

Nörolojik Tutulumla Seyreden Paraneoplastik Sendromlar

Erdem TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS), kanserli hastalarda ortaya çıkan, altta yatan eşlikçi tümörün doğrudan ve lokal etkileriyle oluşmayan, metastaz, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser tedavisinin yan etkileri ile açıklanamayan ve önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen bir nörolojik tablodur (Tablo I).¹⁻⁴ Kanser hastalarında sıklıkla görülen vasküler ve metabolik kökenli nörolojik sendromlar da tümörün doğrudan etkisiyle ortaya çıkmamalarına rağmen PNS tablolarına dahil edilmezler. Ancak son yıllarda bu sendromların bir kısmının antikor aracılı olan ve olmayan paraneoplastik mekanizmalarla oluştuğunu düşündüren çalışmalar bildirilmiştir.⁵

PNSlar'ın özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), timoma, monoklonal gamapati ve hematolojik malignitelerin seyrinde sıklıkla (%3-15) gözlemlendiği bilinmekle beraber, tüm kanser olgularında PNS görülme sıklığı ile ilgili olarak, farklı çalışmalarda, 1/1000 ile 1/10000 arasında değişen değerler bildirilmiştir.¹⁻³ PNSlar nadir olarak ortaya çıkmakla beraber, olguların çoğunda, kanser tanısından önce ve genellikle kanser henüz çok küçük ve tedavi edilebilir durumdayken gelişmeleri sebebiyle önemlidirler.

Kanser tanısından sonra ortaya çıkan PNS bulguları, fırsatçı enfeksiyonlara ve kanser tedavisinin yan etkilerine bağlı nörolojik sendromları taklit edebilirler. Ayrıca kanser olgularında sıklıkla görülen, örneğin limbik ensefalit veya subakut serebellar dejenerasyon gibi sendromlar, her zaman altta yatan bir kansere işaret etmezler. Bazı

Tablo 1: Paraneoplastik nörolojik sendromlar

	Klasik sendromlar	Klasik olmayan sendromlar
Santral sinir sistemi	Subakut serebellar dejenerasyon Limbik ensefalit Ensefalomiyelit Opsoklonus-miyoklonus	Beyinsapı ensefaliti Optik nörit Stiff-man sendromu Miyelit Nekrotizan miyelopati Motor nöron hastalığı Kanser ilişkili retinopati Melanoma ilişkili retinopati
Periferik sinir sistemi	Lambert-Eaton miyastenik sendromu Subakut duysal nöronopati Gastrointestinal parezi ve psödoobstrüksiyon Dermatomiyozit	Miyastenia gravis Subakut motor nöropati Subakut / kronik sensorimotor nöropati Guillain-Barré sendromu Vaskülitik nöropati Otonomik nöropati Mononöritis multipleks Brakial nörit Nöromiyotoni Polimiyozit Akut nekrotizan miyopati

nörolojik sendromlar kanserle beraber daha sık görülürler veya klinik özellikleri doğrudan paraneoplastik etyolojiyi düşündürür. Bunlara “klasik” PNS denir. Bazı sendromlar ise genellikle kanseri olmayan olgularda ortaya çıkar. Bunlara da “klasik olmayan” sendromlar denir (Tablo 1). Beyinsapı ensefaliti, miyastenia gravis ve polimiyozit gibi “klasik olmayan” sendromlarda eşlikçi bir kanser bulma olasılığı düşüktür ve bu olgularda kanserin

diğer komplikasyonlarının öncelikli olarak taranması gerekmektedir.^{1,4} Bunun yanında, iyon kanallarına karşı gelişen antikörlerle ilişkili “klasik sendromlar” da sıklıkla eşlik eden bir tümör olmaksızın ortaya çıkabilir. Örneğin voltaja duyarlı potasyum kanalı (voltage-gated potassium channel; VGKC) antikörlerinin saptandığı limbik ensefalit olgularının sadece %20’sinde tümör saptanabilmiştir (Tablo 2).⁴

Tablo 2: Paraneoplastik antikörlerle ilişkili tümörler ve paraneoplastik nörolojik sendromlar

Antikor	Sendrom	Kanser
İyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikörler		
Hu (ANNA-1)	Ensefalomiyelit, duysal nöronopati, serebellar dejenerasyon, limbik ensefalit	KHAK, nöroblastoma
Yo (PCA-1)	Serebellar dejenerasyon	Over, diğer jinekolojik, meme
CV2/CRMP5	Ensefalomiyelit, duysal nöronopati, limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon	KHAK, timoma
Ri (ANNA-2)	Ataksi, opsoklonus-miyoklonus, beyin sapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon	Meme, jinekolojik, KHAK
Ma1/Ma2 (Ta)	Limbik, diensefalik, beyin sapı ensefaliti, serebellar dejenerasyon	Testis, KHAK dışı akciğer, parotis, meme, kolon
Amfifizin	Stiff-man sendromu, ensefalomiyelit	Meme, over, KHAK
Kısmen karakterize edilmiş paraneoplastik antikörler		
Tr	Serebellar dejenerasyon	Hodgkin lenfoması
mGluR1	Serebellar dejenerasyon	Hodgkin lenfoması
Zic4	Serebellar dejenerasyon	KHAK
PCA-2	Çeşitli	KHAK
ANNA-3	Çeşitli	KHAK
MysB	LEMS	KHAK
Rekoverin	Fotoreseptör dejenerasyonu	KHAK
Bipolar hücre antijenleri	Retinal dejenerasyon	Melanoma
Hem kanser olgularında hem de kanseri olmayan olgularda saptanan antikörler		
NMDAR	Ensefalit, limbik ensefalit	Over teratomu
VGKC	Limbik ensefalit, nöromiyotoni	Timoma, KHAK
VGCC	LEMS, serebellar dejenerasyon	KHAK
Müsküler AChR	Miyastenia gravis	Timoma
Nöronal AChR	Otoimmün otonomik nöropati	KHAK
AMPAR	Limbik ensefalit	KHAK, timoma, meme
GAD	Stiff-man sendromu, limbik ensefalit, serebellar ataksi	Timoma

ANNA: anti-nöronal nükleer antikör
KHAK: küçük hücreli akciğer kanseri
PCA (Purkinje cell cytoplasmic antibody): Purkinje hücresi sitoplazmik antikoru
mGluR: metabotropik glutamat reseptörü
LEMS: Lambert-Eaton miyastenik sendromu
CAR (carcinoma associated retinopathy): kanserle ilişkili retinopati
NMDAR: N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü
VGKC (voltage-gated potassium channel): voltaja bağımlı potasyum kanalı
VGCC (voltage-gated calcium channel): voltaja bağımlı kalsiyum kanalı
AChR (acetylcholine receptor): asetilkolin reseptörü
AMPAR: alfa-metil-propiyonik asit tipi glutamat reseptörü
GAD: glutamik asit dekarboksilaz

Patogenez

Günümüzde en geçerli olan görüş, alta yatan tümör ile sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler sonucu gelişen bir otoimmün yanıtın PNSlar'ın ortaya çıkışından sorumlu olduğudur. Geçtiğimiz yıllarda, bazı PNS olgularının serum ve beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde çeşitli tümörler tarafından sentezlenen sinir sistemi antijenlerine (paraneoplastik veya onkonöral antijenler) karşı gelişmiş antikolar saptanmıştır. Bu olguların önemli bir kısmında intratekal onkonöral antikor sentezi olduğunun gösterilmesi, bu antikoların PNSlar'ın patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür.^{4,6-8} Ayrıca etkilenen sinir sistemi alanlarında inflamatuvar infiltrasyonun varlığı, bazı onkonöral otoantikoların pasif transferi ile deneysel hayvan modellerinin gerçekleştirilebilmesi ve plazmaferez gibi otoantikoları dolaşımdan uzaklaştıran tedavi yöntemlerinin bazı olgularda klinik düzelmeye yol açması bu görüşü desteklemiştir.⁶⁻⁹

PNS olgularında tanımlanmış otoantikolar, santral ve periferik sinir sistemi nöronlarının membranlarında veya hücre içlerinde (sitoplazma ve/veya nükleus) bulunan antijenlere karşı gelişmektedir. İyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikolar farklı araştırma grupları tarafından çok sayıda olguda tanımlanmıştır ve bu antikoların PNSlar ile ilişkileri kesinleşmiştir. Kısmen karakterize edilmiş paraneoplastik antikolar ise az sayıda olguda gösterilmiş ve varlıkları birden fazla araştırma grubu tarafından doğrulanmamıştır. Bu antikoların PNSlar ile olan ilişkileri kesinlik kazanmamıştır (Tablo 2). Hücre içi antijenlerle (Hu, Yo, Ma ve Tr gibi) ilişkili sendromlar nadir istisnalar dışında daima kanser olgularında ortaya çıkmakta ve patogenezlerinde ağırlıklı olarak hücrel immünite rol oynamaktadır. Bu antijenlere karşı gelişen antikoların patojenik özellikleri gösterilememiştir ve bunların sadece bir kanser belirleyicisi olarak önemli oldukları düşünülmektedir. Nöronların gövde, dendrit ve akson membranlarında bulunan antijenlerle (genellikle iyon kanalları) ilişkili sendromlar ise kanseri olmayan olgularda da saptanabilmekte ve patogenezlerinde ağırlıklı olarak antikor aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır.¹⁻⁴

Paraneoplastik Nörolojik Sendromlarda Tanı

PNSlar'ın tanısı nörolojik sendromun tanınması, ilişkili kanserin gösterilmesi ve serum/BOS antikolarının saptanması ile konur. Sinir sistemi ve kanserin saptanmasına yönelik görüntüleme, BOS ve EEG incelemeleri tanı sürecinde yararlı olabilecek yöntemlerdir. BOS'ta lenfositik pleositoz, protein artışı, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal band varlığı sık karşılaşılan bulgulardır. BOS incelemesi aynı zamanda leptomeningeal metastazı dışlamak için de yapılmalı ve elde edilen BOS örneğinde atipik hücrelerin varlığı araştırılmalıdır.

Tüm PNS olgularında etkilenen bölgenin görüntülemesi yapılmalıdır. MR incelemesi (özellikle T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslar) metastazı ve diğer kanser ilişkili santral sinir sistemi hastalıklarını dışlamak için yararlı bir yön-

temdir. Aynı sebeple bu incelemelerde kontrast tutulumuna da bakılması gerekmektedir. Çoğu PNS olgusunda kan-beyin bariyeri (KBB) korunmuştur ve dolayısıyla kontrast tutan lezyon bulma olasılığı düşüktür. EEG incelemesi pek çok paraneoplastik ensefalit olgusunda görülebilecek non-konvülfif statusun atlanmaması açısından önemlidir ve özellikle konfüzyon ve bilinç değişikliği ile başvuran olgularda uygulanmalıdır.

PNSlar genellikle kanserin erken evrelerinde gelişir ve bu yüzden tümörün gösterilmesi çoğu zaman mümkün olmayabilir. Alta yatan tümör, göğüs, abdomen ve pelvis BT incelemesi ile gösterilebilir. Sendromun veya paraneoplastik antikorun bilinmesi görüntülenmesi hedeflenen bölgenin daha iyi seçilmesini sağlar. Örneğin anti-Yo pozitif bir serebellar ataksi olgusunda mamografi ve jinekolojik incelemenin yapılması veya anti-Ma pozitif bir ensefalit olgusunda testise yönelik ultrasonografi yapılması önemlidir. 18Florodeoksiglukoz (FDG)-PET incelemesi küçük primer tümörlerin ve metastazların gösterilmesini ve biyopsi için olası bölgelerin belirlenmesini sağlar.

Klasik PNS olguları ve alta yatan bir tümör saptanamadığı halde iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikoru pozitif olan olgular 5 yıl boyunca yakından izlenmelidir. Bu olguların %80-90'ında ilk 1 yıl içinde alta yatan tümör ortaya çıkar. Kanseri remisyonunda iken klasik PNS bulguları gelişen olgular da kanser nüksü açısından araştırılmalıdır.

Yakın zaman önce biraraya getirilen uluslararası bir nörologlar paneli tarafından PNSlar'ın tanısı için tanı kriterleri önerilmiştir. Bu kriterlere göre PNS olguları kanser, iyi karakterize edilmiş antikor ve klasik sendrom varlığına göre kesin ve olası olarak ikiye ayrılmıştır (2,3).

Kesin PNS kriterleri:

1. Klasik sendrom ve kanser (sendromun tanısının konulmasından sonraki 5 yıl içinde) saptanması.
2. Tümörün tedavi edilmesinin ardından iyileşen veya belirgin bir şekilde düzelen klasik olmayan sendrom (eşlik eden immünoterapi olmamalı ve sendrom miyastenia gravis gibi spontan iyileşebilen bir hastalık olmamalı) saptanması.
3. Klasik olmayan sendrom ve kanserle (en fazla 5 yıl arayla) beraber antinöronal antikoların saptanması.
4. Eşlikçi bir kanser olmadığı halde nörolojik sendrom (klasik veya değil) ile beraber iyi karakterize edilmiş paraneoplastik antikoların (Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amfiziz) saptanması.

Olası PNS kriterleri:

1. Klasik nörolojik sendrom saptanması ve antikor veya kanser bulunamamasına rağmen yüksek kanser riski varlığı.
2. Nörolojik sendrom (klasik veya değil) veya kanser olmamasına rağmen kısmen karakterize edilmiş antinöronal antikoların saptanması.
3. Klasik olmayan sendrom ve kanser (sendromun tanısının konulmasından sonraki 2 yıl içinde) saptanmasına rağmen anti-nöronal antikor bulunmaması.

Paraneoplastik Sendromlar

Ensefalomiyelit

Santral sinir sisteminin birden fazla bölgesinde nöronal kayıp ve inflamasyon bulunması durumunda paraneoplastik ensefalomiyelit düşünülmelidir. Ön planda hipokampus (limbik ensefalit), serebellumun Purkinje hücreleri (serebellar dejenerasyon), beyinsapı (beyinsapı ensefaliti) ve medulla spinalis (miyelit) alanlarından iki veya daha fazlası tutulur. Pek çok olguda ayrıca dorsal kök-ganglion (duysal nöronopati) ve sempatik ve parasempatik sinir ve ganglionların (ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal parezi, aritmi, erektil disfonksiyon) da etkilendiği bilinmektedir.¹⁰⁻¹² Olguların çoğunda KHAK ve Hu antikorları saptanır. Ayrıca CV2, amfizinin ve Ri antikorları ile ilişkili olgular da bildirilmiştir. Paraneoplastik ensefalomiyelit genellikle limbik ensefalit gibi klasik bir sendromla başlayıp haftalar veya aylar içinde ölümle sonuçlanan gürültülü bir tablo ile seyretmekle beraber olguların bir kısmının en azından başlangıçta ılımlı ve fokal bulgularla başvurduğu bilinmektedir. Örneğin, epilepsia partialis continua, non-konvülf epileptik status, santral hipoventilasyon ve frontal tipte ataksi ile başlayan olgular bildirilmiştir.¹³⁻¹⁶

Paraneoplastik ensefalomiyelit olgularının BOS incelemelerinde hemen daima lenfositik pleositoz, yüksek protein konsantrasyonu, yüksek IgG indeksi ve oligoklonal bandlar gibi patolojik bulgular saptanır. MR incelemesinde tutulan bölgelerde ve bazen klinik olarak sessiz bölgelerde T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde hiperintens lezyonlar görülür.¹²

Limbik ensefalit

Limbik ensefalitin kardinal bulguları yakın bellek kaybı, epileptik nöbet ve davranış değişikliğidir. Ayrıca konfüzyon, iritabilite, depresyon, uyku problemleri, halüsinasyon ve psikoz görülebilir.^{4,17,18} Hu, Ma2, CV2 ve amfizinin gibi hücre içi antijenlere karşı antikorlarla karakterize limbik ensefalit olgularına hemen daima bir kanser eşlik eder ve tedaviye yanıt genellikle kötüdür. Bir istisna olarak testis tümörü ve Ma2 antikoru olan olguların %30 kadarında tümörün çıkarılması ve immünsüpresif tedavi ile iyileşme görülebilir. Bu olgularda limbik yapılar dışında üst beyinsapı ve diensefalunun da etkilenmesine bağlı parkinsonizm, vertikal bakış kısıtlılığı ve hiponatremi de sıklıkla gözlenir.¹⁹ N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü (NMDAR) ve VGKC gibi hücre membranı antijenlerine karşı gelişen limbik ensefalit olgularının önemli bir kısmında kanser saptanmaz ve tedaviye yanıt oldukça iyidir.⁴ VGKC antikorları saptanan olgularda hiponatremi, REM uyku bozukluğu, nöromiyotoni ve otonomik bulgular da sıklıkla ortaya çıkar.^{4,8} NMDAR antikoru ile ilişkili ensefalitte ise limbik bulgulara ek olarak hipoventilasyon, katatoni, otonomik bulgular, orofasial diskineziler, distoni ve koreatetoz görülebilir. Bu olguların sadece %60'ında tümör (genellikle over teratomu) saptanır.²⁰

Limbik ensefalit olgularının yaklaşık %80'inin MR incelemesinde tek ve iki yanlı medial temporal lob hiper-

rintensitesi görülür. Nadir olmayarak bazal frontal lob ve limbik sistem dışı alanlarda da hiperintensite saptanabilir. FDG-PET incelemesi, MR incelemesinin normal olduğu durumlarda temporal loblarda hipermetabolizma gösterebilir.²¹ BOS bulguları ensefalomiyelit olgularının- kine benzer. Ancak, VGKC antikoru ile ilişkili ensefalitte BOS incelemesi genellikle normaldir.²² EEG'de temporal loblarda tek veya iki yanlı epileptik deşarjlar veya yavaşlama gözlemlenebilir.

Serebellar dejenerasyon

Paraneoplastik serebellar dejenerasyon, yaygın serebellar Purkinje hücresi ölümüne bağlı olarak akut veya subakut başlangıçlı ve hızlı gidişli bir panserebellar sendrom ile seyredir. En çok jinekolojik kanserler, meme tümörleri, KHAK ve Hodgkin lenfoması ile beraber görülür.²³ Serebellar dejenerasyon ile ilişkili antikorlar anti-Yo, Tr, Hu, Ma2 ve Ri'dir.^{23,24} Yo antikorları ile ilişkili sendrom en sık görülen ve en iyi tanımlanmış paraneoplastik serebellar dejenerasyon tipidir. Bu antikora sahip insanların büyük çoğunluğu meme, over ve diğer jinekolojik kanserlerle başvuran kadınlardır ama çeşitli tümörleri olan erkek hastalar da bildirilmiştir.²⁵ Hu ve voltaja duyarlı kalsiyum kanalı (voltage-gated calcium channel; VGCC) antikorları olan KHAK olgularının bir kısmında da serebellar dejenerasyon görülebilir. Paraneoplastik serebellar dejenerasyonda MR ve BOS incelemeleri genellikle başlangıçta normaldir ama kısa sürede BOS incelemesinde inflamatuvar bulgular ve MR incelemesinde ileri derecede serebellar atrofi ortaya çıkabilir. Serebellar dejenerasyon tedaviye en dirençli paraneoplastik sendromlardandır ama hızlı ve etkin tedavi semptomlarının ilerlemesini engelleyebilir.

Opsoklonus-miyoklonus

Bu gruptaki hastalarda sendroma adını veren istemsiz, kaotik konjuge sakkadlar ve miyoklonik atmalar dışında serebellar ataksi de olabilir. Bazı hastalarda yaygın ensefalopati, stupor, koma ve ölüm gelişebilir. Erişkinlerde ilişkili tümörler KHAK, meme kanseri ve jinekolojik kanserlerdir. Çocuklarda opsoklonus ve miyoklonusa eşlik eden bulgular hipotoni, iritabilite, davranış değişikliği, uyku bozukluğu ve psikomotor retardasyon, altta yatan tümör ise çoğu olguda nöroblastomadır.²⁶ Nöroblastomalı çocukların %2-5'inde opsoklonus-miyoklonus gelişir.²⁶ Bu hastaların büyük kısmında paraneoplastik antikorların bağlandığı hedef antijen bilinmemektedir. Erişkin olguların bir kısmında genellikle meme tümörü veya jinekolojik kanserlere eşlik eden anti-Ri antikorları saptanır.^{1,26} Çocuklarda ise henüz tanımlanamamış nöronal membran antijenlerine karşı antikorlar olduğu gösterilmiştir.²⁷ Bu antikorların, kültür ortamında büyüyen nöronlarda apoptotik hücre ölümüne yolaçmaları ve komplemanı aktive eden IgG3 izotipinden olmaları sebebiyle patojenik özellikte olabilecekleri ileri sürülmüştür.²⁸

Paraneoplastik opsoklonus ve miyoklonus tedaviye iyi yanıt verebilen paraneoplastik sendromlardandır. Tedavide altta yatan tümörün çıkarılması çok önemlidir.

Erişkinlerde ve çocuklarda tümör rezeksiyonunun ardından yapılacak kortikosteroid, intravenöz immünglobulin (IVIg) ve plazmaferez gibi antikörlerin dolaşımdan uzaklaştırılmasını sağlayan yöntemlerle tedavi başarılı olabilir. Ancak özellikle çocuklarda sıklıkla sekel bulgular kalır.²⁶

Miyelopatiler

Hu, CV2 veya amfizinin antikoru pozitif olan hastalarda ensefalit ile beraber veya tek başına medulla spinalis tutulumu görülebilir. Bazen bu tutulum ön planda ön boynuzda bulunan motor nöronları etkilediği için hastalar akut/subakut başlangıçlı motor nöron hastalığı benzeri bulgularla başvurabilir. Bununla beraber tipik bulgularla seyreden kronik motor nöron hastalarında paraneoplastik antikörler saptanmamış ve bu sebeple bu hastalarda rutin olarak paraneoplastik antikör bakılması önerilmemiştir.²⁹ Paraneoplastik miyelopatiye sıklıkla eşlik eden kanserler KHAK, meme kanseri ve timomadır.¹

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, stiff-man sendromunun, omurilik gri maddesinde bulunan GABAerjik internöronların antikörler tarafından zedelenmesi sonucu ortaya çıktığı anlaşılmıştır.¹² Stiff-man sendromu olgularının %5'inden azından paraneoplastik etyoloji sorumludur. Paraneoplastik olmayan olguların %70'inde glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri saptanır. Bir tümörün eşlik ettiği stiff-man sendromu olgularında ise genellikle amfizinin antikörleri bulunur. GAD antikörleri da çok nadiren paraneoplastik olgularda görülebilir ve bu durumda altta yatan tümör genellikle bir timomadır.³⁰ Stiff-man sendromu tedaviye iyi cevap veren paraneoplastik sendromlardandır ve tümör rezeksiyonu, kortikosteroid ve IVIg ile tedavi genellikle mümkündür.^{1-3,12}

Retinopatiler

Vizüel yakınmalarla seyreden başlıca paraneoplastik sendromlar kanser ilişkili retinopati ("cancer associated retinopathy"; CAR), melanoma ilişkili retinopati ("melanoma associated retinopathy"; MAR) ve paraneoplastik optik nöropatidir.³¹ CAR olgularında progresif ağrısız görme kaybı, fotosensitivite ve skotomlar ortaya çıkar. CAR'de hedef yapı fotoreseptörlerde bulunan antijenlerdir ve rekoverin antikoru, CAR ile ilişkili pek çok antikordan sadece biri ve en sık saptananıdır.³² MAR olguları genellikle normal görme keskinliğine sahip olmakla beraber ani gelişen gece körlüğünden yakınrlar. Bu sendromda hedef yapı retinal bipolar hücrelerdir ve bu hücrelerde bulunan hedef antijenler henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak bir mitokondriyal protein olan mitofilin ve bir kas proteini olan titine karşı gelişmiş antikörlerin patogeneze sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır.³¹ Paraneoplastik optik nöropati genellikle diğer ensefalomyelit bulguları ile beraber seyreder. CV2 antikoru ve KHAK paraneoplastik optik nöropatiye sıklıkla eşlik eder.³¹

Periferik nöropatiler

Demyelinizan veya aksonal, motor, duysal veya otonomik tüm periferik nöropati tipleri kanserle ilişkili olarak orta-

ya çıkabilir ve paraneoplastik bir etyolojiye dayanabilir. Ancak kanserli olgularda görülen nöropatiler genellikle tedavi yan etkileri, metabolik bozukluklar, leptomeningeal metastaz veya tümör hücrelerinin doğrudan invazyonu gibi sebeplerle ortaya çıkarlar.³³ Klasik paraneoplastik periferik nöropati sıklıkla Hu antikoru pozitif olan KHAK olgularında gözlenen subakut duysal nöronopatidir.

Subakut duysal nöronopati, gövde ve ekstremitelerde uyuşma, parestezi ve dizesteziyle karakterize bir sendromdur. Nadiren duysal kranyal sinirlerin tutulması da mümkündür. Semptomlar genellikle asimetriktir, derin tendon refleksi azalmış olarak alınır, derin duyu belirgin derecede bozulur ve kas gücü normaldir. Bazı olgularda derin duyu kaybı baskın bulgudur. Bu yüzden duysal ataksi ve ellerde psödoatetoid hareketler sıklıkla gözlenir. Tutulan bölgeler arka kök ve ganglion olduğundan BOS incelemesi genellikle patolojik sonuçlar verir. Elektrofizyolojik incelemelerde duysal sinir aksiyon potansiyellerinin alınmadığı veya küçük amplitüdü olduğu, motor ileti incelemelerinin ise normal veya hafif azalmış olduğu görülür. Ancak özellikle Hu antikoru pozitif olgularda duysal nöronopatiye sıklıkla eşlik eden miyelit ön boynuzu da etkileyerek motor ileti incelemelerinin de ileri derecede bozulmasına sebep olabilir.³⁴

CV2 antikoru pozitif bazı KHAK veya timoma olgularında duysal veya sensorimotor nöropati gelişebilir. Bu olguların sinir ileti incelemelerinde sadece aksonal veya hem aksonal hem de demiyelinizan patern saptanır.³⁵ Sensorimotor nöropati, monoklonal gamapati, multipl myelom, POEMS sendromu, Waldenström makroglobulinemisi gibi plazma hücresi diskrazilerine de sıklıkla eşlik edebilir. Waldenström makroglobulinemisi olgularında distal, simetrik ve ağırlıklı olarak demiyelinizan özellikte bir polinöropati de ortaya çıkabilir. Bu olguların önemli bir kısmında miyelin asosiyelik glikoprotein (MAG) gibi miyelin antijenlerine karşı gelişmiş monoklonal IgM saptanır.³⁶

Otonomik sinir sisteminin paraneoplastik hastalıkları kronik gastrointestinal psödo-obstrüksiyon, ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, impotans ve aritmi gibi bulgularla ortaya çıkar. Paraneoplastik otonomik nöropati genellikle duysal nöronopati veya limbik ensefalit gibi başka sendromlarla beraber ve sıklıkla Hu antikoru pozitif KHAK olgularında gözlenir.³⁴ Paraneoplastik vaskülitik polinöropati olguları genellikle mononöropati multipleks veya aksonal sensorimotor polinöropati özellikleri ile başvururlar. Bu paraneoplastik nöropati tipine özgü bir kanser veya antikör türü yoktur ve hastalar akciğer, kolon, böbrek kanseri, lenfoma ve melanoma gibi çok farklı maligniteler geliştirebilirler.³³

Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS)

Nöromusküler bileşkenin presinaptik membranında bulunan P/Q tipi VGCC kanallarına karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkar. Bu antikör olguların %95'inde bulunur ve antikörün düzeyi ile hastalığın klinik bulgularının şiddeti arasında korelasyon vardır. Hastalar genellikle proksimal kas zaafı, azalmış veya kayıp derin tendon refleksi ve otonomik işlev bozukluğu (kuru

ağız, ortostatik hipotansiyon, anormal pupilla işlevlerine bağlı bulanık görme) ile başvururlar. LEMS olgularının %50-60'ında kanser, LEMS'u olan kanser olgularının da hemen tamamında KHAK, az bir kısmında ise başta lenfoma olmak üzere diğer kanser türleri saptanır.³⁷ KHAK olgularının ise %3'ünde LEMS ortaya çıkar. LEMS ve KHAK olgularının %43'ünde antigial nükleer antikor (AGNA) adı verilen ve serebellumun Bergmann glial hücrelerinin nükleusları ile reaksiyona giren antikorlar bulunur. KHAK hücrelerinde bulunan SOX1 antijenine bağlanan AGNA, paraneoplastik olmayan LEMS olgularında saptanmaz. Anti-VGKC ile ilişkili limbik ensefalit olgularında da AGNA saptanma olasılığı yüksektir.³⁷

Inflamatuar Miyopatiler

Dermatomyozit, polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitinde birincik klinik özellik kas zaafı ve kolay yorulmadır. Polimiyozit ve dermatomyozitte kas zaafı simetrik ve proksimal ağırlıklı iken, inklüzyon cisimciği miyozitinde asimetrik olma ve distal kasları tutma eğilimindedir. Dermatomyozite özgü karakteristik deri bulguları bu hastalığı polimiyozitten ayırır. Kreatin kinaz düzeyleri polimiyozit ve dermatomyozitte oldukça yüksek seyrederken, inklüzyon cisimciği miyozitinde normal veya hafif yüksek olabilir.³⁸

Dermatomyozit, inflamatuvar miyopatiler arasında kanserle beraber en sık görülenidir. Malignite riski dermatomyozitte %27-40, polimiyozitte %15-18 ve inklüzyon cisimciği miyozitinde %23 olarak bildirilmiştir.³ Miyozitlerde genellikle kanser, kasa ait klinik bulgularla beraber ortaya çıkar.³ Dermatomyozitle beraber sık görülen kanserler over, akciğer, mide, kolorektal, pankreas tümörleri ve non-Hodgkin lenfomadır. Polimiyozit ise non-Hodgkin lenfoma, akciğer ve mesane kanserleri ile ilişkili bulunmuştur.^{38,39}

Polimiyozit ve inklüzyon cisimciği miyozitinin patofizyolojisinde T lenfosit ağırlıklı infiltrasyon dikkati çekerken, dermatomyozit kompleman aracılı bir mikroanjyopati ile ortaya çıkar.³ Miyozit olgularında görülen anti-Jo1 ve anti-Mi2 gibi otoantikörler paraneoplastik olmayan olgulara özgüdür ve bir kanserin eşlik ettiği olgularda nadiren saptanırlar.³⁸ Paraneoplastik miyozit otoantikörleri henüz bilinmemekle beraber yakın zaman önce kanserli dermatomyozit olgularının %75'inde saptanan p155 antikörleri kuvvetli adaylardandır.³⁹

Paraneoplastik Nörolojik Sendromların Tedavisi

PNSlar'ın etkin tedavisi için klinik sendromun erken tanınması, altta yatan tümör ve eşlik eden antikörlerin gösterilmesi ile paraneoplastik etyolojinin hızlıca aydınlatılması önemlidir. PNS tanısı doğrulandıktan sonra etkin tümör tedavisi ve immünsüpresif tedavi aşamalarına geçilir. Tümörü saptanan olgularda tümör rezeksiyonu ve kemoterapi yanında steroid, IVIg veya plazmaferez ile tedaviye başlanmalıdır. İmmünsüpresan tedavinin tümörün progresyonunu hızlandırdığına dair bir kanıt yoktur. Ancak kemoterapi alan olgularda yan etkilerin fazlalığı

sebebiyle siklofosfamid, azatioprin ve siklosporin gibi immünsüpresif ilaçlardan kaçınmak doğru olur. Tümörün saptanamadığı, kemoterapötik ajan kullanılmayan ve steroid, IVIg ve plazmafereze iyi yanıt vermeyen olgularda bu ilaçlar denenebilir. Bir immünsüpresan ajanın diğerinden daha üstün olduğunu gösteren bilimsel bir bulgu yoktur. Daha önce de belirtildiği gibi hücre içi antijenlerle ilişkili sendromlarda tümör tedavisi ve immünsüpresyondan sonra bile tedaviye yanıt kötüyken, hücre membranı antijeni ile ilişkili sendromlarda tedaviye yanıt iyidir. Bu ikinci grupta bile tedaviye erken başlanmadığı ve altta yatan tümörün çıkarılmadığı durumlarda hastalar kaybedilebilir. Bu sebeple, erken tanı ve tedavi, PNSlar'ın prognozunu etkileyen en önemli faktördür.⁴⁰

Kaynaklar

1. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732-737.
2. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
3. Toothaker TB, Rubin M. Paraneoplastic neurological syndromes: a review. *Neurologist* 2009; 15: 21-33.
4. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-271.
5. Muscaritoli M, Bossola M, Aversa Z, et al. Prevention and treatment of cancer cachexia: new insights into an old problem. *Eur J Cancer* 2006; 42: 31-41.
6. Honnorat J. Onconeural antibodies are essential to diagnose paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 64-68.
7. Lang B, Dale RC, Vincent A. New autoantibody mediated disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 351-357.
8. Vincent A. Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathol* 1999; 9: 285-291.
9. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118: 737-743.
10. Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina. *J Neurol Sci* 1993; 117: 215-223.
11. Bernal F, Graus F, Pifarré A, et al. Immunohistochemical analysis of anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 509-515.
12. Graus F, Keime-Guibert F, Reñe R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138-1148.
13. Kinirons P, O'Dwyer JP, Connolly S, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis presenting as lingual epilepsy partialis continua. *J Neurol* 2006; 253: 256-257.
14. Espay AJ, Kumar V, Sarpel G. Anti-Hu-associated paraneoplastic limbic encephalitis presenting as rapidly progressive non-convulsive status epilepticus. *J Neurol Sci* 2006; 246: 149-152.
15. Lee KS, Higgins MJ, Patel BM, et al. Paraneoplastic coma and acquired central alveolar hypoventilation as a manifestation of brainstem encephalitis in a patient with ANNA-1 antibody and small-cell lung cancer. *Neurocrit Care* 2006; 4: 137-139.
16. Compta Y, Valldeoriola F, Urrea X, et al. Isolated frontal disequilibrium as presenting form of anti-Hu paraneoplastic encephalomyelitis. *Mov Disord* 2007; 22: 736-738.
17. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120: 923-928.

18. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481-1494.
19. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831-1844.
20. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098.
21. Kassubek J, Juengling FD, Nitzsche EU, et al. Limbic encephalitis investigated by 18FDG-PET and 3D MRI. *J Neuroimaging* 2001; 11: 55-59.
22. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712.
23. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-340.
24. Ogita S, Llaguna OH, Feldman SM, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neu overexpressing breast cancer: a case report with a current literature review. *Breast J* 2008; 14: 382-384.
25. Sutton IJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, et al. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol* 2001; 49: 253-257.
26. Wong A. An update on opsoclonus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 25-31.
27. Blaes F, Fühlhuber V, Korfei M, et al. Surface-binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol* 2005; 58: 313-317.
28. Beck S, Fühlhuber V, Krasenbrink I, et al. IgG subclass distribution of autoantibodies in pediatric opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 145-149.
29. Stich O, Kleer B, Rauer S. Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 883-885.
30. McHugh JC, Murray B, Renganathan R, et al. GAD antibody positive paraneoplastic stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord* 2007; 22: 1343-1346.
31. Damek DM. Paraneoplastic Retinopathy/Optic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 57-67.
32. Ohguro H, Maruyama I, Nakazawa M, et al. Antirecoverin antibody in the aqueous humor of a patient with cancer-associated retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 605-607.
33. Antoine JC, Camdessanché JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol* 2007; 6: 75-86.
34. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 59-72.
35. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214-221.
36. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenström's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 224-228.
37. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-glial nuclear antibody: marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005; 165: 166-171.
38. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1279-1282.
39. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3682-3689.
40. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-690.