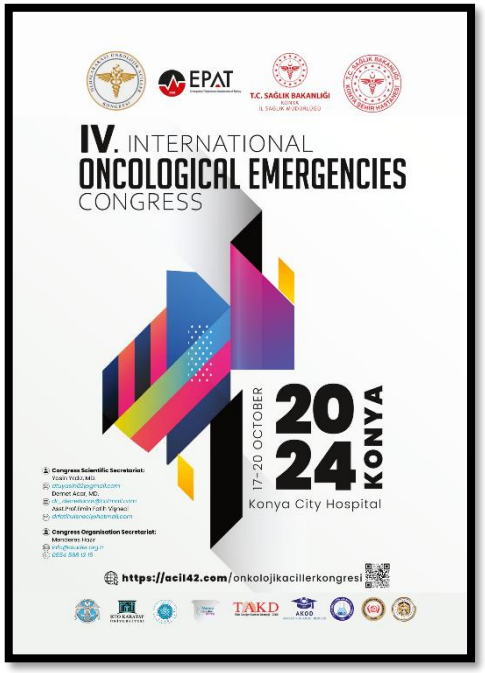


ONKOLOJİK HASTALARDA PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Doç.Dr.Mustafa Altaş

Ekim 2024

IV. Uluslararası Onkolojik Aciller Kongresi

Konya Şehir Hastanesi

- **Paraneoplastik sendromlar (PNS), kanserle doğrudan ilişkili olmayan, ancak tümörün ürettiği veya tetiklediği immünolojik veya hormonal mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan bir grup klinik durumdur.**

- **Bu sendromlar kanserin farklı bölgelerdeki etkilerini gösterebilir ve vücutta tümörden uzakta, genellikle endokrin, nörolojik, dermatolojik, romatolojik veya hematolojik belirtilerle ortaya çıkar.**

- **Paraneoplastik sendromlar, genellikle kanserin tanısını erkenden koymayı zorlaştırabilir, çünkü belirtiler tümörden çok önce ortaya çıkabilir veya tümörle doğrudan ilişkili olmayabilir.**

- **Bu sendromların yönetimi genellikle tümör tedavisi ile birlikte yapılır ve semptomatik tedavi gerekir.**

- **Kanser tanılı hastaların yaklaşık %8 inde PNS görülebilmektedir.**

- **Bu oran kanser hastalarının artık daha uzun yaşıyor olması, tanı olanaklarının artması nedeniyle giderek yükselmektedir.**

1. Endokrin Paraneoplastik Sendromlar

- **Cushing Sendromu: Özellikle akciğerin küçük hücreli kanserinde ektopik ACTH üretimi ile ortaya çıkar. Cushingoid görünüm, hipertansiyon ve hiperglisemi gibi bulgularla kendini gösterir.**
- **Uygunsuz ADH Sendromu: Özellikle akciğerin küçük hücreli kanserinde, baş boyun anserlerinde görülür. Ektopik ADH sekresyonu sıvı retansiyonu ve hiponatremiye yol açar.**
- **Maligniteye bağlı Hiperkalsemi: Paratiroid hormonuna benzer peptid salgılayan tümörlerde görülür (özellikle akciğer, böbrek, meme ve multipl myelom). Kemik ağrısı, mental değişiklikler ve kas zayıflığı görülür.**
- **Hipoglisemi: Özellikle insulinoma gibi pankreas tümörleriyle ilişkilidir. Kan şekeri düşüklüğü, terleme ve bilinç değişiklikleri görülür.**
- **Karsinoid Sendrom: Özellikle seratonin ve diğer vazoaktif maddeleri salgılayan GİS ve AC karsinoid tümörlerinde görülür. Flushing, diyare, wheezing ve kalp kapak anomalileri görülür**
- **Eritrositoz (Paraneoplastik Polisitemi): RCC, HCC ve sereballar hemanjiyoblastomada görülür. Ektopik eritropoetin sekresyonu sonucu polisitemi olur.**

2. Dermatolojik ve Romatolojik Paraneoplastik Sendromlar

- **Akanthosis Nigricans**
- **Dermatomyozit/Polimyozit**
- **Paraneoplastik Pemfigus**
- **Eritema Gyratum Repens**
- **Hipertrofik Osteoartropati**
- **Palmar Fasciitis ve Poliartrit Sendromu**

3. Hematolojik Paraneoplastik Sendromlar

- **Kronik hastalık anemisi**
- **Trombositoz**
- **DIC**
- **Lökomoid reaksiyon**
- **Trousseau Sendromu (migratuar trombofilebit)**
- **Eozinofili**

4. Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar

Merkezi Sinir Sistemi Paraneoplastik Sendromları

- **Limbik Ensefalit: Bellek bozuklukları, nöbetler ve kişilik değişiklikleri ile karakterizedir. Genellikle anti-Hu ve anti-Ma2 antikorlarıyla ilişkilidir.**

- **Subakut Serebellar Dejenerasyon: Koordinasyon kaybı ve dengesizlikle kendini gösterir, anti-Yo antikorları yaygındır.**

- **Opsoklonus-Myoklonus Sendromu: İstemsiz göz hareketleri ve kas seğirmeleri, anti-Ri antikorları ile ilişkilendirilir.**

5. Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar

Periferik Sinir Sistemi ve Nöromüsküler Sendromlar

- **Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS): Kas güçsüzlüğü ve yorgunlukla seyreder, anti-P/Q VGCC antikorları bulunur. Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkilidir.**

- **Periferik Nöropati: Eller ve ayaklarda uyuşma ve zayıflık gibi belirtiler görülebilir. Anti-Hu gibi onkonöronal antikorlarla ilişkilidir.**

- **Nörolojik paraneoplastik sendromlarla ilişkili otoantikorların her biri, sinir sistemindeki belirli proteinleri hedef alır ve bu proteinlerin yapısal özelliklerine göre immün yanıt tetikler.**

- **Bu otoantikorların hedeflediği moleküller genellikle sinir hücrelerine özgü proteinler, enzimler veya iyon kanallarıdır.**

- **Otoantikorların moleküler yapıları, onların işlevlerini ve hastalığa neden olan etkilerini anlamada önemlidir.**

İşte önemli otoantikorların hedef aldıkları proteinler ve moleküler yapıları:

- **1. Anti-Hu (ANNA-1)**

- **Hedef Molekül: RNA-bağlayıcı proteinler (HuD, HuC, HuR).**

- **Moleküler Yapısı: Anti-Hu antikorları, özellikle ELAV (Embryonic Lethal Abnormal Vision) protein ailesinin nöronal üyelerine karşı gelişir. Bu proteinler RNA bağlayıcı proteinlerdir ve sinir hücrelerinde gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel düzenlenmesinde görev alır. Bu proteinlerin RNA tanıma motifleri (RRM), otoantikorlar tarafından hedef alınır. HuD gibi proteinler, yaklaşık 40-50 kDa büyüklüğündedir.**

- **Anti-Hu antikorları (ANNA-1, Anti-neuronal nuclear antibody type 1) en sık küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ile ilişkilidir. Bunun dışında nöroblastoma ve diğer küçük hücreli kanser türlerinde de bulunabilir.**

- **Anti-Hu antikorları özellikle paraneoplastik nörolojik sendromlarla ilişkilidir ve en çok paraneoplastik limbik ensefalit ve paraneoplastik serebellar dejenerasyon gibi durumlarda görülür.**

- **2. Anti-Yo (PCA-1)**

- **Hedef Molekül: Purkinje hücre sitoplazmik proteinleri (Cdr2).**

- **Moleküler Yapısı: Anti-Yo antikorları, 62 kDa büyüklüğünde olan Cdr2 proteini ile etkileşir. Cdr2, Purkinje hücrelerinde bulunur ve sinir hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını düzenleyici bir işlevi vardır. Cdr2, hücre içi sinyal yolaklarında rol oynayan ve hücre içi kinazları inhibe eden bir proteindir.**

- **Anti-Yo antikorları (PCA-1, Purkinje Cell Cytoplasmic Antibody Type 1), en sık over kanseri ve meme kanseri ile ilişkilidir. Özellikle kadınlarda paraneoplastik serebellar dejenerasyonun en yaygın nedenidir.**

- **Anti-Yo antikorları, serebellar Purkinje hücrelerine karşı gelişen bir otoimmün yanıtın göstergesidir ve serebellar ataksi gibi nörolojik belirtilere yol açabilir.**

- **3. Anti-Ri (ANNA-2)**

- **Hedef Molekül: Nova-1 (nöronal RNA-bağlayıcı protein).**

- **Moleküler Yapısı: Anti-Ri antikorları, RNA düzenleyici proteinlerden biri olan Nova-1 proteinini hedef alır. Nova-1, sinir hücrelerinde alternatif splicing'i kontrol eder. Bu protein, yaklaşık 55 kDa büyüklüğündedir ve nöronal gelişim ile sinaptik plastisiteyi düzenler.**

- **Anti-Ri antikorları (ANNA-2), en sık meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ile ilişkilidir.**

- **Anti-Ri antikorları genellikle opsoklonus-miyoklonus sendromu ve diğer paraneoplastik nörolojik sendromlarla bağlantılıdır.**

- **Bu antikorlar özellikle beyin sapı, omurilik ve serebellumda yer alan sinir hücrelerine karşı gelişir, bu da motor kontrol bozukluklarına ve diğer nörolojik semptomlara yol açabilir.**

- **4. Anti-Ma (Ma1 ve Ma2 Antikorları)**
- **Hedef Molekül: Ma1 ve Ma2 proteinleri.**
- **Moleküler Yapısı: Anti-Ma antikorları, 37 kDa ve 40 kDa büyüklüğünde olan Ma1 ve Ma2 proteinlerine karşı gelişir. Bu proteinler nöronlarda eksprese edilir ve sinir hücreleri arasındaki sinyal iletiminde görev alır.**
- **Anti-Ma antikorları, testis kanseri, meme kanseri, akciğer kanseri ve gastrointestinal kanserler gibi çeşitli tümörlerle ilişkilidir.**
- **Bu antikorlar, paraneoplastik limbik ensefalit, paraneoplastik serebellar dejenerasyon ve paraneoplastik beyin sapı ensefaliti gibi nörolojik sendromlara neden olabilir.**
- **Anti-Ma antikorları, merkezi sinir sistemi yapılarına karşı gelişen bir otoimmün yanıtı gösterir ve genellikle nörolojik semptomlar arasında kişilik değişiklikleri, bellek bozuklukları, epileptik nöbetler ve denge sorunları yer alır.**

- **5. Anti-CV2/CRMP5 (Collapsin Response Mediator Protein 5)**

- **Hedef Molekül: CRMP5 proteini.**
-
- **Moleküler Yapısı: Anti-CV2 antikorları, yaklaşık 64-66 kDa büyüklüğünde olan CRMP5 proteinini hedef alır. CRMP5, sinir hücresi büyümesi, akson kılavuzluğu ve hücre göçü gibi nöronal süreçlerde rol oynar.**

- **Anti-CV2 (Anti-CRMP5) antikorları en sık küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve timoma ile ilişkilidir.**

- **Bu antikorlar, paraneoplastik nörolojik sendromların bir parçası olarak görülür ve en çok paraneoplastik optik nöropati, periferik nöropati, serebellar dejenerasyon ve ensefalomiyelit gibi durumlara yol açabilir.**

- **Anti-CV2/CRMP5 antikorları, merkezi ve periferik sinir sistemi yapılarına karşı gelişen otoimmün bir yanıtın göstergesidir ve çeşitli nörolojik semptomlara neden olabilir.**

- **6. Anti-AMPAR Antikorları (α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asit reseptörü)**

- **Hedef Molekül: AMPA reseptörleri (GluR1 ve GluR2 alt üniteleri).**

- **Moleküler Yapısı: AMPA reseptörleri, ligand kapılı iyon kanallarıdır ve yaklaşık 900-1000 amino asit içerirler. AMPAR alt üniteleri GluR1, GluR2 gibi proteinler, hücre zarında yer alır ve glutamat bağlanması sonucu kalsiyum, sodyum ve potasyum iyonlarının geçişini sağlar.**

- **Anti-AMPAR (Anti-α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonik asit reseptörü) antikorları, genellikle over, meme, akciğer ve timoma gibi malignitelerle ilişkilidir.**

- **Bu antikorlar en sık paraneoplastik limbik ensefalit ile ilişkilendirilir.**

- **Anti-AMPAR antikorları, AMPA tipindeki glutamat reseptörlerine karşı gelişen bir otoimmün yanıtı gösterir ve limbik sistemde inflamasyon ve hasara yol açarak bellek bozuklukları, nöbetler, psikiyatrik semptomlar ve kişilik değişiklikleri gibi belirtiler ortaya çıkarabilir.**
-
- **Bu antikorlar, paraneoplastik sendromların yanı sıra, nadir durumlarda tümör bulunmayan hastalarda da görülebilir.**

- **7. Anti-NMDAR Antikorları (N-Metil-D-Aspartat Reseptörü)**
-
- **Hedef Molekül: NMDA reseptörlerinin GluN1 alt ünitesi.**

- **Moleküler Yapısı: NMDA reseptörleri, iyonotropik glutamat reseptörleridir ve glutamat bağlandığında kalsiyum, sodyum ve potasyum geçişine izin verir. GluN1 alt ünitesi yaklaşık 938 amino asit içerir ve reseptörün iyon kanalı aktivitesini düzenler.**
-
- **Anti-NMDAR (Anti-N-metil-D-aspartat reseptörü) antikorları, özellikle over teratomu ile ilişkilidir, ancak nadiren meme, akciğer ve Hodgkin lenfoma gibi diğer kanserlerde de görülebilir.**

- **En sık anti-NMDAR ensefaliti olarak bilinen otoimmün bir hastalığa yol açar. Bu hastalık, limbik sistemdeki NMDA tipindeki glutamat reseptörlerine karşı gelişen otoimmün bir yanıt sonucunda ortaya çıkar.**

- **Anti-NMDAR ensefaliti, genç kadınlarda sık görülür ve klinik belirtiler tipik olarak psikiyatrik semptomlarla (anksiyete, halüsinasyonlar, delüzyonlar), nöbetlerle, bellek bozukluklarıyla ve ilerleyici bilinç kaybıyla başlar. Tedavi edilmediğinde koma ve ölümle sonuçlanabilecek ciddi bir hastalıktır, ancak erken teşhis ve tedavi ile iyileşme şansı oldukça yüksektir.**

- **8. Anti-VGKC (Voltage Gated Potassium Channel) Antikorları**

- **Hedef Molekül: Potasyum kanalları ve yardımcı proteinler (LGI1, CASPR2).**

- **Moleküler Yapısı: Anti-VGKC antikorları, voltaj kapılı potasyum kanallarını hedef alır. Bu kanallar dört alfa alt üniteden oluşur ve her biri yaklaşık 500-600 amino asit içerir. Ayrıca, LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1) ve CASPR2 (contactin-associated protein-like 2) gibi yardımcı proteinler de hedef olabilir.**

- **Anti-VGKC (Voltage-Gated Potassium Channel) antikorları, voltaj kapılı potasyum kanallarına karşı gelişen otoimmün bir yanıtın göstergesidir.**

- **Anti-VGKC antikorları genellikle timoma, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve lenfoma gibi kanserlerle ilişkilendirilebilir.**

- **Bu antikorlar, paraneoplastik ve otoimmün ensefalit türlerinde, özellikle limbik ensefalit, Morvan sendromu ve periferik nöropati gibi nörolojik sendromlara yol açabilir. Belirtiler arasında bellek bozuklukları, konfüzyon, nöbetler, uykusuzluk ve otonomik disfonksiyonlar bulunabilir. VGKC antikorları özellikle LGI1 ve Caspr2 gibi spesifik proteinlere karşı gelişebilir ve bu alt gruplara göre hastaların klinik semptomları değişiklik gösterebilir.**

- **9. Anti-GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz) Antikorları**

- **Hedef Molekül: GAD65 ve GAD67 izoformları.**

- **Moleküler Yapısı: Anti-GAD antikorları, GABA sentezinde görev alan GAD65 (65 kDa) ve GAD67 (67 kDa) izoformlarını hedef alır. GAD, glutamatı GABA'ya dönüştüren bir enzimdir. GAD65 sinir hücrelerinde veziküler olarak bulunurken, GAD67 daha yaygın bir dağılım gösterir.**
-
- **Anti-GAD (Glutamik Asit Dekarboksilaz) antikorları, en sık pankreas kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri ve tiroid tümörleri gibi malignitelerle ilişkilendirilir, ancak birçok durumda tümör bulunmayabilir.**

- **Bu antikorlar, GABA (gama-aminobütirik asit) sentezinde kritik rol oynayan GAD enzimi hedef alınarak gelişir.**

- **Anti-GAD antikorları en çok aşağıdaki nörolojik ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir:**
- 1. **Stiff-person sendromu (SPS): Kas sertliği, spazmlar ve ağrılı kas kasılmaları ile karakterizedir.**
- 2. **Limbik ensefalit: Bellek bozuklukları, nöbetler ve davranış değişiklikleri görülebilir.**
- 3. **Ataksi: Özellikle serebellar ataksiye yol açarak denge ve koordinasyon bozuklukları yapabilir.**
- 4. **Tip 1 Diyabet: Anti-GAD antikorları, pankreasın beta hücrelerine zarar vererek Tip 1 diyabete de neden olabilir.**

- **GAD antikorları ayrıca, nörolojik hastalıklara ek olarak bazı otoimmün endokrin hastalıklarda da rol oynayabilir.**

- **10. Anti-Tr (DNER – Delta/Notch-Like EGF-Related Receptor)**
- **Hedef Molekül: DNER proteini.**
- **Moleküler Yapısı: Anti-Tr antikorları, 110-120 kDa büyüklüğünde olan DNER (Delta/Notch-Like EGF-Related Receptor) proteinini hedef alır. DNER, Purkinje hücrelerinde eksprese edilen bir protein olup Notch sinyal yolaklarında rol oynar.**
- **Anti-Tr antikorları, en çok Hodgkin lenfoma ile ilişkilendirilir.**
- **Bu antikorlar, paraneoplastik serebellar dejenerasyonun (PCD) bir göstergesidir ve serebellar Purkinje hücrelerine karşı gelişen otoimmün bir yanıtı temsil eder.**
- **Anti-Tr antikorları, özellikle genç hastalarda Hodgkin lenfoma varlığında ortaya çıkan ataksi, dengesizlik, titreme ve koordinasyon bozukluğu gibi serebellar semptomlara yol açabilir.**
- **Anti-Tr pozitif hastalarda, kanserin erken tanısı ve tedavisi, nörolojik semptomların düzelmesi açısından kritik önem taşır.**

- **11. Anti-Aquaporin-4 (AQP4) Antikorları**

- **Hedef Molekül: Aquaporin-4 (AQP4) su kanalları.**

- **Moleküler Yapısı: AQP4, 34 kDa büyüklüğünde bir su kanalı proteini olup, sinir sisteminde özellikle kan-beyin bariyerinde ve optik sinirlerde bulunur. Su taşınmasından sorumlu bu kanal, altı transmembran segmentinden oluşur ve hücre zarındaki su moleküllerinin geçişine izin verir.**

- **Anti-aquaporin-4 (AQP4) antikorları, nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.**

- **Bu antikorlar, aquaporin-4 su kanal proteinine karşı gelişen bir otoimmün yanıtı temsil eder ve merkezi sinir sistemindeki astrositlerde bulunan bu proteini hedef alır.**

- **NMOSD, merkezi sinir sisteminde özellikle optik sinirler ve omurilikte hasara neden olan bir otoimmün hastalıktır.**

- **Anti-AQP4 antikorlarının yol açtığı nörolojik belirtiler şunları içerir:**

- **• Optik nörit: Görme kaybına yol açan optik sinir enflamasyonu.**
- **•Transvers miyelit: Omurilikte enflamasyon, zayıflık, uyuşukluk, felç ve mesane/barsak problemleri.**
- **• Beyin sapı sendromları: Bulantı, kusma, hıçkırık gibi belirtiler.**

- **Anti-AQP4 antikorları, NMOSD teşhisinde kilit rol oynar ve hastalığın ayırt edilmesinde önemli bir biyobelirteçtir. Bu antikorlar genellikle multipl skleroz (MS) ile karıştırılmaması gereken bir klinik tablo oluşturur.**

- **Bu otoantikorların hedeflediği moleküller, hücre içi sinyal iletimi, iyon dengesi, nöronal iletişim ve hücre büyümesi gibi temel biyolojik süreçlerde kritik roller oynar.**

- **Otoantikorların bu hedefleriyle etkileşimi, sinir hücrelerinde fonksiyon kaybına ve nörodejeneratif süreçlerin başlamasına yol açar.**

Tedavi ve Güncel Yaklaşımlar

- **Nörolojik paraneoplastik sendromlar için en önemli tedavi prensibi, erken teşhis ve agresif tedavi uygulamaktır.**
- **Modern yaklaşımlar genellikle bağışıklık sistemi düzenlemeyi amaçlayan tedaviler üzerine yoğunlaşır. En sık kullanılan tedavi seçenekleri:**
- **İmmünosupresif Tedavi: Kortikosteroidler ve immünoglobulin (IVIg) tedavisi, PNS'li hastalarda bağışıklık yanıtını baskılayarak nörolojik semptomların hafiflemesine yardımcı olur.**
- **Plazmaferez (Plazma Değişimi): Kandaki patojenik antikorların temizlenmesi amacıyla kullanılır. Özellikle limbik ensefalit gibi MSS sendromlarında etkili olabilir.**
- **Biyolojik İlaçlar: Rituksimab gibi B hücrelerini hedef alan biyolojik ajanlar, belirli nörolojik PNS'lerde başarılı sonuçlar vermektedir. Bu ilaçlar, antikor üretimini baskılayarak nörolojik hasarı azaltabilir.**
- **İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICIs): Bu yeni tedavi sınıfı, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmesini teşvik eder. Ancak ICIs, bazı durumlarda PNS'yi kötüleştirebilir ve bu durum yakından izlenmelidir.**