

# Akciğer Kanserinde Paraneoplastic Sendromlar

PARANEOPLASTİK SYNDROMES ASSOCIATED WITH LUNG CANCER

Ercan ZEYDÂN\*, Belma ÇOBANLI"

\* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tb AD,

\*\* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tb AD, ANKARA

Paraneoplastik sendromlar (PNS), malignitelerle birlikte görülen, meydana gelmelerinde metastazın veya primer tümörün direkt fiziksel etkisinin rol oynamadığı bir grup hastalıktır (1). Paraneoplastik süreci, malign süreçten ayırmak oldukça güçtür. Gizli metastatik tutulum veya tümörün obstrüksiyonu, tedavinin ters etkileri, primer sıvı-elektrolit bozukluğu ve enfeksiyonlar PNS'u taklid edebilir. Paraneoplastik semptomların derecesi ile tümörün kitlesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Malign hastalığın tanısından önce ortaya çıkabildiği gibi, klinik seyir sırasında veya nüskün ilk bulgusu olarak da gelişebilir. Hail ve Nathason 1970'de PNS'un oluşum mekanizmalarını 3 şekilde açıklamışlardır: 1) Tümör hücrelerinde embriyogenik depresyon sonucu stimulatör ya da inhibitör özellikte polipeptid oluşumu, 2) Hücrel yıkım sırasında ya da Ab-Ag etkileşimi sonucu tümör hücrelerinden antijenik ürünlerin salınımı, 3) Nörovasküler refleks.

Akciğer kanserinde de %10 oranında PNS'a rastlanmaktadır. Akciğer kanserinde görülen ve beş ana başlık altında toplanabilen PNS Tablo 1'de belirtilmiştir (D-

Aşağıda bu sendromlar tek tek ele alınıp, tüm özellikleriyle incelenmeye çalışılmıştır.

## SİSTEMİK BELİRTİLER

Tablo 1'de de görüldüğü gibi, bronkojenik karsinomalı hastaların en az %20'sinde anoreksi ve kaşeksiye bağlı kilo kaybı, ateş, genel bitkinlik gibi sistemik belirtiler oluşmaktadır. Etyolojik faktör olarak tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve çeşitli prostaglandinler (PG) sorumlu tutulmaktadır. Ancak bu semptomları primer PNS'a bağlamadan önce, anemi, enfeksiyon, malnütrasyon, sıvı ve elektrolit dengesizliği ve ilaç reaksiyonları gibi faktörleri ekarte etmiş olmak gerekir (1).

Geliş Tarihi: 17.11.1995

**Yazışma Adresi: Dr.Ercan ZEYDAN**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tb AD,  
ANKARA**

Ortostatik hipotansiyon, ileride bahsedileceği gibi paraneoplastik otonomik nöropatinin bir komponenti olarak oluşabilir (2).

NBTE, genellikle malign hastalıklarda gelişen bir komplikasyon olup önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bir otopsi serisinde yapılan çalışmada NBTE'in akciğer adeno Ca ve bronsioler Ca'da, pankreatik ve prostatik adeno Ca'ya göre iki kat, meme Ca'ya göre 7 kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir (3). Burda önemli olan nokta, maligniteli bir hastada yeni duyulan kardiak üfürümün NBTE'li akla getirmesi gerektiğidir.

PM/DM'li hastalarda malignite gelişimine artmış bir eğilim olduğu kabul edilmiş bir gerçektir. PM/DM'e eşlik eden tümörlerin sıklıkla hastalığın klinik alevlenmesi sırasında teşhis edilmesi ve tümörün tedavisiyle inflamatuvar myopatide belirgin remisyonun ortaya çıkması immünolojik benzerliği olan ortak bir etyolojik nedeni düşündürmüştür. Tierney ve ark bu ilişkide şu mekanizmaların rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4): 1) Hastayı her iki hastalığa birden duyarlı kılan immünolojik bir defektin olması, 2) Malign hücreler tarafından kas ve deri için toksik olan humoral bir maddenin veya maddelerin yapılması, 3) Kas ve deri ile tümörün kross reaksiyonuna neden olan immünolojik bir reaksiyonun varlığı, 4) Virüs, çevresel toksinler gibi ortak bir etyolojik faktörün her iki hastalığa birden yol açması.

Malignite, myozit tanısından önce, eş zamanlı olarak veya sonra ortaya çıkabilir. Büyük olgu serilerinin kombine edilmesiyle, olguların 2/3'ünde malignitenin myozitle eş zamanlı olarak veya myozitten sonra ortaya çıktığı ve aradaki intervallın 1-2 yıl arasında değiştiği saptanmıştır. PM / DM li olgular da semptomlarda ani ve progressif bir alevlenme, tedaviye direnç, şiddetli anemi, sedimantasyon yüksekliği malignite ile birlikteliği düşündürmelidir (5) .

Malignite insidansı DM % 15-26, PM % 3-9 arasında bildirilmiştir. DM, erkeklerde akciğer, prostat, mide Ca, kadınlarda meme ve över Ca ile birlikte görülürken, akciğer kanserleri içinde genellikle küçük hücreli ve adeno Ca'da DM'e rastlanmıştır. Ancak literatürde PM/DM ve yassı hücreli akc. Ca birlikteliği olan vakalar da vardır (6,7). Özellikle 40 y. dan sonra ortaya çıkan

**Tablo 1.** Akciğer kanserinde görülen paraneoplastik sendromlar

<b>Sistemik</b>	<b>Anoreksi, kaşeksi</b> <b>Ateş</b> <b>Ortostatik hipotansiyon</b> <b>Nonbakteriel trombotik endokardit (NBTE)</b> <b>Dermatomyozit, polimyozit</b> <b>SLE</b>
<b>Dermatolojik</b>	<b>Çomak parmak, hipertrofik pulmoner osteoartropati</b> <b>Akantosis nigricans</b> <b>Diffüz hiperpigmentasyon</b> <b>Eritema gyratum repens</b> <b>Eritema multiforme</b> <b>Pruritis, urtiker, tylosis</b>
<b>Endokrin-Metabolik</b>	<b>Cushing sendromu</b> <b>Jinekomasti</b> <b>Galaktore</b> <b>Hipertansiyon</b> <b>Akromegali</b> <b>Hipertiroidizm</b> <b>Hiperkalسيومnemi</b> <b>Karsinoid sendrom</b> <b>Hiperkalsemi</b> <b>Hiponatremi</b> <b>Hiperglisemi, hipoglisemi</b> <b>Hipofosfatemi</b> <b>Hipoürisemi</b>
<b>Hematolojik</b>	<b>Anemi, polisitemi</b> <b>Kuagülopati</b> <b>Trombositopenik purpura</b> <b>Lökoeritroblastik rxn.</b> <b>Eozinofili</b>
<b>Nörolojik</b>	<b>Lambert-Eaton myastenik sendrom</b> <b>Periferik nöropati</b> <b>Visseral nöropati</b> <b>Cerebral ensefalopati</b> <b>Görme kaybı</b> <b>Necrotizan myelopati</b> <b>PM</b>
<b>Renal</b>	<b>Glomerülonefrit</b> <b>Nefrotik sendrom</b>

DM de, alta yatan bir kanserin varlığının mutlaka araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.

## DERMATOLOJİK BELİRTİLER

Dermatolojik bulgular içinde en sık görülen çomak parmak ve hipertrofik pulmonerosteoartropati ( HPO ) olup diğerleri de Tablo 1'de gösterilmiştir.

ilk kez 1889 yılında Von Bemberger ve 1890 da Pierre Marie kronik süpüratif akciğer hastalıklarında parmaklarda çomaklaşma oluştuğunu tanımlamışlardır. Daha sonra, Thompson ve arkadaşları akciğer Ca. da da parmaklarda çomaklaşma ve HPO tablosunun bulunduğunu bildirmişlerdir.

HPO, diz, el ve ayak bileğinde ağırlı simetrik artropati, sıklıkla uzun kemiklerde proliferatif perlostit , el ve ayaklarda nörovasküler değişikliklerle karakterize bir

antitedir. Çomak parmak ise, distal falankların büyüyecek, çomak şeklini almasıdır. Çomak parmak ve HPO gelişiminde, vagal uyarıyı içeren NÖROJENİK, yüksek östrojen ve growth hormonu içeren HORMONAL, arteryovenöz şant ve lokal doku hipoksisini içeren VASKÜLER olmak üzere üç mekanizma ortaya atılmıştır (1,8).

Primer akciğer Ca ve plevral menotelyoma vakalarında HPO gelişme insidansı %3-10 arasındadır. HPO, akciğer karsinomlarında özellikle periferik yerleşimli epidemoid tipte görülür.

Tanıda, radyoloji önem taşır. Radyografide femur ve tibia gibi uzun kemiklerde periost kalınlaşması, düzensizlik ve periost artımına bağlı subperiostal yeni kemik oluşumları görülür. Tc 99 m diphosphate ile yapılan kemik scan.de periostal hipertrofi alanlarında radyoaktif maddenin yüksek tutulumu görülür (1 )

Tedavi seçenekleri arasında tümörün rezeksiyonu, vagotomy, nonsteroid antiinflamatuvar ve kortikosteroidler yer almaktadır (8).

Bronş tümörlerinde çok nadir görülen HPO uzun süre romatizma tedavisi gören veya parmaklarda çomaklaşma bulunan hastalarda düşünülmeli, toraks radyografik bulgularına ilaveten, uzun kemiklerin radyolojik tetkikinin yapılması unutulmamalıdır.

## ENDOKRİN PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Akciğer tümörlerinden birtakım humoral mediatörlerin salınımı sonucu gelişen endokrin patolojiler olup akciğer tümörlerinde ve diğer malign lezyonlarda paraneoplastik peptid hormon salınım çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Gen depresyonu ve hypomethylation, hücrel dedifferensiasyon, akciğerde APUO hücrelerin migrasyonu, transform hücrelerin dysdifferensiasyonu, bu fenomenen sorumlu birkaç teoridir (9).

Hormon düzeylerindeki artışı PNS a bağlayabilmek için olması gereken kriterler; 1) Tümör boyutundaki değişiklikler ile hormonun serum konsantrasyonu arasındaki ilişki; tümör kitlesiyle artan, tümörün regresyonu ile azalan serum -düzeyi,

2) Hormonun artan pulmoner venöz-arteryel konsantrasyon farkı ve tümördeki artan hormon konsantrasyonu ile sağlam akciğer dokusunun karşılaştırılması,

3) Tümör hücrelerinin protein ürünlerini sentezleme ve salgılama potansiyeli (1 )

Akciğer kanserinde görülen endokrin ve metabolik PNS tablo 1'de belirtilmiştir. Endokrin manifestasyonlar içinde en dominant olanları hiperkalkemide, hiperkalsemi ve hiponatremi olup endokrin PNS'in oluşumunda rol oynayan diğer mediatörleroe tablo 2 de topluca görülmektedir.

Cushing Sendromu: Kortikotropinin artan serum düzeyi akciğer kanserli hastaların % 50 sinde saptanabilir. Kortikotropinin diğer neoplastik kaynakları timüs, nöral yarık ve karsinoid tümörlerdir (1 ). Küçük h.li akciğer Ca'da, tümördeki ACTH konsantrasyonu, ektopik ACTH varlığı ile korele değildir. Tümörde büyük miktar-

Tablo 2. Akciğer kanserinde endokrin PNS oluşumunda rol oynayan mediatörler

Hiperkortizolemi	Propiomelanokortin Cortikotropin releasing hormon Cortikotropin
Hiperkalsemi	Paratiroid hormon Paratiroid hormon benzeri peptid Prostaglandin Eg interlökin 1 Transforming growth faktör Tümör nekrozis faktör
Hiponatremi	Arginine-vasopressin, ADH Atrial natriüretik faktör
Diğer	Prolaktin, HCG, GH Lipotropin, p-endortin Kalsitonin Gonadotropinler Glukagon, insulin, gastrin

Tablo 3. Paraneoplastik Cushing sendromunda tedavi

1. Tümörün cerrahi rezeksiyonu
2. Ketakonazole
3. Aminoglutethimide
4. Metyrapone
5. RU486
6. Octreotide
7. Selektif adrenal arteriyel embolizasyon
8. Bilateral adrenalektomi

larda fakat inaktif ACTH salgılanır ve ektojik ACTH sendromu gelişmez (10). Ektojik ACTH sendromu seyrek olarak, aşırı aktif hormon sekresyonuna bağlı ortaya çıkabilir. (% 1-5) Buna karşın bronşial karsinoid tümörlerde daha yüksek oranda bu sendrom görülmektedir (% 28-38) (1).

Bronkopulmoner karsinoidde ektojik ACTH üretimine bağlı ilk Cushing vakası 1960 da bildirilmiş, 1960-1991 yılları arasında toplam 53 vaka raporlanmıştır. Vakaların sadece 1/3 ünde başlangıçta göğüs radyografide tümör saptanabilmiş, 24 ünde adrenalektomi uygulanmıştır (11).

Araştırmacılar, plazma kortizol kontrolünde anormallik saptanan hastaların prognozlarının, normal adrenal fonksiyonlu hastalara göre daha kötü olduğunu saptamışlar ve neden olarak KT e yanıtın azalması gösterilmiştir (10).

Tipik olarak ektojik Cushing sendromlu hastalar hızlı başlayan semptomlar ve progressif klinik gösterirler. Anoreksi, zayıflama, mental yavaşlama, hiperglisemi, poliüri, hipokalemi alkaloz gibi Cushingoid özellikler taşıyan akciğer kanserli hastalara düşük ve yüksek doz deksametazon supresyon testleri yapılarak ektojik ACTH sendromunun varlığı araştırılmalıdır. Küçük doz supresyon testlerinde kanda hidrokortizon ve 24 saatlik idrarda 17 OHCS düzeyi normalde düşmesi gerekir-

ken, Cushing sendromunda supresyon olmaz. Yüksek doz supresyon testlerinde ise, Cushing sendromunda kanda hidrokortizon ve idrarda 17 OHCS % 50 düşerken, ektojik ACTH sendromunda ise değişiklik olmaz.

Tedavide ilk adım tümörün cerrahi reaksiyonudur. Literatürde, Cushing tablosu nedeniyle sol adrenalektomi yapılan, daha sonra akciğerde kitle saptanan bir vaka bildirilmiş ve torakotomi sonrası "karsinoid tümör" tanısı olan bu hastanın 19 yıl Cushing sendromu olmadan yaşadığı vurgulanmıştır (11).

Tedavide yer alan diğer seçenekler Tablo 3'de gösterilmiştir. Uygulanan tedavi sonrasında, hormon düzeyinde azalma tanısız ve terapötik yardım sağlamaktadır.

Hiperkalsemi: Malign neoplastik hastalıklar, hastane popülasyonunda hiperkalsemi vakalarının yaklaşık % 60'ında en sık neden olup, ikinci sıklıkta gelen neden hiperparatiroididir. Hospitalize edilen malign hastaların %5'inde hiperkalsemi bulunur. Tümörlerle asosiyeli hiperkalsemi sıklıkla osteolitik metastaza bağlı kemik destrüksiyonu veya kemik tutulumu olmadan tümörden salınan hormonlarca ortaya çıkar (1).

Hiperkalsemi başta renal Ca, meme Ca ve non-small akciğer Ca olmak üzere birçok solid tümörün sık komplikasyonudur. Akciğer Ca'lı hastaların %12'sinde tümör bağımlı hiperkalsemi gelişir. Kemik metastazı olsun olmasın, tümör bağımlı hiperkalsemi vakalarının çoğunda hormonal faktörler önem taşımaktadır. Öte yandan malignitelerde, kemik metastazı varlığında dahi kemik rezorpsiyonu muhtemel TNF, IL-1, PG, Transforming Growth faktör gibi sitokinlerin stimülasyonu ile oluştuğu belirtilmiştir (12). Hiperkalsemide humoral mekanizmalar kemik metastazı olmadığında önem kazanır. Paratiroid benzeri peptid (PLP) günümüzde tümör bağımlı hiperkalsemiye neden olan humoral faktörlerden en önemlisidir (1,12,13,14,15). Diğer faktörler Tablo 2'de görülmektedir (1, 12).

Tümörlerde PLP üretimi ilk 1941'de Albright tarafından bildirilmiştir. PLP; 16000 molekül ağırlığında 139-172 aa içeren bir peptiddir. PLP, deri, böbrek, pankreas, akciğer, testis ve plasenta gibi normal dokularda da bulunur. Fakat normal sirkülasyondaki düzeyi, malign süreçlerle asosiyeli humoral hiperkalsemiden daha düşüktür. PLP, PTH reseptörleri aracılığıyla kemik ve böbrekteki target hücreleri etkilerler. Kalsiyumun kemikten rezorpsiyonunu, renal tübül rezorpsiyon toforun ve cAMP nin renal atılımını artırırlar (12,13).

Budayr ve arkadaşları malign hiperkalsemili hastaların serumlarında PLP düzeyini araştırmışlar (13). Splid tümörlü hastalarda serum PLP iel Ca<sup>++</sup> düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu saptarlarken, hiperkalseminin ayırıcı tanısında RIA ile serum PLP ölçümünün önemli olduğunu vurgulamışlardır.

Biraz önce belirtildiği gibi akciğer kanserinde hiperkalsemi sıklıkla sqvamöz celi Ca tipinde görülür. Akciğer small celi Ca da kemik met. ve ektojik hormon üretimi

sık görülmesine rağmen, hiperkalsemi oldukça seyrek bir komplikasyondur. 1962-1989 yılları arasında sadece 16 vakada small cell Ca ve hiperkalsemi birlikteliği bildirilmiştir. Harris ve arkadaşları, tümör bağımlı hiperkalsemili bir akciğer small cell Ca vakasında, postmortem yapılan immünperoksidad boyamada, tümör hücre stoplazmasında lokalize PLP Ag ni saptamışlardır (12).

Kemik metastazına veya PLP salınımına bağlı hiperkalsemide başlangıçta noktüri, polyüri ve susuzluk hissi olur. Olay devam ederse dehidratasyon, anoreksi, zayıflama, konfüzyon, kusma, konstipasyon gelişir. Meztal yavaşlama, konfüzyon ve koma geliştiğinde bu durum doktoru yanılarak intrakranial metastazı düşündürülebilir (1).

Serum iyonize  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun yüksek olması, serum fosfat düzeyinin normal veya düşük olması, hiperkalsemi yapacak diğer nedenlerin yokluğu, tanı için gereklidir. Kemik metastatik tutulumunda serum ALP in kemik fraksiyonu artabilir ve kemik grafisi ile sintigrafide anormal bulgular saptanır. PLP düzeyi kanda veya tümör dokusunda artabilir. RIA ile serumda, immünohistokimyasal boyama ile tümör dokusunda saptanabilir (1,12,13,14).

**TEDAVİ-** Operabl tümörlerde rezeksiyondan sonra metabolik anormallikler düzelebilir. Buna rağmen biyokimyasal bozukluklar medikal girişimlerle düzeltilmelidir. İdeal olan ilaç, serum  $Ca^{++}$  düzeyini güvenilir düşürecek ve oral alınabilecek olandır. Çünkü tedavi haftalar veya aylarca sürebilir. Genel olarak halen, kabul edilmiş efektif ve spesifik  $Ca^{++}$  düşüren ajan yoktur (16).

Akut hiperkalsemi krizinde esas olan rehidratasyon, frusemid ile forse diürezdir.  $Ca^{++}$  renal ekskresyonunu artırır. Buna rağmen hiperkalsemi inhibe edecek ajanlar kullanılabilir. Çünkü bilinmektedir ki, iskelet met. olsun, olmasın akciğer Ca da hiperkalsemi öncelikle artan kemik rezorbsiyonuna bağlıdır. Bu ajanlar, Tablo 4'de belirtilmiştir (1,16,17).

**Calsitonin:** potent bir osteoclastik kemik rezorbsiyonu inhibitörüdür ve böbrekte direk calsiürik etkisi vardır. I. V. infüzyon veya SC verilir. Hızlı etkilidir ve ciddi y.e. yoktur. Renal ve kardiyak yetmezliği olan hastalara güvenle verilebilir. (16) Hiperkalseminin derecesi ne olursa olsun 24 saatte düşüş olur. Hipokalsemik etkisi yaklaşık 48-72 h sonra ortadan kalkmaktadır. (Reseptörlerin downregulasyonuna bağlı olarak) Etkisi simültane glukokortikoid verilmesiyle uzatılabilir. GK, osteoklastik factöre bağımlı kemik rezorbsiyonunu önleyebilir, tümör hücrelerinin lizisine neden olabilir, kalsitonin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyebilir. Uzun dönem içinde 1,25 dihidroksi vitamin D nin intestinal aktivitesinin antagonisti olarak  $Ca^{++}$  un intestinal absorpsiyonunu azaltır. 100 mg hidrokortizon I. V veya 20 mg prednizolon 6 saatte bir oral verilir. 1984 de Percival ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 24 solid tümörlü (6 sı bronş Ca ) ve hiperkalsemili hasta da steroid tedavisinin, rehidratasyon tedavisine ek üstünlüğü saptanmamıştır. Steroid , daha çok myeloma,

**Tablo 4.** Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan ajanlar

<b>Calsitonin</b>
<b>Mitramycin</b>
<b>Nötral fosfatlar</b>
<b>Bifosfanatlar</b>
<b>Etironat</b>
<b>Pamidronat</b>
<b>Oallium nitrat</b>
<b>Spesifik PTH resp. antagonistleri</b>

sarkoidozis, vit **D toksisitesine bağlı** hiperkalsemi tedavisinde tercih edilmelidir.

**Mitramycin:** Osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe eden sitotoksik bir antibiyotiktir. I. V verilme zorunda ve genellikle sadece ciddi hiperkalsemide kullanılır. 25 mg /kg tek doz 1000 cc % 5 dextroz içinde 6 saatte infüzyon şeklinde tavsiye edilir. 24-48 saat içinde serum  $Ca^{++}$  düzeyini normal sınırlar içine düşürür ve etki süresi belli değildir. Tekrarlayan dozların kemik iliği depresyonu, renal ve hepatik hasar yapma riskleri mevcuttur (16).

**Nötral fosfatlar:** Fosfat, malign hiperkalsemide oral kullanılacak en etkili ajandır. 6 saatte bir 500 mg fosfat. Kemik rezorbsiyonu inhibisyonu yaparak, yumuşak dokuda  $Ca^{++}$  birikimini arttırarak ve ürener  $Ca^{++}$  üretimini azaltarak etkili olur. Dezavantajı, uzun süreli kullanımda karaciğer ve diğer major organlarda kalsifikasyona neden olmasıdır (1,16).

1993 yılında Kınırans malign hiperkalsemide yeni ajanları Galyum nitrat, Etidronate ve Pamidronate olarak belirtmiştir. (17 ) Oldukça pahalı olmalarının yanı sıra, bu üç ilacın eski ajanlardan daha etkili olduğuna dair yeterli delil yoktur. 1. basamak rehidratasyon ve forse diürez , 2. basamak oral fosfat, Calsitonin ve Mitramycin olmalı, bu ajanlara dirençli vakalarda, son 3. ilaç düşünülmelidir.

## UYGUNSUZ ADH SALINIMI (SENDROMU)

Akciğer küçük h. li Ca da hastaların % 50 sinde ADH düzeyi artarken, sadece % 1-5 inde ADH sendromuna ait semptomlar gelişir (1). Anoreksi, zayıflama, bulantı, kusma semptomlarına konfüzyon, bilinç bulanıklığı eklenebilir. Na düzeyi 115 mmol/l altına düştüğü zaman koma gelişir.

Uygunsuz ADH sendromu (UADH snd.) dilüsyonel hiponatremi ile karakterizedir. Na düzeyi, anormal su retansiyonu sonucu düşüktür. Plazma osmolalitesi i (260 mOsmol/kg i). Na'un üriner sistemden kaybı sözkonusudur. Semptomların ortaya çıkışı, absolu serum Na düzeyinden ziyade, serum Na konsantrasyon değişikliği hızıyla ilişkilidir.

Tedavi: \* Sıvı alımının kısıtlanması

\* Mümkünse tümörün uzaklaştırılması

\* Demeclocycline tüplerde ADH ile yarışır. Hepatik yoldan atılır. Renal ve hepatik yetm. de verilmez.

**Tablo 5.** Nörolojik PNS'da görülen ofoantikörler

1. **Anti-nöronal nücleer antikörler (ANNA-I veya anti-Hu)**  
Subakut sensorial **nöropati-SCLC**
2. Voltaj bağımlı **kalsiyum** kanal antikörleri (**anti-VOCCs**)  
Lambert-Eaton **sendromu-SCLC**
3. **Anti-purkinje** hücre stoplazmik antikörü (**anti-Yo**)  
**Paraneoplastik** cerebellar degenerasyon- **-meme Ca**  
**-Over Ca**
4. **ANNA-II** (anti-Ri)  
**Opsoclonus-myoclonus-Meme Ca**

**Tablo S.** Nörolojik paraneoplastik sendromu

CNS	Demans
	<b>Limbik ensefalit</b> Cerebellar <b>degenerasyon</b> Opsoclonus-myoclonus Beyin sapı ensefaliti Oftalmik problemler Progressif multifokal <b>lökoensefalopati</b>
Spinal kord	<b>Subakut</b> nekrotizan <b>myelopati</b> Motor nöropati
Kökler ve periferik sinirler	Subakut sensorial <b>nöropati</b> Sensorimotor <b>polynöropati</b> Quillain-Barre' <b>sendromu</b> Otonomik nöropati
Nöromusküler kavşak	<b>Lambert-Eaton myastenik sendromu</b> <b>Myastenia gravis</b>
Kaslar	<b>Karsinomatöz myopati</b> <b>PM</b>

\* Refrakter vakalarda lityum karbonat (1 )  
Bondy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada akciğer small celi Ca'lı 106 hastanın % 38'inde uygunsuz ADH salınım bulguları saptanmışlar ve bunların çoğunda kortilosteroid sekresyon patentinde de bozukluk olduğunu bildirmişler. (10 ) Adrenal kortikol anormallikle ADH fonksiyon arasında yüksek derecede uygunluk bulmuşlar (P< 0.01 )

## HEMATOLOJİK SENDROMLAR

Anemi, bronkogenik karsinomlu hastaların % 20'sinde kronik hastalığa, Fe eksikliğine, kemoterapi etkisine, hemoliz, kemik iliği infiltrasyonu ve eritrosit aplazisine bağlı olarak oluşur. (1)

Lökomooid, lokoerytoblastik rxn, lökositler, eozinofili görülebilir.

Akciğer Ca'da trombotik ve hemorajik diatezle sonuçlanan kuagülasyon bozuklukları olur. İlk 1865'de Trousseau malign lezyonlarla venöz tromboz birliğinden bahsetmiştir. Malignitede gelişen hiperkuagülabileden trombosit aktivasyonu, trombositoz, tümör hücrelerinden prokuagülan substantların salınımı, disfibrinogemi sorumlu tutulmaktadır. Derin venöz tromboz, pulmoner embolinin yanısıra trombozisin seyrek tiplerine de rastlanır:

Migratuar tromboflebit

Budd- Chiari Sendromu

Üst ekstrémité derin venöz trombozisi

Major cérébral tromboz

NBTE, DIC

Trombotik durumların tersine, direk tümör tutulumuna bağlı olmayan kanama epizodları trombositopeni, DIC. disproteinemi veya amiloidozise bağlı olabilir.

## NÖROLOJİK SENDROMLAR

Malignitelere direk metastatik etki, veya infeksiyöz süreçler dışında gelişen nörolojik bulgular bu sendrom kapsamını oluşturur.

Paraneoplastik nörolojik sendromların patogenezi henüz çok iyi bilinmemekle beraber, otoimmünite, viral enf., tümörün salgıladığı toksinler ve beslenme bozukluğu gibi faktörlerden bahsedilmektedir (2).

Akciğer Ca ile assosiyé nörolojik sendromların tümüyle otoimmün mekanizmalarla oluştuğu belirtilmektedir (1). Paraneoplastik otoimmün nörolojik sendromların en önemli özelliklerinden biri otoantikörlerin varlığıdır. Çeşitli nörolojik PNS'da farklı otoantikör bildirilmiştir (18,19). Bu antikörler ve birlikte oldukları sendromlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Paraneoplastik otoimmün nörolojik sendrom ile en sık birlikteliği görülen akciğer kanseri tipi small celi Ca'dır. Tablo 6'da akciğer kanserinde görülen nörolojik PNS Ca topluca görülmektedir (2).

Nörolojik semptomlar tek veya kombine olabilir.

Demans: PNS'lu hastaların %33'ünde görülür. Sıklıkla cerebellar semptomlarla birlikte. Fakat demans multipl cérébral met. veya leptomenengeal met.'da görülebileceğinden ayrı tanı önem taşır.

Limbik Ensefalit: Oldukça seyrek görülen ve dramatik seyreden bir antitedir. Depresyon, anksiyete, yakın hafıza kaybı görülürken akut psikozda bildirilmiştir. Vakaların %70'inde SCLC bulunurken, literatürde diğer malignitelere de birlikteliğinden bahsedilmiştir. Patolojik olarak gri cevherin limbik lobunda nöron kaybı, perivasküler değişiklikler vardır. EEG'de yavaş dalga aktivitesi saptanırken, CT bulguları normaldir. ANNA-I, SCLC ve limbik ensefalit olgularında pozitif olduğu bildirilmiştir (1). Tedavide esas olan tümörün uzaklaştırılması.

Cerebellar Dejenerasyon: PCD, cerebelluma kanserin invazyonu veya kornpresyonu olmadan gelişen cerebellar disfonksiyonu tanımlar. Oldukça nadir görülür. PCD, kanserin seyrek bir komplikasyonu olmasına rağmen, adülte subakut cerebellar degenerasyonun en sık nedeni kanserdir, ilk PCD vakası 1919'da Brouwer tarafından bildirilmiş. 1982'de Henson ve Ulrich literatürden patolojik ve klinik olarak tespit edilmiş 50 PCD vakası bildirmişlerdir (20'si SCLC, 15'i over Ca).

PCD'II hastaların serum ve BOS'larında otoantikörlerin tespiti ile bulunan yeni vakalarla dahi, halen bildirilen vaka sayısı 300'ün altındadır (20).

Patoloji: Tipik olan özellik cerebellar korteksin purkinje hücrelerinde komplet kayıptır. Ayrıca, leptomeninkste, dental nucleusta ve beyaz cevher çevresinde lenfosit infiltrasyonu bulunur. Fakat purkinje h. tabakasında infiltrasyon yoktur. Cerebellar korteksin granüler ve moleküler tabakasında incelleme ve Bergmann astro-sitlerin proliferasyonu olabilir. Diğer bölge patolojileri:

Bazal ganglion degenerasyonu

Spinal kord degenerasyonu

Spinal kord, beyin sapı ve cerebral kortekste infiltratuar infiltrasyon (20).

Klinik: PCD en sık över Ca, küçük hücreli akc. Ca ve Hodgkin hsi ile assosiyedir. Hastaların çoğu, kanser semptomlarından önce nörolojik şikayetleri nedeniyle doktora başvururlar. Kanser, nörolojik semptomlardan aylar, yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi ancak otopsi sırasında da tespit edilebilir. En erken semptomlar diplopi, vertigo ve hafif bir yürüme bozukluğudur. Olay haftalar içinde hızla ilerleyerek progressif ataksi, disarti, nişagmus tabloya eklenir. Birkaç ay içinde hastalık pik noktasına ulaşır ve stabilize olur. Bu dönemde hastaların çoğu desteksiz yürüyemez, oturamaz. Nörolojik bulgular sıklıkla bilateral ve simetrik.

Tanı: Hastalığın erken döneminde CT-MRI normaldir, ileri dönemlerde diffüz cerebellar atrofi gelişir. Erken dönemde BOS'da lenfositler, protein i, IgG sap-tanır. Zamanla bu bulgular kaybolur.

Anti-Yo ilk olarak 1990'da Posner ve Furneaux tarafından tanımlanan, primer olarak purkinje h.stoplaması ile reaksiyona giren poliklonal IgG otoantikordur.

Anti-Yo pozitifliği över ve meme Ca ile assosiyel PCD vakalarında bildirilirken, akciğer kanserinde PCD birlikteliğinde henüz bildirilmemiştir.

Tedavi: Steroid, plazmaferezis, tümörün uzaklaştırılması ve klonazepam ile semptomatik tedaviden bahsedilmiştir.

Opsoclonus Myoclonus: Opsoclonus, aritmik ve disorganize göz hareketleriyle karakterizedir. Çocuklarda opsoclonus sıklıkla nröoblastomada görülür ve tedavi başarılı değildir. Adülte ise en sık akciğer kanserinde görülmektedir. Ataksi, myoclonus, disarti ve demans ile birliktedir. Klorazepan tedavisine cevap verebilir.

Beyin Sapı Ensefaüti: Vertigo ve göz hareketlerinde bozukluk ile karakterizedir. En sık SCLC'de gözlenir.

Oftalmik Problemler: Körlük, retinal patolojiler sonucu oluşabilir. "Optik nörit" önemlidir. KS tedavi ile sonucu alınabilir.

Progressif Multifokal Leukoencefalopati: Akc ve mide Ca'da oluşabilir. Progressif güç kaybı, demans, kişilik değişiklikleri, letarji, apati, yorgunluk baş ağrısı ile kendini gösterir. Bazen bunlara ek olarak yürüyüş bozukluğu, disarti, disfaji, görme kaybı gelişebilir.

Spesifik tedavisi yoktur.

**Spinal Kord Patolojileri:** Spinal kord hastalığı, mesane ve bağırsak semptomlarıyla paralizin akut ge-

liştiği bir tablodur. Üst motor nöron bulguları, hiperreflexi, tonust, spastisite; alt motor nöron bulguları, motor kayıp, atrofi ve refleks kaybıdır.

**Subakut Nekrotizan Myelopati:** (Necrotik myelitis, spinal nekrozis, myelopati) Sıklıkla lenfoma, lösemi, akc Ca ile birlikte görülür. Akut asenden parapleji, sensorial defisit, sfinkter kontrolünde kayıp, solunum yetmezliği tablosuyla hasta kısa sürede kaybedilir (2).

1903-1981 arasında literatürde kanser ve nekrotizan myelopati birlikteliğinin görüldüğü 22 vaka bildirilmiş. Ogeda ve ark, biri akciğer diğeri meme Ca olan ve NM gelişen iki vaka bildirmiştir (21).

Subakut Sensorial **Nöropati:** SCLC ile birlikte görülen periferik nöropatinin en tipik olanı subakut sensorial nöropatidir (SSN). Ganglionöritis veya ganglioradikulo olarak da tanımlanan bu sendromda ağrı, parasteni, distal duyu kaybı görülür. Pozisyon kaybına bağlı sensorial ataksi gelişebilir. Genellikle semptomlar kanser tanısından birkaç ay önce ortaya çıkar. Tip I anti-nöronal nucleus Ab'ları (ANNA-I=anti-Hu) SCLC-periferik nöropati beraberliğinde serolojik marker olarak kabul edilmiştir (1,18).

Dalmav ve ark yaptıkları bir çalışmada 71 SSN + anti-Hu pozitifliği olan hastanın 61'inde malignite, bunlarında 56'sında (%91) SCLC tespit etmişlerdir (22).

Small cell akc. Ca, akciğerin en agresif seyreden tümörü olup, hastaların %60'ında tanı anında dahi metastaz mevcuttur. Böylesine agresif bir tümörde spontan regresyona ait literatürde seyrek vaka sunumları vardır.

En son olarak 1993'de Darnell ve Deangelis subakut sensorial nöropati ve ANNA-I pozitifliği olan 3 akciğer small cell Ca vakasında spontan tümör regresyonu bildirmişlerdir. Anti-nöronal antikorların tümör hücrelerine bağlanarak oluşturdukları anti-tümör immuncavap, bu hastaların uzun survivelere sorumlu tutulmuştur (23).

**Otonomik Nöropati:** Disotonomiada görülen patolojiler, gastrointestinal şikayetler özofagus peristaltizminde bozulma, nörogenik mesane, reflex sempatik atrofi, ortostatik hipotansiyon, terleme bozukluğu ve empotansdır. Sempatik ve PSS, dorsal kök ganglioları etkilenmiştir (1,2,24,25,26).

Bronkogenik karsinomada otonomik nöropatinin en sık bildirilen semptomu ortostatik hipotansiyondur. Bir başka otonomik nöropati intestinal dismotilitedir. endrom bilinmeyen bir mekanizmayla enterik nöral pleksus nöronlarının hasarına bağlı olarak gelişir. Kronik intestinal psödoobstrüksiyon sıklıkla kendini, abdominal ağrı, bulantı-kusma, kilo kaybı, konstipasyon, anormal gastrointestinal motilite ile gösterir, ilk malignite-psödoobstrüksiyon birlikteliği 1948'de Ogilvie tarafından bildirilmiştir.

Kr. intestinal psödoobstrüksiyon son zamanlarda SCLC ile assosiyel bir PNS olarak tanımlanmıştır (25).

Patoloji: Myenterik plexusta degenerasyon. lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu, nöron sayısında azalma, ayrıca dorsal kök ganglionlarında nöral kayıp ve lenfosit infiltrasyonu görülür.

Lennon ve ark, 34 akciğer small cell Ca'lı hastanın 5'inde interstisyel psödoobstrüksiyon bildirirken, PN psödoobstrüksiyon olan 5 hastanın 4'ünde serumda, indirek immunfloresan tekniği ile submukozal plexus ve myenterik nöronlar ile rxn giren IgG antikorları (ANNA-I) saptamışlardır (24).

Condom ve ark SCLC ve intestinal psödoobstrüksiyonlu bir hastada immunositokimyasal ve Western blot yöntemiyle yüksek titrede anti-Hu Ab'ları saptamışlardır (PNS olmaya SCLC'li hastaların %16'sında düşük titrede anti-Hu tespit edilmiş) (26).

Öte yandan literatürde bildirilen vakalarda PN psödoobstrüksiyon Ca'da antikor pozitifliğinin yavaş progresyona neden olduğu gösterilmiştir (23,26).

Lambert-Eaton Myastenik Sendrom (LEMS): LEMS sıklıkla küçük hücreli akc Ca ile assosiyeli olan nörolojik bir PNS'dur. SCLC'lu hastaların bir kısmında LEMS gelişirken, LEMS'li hastaların %70'inde SCLC kaydedilmiştir (1). SCLC ve LEMS'li hastaların %75'inde voltaj bağımlı Ca<sup>++</sup> kanal antikor pozitifdir (27). Bu Ab'lara bağlı presnaptik nöronal Ca kanal aktivitesinde bozulma ve nöromüsküler geçişte defekt vardır. Son tedavi seçenekleri tümörün uzaklaştırılması, 3,4 diaminopyridine (sinir terminalinden asetilkolin salınımını artırır), plazmaferezis, antikolinesteraz ve immünesupresif ajanlardır.

## KAYNAKLAR

- Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastik syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:278-87.
- Mandel S. Paraneoplastik syndromes. How to recognize the remote neurologic effects of cancer. *Postgraduate Medicine* 1989; 85,1:141-52.
- Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973; 54:23-9.
- Tiemey LM, Jensen B, Schwartz RA. Dermatomyocitis associated with chronic myelogenous leukemia. *Dermatologica* 1985; 171:189-92.
- Shy MG, Silverstein I. A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. *Brain* 1965; 88:515.
- Bartu S, Karabıyıköğlü G, Keleşoğlü A. Lung cancer with dermatomyozitis *Journal of Ankara Medical School* 1991; 13:361-5.
- Atez K, Diker E, Düzgün N ve ark Polimyozit. Dermatomyozit ile malignite ilişkisi. *Ankara Tıp Mecmuası* 1990; 43:965-74.
- Shneerson JM. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: the underlying mechanisms. *Br J Dis Chest* 1981;75:113-31.
- Daughaday WH, ed. Endocrine manifestations of systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:453-564.
- Bondy PK, et al. Endocrine function in small cell undifferentiated carcinoma of the lung. *Cancer* 1982; 50:2147-53.
- Holland J, Schneider AJ, Cuesfa MA, et al. Bronchopulmonary carcinoids associated with Gushings's syndrome-report of a case and an overview of the literature. *Acta Oncologica* 1993; 32:571-4.
- Stuart-Harris R, Aher V, Danks JA, et al. Hypercalcaemia in small cell lung cancer report of a case associated with parathyroid hormone-related protein (PTHrP). *Eur J Cancer* 1993; 29A:1601-04.
- Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, et al. Increased serum levels of a parathyroid hormone-like protein in malignancy-associated hypercalcaemia. *Ann Intern Med* 1989; 111:807-12.
- Kao PC, Klee GG, Taylor RL. Parathyroid hormone-related peptide in plasma of patients with hypercalcaemia and malignant lesions. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1399-1407.
- Hutchesson ACJ, Dunne F, Hundred NJ, et al. Parathyroid hormone-related protein as a tumour marker in numoral hypercalcaemia-associated with occult malignancy. *Postgrad Med J* 1993; 69:640-2.
- Wilkinson R. Treatment of hypercalcaemia associated with malignancy. *Br Med J* 1984; 288:812-3.
- Kmiron MT. Newer agents for the treatment of malignant hypercalcaemia. *Am J Med Sci* 1993; 305(6):403-6.
- Kiers L, Altermatt HJ, Lennon VA. Paraneoplastic anti-neuronal nuclear IgG autoantibodies (type I) localize antigen in small cell lung carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1201-16.
- Loubland KO, Boucraut J, Bourdenet Syluiane, et al. Sensory neuronopathy and small cell lung cancer; antineuronal antibody reacting with neuroblastoma cells. *J Neurol* 1993; 240:327-32.
- Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. *Can J Neurol Sci* 1993; 20(3):5117-22.
- Ojeda VJ. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. *Cancer* 1984; 53:1115-23.
- Dalmav J, Graus F, Rosenblum MK, et al. Anti-Hv associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuropathy: clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992; 71:59-72.
- Darnell RB, Deangelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993; 341:21-2.
- Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. Enteric neuronal autoantibodies in pseudoobstruction with small-cell lung carcinoma. *Gastroenterology* 1991; 100:137-42.
- Schuffler MD, Baird HW, Fleming CR, et al. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. *Ann Intern Med* 1983; 98(2):129-34.
- Candom E, Vidal A, Rota R, et al. Paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction associated with high titres of Hv autoantibodies. *Virchows Archiv A Pathol Anal* 1993; 423:507-11.
- Pelucchi A, Ciceri E, Clementi F, et al. Calcium channel autoantibodies in Myasthenic syndrome and small cell lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1229-32.