

PARANEOPLASTIČKI SINDROMI U REUMATOLOGIJI

PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN RHEUMATOLOGY

Miroslav Mayer, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

e-mail: miro.mayer@gmail.com

Zaprimljeno: 22. rujna 2015.

Prihvaćeno: 22. rujna 2015.

Sažetak

Reumatološki paraneoplastički sindromi su rijetke i vrlo važne komplikacije i epifenomeni različitih solidnih i hematoloških malignih bolesti. Svijest o njima, razjašnjava patofizioloških mehanizama i prepoznavanje reumatoloških paraneoplastičnih sindroma može imati izravan utjecaj na ispravnost dijagnoze, liječenja i prognoze

reumatskih i pridruženih malignih bolesti. U ovom se članku nalazi pregled nekih od najčešćih i najvažnijih reumatoloških paraneoplastičnih sindroma.

Ključne riječi: paraneoplastični, reumatologija, svijest, patofiziologija, liječenje

Abstract

Paraneoplastic rheumatologic syndromes are rare and very important complications and epiphenomena of a variety of malignant solid and hematologic diseases. Awareness about paraneoplastic rheumatologic syndromes, the elucidation of their underlying pathophysiological mechanisms, and their recognition may have a direct impact on the correct diagnosis, management, and treatment, as well as

on the prognosis of the rheumatic and underlying malignant diseases. In this paper some of the most common and important paraneoplastic syndromes are reviewed.

Keywords: paraneoplastic, rheumatology, awareness, pathophysiology, treatment

Uvod

Paraneoplastički sindromi (PS) obuhvaćaju bolesti ili skupine simptoma koji nisu izravno uvjetovani tumorom ni presadnicama tumora, nego nastaju kao posljedica udaljenih učinaka solubilnih čimbenika koje luče tumorske stanice ili odgovora imunskog sustava na tumor. Specifična i križnoreaktivna protutijela i autoreaktivne stanice, citokini, imunokompleksi, krioglobulini, amiloidni prekursori mogu biti neki od posrednika u imunopatogenezi PS-a. Kod neuroloških autoimunih paraneoplastičkih sindroma postoji niz dobro definiranih i karakteriziranih protutijela koja su ili patogena ili markeri PS-a. (1) U reumatološkim PS-ima takvih protutijela ima malo (2). U reumatologiji su paraneoplastička očitovanja opisana na zglobovima, fascijama, mišićima, krvnim žilama, kostima i koži. PS-i mogu i oponašati sustavne slike i laboratorijske nalaze tipične za sustavne autoimune bolesti. PS-i se javljaju najčešće unutar dvije godine prije dijagnoze maligne bolesti (3). Općenito se smatra da su PS-i u reumatologiji rijetki. Pritom u kliničkoj situaciji, a pogotovo znanstvenom dokazivanju, postoji problem utvrđivanja kauzalnosti veze i odnosa reumatske manifestacije i maligne bolesti. Vremenski bliska

pojava PS-a i bolesti, epidemiološka, etiološka i patogenetska povezanost, regresija PS-a nakon izlječenja ili u remisiji tumora najbolji su argumenti da je neki sindrom doista paraneoplastički (4). Otvoreno je i važno pitanje dijagnostičkih algoritama za otkrivanje zloćudnih bolesti u oboljelih s pojedinim reumatskim bolestima ili sindromima radi utvrđivanja paraneoplastičkog karaktera. Tek se u pojedinim PS-ima mogu pronaći dijagnostički korisna specifična protutijela ili biokemijski nalazi (2). U nedostatku definiranih algoritamskih postupaka, vještina i kliničko iskustvo reumatologa te široka opća medicinska, osobito internistička izobrazba, mogu znatno pridonijeti ranom otkrivanju malignoma i razlikovanju PS-a od „idiotičkih“ formi reumatskih bolesti. S obzirom na limitirani opseg ovoga preglednog rada, u nastavku su vrlo kratko prikazani neki od opisanih reumatoloških PS-a i njihova glavna obilježja te pridruženi malignomi.

Hipertrofična osteoartropatija

Hipertrofična osteoartropatija jedan je od najpoznatijih i najbolje opisanih paraneoplastičkih sindroma u

reumatologiji. Obilježuje ju bol u dugim kostima noge – duž bedrene i goljenične kosti, uz radiološki tipične periorbitalne proliferativne promjene koje se vide i scintigrafski i na pozitronskoj emisijskoj tomografiji. Povezana je s karcinomima pluća, ali i mezoteliomima te katkad i drugim solidnim tumorima prsišta i abdomena. Tipična klinička slika s batičastim prstima je puno rjeđa od samog sindroma (5). Palmarna akantozna je dermatološka manifestacija koja može biti dio te kliničke slike.

Paraneoplastički poliartritis

Obično se viđa u starijoj životnoj dobi, nastaje akutno i subakutno, češće je asimetričan uz afekciju zglobova donjih ekstremiteta. Bolest gotovo podjednako zahvaća žene i muškarce. Obično je seronegativan. Nešto manje od 30 % bolesnika u opisanim serijama ima pozitivan RF, a 19 % pozitivan ANA. U jednoj je seriji blizu 11 % oboljelih imalo pozitivna protutijela na CCP. Nije obilježen pojavom reumatskih čvorica. Nespecifične je sinovijalne histopatologije. Najčešće se opisuje uz limfoproliferativne i hematološke maligne bolesti te uz tumore dojke, debelog crijeva i jajnika (6,7).

Remitentni simetrični seronegativni sinovitis s tjestastim edemom

U anglosaksonskoj literaturi obilježen kraticom RS3PE, posebna je forma upalne poliartritisije koja se smatrala podgrupom RA ili posebnim sindromom. Obilježena je simetričnim neerozivnim sinovitisom šaka i gležnjeva s jakim tjestastim perifernim otocima, visokim reaktantima upale i negativnim RF-om. Opisan je s brojnim karcinomima. Bolest dobro odgovara na niske doze glukokortikoida i neagresivnu terapiju temeljnim lijekovima. Uspješnim liječenjem tumora može se i izliječiti (8).

Relapsirajući polihondritis

Bolest je posredovana protutijelima protiv kolagena tipa II. Prezentira se opetovanim upalama hrskavica nosa, uški i traheje. Osim s vaskulitisima, lupusom i reumatoidnim artritisom povezuje ga se i s mijelodisplastičkim sindromom i hematološkim malignimima, kondrosarkomom i karcinomom pluća (9,10).

Paraneoplastički miozitis

Metaanalizama kohortnih studija i u populacijskim studijama nađena je jasna veza dermatomiozitisa i malignoma, dok ta povezanost nije utvrđena kod polimiozitisa i miozitisa s inkluzijskim tjelešcima. Malignomi se opisuju i s amiotrofičnim formama miozitisa. Patohistološke promjene u paraneoplastičkom dermatomiozitisu se ne razlikuju od onih u idiopatskoj formi bolesti. Standardni su serološki testovi ENA negativni. U pojedinim su istraživanjima opisivana i specifična antitijela. Intersticijska je afekcija pluća češća nego u idiopatskoj bolesti. Starija dob oboljelih i slabiji odgovor na terapiju mogu biti sugestivni za pridruženu malignu bolest i PS. Najčešći tumori koji se povezuju s dermatomiozitisom su karcinomi jajnika, gušterače, želuca i kolorektalni adenokarcinomi. Većina tumora se otkriva unutar godinu dana od dijagnoze miozitisa. Pacijenti s polimiozitisom češće imaju tumore pluća i mokraćnog mjehura. Kod polimiozitisa je mlađa dob čimbenik rizika za PS. Nehodgkinovi limfomi se opisuju s obje bolesti (2–4, 11).

Reumatska polimijalgija i gigantocelularni arteritis

Dijagnostički reumatska polimijalgija nalikuje na maligne bolesti koje je diferencijalno potrebno isključiti. Prava paraneoplastička reumatska polimijalgija je vjerojatno rjeđa nego se misli. Statistički se čini da nema povećane učestalosti tumora u kohortama bolesnika s reumatskom polimijalgijom. Mlađa dob nastupa bolesti, brzina sedimentacije eritrocita manja je od 40 mm/h i viša od 100 mm/h, teža anemija, proteinurija ili lošiji odgovor na terapiju glukokortikoidom mogu upućivati na paraneoplastički sindrom. S obzirom na dob oboljelih od polimijalgije, velika je vjerojatnost koincidentne neoplazme, a klinička slika može nalikovati na prezentaciju brojnih malignih bolesti. U pojedinim su izvješćima uvjerljivo opisani slučajevi veze polimijalgije s gigantocelularnim arteritisom i tumorom pluća, dojke, cerviksa, multiplog mijeloma i kronične mijeloidne leukemije ili pak bez povezanosti među njima. Zbog svega navedenog čini se opravdana opsežnija obrada bolesnika (12–14)

Vaskulitis

Sindrom vaskulitisa opisuje se u oko 8 % oboljelih od malignih bolesti. Češće se opisuje uz limfoproliferativne i mijeloproliferativne bolesti. Obično je riječ o dominantno kožnom vaskulitisu uz rijetke teže visceralne manifestacije. Najčešće zahvaća male krvne žile, a histološki je obično prisutna slika leukocitoklazije. Često prethodi dijagnozi zloćudne bolesti. Odgovor na standardnu terapiju je prema literaturnim opisima lošiji, a opisuje se regresija uz provođenje kemoterapije. Sistemske se forme vaskulitisa tipa nodoznog poliartritisa, Henoch-Schoenleinove purpure, eozinofilnoga granulomatoznog vaskulitisa Churg-Strauss, mikroskopskog poliangitisa te granulomatoznog poliangitisa (Wegener) rijetko opisuju u kontekstu pridruženih neoplazmi (2, 3, 11, 15, 16).

Sarkoidoza

Bolest sa svojim tipičnim manifestacijama može sličiti na brojne maligne bolesti te iziskuje opsežnu inicijalnu obradu. Sarkoidoza kao paraneoplastički sindrom ostaje kontroverzna i u nekim se serijama povezuje s karcinomom pluća i limfomima. Nodozni eritem kao manifestacija sarkoidoze može se zamijeniti za panikulitis u karcinomu pankreasa. Opisuje se i kod limfoma (17).

Sindrom nalik lupusu

Rijetko se opisuje kao paraneoplastički. Opisan je u vezi s karcinomima jajnika i leukemijom vlasastih stanica. Češće se u različitim malignim bolestima vidi pojava antinuklearnih protutijela, antifosfolipidnih protutijela, a moguća je i aktivacija sustava komplementa. Tu nije riječ o pravom paraneoplastičkom sindromu, već o malignoj bolesti, može nalikovati sistemskom lupusu, pa i drugim kolagenozama, kao i manifestacijama antifosfolipidnog sindroma.(11)

Fascitis

Palmarni fascitis kao paraneoplastička manifestacija, ponajprije karcinoma ovarija, može se prezentirati kao simetrični bilateralni brzoprogresivni fascitis, nerijetko uz poliartralgije ili poliartritis i promjene kože nalik sklerodermiji. Osim karcinoma ovarija tumori dojke, cerviksa, endometrija, pluća i hepatocelularni karcinomi mogu biti u podlozi PS-a (18, 19).

Skleroderma

Učestalost tumora u sklerodermiji je povećana (20). Terapija tumora i transplantacija mogu dovesti do pojave sklerodermije u pacijenata s poznatom malignom bolesti. Opisani su i brojni bolesnici kod kojih je nastanak bolesti koincidirao s različitim tumorima, osobito dojke, a rjeđe pluća, jajnika i gastrointestinalnih tumora (21).

Raynaudov fenomen

Raynaudov fenomen je u literaturi opisan u nekim slučajevima i kao prva manifestacija maligne bolesti (22).

POEMS

POEMS (polineuropatija, organomegalija, endokrinopatija, M-protein, sindrom) rijedak je paraneoplastički fenomen koji se javlja kod multiplog mijeloma, ali i kod drugih monoklonskih gamopatija te Castelmanove bolesti. Pacijenti se mogu prezentirati uz obilježja sindroma navedena u nazivu s edemima, anasarkom, perikardijalnim, poleuralnim izljevimima i ascitesom, hiperpigmentacijom, zadebljanjem kože, osteoartropatijom, hipertrihozom i

Raynaudovim fenomenom. U nalazima se nalazi tipično M protein u elektroforezi. Liječenje i prognoza ovise o uzročnoj malignoj bolesti (2, 4, 23).

Zaključak

Gotovo sve reumatske bolesti imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti. Osim toga treba biti svjestan koincidencije, ali i uzročno-posljedične interakcije malignih i reumatskih bolesti. Reumatološki paraneoplastički sindromi relativno su rijetka očitovanja takvih složenih patofizioloških odnosa tumora i imunskog sustava domaćina pri čemu katkad dolazi do udaljenih učinaka tumora na kosti, zglobove, hrkavice fascije, krvne žile, mišiće, kožu i potkožje te adneksa i pojave sustavnih simptoma. Prepoznavanje paraneoplastičkih sindroma, kao i pridruženih malignih bolesti može znatno utjecati na terapijski i daljnji dijagnostički postupak prema bolesniku te na prognozu reumatološkog očitovanja i same maligne bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja etiologije, patogeneze i epidemiologije reumatoloških PS-a.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

Literatura

- Mayer M, Čikes N. Paraneoplastični autoimuni neurološki sindromi. *Liječ Vjes.* 1998;120:32–7.
- Ashouri JF, Daikh DI. Rheumatic manifestations of cancer. *Rheum Dis Clin N Am.* 2011;37:489–505.
- Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25:44–9.
- Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:662–70.
- Ito T, Goto K, Yoh K i sur. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2010;5:976–80.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, Smolen JS, Raderer M. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:40–4.
- Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. [Current aspects of paraneoplastic acute polyarthritis]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* 1992;13:195–9. (članak na francuskom)
- Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:89–94.
- Van Besien K, Tricot G, Hoffman R. Relapsing polychondritis: a paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 1992;40:47–50.
- Miller SB, Donlan CJ, Roth SB. Hodgkin's disease presenting as relapsing polychondritis. A previously undescribed association. *Arthritis Rheum.* 1974;17:598–602.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillières Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14:515–33.
- Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1335–9.
- Speed CA, Haslock I. Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and malignancy. *Postgrad Med J.* 1995;71:500–2.
- Sentić M, Cerovec M, Anić B. Polimijalgija reumatika. *Reumatizam.* 2008;55:57–9.
- Greer JM, Longley S, Edwards NL, Elnenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine (Baltimore).* 1988;67:220–30.
- Pelajo CF, de Oliveira SKE, Rodrigues MC, Torres JM. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in childhood. *Acta Reumatol Port.* 2007;32:181–3.
- Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol.* 2007;25:326–33.
- Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med.* 1982;96:424–31.
- Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:105–11.
- Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1913–21.
- Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, i ostali. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012;11:852–5.
- Sutić A, Gračanin G, Morović-Vergles J. Raynaudov fenomen – prvi znak maligne bolesti: prikaz slučaja. *Acta Medica Croat.* 2014;68:295–8.
- Kumar S, Sharma S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS syndrome): a paraneoplastic syndrome. *Oxf Med Case Rep.* 2015;2015:237–40.