

## Köpeklerde Paraneoplastik Sendrom

İdil BAŞTAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

### Özet

Paraneoplastik bozukluklar primer tümör ve metastazlarından daha çok tümör hücrelerinin uzak dokularda neden olduğu değişikliklerdir. Bu nedenle paraneoplastik sendrom tümörün erken tanısı, tedavisi ve metabolik değişikliklerin yönetimi açısından önemlidir. Paraneoplastik sendrom tümörle ilgili kansorejen olmayan hastalık gruplarına verilen isimdir. Paraneoplastik durum tümör orijinli hücreler hücreler tarafından normalde üretilmeyen bazı ürün ve maddelerle (hormon, sitokinler, peptidler, büyüme faktörleri gibi) ilişkilidir. Köpeklerde paraneoplastik sendrom genellikle dermatolojik semptomlarla karakterizedir, fakat aynı zamanda kalp anormallikleri, nörumüsküler, göz ile hematolojik değişiklikler ve de kilo kaybı, poliüri, polidipsi, ishal ve iştahsızlık ta görülen değişikliklerdendir. En yaygın paraneoplastik sendrom: hiperkalsemi, dissemine intravasküler koagülasyon, kilo kaybı, enteropati, gastroduodenal ülser, hipoglisemi, hipergastrinemi ve hiperhistanemi, hiperviskosite, anemi, eritrositozis, lökositosis, trombositopeni, nörolojik sendrom, iskelet sistemine bağlı problemler ve kutanöz sendromdur.

**Anahtar sözcükler:**Paraneoplastik sendrom, köpek

### Paraneoplastic Syndrome in Dogs

### Abstract

Paraneoplastic disorders are indirect and usually remote effects that are caused by tumor cell products rather than by the primary tumor or its metastases. For this reason recognition of paraneoplastic syndrome is important for early tumor diagnosis, treatment of metabolic abnormalities and management. Paraneoplastic syndromes are a group of noncancerous disease associated with internal neoplasia. Paraneoplastic conditions result from production and release of substances (hormone, cytokines, peptides, growth factors) that are not normally produced by the cell of origin of the tumor. Paraneoplastic syndrome commonly presents as dermatological manifestations but can also be evident as cardiac abnormalities, neuromuscular changes, ocular changes, hematological changes as well as general clinical signs of weight loss, poliuria, polydipsia, diarrhea and anorexia. A number of diseases can be result in paraneoplastic syndrome, including: hypercalcemia, disseminated intravascular coagulation, weight loss, enteropathi, gastroduodenal ulcer, hypoglisemi, hypergastrinemia and hyperhistanemia, hyperviscosity, anemia, eosinophilia, leucocytosis, neurological syndrome, hypertrophic osteoarthropathy and cutaneous syndrome.

**Key words:**Paraneoplastic syndrome, dog

### Giriş

Paraneoplastik sendromlar (PNS), primer tümörden ve bu tümöre bağlı metastazlardan kaynaklanan, vücut yapısında ve/veya fonksiyonundaki neoplazma nedenli değişikliklerdir. Bu değişiklikler yaşamsal öneme sahiptir ve tümörün kontrolünde tanımlayıcı olarak kullanılabilirler. Bu semptomlar, operasyon ve anestezi açısından da bir risk faktörü oldukları için mutlaka belirlenmeleri gereklidir. Bazen tümör kontrol altına alınmasa bile, paraneoplastik sendromun iyileştirilmesi ile yaşam kalitesinin artırılması da mümkündür (10).

Birçok durumda PNS, maligniteyle paralellik gösterdiğinden, tümöre karşı yapılan başarılı tedavi, PNS'un da ortadan kalkmasına neden olur. Bununla birlikte başarılı bir tedavi

sonucu PNS'un tekrarlamaşı tümör nüksünün işaretidir (8, 9).

Paraneoplastik sendrom genellikle malignitenin ilk belirtisidir veya kesin bir tümör tipinin habercisi olabilir. Bundan dolayı bu sendromların tiplerini ile sebeplerini anlamak ve değerlendirmek kanserin erken teşhisi ve buna uygun tedavi protokolü bakımından oldukça önemlidir (8, 12).

Paraneoplastik sendromun sebepleri çeşitlidir, sıklıkla neden; uzak bölgelerde etki yaratması amacıyla üretilen küçük moleküllerin dolaşıma salınmasıdır. Bununla birlikte etiyojisi bilinmeyen birçok non-endokrin PNS'lara da rastlanmaktadır. Paraneoplastik sendroma daha çok insan kanser hastalarında rastlanmakla birlikte, pet hayvanlarında da olguyla bazen karşılaşılmaktadır (10).

Tümörlere ilişkin en sık karşılaşılan paraneoplastik sendrom, hiperkalsemi ve diffuz intravasküler koagülasyondur. Bu iki bozukluk dışında pet hayvanlarında kanserle ilgili daha birçok problem birlikte seyretmektedir (6). Bu bozukluklar aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

### **Hiperkalsemi**

Kedi ve köpeklerde görülen hiperkalseminin en sık nedenlerinden biri kanserlerdir. Özellikle lenfoma (T hücre lenfoması), hiperkalsemi tablosunun olduğu en önemli kanser çeşididir. Köpeklerdeki hiperkalsemiye neden olan diğer tümörler, anal kesenin adenokarsinoması, tiroid karsinom, multiple miyeloma, kemik tümörleri, thymoma, squamous hücre karsinoması, meme bezi karsinomu/adenokarsinomu ve paratiroid bezi tümörleridir (1).

Hiperkalsemi serum kalsiyum düzeyinin yükselmesi demektir ve serum kalsiyum düzeyi 18 mg/dL'den yüksek ise acil tedavi gerekmektedir (4, 5).

Hiperkalseminin en önemli klinik belirtileri, kaslarda zayıflık, bradikardi, iştahsızlık, kusma ve böbrek yetmezliğine bağlı gelişen poliüri ve polidipsidir. Köpeklerde poliüri ve polidipsi şekillendiğinde durum daha da kötüleşebilir (2).

Hiperkalsemi gelişen hayvanlarda tam bir fiziksel muayene, rektal muayene, büyümüş lenf yumrularından biyopsi, göğüs radyografisi, kemik iliği aspirasyonu, ağırlı kemiklerin radyografisi, kan ve idrar analizlerinin yapılması gerekmektedir (3). Aklımızdan çıkarmamamız gerekli gerçek, hiperkalseminin çoğunlukla lenfoma ve anal kese apokrin bez adenokarsinomuna bağlı oluştuğudur (4).

Hiperkalsemi olgusunda primer neden ortaya konduktan sonra spesifik tedavi yapılmalıdır. Gerçek neden belirlenmeden uygulanan kortikosteroid uygulamaları ciddi problemlere yol açabilir. Örneğin hiperkalseminin nedeni lenfoma ise kortikosteroid uygulaması sonrasında lenfoma teşhisi zorlaşabilir. Lenfomanın teşhisini zorlaştırmasının yanında glikokortikoidler, diğer kemoterapik ajanların etkilerini de bozarak, köpeklerin yaşam süresinin kısalmasına neden olurlar. Belirtilen dezavantajlardan ötürü nedeni kesin olarak bilinmeyen hiperkalsemi olgularında kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılmalıdır (4).

Hiperkalsemi tablosuna sebep olan asıl neden ortadan kaldırılmalıdır. Asıl neden ortadan kalkarsa hiperkalsemi tablosu hızla düzelmeye başlayacaktır. Ayrıca hiperkalsemi

tedavisinde kalsiyum kaybına neden olan, kalsiyumun böbreklerden atılımını artıran ve kemiklerden reabsorbsiyonunu engelleyen semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Klinik belirtilerin ciddiyeti ve hiperkalseminin durumuna göre bir tedavi planı yapılmalıdır (2, 3, 10, 11).

### **Dissemine İntravasküler Koagülasyon**

İntravasküler koagülasyon, kapillar damarların lezyonu, tümörden dokulara ait tromboplastin salınımı ve aktivasyonu ile karakterize bir bozukluktur. Be durumda kan pıhtılaşma mekanizması aşırı uyarılmaktadır (1, 2).

Paraneoplastik sendroma bağlı koagulopatiler, en çok trombositopeni, trombositozis, dissemine intravasküler koagülopati (DIC), platelet fonksiyon bozukluğu, platelet bütünlüğünde bozulma (mast hücre tümörüne bağlı) veya hiperheparinemiye sebep olan tümörlere (hemopoetik tümörler veya hemangiosarkom) bağlı şekillenmektedir. Dissemine intravasküler koagülasyonun teşhisi için trombositopeni, tromboplastin zamanında uzama, fibrin ürünlerinde artış ve hipofibrinojenemi önemli bulgulardır. Serum anti-trombin 3 seviyesindeki azalma da en güvenli indikatör kabul edilmektedir (2, 3, 4).

Dissemine intravasküler koagülasyon ile ilişkilendirilmiş birçok tümör çeşidi vardır. Bununla beraber köpeklerde DIC ile en sık ilişkilendirilen tümör hemangiosarkomdur, ayrıca yangılı meme bezi tümörleri, tiroid karsinomaları ve intra-abdominal karsinomalarda benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır (7).

Dissemine intravasküler koagülasyon pet hayvanlarında kanser olgularında henüz yaygın olarak kullanılan bir prognostik faktör değildir. Oysa, DIC insanlarda kanser olgularında en sık ve yaygın olarak kullanılan prognostik faktördür. Çünkü DIC kanserin ciddiyetini ve prognozunu gösterme bakımından önemli bir göstergedir (11, 12).

### **Kaşeksi**

Kanser kaşeksisinin nedenleri çeşitlidir. İştahsızlık, gıdaların sindirimini bozulması ve tümörün enerji ihtiyacının artması gibi faktörler, kaşeksi oluşumunu hızlandırmaktadır. Bu faktörlerin yanı sıra sitokinler ve bazı hormonlar kanser kaşeksisinin etiyolojisinde rol oynamaktadır (9, 11, 12).

Kanser karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkiler ve bunun sonucunda kanser kaşeksisini dediğimiz sendrom ortaya

çıkar. Kanser kaşeksisi, günlük yeterli gıda alımına rağmen, aşırı kilo kaybı ile karakterize bir paraneoplastik sendromdur. Kanser kaşeksisi, kanser olgusunun son aşamasıdır ve çoğunlukla tümörden, bununla birlikte kemoterapiye bağlı anoreksi ve kusmadan da kaynaklanabilir (3).

Kanserin en sık ve en önemli sistemik etkisi, gıdaların sindiriminin belirgin şekilde bozulmasıdır. Kanser hastalarındaki yeterli besin alınımına rağmen gözlemlenen kilo kaybı ve metabolik değişimler kanser kaşeksisi, yetersiz besin alınımını takiben gözlemlenen değişimler ise “kansere anoreksisi” şeklinde isimlendirilmektedir. Hem kanser anoreksisinin hem de kaşeksisinin klinik göstergesi ilerleyen kilo ve güç kaybıdır. Kaşeksi gelişen hastaların kan tablosunda ise hipoalbuminemi ve anemi mevcuttur. Bu değişikliklerin yanı sıra immün sistem oldukça zayıflamıştır. Köpeklerde rastlanan kanser kaşeksisinde hastanın yaşam süresi belirgin olarak kısalmakta, yaşam kalitesi ve tedaviye yanıt azalmaktadır (4, 6).

Kanserli köpeklerde karbonhidrat metabolizmasının değişmekte ve tümörün enerji kullanımının artmasına bağlı, vücut toplam enerjisinde bir kayıp söz konusu olmaktadır. Glikoz, tümör hücreleri açısından en önemli enerji kaynağıdır. Normal dokular bir molekül glikozu Krebs siklusuna sokarak ATP üretmektedir. Oysa tümör hücreleri, glikozu anaerobik olarak parçalar ve laktata dönüştürür. Tümör laktatı glikoza çevirmek için fazla miktarda ATP kullanır. Bu olaylar sonucunda vücutta negatif, tümör için ise pozitif enerji dengesi oluşur. Bu olaylar ile birlikte kısmi insülin direnci artar (12).

Kanser kaşeksisinde yeni proteinlerin sentezi için vücut proteinleri aşırı yıkıma uğramaktadır. Bu olaylar sonucu negatif nitrojen dengesi oluşmaktadır. Vücut proteinindeki kayıptan ötürü yara iyileşmesi, immün sistem ile mide-barsak sistem fonksiyonları etkilenebilmektedir. Bununla birlikte, glikoneogenezis için kullanılan aminoasitin plazma düzeyi azalmaktadır (11).

Kanserli köpeklerde yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin plazma düzeyi oldukça düşüktür. Buna karşın serbest yağ asitleri, toplam trigliseritler ve düşük yoğunluklu lipoproteinlerin düzeyi yüksektir. Bu olaylar sonucu lipogenezis azalmakta, lipolizis ise artmaktadır. Tümörlü hücreler, karbonhidrat ve proteinleri enerji kaynağı olarak kullanır iken, yağları kullanmamaktadır. Bu nedenle kanserli hastaların yağ bakımından zengin gıdalar ile beslenmeleri, kanser kaşeksisini önlemek için gereklidir. Yapılan

çalışmalarda bazı trigliseritlerin ve yağ asitlerinin kanser kaşeksisini azalttığı belirlenmiştir. Özellikle balık yağınca zengin rasyonlar, balık yağının omega 3 doymamış yağ asiti bakımından zengin olması, kanserli hastalara önerilmektedir. Balık yağı ile beslenen kanserli hastalarda kilo artışı bile olmaktadır. Ayrıca omega 3 yağ asitinin anti-tümöral etkisi olduğu da belirtilmektedir (9,10).

Kanserli hastalardaki metabolizma değişiklikleri nedeniyle, bu hastaların beslenmeleri özel önem ifade etmektedir. Kanserli hastalar karbonhidrat ve proteince zengin gıdalar ile beslenmemelidir. Çünkü karbonhidratça zengin gıdalar, plazma laktat düzeyinin artmasına ve hastanın laktatı glikoza çevirmek için daha fazla enerji harcamasına neden olmaktadır. Bu nedenle vücut enerji ihtiyacının çoğunluğu yağlardan karşılanmalıdır. Çünkü tümör hücreleri enerji kaynağı olarak yağları kullanmazlar. Sonuç olarak kanserli köpeklerin bu hastalar için hazırlanmış özel mamalar ile beslenmelidirler (9, 10, 11, 12).

### **Protein Kaybına Yol Açan Enteropathi**

Protein-kayıplı enteropati (PLE), gastro-intestinal sistemde aşırı serum proteini kaybı sonucu, hipoproteinemiyle karakterize bir sendromdur. Kanser hastalarında görülen hipoproteinemi, protein sentezindeki azalma ya da mide-barsak sistemindeki kayıpların sonucudur (9).

### **Gastroduodenal Ülser**

Paraneoplastik sendrom bağlantılı gastroduodenal ülserlerin en önemli nedeni, mast hücre tümörüdür. Mast hücre tümörlerinin aşırı histamin salınımı, gastrik sekresyonda artışa neden olan, gastrik H2 reseptörlerini stimüle etmektedir. Paraneoplastik sendromla ilişkili gastroduodenal ülser olgularında, tedavi amacıyla H<sub>2</sub> blokörleri, sükralfat ve aşırı sıvı kaybını kompanze etmek için sıvılar verilmelidir. Paraneoplastik sendromla ilişkili gastroduodenal ülserlerin bir başka sebebi de gastrinomadır. Gastrinoma olgularında, kusma, letarji, anoreksi, kan kaybı ve karın ağrısı görülür (12).

### **Hipoglisemi**

Hipoglisemi kan glukoz konsantrasyonu 80 mg/dL altına düştüğü zaman kullanılan bir terimdir. Oysa hipoglisemiye bağlı klinik semptomlar kan glukoz düzeyi 45 mg/dL'nin altına düştüğünde ortaya çıkar. Köpeklerde görülen hipogliseminin en sık bilinen sebebi insülinomadır. Bununla birlikte hepatoselüler karsinoma, hemangiosarkom,

melonoma, lenfoma ve multiple myelomada hipoglisemi şekillenmektedir (10, 11, 12).

Hipoglisemi geliştiğinde periferik ve merkezi sinir sisteminde sürekli olarak ihtiyaç duyulan glikozun azalmasına bağlı; halsizlik, yön duygusunun kaybolması, ani nöbetler ve koma görülür. Hipoglisemiye bağlı klinik belirtilerin gelişimi değişiklik gösterebilir. Örneğin uzun süre hipoglisemik köpeklerde herhangi bir klinik belirtiyeye görülmez iken akut hipoglisemilerde ani gelişen nöbetler dikkati çekebilir. İnsülinomanın ve diğer ekstra-pankreatik insülin üreten tümörlerin teşhisinde serum insülin seviyesine bağlı hipoglisemi tablosunun ortaya konulması önemlidir. Genelde köpeklerin açlık glikoz ve insülin düzeyleri ölçülerek tanı konulabilir (9).

Hipoglisemik hastaların acilen tedavi edilmesi, beyinde kalıcı bir defekt şekillenmediyse klinik semptomların hızla ortadan kalkmasına neden olacaktır. Tedavi amacıyla başlangıçta hipoglisemi kriz tedavisi denilen %50'lik dekstroz solüsyonundan 2 ml/kg dozda intravenöz verilmelidir. İnsülinoma teşhisi konmuş veya şüphesi varsa yüksek doz dekstroz uygulamasından kaçınılmalıdır. Çünkü insülinomada yüksek doz dekstroz verilmesi insülin salınımı artırarak hipoglisemi gelişimine neden olur. Bunun önüne geçmek için sık sık az miktarda yiyecek ile birlikte % 2.5'lük dekstroz intravenöz verilmelidir. Bu tedavi protokolü ile hipoglisemi tablosu düzelmez fakat klinik semptomların şekillenmesini önlemek için glikoz düzeyi eşik değerin üzerine çıkar. Serum glikoz seviyesini artırması nedeniyle, PNS hipoglisemi tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri de prednizolondur (1-2 mg/kg). Prednizolon insülin dirence sebep olur ve bunun sonucunda glikogenolizis ve glikoneogenesis başlar. Sebebi kesin olarak bilinmeyen hipoglisemi olgularında prednizolon uygulamalarından kaçınılmalıdır (4, 5).

Hipoglisemiye neden olan tümörler için tercih edilen tedavi cerrahi girişimdir. Bu amaçla kısmi pankreatektomi önerilmektedir. Kısmi pankreatektominin komplikasyonu olarak geçici iatrojenik diabetes mellitus ve pankreatitis ortaya çıkabilir. Operatif girişim öncesi ve sonrası diyet değişikliklerinin yapılması gereklidir. İnsülinoma tedavisinde hasta medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerinin birlikte uygulanmasıyla 1 yıl süreyle sorunlarından kurtulur, sadece medikal tedavi uygulanması ile bu süre ortalama 3 ay kadardır (3, 4, 12).

### Hipergastrinemi ve Hiperhistaminemi

Köpeklerde bu iki tablo mast hücre tümörlerinde (özellikle mastositozis) ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığa ilişkin semptomlar, mast hücrelerinden serbest bırakılan histamin, heparin ve proteolitik enzimlere bağlıdır. Hipergastrinemi duodenal ülser, karın ağrısı, kusma ve kilo kaybına neden olabilmektedir (1, 2, 3). Histamin vücutta birçok dokuda bulunan H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanır. Histaminin midedeki H<sub>2</sub> reseptörüne bağlandığında mide asiti üretimi, mukozal vaskülarizasyon ve ödem derecesi artar, bu olaylar sonucu midede ülser, kanama ve mide ağrısı ortaya çıkar (4).

### Hiperviskozite Sendromu

Gammapatiler insan ve hayvanlarda kanser hastalarında ortaya çıkan ve immunglobulinlerin aşırı üretimine (multiple myeloma gibi) bağlı bir bozukluktur. Hüresel ve salgısal komponentlerin artması sonucu plazma viskozitesi artmaktadır. İmmunoglobulinlerin üretimi arttığında kanamalı hastalıklar, sinirsel bozukluklar ve konjestif kalp yetmezlikleri gibi hiperviskoziteye bağlı klinik belirtiler görülebilir (4). Polisitemi, en sık multiple myeloma ve paraproteinemi ile seyreden hastalıklarda görülmektedir. Hastalarda plazma viskozitesinin artışı, protein konsantrasyonundaki artışın sonucudur. Hiperviskozite durumunda kardiyovasküler sistem, böbrek ve merkezi sinir sistemi etkilenir (12).

Hiperviskozite sendromunun merkezi sinir sistemindeki göstergesi depresyondur. Depresyonun nedeni cerebro-vasküler perfüzyonun azalmasına bağlı gelişen serebral hipoksidir. Serum hiperviskozite durumunda gözde kanama eğilimi artar, özellikle retinal kanamalar ve ayrılmalara bağlı ani körlük gelişebilir (9).

### Anemi

Veteriner hekimlikte ve insan onkolojisinde en sık karşılaşılan paraneoplastik sendromdan birisi anemidir. Aneminin derecesi ortadan ciddi dereceye kadar değişmektedir. Kanserli köpekte PNS anemisinin birçok nedeni vardır. Genelde anemi, kronik hastalık sonucu görülen anemi, immun sistemin uyarılmasına bağlı hemolitik anemi, kan kayıpları sonucu oluşan anemi veya mikroangiopatik hemolitik anemi şeklinde görülmektedir (3).

Kronik hastalıklar sonrası şekillenen anemiye tümörün metastaz yaptığı vakalarda oldukça sık rastlanır. Bu anemiye vücut demir

stoğu ve metabolizması bozuklukları, kırmızı kan hücrelerinin yaşam sürelerinin kısalması veya bazen de kemik iliği hücrelerinin yapımının azalması ya da ömrünün kısalmasına neden olabilmektedir. Kronik hastalıkla bağlantılı anemi, normositik ve normokromiktir (4).

Kan kaybı sonucu oluşan anemi, birçok kanser türünde ortaya çıkabilir. Hemoglobinin miktarındaki azalma nedeniyle, kırmızı kan hücreleri mikrositik ve hipokromiktir. Buna ilaveten serum demir düzeyinde azalma, toplam demir bağlama kapasitesinde artış ve poikilositosis gözlemlenir (3, 4, 5, 12).

Aneminin tedavisi için öncelikle primer tümöre odaklanılmalıdır. Eğer anemi tümörden kaynaklanıyorsa, tümör cerrahi yolla çıkarılmalıdır. Bununla birlikte ciddi anemi durumunda kan transfüzyonu (özellikle de kan transfüzyonu kronik anemili hastalarda PCV %12-14'e düştüğünde) yapılmalıdır. Bu tedavilere ek olarak oral demir sülfat (10-40 mg/gün dozunda) kullanımı yararlı olabilir (6, 9).

Mikroangiopatik hemolitik anemi, hemolizinin ikincil fenomenidir ve tipik olarak fibrin deposizyonu ve/veya endoteldeki hasara bağlı olarak ortaya çıkar. Mikroangiopatik hemolitik aneminin en sık sebeplerinden biri, PNS- intravasküler koagülasyon ve hemangiosarkomdur (12).

Tedavide izlenilmesi gereken yol, tümörün vücuttan uzaklaştırılması, destekleyici tedavi ve kan transfüzyonudur. Kemoterapi uygulanan hastalarda anemi gelişebilmektedir. Kemoterapi tedavisi sonucu gelişen anemi, genelde iyi huylu olup, PCV (Packed Cell Volume) %28-32 arasındadır. Bu tür anemilerde nadiren tedaviye gerek duyulur. Çoğu zaman kemoterapi protokolünün kesilmesini takiben sorun kendiliğinden çözülür (4).

Paraneoplastik sendromla ilişkili aneminin sebeplerinden biri de çoğunlukla lökemilerin neden olduğu myelophthizis ile hiperöstrojenite sonucu kemik iliği hipoplazisidir. Bu duruma uzun süre östrojen tedavisi gören veya uzun süre östrojen salgılayan tümör (dişi köpeklerde granuloza hücre tümörü, erkek köpeklerde sertoli tümörlerinde) bulunan köpeklerde rastlanır (12).

### **Eritrositozis**

Eritrositozis, nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur. Böbrek tümörleri (renal karsinomlar), lenfoma, karaciğer tümörleri, nasal fibrosarkoma ve bulaşıcı venereal tümörler eritrositozise neden olabilmektedir. Kanser hastalarında görülen

eritrositozis, direkt veya renal hipoksi nedeniyle indirekt olarak aşırı eritropoetin salgılanmasına bağlı gelişmektedir. Köpeklerde eritrositozise neden olan çok sayıda faktör vardır ve klinisyenler açısından bunları birbirinden ayırt etmek çok önemlidir. Paraneoplastik sendroma bağlı eritrositozisi tedavi etmek için eritropoetin üreten tümörün uzaklaştırılması gerekmektedir (4).

### **Lökositozis**

Dolaşımdaki nötrofil lökositlerin sayısındaki artış, köpeklerde birçok tümör (özellikle de pulmoner ve renal karsinom) oluşumu sonrası görülebilmektedir. Lökositozise lenfoma, rektumda polip ve metastazik fibrosarkomlu köpeklerde de rastlanmak mümkündür (9).

### **Trombositopeni**

Kanser hastalarında trombositopeni en sık hemostatik anormalliklerde şekillenmektedir. Yapılan çalışmalarda kanserli köpeklerin 1/3'ünde trombositopeni geliştiği belirlenmiştir. İnsan ve pet kanser hastalarında görülen trombositopeniye genellikle kemoterapi uygulamasından sonra rastlanmaktadır. Lenfoproliferatif tümörlü köpeklerde ise vakaların %58'inde trombositopeninin görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle trombositopeni tablosunun hemangiosarkom, lenfoma ve melanomlu hastalarda şekillendiği belirtilmektedir. Trombositopeni tablosu genellikle nötropeni ve anemiyle seyretmektedir (11, 12).

Paraneoplastik sendroma bağlı trombositopeni tedavisinde ilk işlem, olguya neden olan tümörün uzaklaştırılması olmalıdır. Bu işlemin yanı sıra intravenöz sıvılar, plazma ve heparin verilmesi de iyileşme açısından yararlı olabilecek girişimlerdir (4).

### **Nörolojik Sendrom**

Köpeklerde kanserle ilgili şekillenen paraneoplastik sendromlardan birisi de nörolojik sendromdur. Nörolojik bozukluklar genellikle nöbetler şeklinde kendini gösterir. Nörolojik problemler genellikle thymoma ve insülinoma gibi tümörlerde karşımıza çıkar (3, 4, 6).

### **İskelet Sistemine Bağlı Problemler**

Kanserli köpek ve kedilerde iskelet sistemine bağlı şekillenen sorunlar; hipertrofik osteoartrotrofi ve myelofibrozistir. Hipertrofik osteoartrotrofi, çok ağrılı ve ödematöz olmayan, bacak kemiklerindeki periosteal şişliklerdir. Bu tür problemi olan kedi ve köpeklerde simetrik topallık vardır. Olgunun teşhisinde radyografik

muayenede karakteristik olarak periosteal yeni kemik oluşumu görülür (2).

Osteoartropathilerin tam nedeni bilinmemekle birlikte vazoaaktif maddeler ve sinirsel uyarımların ekstremitelere olan kan akımını hızlandırmasının periosteum ve konnektif dokuda proliferasyona neden olduğu düşünülmektedir. Myelofibrozis ise kemik iliğindeki nonneoplastik fibroblastların aşırı çoğalması sonucu şekillenmektedir. Özellikle de bu bozukluk myeloprolifatif hastalıklarda karşımıza çıkmaktadır (10).

### Kutenöz Sendrom

Köpeklerde ve kedilerde paraneoplastik sendroma ilişkin nadiren de olsa bazı deri problemlerine rastlanmaktadır. Bu problemler alopesia, amilodiosis, kaşıntı, ekzfoliyatif dermatitis, vaskulitis, dermomyositis veya nekrotik dermatitis şeklinde olabilmektedir (12).

### Kaynaklar

1. Abelev GI, Erais TL. (2008). On The Path To Understanding The Nature Of Cancer. *Biochemistry*, 73(5): 487-497.
2. Bergman PJ. (2012). Paraneoplastic Hypercalcemia. *Topics in Companion Animal Med.* 27: 156-158.
3. Bergman PJ. (2001). Paraneoplastic Syndromes. (Alınmıştır). *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow SJ, MacEwen EG (Editörler). Baskı 3. s. 35-53. Saunders, Philadelphia, PA.
4. David JA, Malcolm JB, Turek MM. (2008). Paraneoplastik Syndrome. (2008). (Alınmıştır) *Decision Making in Small Animal Oncology*. David JA (Editör). Baskı 1. s. 19-44. Wiley-Blackwell, London.
5. Dobson JM, Lascelles B. (2003). *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. Baskı 2. British Small Animal Veterinary Association.
6. Finora K. (2003). Common Paraneoplastic Syndromes. *Clin Tech Small Anim Pract.* 18(2): 123-126.
7. Lorusso S, Ruegg C. (2008). The Tumor Microenvironment and Its Contribution to Tumor Evolution Toward Metastasis. *Histchem Cell Biol.* 130: 1091-1103.
8. McGavin J, Zaccary M. (2007). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Baskı 4. s. 29-40. Mosby Elsevier.
9. Moris J, Dobson J. (2001). Paraneoplastic Syndromes. *Small Animal Oncology*.

Baskı 1. s. 25-30. Blackwell Publishing, London.

10. Pelosof LC, Gerber D. (2010). Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 85(9): 838-854.
11. Turek MM. (2003). Cutaneous Paraneoplastic Syndromes in Dogs and Cats: A Review of The Literature. *Veterinary Dermatology.* 14: 279-296.
12. Paraneoplastic syndromes. Erişim: [http://www.laboklin.de/pdf/en/lab\\_0802\\_p\\_araneoplastic\\_syndromes.pdf](http://www.laboklin.de/pdf/en/lab_0802_p_araneoplastic_syndromes.pdf) Erişim tarihi: 14.01.2013

### Yazışma Adresi:

#### Dr. İdil Baştan

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 06110,  
Dışkapı, Ankara, Türkiye  
Tel:03123170315/4226  
Fax:03123178381

idilbastan@yahoo.com