

NÖROLOJİK PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Ayşe (Fındıkoğlu) Bingöl*

Nermin Mutluer**

Paraneoplastik sendrom, bir organda primer tümör kitlesi veya metastaz olmadığı halde kanser ile indirekt ilişkili bir disfonksiyon olması durumudur. Bu disfonksiyonlara «kanserin uzak etkileri» veya «kanserin metastatik olmayan etkileri» de denmektedir. Paraneoplastik sendromlar vücuttaki tüm sistemlerde (endokrin, gastrointestinal, renal, hematolojik, deri bağ dokusu gibi görülebilirler (1,2,10,12,14, 15).

Bu geniş anlamda bakıldığında, bu tür indirekt etkilerin neden olduğu her türlü sinir sistemi disfonksiyonunu (örneğin vasküler bozukluklar, enfeksiyonlar, tedavinin yan etkileri gibi) da paraneoplastik sendrom saymak gerekir. Ancak, bir nörolog olarak «paraneoplastik sendrom» terimini kullandığımız, ya sadece kanserli hastalarda görülen ya da kanserlilerde frekansı artan, nedeni bilinmeyen bir grup bozukluğu kastetmekteyiz. Nörolojik paraneoplastik sendromlara diğer organ sistemlerinde görülen paraneoplastik sendromlardan daha seyrek rastlanmaktadır. İlk nörolojik paraneoplastik sendrom 1948'de Denny-Brown tarafından tarif edilmiştir (1,12,14,15).

Paraneoplastik sendromlar önde gelen klinik bulgulara göre veya patolojik özelliklerine göre sınıflanmaktadır. Bu iki sınıflama sıklıkla birbirine paralel gitse de bazen patoloji ile desteklenemeyen klinik bulgular veya klinik bulguya uymayan patolojik bulgular olabilmektedir (1,7,12,15).

GENEL BİLGİLER

Insidans

Gerçek insidansını saptamak zordur çünkü paraneoplastik olarak kabul edilen bir kısım bozuklukların (örneğin ılımlı periferik nöropati ve myopatiler) metabolik veya nütrisyonel kaynaklı olma olası-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

lıkları yüksektir. Bu ayrımın zorluğu nedeniyle insidans çalışmadan çalışmaya çok değişebilmektedir. Gene de, genel olarak insidansın % 1 civarında olduğu söylenebilir (12). Vakaların % 50'den fazlasında akciğer kanseri vardır, bunu meme, over ve mide kanseri izlemektedir (7,10,15).

Nadir oluşlarına rağmen birkaç nedenle klinik önem taşırlar (7, 12,14) :

1) Paraneoplastik sendromlu vakaların 1/3 - 1/2'sinde nörolojik semptomlar tümör henüz teşhis edilmemişken başlarlar. Yani tümörün habercisidirler. Nörolojik tablonun paraneoplastik olduğu teşhis edilebilirse tümörün çok erken teşhis ve tedavisi mümkün olabilir.

2) Paraneoplastik sendrom ile metastazlar birbirlerini taklit edebilirler. Hayati önemi olan bu ayrımda sıkça hata olabilmektedir.

3) Paraneoplastik sendromlu hasta genelde kanserin kendisinden ziyade nörolojik bozukluktan muzdariptir. Paraneoplastik sendrom çok kısa bir sürede oldukça ağır maluliyete yol açar ve sıklıkla irreverzibldir.

Patogenez

Tanımlamadan da anlaşıldığı gibi, patogenez belli değildir. Tablonun patogenezi bulunursa (örneğin Progressif multifokal lökoensefalopatide olduğu gibi) başka bir kategoriye geçirilmektedir (12).

Günümüzde iki hipotez üzerinde durulmaktadır : Fırsatçı bir viral enfeksiyon veya otoimmün bir mekanizma. Farklı tablolardan biri veya her ikisi birden sorumlu olabilir (2,7,12,15). Otoimmün mekanizma, vücudun tümöre karşı bir savunması olarak ortaya çıkabilir ve sinir sisteminde tümörle ortak antijenler mevcutsa bunlar da anti-korlarca tahrip edilir (11,14).

Tanı

Paraneoplastik sendromla iki şekilde karşılaşabiliriz (7,12) :

1) Hastanın bilinen bir kanseri yoktur ama nörolojik tablo başlamıştır.

2) Hasta daha önce kanser tanısı almıştır, nörolojik tablo tedavi sırasında veya sonrasında gelişmiştir.

Birinci durumda nöroloğa düşen görev tanıyı koyup neoplazi araştırmasını başlatmaktır. İkinci durumda ise, metastaz veya sinir sistemi dışındaki sistemlere ait paraneoplastik sendromlardan ayırımını yapmak ve tabolya nörolojik paraneoplastik sendrom adını koyarak diğer olasılıklara yönelik uçsuz bucaksız tetkiklere son verdirme (7,12).

Nörolojik paraneoplastik sendrom tanısına yönlendiren bazı ipuçları vardır (7,12,15) :

1) Gerçek paraneoplastik sendromların çoğu oldukça hızlı, subakut, gelişir ve kısa sürede stabilleşir.

2) Paraneoplastik sendromlar şiddetli tablolardır, hastayı ağır maluliyet durumuna sokarlar. İlimli veya dalgalanan seyir gösteren nörolojik bozukluklarda paraneoplastik sendromlar dışındaki nedenler daha olasıdır.

3) Oldukça karakteristik tablolardır, başka tablolarla pek karışmazlar. Ama altta yatan kanser hemen bulunamayabilir veya ancak otopside bulunabilecek kadar küçük olabilir. Bu nedenle de, karakteristik bir paraneoplastik sendrom tablosunu tetkiklerde neoplazi bulunamadı diye ekarte etmek yanlıştır.

4) Santral sinir sisteminin paraneoplastik tablolarına enflamatuar reaksiyonu düşündüren BOS değişiklikleri (pleositoz, protein ve IgG artışı) sıklıkla eşlik eder.

5) Paraneoplastik sendrom sinir sistemi içindeki herhangi bir bölgeyi daha fazla etkiler ve bu bölgeye ait semptomlar tabloda ön plandadır. Ama bu bölge dışındaki yerler de disfonksiyon olduğuna dair minör bulgular da bulunabilir.

Kanser olduğu bilinmeyen bir hastaya bu ipuçlarından yararlanarak paraneoplastik sendrom tanısı koyduğumuzda kanser için ön araştırmalara başlamak gerekir. Bu araştırmalar akciğer ve kadınlarda ek olarak meme ve overlerde odaklanmalıdır. Serumda otoantikörler bakılmalı, (+) bir bulgu kuvvetle paraneoplastik sendrom lehinde kabul edilmelidir. İlk taramada kanser bulunmasa bile hasta şüpheli kanser vakası olarak kabul edilir çünkü altta yatan neoplazma çoğu vakada nörolojik sendromun başlangıcından aylar veya birkaç yıl sonra teşhis edilebilmektedir (7,12).

Kanser olduğu bilinen bir hastada paraneoplastik sendrom düşünülürse dikkatli bir metastaz araması gerekir. Bunun için radyolojik görüntüleme (BT, MRI) ve BOS'ta malign hücre tetkiki yapılmalıdır. Metastaza ve diğer sistemlere ait paraneoplastik tablolara ait tetkikler negatif olsa da bunlar tamamen ekarte edilmeli ve tablo ilerledikçe muayene tekrarlanmalıdır (7,12).

Tedavi

Genelde tedavi başarısızdır. Paraneoplastik sendromların çoğu tümörün seyirinden bağımsız olarak kendi seyirlerini izlerler. Nadi-ren, altta yatan tümörün tedavisiyle paraneoplastik sendrom da tedavi olabilmektedir. Ama genel olarak, vitaminler, plazmaferez, kortikosteroidlerle immün supresyon gibi diğer tedaviler başarısızdır (2,7, 12).

SPESİFİK SENDROMLAR

Bu sendromlar izole veya birkaçı bir arada görülebilirler.

A — Beyin ve Kranial Sinirleri Etkileyen Paraneoplastik Sendromlar

- 1 — Subakut serebellar dejenerasyon
- 2 — Opsoklonus-myoklonus
- 3 — Limbik ensefalit ve diğer demanslar
- 4 — Beyin sapı ensefaliti
- 5 — Optik nevrit
- 6 — Retinal dejenerasyon

1) Subakut serebellar dejenerasyon :

Bu bölgeyi etkileyen paraneoplastik sendromlar içinde en sık rastlanandır. En sık olarak akciğer kanseri (özellikle de küçük hücreli tipi), over ve meme kanseri ve Hodgkin hastalığında görülür. Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Yaş insidansı kanserin yaş insidansı ile uyumludur. Vakaların yarısında tablo tümörün teşhisinden önce, bazen 3 - 4 yıl önce, başlar. Bazen de teşhis konduktan sonraki 2 yıl içinde çıkabilmektedir. Tümörün ancak otopside saptanabildiği vakalar da vardır (1,8,10,12).

Genellikle yürüyüş ataksisiyle başlar. Birkaç hafta ila birkaç ay içinde simetrik ve şiddetli gövde ataksisi, dizartri, vertigo ve nistagmus eklenir. Bazen tablo çok hızlı bir seyirle birkaç saat veya birkaç gün içinde de oturabilir, bazen de birkaç aydan uzun sürede yerleşebilir. Defisit bir noktadan sonra stabilleşir, bu noktada hasta sıklıkla ağır maluliyet durumundadır (1,8,10,12,15).

BOS normal veya hafif patolojik (IgG ve proteinde hafif artma, pleositoz, oligoklonal bantlar) olabilir, malign hücre içermez (12). BBT, tipik olarak, erken dönemde normaldir. Daha sonra serebrallar folialar belirginleşir, IV. ventrikül genişler; yani progressif serebellar atrofi bulguları çıkar (1,12).

Spesifik patoloji tüm serebellar kortekste ağır derecede Purkinje hücresi kaybıdır. Sekonder aksonal dejenerasyon olur. Serebellumdaki nükleuslar ve serebellumla bağlantılı olan beyin sapı nükleusları genelde intakttır (1,10,12).

Patogenezde immün kökenli tahribat düşünülmektedir. Over ve meme kanserli hastalarda Purkinje hücrelerine karşı otoantikörler bulunmuştur (2,6,8,12).

Tablo tipik olduğunda patognomoniktir. Atipikse serebellar tümör (primer veya metastatik), serebellar serebrovasküler olay, serebellar abse, leptomeningeal metastaz, yavaş virüs enfeksiyonu, paraneoplastik olmayan geç başlangıçlı serebellar dejenerasyon ve 5-fluorourasil veya yüksek doz sitozin arabinozide bağlı serebellar dejenerasyon ile ayırıcı tanısı gerekir (2,12).

Primer tümörün tedavisinden sonra serebellar sendromda kısmi veya tama yakın remisyon nadir de olsa görülür. Spontan düzelm nadirdir. Plazmaferez çok nadiren faydalı olabilmektedir. Kortikosteroidler yararlıdır. Ne var ki, eğer hastalığın erken döneminde, Purkinje hücrelerinde henüz irreverzibl hasar olmadan plazmaferez ve kortikosteroid tedavisi yapılabilirse yararlı olma şansı artabilir. Tabloya opsoklonus-myoklonusun da eşlik etmesi durumunda tümörün tedavisiyle tablonun remisyona girme şansı artmaktadır (12).

2) Opsoklonus - myoklonus :

Çocuklarda nöroblastomada, erişkinlerde çeşitli tümörlerde görülür. Nöroblastomalı çocukların % 2'sinde opsoklonus, opsoklonus-myoklonuslu çocukların ise % 50'sinde nöroblastoma vardır. Vakaların yarısında semptomlar tümör tanısından önce başlar ve ilk taramada tümör sıklıkla tesbit edilemeyecek kadar küçüktür. Bu nedenle de tablo önemli bir uyarıcıdır. Opsoklonus-myoklonusun eşlik ettiği nöroblastomalarda intrakranyal tümör insidansı ve benign tümör insidansı artmıştır. Erişkin tümörlerinde opsoklonus-myoklonus daha nadirdir. En çok akciğer kanserinde görülür. Tablo sıklıkla tümörün tanısından önce başlar (12,13).

Opsoklonus gözlerde bir hareket bozukluğudur. Çeşitli yönlerde, sürekli, istem dışı, aritmik, yüksek amplitüdü, konjuge hareketlerden oluşur. Bunlara senkron göz kırpmalar eşlik eder. Hareketler gözler kapatıldığında ve uykuda da sürer. Gözlerin takip ve istemli fiksasyon çabalarıyla şiddetlenir. Opsoklonus denen bu tablo izole olarak bulunabilir ama buna sıklıkla tüm kaslarda myoklonus ve ataksi de eşlik eder (12,13).

BOS'ta ılımlı pleositoz ve protein artışı vardır. EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama olabilir. BBT normaldir (12,13).

Patolojinin yeri ve patogenezi bilinmemektedir (12).

Ayrıcı tanıda viral enfeksiyon, postenfeksiyöz ensefalit, travma, intrakranial tümör, hidrosefali, talamik hemoraji, talyum veya lityuma bağlı toksik ensefalopati, amitriptilin entoksikasyonu ve diabetik hiperozmolar koma düşünülmelidir (12,13).

Spontan kısmi remisyonlar ve altta yatan tümörün tedavisinden sonra iyileşme görülebilir. Nöroblastomalı çocuklarda tümörün prognozu hiçbir nörolojik belirtisi olmayan nöroblastomalardan daha iyidir. Nöroblastomanın tedavisiyle opsoklonus-myoklonus da tam veya tama yakın düzelir. Tablo klonazepamı cevap verebilmektedir. Tiamine ve kortikosteroidlere cevap değişkendir. Plazmaferez yararlıdır (12,13).

3) Limbik ensefalit :

Vakaların % 70'inde akciğer kanseri (özellikle de küçük hücreli tip) vardır. Diğer tümörler ve Hodgkin hastalığında da görülür. Ortaları yaşlardaki kadın ve erkeklerde eşit orandadır. Semptomlar sıklıkla tümör tanısından önce, bazen 2 yıl kadar önce, başlar (1,9,12).

Erken belirtiler anksiyete ve depresyondur. En çarpıcı erken belirti yakın bellekte şiddetli bozukluktur. Bunlara ajitasyon, konfüzyon, hallüsinasyonlar, epileptik nöbetler ve hipersomni eklenir. Tablo progressif demans şeklindedir. Genelde progresyonunu birkaç hafta içinde tamamlar, bazen daha da hızlı seyredilmektedir (1,9,10,12,15).

BOS'ta pleositoz ve protein artışı vardır. EEG normal olabilir ya da jeneralize yavaş dalgalar veya unilaterale ya da bilaterale temporele yavaş dalgalar veya diken odakları olabilir. BBT sıklıkla normaldir, bazen ventriküler dilatasyon görülür (1,9,10,12,16).

Patoloji limbik bölge gri cevherindeki nöronlarda büyük ölçüde kayıptır (1,9,10,12).

Tedavisi yoktur. 2.5 ay - 2 yıl içinde ölümler sonlanır (9). Bazı hastalarda primer tümörün tedavisinden sonra düzelme görülmüştür. Nadiren spontan remisyon olabilir (12)

4) Beyin sapı ensefaliti :

Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir. Semptomlar malinitenin teşhisinden önce veya sonra, bazen de tümör remisyondayken ortaya çıkar (9,12).

Klinik özellikler patolojik prosesin tuttuğu beyin sapı yapılarına göre değişir. En sık olarak kusma, vertigo, ataksi, nistagmus, okülo-motor bozukluklar, bulber paralizi ve kortikospinal traktus tutulumları vardır. Daha seyrek olarak sağırılık, hipoventilasyon, parkinsonien sendrom ve myoklonus görülür (9,12,15,16).

BOS'ta protein artmış, pleositoz vardır (16).

Medulla oblongata, özellikle de IV. ventrikül tabanı ve inferior olivada nöron kaybı vardır. Substantia nigra ve diğer orta beyin yapılarında da nöron kaybı olabilir (9,12).

Patogenez belli değildir (16).

Primer tümörün tedavisi de dahil hiçbir tedavi tablonun seyrini değiştirmez (12). Ölümler sonlanır (9).

5) Optik nevrit :

Kanserin teşhisinden sonra ortaya çıkar. Meningeal metastazdan ayırıcı tanısını yapmak otopsi dışında mümkün olmayabilir. Bazen daha yaygın bir paraneoplastik SSS tutulumunun bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir (9).

6) Retinal dejenerasyon :

Sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir. Semptomlar genellikle tümörün teşhisinden önce başlar (12).

Tipik başlangıç şekli görmeye abzürd epizodik perdelenmeler ve gece körlüğüdür. Erken dönemde ring - benzeri skotomlar ve retinal arteriollerde incelmeye vardır; görme keskinliği korunmuştur. Bunu hızla ilerleyen ağrısız bir görme kaybı izler, büyük santral skotomlar ve görme keskinliğinde belirgin azalma olur. Semptomlar unilateral başlayabilir (12).

BOS ve VEP latansları normaldir. Elektoretinogram bozuktur (12).

Patoloji retina fotoreseptör hücrelerinde yaygın dejenerasyon ve kayıptır. Giderek, dış retinal tabakaları pigment dolu glial hücreler kaplar (12).

Patogenezin otoimmün olduğu düşünülmektedir (12).

Nadiren kortikosteroid tedavisi yararlı olmaktadır. Ama hasta ne bu tedaviden, ne de primer tümörün tedavisinden fayda görmeyebilir (12).

B — Spinal Kord ve Dorsal Kök Ganglionlarını Etkileyen Paraneoplastik Sendromlar

- 1 — Nekrotizan myelopati
- 2 — Subakut motor nöronopati
- 3 — Motor nöron hastalığı
- 4 — Myelit
- 5 — Sensoriyel nöropati

Bu tablolar metastatik spinal kord disfonksiyonlarından daha seyrek görülürler. Bu bölge paraneoplastik sendromları içinde en sık görüleni sensoriyel nöropatidir (12).

1) Nekrotizan Myelopati :

En sık olarak lenfoma, lösemi ve akciğer kanserinde görülür. Myelopati tümör tanısı konmadan önce veya sonra başlayabilir (12).

Önce bel ağrısı veya radiküler ağrılar başlar, bunu hızlı bir assendan spinal kord disfonksiyonu izler. Başlangıç asimmetrik olabilirse de giderek bilateral ve simetrik hale gelir, flask arefleksik bir paraplejiye dönüşür. Tipik olarak birkaç gün ila birkaç hafta içinde hızla ilerler ve sonunda solunum yetmezliği ile ölüme yol açar. Seyrek olarak, nekroz vertikal bir ekseninde sınırlı kalabilir (1,10,12,15).

BOS'ta protein artışı ve hafif pleositoz olabilir. Myelografide spinal kordun ödem nedeniyle şiştiği görülebilir (12,15).

Spinal kordda, en fazla torasik bölgede olmak üzere, yaygın nekroz vardır. Beyaz cevher daha fazla etkilenmiştir. Nöronlar, aksonlar ve myelinde harabiyet vardır (10,12,15).

Tümörün seyri ile nörolojik bozukluğun seyri birbirinden bağımsızdır Tedavisi yoktur (12).

2) Subakut motor nöronopati :

En sık olarak Hodgkin hastalığı ve diğer malign lenfomalarla ilişkilidir. Semptomlar malignitenin seyri sırasında herhangi bir zamanda başlayabilir ama sıklıkla tümör remisyundayken veya mediasten ya da paraaortik radyoterapiden sonra başlar (22).

Bacaklarda daha belirgin, subakut ilerleyici, ağrısız, nonhomojen bir alt motor nöron tipi parezi gelişir. Tutulum spinal kordda sınırlıdır, bulber kaslar korunur. Duyu kaybı yok veya motor tutulumuna göre hafiftir. Defisit bir süre sonra sabitleşir, tam maluliyet durumu olmaz (12).

BOS'ta hücre yok, proteinde ılımlı artış vardır. Myelografi normaldir. ENMG'de motor ve sensoriyel iletim hızları normal veya biraz azalmıştır. denervasyon bulguları vardır (12).

Patolojik olarak ön boynuz hücrelerinde dejenerasyon, ön köklerde demyelinizasyon ve kaslarda nörojenik atrofi bulunur (1,12,15).

Ayırıcı tanıda pelvis veya tüm nöraksis radyoterapisinden sonra ortaya çıkan ama sadece alt ekstremitelerde görülen irradyasyon sendromu düşünülmelidir (12).

Patogeneizde fırsatçı bir viral enfeksiyon düşünülmektedir (12).

Seyir benignedir ve altta tümörde bağımsızdır. Tablo aylar ya da yıllar sonra spontan düzelme gösterir. İyileşmeyi hızlandıran bir tedavi yoktur (12).

3) Motor Nöron hastalığı (Amyotrofik lateral skleroz) :

Motor nöron hastalarının % 5'inde akciğer veya retiküloendotelial sistem maliniteleri saptanmaktadır. Ama durum tartışmalıdır çünkü ALS'lu hastalarda kanser insidansının artmış olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Hastaların yarısında semptomlar tümör teşhisinden önce başlar (12,16).

Paraneoplastik ALS klasik ALS'den daha yavaş bir seyir izler, yani ALS'nin benign bir formu olarak düşünülebilir (12,16).

4) Myelit :

En sık akciğer kanserinde (özellikle de küçük hücreli tip) görülür (12).

Kaslarda yer yer atrofi ve güçsüzlükle karakterizedir, bazen fasi-külasyonlar da bulunur. Kollar bacaklardan daha fazla etkilenmiştir, bu da servikal spinal kord tutulumunun daha ağır olduğunu gösterir. Duyu bozukluğu yoktur ya da arka boynuz tutulumuna bağlı olarak siringomyeli biçimindedir. Otonomik disfonksiyon olabilir (12,15).

Patolojik olarak spinal kordn ön ve arka boynuzlarında nöron kaybı vardır. Lezyonlar tüm kordda olabildiği gibi sadece birkaç segmentte, özellikle de servikal veya lomber bölgelerde, sınırlı olabilir. Sekonder olarak ön kökler ve motor periferik sinirlerde dejenerasyon, nörojenik kas atrofisi, duyu traktusları ve spinoserebellar traktuslarda dejenerasyon gelişir (12).

Patogenezin viral olduğu düşünülmektedir (12).

Tedavisi yoktur (12).

5) Sensoriyel nöronopati :

Hastaların 2/3'sinde akciğer kanseri (özellikle de küçük hücreli tip) vardır. Erkeklerde daha sık görülür. Semptomlar sıklıkla orta yaşta başlar. Vakaların 2/3'sinde tümör teşhisinden 6-15 ay veya daha önce ortaya çıkar, bazen tümör ancak otopside bulunabilir. Daha seyrek olarak kanser tanısı konduktan sonra ilk 6 ay içinde ortaya çıkar (12,16).

Tablo ekstremite distallerinde ağrı, parestezi, dizestezi ve uyuşukluk ile başlar. Birkaç hafta içinde tüm duylarda kayıp gelişip proksimale doğru ilerler, gövdeyi ve nadiren yüzü de içine alır. Nadiren birkaç saat veya birkaç gün içinde de maksimuma ulaşabilir. En çarpıcı bozukluk eklem pozisyon duyusunun kaybıdır, bu da şiddetli bir ataksi ve ellerde pseudoatetoza yol açar. DTR azalmış veya kayıptır. Kas gücü normal veya hafif azalmıştır. Nadiren kalınbarsak ve mesane fonksiyonları da bozulur. Geç dönemde kaşeksi ve kullanmama-ya bağlı kas güçsüzlüğü ortaya çıkar. Belirtiler herhangi bir ekstremiteden asimetrik olarak başlayabilir ama progresyonla birlikte simetrikleşir (1,12). Hasta bu noktada ileri malul duruma gelmiştir (10,15).

BOS'ta protein artışı, pleositoz ve oligoklonal bant vardır. ENMG' de duysal aksiyon potansiyelleri çok düşük veya hiç yokken motor iletim hızı normal veya hafif azalmıştır, denervasyon bulgusu yoktur (1,12).

Ana patoloji arka kök ganglionlarındaki nöronlarda dejenerasyondur. Sekonder olarak arka kökler, sensoriyel periferik sinirler ve posterior kolonlarda dejenerasyon olur (10,12,15).

Patogenezin otoimmün olduğu düşünülmektedir (2,12).

Ayırıcı tanıda Sjögren sendromu düşünülmelidir (12).

Seyir ilişkili neoplazmadan bağımsızdır. Hodgkin hastalığı olanlarda kemoterapi sonrası belirgin ve uzun süreli düzelme olabilir. Ama genelde primer tümörün tedavisi, kortikosteroidler, immüno-supressifler ve plazmaferez faydasızdır (1,12).

C — Periferik Sinirleri Etkileyen Paraneoplastik Sendromlar

- 1 — Subakut veya kronik sensorimotor periferik nöropati
- 2 — Akut poliradikülönöropati
- 3 — Mononöritis multipleks ve periferik sinir mikrovaskülit
- 4 — Brakial nevrit
- 5 — Otonom nöropati
- 6 — Paraproteinemiyle ilişkili periferik nöropati

Kanserli hastalarda periferik nöropati insidansı % 15 - 20 civarındadır. Ama bunların bir kısmı kansere ait metabolik veya nütrisyonel bozukluklardan kaynaklanır (12).

Kanseri olduğu bilinmeyen ve belirgin bir sistemik bozukluğu olmayan bir hastada malul edici düzeyde, şiddetli bir periferik nöropati varsa ilk değerlendirmede belirgin bir neden (vitamin eksikliği, diabetes, amiloidoz vs.) bulunamaması durumunda en kuvvetli ön tanı paraneoplastik sendromdur. Ne var ki, periferik nöropati sık rastlanan, paraneoplastik nöropati ise nadir görülen bir tablodur. Bu nedenle önce, daha sık rastlanan etkenler ekarte edilmelidir (12).

1) Subakut veya kronik sensorimotor periferik nöropati :

En sık rastlanan paraneoplastik periferik nöropati türüdür. Vakaların yarısında akciğer kanseri vardır. Tümörden 5 yıl kadar önce veya tümör tanısı konduktan sonra başlayabilir (1,10,12,15,16).

Distalde belirgin, simetrik, alt ekstremiteleri daha fazla tutan güçsüzlük, eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, DTR kaybı vardır. Bulgular birkaç hafta ila birkaç ay içinde proksimale doğru yayılır ama bulber tutulum istisnaidir. Genelde yavaş progressiftir ama bir noktada stabilize ettiği de olur (1,12). Bu noktada hasta ileri derecede malüldür (10,15).

Tipik olarak BOS'ta hücre yok, protein normal veya hafif artmıştır. ENMG'de aksonal nöropati, bazen demyelinizan nöropati bulguları ve distal kaslarda belirgin olmak üzere denervasyon vardır. Sekonder bozukluklara bağlı olarak hafif myopatik bulgular olabilir (1,12,15,16).

Patolojik olarak aksonal dejenerasyon vardır. Sekonder olarak segmental demyelinizasyon, arka kök ganglionları ve ön boynuzda dejenerasyon olabilir (12,15).

Paraneoplastik sensorimotor nöropatilerin bir kısmı dalgalanan bir seyir izler. Bu hastalarda BOS proteini artmış, motor iletim hızı çok yavaşlamıştır. Bunlardaki patoloji demyelinizan nöropatidir (1, 12).

Altta yatan primer tümörün tedavisi ve kortikosteroidler bazen remisyona neden olabilmektedir (1,12,16).

2) Akut poliradikülönöropati :

En sık Hodgkin hastalığıyla ilişkili olarak görülür. Semptomlar tümör tam remisyondayken veya aktif hastalık sırasında başlayabilir veya hastalığın relapsına öncülük edebilir (12,14).

Klinik, patolojik ve laboratuvar özellikleri Guillain-Barre sendromunun aynıdır (12,16).

Patogenez belli değildir (14).

Seyir primer tümörün seyrinden bağımsızdır. Plazmafereze cevap verebilir (12).

3) Mononöritis multipleks ve periferik sinir mikrovaskülit :

En sık olarak akciğer, böbrek kanseri ve lenfomayla ilişkilidir. Tümörün ortaya çıkışından önce başlar (12).

Klinik olarak şiddetli, hızla ilerleyen bir mononöritis multipleks tablosudur (12).

BOS'ta pleositoz ve protein artışı vardır (12).

Patoloji kaslar, periferik ve santral sinir sistemi sınırları içinde yaygın vaskülitir (12).

Patogenez bilinmemektedir (12).

Kortikosteroidlere cevap değişkendir (12).

4) Brakial nevrit .

En sık olarak Hodgkin hastalığında görülür (12).

Klinik özellikler klasik brakial nevritle benzer (12).

Ayrırcı tanıda brakial pleksusa tümör infiltrasyonu, radyasyon fibrozu ve bizzat radyasyonun yol açtığı tümörler düşünülmelidir. Me-me kanserli hastalarda aksillaya radyoterapiyi takiben reverzibl bra-kial pleksopati ve gelişebilir; bu hastalarda ağrı daha hafiftir ve güç-süzlük yok veya brakial nevritleki gibi proksimal kaslarda belirgin değildir (12).

5) Otonom nöropati :

En sık olarak akciğer kanseri (özellikle de küçük hücreli tip) ile ilişkilidir. Tablo tümör tanısından önce veya sonra başlayabilir (12).

Barsak hipomobilitesi, postural hipotansiyon, nörojenik mesane, empotans, anhidroz ve pupil anormallikleri bulunabilir. Subakut seyirlidir. Başlangıçta hızlı ilerler, daha sonra stabilleşir. Bu noktada hasta artık ileri derecede malüldür (12).

Patogenezin otoimmün olduğu düşünülmektedir (2).

Tablo altta yatan tümörün tedavisinden sonra düzelebilir (12).

6) Plazma hücresi diskrazisiyle ilişkili periferik nöropatiler :

Plazma hücresi diskrazisi olan hastalarda B lenfosit klonlarından biri proliferer olur ve aşırı miktarlarda monoklonal antikor üretir. Bu monoklonal antikorlara paraprotein denir. Sebepi bilinmeyen perife-rik nöropatilerin % 10'unda bir paraproteinemi vardır, bunlardan biri de Multipl myelomdur (2,12).

Multipl myelomluların % 5'inde paraneoplastik periferik nöropa-ti görülür, 3 değişik klinik tablo gösterebilir (1,10,12) :

i — Osteolitik multipl myelomla ilişkili periferik nöropati : Peri-ferik nöropati osteolitik multipl myelomun ilk ve en önde gelen be-lirtisi olabilir. Paraneoplastik sensorimotor polinöropatiyi andırır. Yavaş progresyonludur. BOS'ta protein normaldir. Primer tümörden bağımsız bir seyir gösterir, tedaviden yarar görmez.

ii — Osteolitik multipl myelom+Sistemik amiloidozla ilişkili pe-riferik nöropati : Amiloidoz nöropatisine benzer, tek fark radiküler sendromların eklenebilmesi ve mononöritis multipleksi andırır bir tabloya dönüşebilmesidir. Primer tümörden bağımsız bir seyir göste-rir, tedaviden yarar görmez.

iii — Osteosklerotik myelomla ilişkili periferik nöropati : Multipl myelomların % 3'ü osteosklerotiktir, bunların % 50'sinde periferik nö-ropati vardır. Osteolitik myelomlulardan daha genç yaştaki hastalar-

da görülür ve seyir daha yavaştır. Nöropati osteosklerotik myeloma-nın sıklıkla ilk belirtisidir. Simetrik, distallerde belirgin, sensorimotor polinöropati şeklindedir, motor tutulum ön plandadır; kronik enfla-matuar demyelinizasyon poliradikülönöropatiyi andırır. Yavaş progres-siftir. Şiddetli maluliyetle sonlanır. Kemik iliği normaldir. Serum ve idrardaki monoklonal proteinler bazen ancak immün elektroforezle saptanabilir. Vakaların % 75'inde IgG veya IgA türünde bir paraprotein vardır. BOS proteini papil stazına yol açabilecek ölçüde artmış-tır. EMMG'de motor iletim hızı azalmıştır. Tüm hastalarda, soliter veya sınırlı sayıda osteosklerotik kemik lezyonları vardır; bunlar göv-de kemikleri ve proksimal ekstremitte kemiklerindedir, kafatası ve ekstremitte distal kemiklerinde patoloji yoktur. Patolojik olarak aksonal nöropati ve sekonder segmental demyelinizasyon vardır. ezyonla-rın tedavisiyle kademeli ama dramatik bir düzelme olur.

POEMS Sendromu : (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal Protein, Deri değişiklikleri) Plazma hücresi diskrazisi hastalarda görülen bir sendromdur. Erkeklerde daha sıktır. Hepatos-plenomegali, lenfadenopati, endokrinopati, anazarka, hirsutizm, hi-perpigmentasyon, ciltte kalınlaşma ve hiperhidroz olan bir tablodur (2,12).

D — Kas - Sinir Kavşağı ve Kası Etkileyen Paraneoplastik Sen-dromlar :

- 1 — Lambert - Eaton myastenik sendromu
- 2 — Myastenia gravis
- 3 — Dermatomyozit, polimiyozit
- 4 — Akut nekrotizan myopati
- 5 — Karsinoid myopati
- 6 — Myotoni
- 7 — Kaşektik myopati
- 8 — «Nöromyopati»

1) Lambert - Eaton myastenik sendromu :

Kas - sinir kavşağı ve kasla ilişkili paraneoplastik sendromlar içinde en sık görüleni ve tüm paraneoplastik sendromlar içinde pato-genetik açıdan en iyi incelenmiş olanıdır. Vakaları 2/3'sinde akciğer kanseri (özellikle de küçük hücreli tip) vardır. Sıklıkla tümörün teş-hisinden önce başlar. Erkeklerde daha sıktır (1,3,12,14,15,16).

Pelvis kuşağında daha belirgin olmak üzere kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Başlangıç akut, seyir progressiftir. İlk evrede bacaklarda güçsüzlük ve yorulma vardır, kol tutulumu daha nadir ve ılımlıdır. Tekrarlanan hareketlerle kas gücü artar, bu nedenle de muayene hastanın subjektif şikayetlerine göre daha hafif bulgular olabilir. Ekstraoküler kas güçsüzlüğü ve dizartri nadirdir ama vakaların 1/3'ünde ılımlı disfaji vardır. Bazen solunum kaslarında da güçsüzlük gelişir. Hastaların yarısında ağız kuruluğu, empotans gibi kolinerjik disotonomi semptomları vardır. DTR bacaklarda belirgin olmak üzere azalmış veya kaybolmuştur. Kas ağrıları olabilir. Semptomlar edrofonyum ve neostigmine pek cevap vermez. Kas gevşeticiler tabloyu kötüleştirir (1,3,5,10,12,14,15).

ENMG'de çok düşük amplitüdümlü kas aksiyon potansiyelleri vardır ama iletim hızları normaldir. 10 saniye egzersizden sonra aksiyon potansiyelleri normale dönebilir. Düşük hızla (2-5 Hz) repetitif stimülasyonda aksiyon potansiyelleri daha da küçülürken, yüksek hızlarda (20-50 Hz) % 100-200'e varan bir yükselme olur. En iyi cevaplar dinlenmiş kaslardan alınır ve klinik olarak kuvvetsizlik minimal de olsa ENMG bulguları barizdir (3,5,10,12,14,16).

Fizyolojik olarak kas-sinir kavşağında presnaptik bir anormallikle karakterizedir. Asetil kolin salınımı bozuktur. Patolojik olarak terminal aksonlarda atrofi vardır (1,3,10,12,14,16).

Patogenez otoimmündür. Presnaptik bölgedeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarına karşı otoantikolar gelişmektedir (2,12,15).

Ayırıcı tanıda artrit, konversiyon reaksiyonu (1), hipo ve hipertiroidi, Sjögren sendromu, sarkoidoz (15), myastenia gravis ve miyopati (3,16) düşünülmelidir.

Tedavide guanidin hidroklorid (kalsiyum mobilizasyonunu etkiler) ve aminopiridin (potasyum kanallarını etkiler) kullanılarak asetil kolin salınımı artırılır. Guanidin hidroklorid 20-35 mg/kg/gün, 4 eşit doza bölünmüş olarak verilir (1,3). Ataksi, konfüzyon, parestezi gibi yan etkiler kullanımını sınırlar (3,10,16). Kolinesteraz inhibitörleri kısmen etkilidir, aminopiridinle birlikte verince etkileri daha fazla olmaktadır. Kortikosteroidler, özellikle de plazmaferezle birlikte kullanılırsa yararlı olabilmektedir. Primer tümörün tedavisinden yarar görme durumu değişkendir (12). Ölüm genellikle primer tümöre bağlı olarak gelişir (1).

2) Myastenia gravis :

Timomalı hastaların % 30'unda myastenia gravis, myasteniklerin ise % 10'unda timoma vardır. Timoma bir lenfo-epiteliomadır, en sık olarak orta yaşlı kişilerde görülür. Tablo meme kanserinde de görülmektedir (12,14).

Timomalılarda HLA-A2 ve/veya HLA-A3 oranı artmıştır (14). EMG'de tipik myastenik cevap vardır. Timoma mediasten BT ile saptanabilir.

Patogenez otoimmündür. Motor son plaktaki asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikolar mevcuttur (2,14).

Intraplevral yayılım riski nedeniyle timoma çıkarılmalıdır (14). Tedavide ek olarak kolinesteraz inhibitörleri, kortikosteroidler ve plazmaferez denebilir. Paraneoplastik, yani timomalı myastenia gravisin prognozu klasik myastenia gravisten daha kötüdür. Bu hastalarda 5 yıl yaşama şansı % 50-70'dir (16).

3) Dermatomyozit, polimyozit :

En sık olarak meme, akciğer, mide ve over tümörlerinde görülür. Tüm yaşlarda görülebilir. Erişkinlerde polimyozit veya dermatomyozitlerin % 15'i paraneoplastiktir, yaşla birlikte oran daha da artıp % 60'a dek varabilir (1,10). Erkek ve kadınlarda eşit orandadır. Vakaların % 60-80'inde tümör teşhisinden önce, 1-2 yıl önce, ortaya çıkar (10,12,14,16).

Dermatomyozit akut başlangıçlı deri döküntüleriyle karakterizedir. Işığa maruz kalan cilt bölgelerinde (göz kapakları, burun, yanaklar, dizler, dirsekler, el parmak eklemleri) şarap rengi lekeler oluşur. Telenjiektaziler ve deride gerilme görülür. Çocukluk formu maliniteyle ilişkili değildir (10).

Klinik özellikler ve laboratuvar bulguları klasik tablodan farklı değildir. Ama paraneoplastik olanlarda biyopsi bulguları daha çarpıcıdır. Proksimal kas güçsüzlüğü, deri değişiklikleri, CPK artışı, EMG ve biyopsi ile tanı konur ve diğer paraneoplastik myopatilerden ayırımı yapılır (12).

Patogenezde otoimmün mekanizma düşünülmektedir (10,12,16).

Tablo tümörün seyirinden bağımsızdır. Primer tümörün tedavisi, plazmaferez ve kortikosteroid tedavisinden fayda görebilir. Hastaların çoğu tümörle direkt ilişkili komplikasyonlar yüzünden ölürlere (12,16).

4) Akut Nekrotizan myopati :

En sık olarak akciğer ve mide kanserinde görülür. Genellikle tümörün teşhisinden önce başlar (4,12).

Ekstremitelerde kaslarından başlar, daha sonra farinks, solunum ve gövde kaslarını tutar. Hızla ilerleyicidir. Simetrik kas güçsüzlüğü ve ağrı ile karakterizedir. DTR korunmuştur. 3 ay içinde fatal sonlanır (4,12,16).

CPK yüksektir. EMG'de miyopatik değişiklikler vardır (4,12).

Patoloji iskelet kaslarında yaygın nekrozdur (12).

Primer tümörün tedavisinden fayda görebilir. Diğer tedaviler faydasızdır (4,12).

5) Karsinoid myopati :

Karsinoid tümörlerde görülür. Tümörün teşhisinden birkaç yıl sonra başlar (10,12,14,16).

Progressif bir proksimal miyopatidir (12).

Kas biyopsisinde Tıp II liflerde atrofi vardır (12).

Patogeneizde tümörün salgıladığı serotonin ve benzeri maddelerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (12).

Siproheptadinden yarar görür (12).

6) Myotoni ve nöromyotoni :

En sık olarak akciğer kanserinde görülür. Tümörün teşhisinden önce başlar (12).

Hastalarda kas katılığı ve kramplar vardır, bu durum bazen aktivite ile presipite olur (12).

EMG'de myotonik ve nöromyotonik özellikler vardır (12).

Ayırıcı tanıda myoödem ve kaşektik miyopati düşünülmelidir (12).

Spontan remisyonlar görülebilir. Fenitoine cevap verebilir (12).

7) Kaşektik myopati :

Kanser malnütrisyon ve kaşeksi ile komplike hale geldiğinde gelişen bir myopatidir. Diffüz kas atrofisi erken görülen bir özelliktir ama kuvvetsizlik geç evrelere kadar belirgin değildir. DTR yalnızca şiddetli atrofi durumunda azalır. Myoödem sık görülen bir belirtidir (12).

Patoloji küçük çaplı liflerde gruplar halinde atrofi ve lif nekrozudur. Bu durum heterojen dağılım gösterir (12).

8) «Nöromyopati» :

En sık olarak akciğer meme ve gastrointestinal traktus kanserlerinde görülür. Genellikle kanser teşhisinden önce başlar (5,12).

Özellikle de bacaklarda olmak üzere proksimal ve aksiyal kaslarda kuvvetsizlik vardır. Bazen hiporefleksi olur. Kas atrofisi yok veya hafiftir (5,12).

Kas biyopsisinde minör düzeyde nonspesifik değişiklikler vardır (12). EMG'de myopati ve/veya denervasyon bulguları vardır (5).

Patoloji distal bir intramuskuler aksonopatidir (12).

Spontan remisyon eğilimindedir. Tedavisi yoktur. Ölüme neden olmaz (12).

ÖZET

Paraneoplastik sendrom bir organda primer tümör kitlesi veya metastaz olmadığı halde kanser ile indirekt ilişkili bir disfonksiyon olması durumudur. Bunlar, sadece kanserli hastalarda görülen ya da kanserlilerde frekansı artan, nedeni bilinmeyen bir grup bozukluktur. İnsidansı % 1 civarındadır. En sık olarak akciğer (vakaların % 50'si), meme, over ve mide kanserlerinde görülürler. Sıklıkla, primer tümör henüz teşhis edilmemişken başlarlar, yani tümörün bir tür habercisidirler. Çoğu subakut seyirlidir ve ağır düzeyde, irreverzibl yol açarlar. En sık rastlanan nörolojik paraneoplastik sendromlar subakut serebellar dejenerasyon, sensoriyel nöronopati, subakut veya kronik sensorimotor periferik nöropati ve Lambert-Eaton myastenik sendromudur.

Anahtar Kelimeler : Paraneoplastik sendrom Neoplastik hastalıkların komplikasyonları, Kanserin nonmetastatik uzak etkileri.

SUMMARY
Neurological Paraneoplastic syndromes

Paraneoplastic syndrome is a state of organ dysfunction indirectly associated with cancer but without any evidence of a primary tumour or metastase in that particular organ. Those dysfunctions are seen either only or with increased frequency in cancer patients and their cause is unknown. The incidence is around 1 %. They are most frequently associated with lung (50 % of the cases), breast, ovary and gastric malignancies. Usually the symptoms begin before the primary neoplasm is detected, so they can be considered as a kind of warning against an occult neoplasm. Mostly, they are subacute progressive and leave the patient in an irreversible, severely disabled position. Most frequently encountered neurological paraneoplastic syndromes are subacute cerebellar degeneration, sensorial neuropathy, subacute or chronic sensorimotor peripheral neuropathy and Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

Key words . Paraneoplastic syndrome Complications of neoplastic diseases Non-metastatic remote effects of carcinoma

KAYNAKLAR

1. Adams R Victor M : Principles of neurology, 2. bası, 1981, McGraw-Hill, sayfa : 471, 883, 905, 953, 992.
2. Antel JP Moudjian R : Paraneoplastic syndromes : a role for the immune system. J Neurol 236 : 1, 1989.
3. Brown JC Johns RJ : Diagnostic difficulties encountered in the myasthenic syndrome sometimes associated with carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37 : 1214, 1974.
4. Brownell B Hughes JT : Degeneration of muscle in association with carcinoma of the bronchus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38 : 363, 1975.
5. Campell MJ Paty DW : Carcinomatous neuromyopathy : 1. Electrophysiological studies, an electrophysiological and immunological study of patients with carcinoma of the lung. J Neurol Neurosurg Psychiatry 37 : 131, 1974.
6. Cunningham J ve ark : Partial characterization of the Purkinje cell antigens in paraneoplastic cerebellar degeneration. Neurology 36 : 1163, 1986.
7. Dorfman LJ Forno LS : Paraneoplastic encephalomyelitis. Acta Neurol Scand, nav 48 : 556, 1972.

8. Greenlee JE Brashear HR : Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma. *Ann Neurol* 14 : 609, 1983.
9. Kaplan AM Itabashi HH : Encephalitis associated with carcinoma, central hypoventilation syndrome and cytoplasmic inclusion bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 1166, 1974.
10. Lindsay KW Bone I Callander R : *Neurology and neurosurgery illustrated*, 1986, Churchill Livingstone, Edinburgh, sayfa : 257, 428, 458, 527.
11. Paty DW Campbell MJ Hughes D : Carcinomatous neuromyopathy : 2. Immunological studies, an electrophysiological and immunological study of patients with carcinoma of the lung. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 : 142, 1974.
12. Posner JB : Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. In : Aminof M (ed), *Neurology and general medicine*, 1989, Churchill Livingstone, New York ,sayfa : 341.
13. Swaiman KF : *Pediatric Neurology, principles and practice*, 1989, C.V. Mosby Comp., St Louis, sayfa : 825.
14. Swash M Kennard C : *Scientific basis of clinical neurology*, 1985, Churchill Livingstone, Edinburgh, sayfa : 405, 608, 615.
15. Walton J : *Brain's diseases of the nervous system*, 9. bası, 1985, Oxford University Press, Oxford, sayfa : 486.
16. Walton J : *Disorders of voluntary muscles*, 5. bası, 1988, Churchill Livingstone, Edninburgh, sayfa : 900, 1098.