

## Paraneoplastik sendromlar

İsmail Alkan Loğman Aslan

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

**Özet:** Bu makalede paraneoplastik sendromların tanımı, çeşitleri, semptomları ve sağaltım ilkeleri kısaca değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Paraneoplastik sendrom.

### Paraneoplastic syndromes

**Abstract:** In this article, the definition, variety, symptoms, and treatment principles of paraneoplastic syndrome were reviewed.

**Keywords:** Cancer, Paraneoplastic syndrome.

### GİRİŞ

Tümörler, yerel ve bölgesel ya da uzak metastazlarına bağlı çeşitli semptom ve bulgular oluştururlar. Hastalık sırasında primer tümör ve metastazlarından farklı yerlerde de çeşitli semptom ve bulgular oluşturabilirler. Yani primer tümör ve metastazlarının direkt etkisinden farklı olarak tümörlerden salgılanan protein, polipeptid, hormon ve enzim yapısındaki maddelerle hedef organlarda ortaya çıkan semptom ve bulgulardır. Bunlara paraneoplastik sendrom ya da malignitenin uzak etkisi denir (1-3).

Özellikleri en iyi belirlenmiş olan paraneoplastik sendromlar, tümörün salgıladığı polipeptid hormonlarla oluşan endokrin bozukluklar oluştururlar. Endokrin olmayan paraneoplastik sendromlar, tümörden salgılanan ve tam olarak belirlenememiş proteinlere bağlı olarak gelişmektedirler. En iyi bilinenleri, tümörlerden salgılanan proteinlere örnek growt faktörler ve sitokinler'dir. Hematolojik paraneoplastik septomlar tümörden salgılanan koloni stimüle edici faktörle oluşmaktadır. Paraneoplastik sendromlar tümöre normal hücrelerle yapılan proteinlere bağlı olarak gelişebilirler. Maligniteye yanıt olarak ortaya çıkar çeşitli antikorlarda bir çok nörolojik paraneoplastik sendromun gelişmesinden sorumludur (1-4).

### ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Bunlar 5 ana başlıkta toplamak mümkündür.  
1. Biyoloji olarak aktif proteinler yada polipeptidlerin tümör tarafında yapılip .salgılanmasına,

2. Otoimmunité ya da immum kopleks yapımı ve immuno supresyon,

3. Ektopik reseptör yapımı yada normal hormmon aktivitesininin tümörlerden salgıllanan ve biyolojik olarak inaktif hormonlar tarafında kompetitif blokajı,

4. Normalde dolaşımda bulunmayan enzim ya da bazal membran hasarı ile dolaşıma geçerek antijenik reaksiyonlar oluşturması, normal fizyolojik fonksiyonların uygunsuz olarak başlaması ve diğer toksik belirtilerin ortaya çıkması,

5. Bilinmeyen sebebler şeklindedir.

Paraneoplastik sendrom tanısı konulurken primer tümörler ve metastazlarının bulguları , vaskuler anomaliler, enfeksiyonlar, sıvı-elektrot dengesizlikleri ve malingitede ki hastaya yapılan tedavilaerin yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Görülen klinik tablo bu nedenlerle izah edilmiyorsa paraneoplastik sendrom yönünden gerekli girişim yapılmalıdır (1, 2, 5, 6).

Paraneoplastik sendromlar genellikle 6'ya ayrılır.

#### 1. Endokrin paraneoplastik sendromlar

Bir çok non-endokrin organla ilişkisi olan, etiyojisi anlaşılamayan ve parathormon ile insulin salgılanmasına neden olan tümörler vardır. Ağırılık kaybı , poliüri, polidipsi, ateş artışı ve anemi gibi semptomlar kanserin direkt etkisi ile olabilmektedir. Paraneoplastik sendromlar; sistemik, metabolik ve hematolojik bozukluklara yol açarlar ( 2, 4, 7, 8).

Kanserlerde karbonhidrat ve protein metabolizmasında önemli değişiklikler oluşur. Kanseri kaşeksisi artan enerji gereksimininin karşılanamaması sonucu gelişir. Ayrıca negatif nitrojen dengesi oluşması

protein metabolizmasını bozar. Enerji kullanılması artarak enerji kaybı gözlenir ve kanser kaşeksisi meydana gelir (1, 2, 7-11).

Adrenal tümörlü hastalarda anormal deksametazon salınımı gözlenir. Yükselen hormon seviyeleri dengeleme mekanizmaları tarafından baskılanabilir. Buna örnek insulin regülatör hormonları, glukagon, epinefrin, growth hormon ve glikokortikosteroidlerin hipoglisemiyi bloke etmesi gösterilebilir (1-3, 12, 13).

Feline thyroid gland adenomu, kedi tiroid bezi tümörü gibi benign tümörlerde yada malignant köpek pankreatik hücre karsinomu ile insulinemi'de sürekli hormon üretilen fonksiyon bozuklukları saptanabilir (1, 2, 12, 13).

Köpeklerdeki spesifik tokik paraneoplastik sendromlar, hem pituitral, hemde adrenal bezdeki etkisi ile hiperadrenokortizme (hipergastrinemi, hiperhistaminemi ve hiperinsulinemi) neden olurlar (1, 3, 12, 13).

## II. Nörolojik paraneoplastik sendromlar

Nörolojik paraneoplastik sendromlarda sinirsel ileti bozuklukları, ağrı ve ileri dönemlerde felçler gelişir.

## III. Gastro intestinal paraneoplastik sendrom

Zollinger-Ellison sendromunda (pankreas bezi tümörü) gastrin sekresyonu, mast hücre tümöründe ise histamin, gastrik asit sekresyonunu artırmakta ve sonuçta gastroduadonal ülserler gelişmektedir. Semptom olarak akut intraluminal hemoraji ve gastrik perforasyonlar oluşmaktadır. Gelişen mast hücre degranülasyonu anaflaktik reaksiyon oluşturarak şoka neden olmaktadır (1, 3)

## IV. Hematolojik paraneoplastik sendromlar

İnsanların aksine, küçük hayvanlarda limfoma ve multiple miyelom benzeri hematogen malignansilerde hiperkalsemi çok sık gelişir. Limfomalı hastaların %15'i ilk bakışta hiperkalsemilidirler. Bunun nedeni de lenfosit ve plazma hücre neoplazmalarının osteoklastik aktiviteyi artırması ve sonuçta kemik rezorpsiyonunun hızlanmasıdır (1, 6, 14).

Solid tümörlerde, kemik metastazlarında, meme bezlerinin karsinomlarında, eksokrin pankreas, akciğerler ve nasal kavite tümörlerinde hiperkalsemi oluşur. İnsanlardaki böbrek ve akciğer karsinomalarında, köpeklerdeki anal kese ve apocrin hücre karsinomlarında ektopik parathormon kemik rezorpsiyonuna neden olur (1, 6, 14, 15).

Tümörlü insan ve hayvanlarda kemikte herhangi bir lezyon saptanmamasına rağmen serum hormon seviyelerinde yükselme ve m-RNA kodlu kanserli hücreler gözlenmiştir. Ayrıca parathormona benzer biyolojik özelliklerde saptanan bir protein molekül yapısı itibarıyla farklılıklar göstermektedir. Bu protein

limfoma ve apocrin bez karsinomunda m-RNA aracılığıyla hiperkalsemiyi ortaya koymaya yardımcı olmaktadır (1, 14).

Asit – baz dengesi iyonize kalsiyum seviyesini etkiler. Özellikle asidik ortam iyonize kalsiyum seviyesini artırır. Bunun aksine alkalen fosfataz ise serum iyonize kalsiyum miktarını azaltır (1, 14, 16).

Kanserli hastalarda kötü beslenme yada karaciğer disfonksiyonu gelişeceğinden düşük serum albumin konsantrasyonu kalsiyumun yükselmesine neden olur (1, 16).

Azda olsa köpeklerin multiple miyelom olgularında herhangi bir semptom gözlenmesede, şekillenen hiperkalsemi tümörün ürettiği paraproteinlere bağlı şekillenir (1).

Hiperkalsemide, selular membranlarda stabilite değişiklikleri oluşur ve özellikle gastrointestinal, nöromuskuler, renal ve kardiyovasküler sistemlerde değişikliklere neden olur.

Çok ciddi gastro intestinal komplikasyonlar; anoreksi, kusma, konstipasyon, pankreatitis ve peptik ülserler olup, hiperkalsemi ve hipokalsemili hastalarda kardiyak aritmi, kalp durmasında oluşabilir. Aynı zamanda hiperkalsemide, sekonder polidipsi poliürüye yol açarak azalan sıvı girişi ve kusma sonucu dehidrasyon gelişir. Volüm azalışı serum kalsiyum seviyesini artırarak glomerular filtrasyon hızı azalır. Sonuçta azotemi, asidozis ve böbrek yetersizliği oluşur. Bu aşamada hiperkalsemi (> 3.2 mmol/l.) sağaltılmazsa öldürücü olabilir. Yapılması gereken; volüm restorasyonunu sağlamak, kalsiürezisi düzeltmek ve primer nedeni ortadan kaldırmaktır. İlk birkaç saat içerisinde serum glikoz ve serum fizyolojik verilerle kalp vurumları monitorize edilerek, böbrek fonksiyonları normale döndürülmelidir (1, 2, 4, 17). Limfoma ve miyelomada hematolojik bozukluklar kortikosteroid sağaltımıyla düzeltilebilir. Bu uygulama malignan hücreleri baskılayıp, kemik rezorbe faktörü serbestleştirir (1, 2, 12, 13).

Bu terapi girişimi birkaç saat içerisinde serum-kalsiyum düzeyini normalleştirir. Eğer hiperkalsemiye çözüm bulunamazsa, Mithramycin (25 mg/kg) İV. uygulaması ile birkaç gün içerisinde elektroit dengesizlik düzeltilebilir. Bu uygulama kemik rezorpsiyonunu direkt olarak engeller. Aynı zamanda bu uygulama Vit-D metabolizmasını da düzeltir. Kalsitonin yada EDTA kullanılarak hiperkalsemi tersine çevrilebilir. Ancak bu uygulamaların yararlı olup olmadığı tam anlamıyla bilinmemektedir (1, 14, 16, 17).

Glukokortikoidler; limfomada kullanıldığında kemik rezorpsiyonu sınırlanır. İntestinal kalsiyum rezorpsiyonu azalır, renal Ca ekskresyonu artar ve hematogen malignansiteye bağlı olarak sitolitik etki şekillenir (1).

### V. Renal paraneoplastik sendromlar

Bazı tümörler hormon salgılanmasını artırarak hem indirekt stimülasyon metabolizmasını hemde inhibitör mekanizmalarını değiştirirler. Örneğin böbrek tümörü lokal böbrek hipoksisine neden olarak eritropoetin üretimini aşırı biçimde uyarır. Yada aktive ederek sekonder olarak olumsuz eritrositozise yol açar. Hormon regüle eden metabolik değişiklikler endokrinopatiye benzer. Hipoglisemi tümöral kitledaki hücre adacıklarının fonksiyonuna bağlı oluşursa da, intra-abdominal büyük kitlelere ve karaciğer tümörlerine bağlıda gelişebilir. İntra-abdominal büyük tümörlerden kastedilen glikozu aşırı biçimde harcayan fibrosarkomlardır (1, 2, 3, 6).

Primer karaciğer tümörlerinde yada metatazistik lökemide gelişen hipoglisemi örnek bir kriter olarak değerlendirilmelidir Diğer taraftan hipoglisemiye yol açan İFG (insulin benzeri büyüme faktörü) nin ekstrapankreatik tümör dokusundan sekresyonu ve üretimine bağlı olup olmadığı bugün için tam açıklanamamaktadır (1, 6, 18).

Sertoli hücresi ve granulosa hücre tümörlerinden sekrete edilen östrojenler veya östrojen benzeri maddeler şiddetli pansitopeniye yol açarlar. Özellikle bu durum kanın kemik iliği baskılanmasında otaya çıkmaktadır (1,2, 3, 12)

Dehidrasyon tümörün büyümesine bağlı olarak artar. Sıvı girişinin azalması volüm düşüklüğüne yol açar. Bunun diğer nedeni de kusma ve diareye neden olan hem metabolik hemde endokrin sistemle ilgili komplikasyonlardır (1, 2, 6, 9).

Bu aşamada tanının konulabilmesi halinde, mevcut sıvı yetersizliği 2 saat içinde İ.V . yolla düzeltilmeli, geri kalanıda 24 saatte tamamlanmalıdır. Aynı zamanda hastanın kalp, solunum sayısı, akciğer sesleri ve venöz basıncı dikkatlice takip edilmelidir.(1, 12)

### VI. Deri paraneoplastik sendromlar

Kutanöz mast hücre tümörlerinde paraneoplastik sendromlar olarak kusma ve tümör alanında kaşıntı vardır (1, 3).

## KANSERLİ HASTALARDA BESLENME

Dengeli beslenen kanserli hastalarda klinik iyileşme ve kemoterapiyi tolere etme, dengesiz beslenenlere oranla daha etkili olmaktadır (1, 2, 12). Kemoterapotik ilaçların plasmada yaptığı değişiklikler ve beslenmeyi nasıl etkilediği hakkında yeterince bilgi yoktur (1). Protein içermeyen kalorice zengin besinler bozuk nitrojen ve enerji dengesini düzenleyebilir. Yağ oranı yüksek besinler hastada rahatlık sağlar. Oysa yüksek karbonhidratlı besinlerde bu etki gözlenmez (2, 15, 19). Aşırı zayıflayanlarda nasogastrik, gastrotomi veya jejunostomi aracılığı ile protein ve karbonhidrat

verilebilir. Antikanserojen ilacın dozağı hesaplanırken beslenme durumu göz önüne alınmalıdır. Kanserli köpeklerde gereksinim duyulan kalori, vücut ağırlığının 70 katı kadardır. Böbrek rahatsızlığı bulunmayan köpeklerde protein ihtiyacı 4-6 gr/kg/gün dür (15, 19, 20)

Sonuç olarak kanserli hastalarda yada paraneoplastik sendromlarda, kan kompozisyonu ve vücut ısısı değişiyorsa kontrollü biçimde sıvı sağaltımı yapılmalı, beslenme düzenlenmelidir.

Ayrıca Veteriner Hekimliğinde klinik değerlendirmelerde paraneoplastik sendromların önemi unutulmamalı, laboratuvar koşullarının modernize edilmesiyle erken tanı kolaylaştırılmalı ve öldürücü olabilen bu olguların sağaltım girişimleri zaman geçirilmeden yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Dobson JM, Gorman NT: Paraneoplastic syndromes. "R A S White (ed): Manual of Small Animal Oncology", p81, BSAVA, (1991).
2. Ogilvie GK: Paraneoplastic syndromes. "S J Ettinger, E C Feldam (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine" p513, WB Saunders Co, Philadelphia, (1995).
3. Ogilvie GK: Paraneoplastic syndromes. "S J Witrow, E G McEwen (ed): Clinical Veterinary Oncology" p29, JB Lippincott, Philadelphia, (1989).
4. Meuten DJ: Hypercalcemia, Vet Clin North Am 14:891(1984).
5. Kruger JM, Osborne CA, Polzin DJ: Treatment of hypercalcemia. "R W Kirk (ed): Current Veterinary Therapy IX" p75, WB Saunders Co, Philadelphia, (1986).
6. Lowitz BB: Paraneoplastic syndromes. "C M Haskell (ed): Cancer Treatment" p841, 3<sup>rd</sup> Ed, WB Saunders Co, Philadelphia, (1990).
7. Leifer CE, Peterson ME: Hypoglycemia. Vet Clin North Am 14: 873, (1984).
8. Meyer DJ, Coles EH, Rich LJ: Veterinary Laboratory Medicine. Interpretation and Diagnosis, p12, WB Saunders Co, Philadelphia, (1992).
9. Ogilvie GK, Vail DM: Unique metabolic alterations associated with cancer cachexia in dog. "RW Kirk (ed): Current Veterinary Therapy XI" p433, WB Saunders Co, Philadelphia, (1992).
10. Ogilvie GK, Ford RD, Vail DM: Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma, J Vet Intern Med 4: 8, (1994).
11. Ogilvie GK: Metabolic alterations and nutritional therapy for the veterinary cancer patient, Comp Contin Ed 15: 925-936, (1993).
12. Giger U, Gorman NT: Acute complications of cancer therapy. "N T Gorman (ed): Oncology" p147, Churchill Livingstone, New York, (1986).
13. Ogilvie GK, Haschek WA, McKierman B, Withrow SJ, Richardson RC: Classification of primary lung tumors in dog: 210 cases (1975-1985), JAVMA 195:106, (1989).
14. Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia, N Engl J Med 18:1196, (1992).
15. Chlebowski RT, Heber D: Metabolic abnormalities in cancer patients: carbohydrate metabolism, Surg Clin North Am 66: 957, (1986).

16. Weir EC, Nordin RW, Matus RE: Humoral hypercalcemia of malignancy in canine lymphosarcoma, *Endocrinology* 122 :602, (1988).
17. Leifer CE, Peterson ME, Matus RE, Patnaik AK: Hypoglycemia associated with non-isle-cell tumors in 13 dogs, *JAVMA* 186: 53, (1985).
18. Ogilvie GK, Felsberg PJ, Harris SW: Short term effect of cyclophosphamide and azathioprine on the selected aspects of the canine immune system, *J Vet Immunol Immunopathol* 18: 119, (1988).
19. Ogilvie GK, Walters LM, Fettman MJ: Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets, *Cancer* 71:31-46, (1993).
20. Krishnaswamy K: Effects of malnutrition on drug metabolism and toxicity in humans, *Nurt Toxicol* 2:105, (1987).

**Yazışma Adresi:**

Doç. Dr. İsmail Alkan  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Cerrahi Anabilim Dalı  
Van, TÜRKİYE