

## Nazofarinks Karsinomlu Bir Hastada Anti-Ri İlişkili Paraneoplastik Servikal Distoni ve Laringospazm

### Anti-Ri Associated Paraneoplastic Cervical Dystonia and Laryngospasm in a Patient with Nasopharyngeal Carcinoma

Haşmet HANAĞASI<sup>1</sup>, Arman ÇAKAR<sup>1</sup>, Figen HANAĞASI<sup>2</sup>, Bedia SAMANCI<sup>1</sup>, Zeynep TÜFEKÇİOĞLU<sup>1</sup>, Başar BİLGİÇ<sup>1</sup>, Murat EMRE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

Oromandibular distoni ve laringospazm, anti-Ri antikorumun paraneoplastik sendromları olarak tanımlanmaktadır. Bu vaka sunumunda, bir yıl boyunca devam eden servikal kontraksiyon, konuşma ve yürüme bozukluğu ile kognitif bozukluk şikâyetleriyle polikliniğe başvuran 50 yaşındaki bir kadın olgu sunulmaktadır. İki yıl boyunca devam eden tinnitus yakınmasına yönelik yapılan tetkikler sonucunda undiferansiye nazofarengeal karsinom tanısı alarak radyoterapi almıştı. Nörolojik belirtileri radyoterapiden altı ay sonra başlayan hastaya bu dönemde gelişen ani laringospazm nedeniyle trakeostomi yapıldı. Paraneoplastik antikor taramasında Anti-Ri antikoru pozitif bulundu.

Servikal distonisi ve kognitif yakınması, intravenöz pulse steroid ve immünglobulin tedavileri ile kısmen düzeldi. Ancak, hastanın durumu altı ay sonra aspirasyon pnömonisi nedeniyle kötüleşti ve vefat etti. Nazofarengeal karsinomlu hastalarda, servikal distoni, laringospazm, spastik kuadriparezi ve kognitif bozukluk gibi belirtiler gösteren bu nadir klinik sunum, anti-Ri antikoru ilişkili paraneoplastik sendrom açısından değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-Ri antikoru, laringospazm, nazofarenks karsinomu, servikal distoni

#### ABSTRACT

Oromandibular dystonia and laryngospasm are defined as paraneoplastic syndromes of anti-Ri antibody. Herein, we report a 50-year-old woman admitted to the outpatient clinic with cervical contraction, speech and gait disturbance, and mental deterioration persisting for one year. She was diagnosed with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma during further examination for two years of tinnitus and underwent radiotherapy. Her neurological symptoms started six months after radiotherapy. During this period, she underwent a tracheostomy due to a sudden laryngospasm. Anti-Ri antibody was positive in the paraneoplastic

antibody screening. Her cervical dystonia and mental deterioration partially improved with intravenous pulse steroid and immunoglobulin therapies. However, the patient deceased due to aspiration pneumonia after six months. This rare clinical presentation, characterized by cervical dystonia, laryngospasm, spastic quadriparesis, and mental deterioration, should be considered anti-Ri antibody-associated paraneoplastic syndrome for patients with nasopharyngeal carcinoma.

**Keywords:** Anti-Ri antibody, cervical dystonia, laryngospasm, nasopharyngeal carcinoma

**Cite this article as:** Hanağası H, Çakar A, Hanağası F, Samancı B, Tüfekçioğlu Z, Bilgiç B ve ark. Nazofarinks Karsinomlu Bir Hastada Anti-Ri İlişkili Paraneoplastik Servikal Distoni ve Laringospazm. Arch Neuropsychiatry 2025;62:94–96.

#### GİRİŞ

Anti-nöronal antikor tip 2 (ANNA-2) olarak da bilinen Anti-Ri, tipik olarak beyin sapı, serebellum ve spinal kord etkilenmesini içeren subakut başlangıçlı nörolojik sendromlarla başvuran hastaların serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bildirilmiştir ve genellikle meme veya akciğer karsinomu ile ilişkili bulunmuştur (1). Beyin sapı sendromu (opsoklonus, miyoklonus veya her ikisi), serebellar sendrom, miyelopati, periferik veya kranial nöropati, hareket bozuklukları, ensefalopati, Lambert-Eaton sendromu ve nöbetler gibi nörolojik bozukluklar bildirilmiştir (1,2). Oromandibular veya servikal distoni ve laringospazm da anti-Ri antikoru ile ilişkili paraneoplastik sendrom (PNS) olarak tanımlanmıştır (3).

#### Öne Çıkan Noktalar

- Distoni ve laringospazm, anti-Ri antikorumun paraneoplastik sendromları arasındadır.
- Anti-Ri antikoru nazofarenks kanseri ile ilişkili olabilir.
- Anti-Ri antikollarına sahip hastalarda laringospazm ölüme neden olabilir.

Nazofarengeal karsinomda (NPC) PNS nadirdir (4). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkileyebileceği bildirilmiştir (4-6).

Burada, servikal distoni, laringospazm, spastik kuadriparezi ve kognitif yıkım ile başvuran, NPC ile ilişkili anti-Ri antikoru pozitif paraneoplastik sendromlu bir hasta sunmayı hedefledik.

## OLGU SUNUMU

Elli yaşında bir kadın hasta, iki yıldır devam eden inatçı tinnitus, bir yıldır servikal kasılma, konuşma ve yürüme bozuklukları ve kognitif bozukluk yakınmalarıyla başvurdu. İki yıldır süren tinnitus araştırılırken undiferansiye NPC tanısı konan hasta, buna yönelik radyoterapi (44 Gy, 22 fraksiyon) almıştı (Maksimum servikal ve beyin sapı dozları her biri için 20 Gy). Bu dönemde lokal invazyon veya metastatik lezyon saptanmayan hastanın tinnitus yakınması radyoterapiden sonra iyileşme göstermişti. Ancak hastada altı ay ani laringospazm gelişmiş ve bu nedenle trakeostomi uygulanmıştı. Bu süreçte hastaneye yatışından sonra yürüme güçlüğü ve servikal distoni yakınmaları başlayan hastanın birkaç ay içinde yürüme güçlüğü hızla ilerlemişti. Hastanın ayrıca konuşma ve yutma güçlüğü ile son altı aydır unutkanlık yakınması vardı.

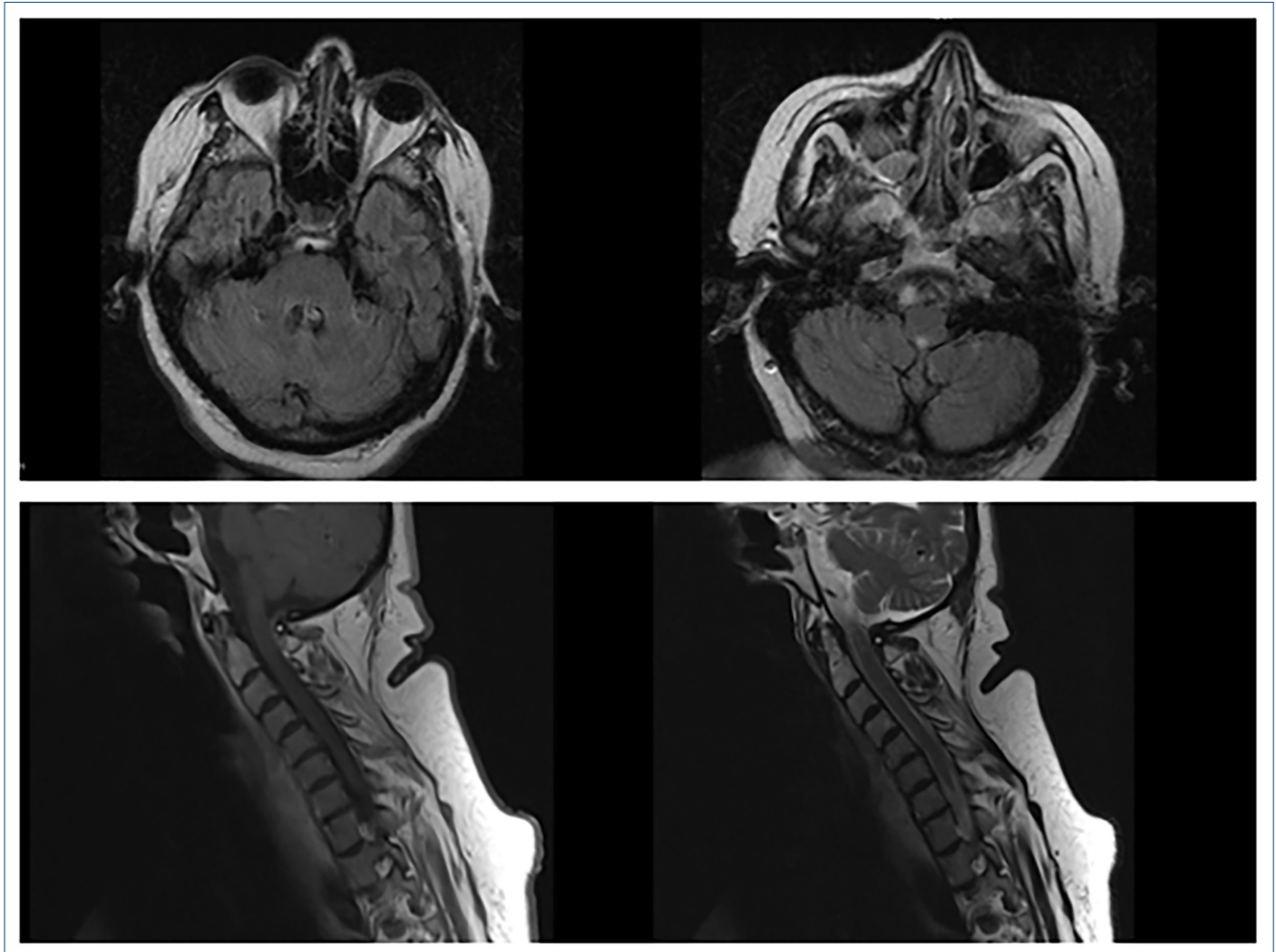
Özgeçmişinde hipertansiyon ve diyabet mellitus öyküsü mevcuttu. Akraba evliliği öyküsü yoktu. Babası NPC komplikasyonlarından ölmüştü.

Fizik muayenesinde anlamlı özellik yoktu. Oral antidiyabetikler ve antihipertansif ilaçlar dışında tedavi almıyordu.

Nörolojik muayenesinde, bilinci açıktı, zaman ve yer oryantasyonu bozuktu. Dizartrik konuşuyordu ve sola doğru tortikolisi vardı. Duyusal ve serebellar muayeneleri normal sınırlar içindeydi. Spastik kuadriparezi mevcuttu, derin tendon refleksi global olarak artmıştı, bilateral Babinski bulgusu mevcuttu. Destekle spastik-ataksik paternde birkaç adım atabiliyordu. Üriner inkontinansı mevcuttu. Mini-Mental Durum Muayenesi Skoru (MMSE) 19/30 idi (7). Mental durum muayenesinde, global kognitif yıkım saptandı.

Hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri, protein elektroforezi, idrar analizi, tiroid fonksiyon testleri, paratiroid testleri, serum vitamin B12 ve E seviyeleri, serum bakır ve seruloplazmin, 24 saatlik idrarda bakır, immün elektroforez ve serum serolojik testleri normaldi. Oligoklonal bant patern üç idi. BOS'taki diğer serolojik testler normaldi. Elektroensefalografi, beyin sapı uyarılmış potansiyeller ve tibial somatosensoryel uyarılmış potansiyeller normaldi. Sinir iletim çalışmalarında, özellikle alt ekstremitelerde belirgin hafif duyu ve motor nöropati saptandı. Beyin ve spinal (servikal, torasik, lomber) manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRG) anlamlı bir bulgu yoktu (Şekil 1).

Serum ve BOS paraneoplastik antikor taramasında yüksek titrede anti-Ri antikoru saptandı. Diğer paraneoplastik belirteçler negatifti. Hasta, meme



**Şekil 1.** Hastanın radyoterapi sonrası beyin ve servikal manyetik rezonans görüntülemesi. Beyin sapı ilk sırada, servikal medulla spinalis ikinci sırada görülmektedir. İncelemede anlamlı bulgu yoktur.

ve jinekolojik kanserler açısından yeniden değerlendirildi. Mamografi, meme ultrasonografisi, pelvik MRG, gastroskopi ve kolonoskopi dâhil malignite taramaları normal sınırlar içindeydi. Tüm vücut FDG-PET taraması negatifti.

Servikal distonisine yönelik botulinum toksin enjeksiyonu uygulanan hasta bu tedaviden kısmi fayda gördü. Kognitif bozulma, intravenöz pulse steroid (günde 1 g, beş gün) ve immünooglobulin tedavileri (5 gün) ile kısmen düzeldi, servikal distonisi de bu tedavilerden sonra daha iyiye gitti. Ancak hasta, tedaviden altı ay sonra aspirasyon pnömonisi nedeniyle vefat etti.

## TARTIŞMA

Burada anti-Ri antikoru ile ilişkili spastisite, distoni ve laringospazmın olduğu bir PNS olgusu bildirdik. Anti-Ri pozitif hastalarda başlarda meme ve akciğer kanseri vurgulanmıştır (2) ve ilişkili olarak bildirilen diğer kanser türleri arasında jinekolojik sistem, mesane ve nöroendokrin sistem karsinomaları yer almaktadır (1).

Ri, ribonükleik asit (RNA) bağlayıcı proteine karşı direkt bir antikor olup, ilişkili nörolojik disfonksiyon yelpazesi geniştir (8). En yaygın klinik özellikler opsoklonus-miyoklonus ve serebellar ataksidir (1). Çene açma distonisi sıklığı %25 olarak bildirilmiştir (3). Hastamız gibi, diğer klinik özellikler ve distonisi olan kadınların baskınlığı bildirilmiştir. Laringospazm, anti-Ri antikorları olan hastaların ölümüne neden olabilir (1) ve bizim hastamızda da solunum yetmezliği ile birlikte laringospazm trakeomiyi gerektiren bir durum olarak karşımıza çıkmıştır. Distoni ve laringospazmı olan hastaların otopsi serilerinde, bazal ganglionlarda, amigdalada, frontal kortekste ve ak maddede yaygın perivasküler ve interstisyel lenfoplazmasellüler infiltrasyon ve gliosis ile spinal gri maddede nöron kaybı saptanmıştır (3). Simard ve ark. (1), Ri-PNS'li hastaların bir yıl içinde yardımsız yürüyemediklerini ve hastaların yarısının hastalık başlangıcından itibaren üç yıl içinde öldüğünü bildirmiştir.

Nazofaringeal karsinom ile ilişkili PNS insidansı bilinmemektedir. Alta yatan malignitenin erken tedavisi ve PNS immünoterapisi morbidite ve mortalite oranlarını iyileştirebilir (1,9). Bu bildiride de hastamız kortikosteroid ve IVIG tedavisinden kısmen yarar görmüş, ek olarak servikal kaslara botulinum toksin enjeksiyonundan sonra kısmi ve kısa süreli fayda gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla, bu, NPC ilişkili anti-Ri antikoru ile ilişkili servikal distoni, laringospazm ve spastik kuadriparezi ile ilgili ilk

bildirimdir. Benzer klinik sunumlar, NPC'li hastalar için anti-Ri antikorları ile ilişkili PNS spektrumunu da göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir.

**Teşekkür:** Bu çalışmaya katıldıkları için hasta ve bakım verenine teşekkür ederiz.

**Hasta Onamı:** Çalışma katılımcısının bakım vereninden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlıdır.

**Yazar Katkıları:** Fikir- HH, FH; Tasarım- HH, AÇ, FH, BS, ZT, BB, ME; Denetleme- HH, AÇ, FH, BS, ZT; Kaynaklar- HH, AÇ, BS, ZT; Malzemeler- AÇ, BS, ZT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- HH, AÇ, FH, BS, ZT, BB, ME; Analiz ve/veya Yorum- HH, FH, BB, ME; Literatür Taraması- HH, AÇ, FH, BS, ZT, BB, ME; Yazıyı Yazan- AÇ, FH, BS, ZT; Eleştirel İnceleme- HH, BB, ME.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

1. Simard C, Vogrig A, Joubert B, Muñiz-Castrillo S, Picard G, Rogemond V, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e699. [Crossref]
2. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear autoantibody type-2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol*. 2003;53:580-587. [Crossref]
3. Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, Roemer SF, Lucchinetti CF, Tan KM, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri). *Arch Neurol*. 2010;67(9):1109-1115. [Crossref]
4. Baijens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:32-36. [Crossref]
5. Chan KH, Leung SY, Cheung RT, Ho SL, Mak W. Paraneoplastic motor neuropathy and inflammatory myopathy associated with nasopharyngeal carcinoma. *J Neurooncol*. 2007;81:93-96. [Crossref]
6. Toro C, Rinaldo A, Silver CE, Politi M, Ferlito A. Paraneoplastic syndromes in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(5):513-520. [Crossref]
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. [Crossref]
8. Buckanovich RJ, Posner JB, Darnell RB. Nova, the paraneoplastic Ri antigen, is homologous to an RNA-binding protein and is specifically expressed in the developing motor system. *Neuron*. 1993;11(4):657-672. [Crossref]
9. Leypoldt F, Eichhorn P, Saager C, Münchau A, Lewerenz J. Successful immunosuppressive treatment and long-term follow-up of anti-Ri-associated paraneoplastic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(10):1199-1200. [Crossref]