



## BÖLÜM 16

# PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Tuğba CENGİZ<sup>1</sup>

### EPİDEMİYOLOJİ

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), altta yatan tümörlerle ilişkili nöro-aksının bir veya daha fazla bölümünü etkileyen farklı nörolojik bozukluklardır. PNS, nörolojik semptomların bir tümörle birlikte ortaya çıktığı, ancak tümörün kendisinin veya metastazlarının lokal bir etkisinden kaynaklanmadığı nadir durumlardır. İtalya'da yapılan bir çalışmada 1/100.000 bir insidans bildirilirken, Fransa'da yapılan bir çalışmada PNS ve otoimmünensefalit için 3.2/1.000.000'lük bir insidans bildirilmiştir (1,2).

### PATOGENEZ

Doğal ve mutant antijenler (nöral antijenler dahil), ilk doğuştan gelen bağışıklık tepkisi tarafından parçalanan tümör hücrelerinden (örn. doğal öldürücü hücreler, germlineIgM) salınır (3, 4). Bu antijenlerin bazıları tümör ve nöral dokularda ortak ekspresyona sahiptir ve sınırlı ekspresyonları nedeniyle immün-tolerans sisteminden kaçarlar. Serbest kalan antijenler, antijen sunan hücreler (APC'ler) ve aktive edilmiş antijene özgü B hücreleri tarafından fagosite edilir (5, 6). APC'ler bölgesel lenf düğümlerine göç eder ve ana histo-uyumluluk kompleksi sınıf II (MHC2) yolu yoluyla CD4 + yardımcı T hücrelerini aktive eder, bu da yardımcı/düzenleyici hücrelere farklılaşır ve çoğalır. Aynı antijenin epitoplari tarafından angaje edilen antijen reseptörlerine sahip B hücreleri, oto antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşması için aktive edilmiş CD4+

<sup>1</sup>Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, md tugbacengiz@yahoo.com

diğer yandan gerçek bir paraneoplastik sendromun hızlı teşhisi isteği hala tamamen çözülmemiştir. Bununla birlikte, PNS araştırmalarında PNS ile ilişkili tümörler tarafından ifade edilen onkonöral antijenlerin genetik değişikliklerinin karakterizasyonunda (Kelch benzeri protein 11) gibi ek otoantikorların karakterizasyonunda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir.

İyon kanalı/reseptör bağlayıcı otoantikorlarla ilişkili sendromlarla ilgili olarak, otoantikorların patojenitesi birçok çalışmada gösterilmiştir.

Onkonöral antikorlarla ilişkili paraneoplastik sendromlar, çoğunlukla immünosupresif tedaviye yanıt vermedikleri için hala terapötik bir zorluk teşkil etmektedir. Bunun nedeni T-hücre aracılı patofizyolojilerinden ve semptomların başlangıcı ile kesin tanı arasındaki zaman aralığının sonucu olabilir, bu da etkilenmiş birçok nöronun T hücreleri aracılı bağışıklık süreci tarafından hasar görmesine neden olur. Buna karşılık, yüzey/reseptör bağlayıcı antikorlara sahip PNS, esas olarak B-hücresi/otoantikor güdümlü sendromlarda erken ve güçlü immünosupresyon ile önemli ölçüde iyileşir. Standart tedaviler (kortikosteroidler veya intravenöz immüno globulinler) işe yaramazsa, plazmaferez veya rituksimab gibi anti-CD20 tedavilerinin denemesi değerlidir.

## KAYNAKLAR

1. Hebert J, Riche B, Vogrig A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(6).
2. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2020;267(1):26-35.
3. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7.
4. Villadangos JA, Schnorrer P. Intrinsic and cooperative antigen-presenting functions of dendritic-cell subsets in vivo. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(7):543-55.
5. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(10):4529-36.
6. Ridge JP, Di Rosa F, Matzinger P. A conditioned dendritic cell can be a temporal bridge between a CD4+ T-helper and a T-killer cell. *Nature.* 1998;393(6684):474-8.
7. Zekeridou A, Lennon VA. Neurologic Autoimmunity in the Era of Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(9):1865-78.

8. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med.* 2003;349(16):1543-54.
9. Grativol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the Diagnosis and Treatment of Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(11):92.
10. Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, et al. Detection Methods for Autoantibodies in Suspected Autoimmune Encephalitis. *Front Neurol.* 2018;9:841.
11. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol.* 2010;67(3):330-5.
12. Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(3):131-7.
13. Garcia Vicente AM, Delgado-Bolton RC, Amo-Salas M, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of malignancy in patients with paraneoplastic neurological syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1575-87.
14. Vatankulu B, Yilmaz Aksoy S, Asa S, et al. Accuracy of FDG-PET/CT and paraneoplastic antibodies in diagnosing cancer in paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016;35(1):17-21.
15. Laskin DM. Indications and contraindications for removal of impacted third molars. *Dent Clin North Am.* 1969;13(4):919-28.
16. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1135-40.
17. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123 ( Pt 7):1481-94.
18. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain.* 2005;128(Pt 8):1764-77.
19. Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2014;123(21):3230-8.
20. Armangue T, Sabater L, Torres-Vega E, et al. Clinical and Immunological Features of Opsoclonus-Myoclonus Syndrome in the Era of Neuronal Cell Surface Antibodies. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):417-24.
21. Antoine JC, Camdessanche JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):513-20.
22. Taverna JA, Babiker HM, Yun S, et al. The great masquerader of malignancy: chronic intestinal pseudo-obstruction. *Biomark Res.* 2014;2(1):23.
23. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(4):412-6.

24. Oh SJ. Paraneoplastic vasculitis of the peripheral nervous system. *Neurol Clin.* 1997;15(4):849-63.
25. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):513-22.
26. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(4):779-98.
27. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):523-32.
28. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, et al. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol.* 1990;82(2):284-8.
29. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-81.
30. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, et al. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol.* 2005;62(3):442-6.
31. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol.* 2011;29(7):902-8.
32. Maddison P, Titulaer MJ, Verschuuren JJ, et al. The utility of anti-SOX2 antibodies for cancer prediction in patients with paraneoplastic neurological disorders. *J Neuroimmunol.* 2019;326:14-8.
33. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):480-6.
34. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):996-1003.
35. Thirkill CE. Cancer-induced, immune-mediated ocular degenerations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005;13(2-3):119-31.
36. Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like Protein 11 Antibodies in Seminoma-Associated Paraneoplastic Encephalitis. *N Engl J Med.* 2019;381(1):47-54.
37. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol.* 2010;67(9):1109-15.
38. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord.* 2002;17(5):853-66.
39. Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000;343(12):847-55.
40. Michael S, Waters P, Irani SR. Stop testing for autoantibodies to the VGKC-complex: only request LGI1 and CASPR2. *Pract Neurol.* 2020;20(5):377-84.

41. Torres-Vega E, Mancheno N, Cebrian-Silla A, et al. Netrin-1 receptor antibodies in thymoma-associated neuromyotonia with myasthenia gravis. *Neurology*. 2017;88(13):1235-42.
42. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012;72(2):241-55.
43. 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(12):1091-8.
44. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378(9):840-51.
45. Hofberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403-12.
46. Spatola M, Sabater L, Planaguma J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology*. 2018;90(22):e1964-e72.
47. Irani SR, Vincent A. Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:185-97.
48. Hara M, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects. *Neurology*. 2017;88(14):1340-8.
49. Sepulveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler*. 2018;24(13):1753-9.