

## Bölüm 13

# PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLARA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Halil GÜLLÜOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), santral sinir sisteminde(SSS) yerleşmemiş kanserlerin neden olduğu; kanserin uzak etkisine bağlı, tümörün direkt etkisi-metastazi-metabolik etkileri-eşlik edebilecek fırsatçı enfeksiyonlar- kemo-terapi radyoterapi yan etkisine bağlı olarak açıklanamayan nadir klinik tablolar- dır. Kanser hastalarında sıklıkla görülen vasküler ve metabolik kökenli nörolojik sendromlar da tümörün doğrudan etkiyle ortaya çıkmamalarına rağmen PNS tablolarına dahil edilmezler. Tüm kanser olgularında PNS görülme sıklığı 1/1000 ile 1/10000 arasında bildirilmiştir.(1) Ardışık 60000 kanser hastasının tarandığı bir çalışmada paraneoplastik antikör saptanma sıklığının %0,9 olarak bildirilmesi PNS prevalansının sanıldığından çok daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. (2)

Paraneoplastik sendromların tanısı; nörolojik sendromun tanınması, ilişkili kanserin gösterilmesi, serum ve beyin omurilik sıvısı(BOS) antikörlerinin saptanması ile konulur. Santral Sinir Sistemi ve kanserin tanınmasına yönelik görüntüleme, BOS, EEG(elektroensefalografi) incelemeleri tanı sürecinde gereklidir. BOS'da lenfositik pleositoz, protein artışı, IgG İndeksi artışı ve Oligoklonal Band varlığı saptanır. BOS incelemesi aynı zamanda serebral ve leptomeningeal metastazi dışlamak için gereklidir. MR görüntülemeye özellikle T2-Flair-Kontrastlı sekanslar metastaz ve diğer kanser ilişkili santral sinir sistemi hastalıklarını dışlamak için gereklidir. EEG incelemesi; paraneoplastik ensefalit olgularında görülebilecek nonkonvulziv status epileptikus tanısı için gereklidir.

Paraneoplastik nörolojik sendromlar kanserin erken evrelerinde yada kanser ortaya çıkmadan 5-9 yıl öncesinde gelişir. Bu nedenle tümörün gösterilmesi her zaman mümkün olmayabilir. Altta yatan tümör Tüm Vücut BT yada 18-Floro-deoksiglukoz (FDG) PET incelemesi ile saptanabilir. Saptanamadığı takdirde iyi

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Halil GÜLLÜOĞLU İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı gulluoglu35@yahoo.com

## **SONUÇ**

Paraneoplastik nörolojik sendromların etkin tedavisi için klinik sendromun erken tanınması, altta yatan tümör ve eşlik eden antikorların gösterilmesi ile paraneoplastik etyolojinin hızlıca aydınlatılması önemlidir. Paraneoplastik nörolojik sendromun tümör ortaya çıkmasından 5-9 yıl öncesinde ortaya çıkabileceği akıldan bulundurulmalıdır. Tanısı doğrulandıktan ve altta yatan malignite saptandıktan 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 siklofosamid, azatioprin, rituximab 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, prognozunu etkileyen en önemli faktördür.

## **KAYNAKLAR**

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003;349:1543-1554.
2. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer , not neurological syndrome. *Ann Neurol.* 2004;56:715-719.
3. Bataller L, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin.*2003;21:221-247.
4. Honnarat J, Antonia JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.*2007;2-22.
5. W.P. Mason, F. Graus, Lang B., et al.: Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain.*1997; 120:1279-1300.
6. L. Sabater, R. Hofberger, A. Boronat, et al.: Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2013; 8e60438.
7. J Dalmau, F. Graus, M.K. Rosenblum, J.B. Posner: Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients. *Medicine (Baltimore).* 71:59-72 1992.
8. S. Vernino, P. Tuite, C.H. Adler, et al.: Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann. Neurol.*2002; 51:625-630.
9. B.M. Ances, R. Vitaliani, R.A. Taylor, et al.: Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain.* 2005; 128:1764-1777.
10. J. Bell, C. Moran, J. Blatt: Response to rituximab in a child with neuroblastoma and opsoclonus-myoclonus. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50:370-371.

11. A.J. Espay, Chen R.: Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve*. 2006; 34:677-690.
12. J.C. Antoine, J. Honnorat, J.P. Camdessanche, 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.
13. S.A. Zivkovic, D. Ascherman, D. Lacomis: Vasculitic neuropathy—electrodiagnostic findings and association with malignancies. *Acta Neurol. Scand*. 2007;115:432-436.
14. C. Antoine, J.F. Mosnier, L. Absi, et al.: Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 67:7-14.
15. N. Latov: Prognosis of neuropathy with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve*. 2000; 23:150-152.
16. M.C. Vighiani, M. Magistrello, P. Polo, et al.: Risk of cancer in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). A population-based study. *J. Neurol*.2004; 251:321-326
17. L. Sabater, M. Titulaer, A. Saiz, et al.: SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2007; 70:4260-4267.
18. W. Ko, J. Dalmau, S.L. Galetta: Neuro-ophthalmologic manifestations of paraneoplastic syndromes. *J. Neuroophthalmol*. 2008; 28:58-68.
19. G. Adamus, Ren G., R.G. Weleber: Autoantibodies against retinal proteins in paraneoplastic and autoimmune retinopathy. *BMC Ophthalmol*.2004; 4:5.
20. C. Or, D.R. Collins, A.B. Merkur, et al.: Intravenous rituximab for the treatment of cancer-associated retinopathy. *Can. J. Ophthalmol*.2013; 48:e35-e38.