

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR: KLİNİK SPEKTRUM VE ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Paraneoplastic Neurological Syndromes: Evaluation of The Clinical Spectrum and Features

İlkin İYİGÜNDOĞDU¹, Zeynep KAYA DOĞU¹, Uğurcan UĞUR¹, Eda DERLE ÇİFTÇİ¹, Seda KİBAROĞLU¹, Berna ALKAN¹, Münire KILINÇ¹, Ufuk CAN¹, Ülkü Sibel BENLİ¹

ÖZET

Amaç: Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) genellikle altta yatan tümör tarafından tetiklenen immün yanıtların aracılık ettiği bir grup sendromu ifade etmekte olup, sinir sisteminde her düzeyi etkileyebilecek farklı klinik spektrumları kapsamaktadır. Bu nedenle hastalarda tanıda zorluklara neden olmaktadır. Bu çalışmada PNS ile değerlendirilen hastaların klinik ve laboraturar özelliklerinin ve hasta yönetimlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2012-2023 yılları arasında nöroloji polikliniği, nöroloji servisi yada yoğun bakımda izlemi yapılmış PNS ile uyumlu klinik bulguları olan ve antikor pozitifliği saptanan hastaların verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. PNS ön tanısı olan toplam 342 hasta verisi incelendi. Bireylerin demografik verileri, serum ve beyin omurilik sıvısı sonuçları, beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkik sonuçları, elektroensefalografi ve elektromyografi değerlendirilmeleri, uygulanan tedavi türleri, taburculuk tedavi yanıtı ve takip verileri incelendi. Veriler SPSS programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Dışlama kriteri sonrasında toplam 21 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %57.1' i (n=12) erkek cinsiyetindeydi ve yaş ortalamaları 69.57 ± 11.18 yılıdır. Hastalarda en sık limbik ensefalit (n=6, %28.6) ve hızlı progresif serebellar sendrom (n=6, %28.6) saptandı. Anti- amfizinin, CASPR2 ve Yo antikorları en sık saptanan antikorlardı. 8 hastada (%38.1) başvuru, tedavi ve takip süresince malignite izlenmedi. İntravenöz pulse steroid tedavisi ile intravenöz immunglobulin tedavisi en sık uygulanan tedavi yöntemleriydi. Takip süreci içinde 5 hastada (%23.8) ölüm gözlemlendi.

Sonuç: PNS nadir görülen, tanısı zor olan sendromlar olup, sıklıkla hastaya yanlış tanı konulur yada tanı atlanabilir. Hastalarda semptom ve bulgularının erken tanınması ve uygun tanı ve tedavi planının zamanında belirlenmesi için farklı merkezden PNS ilişkili verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Paraneoplastik Nörolojik Sendrom; Limbik Ensefalit; Onkonöral Antikor; Serebellar Sendrom

ABSTRACT

Objective: Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) refer to a group of syndromes generally mediated by immune responses triggered by the underlying tumor and cover different clinical spectrums that can affect every level in the nervous system. Therefore, it causes difficulties in diagnosis for patients. This study aimed to evaluate and discuss the clinical and laboratory characteristics and patient management of patients with PNS retrospectively.

Material and Methods: In this study, the data of patients with clinical findings compatible with PNS and antibody positivity who were followed up in the neurology outpatient clinic, neurology service or intensive care unit at Baskent University Hospital between 2012 and 2023 were evaluated retrospectively. Totally 342 patients with a preliminary diagnosis of were investigated. Demographic data, serum and cerebrospinal fluid results, brain magnetic resonance imaging examination results, electroencephalography and electromyography evaluations, types of treatment, treatment response and follow-up data were examined. Data were analyzed using the SPSS program.

Results: After the exclusion criteria, the data of a total of 21 patients were evaluated. 57.1% (n=12) of the patients were male and the mean age of the patients was 69.57 ± 11.18 years. Limbic encephalitis (n=6, 28.6%) and rapidly progressive cerebellar syndrome (n=6, 28.6%) were most frequently detected in patients. Anti-amphiphysin, CASPR2 and Yo antibodies were the most commonly detected antibodies. No malignancy was observed in 8 patients (38.1%) during admission, treatment and follow-up. Intravenous pulse steroid therapy and intravenous immunoglobulin therapy were the most frequently applied treatment methods. Death was observed in 5 patients (23.8%) during the follow-up period.

Conclusion: PNS is a rare syndrome that is difficult to diagnose and the patient is often misdiagnosed or the diagnosis may be missed. PNS related data from different centers are needed for early recognition of symptoms and determination of the appropriate diagnosis or treatment plan.

Keywords: Paraneoplastic Neurological Syndrome; Limbic Encephalitis; Onconeural Antibody; Cerebellar Syndrome

¹Başkent Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
Ankara,
Türkiye.

İlkin İYİGÜNDOĞDU, Dr. Öğr. Ü.
(0000-0001-7860-040X)
Zeynep KAYA DOĞU, Arş. Gör.
(0000-0003-4764-8624)
Uğurcan UĞUR, Arş. Gör.
(0009-0004-7526-2862)
Eda DERLE ÇİFTÇİ, Doç. Dr.
(0000-0003-2122-1016)
Seda KİBAROĞLU, Öğr. Gör. Dr.
(0000-0002-3964-268X)
Berna ALKAN, Öğr. Gör. Dr.
(0000-0003-2894-804X)
Münire KILINÇ, Prof. Dr.
(0000-0001-7979-0276)
Ufuk CAN, Prof. Dr.
(0000-0001-8689-417X)
Ülkü Sibel BENLİ, Prof. Dr.
(0000-0002-9975-3170)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. İlkin İYİGÜNDOĞDU
Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara/Türkiye.

Geliş tarihi/Received: 24.07.2024
Kabul tarihi/Accepted: 02.04.2025
DOI: 10.16919/bozoktip.1520976

Bozok Tıp Derg 2025;15(2):110-118
Bozok Med J 2025;15(2):110-118

Giriş

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) genellikle altta yatan tümör tarafından tetiklenen immün yanıtların aracılık ettiği, metastaz, infeksiyon, iskemi, metabolik bozukluklar yada kanser tedavi yan etkisi ilişkili olmayan bir grup sendromu ifade eder (1-3). PNS, merkezi veya periferik sinir sisteminin herhangi bir seviyesini etkileyebilir (2). PNS nadir görülmekte olup, yaklaşık insidansı 100.000 kişi-yıl başına 0,8-0,89'dur (4). 'Paraneoplastik' terimi ilk kez 1949'da ortaya atılmış olup, uterus neoplazminin metastazlarından kaynaklanan multipl kranial ve radiküler nöropatileri olan bir hastanın ayırıcı tanısını tartışmak için kullanılmıştır (3). Otoantikorların keşfi PNS araştırmalarında bir dönüm noktasını oluşturmuştur (3). 1980'li yıllarda over kanseri ve akciğer kanseri gibi kanser hastalarının serumlarında art arda antikorlar keşfedilmeye başlanmış ve 1985 yılında Graus ve ark. , bu vakalardan bazılarının serumlarında nöron çekirdeklerini etkileyen farklı bir antikor bulunduğunu tespit etmişlerdir (3, 5).

Hastalarda klinik, kognitif bozukluklar ve ensefalitten, nöromusküler hastalıklar ve periferik sinir hastalıklarına kadar her düzeyi etkileyebilecek farklı spektrumları kapsamakta ve bu hastaların tanısında zorluklara neden olmaktadır (4). Tüm PNS'lerin erken tanı ve teşhisi, etkili tedavi için kritik öneme sahiptir ve sendromlar nadir olduğundan, yeni onkonöral antikorları ve yeni sendromları tanımlamak için farklı merkezlerden gelen verileri bir araya toplayabilmek önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmada PNS ile değerlendirilen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile hasta yönetimlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde 2012-2023 yılları arasında nöroloji polikliniği, nöroloji servisi yada yoğun bakımda izlemi yapılmış PNS ile uyumlu klinik bulguları olan ve antikor pozitifliği saptanan 18 yaş üstü hastaların verisi retrospektif olarak değerlendirildi. PNS ön tanısı olan toplam 342 hasta verisi incelendi. Antikor pozitifliği olan ancak kliniği uygun olmayan hastalar ve antikor sonucu negatif olarak değerlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Merkezimiz serum paraneoplastik antikor paneli anti-Hu, Yo, CV2/ collapsin response mediator protein (CRMP)5, Ma2, Ri, recoverin, SOX, titin, tr/Delta/Notch-like epidermal growth factor-related reseptör (DNER), amfizinin, zic ve glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antikor incelemelerini içermektedir. Limbik ensefalit ön tanısı olan hastalarda ise serumda anti- Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 1-2, contactin-associated protein-like 2 (CASPR 2), leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1), gamma-aminobutyric acid B (GABA B) ve N-methyl-D-aspartate (NMDA) antikorları çalışılmaktaydı. Beyin omurilik sıvı (BOS) analizinde ise anti-Hu, Yo, Ri ve tr antikorları çalışılmaktaydı. Bütün antikor incelemeleri aynı laboratuvar ve teknik kullanılarak sonuçlandırıldı. BOS ve serum limbik ensefalit panel incelemelerinde immunfloresans metodu ve paraneoplastik antikor serum incelemelerinde immunoblot yöntemi kullanıldı. Bu antikordardan biri pozitif yada zayıf pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Paraneoplastik nörolojik sendrom tanısı için Graus ve ark. tarafından bildirilen kriterler kullanıldı (6). Hastalarda limbik ensefalit tanısı Gültekin ve ark. tarafından bildirilen tanı kriterleri doğrultusunda koyuldu (7).

Hastaların demografik verileri, rutin serum ve tam kan tetkikleri, serum ve BOS sonuçları, beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleme tetkik sonuçları, elektroensefalografi (EEG) ve elektromyografi (EMG) değerlendirilmeleri incelendi. BOS değerlendirilmelerinde protein normal aralığı 15-45 mg /dl ve BOS'ta 5/mm3 üstü hücre pleositoz olarak değerlendirildi. Hastalara uygulanan tedavi türleri, dozları ve taburculuk tedavi yanıtı ve takip verileri kaydedildi. Hastaların malignite açısından taramaları, sonuçları ve ölüm oranları saptandı. Veriler SPSS paket programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler sayı (%) şeklinde, normal dağılıma sahip sayısal veriler ortalama (ort) ± standart sapma (SS) şeklinde gösterilirken, normal dağılıma sahip olmayan sayısal veriler medyan (interquartil range (IQR)) olarak belirtildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onay alındı (Proje no: KA 24/247, Ankara, Türkiye).

BULGULAR

Dişlama kriterleri sonrası toplam 21 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %57,1' i (n=12) erkek cinsiyetindeydi ve yaş ortalamaları 69,57 ± 11,18 yıl olarak bulundu. Başvurularında 7 hastada (%33,3) sistemik hastalık öyküsü yoktu. Sistemik hastalığı bulunanların hastalıklarının dağılımı Tablo 1.'de gösterilmiştir.

Hastalarda semptom başlangıcı ile hastane başvuru arası geçen süre medyan 45,00 (IQR: 133) gün olup, hastaların çoğunluğu (n=10, %47,6) 2-8 hafta içerisinde başvurmuştu. Hastaneye başvuru ile PNS tanısı arası geçen süre medyan 10 (IQR: 17) gün olarak saptandı (Tablo 1.).

Hastaların başvuru semptomları değerlendirildiğinde hastalar en sık yürüme güçlüğü şikayeti ile (n=10, %47,6), takibinde dengesizlik (n=6, %28,6) ve ekstremitelerde kuvvetsizlik (n=5, %23,8) veya ekstremitelerde kasılma (n=5, %23,8) şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların

başvuru şikayetlerinin dağılımı Tablo 1.' de belirtilmiştir. Hastaların başvuru değerlendirilmelerinde 4 hastada (%19,0) nöbet saptandı. Muayenelerinde 6 hastada (%28,6) ataksi, 4 hastada (%19,0) nistagmus, 4 hastada (%19,0) quadriparezi, 2 hastada (%9,5) paraparezi, 2 hastada (%9,5) bulbar güçsüzlük, 2 hastada (%9,5) hipoestezi, 1 hastada (%4,8) myoklonus ve 1 hastada (%4,8) oftalmoparezi mevcuttu. Klinik fenotiplerin dağılımları incelendiğinde hastalarda en sık limbik ensefalit (LE) (n=6, %28,6) ve hızlı progresif serebellar sendrom (HPSS) (n=6, %28,6) bulunmaktaydı (Tablo 2.). Hastalarda en sık %19,0 oranı (n=4) ile anti- amfizinin antikoru mevcuttu. Takibinde en sık anti-CASPR2 antikoru, anti-Yo ve anti-tr antikoru izlendi.. Dört hastada birden fazla antikorun eş zamanlı pozitifliği mevcuttu. Hastalarda PNS ilişkili saptanan antikolların dağılımı Tablo 2.' de sunulmuştur.

BOS incelemesi yapılan 16 hastadan 4'ünde (%19,0) pleositoz ve 10 hastada (%47,6) protein yüksekliği

Tablo 1. Hastaların başvuru ve demografik özellikleri

Yaş , yıl, ort ±SS	69,57 ± 11,18
Erkek, n (%)	12 (%57,1)
Sistemik hastalık , n (%)	
Hipertansiyon	13 (%61,9)
Diyabetes Mellitus	4 (%19,0)
Hiperlipidemi	2 (%9,52)
Koroner Arter Hastalığı	1 (%4,76)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	1 (%4,76)
Hipotiroidi	1 (%4,76)
Sistemik Lupus Eritamatozus	1 (%4,76)
Sistemik hastalık bulunmayan	7 (%33,3)
Semptom başlangıcı – başvuru arası süre, gün, medyan (IQR)	45.00 (133)
Başvuru- tanı arası süre, gün, medyan (IQR)	10 (17)
Başvuru semptom, n (%)	
Yürüme güçlüğü	10 (%47,6)
Dengesizlik	6 (%28,6)
Kognitif Etkilenim	3 (%14,3)
Konfüzyon	1 (%4,8)
Konuşma bozukluğu	4 (%19,0)
Ekstremitelerde kuvvetsizlik	5 (%23,8)
Ekstremitelerde uyuşukluk-duyu kaybı	1 (%4,8)
Ekstremitelerde kasılma	5 (%23,8)
İstemsiz hareket	2 (%9,5)
Çift görme	2 (%9,5)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: interquartile range

Tablo 2. İncelenen hastaların detaylı klinik profili

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	PNS	Serum Antikor	BOS Antikor	BOS Protein	BOS pleositoz	Bilinen Malignite Türü	Yeni Tanı Malignite Türü	Tedavi	Ölüm
1	E	70	LE	LGI-1	LGI-1	Yüksek	-	-	-	Pulse steroid+IVlg+ PF	+
2	E	67	LE	CASPR2	NA	NA	NA	Mesane	KHAK	Pulse steroid	+
3	E	78	LE	CASPR2	NA	Yüksek	+	Meme	-	Pulse steroid+IVlg	+
4	E	68	LE	Anti-Hu	NA	Yüksek	-	KHAK	-	Oral steroid	+
5	E	75	LE	Anti-sox	NA	NA	NA	KHAK	-	Pulse steroid	+
6	E	77	LE	Anti-zic	NA	Normal	-	-	-	Pulse steroid	-
7	K	63	HPSS	Anti-Yo	Anti-Yo	Normal	-	-	Over	Pulse steroid+IVlg+oral steroid	-
8	K	46	HPSS	Anti-Yo	Anti-Yo	Yüksek	+	-	Over	Pulse steroid+IVlg+oral steroid	-
9	K	73	HPSS	Anti-amfifizin	NA	Yüksek	+	-	KHAK	Pulse steroid+IVlg	-
10	E	50	HPSS	Anti-tr	NA	NA	NA	HL	-	-	-
11	E	73	HPSS	Anti-zic ve sox	NA	NA	NA	KHAK	-	IVlg	-
12	K	81	HPSS	Anti-zic,sox,hu	Anti-Hu	Yüksek	-	-	KHAK	-	-
13	K	48	MG	CASPR2	NA	Normal	-	-	-	Oral steroid	-
14	E	72	MG	Anti-titin	NA	Normal	-	-	-	PF+oral steroid	-
15	K	54	SPS	Anti-amfifizin	NA	NA	NA	-	-	Pulse steroid+oral steroid	-
16	E	69	SPS	NMDA,LGI-1	NMDA,LGI-1	Yüksek	-	-	-	Pulse steroid+oral steroid	-
17	K	84	MNH	Anti-tr,amfifizin	Negatif	Normal	-	-	GIS	-	-
18	E	89	MNH	Anti-tr	Anti-tr	Yüksek	-	-	-	Pulse steroid+IVlg	-
19	K	67	Myelit	Anti-CV2	NA	Yüksek	+	-	-	Pulse steroid+IVlg+ PF	-
20	K	82	Nöropati	Anti-Yo	NA	Yüksek	-	-	HCC	IVlg	-
21	E	75	Myoklonus	Anti-amfifizin	NA	Normal	-	KHAK	-	Pulse steroid+IVlg	-

K: Kadın, E: Erkek, PNS: Paraneoplastik nörolojik sendrom, LE: Limbik ensefalit, HPSS: Hızlı progresif serebellar sendrom, MG: Myastenia Gravis, MNH : Motor nöron hastalığı, SPS: Stiff man sendromu, NA:Non-applicable, HL : Hodgkin Lenfoma, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri, GIS: Gastrointestinal sistem, HCC: Hepatosellüler karsinom, IVlg: intravenöz immunglobin, PF: Plazmaferez

izlendi. BOS' ta 6 hastada (%28,6) serum ile aynı antikor pozitifliği saptandı.

Başvuru sırasında 7 hastada (%33,3) bilinen malignite mevcuttu. Bunların dağılımı Tablo 2.'de gösterilmiştir. PNS tanısı takibinde yapılan malignite taramalarında 7 hastada yeni malignite saptandı. Bu hastalardan 6 hastada bilinen malignite tanısı bulunmamaktaydı ve PNS tanısı sonrası araştırmalarda malignite tanısı almışlardı, 1 hasta ise PNS döneminde bilinen mesane kanserine sahipti ve araştırmalarda yeni tanı küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tanısı almıştı. Toplam 8 hastada (%38,1) başvuru, tedavi ve takip süresince malignite izlenmedi. Hastaların malignite tanılarının dağılımları Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tanı sonrası 3 hastaya takip yada kontrole gelmemeleri nedeniyle tedavi uygulanamamıştı. Akut tedavi yöntemlerinde en sık birbirini izleyen 5 gün 1000 mg intravenöz pulse steroid tedavisi ve takibinde 5 gün 0,4g/kg intravenöz immunglobin (IVlg) uygulandı (n=4, %19,0). Taburculukta 3 hastada (%14,3) tedavi ile klinik

bulgulara tam yanıt izlenirken 15 hastada (%71,4) kısmi yanıt izlendi.

Limbik ensefalit ile izlenen 6 hastanın tümü erkek cinsiyetindeydi. Bu hastaların 2'sinde bilinen KHAK, 1'inde meme kanseri tanısı bulunurken, 1 hastada tetkikler sırasında KHAK tanısı konulmuştur. 2 hastada malignite tetkiklerde saptanmadı. Başvuruda bu hastaların 3'ü ileri yaşta yeni gelişen nöbet diğer 3 hasta ise hızlı ilerleyen kognitif etkilenim nedeniyle değerlendirilmişti ve hastaların çoğunda semptomlar subakut seyirliydi. Hastaların yapılan beyin MR görüntülemelerinde 2 hastada sol insular korteks ve temporal lobda intensite artışı izlenirken diğer hastaların beyin MR görüntülemelerinde kronik iskemik gliotik değişiklikler ve yaş ile uyumlu serebral atrofi dışında patolojik bulgular izlenmedi. EEG incelemelerinde 3 hastada paroksizmal/epileptiform aktivite gözlemlendi. 6 hastadan 4'üne BOS incelemesi yapılmış olup 3 hastada protein artışı, 1 hastada ise pleositoz saptandı. Limbik ensefalit ile izlenen 6 hastadan 5'inde takipte

ölüm izlendi.

Hızlı progresif serebellar sendrom tanısı ile takip edilen hastaların % 66,7'si kadın cinsiyetindeydi. Bütün hastalar yürüme güçlüğü ve dengeşizlik şikayeti ile acil servis yada polikliniklere başvurmuştu. Nörolojik muayenelerinde 6 hastanın tümünde yürüyüş ataksisi bulunmaktaydı. Hastaların tümünde malignite mevcut olup, yarısında bilinen yada yeni tanı KHAK, 2 hastada yeni tanı over kanseri ve 1 hastada Hodgkin lenfoma bulunmaktaydı. KHAK olan 2 hastada anti-sox ve zic antikör birlikteliği izlenirken, over kanseri olan hastalarda anti-Yo ve Hodgkin lenfoma olan hastada anti-tr pozitifliği mevcuttu (Tablo 2.).

Stiff person sendromu (SPS) 2 hastada saptandı. Hastalarda takip süreleri içinde malignite saptanmadı. Her iki hastada da ekstremitelerde şiddetli kasılma, ağrı şikayeti mevcuttu. İki hastamızda da 5gün süreyle 1000 mg iv metilprednizolon tedavisini takiben oral idame metilprednizolon, baklofen ve diazepam tedavileri uygulanmıştı.

Motor nöron hastalığı (MNH) 2 hastada saptanmış olup, 2 hastada da anti-tr pozitifliği mevcuttu. Hastalardan birinin akciğer biyopsisinde gastrointestinal adenokarsinom infiltrasyonu saptandı. Diğer hastada tetkiklerde malignite saptanmadı. Yapılan EMG incelemelerinde 2 hastada da spinal gangion proksimalinde yaygın motor ünit kaybına yol açan nörojenik değişiklikler mevcuttu. 1 hastaya 5 gün 1000 mg iv metilprednizolon + 5 gün 0,4 gr/kg IVlg uygulanırken diğer hasta kontrollerine gelmemesi nedeniyle tedavi alamamıştı.

İki hasta nöromusküler kavşak hastalığı tanısı ile takip edilmmişti. Bir hasta bulber semptomlar, diğer hasta çift görme şikayeti ile başvurmuştu. Bir hastada anti-titin pozitifliği izlenirken diğer hastada anti-CASPR 2 antikoru bulunmaktaydı. İki hastanın izleminde de malignite saptanmadı ve yapılan toraks bilgisayarlı tomografide timoma bulunmadı.

Hastaların takip süresi 10-720 gün arasında değişmekte olup, 14 hastanın (%66,7) farklı nedenlerle süreç içinde takibi sonlanmıştır. Takip süreci içinde toplam 5 hastada (%23,8) ölüm izlenmiş olup hastaların hepsi limbik ensefalit ile takip edilen hastalardır. Bu hastalardan 1 hasta pulmoner emboli nedeni ile kaybedilmiş olup, diğer hastalarda hastane dışı ölüm izlenmiş olması nedeniyle ölüm sebeplerine ulaşılamamıştır.

TARTIŞMA

Hastalarda PNS tanısı zor olabilir ve hastalarda beyin metastazı veya karsinomatöz menenjit gibi kanserin doğrudan tutulumu ile koagülopatinin, tedaviye bağlı nörotoksitenin, metabolik problemlerin veya enfeksiyonların neden olduğu dolaylı tutulumların dikkatli bir şekilde dışlanması gerektirir (8).

Belirtilen insidans milyon kişi yılı başına 1,6 ila 8,9 arasında değişmektedir; bu da yetersiz teşhis ve eksik raporlamanın hala önemli sorunlar olduğunu göstermektedir (8). Altta yatan bir malignite ve/veya klinik sendrom için yüksek özgüllüğe sahip serolojik biyobelirteçlerin keşfi, bu sendromların daha fazla tanınmasına ve daha erken teşhis edilmesine yol açmıştır (1).

Antikorlar, nörolojik sendromların paraneoplastik kökeninin ve bazı durumlarda spesifik tümör türü varlığının belirteçleri olarak görev yapar (9). Ancak çok sayıda paraneoplastik antikor türü tanımlanmış olsa da, PNS'li hastaların %50'sinden azında paraneoplastik antikorlar tespit edilebilir (2). Bu nedenle paraneoplastik antikorların negatif saptanması PNS tanısını ekarte edemez (2).

PNS' ler yaklaşık 300 kanser hastasının 1'inde gelişir ve PNS' li hastalarda malignite insidansı sendroma bağlı olarak %5 ila %60 arasında değişir (2, 8). Hastalarda nörolojik bozukluk, kanser klinik olarak belirginleşmeden önce gelişebilir ve hastalar sendrom sonrası malignite tanısı alabilir (2, 10). Literatürde yapılan bir çalışmada hastaların %65' inde PNS tümör tespitinden önce ortaya çıkmıştır (11). Çalışmamızda 5 hasta (%33,3) PNS tanısı nedeniyle araştırılırken yeni kanser tanısı almış 1 hasta ise bilinen malignite türünden ayrı ikinci bir kanser tanısı almıştır.

PNS hastalarında her türlü kanser gelişebilir (12). PNS'ler çoğunlukla KHAK olmak üzere, meme, jinekolojik kanserler, endokrin tümörler ve Hodgkin, Non- Hodgkin lenfoma gibi birçok kanser türü ile ilişkili bulunmuştur (9, 12, 13). Literatür verileri ile benzer olarak bizim hasta grubumuzda da KHAK hastaları çoğunlukta saptanmıştır.

Hastalarda PNS ilişkili belirli bir nörolojik bulgu yoktur (8). Santral sinir sistemi yada periferik sinir sistemi hastalarda etkilenebilir (11). Daha önce "klasik PNS" olarak bilinen ve artık "yüksek riskli fenotipler" olarak tanımlanan spesifik klinik tabloların sıklıkla

paraneoplastik bir etyolojisi vardır. Yüksek riskli bu fenotipler hastalarda ensefalomyelit, LE, HPSS, opsoklonus- myoklonus, sensoriyel nöronopati, gastrointestinal psödoobstrüksiyon ve Lambert-Eaton miyastenik sendromundan oluşmaktadır (8). LE dışı ensefalitler, SPS, Morvan Sendromu, izole myelopati, Myastenia Gravis (MG) ve paraneoplastik poliradikülönöropatiler ise hastalarda orta riskli fenotip grubunu oluşturmaktadır (10). HPSS ve sensoriyel nöropatiler hastalarda daha sık görülen sendromları oluşturmakta ve bunu sıklık olarak LE ve paraneoplastik ensefalomyelitler izlemektedir (11). Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer olarak hastalarda en sık HPSS ve LE izlenmiştir.

Çalışmamızda hastaların yaklaşık yarısında BOS protein artışı saptanırken, %19' unda pleositoz izlenmiştir. Hastaların BOS tetkik sonuçları normal olabileceği gibi hastaların incelemelerinde hafif inflamatuvar özellikler, ılımlı hücre ve protein artışı yada oligoklonal bant pozitifliği saptanabilir (2, 10). BOS glukozu hastalarda genellikle normal düzeydedir (10). Otoantikorlar sıklıkla BOS'ta pozitif izlenir (10). Bizim hastalarımızda da BOS'ta antikor incelemesi yapılan 7 hastadan 6' sında serum antikoru BOS' ta da pozitif izlenmiştir.

PNS'de farklı nörolojik sendromlar ile ilişkili çeşitli antikorlar rapor edilmiştir (2). Oliviera ve ark.' nın 17 hastalıkserisinde ensikanti-Yo saptanırken, onu anti-Hu, Ma2 ve titin takip etmektedir (13). Bizim çalışmamızda ise en sık anti-amfifizin, anti-Yo ve anti-CASPR2 antikorları izlendi. CASPR2 antikorları literatürde daha çok erkek hastalarda ve en sık otoimmün ensefalit ve limbik ensefalit ilişkili bildirilmiştir (14). Benzer olarak bizde de 3 hastanın 2'si erkek cinsiyetinde olup, limbik ensefalit ile takip edilmişti. Anti-amfifizin ilk olarak SPS olan meme kanserli bir kadın hastada bildirilirken, ilerleyen dönemde limbik ensefalit, serebellar dejenerasyon ve polinöropati gibi birçok farklı nörolojik tablo ile ilişkisi olabildiği rapor edilmiştir (15). Çoğunlukla ileri yaşta ve her iki cinsiyette de benzer oranlarda görülmektedir (15). Hastalarımızda da daha önce bildirilen vakalara benzer olarak anti-amfifizin cinsiyet farkı gözetmeksizin farklı sendromlar (HPSS, SPS, MNH ve myoklonus) nedeniyle değerlendirilen hastalarda pozitif izlenmişti.

PNS'nin tedavisinde altta yatan kanserin tedavisi ve immünoterapiler olmak üzere iki önemli basamak

bulunmaktadır (1). Hastalarda immünoterapiye yanıt hastalarda semptom sonrası tedaviye başlanma zamanı yada mevcut antikor tipine ve klinik sendroma göre farklılık gösterebilmektedir (1). Hücre içi antijene karşı otoantikor pozitifliği olan hastalar nöral hücre yüzey antijenine karşı pozitifliği bulunanlara göre daha dirençli bir seyre sahiptir (1). Hastalarda IVIg, plazmaferez ve intravenöz pulse metilprednizolon tedavileri başlıca akut tedavi seçeneklerini oluşturmakta ve hastalarda tek yada kombine biçimde tercih edilebilmektedir (1). İdame tedavisi için sıklıkla kullanılmasına rağmen, rituximab ve siklofosamid gibi ikinci basamak ajanlar, özellikle kesin PNS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda, hastalık seyrinin erken döneminde kullanılabilir (1). PNS çoğunlukla subakut progresif seyirli olup hastalarda haftalar ile aylar içerisinde morbiditeye neden olabilir (2). Ancak relaps, yavaş progresyon yada benign seyir izlenmesi de PNS tanısını dışlamaz (2). PNS bireylerde ciddi sakatlık ve ölüme dahi neden olabilir (11). Prognoz ve ortalama hayatta kalma malignite türü ve PNS kliniğine göre değişkenlik gösterir (10, 13). Bununla birlikte, PNS hastaları ile ilgili veriler küçük ve oldukça seçilmiş gruplar, az sayıda randomize çalışma, spontan iyileşme raporları ve tedavinin yararlarına ilişkin yorumlar nedeniyle sınırlıdır (10). Oliviera ve ark.' nın PNS hastalarını inceledikleri çalışmalarında hastalarda %59 oranında ölüm saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda daha düşük oran mevcut olup, takiplerinde hastaların %23,8'inde ölüm izlenmiştir. Literatürde 20 farklı merkezden verilerin değerlendirildiği farklı bir çalışmada ise farklı antikorlara sahip 403 PNS hastasının ölüm nedenleri değerlendirilmesinde 109 hastanın PNS, 150 hastanın tümör progresyonu, 59 hastanın diğer nedenler ve 85 hastanın bilinmeyen sebeplerle öldüğü rapor edilmiştir (11). Ölüm oranlarının çalışmalar arası farklılık göstermesinin takip süreleri, takip dışı kalan hasta oranları ve retrospektif yada prospektif dizayn edilen çalışmalar nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Limbik ensefalit tanımı ilk kez 1960'da yapılmış olup, 1980 ve 1990' larda nörogörüntüleme çalışmalarındaki gelişmeler ve yeni antikorların keşfi ile tanı sıklığı ve kolaylığı artmış ve aslında sıklığının hafife alındığı gösterilmiştir (16). Paraneoplastik LE tanısı semptomların kanser ilişkili birçok diğer durum ile (ilaç yan etkisi, enfeksiyon, toksik ensefalopati) ilişkisi

olabilmesi nedeniyle zordur (7). KHAK, LE hastalarında en sık rastlanan kanser türüdür (7, 12). Gültekin ve ark. 50 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında hastalarda en sık %40 oranında KHAK tespit etmiştir (7). Bizim incelediğimiz LE hastalarımızda ise %50'si bilinen yada yeni tanı KHAK tanısına sahipti. Anti-Hu, anti-Ma2, CV2/CRMP 5 ve anti-amfifizin LE ilişkili başlıca hücre içi otoantijene karşı gelişen antikordur (16). Klasik LE hastalarında çoğunlukla 3 aydan kısa sürede gelişen irritabilite, depresyon, nöbetler, halüsinasyonlar ve kısa dönem bellek kayıpları izlenir (8, 16). Giometto ve ark. çalışmasında LE hastalarının %55,5'inde psikiyatrik semptomlar ve %48,0'ında nöbet saptamıştır (11). Gültekin ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların çoğunluğunda bellek sorunları ve 50 hastanın 25'inde nöbet izlenmiştir (7). Bizim hastalarımızın da literatür verilerine benzer olarak yarısı nöbet, yarısı kognitif etkilenim nedeniyle başvurmuştu. Hastaların yaklaşık %80'inde BOS incelemelerinde hafif pleositoz ve artmış protein düzeyleri izlenirken, voltaj bağımlı potasyum kanalına (VGKC) karşı antikor pozitifliği olan hastalarda BOS protein düzeyleri normal saptanabilir (16). Bizim çalışmamızda LE tanısı ile takip edilen hastalarda 4 hastaya BOS incelemesi yapılmış olup %75'inde protein artışı, %25'inde ise pleositoz izlenmişti. BOS incelemelerinde inflamatuvar değişiklikler olsun yada olmasın hastaların çoğunda tek taraflı asimetric medial temporal lobda FLAIR ve T2 ağırlıklı MR görüntüleme sekanslarda intensite artışı izlenir ve kontrast tutulumu sık izlenen bir bulgu değildir (16). Çok merkezli bir çalışmada hastaların %57,1'inde yapılan MR görüntülemelerinde limbik bölge etkilenimi saptanmış (11), Gültekin ve ark.'nın çalışmasında ise LE hastalarının %56'ında MR görüntüleme anormallikleri izlenmiştir (7). Ancak bizim çalışmamızda oran daha düşük olup, hastaların %33,3'ünde MR görüntülemelerinde intensite değişikliği saptanmıştır. EEG değerlendirilmelerinde paroksizmal/epileptiform aktivite değişiklikleri LE hastalarının yarısında izlenmekteydi. Bizim verilerimize benzer olarak yapılan bir çalışmada paraneoplastik LE hastalarının %54'ünde EEG değişiklikleri saptanmıştır (7).

Hızlı progresif serebellar sendrom önceleri subakut serebellar dejenerasyon olarak adlandırılmakta olup, hastalarda çoğunlukla 3 aydan kısa sürede hızlı ilerleyen

ve hastayı önemli oranda etkileyen serebellar bulgular ile karakterizedir (8). Yürüyüş ataksisi ilk ve en temel bulgu olup hastalığın ilerleyen dönemlerinde gövde ve ekstremiteler etkilenimleri ile nistagmus eklenir (8, 10). Erken dönemde bulgular asimetric olsa da hastalığın ilerleyen dönemlerinde simetric bilateral etkilenim izlenir (9). Çalışmamızda da HPSS ile değerlendirdiğimiz hastaların hepsi yürüme güçlüğü ve dengesizlik ile başvurmuştu ve hepsinin başvuru anında nörolojik muayenelerinde ataksisi mevcuttu. Anti-Yo, serebellar bulgular ile ilişkili olan en tipik antikordur ve sıklıkla jinekolojik yada meme kanseri olan kadın hastalarda saptanır (8). Anti-Yo dışında anti-tr, anti-Hu, anti-amfifizin ve zic 4 ilişkili HPSS vakaları mevcuttur (10, 17). Ülkemizden bildirilen iki HPSS olgusunun birinde anti-Yo ilişkili meme kanseri izlenirken, diğer hastada anti-Hu ilişkili KHAK mevcuttur (18). HPSS saptadığımız 6 olguda literatür ile benzer antikordur izlendi. Bizim hastalarımızda da HPSS ve anti-Yo pozitifliği saptanan 2 kadın hastada araştırmalarında over kanseri saptandı. Anti-tr pozitifliği olan erkek hastada ise literatür ile uyumlu olarak tanı anında Hodgkin Lenfoma bulunmaktaydı.

Stiff person sendromu hasta grubumuzda oran olarak daha önce bildirilenlerden daha yüksek izlenmiş olup, SPS 2 hastada (%9,5) saptanmıştır. Klinik bulgular çoğunlukla aylar içerisinde gelişir (12). Sıklıkla kalça ve bacak kasları etkilenir ve hastalarda ağırlı kas krampları görülür (12). Hastalarımızda da benzer olarak bacaklarda kasılma şikayeti mevcuttu ve nörolojik muayene bulgularında ekstremitelerinde spastisite izlenmekteydi. Sendrom çoğunlukla anti-amfifizin ilişkili meme kanser hastalarında görülür. Bir hastamızda anti-amfifizin antikoruna izlenmiş ancak araştırmalarında malignite saptanmamıştı. Farklı olarak Erkoyun ve ark. ise bildirdikleri 3 SPS tanılı hastanın 2 sinde anti-GAD antikorunu pozitif saptamışlardır (18).

Erişkinlerde paraneoplastik opsoklonus-myoklonus sendromu çoğunlukla KHAK, jinekolojik veya meme kanserleri ile ilişkilidir (8, 12). Hastalarda beyin MR görüntülemeleri normal saptanır (12). Erişkin hastalarda sıklıkla meme veya jinekolojik kanser ilişkili anti-Ri antikor pozitifliği saptanırken, pediatrik vakalarda antikor pozitifliği bulunmayabilir (12). Bizim hasta grubumuzda bir hastada izole myoklonus saptanmıştı. Opsoklonus gözlenmemişti ve anti-amfifizin antikoruna

pozitif bulunmuştu.

Paraneoplastik MNH daha nadir olup, çok merkezli bir çalışmada PNS hastaların %2' sinde MNH saptanmıştır (11, 17). Subakut sıklıkla alt motor nöron etkilenimi ile birlikte BOS' ta ılımlı inflamatuvar değişiklikler temel özelliklerini oluşturur (17). Hastaların azında antikor pozitifliği izlenir (12). Ancak bizim 2 hastamızda da anti-tr pozitifliği izlenmişti. 1 hastada araştırmalarda akciğerde gastrointestinal adenokarsinom metastazı bulunmuştu. Ülkemizden de KHAK hastasında anti-Hu ve over kanseri hastasında anti-Yo ilişkili vakalar bildirilmiştir (12).

Oliviera ve ark., hasta serisinde 17 hastada 3'ünde MG saptamış ve bu hastaların hepsinde anti-titin ve timoma varlığı gözlemiştir (13). Anti-CASPR2 ilişkili nörolojik sendromlardan birisi de MG'dir ve yapılan bir sistematik derlemede 38 vaka bildirilmiştir (14). CASPR-2 antikor pozitifliği olan vakalarda mutlaka timoma varlığı da araştırılmalıdır. Bizim çalışmamızda MG saptanan hastalardan 1'inde CASPR2, diğer hastada anti-titin pozitifliği mevcuttu ve ancak 2 vakamızda da yapılan tetkiklerde timoma saptanmamıştı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışma retrospektif dizayn edilmiştir. İkincisi panellerde yer alan otoantikorlar merkezler arasında değişken olduğundan, daha önce bildirilen serilerle doğrudan karşılaştırma yapmak zordur. Takipte kaybolan hastalar nedeniyle uzun dönem hasta verilerinin değerlendirilmesi de kısıtlı olmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PNS hastalarda tümör tanısı konulmadan önce ortaya çıkabilir. Anti-nöronal antikorlar hastalığın tanısında öneme sahiptir. PNS nadir olduğundan tanı zordur ve sıklıkla hastaya yanlış tanı konulur yada tanı atlanabilir. Hastalarda erken tanı ve tedavi semptomların iyileştirilmesi ve stabilizasyonu hastalarda disabilite ve ölüm gelişimi açısından önemlidir. Bu nedenle hekimlerin PNS semptom ve bulgularını iyi tanıması ve uygun tanı ve tedavi planını zamanında belirlemesi açısından büyük hasta sayılı prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooley M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neuro Disord.* 2021; 14:1756286420985323.
2. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:22.
3. Li L, Guo Y, Wang J. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023; 11(7):283.
4. Graber JJ. Paraneoplastic Neurologic Syndromes. *Continuum (Minneapolis).* 2023;29(6):1779-1808
5. Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB. Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. *Neurology.* 1985, 35(4):538-43.
6. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(8):1135-40.
7. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000; 123 (Pt 7):1481-94.
8. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, Antoine JCG, Desestret V, Dubey D, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8(4): e1014.
9. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol.* 2015; 27(6):489-95.
10. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2022; 22(1):19-31.
11. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol.* 2010; 67(3):330-5.
12. Şen S, Terzi M. Paraneoplastic neurologic disorders. *J Exp Clin Med.* 2013; 30(3):209-13.
13. Oliveira V, Videira G, Samões R, Carneiro P, Neves E, Santos E. Paraneoplastic neurological syndromes with onconeural antibodies: a single center retrospective study. *J Neurol Sci.* 2020; 418:117103.
14. Boyko M, Au KLK, Casault C, de Robles P, Pfeffer G. Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *J Neurol.* 2020; 267(4):1137-46.
15. Tüzün E, Bebek N, Sema İ, Durmuş H, Kürtüncü M, Gürses C, et al. Amphiphysin autoimmunity: associated neurological syndromes and tumors in the Turkish population. *J Neurol Sci [Turk].* 2010;27(2):121-

16. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist*. 2007; 13(5):261-71.
17. Özözen Ayas Z, Kotan D, Oguz Akarsu E, Demiryürek BE. Analysis of the patients with autoimmune neurological syndromes in a single center in Turkey. *Osmangazi Journal of Med*. 2021; 43(1):62-9.
18. Erkoyun HU, Gündoğan S, Seçil Y, Beckmann Y, İncesu TK, Türe HS, et al. Paraneoplastic neurologic syndromes: rare but more common than expected nine cases with a literature review. *Turk J Neurol*. 2018; 24(1):63-9.