristik bulgudur (1,2).

LEMS'nin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanserli olguların yaklaşık %3'ünde; tüm popülasyonun yaklaşık milyonda 4'ünde görüldüğü ve LEMS'li olguların yaklaşık %50-60'ında malignite bulunduğu saptanmıştır (1,2,6). Bu durum LEMS düşünülen olgularda malignite taramasının önemi-ne işaret etmektedir.

Hastalığın başlangıcı miyastenia gravise benzetmekle birlikte önemli birtakım farklılıklar vardır. Miyastenia graviste impulsları ileten asetilkolini bloke ederek postsinaptik reseptörlere bağlanmasına engel olan antikorlar mevcut iken, LEMS'deki antikorlar presinaptik sinir son uçlarındaki voltaj bağımlı Ca<sup>+</sup> kanallarına karşı oluşmaktadır (1,6,7). Bu durum yetersiz asetilkolin salınımına neden olmaktadır. Olgularda kas kontraksiyonu devam ederse kas gücünde artış gözlenmektedir (1,2).

Paraneoplastik LEMS halsizlik ve özellikle pelvik kuşağı ve kalçayı tutan proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Bu hastalıkta diplopi, ağız kuruluğu, pitozis, dizatri, disfaji, parestezi gibi çeşitli otonomik semptomlar da sık görülür. Halsizlik ve güçsüzlük semptomları tümör daha küçük ya da mikroskobik boyutlardayken başlar ve alttaki malignite tedavi edildiğinde geriler ve kaybolur (1,8).

LEMS'de esas problem günlük yaşam kalitesini ve aktiviteyi etkileyen progresif kas güçsüzlüğüdür. Mortalite ise genellikle maligniteye bağlıdır (1-4,6,7). Tanıda egzersiz ile kas gücünün düzelmesi ayrıca elektronöromiyelografide saniyede 10'dan fazla ardışık sinir stimülasyonu sonrası kas aksiyon potansiyelinde artış görülmesi önemlidir (1,7).

Olgumuzun üç ay önce başvurduğu dış merkezde çekilen tomografisinde tümöre ait kitle saptanmaması bize, tümörün o dönemde henüz radyolojik olarak saptanamayacak boyutta olduğunu ve bu boyutta iken bile asetilkolin salınımını etkileyebildiğini ve LEMS bulgularının ortaya çıkabildiğini göstermektedir.

Sonuç olarak, LEMS olgularında hastalığa eşlik eden malignite bulunabilmektedir. Semptomlar tümör çok küçük boyutlarda iken başlayabilmekte ve genellikle küçük hücreli akciğer kanserine eşlik etmektedir. Olgumuzda saptadığımız kombine küçük hücreli + büyük hücreli akciğer kanseri ise nadir olarak gözlenmektedir. LEMS ve tümör birlikteliği, LEMS düşünülen, özellikle ileri yaşta ve sigara hikayesi olan olgularda ısrarla malignite taraması yapılmasını gerektirir. Bu amaçla risk grubundaki olgularda tomografik incelemenin yanında bronkoskopik olarak da tanı yolları açık tutulmalı ve erken tanı ile kazanılabilecek tedavi şansları kaçırılmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Victor M, Allan HR. Myasthenia gravis and related disorders of the neuromuscular junction. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Co., 2001: 1536-52.
2. Kleopa KA, Teener JW, Scherer SS, et al. Chronic multiple paraneoplastic syndromes. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1767-72.
3. Meriney SD, Nulsizer SC, Lennon VA, Grinnell AD. Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 739-49.
4. Motomura M, Hamasaki S, Nakane S, et al. Apheresis treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *The Apher* 2000; 4: 287-90.
5. Fushimi H, Kikui M, Morino H, et al. Histologic changes in small cell lung carcinoma after treatment. *Cancer* 1996; 77: 278-83.
6. Parsons KT, Kwok WW, Gaur LK, Nepom GT. Increased frequency of HLA class II alleles DRB1\*0301 and DQB1\*0201 in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without associated cancer. *Hum Immunol* 2000; 61: 828-33.
7. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000; 54: 2176-8.
8. Demirel T, Ravits J, Abolulafia D. Myasthenic (Eaton Lambert) syndrome associated with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *South Med J* 1994; 87: 1186-9.