

## Kedi ve Köpeklerde Paraneoplastik Sendromlar

Didar AYDIN<sup>1</sup>, Dilek OI un ERD KMEN<sup>1</sup>, Sinem ÜLGEN<sup>2</sup>,  
Alper DEM RUTKU<sup>1</sup>, Damla DURMU <sup>1</sup>

<sup>1</sup> stanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, stanbul-TÜRK YE

<sup>2</sup> stanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi ç Hastalıkları Anabilim Dalı, stanbul-TÜRK YE

**Özet:** Paraneoplastik sendromlar (PNS), vücutta tümörden uzakta, neoplazinin dolaylı etkileri sonucu ortaya çıkan bir grup sendromdur. Bu sendromlar; organizmanın birçok sistemini etkiler. Birçoğunun etiyojisi bilinmemektedir. Malignitenin ilk belirtisi oldukları için paraneoplastik sendromların tanısı oldukça önemlidir. Erken tanı ve sa altım, hastanın yaşam kalitesini ve prognozu olumlu yönde etkiler. Sa altımları için, ço u kez, primer tümör oda ının vücuttan uzakla tırılması gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Kedi, köpek, neoplazi, paraneoplastik sendrom

### Paraneoplastic Syndromes in Cats and Dogs

**Summary:** One group of syndromes that occur in the body due to the indirect effects of neoplasia distant to the tumor are described as paraneoplastic syndromes (PNS). These syndromes affect most of the organ systems. The aetiology of most paraneoplastic syndromes is unknown. Since they are the first sign of malignity, diagnosis of the syndromes are quite important. Rapid diagnosis and treatment of these syndromes can help to improve quality of patient's life and will have a better prognosis. In general, the removal of the primary tumor for treatment is necessary.

**Key Words:** Cat, dog, neoplasia, paraneoplastic syndrome

### Giri

Paraneoplastik sendrom (PNS); primer tümör oda ından ya da metastazlarından uzak mesafede, vücudun yapısında ve fonksiyonlarında de i ikliklere neden olan neoplazmalar ile ili kili bozukluklar olarak tanımlanır (7, 16, 60). Örne in; gastrik ülserasyon, gastrik karsinom nedeniyle o bölgedeki neoplazmanın direkt sonucudur. Fakat, kutanöz mast hücre tümörünün histamin salgısına ba lı olarak olu an gastrik ülserasyon, bir paraneoplastik etkidir (64). PNS'ların gastrointestinal, endokrinolojik, hematolojik, kutanöz, renal, nörolojik ya da farklı di er göstergeleri vardır. Bu göstergelerin belirli bir tümör tipini niteleyen, spesifik bir özelli i olabilir (7, 60). PNS'ları olu turan birbirinden farklı birçok sebebin oldu u dü ünülmektedir. Tümör hücrelerinin, humoral faktörleri (hormon ya da sitokin gibi) salgılaması ya da tümöre kar ı bir immun cevabın olu ması sonucu, küçük moleküllerin dola ıma katılıp uzak alanlarda etki olu turmasıyla meydana gelir. Bazı PNS'lar mutasyonlara sekonder olabilirken, birçok endokrinolojik olmayan PNS'ların sebebi ise bilinmemektedir (7). Bu derlemede; küçük hayvanlarda gözlenen PNS'ların, sistemik olarak ele alınması, neoplazmaların erken tanı ve sa altımındaki öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

### 1. Neoplazilerin Gastrointestinal Göstergeleri

**1.1 Neoplazma ka eksisi ve anoreksi:** Hayvanlarda neoplazmaların en sık rastlanan ve en önemli sistemik etkileri; beslenme bozuklu u ve beden kütle kaybıdır (7). Ka eksisi; neoplazmalı hastalarda yeterli nutrisyonel alım oldu u halde metabolik bozuklukların olu masıdır. Genellikle, progresif kütle kaybı ve kas atrofisi ile kendini gösterir ve prognozu negatif yönde etkiler. Ka eksisi; ölümün en sık rastlanılan nedenlerinden biri olmasına ra - men (7, 16), ka ektik köpeklerin yalnızca %4'ünün onkolojik açıdan de erlendirildi i bildirilmiştir (38). Metabolik bozukluklar, bu ka ektik sendromun fark edilmesinden çok daha önce ba gösterir. Ne yazık ki, tümör vücuttan uzakla tırılrsa bile, bu gibi metabolik bozukluklar hastanın eski kondüsyonuna ulaşmasını güçleştirir (7, 10). Protein, ya ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen çok çe itli neoplastik olu um bulunmakla birlikte, tümör hücrelerinin glikoneogenez için konakçı hücrelerden farklı olarak yalnızca amino asitleri kullandı ı bilinmemektedir (16, 44). Protein kayıplı enteropatiler ise, hipoproteinemiye neden olan gastrointestinal kanal içerisinde a ır ı serum proteininin kaybıdır. Bunun nedeni; protein sentezinin bozulması, gastrointestinal kanal içinde ya da idrarla protein kaybının artmasıdır (örne in; neoplazmaların renal belirtileri). Birçok serum proteininin yarı ömrü fazladır, bu da protein kaybının uzun süredir devam etti ini gösterir. Protein kayıplı enteropatilerin; mukozal eroz-

yon, ülserasyon ya da lenfatik obstrüksiyon sebebiyle mukozal serum protein permeabilitesindeki artışa bağlı olarak ortaya çıktı ı dü ünülür (7). İnsanlarda tanının do rulu u, serum biyokimyasında hipoproteineminin varlı ı ve di kıda alfa-1-antitripsin'in bulunmasıyla teyit edilir. Fakat bu yöntem veteriner prati inde çok yaygın de ildir. Bununla birlikte, protein kayıplı enteropatilerin tanısı, sintigrafide indiumlu 111 transferrin kullanılarak yapılmı tır ve güvenli bir metot sayılmı tır (8). Lipid metabolizmasındaki de i iklikler ise; lipolizisin artı ı ve lipoproteinlipaz aktivitesinin azalması eklindedir (16, 44). Karbonhidrat metabolizmasında da, serum laktat düzeyinin ve insulin direncinin artı ı gibi de i iklikler olur. Tümör hücrelerinin glukoz kullanımı konakçı hücrelerden daha fazladır. Tümör hücreleri glikoliz sonucu olu an glukozdan enerji sa lar ve son ürün olarak laktat olu ur. Bu anaerobik bir mekanizmadır ve konakçı hücrenin laktattan faydalanabilmesi için öncelikle laktatın glukozla çevrilmesi gerekmektedir. Bu da konakçı için negatif enerji dengesi ile sonuçlanır. Böylelikle tümör, konakçının zararına bir geli im gösterir (16, 44). Anoreksi; neoplazma hastalarında zayıf nutrisyonel alım sonucu gözlenen kilo kaybının olu ması ve metabolizmanın bozulmasıdır. tahsızlı ın patogenezi çok belirgin de ildir. Bununla birlikte yapılan bir çalı mada; hematopoitik malignitesi bulunmayan köpeklerde karbonhidrat metabolizmasındaki de i iklikler incelenmi ve köpeklerdeki bu maligniteler cerrahi yolla uzakla tırılrsa bile, karbonhidrat metabolizmasındaki anormalliklerin düzelmedi i görülmü tür. Çalı manın sonucunda; karbonhidrat metabolizmasındaki de i ikliklerin, hastanın ya am kalitesini olumsuz yönde etkiledi i ve neoplazma ka eksisi ile ili kili olabilece i dü ünülmü tür (43). Neoplazma ka eksisinin ve anoreksinin de klinik sonucu, progresif kayıptır (7, 16).

**1.2 Gastrointestinal ülserasyonlar:** Gastrik ülserasyonların en sık rastlanan nedeni; mast hücre tümörleridir. Mast hücre tümörlerindeki a ırı histamin; H2 reseptörlerinin gastrik asit sekresyonunu stimule eder. Gastrik damar trombozlarıyla birlikte, mukozal hasar ya da ülserasyon gastrik hiperasidite ile ili kilidir (17). Her ne kadar plazma histamin düzeyinin incelendi i ara tırmada; mast hücre tümörü olan köpeklerin yalnızca küçük bir yüzdesinde gastrointestinal belirtilerin oldu u belirtilse de, mast hücre tümörü bulunan hastalarda anormal histamin düzeyi negatif bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (29). Gastrointestinal ülserasyonla ilgili PNS'un di er sebebi ise gastrinomdur (gastrin salgılatan adacık yapmayan pankreas hücre tümörü). Nadir de olsa, kedi ve köpeklerde bu tümör tipine rastlanmı tır. Kusma,

letarji, anoreksi, kan kaybı ve abdominal a rı ile birlikte bulunan ve gastrin salgılanmasına yol açan gastrinomlar, peptik ülser, diyare, gastrik hiperasidite ile karakterize Zollinger-Ellison sendromunun ortaya çıkmasına neden olur. Bu tümörler, genellikle, pankreas ve duodenum duvarında bulunur (15, 26, 27, 61, 62, 64). Bu sendrom, serum gastrin düzeyinin belirgin olarak yükselmesine ve gastrik asit sekresyonunun artı ına neden olur. Gastrik asidin hipersekresyonu neticesinde de, gastrointestinal ülserler olu ur (27, 53). Ayrıca, intestinal nöroendokrin tümör tespit edilen bir köpekte, gastrik ülserasyonlarla birlikte geli en paroksizmal ventriküler ta ikardinin de paraneoplastik sendromla ili kili oldu u dü ünülmü tür. Tümör tarafından salınan dola ımdaki vazoaaktif yapıların bu sendroma yol açabilece i ve tümörün uzakla tırılmasından sonra sayılan bu klinik belirtilerin yok oldu u bildirilmi tır (55).

## 2. Neoplazilerin Endokrinolojik Göstergeleri

**2.1 Hiperkalsemi:** Hiperkalsemili köpeklerin yaklaşık olarak 2/3'ünde, kedilerin ise 1/3'ünde neoplazite his edilmi tır (7). Lenfom (T hücre lenfom) ve anal kese apokrin bez adenokarsinomu gibi neoplazma türleri, hiperkalseminin en sık rastlanılan nedenidir (7, 16). Lenfomun anatomik olarak en sık görüldü ü yer ise, kranyal mediastinumdur. Kedi ve köpeklerde malign hiperkalsemi ile ili kili di er tümör tipleri ise, tiroid karsinom, multipl miyelom, kemik tümörleri, timom, squamöz hücre karsinomu, meme bezi karsinom/adenikarsinomu, primer akci er tümörleri, kronik lenfatik lösemi, paratiroid bezi tümörleri, melanom, bron iyojenik adenokarsinom, renal anjiomiksom eklinde sıralanmı tır (2, 7, 18, 49, 64). Malign hiperkalsemiyi olu turan sebepler çok çe itlilik gösterir. Tümör tarafından Paratiroid hormon (PTH) ya da PTH'la ili kili peptidin (PTH-r) ektopik üretimi, yaygın litik kemik metastazları, primer hiperparatiroidizm, tümörle ili kili Prostaglandin E1 (PGE1) ve Prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-1 beta, transforming büyüme faktörü-b (TGF-b) ve reseptör aktivatör nükleer faktör kapa B ligandı (RANKL) kalsiyum düzeyinin yükselmesinden sorumludur (7, 16, 64). Osteolitik hiperkalsemi, en çok lenfom ve miyelomda görülmü tür (16). Neoplazmalarla ili kili hiperkalseminin mekanizması da iki ekilde açıklanabilir: Bunlardan birincisi, neoplazmalara ili kin kemik, böbrek ve barsaklarda kalsiyum (Ca) metabolizmasını etkileyen humoral faktörlerdir. Humoral hiperkalseminin malignitesi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu indükler. Di er mekanizma ise; tümörlerin kemik metastazlarına ba lı olarak, kemik rezorpsiyonunu stimule etme, eklinde açıkla-

nabilir (50). Anamnez, fiziksel muayene, tam serum biyokimyası, idrar analizi, bunların yanında, toraks radyografisi, abdominal ultrason ve tercihen kemik iliği biyopsisi malign hiperkalseminin ayırıcı tanısında önem taşır. Lipemi, hemoliz, hiperalbuminemi, akut renal yetmezlik, hipervitaminozis D, hipoadrenokortisizm, osteomyelit, Addison hastalığı ve granülatöz hastalığın da hiperkalsemiye yol açtığı unutulmamalıdır. Malign hiperkalseminin klinik belirtileri, renal fonksiyon bozukluğu ile paralellik gösterir. Kalsiyum düzeyinin 18 mg/dl'nin üzerine çıkması acil durum olarak kabul edilir. Hastanın klinik belirtileri; halsizlik, kusma, poliüri, polidipsi, depresyon, anoreksi, bradikardi, koma ve ölüme kadar devam eder. Malign hiperkalsemili kedilerde ve köpeklerde; PTH de eri tipik olarak normalin altındadır, PTH-rp de eri ise yüksektir. Malign hiperkalseminin etiyojisi belirlenirken, total kalsiyum düzeyinin serum albumin düzeyi ile ili kisi de de erlendirilmelidir. Sıklıkla malign hiperkalsemide azotemi ile birlikte normo ya da hipofosfate mi de görülür. iddetli böbrek yıkımlanmasının olduğu durumlarda, hiperfosfate mi de görülebilir, fakat bu duruma PNS'da çok sık rastlanmaz. Hiperkalseminin sa altımı sırasında altında yatan neoplazma yok edilince, hiperkalsemi de ço unlukla normal düzeye eri ir. Burada öncelikle dehidratasyona yönelik sa altım uygulanır. Sıvı sa altımındaki seçim %0.9 izotonik solüsyonu olmalıdır. Çünkü bu solüsyon Ca içermez ve böbreklerden Ca atılımını uyarır. Bununla birlikte, hidrasyon sa landıktan sonra Furosemide de önerilir. Kortikosteroidlerin kullanımı her ne kadar kalsiürezisi arttırarak Ca düzeyini, D vitamini metabolizmasını ve barsaklardan Ca emilimini azaltmayı sa lasa da, tanısı konulmayan neoplazmalarda kullanımı sakınca do urabilir. Lenfom ya da miyelom olgularında kullanımı ise, tanının do ruluunu engelleyebilir ve tanı koyma süresini geciktirebilir. Nadiren cevap alınmayan bazı olgularda kalsitonin ve bifosfonat da kullanılabilir (7, 16, 64).

**2.2 Hipoglisemi:** Kan glukoz düzeyinin 80mg/dl olması hipoglisemi, hipoglisemiye ba lı klinik belirtilerin ise, 45 mg/dl'nin altında belirdi i kabul edilir. Hipoglisemi ile ilgili PNS'un en sık rastlanan nedeni insulinomdur (adacıklı beta hücre tümörü). Köpeklerde ve insanlardaki adacık yapmayan hücre tümörleri, ektopik hormon üretiminin kayna ı olarak görev yapar ve bu da hipoglisemi ile sonuçlanır. Hipoglisemi ile ili kili PNS' a yol açan adacık yapmayan hücre tümörleri; en çok, hepatoselüler karsinom, lenfom, renal lenfosarkom, oral melanom, hepatom, plazma hücre tümörü, multipl miyelom, düz kas tümörü (leyomiyom ve leyomiyosarkom) ve tükrük bezi tümörlerinde görülmü tür (5, 7, 54).

Pankreas dı ı tümörlerde hipoglisemi dü ük insulin düzeyi ile ili kili iken, pankreatik adacıklı beta hücre tümörleri (insulinomlar) hipoglisemiye a ırı insulin seviyesi ile etkilerler (7). Hipogliseminin ayırıcı tanısında; insulinom, adacık yapmayan hücre tümörü ve insulinizmi, adacık yapmayan hücre tümörü, hipoadrenokortisizm, açlık, sepsis, karaciğer disfonksiyonu ve Addison hastalığı bulunur. Klinik belirtilerin iddeti; hastanın ne kadar ve ne süreden beri hipoglisemik olduğu ile kan glukoz düzeyinin dü ü hızına ba lıdır. Halsizlik, oryantasyon bozukluğu, nöbetler ve koma gibi klinik belirtiler, perifer ve santral sinir dokusunun devamlı glukoz ihtiyacı yüzünden ortaya çıkar (7, 16, 64). Hipoglisemi ile ili kili PNS'un sa altımında, öncelikle, tümörün cerrahi yolla uzakla tırılması dü ünlümelidir. Lokal lenf yumrularının ve karaciğerin de dikkatlice de erlendirilmesiyle, parsiyel pankreatomi uygulanabilir. Hipoglisemik tablonun düzeltilmesi için ise medikal sa altım olarak, serum glukoz düzeyini arttırabildi inden kortikosteroid önerilir. Di er bir tamamlayıcı medikal sa altım ise; özellikle kortikosteroid direnci olan hastalarda, diazoksit uygulamasıdır. Sık sık ve az miktarda karbonhidrattan fakir yolla besleme ve intravenöz yolla glukoz verilmesi son derece basit ve yararlı bir yoldur. Streptozotisin de, pankreatik adacık hücrelere spesifik neoplastik bir ilaçtır. Bu ilacın nefrotoksik özelli i, izotonik solüsyonu ile yapılan diürezle engellenebilir. Di er terapötik ilaçlar ise; hidroklortiazid, glukagon ve somatostatindir (7, 64).

**2.3 Antidiüretik hormonun uygunsuz sekresyon sendromu:** Semptom göstermeyen ve oldukça seyrek rastlanan bir PNS'dur. Antidiüretik hormonun uygunsuz sekresyonu (AHUS) paraneoplastik bir sendrom olmasının yanı sıra, buna kemoterapötik ve di er bazı ilaçlar (vincristine, cyclophosphamide, cisplatin, thiazid'ler, morfin ve chlorpropamide), pulmoner ve santral sinir sistemi enfeksiyonları ile ve de i ik di er durumlar neden olabilir. AHUS'da hasta dehidre de ildir, bununla birlikte renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları normaldir. Hastada, dü ük serum sodyum (Na) konsantrasyonu ile birlikte, yüksek idrar Na konsantrasyonu bulunur. Klinik belirtiler hipernatremiye ba lı olarak ortaya çıkar. AHUS'la ili kili PNS'un sa altımında; öncelikli olarak, sebep olan neoplazmanın ortadan kaldırılması amaçlanır. Bunun yanı sıra suyun kısıtlanması, demeklosiklin (Antidiüretik hormon antagonisti), hipertonic sodyum klorid yararlı olabilir (7, 64).

**2.4 Ektopik adrenokortikotropik hormon sendromu:** nsanlarda nöroendokrin hücre kaynaklı primer malign tümörlere ba lı olarak ortaya çıkan

bu duruma, veteriner onkolojide çok sık rastlanmaz. İnsanlarda küçük hücre akciğer tümörleri, pankreas ve diğer tümör tipiyle ilişkili olarak ortaya çıkar (19, 42). Bu PNS'da baskın olan aktif moleküller; Adrenokortikotropik hormon [ACTH] ve öncülleri, endorfinler, enkefalinler ve makrosit stimule edici faktördür. Çoklukla, hiperadrenokortisizmin nedeni; hipofiz bezinden ayrı ACTH ya da adrenokortikal tümör tarafından ayrı glukokortikoid salgınmasıdır. Ektopik ACTH sekresyonuna bağlı hiperadrenokortisizmi, hipofize bağlı hiperadrenokortisizmden ayırmak kolay değildir. Ektopik ACTH sendromunda dolaşımdaki ACTH düzeyi, hipofize bağlı hiperadrenokortisizmde olduğundan daha yüksek olma eğilimindedir. Ayrıca ektopik ACTH sendromunda, yüksek dozda deksametazon uygulanmasına karşın salgılama baskılanamaz. Hipofize bağlı hiperadrenokortisizmde, kortikotropin salgılatıcı hormonun intravenöz uygulaması sonrasında plazma ACTH ve kortizol seviyeleri artarken, ektopik ACTH sendromunda çok azı için bu durum söz konusudur. Bunun yanında hiperadrenokortisizmle birlikte hipokalemi de görülebilir. Tanısı; Cushing benzeri belirtilerle birlikte, kortizon baskılama testi, hipofizektomi ve lokalize tümörlerin varlığı ile konulabilir (19). Altında yatan neden ortadan kaldırıldıktan sonra tablo normale dönebilir. Gerekli inde medikal destek, mitoton ya da ketakanazol ile kortizol üretiminin engellenmesi üzerinedir. Köpeklerde de anipril'in (selegelin) kullanımı değerlendirilmiştir (7).

**2.5 Hipokalsemi/ Hiperglisemi:** Paraneoplastik hipokalsemi ve hiperglisemi oldukça seyrek görülür. İnsanlardaki PNS hipokalseminin en önemli nedeni; litik kemik metastazlarıyla birlikte, kalsitonin salgılayan tümörlerdir (tiroidin medüller karsinomu) (7, 64). Hipotalamik tümörlerle birlikte akromegaliye bağlı diyabet dışında hiperglisemi, bugüne kadar gingival hamartomu olan yalnızca bir kedide görülmüştür (7, 45, 64).

### 3. Neoplazmaların Hematolojik Göstergeleri

**3.1 Hipergammaglobulinemi:** Bir PNS olarak hipergammaglobulineminin görülmesi, monoklonal immunoglobulin üreten plazma hücreleri (plazma hücre tümörleri) ya da lenfositlerin ayrı protein üretiminden kaynaklanır. Kanda bulunan M proteinin artışı sonucu hiperviskoziteye bağlı klinik semptomlar ortaya çıkar. Bunlar; ataksi, hemoraji ve koma ekinde sıralanabilir. Bu proteinler serum ya da idrarda protein elektroforeziyle saptanabilir. Multipl miyelom en sık rastlanan nedenidir. Bunun yanında ekstrapredüller plazmositom, lenfom,

lenfositik lösemi, primer makroglobulinemide de M proteini üretilir. Bu sendromun sağaltılması da, primer olarak, tümörün uzaklaştırılmasından geçer (7, 64).

**3.2 Anemi:** Veteriner onkolojide en sık rastlanan PNS'dur. PNS aneminin olası birçok sebebi olmasına karşın, büyük çoğunluğunun nedeni; kronik hastalık anemisi, immun kaynaklı hemolitik anemi, kan kaybı anemisi ve mikroanjiyopatik hemolitik anemidir. Yayılımı ya da metastazlı tümörlü hastalarda en sık rastlanılanı, kronik hastalık anemisi-dir. Hastalık ilerledikçe demir metabolizması ve depolanması sekteye uğrar. Kırmızı kan hücrelerinin ömrünün kısalmasına ve kemik iliğinin buna cevabının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu durumda normositik normokromik anemi görülür. Sağaltımında; primer olarak, tümörün uzaklaştırılması amaçlanır. Neoplazmanın herhangi bir tipi de, immun aracılı hemolitik anemiye tetikleyebilir. Immun mekanizma; kırmızı kan hücrelerinin erken dönemde yıkılmasından ileri gelir. Sferositoz ve rejenerasyon anemisi görülür. Serum biyokimyasında, konjüge olmama bilirubin (BUN) de artışı gözlemlenebilir. Neoplazmanın sağaltımıyla birlikte immunosüpresif ajanlar da kullanılabilir. Bu amaçla; prednizolon, azatioprin, siklofosfamid, siklosporin önerilir. Anemiye yol açan diğer bir sebep de, tümöre bağlı kan kaybı anemisi (7, 16). Deri, göğüs boşluğu ve abdominal kavitede kanamalı tümör (hemanjiosarkom) bulunabilir. Kan kaybında mikrositik hipokromik anemi ile birlikte rejeneratif ya da nonrejeneratif anemi gözlenir. Bununla birlikte, düşük serum düzeyi, artan total demir bağlama kapasitesi ve poiklositoz da not edilmiştir. Kimi hastalarda kan kaybı açıkça belli iken (kanamalı dalak tümörleri, superfisiyel tümörler) kimi hastalarda kan kaybının kaynağı açıkça belli değildir (gastrointestinal sistemdeki tümörler) (7, 32). Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ise, fibrin depolanmasına ya da endotelial hasar yüzünden sekonder hemoliz olarak ortaya çıkar. En sık rastlanan nedeni; yaygın intravasküler koagülasyon ve hemanjiosarkoma bağlı kırmızı kan hücrelerinden yoksun kalmadır. Devam eden mikroanjiyopatik hemolitik aneminin en çok rastlanılan göstergeleri de, sferositoz ve hemolizdir (7,24). Veteriner onkolojide seyrek olarak rastlansa da, kemoterapinin indüklediği anemiye de rastlanır. Bu durumda nonrejeneratif anemi görülür. PNS'un seyrek olarak rastlanan diğer bir nedeni ise, miyelofitizdir (kemik iliği invazyonu) ya da saf kırmızı hücre aplazisidir. Myelofitize çoklukla lösemi neden olur. Bunun yanında, yine seyrek olarak da olsa, hiperöstrojenizmle bağlı kemik iliği hipoplazisi görülebilir (7, 16). Hiperöstrojenizmle ilgili olarak erkek

köpeklerde sertoli hücre tümörleri (51), di i köpeklerde ise granuloza hücre tümörleri sorumludur (7).

**3.3 Eritrositozis:** Nadir görülen bir PNS'dur. Eritrositozis ile ilgili olan tümörler; primer ve sekonder renal tümörler, lenfom, akci er ve karaci er tümörleri, sekal leyomyosarkom, nasal fibrosarkomdur (48). Belirgin hemotokrit artı ı, hipoksiye verilen bir cevaptır. E er ant gibi kardiyopulmoner bir hastalık yoksa, neoplazi akla getirilmelidir. Neoplazma hastalarında eritrositozun nedeni, a ırı eritropoietin üretilmesidir (22) Bunun yanında herhangi bir yerdeki neoplastik hücreler de eritropoietin üretebilir. Transmissible veneral tümörün de bu duruma yol açtı ı belirtilmi tir Polisitemi vera (gerçek polisitemi) ise, ayrı bir hastalıktır. Splenomegali ve pansitoz ile birlikte eritrositlerin proliferasyonu sonucu olu an bir miyeloproliferatif bozukluktur (7, 64). PNS'un sa altımında eritropoietin üreten tümörün uzakla tırılmasının yanında, flebotomi de önerilir (7, 13, 64).

**3.4 Nötrofilik lökositoz:** Veteriner onkolojide dola ımdaki nötrofillerin artı ı bazen de ik tümör tipleri ile ilgili olabilir, fakat bu durumu gerçek lösemiden ayırmak kolay de ildir. Nötrofilik lökositozun köpeklerde lenfom, renal tubuler karsinom, primer akci er tümörü, rektal adenomatöz polip ve metastazik fibrosarkom ile birlikte görüldü ü bildirilmi tir. PNS lösemisinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktörün neden oldu u dü ünülür. Çok çe itli tümör tiplerinin, kemik ili ini stimüle eden faktörleri etkiledi i dü ünülür (7, 64). Kedilerde ise bu faktörü üreten tümörler; dermal adenokarsinoma ve pulmoner skuamöz hücre karsinomudur (52). Yukarıda sayılan tümör tiplerinin uzakla tırılmasından sonra kan tablosunun normale dönmesi sonucunda, nötrofilik lökositozu ba lı bir PNS'un oldu u dü ünülmü tür (7, 32, 57).

**3.5 Trombositopeni:** Genellikle kemoterapi uygulamalarından sonra sekonder olarak ortaya çıkar. Trombositopenili köpeklerin %58'inde lenfoproliferatif tümörler mevcut iken, kedilerin % 20'sinde özellikle lenfomu da içine alan çok çe itli tümörler mevcuttur. Bununla birlikte, köpeklerde a ırı östrojen üretimi sebebiyle sertoli hücre tümörlerine, nadiren de seminomlara ba lı olarak trombositopeni görülür. Trombositopeninin en sık rastlandı ı neoplazmalar; dala ın vasküler tümörleri ve lenfomu ya da lösemi gibi kemik ili ine infiltrate olan neoplazmalardır. Trombositopeninin bir ba ka nedeni de, immün aracılı trombositopenidir. Sa altımında öncelikle tümörün uzakla tırılması, gerekti inde de intravenöz sıvı sa altımı, plazma,

heparin ya da immunosüpresifler önerilir (7, 64).

**3.6 Trombositozis:** Paraneoplastik sendromla ilgili olarak dola ımdaki trombosit artı ı, genellikle miyeloproliferatif bir bozukluktan ileri gelir. Herhangi bir kardiyak bozukluk olmamasına ra men, belirgin trombositoz olması paraneoplastik sendromu akla getirir. Yangı, splenektomi ve hemorajide de trombositopeni görülebilir (64). Trombositozis beraberinde tromboembolizmayı da tetikleyebilir (28, 64).

**3.7 Koagulopatiler ve yaygın intravasküler koagülasyon:** Kedi ve köpeklerde hemostazdaki de i ikliklere çok sık rastlanır. Koagulopati ile ilgili PNS'lar, en çok trombositopeni, trombositoz, trombosit disfonksiyonu ve agregasyonu, yaygın intravasküler koagülasyon ya da mast hücre tümörlerine ba lı olarak heparinemi olu turan tümör tiplerinde görülür. Tanısı; trombositopeni ile birlikte tromboplastin zamanının uzaması, fibrin yıkımı ürünlerin artması ve hipofibrinojenemi ile konur. Özellikle üç tümör tipinde paraneoplastik etkileri yüzünden belirgin hemoraji olabilece i unutulmalıdır. Bunlar; dalak hemanjiyosarkomu, yangısel meme karsinomu ve mast hücre tümörleridir (7, 17, 64).

**3.8 Eozinofili:** En çok parazite ya da alerjik reaksiyonlara ba lı olarak ortaya çıkar. Neoplazi ile ili kili eozinofiliye ise ender olarak rastlanır. Köpeklerde fibrosarkom, meme bezi karsinomu, T hücre lenfomu, kedilerde ise lenfom, sarkom, mast ve transzisyonel hücre karsinomu gibi çok çe itli tümör tiplerinin paraneoplastik eozinofiliyle ili kisi vardır. Eozinofilinin nedeni tam olarak açıklanamasa da, granülosit makrofaj stimüle edici faktör (GM-CSF) üretiminin, çe itli interlökinlerin (IL-5, 13, 17 gibi) ve *Candida* benzeri eotaxinlerin rol oynadı ı dü ünülür. Paraneoplastik eozinofili, eozinofilik lösemiden ve hipereozinofilik sendromdan ayırt edilmelidir. Belirgin klinik semptom göstermese de sa altımı için, tümörün uzakla tırılması önerilir (4, 7, 14, 34).

#### 4. Neoplazmaların Kutanöz Göstergeleri

nsanlarda 30'dan fazla kutanöz neoplastik sendrom bulunmasına kar ın veteriner onkolojide az sayıda kutanöz paraneoplastik sendrom olgusu bildirilmi tir. Bu bozuklu un paraneoplastik sayılabilmesi için iki ko ulu sa laması gerekir. Dermatozun neoplazi geli iminden sonra olu ması ve hem dermatozun hem de neoplazinin paralel bir seyir izlemesi gerekti ini savunur (37). Visseral neoplaziyle ili kili bir çok deri lezyonu bulunur. Bunlardan en sık kar ıla ılanları; kedilerin

paraneoplastik alopesisi, kedilerin timoma ba lı eksfoliyatif dermatitisi, köpeklerin renal kistadenom ya da kistadenokarsinom ile ili kili nodüler dermatofibroz, köpeklerin testikuler tümörlere ba lı di ile me sendromu, köpeklerin glukoganoma ba lı süperfisyel nekrolitik dermatitisi ve köpeklerin lenfom ya da dalak sarkomuna ba lı paraneoplastik pemfigusudur (35, 60).

**4.1 Alopesi:** Kedilerde alopesi, travma sonucu ya da ektoparazitlere, dermatofitozise, demodekse, hipertiroidizme, Cushing sendromuna ve tümörlere ba lı olarak ortaya çıkar. Kedilerde paraneoplastik alopesinin pankreas, kolanjiosellüler ve hepatosellüler karsinomalarına ba lı olu tu u bildirilmi tir (7, 35, 56, 60). Paraneoplastik alopeside ço unlukla belirgin ve spesifik olmayan klinik belirtiler vardır. Anoreksi, a ırlık kaybı, kusma ve diyare ile birlikte alopesi; toraks, abdomen, ekstremiteler ve simetrik olarak perineumun ventralinde görülür. Genellikle ka ıntı yoktur ve süratle geli ir. Nadiren de pulvinuslar kuru ve çatlak bir görünümde dir. Tanısı lezyonun yeri, klinik durum ve ilgili dokunun histopatolojik incelemesine göre yapılır. Paraneoplastik alopeside kortikosteroid uygulaması lezyonları ortadan kaldırmaz. Tümör uzakla tıldıktan sonra lezyonların geriledi i bildirilmi tir (35, 56, 60).

**4.2 Kutanöz Kızarıklık:** Kutanöz kızarıklık görülen olgularda vazodilatasyona ba lı olarak deride kırmızı gölgeler olu ur. Kutanöz kızarıklık, feokromositom, yani böbreküstü bezindeki kromafin hücrelerinden ileri gelen tümör ile birlikte bulunabilir. Primer akci er tümörü ve beraberinde intratorasik mast hücre tümörü bulunan bir köpekte kutanöz kızarıklık görülmü tür. Daha az oranda da mast hücre tümörü degranülasyonu bulunan köpeklerde kutanöz kızarıklı a rastlanabilir. Neoplazi dı ında ilaç reaksiyonları, demodikozis ve sistemik lupus eritematosus'da kutanöz kızarıklık görülür (7).

**4.3 Kedilerin timoma ba lı eksfoliyatif dermatitisi:** Kedilerde timomayla ilgili olarak, deride yaygın pullanma ve eritemle kendini gösterir (20, 60). Genellikle lezyonlar gövde, ba ve pinnada görülür. Burun deliklerinde, tırnak yata ında ve kulak kanalında kahverengi mum benzeri birikintiler vardır. Mekanizması tam olarak anla ılamasa da, bu sendromda tümörü tetikleyen bir immun kaynaklı mekanizmanın rol oynadı ı dü ünülmektedir (23, 60).

**4.4 Nodular dermatofibrosis:** Nodüler dermatofibroz (ND), renal kistadenokarsinom ya da kistadenom ile birlikte bulunan yava seyirli, multipl kutanöz nodüllerle karakterize bir PNS'dur (7, 60). ND, otozomal dominant karakterli kalıtsal bir has-

talıktır ve en çok orta ya lı Alman Çoban köpeklerinde görülür. Nodüller oldukça yo undur ve kollajen dokudan ayrılması , düzgün sınırlı yapıdadır. Lezyonlar özellikle ekstremitelerin, deri üzerinde ya da deri altı ba dokusunda bulunur. Lezyonların üzeri epidermis tabakasıyla örtüldür ve kimi zaman yangılanabilir ve ülserle ebilir. A rı belirtisi göstermeyen bu kutanöz nodüllerin görüldü ü ya ortalaması 6 dolaylarındadır. Klinik belirtiler böbreklerdeki patolojinin seviyesi ile do ru orantılı olmakla birlikte hastalarda hematüri, abdominal gerginlik, böbrek kistleri yüzünden a rı, depresyon, ate ve i tah kaybı gözlenebilir. ND, her zaman neoplazi ya da metastazlarıyla ili kili klinik belirtilerin erken dönem belirtisidirler. Her ne kadar ND için ya ortalamasının 6 oldu u söylene de böbreklere ili kin de i ikliklerin ya ortalaması 8'dir. Renal belirtiler genellikle bilateral dir ve yava bir seyir izler. Histopatolojisinde, kistadenokarsinom daha az oranda da kistadenoma rastlanır. Bununla birlikte, kısırla tılmamı di i köpekler, uterine leyomyom geli imi açısından risk altındadırlar. Yayınlanmı kimi olgularda da ince barsakta tesadüfi olarak hiperplastik poliplere ve kollajenlerin hipertrofisine rastlanmı tır. Nodüler dermatofibroz ve böbrek kistlerinin olu mu arasındaki ili ki henüz açıklanamamakla birlikte, kollajen stimule edici faktörlerin ya da sitokinlerin etkin oldu u sanılmaktadır. Bu sendrom için sebep olan neoplazi için etkin bir sa altım biçimi u an için yoktur (7, 60).

**4.5 Testis tümörlerine ba lı feminizasyon sendromu:** Köpeklerdeki testis tümörlerinin en sık karşıla ılan histolojik tipleri; sertoli hücre tümörleri, seminomlar ve intersitisyel hücre tümörleridir. Kriptor idizm; sertoli hücre tümörleri ve seminomların geli imi açısından risk olu turmaktadır. Testiküler neoplazi bulunan köpeklerde; deri üzerinde de i iklikler, feminizasyon ya da heri ikisi birden gözlenebilir. Feminizasyon sendromu, jinekomasti, homoseksüel davranı lar, penil atrofi, prostat bezine ba lı skuamöz metaplazi ve miyelosupresyon ile karakterizedir. Bununla birlikte deri renginin de i mesi, inguinal, perineal ve genital bölgede maküler melanoz ve lineer prepusyal dermatoz da görülebilir. Son olarak bahsedilen klinik belirti, testis tümörlerine spesifik kabul edilir (60).

**4.6 Süperfisyel nekrolitik dermatit:** Önceleri hepatokutanöz sendrom, diyabetik dermatit ya da gezici nekrolitik eritem olarak da bilinen bu sendrom, pankreasın glukagon sentezi yapan hücrelerinin olu turdu u glukogonamlara ba lı olarak ortaya çıkar. Lezyonlar dairesel, erozif ve kabarcıklı olarak görülürler (7, 59, 60). Belirgin dermatolojik

bulgular; alopesi, sızıntı ile dirsek, diz gibi basınç noktalarında ve ayaklarda yapı kan kabuklanma ile birlikte görülen ülserasyon ve erozyonlardır. Ayak tabanlarında hiperkeratoz görülür. Lezyonlar a rılı ve sıcaktır (60). Veteriner onkolojide, insanlardan farklı olarak daha çok hepatopati ile ili kilendirilmi tir. Paraneoplastik süperfiyel nekrolitik dermatitis görülen 7 köpek (1, 9, 21, 39, 58, 59) ve iki kedi (3, 46) bildirilmi tir. ki köpekte glukagonom karaci er üzerinde saptanmı tir (1, 39). Kedilerin birinde pankreatik karsinom tespit edilirken, di erinde ise karaci er, mide ve çe itli lenf yumru larında saptanan lenfom ile ili kilendirilmi tir (3, 46). Hipoaminoasidemi; spesifik bir durum olmasa da, genellikle süperfiyel nekrolitik dermatitisli köpeklerde rastlanılan bir durumdur (60).

**4.7 Paraneoplastik pemfigus:** Klasik pemfigusun aksine, eritem ve inflamasyonlara mutlaka makula, papül, ve plak olu umu da e lik eder. nsanlarda paraneoplastik pemphigus olguları, genellikle timom, non-Hodgkin lenfomu ve kronik lenfositik lösemi ile birlikte görülür (60). 7 ya nda di i Bouveir'de paraneoplastik pemfigus mediastinal lenfom ile ili kili olarak bildirilmi tir (33). Ayrıca bir köpekte dalak lenfom ile birlikte seyreden paraneoplastik pemfigus saptanmı tir. Ek olarak; 8 ya nda bir ata lenfom ve malign hiperkalsemi ile ili kili paraneoplastik pruritis ve alopesi bildirilmi tir (7). Altta yatan neoplazinin ba arılı bir ekilde sa altım yapılırsa da, deri lezyonlarının prognozu kötüdür (60).

## 5. Neoplazilerin Renal Göstergeleri

Neoplazili kedi ve köpeklerin birço unda renal komplikasyonlar geli ebilir. Nedeni iyatrojenik olabildi i gibi kemoterapötik ve antibiyotiklere dayalı toksisiteler, kontrast aracı nefropatiler, sıvı ve elektrolit bozuklukları olarak sıralanabilir. Bununla birlikte, lenfomun böbrekler üzerinde son derece yıkımlayıcı etkileri vardır. Bunlara ilave olarak intestinal leyomyosarkom bulunun bir köpekte, nefrojenik diabetes insipidus, polisitemi vera ve lenfositik lösemi bulunan di er köpeklerde immün kompleks glomerulonefritis bulgularına rastlanmı tır (7, 12).

## 6. Neoplazilerin Nörolojik Göstergeleri

Veteriner onkoloji alanında yapılan çalı malar, malign tümörlerin klinik ve subklinik birçok paraneoplastik nörolojik sendroma yol açtı nı gösterir (11). Nöromusküler kav ak, beyin ve periferel sinirleri içine alan paraneoplastik nörolojik sendromlar, özellikle ya lı kedi ve köpeklerde, gizli birçok malignitenin tanısında büyük önem ta ır (7, 11).

**6.1 Myasthenia gravis:** Myasthenia Gravis (MG), nikotinic asetilkolin reseptör antikorlarının, nöromusküler birle me yerlerinde, anormal iletme neden oldu u immün aracılı, konjenital ya da edinsel bir hastalıktır. Çe itli klinik belirtiler göstermekle birlikte, üç de i ik sendromla kar ıla ılır. Bunlardan birincisi; Fokal MG, farinks, özofagus, larinks ve fasial kaslar gibi sınırlı kas gruplarında olu an zayıflıktır. kincisi, generalize MG; hareketi etkileyen iskelet kaslarındaki zayıflık ve megaözofagustur. Üçüncüsü ise, akut olarak ortaya çıkan iskelet kaslarında zayıflık, megaözofagus ve kollapstır (40). Edinsel MG'in en sık rastlanan nedeni timom olarak sayılısa da, lenfom, osteosarkom ya da kolanjiosellüler karsinom da nedenler arasındadır (30, 31, 40). MG'e neden olan neoplazi ortadan kaldırıldı nda, klinik olarak belirgin bir iyile me oldu u gözlenmi tir (7).

**6.2 Periferel nöropati:** Kedi ve köpeklerde neoplazilere ba lı olarak ortaya çıkan periferel nöropati, oldukça sık kar ıla ılan bir sendromdur. Köpeklerdeki birtakım maligniteler ara tırıldı nda ortaya çıkan bozuklukların demiyelenezasyon, miyelin globulasyonu ve aksonal dejenerasyondan kaynaklandı ı tespit edilmi tir (7). Perifer sinirlerdeki nöropatiye primer akci er tümörü, insulinom, mast hücre tümörü, pankreas hücre karsinomu, tiroid adenokarsinomu, melanom, meme tümörü, leyomyosarkoma, diferansiye olmamı sarkom, hemanjiosarkom ve multipl miyelomun yol açtı ı bildirilmi tir (6, 36, 63, 64). Perifer sinirlerdeki nöropatinin sa altımı için, söz konusu tümörlerin vücuttan uzakla tırılması gerekmektedir (7).

**6.3 Diensefalik sendrom:** Veteriner onkolojide ilk kez, astrosistoma ba lı kronik kilo kaybı ve prosensefalik nörolojik belirtilerle 3 ya lı, di i, Doberman ırkı köpekte diensefalik sendroma rastlanmı tır (41). Diensefalik sendromda, a ırı zayıflı ın nedeni bilinmemektedir. Bu duruma hipotalamusun büyüme hormonu salgılayan faktörleri etkiledi i ve paradoksal olarak hipo ya da hiperglisemiyle ili kili oldu u dü ünülmektedir. ntrakranyal anaplastik ependimomada diensefalik sendroma benzer klinik belirtiler gösterdi i bildirilmi tir (10).

## 7. Neoplazilerin Di er Göstergeleri

**7.1 Hipertrofik osteopati:** Hipertrofik osteopati (HO), malign ve malign olmayan hastalıklarla ilgili olarak ortaya çıkan bir sendromdur. Uzun kemiklerin gövdelerinde periost proliferasyonu ile karakterizedir. HO, en sık olarak primer akci er tümörlerine ba lı olarak ortaya çıkar, ayrıca köpeklerde akci er metastazlı tümörlerde, idrar kesesi rabdomiyosarkomu, anal bez adenokarsinomu,

özofagus tümörleri, renal tranzisyonel hücre karsinomları ve nefroblastomlar ile birlikte görülebilir (7, 25, 47). Hastalığın klinik belirtisi; tipik olarak yürümede isteksizlik ve gezici topallıktır. Radyografik görüntüde, distalden başlayıp proksimale doğru devam eden periostun reaksiyonu görülebilir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, vasküler endotel büyüme hormonu üzerindeki artışı ve granulosit makrofaj koloni stimule edici faktörün payı olduğu düşünülmektedir (7, 47). Köpeklerde primer tümörün uzakla tırılmasından sonra HO'nin rezolüsyonla sonuçlandırılması bildirilmiştir. Tümörün uzakla tırılmadığı durumlarda da, yardımcı sağaltım yöntemlerinden kortikosteroid uygulaması, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, interkostal sinir rezeksiyonu, unilateral vagotomi, bilateral servikal vagotomi uygulanabilir (7).

**7.2 Ate :** Ate in temel sebepleri enfeksiyon, inflamasyon, otoimmün hastalık ya da ilaç/kan ürünü reaksiyonu olmasına rağmen, neoplaziler de, paraneoplastik ate in nedeni olabilir ve her zaman ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Çok çeşitli tümör tiplerinin sitokinlerin (Interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör alfa ve interferonlar) ve prostaglandinlerin üretimine neden olabileceği düşünülür (7).

Sonuç olarak, PNS'lar, tümörün büyümesi ya da invazyonu sonucu oluşan direkt etkilerinden çok, dolaylı etkilerini yansıtan klinik bozukluklar oluştururlar. Birçok durumda PNS'lar, altında yatan neoplastik gelişime paralel ve genellikle malignitenin ilk belirtisidir. Bu sendromların fark edilmesi, neoplazmanın erken tanı ve sağaltımıyla birlikte, sağaltım sonrası tümör nüksünün belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Bazı durumlarda ise; PNS'lar primer tümörden daha yüksek morbiditeye neden olabilir, hatta etkileri öyle şiddetlenebilir ki, bu sendromların sağaltımı tümörün sağaltımından önceliği alabilir. Neoplazinin sağaltımı direkt olarak bu sendromlardaki spesifik patofizyolojik sürecin yakalanmasına ve en uygun seçeneğin bulunmasına bağlıdır. Veteriner onkolojideki araştırmalar bu gibi paraneoplastik sendromlardan sorumlu sebep ve mekanizmaların anlaşılması üzerine yoğunlaşmalıdır.

## Kaynaklar

1. Allenspach K, Arnold P, Glaus T, [Hauser B](#), [Wolff C](#), [Eberle C](#), [Komminoth P](#), 2000. Glucagon-producing neuroendocrine tumour associated with hypoaminoacidemia and skin lesions. *J Small Anim Pract*, 41(9): 402-406.
2. Anderson TE, Legendre AM, McEntee MM, 2000. Probable hypercalcemia of malignancy in a cat with bronchogenic adenocarcinoma. *J Am Anim Hosp Assoc*, 36(1): 52-55.
3. Ashley PF, Bowman LA, 1999. Symmetric cutaneous necrosis of the hind feet and multicentric follicular lymphoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc*, 214(2): 211-214.
4. [Barrs VR](#), [Beatty JA](#), McCandlish IA, Kipar A, 2002. Hypereosinophilic paraneoplastic syndrome in a cat with intestinal T cell lymphosarcoma. *J Small Anim Pract*, 43(9): 401-405.
5. Battaglia L, Petterino C, Zappulli V, Castagnaro M, 2005. Hypoglycaemia as a paraneoplastic syndrome associated with renal adenocarcinoma in a dog. *Vet Res Commun*, 29(8): 671-675.
6. Bergman PJ, Bruyette DS, Coyne BE, Shelton GD, Ogilvie GK, Richter KP, 1994. Canine clinical peripheral neuropathy associated with pancreatic islet cell carcinoma. *Prog Vet Neurol*, 5: 57-62.
7. Bergman JP, 2007. Paraneoplastic syndromes. Withrow SJ, Vail DM. eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology Fourth Edition*. Missouri: Saunders, pp. 77-95.
8. Berry CR, Guilford WG, Koblik PD, Hornof WH, Fisher P, 1997. Scintigraphic evaluation of four dogs with protein-losing enteropathy using 111 indium-labeled transferrin. *Vet Radiol Ultrasound*, 38: 221-225.
9. Bond R, McNeil PE, Evans H, Srebernik N, 1995. Metabolic epidermal necrosis in two dogs with different underlying diseases. *Vet Rec*, 136(18): 466-471.
10. Borrelli A, Mattiazzi L, Cappucchio MT, Biolatti C, Cagnasso A, Gianella P, D'Angelo A, 2009. Cachexia secondary to intracranial anaplastic (malignant) ependymoma in a Boxer dog. *J Small Anim Pract*, 50(10): 554-557.
11. Braund KG, McGuire JA, Amling KA, Henderson RA, 1987. Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. *Vet Pathol*, 24(1): 16-21.



12. Cohen M, Pot GS, 2003. Nephrogenic diabetes insipidus in a dog with intestinal leiomyosarcoma. *J Am Vet Med Assoc*, 215 (12): 1818-1820.
13. Couto CG, Boudrieau RJ, Zanjani ED, 1989. Tumor-associated erythrocytosis in a dog with a nasal fibrosarcoma. *J Vet Intern Med*, 3(3): 183-185.
14. Duckett WM, Matthews HK, 1997. Hypereosinophilia in a horse with intestinal lymphosarcoma. *Can Vet J*, 38(11): 719-720.
15. English RV, Breitschwerdt EB, Grindem CB, Thrall DE, Gainsburg LA, 1988. Zollinger-Ellison syndrome and myelofibrosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 192(10): 1430-1434.
16. Finora K, 2003. Common paraneoplastic syndromes. *Clin Tech Small Anim Pract*, 18(2): 123-126.
17. Fox LE, Rosenthal RC, Twedt DC, Dubielzig RR, MacEwen EG, Grauer GF, 1990. Plasma histamine and gastrin concentrations in 17 dogs with mast cell tumors. *J Vet Intern Med*, 4(5): 242-246.
18. Gajanayake I, Priestnall SL, Benigni L, English K, Summers BA, Garden OA, 2010. Paraneoplastic hypercalcemia in a dog with benign renal angiomyxoma. *J Vet Diagn Invest*, 22(5): 775-780.
19. Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, Van den Ingh TSGAM, Mol JA, Van Den Berg G, Meij BP, 2005. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol*, 28 (3): 338-348.
20. Godfrey DR, 1999. Dermatitis and associated systemic signs in a cat with thymoma and recently treated with imidacloprid preparation. *J Small Anim Pract*, 40(7):333-337.
21. Gross TL, O'Brien TD, Davies AP, Long RE, 1990. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 197(12): 1619-1622.
22. Gross AJ, Wolff M, Fandrey J, Miersch WD, Dieckmann KP, Jelkmann W, 1994. Prevalance of paraneoplastic erythropoietin production by renal cell carcinomas. *Clin Investig*, 72(5): 337-340.
23. Hall J, 2007. Diagnostic Dermatology. *Can Vet J*, 48 (2): 203-204.
24. Hammer AS, Couto CG, Swardson C, Getzy D, 1991. Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med*, 5: 11-14.
25. Hammond TN, Turek MM, Regan J, 2009. What is your diagnosis? Metastatic anal sac adenocarcinoma with paraneoplastic hypertrophic osteopathy. *J Am Vet Med Assoc*, 235(3): 267-268.
26. Happé RP, Van der Gaag I, Lamers CB, Van Toorenburg J, Rehfeld JF, Larsson LI, 1980. Zollinger-Ellison syndrome in three dogs. *Vet Pathol*, 17(2): 177-186.
27. Hayden DW, Henson MS, 1997. Gastrin-secreting pancreatic endocrine tumor in a dog (putative Zollinger-Ellison syndrome). *J Vet Diagn Invest*, 9(1): 100-103.
28. Hogan DF, Dhaliwal RS, Sisson DD, Kitchell BE. 1999 Paraneoplastic thrombocytosis-induced systemic thromboembolism in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35(6): 483-486.
29. Ishiguro T, Kadosawa T, Takagi S, Kim G, Ohsaki T, Bosnakovski D, Okumura M, Fujinaga T, 2003. Relationship of disease progression and plasma histamine concentrations in 11 dogs with mast cell tumors. *J Vet Intern Med*, 17(2): 194-198.
30. Krotje LJ, Fix AS, Potthoff AD, 1990. Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 197(4): 488-490.
31. Lainesse MF, Taylor SM, Myers SL, Haines D, Fowler JD, 1996. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 32(2): 111-117.
32. Lappin MR, Latimer KS, 1988. Hematuria and extreme neutrophilic leukocytosis in a dog with renal tubular carcinoma. *J Am Vet Med Assoc*, 192(9): 1289-1292.
33. Lemmens P, De Bruin A, De Meulemeester J, Wyder M, Suter MM, 1998. Paraneoplastic pemfigus in a dog. *Vet Dermatol*, 9: 127-134.
34. Marchetti V, Benetti C, Citi S, Taccini V, 2005. Paraneoplastic hypereosinophilia in a dog with intestinal T cell lymphoarcoma. *Vet Clin Pathol*, 34(3): 259-264.

35. [Marconato L](#), Albanase F, Viacava P, Marchetti V, Abramo F, 2007. Paraneoplastic alopecia associated with hepocellular carcinoma in a cat. *Vet Dermatol*, 18(4): 267-271.
36. Mariani CL, Shelton SB, Alsup JC, 1999. Paraneoplastic polyneuropathy and subsequent recovery following tumor removal in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 35(4): 302-305.
37. McLean DI, 1986. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Arch Dermatol*, 122(7): 765-777.
38. [Michel KE](#), [Sorenmo K](#), [Shofer FS](#), 2004. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *J Vet Intern Med*, 18(5): 692-695.
39. Miller WH. Jr, Anderson WI, McCann JP, 1991. Necrolytic migratory erythema in a dog with a glucagon-secreting endocrine tumor. *Vet Dermatol*, 2: 179-182.
40. Moffet AC, 2007. Metastatic thymoma and acquired generalized myasthenia gravis in a beagle. *Can Vet J*, 48(1): 91-93.
41. Nelson RW, Morrison WB, Lurus AG, Miller JB, 1981. Diencephalic syndrome secondary to intracranial astrocytoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 179(10): 1004-1010.
42. Ogilvie GK, Weigel R, Haschek WM, [Withrow SJ](#), [Richardson RC](#), [Harvey HJ](#), [Henderson RA](#), [Fowler JD](#), [Norris AM](#), [Tomlinson J](#), 1989. Prognostic factors for tumor remission and survival in dogs after surgery for primary lung tumor: 76 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc*, 195(1): 109-112.
43. Ogilvie GK, Walters L, Salman MD, Fettman MJ, Johnston SD, Hegstad RL, 1997. Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with nonhematopoietic malignancies. *Am J Vet Res*, 58(3): 277-281.
44. Ogilvie GK, 2000. Paraneoplastic syndromes, Ettinger SJ, Feldman EC. Eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine Fifth Edition, Vol 1. Philadelphia: Saunders, pp. 498-506.
45. Padgett SL, Tillson DM, Henry CJ, Buss MS, 1997. Gingival vascular hamartoma with associated paraneoplastic hyperglycemia in a kitten. *J Am Vet Med Assoc*, 210(7): 914-915.
46. Patel A, Whitbread TJ, McNeil PE, 1996. A case of metabolic epidermal necrosis in a cat. *Vet Dermatol*, 7: 221-226.
47. Peeters D, Clercx C, Thiry A, Hamaide A, Snaps F, Henroteaux M, Ogilvie GK, Day MJ, 2001. Resolution of paraneoplastic leukocytosis and hypertrophic osteopathy after resection of a renal transitional cell carcinoma producing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a young Bull Terrier. *J Vet Intern Med*, 15(4): 407-411.
48. Peterson ME, Zanjani ED, 1981. Inappropriate erythropoietin production from a renal carcinoma in a dog with polycythemia. *J Am Vet Med Assoc*, 179 (10): 995-996.
49. Presler BM, Rotstein DS, Law JM, [Rosol TJ](#), [LeRoy B](#), [Keene BW](#), [Jackson MW](#), 2002. Hypercalcemia and high parathyroid hormone-related protein concentration associated with malignant melanoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 221(2): 263-265, 240.
50. Rosol TJ, Capen CC, 1992. Mechanism of cancer-induced hypercalcemia. *Lab Invest*, 67(6): 680-702.
51. Sanpera N, Masot N, Janer M, [Romeo C](#), [de Pedro R](#), 2002. Oestrogen-induced bone marrow aplasia in a dog with a Sertoli cell tumour. *J Small Anim Pract*, 43(8): 365-369.
52. Sharkey LC, Rosol TJ, Gröne A, Ward H, Steinmeyer C, 1996. Production of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by carcinomas in a dog and a cat with paraneoplastic leukocytosis. *J Vet Intern Med*, 10(6): 405-408.
53. Shaw DH, 1988. Gastrinoma (Zollinger-Ellison Syndrome) in the dog and cat. *Can Vet J*, 29(5): 448-452.
54. Snead EC, 2005. A case of bilateral renal lymphosarcoma with secondary polycythaemia and paraneoplastic syndromes of hypoglycaemia and uveitis in an English Springer Spaniel. *Vet Comp Oncol*, 3(3): 139-144.
55. Tappin S, Brown P, Ferasin L, 2008. An intestinal neuroendocrine tumour associated with paroxysmal ventricular tachycardia and melaena in a 10-year-old Boxer. *J Small Anim Pract*, 49(1): 33-37.

56. [Tasker S](#), [Griffon DJ](#), Nuttall TJ, Hill PB. 1999. Resolution of paraneoplastic alopecia following surgical removal of a pancreatic carcinoma in a cat. *J Small Anim Pract*, 40 (1): 16-19.
57. Thompson JP, Christopher MM, Ellison GW, Homer BL, Buchanan BA, 1992. Paraneoplastic leukocytosis associated with rectal adenomatous polyp in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 201(5): 737-738.
58. Torres S, Johnson K, McKeever P, Hardy R, 1997. Superficial necrolytic dermatitis and a pancreatic endocrine tumor in a dog. *J Small Anim Pract*, 38(6): 246-250.
59. Torres SMF, Caywood DD, O'Brien TD, [O'Leary TP](#), [McKeever PJ](#), 1997. Resolution of superficial necrolytic dermatitis following excision of a glucagon-secreting pancreatic neoplasm in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 33(4): 313-319.
60. Turek MM, 2003. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet Dermatol*, 14(6): 279-296.
61. Ülgen S, 2008. Gastritis Semptomu Gözlenen Köpeklerin Gastroskopik De erlendirilmesi: Gastrik Helicobacterin Tanısı ve Önemi. stanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Ç Hastalıkları Programı. stanbul
62. Van der Gaag I, van den Ingh TS, Lamers CB, Lindeman J, 1988. Zollinger-Ellison syndrome in a cat. *Vet Q*, 10(3): 151-155.
63. Viliers E, Dobson J, 1998. Multiple myeloma with associated polyneuropathy in a German shepherd dog. *J Small Anim Pract*, 39(5): 249-251.
64. Wyatt K, 2005. Paraneoplastic syndromes. Adelaide general practitioners presentation notes.

**Yazı ma Adresi :**

Dr. Didar AYDIN  
stanbul Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı  
Avcılar kampüsü/ stanbul TÜRK YE  
Tel : 0212 4737070/17293  
GSM : 532 3921994  
E-Mail : didaraydin@hotmail.com