



Paraneoplastik Miyastenia Gravis'te Titin Pozitifliğinin Rolü

Recai Orak^{ID1}, Muttalip Özbek^{ID1}, Mehmet Ufuk Aluçlu^{ID1}

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 13.04.2026; Revizyon: 18.06.2026; Kabul Tarihi: 23.06.2026

Öz

Miyastenia gravis (MG), klinik gidişatı büyük ölçüde otoantikor profiliyle şekillenen otoimmün bir hastalıktır. Özellikle ileri yaş başlangıçlı olgularda ve timoma varlığında saptanan anti-titin antikorlarının, hastalık şiddeti ve kötü prognozla doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu olgu serisinde, geleneksel tanı testlerinin yetersiz kalabildiği atipik paraneoplastik MG vakalarında anti-titin antikorlarının tanısal değeri ve klinik yönetimdeki kritik rolüne dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Miyasteni Gravis, Paraneoplastik Sendromlar, Otoantikorlar, Timoma

The Role of Titin Positivity in Paraneoplastic Myasthenia Gravis

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder with a clinical course heavily influenced by the underlying autoantibody profile. The presence of anti-titin antibodies, particularly in late-onset cases and patients with thymoma, is directly associated with disease severity and a poorer prognosis. This case series aims to highlight the diagnostic value and critical role of anti-titin antibodies in the clinical management of atypical paraneoplastic MG cases, especially when conventional diagnostic tests are inconclusive.

Keywords: Myasthenia Gravis, Paraneoplastic Syndromes, Autoantibodies, Thymoma.

DOI: 10.5798/dicletip.2037439

Yazışma Adresi / Correspondence: Recai Orak, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye e-mail: orakrecai@gmail.com

GİRİŞ

Miyastenia gravis (MG), klinik seyri ve fenotipik özellikleri büyük ölçüde altta yatan otoantikor profiline göre şekillenen otoimmün bir hastalıktır¹. Literatürde, hastalık şiddetinin anti-titin antikorlarının serum konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği uzun yıllardır bilinmektedir^{2,3}. Özellikle ileri yaş başlangıçlı olgularda ve timoma varlığında bu antikorların prognostik değeri oldukça yüksektir^{4,6,7}. Ayrıca, anti-asetilkolin reseptör (anti-AChR) ve anti-titin antikorlarının eş zamanlı pozitifliği, klinik tablonun ağırlaşmasına ve hastaneye yatış oranlarının artmasına zemin hazırlamaktadır^{8,9}. Atipik klinik özellikler sergileyen vakalarda bu antikorların saptanması, hastalığın paraneoplastik doğasının aydınlatılması, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve tanısal yaklaşımın genişletilmesi açısından kritik öneme sahiptir^{11,12}. Bu olgu sunumlarında, özellikle geleneksel serolojik ve nörofizyolojik testlerin yetersiz kalabildiği paraneoplastik MG olgularında, anti-titin antikorlarının tanı ve klinik yönetimdeki kritik rolünün sunulması amaçlanmıştır.

OLGULAR

Olgu 1

Yetmiş iki yaşındaki kadın hasta, uzun süredir devam eden baş-boyun ağrısına ek olarak son 10 gündür pitoz, halsizlik ve son iki günde belirginleşen yutma ile başını dik tutma güçlüğü şikayetleriyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde bilateral pitoz, fasiyal parezi, nazone konuşma ve boyun fleksiyonunda 3/5 kas gücü saptandı. Yorulma ve buz testleri pozitif olarak değerlendirildi. Ardışık sinir uyarım (RNS) testinde 5 Hz'de anlamlı dekrement izlendi. Toraks bilgisayarlı

tomografisinde (BT) anterior-inferior mediastende kaba kalsifikasyonlar içeren 17x11 mm boyutlarında solid lezyon (timoma) tespit edildi. Anti-AChR ve anti-titin antikorları pozitif saptanan hastaya intravenöz immünoglobulin (IVIG), piridostigmin ve prednizolon tedavisi başlandı. Klinik bulguları düzelen hasta şifa ile taburcu edildi. Timoma saptanması üzerine timektomi endikasyonu açısından değerlendirilen hastaya cerrahi önerildi ve hasta timektomi operasyonu geçirdi. Timektomi sonrasında hastalığın seyri olumlu yönde değişmiş; takiplerinde herhangi bir miyastenik atak gözlenmeyen hastanın klinik seyrinde düzelme izlenmiştir ve medikal tedavide değişikliğe gidilmiş ve güncel olarak kullandığı tüm ilaçları tamamen kesilmiştir.

Olgu 2

Elli iki yaşındaki erkek hasta, yaklaşık bir aydır süregelen nazone konuşma ve boynunu dik tutamama şikayetleriyle başvurdu. Muayenesinde eforla artış gösteren hafif pitoz ve bulber tutulum bulguları mevcuttu. RNS incelemesinde 5 Hz'de anlamlı dekrement kaydedildi. Toraks BT'de ön mediastende kalsifikasyon barındıran 37x25 mm boyutlarında lezyon (timoma) saptandı. Serolojik incelemelerde anti-AChR ve anti-titin antikorları pozitif geldi. IVIG, piridostigmin ve prednizolon tedavisi ile semptomlarında belirgin gerileme sağlanan hasta taburcu edildi. Timoma varlığı nedeniyle timektomi önerilen hasta opere edildi. Patoloji sonucu Tip B2 timoma olarak raporlanan ve sağ akciğer plevrasında efüzyon saptanması üzerine ek olarak radyoterapi alan hastada, timektomi sonrasında hastalığın seyri beklenen stabilizasyonu göstermemiş ve operasyon sonrası dönemde hastanın birden fazla miyastenik atağı olmuştur. Hastalık seyrindeki

bu dalgalı durum nedeniyle medikal tedavisinde tamamen kesilmeye gidilememiş; atak dönemlerinde intravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisi uygulanmakta olup, güncel idame tedavisi piridostigmin ve prednizolon şeklinde devam etmektedir.

Olgu 3

Elli üç yaşındaki kadın hasta. Bilinen meme kanseri tanısı olan olgu, gün içinde giderek artan solunum sıkıntısı ve nazone konuşma şikayetiyle başvurdu. Yatışı sonrasında hızla solunum yetmezliği gelişen hasta entübe edildi. Çekilen toraks BT'de ön mediastende kalsifikasyon içeren 34x24 mm lezyon (timoma) izlenirken, RNS bulguları normal sınırlardaydı. Hastanın anti-AChR antikoru sınırda pozitif, anti-titin antikoru ise pozitif saptandı. IVIG tedavisi uygulanan hasta başarıyla ekstübe edilerek idame tedaviyle taburcu edildi. Timektomi operasyonu uygulanan hastanın postoperatif dönemde klinik seyri stabil hale geldi ve yeniden entübasyon gerektirecek herhangi bir kriz

tablosu izlenmedi ve bu klinik stabilizasyon üzerine medikal tedavisinde değişikliğe gidilerek prednizolon kesildi. Hastanın güncel idame tedavisi azatiyoprin ve piridostigmin olarak yeniden düzenlendi.

Olgu 4

Altmış sekiz yaşındaki erkek hasta. Mide kanseri tanısıyla takipli olgu, nefes darlığı nedeniyle başvurduğu acil serviste entübe edilmiş; sonrasında ekstübe edilememesi üzerine değerlendirilmiştir. Muayenesinde boyun ekstansörlerinde parezi dikkati çekti. RNS incelemesi normal bulundu ve toraks BT'de timoma lehine bulgu saptanmadı. Gönderilen paraneoplastik panelde sadece anti-titin antikoru pozitif olarak sonuçlandı. Miyastenik kriz tablosunda kabul edilen hastaya IVIG tedavisi verildi ve ardından sorunsuz bir şekilde ekstübe edildi.

Olguların paraneoplastik ve immünolojik kısa özeti tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların Demografik, Paraneoplastik ve İmmünolojik Özeti

Vaka	Demografik Veri	Paraneoplastik Zemin	Antikor Profili	Klinik Tablo	Tanısal Test	Tedavi
1	72, Kadın	Timoma	AChR (+), Titin (+)	İleri bulber tutulum	5 Hz Dekrement, Titin	IVIG ile tam yanıt
2	52, Erkek	Timoma	AChR (+), Titin (+)	Bulber tutulum	5 Hz Dekrement, Titin	IVIG ile tam yanıt
3	53, Kadın	Meme Kanseri Timoma	AChR (Sınırda), Titin (+)	Solunum Yetmezliği (Entübe)	Titin Pozitifliği (RNS: Normal)	IVIG ile ekstübasyon
4	68, Erkek	Mide Kanseri	Titin (+)	Solunum Yetmezliği (Entübe)	Titin Pozitifliği (RNS: Normal)	IVIG ile ekstübasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan bu seri, paraneoplastik MG klinik spektrumunda anti-titin antikorlarının hem öngörücü hem de diagnostik değerini çarpıcı bir şekilde yansıtmaktadır. Literatür verileri, titin antikor pozitifliğinin MG klinik şiddeti ve timoma birlikteliği ile yakın ilişkide olduğunu teyit etmektedir^{2,7}. Kalsifiye mediastinal lezyonları nedeniyle timoma şüphesi taşıyan ilk iki olgumuz, bu geleneksel bilgiyi destekler niteliktedir. Benzer şekilde, AChR ve titin

antikorlarının eş zamanlı pozitifliğinin klinik tabloyu ağırlaştırdığı, hastaneye yatış ve yoğun bakım gereksinimini artırdığı daha önce bildirilmiştir^{8,9}. İlk iki hastamızda izlenen belirgin bulber tutulum ve agresif immünomodülatör tedavi (IVIG) ihtiyacı bu literatür verileriyle uyumludur. Ayrıca tüm hastalarımızın 50 yaş üzerinde olması, titin pozitifliğinin geç başlangıçlı formlarda daha sık izlendiği gerçeğiyle örtüşmektedir⁴.

Bu seride asıl vurgulanması gereken nokta, timoma dışı solid tümörlerde izlenen atipik ve seronegatif tablolardır. Son yıllarda anti-titin antikorlarının, klasik anlamda "seronegatif" kabul edilen MG olgularında kritik bir tanısal rol üstlenebileceği gösterilmiştir⁵. Meme kanseri zemininde gelişen olgu 3 ve mide kanseri tanılı olgu 4, bu durumu klinik pratikte açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle Vaka 4'te mediyastinal kitle bulunmamasına ve nörofizyolojik testlerin (RNS) tamamen normal olmasına rağmen hastanın entübasyon gerektiren kriz tablosuna girmesi dikkat çekicidir. Bu hastada tanı, yalnızca paraneoplastik panelde saptanan titin pozitifliği ile konulabilmiş ve zamanında uygulanan IVIG tedavisiyle ekstübasyon sağlanmıştır. MG'nin izole bir nöromusküler kavşak hastalığından ziyade, sistemik immün disregülasyonla giden geniş spektrumlu bir paraneoplastik sendrom olabileceği görüşü¹¹, bilhassa son iki olgumuzun klinik seyriyle desteklenmektedir. Elde ettiğimiz bulgular; anti-titin antikorlarının (özellikle I110 domain hedefleri) sadece timomaya özgü bir belirteç olmaktan çıkıp, geleneksel nörofizyolojik ve serolojik testlerin yetersiz kaldığı onkolojik kriz vakalarında tanısal bir kurtarıcı olarak değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir¹⁰.

SINIRLILIKLAR

Olgu serimizin en önemli kısıtlılığı, olgu sayısının azlığı ve gözlemsel doğasıdır. Sadece dört hastalık bir seri üzerinden elde edilen bu veriler, anti-titin antikor pozitifliği ile timoma dışı maligniteler arasındaki patofizyolojik mekanizmayı veya kesin nedensellik ilişkisini tüm yönleriyle açıklamak için yeterli değildir. Bulgularımız, atipik ve seronegatif miyastenik krizlerde bu antikorun diagnostik önemine dair güçlü bir ipucu sunsa da; elde edilen sonuçların genellenebilmesi ve rutin tanı algoritmalarına dahil edilebilmesi için çok merkezli, geniş hasta kohortlarını içeren ileri düzey çalışmalara

gereksinim vardır. Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı, ardışık sinir uyarımı (RNS) normal saptanan olgularda tek lif EMG incelemesinin yapılamamış olmasıdır.

Hasta Onam: Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalı olarak alınmıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: The author(s) declare that there is no financial conflict of interest related to this article.

Financial Disclosure: The authors have stated that no financial support was provided for this study.

KAYNAKLAR

1. Hong Y, Li HF, Skeie GO, et al. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients. J Neuroimmunol. 2016; 298: 51-7.
2. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, et al. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. Arch Neurol. 2000; 57: 1596-600.
3. Stefanou MI, Komorowski L, Kade S, et al. A case of late-onset, thymoma-associated myasthenia gravis with ryanodine receptor and titin antibodies and concomitant granulomatous myositis. BMC Neurol. 2016; 16: 172.
4. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. Acta Neurol Scand. 2014; 130: 229-33.
5. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis--A new role for an old antigen. J Neuroimmunol. 2016; 292: 108-15.
6. Somnier FE, Engel PJ. The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of MG 1970-1999. Neurology. 2002; 59: 92-8.

7. Chen XJ, Qiao J, Xiao BG, et al. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis--correlation with thymoma and severity of myasthenia gravis. *J Neurol.* 2004; 251: 1006-11.
8. Wang S, Shi D, Wu S, et al. Clinical characteristics of myasthenia gravis patients with coexistence of AChR and titin antibodies. *Front Neurol.* 2025; 16: 1679404.
9. Kim KH, Kim SW, Cho J, et al. Anti-titin antibody is associated with more frequent hospitalization to manage thymoma-associated myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2022; 13: 978997.
10. Stergiou C, Williams R, Fleming JR, et al. Immunological and Structural Characterization of Titin Main Immunogenic Region; I110 Domain Is the Target of Titin Antibodies in Myasthenia Gravis. *Biomedicines.* 2023; 11: 449.
11. Thyagarajan JS, Almomani MH, Thatikonda N, et al. A Case of Myasthenia Gravis: A Paraneoplastic Syndrome or an Immune-Related Disorder? *Cureus.* 2025; 17: e78640.
12. Oncel S, Tunc A. Unveiling Myasthenia Gravis: A comprehensive analysis of diagnostic tools and clinical insights. *Dicle Med J* 2023; 50: 482-9.