

Powiązanie między chorobami reumatycznymi i nowotworowymi

The link between rheumatic diseases and cancer

Ewa Rzeszewska, Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Słowa kluczowe: choroby reumatyczne, choroby rozrostowe, zespoły paraneoplastyczne.

Key words: rheumatic diseases, proliferative disorders, paraneoplastic syndromes.

Streszczenie

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn umieralności we współczesnym świecie. Poza objawami klinicznymi charakterystycznymi dla poszczególnych typów chorób rozrostowych mogą one przebiegać w postaci zespołu paraneoplastycznego (ZPN). Jedną z postaci ZPN są objawy reumatologiczne, które mogą sugerować rozpoznanie choroby nowotworowej lub predysponować do jej rozwoju. Autorzy przedstawiają najczęściej występujące objawy reumatologiczne chorób nowotworowych oraz omawiają problem predyspozycji do rozwoju choroby rozrostowej u pacjentów z poszczególnymi chorobami reumatycznymi. W artykule opisano również główne patomechanizmy prowadzące do rozwoju ZPN.

Summary

Cancer is one of the main causes of mortality in the world today. In addition to clinical signs characterizing the different types of proliferative diseases, they can be present in the form of paraneoplastic syndrome (PS). Among the forms of PS are rheumatic symptoms, which may suggest the diagnosis of cancer, or predispose to its development. The authors present the most common symptoms of rheumatic diseases in the course of cancer, and discuss the issue of predisposition to the development of proliferative disease in patients with various rheumatic diseases. In this paper the authors also describe the main pathomechanisms that may lead to the emergence of paraneoplastic syndromes.

Wstęp

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn umieralności we współczesnym świecie (zajmują drugie miejsce po chorobach układu krążenia), m.in. z powodu trudności diagnostycznych opóźniających ich rozpoznanie oraz przybierania różnych tzw. masek choroby, np. reumatologicznych. Celem pracy było zwrócenie uwagi na możliwość występowania pułapek diagnostycznych oraz zwiększenie świadomości pojawiania się objawów reumatologicznych, będących objawem utajonej choroby nowotworowej (czyli tzw. zespołów paraneoplastycznych – ZPN).

Należy zwrócić uwagę także na możliwość współwystępowania chorób nowotworowych i reumatycznych. Niezwykle istotne jest, aby reumatolodzy w swojej codziennej praktyce mieli tego świadomość i wykazali czujność. Nierozpoznanie procesu rozrostowego kryjącego się pod „maską” innej choroby pociąga za sobą podjęcie niewłaściwych decyzji terapeutycznych i pogarsza rokowanie u chorego.

Zależności między chorobami reumatycznymi a nowotworami

Niektóre choroby reumatyczne, np. zespół Sjögrena, twardzina układowa czy zapalenie skórno-mięśniowe, mogą predysponować do rozwoju nowotworów. Wynika to ze stanu ciągłego „niepokoju” immunologicznego pobudzającego np. limfocyty B do klonalnej ekspansji w śliniankach i gruczołach łzowych, jak w zespole Sjögrena, czy podziały fibroblastów w śródmiąszku ptuc w twardzinie układowej [1]. Związek między nowotworem złośliwym a zapaleniem skórno-mięśniowym budzi kontrowersje już od 1916 r. Opublikowano wówczas pierwsze doniesienia na ten temat [2]. Dane epidemiologiczne z dużych populacyjnych badań skandynawskich czy australijskich potwierdzają istnienie związku między *dermatomyositis* a nowotworami złośliwymi, ale patogeneza tych powiązań nadal wymaga wyjaśnienia [3].

Adres do korespondencji:

lek. Ewa Rzeszewska, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. 28 Czerwca 135/147, 61-545 Poznań, tel./faks +48 61 831 03 17, e-mail: ewa.rzeszewska@onet.eu

Praca wpłynęła: 28.08.2012 r.

Według różnych źródeł 6–60% osób z zapaleniem skórno-mięśniowym ma chorobę nowotworową [4]. Są to w zależności od płci, pochodzenia etnicznego i uwarunkowania geograficznego: choroba nowotworowa jajnika, piersi, płuca, przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego, chłoniaki nieziarnicze, a u Azjatów głównie raki jamy nosowo-gardłowej [3]. Dwa duże badania populacyjne Whitmora i wsp. z lat 1986–1993 [5] oraz badaczy z Izraela, Maoz i wsp. z lat 1984–1994 [6], udowodniły częstsze, niż spodziewane dla populacji ogólnej, występowanie raka jajnika u chorych na *dermatomyositis*. W związku z tym u kobiet, zwłaszcza po 45. roku życia, u których rozpoznano zapalenie skórno-mięśniowe, zalecano wykonywanie rutynowego badania ginekologicznego i ultrasonografii przez pochwową oraz oznaczenia antygenu Ca 125 w surowicy krwi, zwłaszcza przez pierwsze 5 lat choroby, kiedy ryzyko nowotworzenia jest największe [2]. Związek między zapaleniem wielomięśniowym a nowotworami złośliwymi jest dużo słabszy. Z kolei chorzy z objawami *dermatomyositis* i dodatkowo objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (czyli z zespołami nakładania) nie są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia chorób rozrostowych [4].

Zespół Sjögrena jest uważany za stan przednowotworowy dla chorób limfoproliferacyjnych oraz zespołów mielodysplastycznych. Ryzyko rozwoju chłoniaka, zwłaszcza z limfocytów B, jest 44 razy większe w porównaniu z ryzykiem w populacji ogólnej. Ryzyko to wzrasta z czasem trwania choroby. W chwili rozpoznania zespołu Sjögrena występuje u ok. 2% chorych, po 10-letniej obserwacji u 4%, natomiast po 20 latach trwania choroby dotyczy ok. 50% chorych (z obecnością monoklonalnego białka IgM-RF) [7]. Okres między wstępnym rozpoznaniem zespołu Sjögrena a ujawnieniem się chłoniaka nieziarniczego wynosi 4–12 lat.

W ponad połowie przypadków nowotwór ten lokalizuje się pozawęzłowo, może się wywodzić z tkanki limfoidalnej związanej z błoną śluzową przewodu pokarmowego lub oddechowego (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT) [7]. Należy również zauważyć, że sam objaw limfadenopatii obwodowej (powiększenia obwodowych węzłów chłonnych), niespełniającej kryteriów rzeczywistego rozrostu nowotworowego, jest dość częsty w zespole Sjögrena (20%) i określane jako pseudochłoniak. U chorych z zespołem Sjögrena wydaje się uzasadnione wykonywanie przesiewowego badania immunoelektroforezy (na obecność białka monoklonalnego) raz w roku, szczególnie po kilku latach trwania choroby.

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) ryzyko wystąpienia zaburzeń limfoproliferacyjnych jest 10-krotnie wyższe, a w przypadku współistnienia wtórnego zespołu Sjögrena – 30-krotnie wyższe [3]. Może to wynikać z faktu, że populacja limfocytów B CD5+/CD19+ jest stale zwiększona we krwi obwodowej i w węzłach chłonnych u chorych z aktywnym RZS – podobnie jak dominuje ona

w szpiku i krwi obwodowej chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną. Według innych autorów chorzy z wysoką aktywnością RZS są obarczeni aż od 25 do 71 razy większym ryzykiem względnym rozwoju choroby nowotworowej. Leczenie immunosupresyjne lekami modyfikującymi przebieg choroby zmniejsza to ryzyko do 0,8 raza po leczeniu metotreksatem i do 1,1–5 razy po leczeniu inhibitorami czynnika martwicy nowotworu α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Istnieją jednak doniesienia, że długotrwałe leczenie immunosupresyjne zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego u chorych na RZS [3]. Opisano wzrost zagrożenia rozwoju chłoniaka B-limfocytarnego u pacjentów leczonych małymi dawkami metotreksatu przez średnio 2,7 roku czy przypadki wystąpienia zespołu mielodysplastycznego u chorych leczonych azatiopryną [3]. Na podstawie dostępnych danych u chorych na RZS przewlekłe leczonych metotreksatem, cyklofosfamidem czy azatiopryną należy rozważyć wykonanie badań przesiewowych w kierunku choroby nowotworowej.

U chorych z długotrwałym seropozytywnym RZS i towarzyszącymi zmianami narządowymi, takimi jak zwłóknienie płuc, wtórne zapalenie naczyń, obecność guzków reumatoidalnych, splenomegalia i granulocytopenia – pozwalającymi rozpoznać tzw. zespół Felty'ego – w 25% przypadków współistnieje białaczka z proliferacją dużych, ziarnistych limfocytów T (*large granular lymphocytic leukaemia* – LGL-*leukaemia*). Rozpoznaje się ją na podstawie granulocytopenii o różnym stopniu nasilenia, obecności we krwi obwodowej dużych, ziarnistych limfocytów w liczbie $> 2000/\mu\text{l}$ o immunofenotypie CD3+, CD8+, CD16+, CD57+ oraz w badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), wykazując rearanżację genu kodującego części zmienne łańcuchów β i γ receptora limfocytów T. Ścisły związek tego typu białaczki z RZS opisali po raz pierwszy Yoe i wsp. w 1998 r. [8]. Z kolei u ok. 1/3 pacjentów z LGL-leukaemią rozwija się zespół paraneoplastyczny przypominający zespół Felty'ego, różniący się od „klasycznego” zarówno objawami klinicznymi, jak i mechanizmami immunologicznymi. Stosowane w leczeniu leki immunosupresyjne, takie jak metotreksat, cyklosporyna czy cyklofosfamid z prednizonem, dają dobre wyniki zarówno w zespole Felty'ego, jak i LGL z neutropenią.

U chorych na twardzinę układową związek z chorobą nowotworową jest słabiej zaznaczony, np. częstość występowania guzów litych (głównie raka płuca) wynosi 3–7% [9], a wg Kyndta i wsp. 11,4% [10]. Przeprowadzone w Szwecji retrospektywne badanie kohortowe obejmujące pacjentów z twardziną układową wykazało zwiększoną częstość zachorowań na nowotwory złośliwe (standardowy współczynnik częstości występowania SIR = 1,5) [9]. Były to: rak płuca (SIR 4,9), rak skóry (SIR 4,2), wątrobiak (SIR 3,3) i choroby proliferacyjne układu krwiotwórczego (SIR 2,3) [9].

Obecność przeciwciał przeciw topoisomerasie I jest kojarzona ze wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego, gdyż przeciwciała te upośledzają mechanizmy naprawcze DNA. Z kolei przeciwciała antycentromerowe mogą powodować uszkodzenia chromosomów [10].

W wielu badaniach u chorych na toczeń rumieniowaty układowy wykazano zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór złośliwy, przede wszystkim chłoniaka nieziarnicznego [3]. Mogło mieć to związek z leczeniem immunosupresyjnym lub cytotoksycznym. W badaniu populacyjnym sprzed 10 lat z udziałem 724 chorych na toczeń rumieniowaty układowy w 24-letniej obserwacji nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych w porównaniu z populacją ogólną (3,4%), z jednym wyjątkiem – potwierdzono 4,1-krotny wzrost częstości zachorowań na chłoniaki nieziarnicze [11].

Reumatologiczne zespoły paraneoplastyczne

Istnieje bogata grupa objawów sugerujących choroby reumatyczne, a będących pośrednimi objawami choroby nowotworowej. Reumatologiczne ZPN występują u 7–10% chorych w chwili rozpoznania nowotworu, a w czasie jego rozwoju już u ok. 50% chorych [12]. Można je podzielić na: artropatie, miopatie, zespoły skórne, zapalenia naczyń i inne. Dolegliwości ze strony narządu ruchu mogą występować krótko przed rozpoznaniem nowotworu, krótko po lub równocześnie z nim. Zwykle nie spełniają one pełnych kryteriów choroby reumatycznej oraz nie reagują na standardowe leczenie, a poprawę przynosi dopiero leczenie przeciwnowotworowe. Niektórzy sugerują, że zwiastują one niekorzystny przebieg choroby rozrostowej [7]. Nawrót objawów reumatologicznych może oznaczać wznowę choroby.

Patogeneza chorób reumatycznych oraz nowotworowych jest związana z odpowiedzią immunologiczną organizmu na stymulujące antygeny, którymi w przypadku chorób rozrostowych są antygeny pochodzące z komórek nowotworowych. Odpowiedź ta przypomina zespół przewlekłej stymulacji układu immunologicznego w przebiegu zakażenia drobnoustrojami. Antygeny towarzyszące nowotworowi są uwalniane w dwóch mechanizmach:

- uszkodzenia komórki nowotworowej w wyniku reakcji cytotoksycznej z udziałem komórek NK (*natural killer*), makrofagów lub limfocytów cytotoksycznych T,
- „złuszczenia” z powierzchni komórek nowotworowych i przedostawania się rozpuszczalnych form antygenów do krążenia [13].

Antygeny te to cząsteczki glikoprotein, glikolipidów lub białek występujące także w komórkach prawidłowych „gospodarza”. Są one prezentowane antygenom zgodności tkankowej i wzbudzają wiele mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, m.in. tworzenie przeciwciał swoistych,

w którymi tworzą kompleksy immunologiczne odkładane w tkankach. Podobnie dzieje się w układowych chorobach tkanki łącznej. Dlatego objawy klinicznie mogą przypominać objawy układowych chorób tkanki łącznej [13].

Najczęstsze reumatologiczne zespoły paraneoplastyczne to: wtórna osteoartropatia przerostowa, nietypowe zapalenie wielostawowe, rzekomo reumatoidalne zapalenie stawów z paraneoplastycznym zespołem Felty’ego, spondyloartropatie seronegatywne z dysproteinemią, zapalenia skórno- i wielomięśniowe, zapalenia naczyń. Do rzadszych chorób należą: zapalenie powięzi, *panniculitis*, polimialgia reumatyczna, choroba Stilla, krioglobulinemia, zespół Raynauda występujący po 50. roku życia, niereagujący na terapię lekami naczyniorozszerzającymi i prowadzący do martwicy palców, rumień guzowaty trwający ponad 6 miesięcy, zespół algodystroficzny typu „ramię-ręka” w przebiegu guza Pancoasta, zwalniające, symetryczne, seronegatywne zapalenie stawów z ciastowatym obrzękiem (*remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema* – RS3PE), erytromelalgia, zespół Sweeta, zespół twardzino- i toczniopodobny.

Artropatie jako zespoły paraneoplastyczne

Zapalenie wielostawowe (*carcinomatous polyarthritis*) w przebiegu choroby nowotworowej ma gwałtowny początek, zwykle dotyczy dużych stawów, imituje spondyloartropatię seronegatywną. Bóle i obrzęki stawów w rzekomo reumatoidalnym zapaleniu stawów dotyczą głównie drobnych stawów rąk i nadgarstków, są zwykle symetryczne, utrzymują się jednak krócej niż w przebiegu RZS i często zmieniają lokalizację. Sztywność poranna utrzymuje się krócej, nie stwierdza się guzków reumatoidalnych ani czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) w surowicy chorego. Jeśli na początku choroby wynik badania RF był dodatni, to po pojawieniu się objawów nowotworu ulega konwersji do ujemnego. Często występują polineuropatia i objawy ogólne (gorączka, chudnięcie, osłabienie i wzmożona potliwość). Zmiany stawowe słabo reagują na standardowe leczenie, ulegają zaś remisji w czasie skutecznej terapii przeciwnowotworowej.

Powyżej opisane zespoły obserwuje się w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego, płuc, piersi, żołądka, jelita grubego. Zapalenia stawów w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego występują głównie w ostrych białaczkach, częściej u dzieci (12–65% wg różnych autorów) niż u dorosłych (6–12%) [14]. Typowe zapalenie stawów wiąże się z bezpośrednim naciekiem błony maziowej przez komórki białaczkowe, co udokumentowano badaniami cytologicznymi i histopatologicznymi [15]. Inne patomechanizmy to: odkładanie się kompleksów immunologicznych w błonie maziowej, reaktywne zapalenie stawów

jako reakcja na proces proliferacyjny toczący się w szpiku sąsiednich kości, krwawienia dostawowe spowodowane skazą małopłytkową, zakażenia stawów bakteryjne lub grzybicze, zwłaszcza w czasie granulocytopenii po leczeniu ablacynym szpiku, oraz napady dny moczanowej w zespole ostrego rozpadu guza [15].

W przypadku chłoniaków nieziarnicznych (*non-Hodgkin's lymphoma* – NHL) zapalenie stawów występuje u kilku procent chorych, częściej u dzieci niż u dorosłych, i dotyczy głównie chłoniaków wywodzących się z linii T-komórkowej. W 1985 r. McCarty i wsp. [16] pierwsi opisali w przebiegu NHL zespół RS3PE. Objawy dotyczą głównie starszych mężczyzn, mają gwałtowny początek, zajmują stawy międzypaliczkowe, nadgarstkowe i pochwęki ścięgien zginaczy, towarzyszą im objawy ogólne i nie ustępują po glikokortykosteroidach, reagują jedynie na leczenie przeciwcchłoniakowe [15].

Osteoartropatia przerostowa (OAP) wtórna występuje u 5–10% chorych na nowotwory w obrębie klatki piersiowej (np. rak płuca, opłucnej, przerzuty nowotworowe do płuc, ziarnica złośliwa z zajęciem płuc) [7]. Charakteryzuje się triadą objawów:

- pęczękowatymi palcami z paznokciami w kształcie szkiełek od zegarka,
- bólem i obrzękiem stawów, opornym na leczenie farmakologiczne, czasem z wysiękiem,
- proliferacją odokostnową, zwłaszcza w kościach długich.

Czasami towarzyszy im nadmierna proliferacja skóry – uogólniony przerost skóry, pogrubienie rysów twarzy, zaburzenia funkcji gruczołów skórnych (nadmierna potliwość, łojotok, trądzik), objaw Raynauda. Zajęte są głównie stawy obwodowe: skokowe, nadgarstkowe, kolanowe. Występuje tkliwość obwodowych odcinków kości długich z powodu nawarstwienia okostnej na podłożu jej proliferacyjnego zapalenia, co widoczne jest w badaniu RTG, głównie wzdłuż 1/3 dystalnych części trzonów kości udowych, piszczelowych, strzałkowych, ramiennych, promieniowych, łokciowych, rzadziej w palczkach dłoni i stóp. Patogeneza OAP związana jest z nieprawidłowościami megakariocytów i płytek krwi, które ulegają rozpadowi w naczyniach płucnych oraz obwodowych i uwalniają czynniki wzrostu śródbłonka, które stymulują osteoblasty i angiogenezę.

Zapalenie powięzi dłoniowej z towarzyszącym zapaleniem wielostawowym charakteryzuje się symetrycznym pogrubieniem i włóknieniem rozciągnięta dłoniowego i przykurczem zgięciowym w stawach międzypaliczkowych bliższych obu rąk. Zapalenie stawów zwykle obejmuje stawy śródrečno-paliczkowe i międzypaliczkowe bliższe. Rozwijają się częściej u kobiet i towarzyszy najczęściej (w 30%) rakowi jajnika i jajowodów, ale także płuca, piersi, żołądka, trzustki i układu chłonnego. Jest złym czynnikiem prognostycznym i świadczy o uogólnieniu procesu nowotworowego. Nie reaguje na podanie glikokortykosteroidów.

Zapalenia naczyń jako zespoły paraneoplastyczne

Wtórne, układowe zapalenia naczyń, martwicze lub hiperergiczne, stwierdzono u 5–8% chorych na nowotwory, głównie limfo- i mieloproliferacyjne, zespoły mielodysplastyczne, zespół POEMS, a rzadziej w guzach litych, takich jak rak płuca, piersi, przewodu pokarmowego, nerki.

W badaniach histopatologicznych stwierdza się leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, gdy procesem objęte są najdrobniejsze naczynia żyłne i tętnicze, albo martwicze zapalenie naczyń, jeśli zajęte są większe tętniczki. Guzkowe zapalenie naczyń obserwowano w nowotworach limfoproliferacyjnych, natomiast ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń – w raku nerki i pęcherzyka żółciowego.

Narządem najczęściej objętym zmianami jest skóra. Zmiany skórne występują w postaci rozszanych wykwitów krwotocznych, wybroczyn bądź wielopostaciowych wysypek plamistych lub grudkowych, a nawet martwiczych owrzodzeń, głównie na kończynach. Jeśli dojdzie do zajęcia narządów wewnętrznych, to jest to niedokrwienie jelit, krwotoczny niezbyt żołądka bądź zapalenie wyrostka robaczkowego. Może współistnieć zapalenie stawów, w surowicy mogą się pojawić przeciwciała ANA, ANCA, oraz RF [1, 7].

Przykłady innych reumatologicznych zespołów paraneoplastycznych

Panniculitis, czyli zapalenie tkanki tłuszczowej podskórnej, jest reakcją zapalną związaną z martwicą komórek tłuszczowych. Występuje u 2–3% chorych z zapaleniem lub nowotworem trzustki. Charakteryzuje się obecnością tkliwych guzków, głównie w odcinkach proksymalnych kończyn, na tułowiu, pośladkach i twarzy. Zmiany te mogą ulegać upłynnieniu z wydzielaniem żółtawej treści, prowadzić do atrofii tkanki podskórnej, owrzodzeń i zbliznowaceń. Zapaleniem zajęte są głównie stawy skokowe [1, 7].

Zmiany twardzinopodobne towarzyszą przede wszystkim rakowi płuca, piersi, jamy nosowo-gardłowej i żołądka. Powstają prawdopodobnie w wyniku wydzielania przez komórki nowotworowe czynników wzrostu pobudzających syntezę tkanki łącznej i kolagenu typu I. Mają zwykle postać ograniczonych, niesymetrycznych ognisk stwardnienia skóry, zaniku oraz zmian stwardnieniowo-obrzękowych, rzadko są to zmiany narządowe. Objaw Raynauda, jeśli występuje, jest niesymetryczny. Z reguły nie stwierdza się przeciwciał ANA [4, 7].

Erytromelalgia (bolesny rumień kończyn, choroba Mitchellella) charakteryzuje się nawracającymi napadami bólu, wzrostem ucieplenia i zaczerwienieniem skóry rąk i stóp. Rozróżnia się pierwotną (idiopatyczną) i wtórną postać tej choroby. Wtórna erytromelalgia występuje w zespołach mie-

loproliferacyjnych, np. we wczesnej nadpłytkowości. Patogeneza tej choroby wiąże się z nadlepkością krwi, patologicznym rozrostem naczyń i zaburzoną grą naczynioruchową. Objawy erytromelalgii nasilają się pod wpływem ciepła. Ulgę przynosi ochłodzenie, w terapii stosuje się kwas acetylosalicylowy.

Nawracające zapalenie chrząstek obserwowano w zespołach mielodysplastycznych, chłoniakach i ostrych białaczkach.

Krioglobulinemia występująca w przebiegu chorób reumatycznych należy do typu II, czasem III krioglobulinemii i klinicznie przebiegają w postaci zapalenia naczyń. W chorobach limfoproliferacyjnych, takich jak szpiczak mnogi, makroglobulinemia Waldenströma czy przewlekła białaczka szpikowa, mamy do czynienia z krioglobulinemią typu I, a głównym objawem jest zespół nadlepkości, często też obserwuje się *synovitis* i *livedo vasculitis*. Czasem krioglobulinemii typu I towarzyszą bóle stawów (artralgia), które są symetryczne i dotyczą małych dystalnych stawów. Zespół Raynauda może występować w 19–50 przypadków krioglobulinemii typu I, może też towarzyszyć krioglobulinemii typu II [15].

Podsumowanie

W reumatologii w pewnych sytuacjach należy zachować szczególną czujność i przeprowadzić dodatkowe badania w celu wykluczenia ukrytej choroby nowotworowej. Należy tak postąpić wówczas, gdy:

- nie ma poprawy po standardowym leczeniu glikokortykosteroidami lub lekami modyfikującymi przebieg choroby,
- dolegliwości nie są adekwatne do wyników badań,
- choroby mają nietypowy przebieg,
- współistnieje hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia, odchylenia od normy w morfologii krwi, obecność paraprotein, zmiany osteolityczne w badaniu rentgenowskim.

Zespoły paranowotworowe dotyczą nie tylko chorób reumatycznych, lecz niewątpliwie mają także charakter interdyscyplinarny. Praktycznie mogą występować we wszystkich „gałęziach” współczesnej interny, w neurologii czy dermatologii. Wiedza lekarzy o ich istnieniu może więc zwiększyć szansę na wcześniejsze wykrycie choroby nowotworowej i jej skuteczne leczenie.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Ociepa-Zawal M, Puszczewicz M. Objawy reumatologiczne w przebiegu chorób nowotworowych. W: Reumatologia. Wielka interna. Puszczewicz M (red.) Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 502-511.
2. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheum* 2000; 12: 498-500.
3. Marmur R, Kagen L. Zespoły nerwowo-mięśniowo-szkieletowe związane z chorobą nowotworową. *Medycyna po Dyplomie* 2002; 11: 65-75.
4. Chmielarczyk-Koszykowska I. Zespół paranowotworowy w reumatologii. *Reumatologia* 2001; 39: 395-402.
5. Whitmore SE, Rosenshein NB, Provost TT. Ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Medicine* 1994; 73: 153-160.
6. Maoz CR, Langevitz P, Livneh A, et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 319-324.
7. Dąbrowska-Zimoń A, Brzosko M. Reumatologiczne paranowotworowe – przegląd literatury. *Roczniki Pomorskiej AM w Szczecinie* 2006; 52 supl. 2: 17-22.
8. Yoe J, Gause BL, Curti BD, et al. Development of rheumatoid arthritis after treatment of large granular lymphocyte leukemia with deoxycoformycin. *Am J Hematol* 1998; 57: 253-257.
9. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-914.
10. Kyndt X, Hebbar M, Queyrel V, et al. Systemic scleroderma and cancer. Search for predictive factors of cancer in 123 patients with scleroderma. *Rev Med Interne* 1997; 18: 528-532.
11. Yazici Y, Kagen LJ. Malignancy and rheumatic disorders. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed May 28, 2001.
12. Tishler M, Shoenfeld Y. Paraneoplastic syndromes. In: *Cancer and autoimmunity*. Elsevier, Amsterdam 2000; 121-133.
13. Pazdur J. Objawy tzw. reumatyczne towarzyszące chorobom rozrostowym. W: *Reumatologia kliniczna*. Chwalińska-Sadowska H (red.). DOCEO, Warszawa 1995; 174.
14. Mody GM, Cassim B. Rheumatologic features of hematologic disorders. *Curr Opin Rheum* 1996; 8: 57-61.
15. Ravindran V, Anoop P. Rheumatologic manifestations of benign and malignant haematological disorders. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1143-1149.
16. McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, Hunter JB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. RS3PE syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2763-2767.