

Anti-amfifizin ve anti-titin antikor pozitifliği ile görülen paraneoplastik serebellar dejenerasyon sendromu

A paraneoplastic cerebellar degeneration syndrome with positive anti-amphiphysin and anti-titin antibodies

Ceyda Doğan^{ID}, Merve Çayoğlu^{ID}, Mehmet Güney Şenol^{ID}

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Paraneoplastik nörolojik sendromlar kişinin tümör hücrelerine karşı oluşturduğu anormal immün yanıtın görüldüğü nadir tablolardır. Bunlardan en sık görüleni paraneoplastik serebellar dejenerasyon olup tremor, dizarti ve ataksi kliniği ile ortaya çıkan, sıklıkla anti-Yo antikor pozitifliği izlenen alt tipidir. Anti-amfifizin antikoruna ise Katı Adam sendromunda tanımlanmış olup son yıllarda maligniteler, limbik ensefalit, serebellar disfonksiyon gibi klinik bulgularla birlikte pozitifliği saptanması üzerine non-stiff anti-amfifizin sendromu (NSAS) olarak yeni bir tanımlama getirilmiştir. Bu olguda tremor, dizartri gibi klinik semptomları olan, bilgisayarlı tomografide serebellar atrofi saptanan ve anti-titin ve anti-amfifizin antikor pozitifliği ile NSAS tanısı konulan 75 yaşında bir kadın hasta incelendi.

Anahtar sözcükler: Non-stiff anti amfifizin, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, tremor.

ABSTRACT

Paraneoplastic neurologic syndromes are rare disorders in which an abnormal immune response to a tumor cell is observed. The most common subtype is paraneoplastic cerebellar degeneration, presenting with clinical findings such as tremor, dysarthria, and ataxia and frequent anti-Yo antibody positivity. Anti-amphiphysin antibodies have been defined in Stiff Person syndrome, and in recent years upon its detection in malignancies, limbic encephalitis, and clinical findings such as cerebellar dysfunction, a new definition has been brought as non-stiff anti-amphiphysin syndrome (NSAS). In this case report, we presented a 75-year-old female patient diagnosed with NSAS due to clinical symptoms such as tremor and dysarthria, cerebellar atrophy detected on computed tomography, and anti-titin and anti-amphiphysin antibody positivity.

Keywords: Non-stiff anti-amphiphysin, paraneoplastic cerebellar degeneration, tremor.

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Ceyda Doğan. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye.

E-posta (e-mail): ceydadogan.92@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 12 Aralık 2022 Kabul tarihi: / Accepted: 19 Haziran 2023 Online yayın tarihi / Published online: 13 Ağustos 2025

Atf:

Doğan C, Çayoğlu M, Şenol MG. A paraneoplastic cerebellar degeneration syndrome with positive anti-amphiphysin and anti-titin antibodies. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2023;26(1):5-8. doi: 10.5606/phhb.dergisi.2023.15

Paraneoplastik sendrom; kanser tanılı veya henüz tanı konmamış hastalarda mekanik veya metabolik bozukluklarla açıklanamayan, son yıllarda tanımlanmış tablolardır. Bu tablolardan klinik özellikleri en iyi açıklanmış olanlardan biri paraneoplastik serebellar dejenerasyon (PSD) olup tümör hücrelerinden salınan nöronal antijenlere karşı oluşan bir otoimmün yanıt sonucu meydana gelmektedir.^[1] Paraneoplastik serebellar dejenerasyona en sık eşlik eden antikör anti-Yo olarak bilinmekte ve klinik prezentasyon tremor, ataksi ve dizartri şeklinde kendini göstermektedir. En çok jinekolojik ve meme maligniteleri ile birliktelik göstermekte birlikte, hodgkin ve küçük hücreli akciğer kanseri olan hastalar da bildirilmiştir.^[2]

Bu yazıda serebellar dejenerasyona amfizinin ve anti-titin antikörleri pozitifliği eşlik eden bir olgu sunulacak olup, güncel literatürde yer bulmuş non-stiff anti-amfizinin sendromundan söz edilecektir.

OLGU SUNUMU

Yetmiş beş yaşında kadın hasta; 6-7 yıldır var olan ancak son bir yıldır yemek yeme, kaşık tutma ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen, solda daha fazla olan el titremesinden yakınmaktaydı. Şikayetleri son bir yıldır hızlı progresyon göstermişti. Son üç aydır bu yakınmalara çene titremesi de eklenmiş ve 15 gündür ortaya çıkan yutma güçlüğünden bahsetmekteydi. Öz geçmişinde bilinen hipertansiyon, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hipotiroidi ve depresyon öyküsü vardı. Soy geçmişinde anne ve teyzede el titremesi bulunmaktaydı. Nörolojik muayenesinde bilinç açık, oryante ve koopere olan hastanın; vertikal bakış kısıtlılığı vardı. Sol üst ekstremitede daha baskın olmak üzere, iki yanlı postural ve intansiyonel tremoru izlenmekteydi. Serebellar teslerde iki taraflı dismetrisi ve disdiadokinezisi vardı. Diz topuk testi iki yanlı bozuktu. Tüm ekstremitelerinde kas gücü tamdı, ataksi nedeniyle desteksiz ayağa kalkamamaktaydı, yürüyüş temkinli, adımları küçülmüş ve iki taraflı kol sallaması azalmıştı. Ekstremit ve aksiyel rijiditesi bulunmamakta, froment negatif,

konusması nazone, ılımlı anlaşılır dizartrisi vardı. Yumuşak damak hareketleri normal, taban cildi refleksi iki taraflı fleksör yanıtı, derin tendon refleksi üst ekstremitelerde normoaktif, alt ekstremitelerinde ise hipoaktif olarak alınmaktaydı. Ortostatik hipotansiyon saptanmadı.

Hastanın kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde T1 ve T2 sekanslarda serebellar folialar belirgin izlenmekteydi (Şekil 1 ve 2). Ayırıcı tanı açısından çekilen servikal ve lomber MRG'lerinde medulla spinalis basısı izlenmemişti. Hasta olgu sunumu için bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde kanda; hiponatremi, hipokloremi, hipomagnezemi, anemi ve trombositopeni mevcuttu, serumdan bakılan Ca biyobelirteçlerinde pozitiflik saptanmadı;

Sodyum (Na) - 120 mmol/L,

Klor (Cl) - 83 mmol/L,

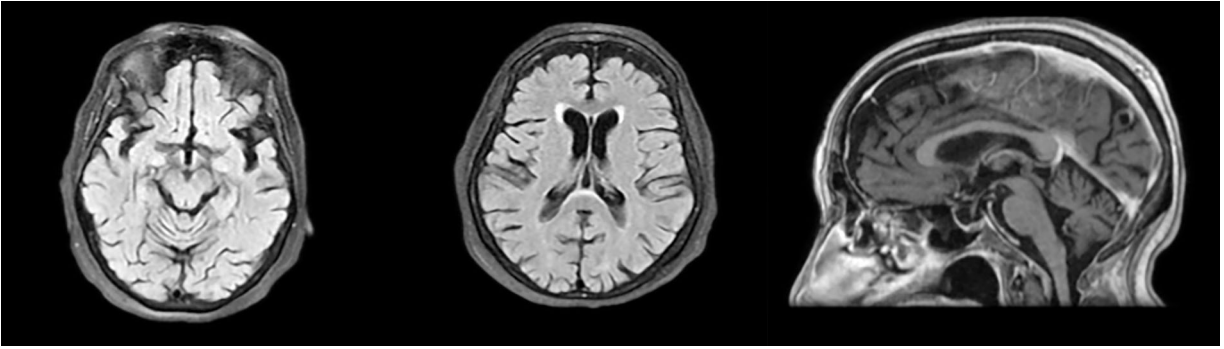
Magnezyum - 1.45 mg/dL,

Vitamin B12 - 826 ng/L,

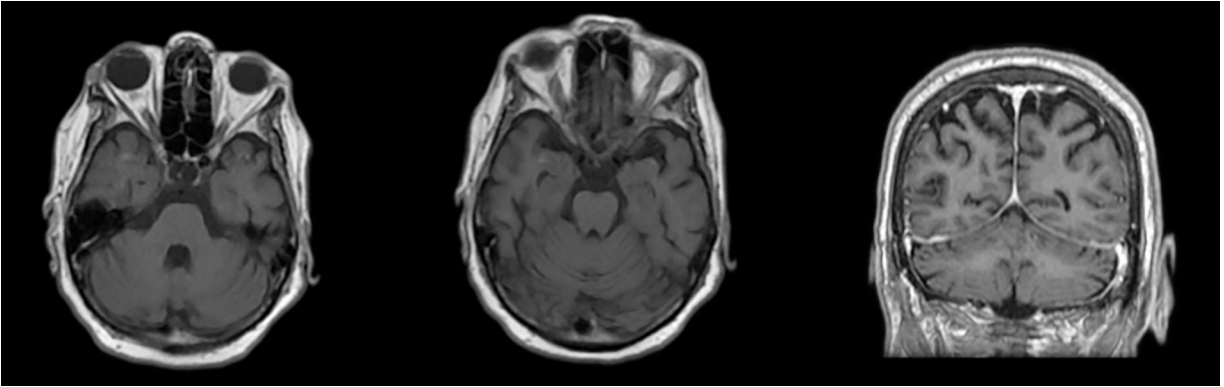
HGB - 9.4 g/dL,

PLT - 126 10³/mm³,

Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) berrak renkteydi. Beyin omurilik sıvısı kültüründe üreme izlenmedi, protein 0.033 mg/dL olarak bulundu ve hücre saptanmadı. Beyin omurilik sıvısı biyokimyası normal sınırlardaydı. Hastanın paraneoplastik panelinde anti-titin ve anti-amfizinin antikörleri pozitif saptandı. Paraneoplastik sendrom etyolojisinin araştırılması açısından yapılan meme ultrasonunda sağ ve sol aksillalarda multipl, korteksi kalınlaşmış lenfadenopati (LAP) görünimleri izlendi. Tüm vücut pozitron emisyon tomografisi (PET) sintigrafi sonucunda FDG afiniteli malignite lehine bulgu izlenmedi. Hematoloji önerisi ile yapılan periferik yayma sonucunda trombositler 150.000 üzerinde saptanıp, psödotrombositopeni olarak değerlendirildi. Genel cerrahi tarafından LAP biyopsisi planlandı. Hastaya sekiz gün 1000 mg intravenöz metilprednizolon tedavisi başlandı. Hasta dizartrisi ve tremoru belirgin halde



Şekil 1. T2 sekansında kortikal ve serebellar atrofi manyetik rezonans görüntüleme aksiyel ve sagittal kesitleri.



Şekil 2. T1 sekansında kortikal ve serebellar atrofi manyetik rezonans görüntüleme aksiyel ve koronal kesitleri

azalmış, desteksiz yürüyebilir halde takip ve araştırmalarının ayaktan devam edilmesi planlanarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Paraneoplastik nörolojik sendromlar nadir görülmekle birlikte farklı nörolojik belirti ve bulgularla karşımıza çıkan ve etiyolojisi belirlenemeyen hastalarda öncelikli olarak akla getirilmelidir. Birçok hastada malignitenin teşhisinden çok önce ortaya çıkarak erken tanı ve tedaviye olanak sağlar. Paraneoplastik serebellar dejenerasyon bu sendromlar içinde sık görülen bir alt tiptir.^[3] Literatüre bakıldığında sıklıkla anti-Yo antikoru saptanmasına rağmen bizim olgumuzda anti-titin ve anti-amfifizin pozitif bulunmuştur.^[4]

Olgumuzda klinik olarak dizatri, yutma güçlüğü, tremor ve kraniyal görüntülemesinde

serebellar atrofisi olan hastaya anti-amfifizin antikör pozitifliğinin de eşlik etmesiyle “Non Stiff Anti Amfifizin Sendromu” düşünülmüş olup metilprednizolon tedavisine yanıt alınmıştır.

Paraneoplastik nörolojik sendromlar kanserli hastaların 1/10.000’den daha azında görülen nadir sendromlardır.^[5] Klasik ve klasik olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Klasik sendromların başlıcaları subakut serebellar dejenerasyon, Opsoklonus-miyoklonus sendromu, limbik ensefalit ve progresif ensefalomiyelit olup bunlar santral sinir sistemini tutarken; Lambert Eaton miyastenik sendrom, subakut duysal nöropati ve dermatomiyozit ise periferik sinir sistemi tutuluşu ile seyreden klasik sendromlardır. Subakut serebellar dejenerasyon santral sinir sistemi tutuluşu ile giden klasik sendromlar içerisinde en sık görülenlerden biridir. En sık

eşlik eden anti-Yo antikoru olmakla birlikte bizim olgumuzda serumda anti-amfifizin ve anti-titin antikorları pozitifliği saptanmıştır.^[6]

Titin, sarkomer boyunca uzanıp kasa esneklik sağlayan filamentöz dev bir proteindir. Anti titin antikoru ilk olarak ve en sık timomalı miyastenia graves hastalarında tanımlanmış olsa da literatürde subakut serebellar dejenerasyon gibi farklı paraneoplastik nörolojik sendromlarda da bildirilen olgular mevcuttur.^[7]

Anti-amfifizin antikoru ise ilk olarak Katı Adam sendromunda tanımlanmış olan bir hücre içi antikordur. Meme kanseri ile birlikteliği sık olarak gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli klinik tablolarla anti-amfifizin antikör birlikteliğindeki sıklığa dikkat çekilerek bu tablolara Non Stiff Anti-Amfifizin Antikör sendromu adı kullanılmaya başlanmıştır. Bu sendromda en sık görülen klinik manifestasyonlar limbik ensefalit, serebellar disfonksiyon, disotonomi şeklindedir. Bu hastalarda metilprednizolon, intravenöz immunoglobulin ve dirençli olgularda rituksimab tedavi seçenekleri arasındadır.^[8]

Sonuç olarak, bu olgu sunumunda anti-amfifizin pozitifliği olan ve benzer klinik prezentasyonlar ile başvuran hastalarda NSAS'ın hatırlanması amaçlanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Fikir/kavram, analiz/yorumlama, literatür taraması, makalenin yazılması, referansların doğrulanması: C.D.; Tasarım: C.D., M.Ç.; Veri toplama/işleme: M.Ç.; M.G.Ş.; Eleştirel inceleme: M.G.Ş.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22.
2. Deac S, Stana MM, Havasi AD, Cainap C, Popita AR, Bordeianu AM, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-Yo antibodies in an ovarian cancer case: A case report. *Gynecol Oncol Rep* 2020;35:100695. doi: 10.1016/j.gore.2020.100695.
3. Marsili L, Marcucci S, LaPorta J, Chirra M, Espay AJ, Colosimo C. Paraneoplastic neurological syndromes of the central nervous system: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomedicine* 2023;11:1406. doi: 10.3390/biomedicine11051406.
4. Hasadsri L, Lee J, Wang BH, Yekkirala L, Wang M. Anti-yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with large cell cancer of the lung. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:725936. doi: 10.1155/2013/725936.
5. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22. doi: 10.1186/1750-1172-2-22.
6. Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. "Non-classical" paraneoplastic neurological syndromes associated with well-characterized antineuronal antibodies as compared to "classical" syndromes - More frequent than expected. *J Neurol Sci* 2015;352:58-61. doi: 10.1016/j.jns.2015.03.027.
7. Berger B, Stich O, Labeit S, Rauer S. Screening for anti-titin antibodies in patients with various paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2016;295-296:18-20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.004.
8. Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0.