

Objawy reumatyczne w przebiegu chorób nowotworowych – opis trzech przypadków

Rheumatic manifestations of malignant neoplasm – presentation of three cases

Beata Niedźwiedź, Anna Raczkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe, niespecyficzne zapalenie stawów, choroba nowotworowa.

Key words: paraneoplastic rheumatic disorders, atypical arthritis, malignancy.

Streszczenie

Reumatologia jest dziedziną medycyny, w której należy zachować staranność w diagnostyce różnicowej, aby wykluczyć chorobę rozrostową. Symptomatologia objawów w obu grupach chorób jest bardzo podobna. Często występują: bóle stawów i mięśni, ubytek masy ciała, zmiany skórne, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych. Szczególną uwagę powinny wzbudzić nietypowe objawy reumatyczne o nagłym początku. Czasami objawy te są maską reumatyczną, która poprzedza rozpoznanie nowotworu. Istotne jest, by rozpoznać cechy paranowotworowe chorób reumatycznych najwcześniej, jak to możliwe. Leczenie choroby nowotworowej może spowodować wycofanie się objawów reumatycznych.

W niniejszej pracy przedstawiono trzy przypadki reumatycznej maski nowotworu.

Wstęp

Symptomatologia objawów w przebiegu chorób reumatycznych oraz rozrostowych bywa bardzo podobna. Często zdarzają się przypadki z mało specyficznymi, nietypowymi dolegliwościami, stąd też konieczność uwzględnienia procesu nowotworowego w diagnostyce różnicowej chorób reumatycznych [1–5]. Według szacunkowych danych „maska reumatyczna” może się pojawić nawet u kilkudziesięciu procent (ok. 50%) osób z chorobami nowotworowymi, a u ok. 10% objawy choroby reumatycznej wyprzedzają chorobę onkologiczną [1]. Znane są przypadki, w których dopiero po pewnym czasie od pojawienia się niespecyficznych objawów reumatycznych rozpoznaje się chorobę nowotworową. Dlatego istotne jest stwierdzenie tych objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, co

Summary

Rheumatology is a domain of medicine where diagnostic procedures should be very accurate in order to exclude an oncological disease. In both domains clinical manifestations are similar. In both diseases it is possible to observe pain of joints or muscles, fever, weight loss, skin changes, and abnormal laboratory tests. Special attention should be paid to presence of atypical rheumatic features with a violent onset. Sometimes these symptoms are a rheumatic mask which precedes the diagnosis of malignancy. In such a case, a key issue is to recognize paraneoplastic features of the musculoskeletal system as early as possible. The treatment of malignant neoplasm may cause a withdrawal of rheumatic symptoms.

This study presents three cases of rheumatic mask of malignancy.

może prowadzić do wczesnego rozpoznania nowotworu. Szczególną uwagę powinien budzić nietypowy przebieg chorób reumatycznych.

Opis przypadków

Pierwszy przypadek

Mężczyzna, G.K., lat 53, przyjęty z powodu kilkumiesięcznego wywiadu uogólnionych dolegliwości bólowych ze strony układu kostno-stawowego. Dodatkowo chory zgłaszał ubytek masy ciała (ok. 7 kg w ciągu 3 miesięcy). Uwagę zwracały także utrzymujące się nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wykonanych ambulatoryjnie: trzycyfrowe miano OB, nadpłytkowość, niedokrwistość normocytna. W wywiadzie dodatkowo: łuszczyca skóry,

Adress for correspondence:

lek. Beata Niedźwiedź, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, e-mail: beataniedzwiedz@yahoo.com

Praca wpłynęła: 24.05.2012 r.

nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane farmakologicznie, w przeszłości nikotynizm. W dniu przyjęcia do Kliniki w badaniu przedmiotowym układu ruchu stwierdzono: bolesność palpacyjną wyrostków kolczystych kręgosłupa i żeber, bolesność przy rotacji w stawach biodrowych i ramiennych. Nie stwierdzono obrzęków stawów obwodowych. Palpacyjnie wyczuwalne były niebolesne węzły chłonne w dołach pachowych o średnicy ok. 1,5 cm.

W wynikach badań laboratoryjnych z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego zanotowano: wysokie wartości wykładników stanu zapalnego (przyspieszony OB do 101 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego 10,20 mg/dl – przy normie do 0,8 mg/dl, fibrynogenu 686 mg/dl), niedokrwistość normocytarną, nadpłytkowość, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy oraz hipoproteinemię z hypoalbuminemią. Stężenie wapnia całkowitego w surowicy było w normie, nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) ani antygeny HLA-B27.

Na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego wykluczono rozpoznanie tuszczycowego zapalenia stawów, z którym skierowano chorego do szpitala. Przeciwnie takiemu rozpoznaniu przemawiał przede wszystkim brak objawów klinicznych zapalenia stawów obwodowych. Ponadto nie stwierdzano objawów charakterystycznych dla postaci osiowej tuszczycowego zapalenia stawów (objaw Patricka obustronnie ujemny). W badaniach radiologicznych nie uwidoczniło zmian charakterystycznych dla tuszczycowego zapalenia stawów. Znacznie zwiększonych wykładników stanu zapalnego oraz zwiększonej aktywności fosfatazy zasadowej nie można było wyjaśnić stanem zapalnym stawów. Wysunięto więc podejrzenie procesu nowotworowego z obecnością przerzutów do układu kostnego. Rozszerzono diagnostykę w kierunku procesu rozrostowego. Stwierdzono bardzo duże stężenie antygeny sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA), wynoszące 886 µg/l. W badaniach radiologicznych klatki piersiowej oraz układu kostno-stawowego nie uwidoczniło nieprawidłowości, poza zmianami zwyrodnieniowymi stawów kręgosłupa. W wykonanych badaniach obrazowych jamy brzusznej i miednicy (ultrasonografia, tomografia komputerowa) uwidoczniło powiększenie gruczołu krokowego do 49 × 42 mm, obj. 40 ml, gruczoł o ostrych zarysach zewnętrznych i jednorodnej strukturze. Dodatkowo zwrócono uwagę na niecharakterystyczną, nieregularną przebudowę tkanki kostnej trzonów kręgowych, kości krzyżowej i kości biodrowej. W związku z podejrzeniem zmian przerzutowych do układu kostnego wykonano badanie scyntygraficzne z użyciem technetu, które wykazało liczne ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań dodatkowych wysunięto podejrzenie rozlanego procesu nowotworowego z punktem wyjścia z gruczołu krokowego. W toku dalszej

diagnostyki urologicznej na podstawie biopsji nerki rozpoznano *adenocarcinoma*.

Drugi przypadek

Mężczyzna, J.J., lat 64, został przyjęty do Kliniki z powodu utrzymujących się mniej więcej od półtora roku dolegliwości bólowych kręgosłupa w odcinku szyjnym i lędźwiowym, obręczy barkowej, a także stawów łokciowych, nadgarstkowych i drobnych stawów rąk. Ponadto chory zgłaszał: występujące od kilku miesięcy stany gorączkowe do 38,5°C, luźne stolce (5/dobę) utrzymujące się od 2 tygodni, utratę masy ciała – ok. 12 kg w ciągu roku. W wywiadzie dodatkowo: cukrzyca typu 2 leczona insuliną, zapalenie błony śluzowej dwunastnicy, nadciśnienie tętnicze dobrze kontrolowane farmakologicznie. W ciągu roku poprzedzającego pobyt w Klinice chory był kilkakrotnie hospitalizowany w innych klinikach z powodu tych objawów. Rozpoznawano chorobę zwyrodnieniową wielostawową, neuropatię cukrzycową, reaktywne zapalenie stawów w przebiegu infekcji *Yersinia* (stosowano antybiotykoterapię).

W czasie hospitalizacji w badaniu przedmiotowym układu ruchu z odchylenia od stanu prawidłowego stwierdzono: znaczne, bolesne ograniczenie ruchomości stawów ramiennych, szczególnie po lewej stronie, przykurcz w lewym stawie łokciowym i lewym stawie kolanowym, znaczną tkliwość stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, kolanowych, skokowych, jednak nie stwierdzono obrzęków stawów. Uwagę zwracały palce pałeczkowate. W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono: podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego (OB 56 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego 2,06 mg/dl, przy normie do 0,8 mg/dl), nadpłytkowość, hipergammaglobulinemia poliklonalna. Nie stwierdzono obecności przeciwciał antycytrulinowych (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies* – anty-CCP) ani RF. Aktywność fosfatazy zasadowej oraz stężenie wapnia całkowitego w surowicy były w normie. W posiewie kału nie wyhodowano bakterii typu *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. Z uwagi na mało specyficzne objawy ogólne, a jednocześnie obecność palców pałeczkowatych, zdecydowano o wykonaniu dodatkowych badań diagnostycznych w kierunku procesu nowotworowego. W badaniach obrazowych klatki piersiowej – radiologicznym, a następnie w tomografii komputerowej – stwierdzono w segmencie 2. płuca prawego dużą litą zmianę guzowo-węzłową o wymiarach 45 × 75 mm, wzmacniającą się po podaniu kontrastu. Ponadto stwierdzono liczne drobne guzki w płucu lewym i prawym. W badaniu bronchoskopowym makroskopowo uwidoczniło nacieki podśluzówkowy oskrzela do segmentu 2. po stronie prawej. Pobrano materiał do badania cytologicznego, w którym opisano komórki raka niedrobnokomórkowego płuc. Ostatecznie

na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań dodatkowych u chorego rozpoznano raka niedrobnokomórkowego płuca prawego. Chorego skierowano do onkologa w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

Trzeci przypadek

Mężczyzna, J.W., lat 65, został przyjęty do Kliniki z powodu prawie 1,5-rocznego wywiadu dolegliwości bólowych bez ewidentnego osłabienia mięśni obręczy barkowej i biodrowej, z towarzyszącymi bólami głowy, stawów kolanowych, kręgosłupa, z okresowymi stanami gorączkowymi do 39°C, trwającymi 3–4 dni. Dodatkowo uwagę zwracały utrzymujące się nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, tj. podwyższone wartości parametrów stanu zapalnego (OB do 60 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego w surowicy ok. 20 mg/dl, przy normie do 0,8 mg/dl). W tym czasie chory był wielokrotnie diagnozowany w wielu szpitalach. W surowicy nie stwierdzono markerów nowotworowych (PSA, podjednostki β ludzkiej gonadotropiny łożyskowej – β -HCG, α -fetoproteiny – AFP), RF, anty-CCP, przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA).

W ramach szerokiej diagnostyki chory miał wykonane następujące badania obrazowe: tomografię komputerową i rezonans magnetyczny jamy brzusznej, tomografię komputerową prawego stawu ramiennego, głowy, zatok i klatki piersiowej, trepanobiopsję szpiku, badania endoskopowe przewodu pokarmowego, na podstawie których nie stwierdzono choroby rozrostowej. Dodatkowo wykluczono choroby infekcyjne i pasożytnicze. Ponadto pobrano wycinek skórno-mięśniowy do badania histopatologicznego, w którym opisano obecność okołonaczyniowych nacieków limfocytarnych. Ostatecznie na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych wysunięto podejrzenie polimialgii reumatycznej. Rozpoczęto leczenie prednizonem w dawce 20 mg/dobę, z okresową poprawą stanu klinicznego (obniżenie temperatury ciała, zmniejszenie dolegliwości bólowych obręczy barkowej i biodrowej). Wobec braku możliwości zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów, po kilku miesiącach dołączono do leczenia metotreksat w dawce 15 mg/tydzień. Pomimo leczenia, po pewnym czasie chory znowu zaczął się skarżyć na bóle w okolicy obręczy barkowej i biodrowej. W wynikach badań laboratoryjnych utrzymywały się podwyższone wartości wykładników stanu zapalnego (OB do 61 mm/h, stężenie białka C-reaktywnego 17 mg/dl, przy normie do 0,8 mg/dl). Po dwumiesięcznej obserwacji reumatologicznej chory wyczuł guz w prawej pachwinie. W wykonanych badaniach obrazowych – ultrasonograficznym i tomograficznym jamy brzusznej oraz metodą pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej – uwidoczniono dość liczne węzły chłonne okotoaortalne, pachwinowe. Z pachwiny

pobrano węzeł chłonny do badania histopatologicznego. Rozpoznano *metastases carcinomatosae in lymphonodulis*.

Chorego skierowano do onkologa i ostatecznie ustalono rozpoznanie raka płaskonabłonkowego, o nieznanym punkcie wyjścia. Chorego poddano chemioterapii.

Omówienie

Pierwszy opisany przypadek dotyczy występowania objawów reumatycznych spowodowanych zmianami przerzutowymi do układu kostnego. O takim rozpoznaniu należy myśleć szczególnie w przypadku występowania następujących cech klinicznych: ból jako dominujący objaw, który często nasila się po wysiłku, nie ustępuje po odpoczynku i stopniowo przechodzi w stały i bardzo silny, dokonane złamanie patologiczne, zwiększone stężenie wapnia całkowitego w surowicy, które jest najczęstszym zaburzeniem metabolicznym w przebiegu chorób nowotworowych (ok. 10% chorych), dotyczy zwykle chorych na raka piersi, szpiczaka mnogiego, raka płuca, jelita grubego i gruczołu krokowego. Czynnikiem odpowiedzialnym za hiperkalcemię mogą być cytokiny stymulujące aktywność osteoklastów lub ektopowe wydzielanie białka podobnego do parathormonu (*parathormone-related protein*), jak w przypadku raka płaskonabłonkowego (najczęściej płuca), raka nerki i raka urotelialnego [6, 7]. Występuje podwyższona aktywność fosfatazy zasadowej; jest to enzym obecny głównie w kościach (50–60%), który uczestniczy w procesach przebiegających z nadmierną czynnością osteoblastów, czyli przy kościotworzeniu; sytuacja taka może dotyczyć zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych nowotworów kości [6, 7].

W badaniach radiologicznych zmiany przerzutowe mogą wyglądać jak zmiany osteolityczne (resorpcja kości) lub osteosklerotyczne (najczęściej do kręgosłupa, miednicy) z widocznym charakterystycznym zwiększeniem gęstości masy kostnej. Do najczęstszych nowotworów, które mogą dawać przerzuty do kości, należą m.in. rak prostaty (80%), rak płuca i rak piersi (50%), rak nerki, rak jajnika, rak tarczycy, rak żołądka, rak macicy [7].

Kolejne dwa opisy są przykładami zespołów paranowotworowych. Zespół paranowotworowy to kliniczny obraz reumatologicznej jednostki nozologicznej pojawiający się w przebiegu choroby nowotworowej. Charakterystyczne jest dla niego to, że: objawy choroby reumatycznej pojawiają się przed rozpoznaniem lub krótko po rozpoznaniu nowotworu, objawy często nie spełniają pełnych kryteriów choroby reumatycznej, stwierdza się słabą odpowiedź na standardowe leczenie lub brak poprawy, poprawę przynosi leczenie podstawowe choroby nowotworowej [3, 4, 7–9].

Jeden z przytoczonych zespołów paranowotworowych dotyczy chorego z cechami wtórnej osteoartropatii prze-

rostowej. Osteoartropatia przerostowa charakteryzuje się nieprawidłową proliferacją komórek skóry i kości, obejmującą głównie dystalne części kończyn. Najbardziej klasycznym objawem są palce pałeczkowate, zwane również palcami Hipokratesa. Mają one kształt „pałeczek dobo-sza” – w których występuje zwiększenie kąta między łożyskiem paznokcia a wałem paznokciowym (kąt Lovibonda, prawidłowo wynosi 160 stopni). Paznokcie przyjmują kształt szkiełek od zegarka i charakteryzują się znaczną wypukłością oraz zaokrąglonym kształtem. Najczęściej zmiany występują na wszystkich palcach rąk, rzadziej stóp. W większości przypadków osteoartropatia przerostowa jest chorobą wtórną, konsekwencją zmian chorobowych w obrębie klatki piersiowej. U dorosłych należy pamiętać, że jej podłożem może być rak płuca, który jest stwierdzany u 4–32% chorych z tym objawem (zwłaszcza rak niedrobnokomórkowy płuc) [2, 4, 7–9].

Drugi przykład opisanego zespołu paranowotworowego to wtórna polimialgia reumatyczna. Jeżeli podejrzewa się polimialgię reumatyczną, należy wykonać dodatkowe badania przesiewowe w kierunku procesu rozrostowego, tj. badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, u kobiet badanie mammograficzne i badanie ginekologiczne, u mężczyzn ocenę gruczołu krokowego. W zależności od obecności dodatkowych objawów należy wykonać bardziej szczegółowe badania diagnostyczne.

Wśród zespołów paranowotworowych pod maską polimialgii reumatycznej mogą występować: różne nowotwory lite (m.in. rak nerki, gruczołu krokowego, piersi, jelita grubego, żołądka) oraz nowotwory krwi (szpiczak mnogiej, gammapatia monoklonalna, makroglobulinemia Waldenströma, ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, przewlekła białaczka limfatyczna). Często objawy polimialgii wyprzedzają rozpoznanie nowotworu o 1–13 miesięcy. Wtórna polimialgia ma atypowy przebieg. Częściej występuje u osób w młodszym wieku (poniżej 50. roku życia), objawy są niesymetryczne, występuje gorsza odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami. Objawy mają tendencję do cofania się dopiero po wyleczeniu choroby podstawowej [2, 4, 7, 9–12].

Na podstawie przytoczonych przypadków wydaje się, że problem choroby nowotworowej jest bardzo istotny w reumatologii, szczególnie w przypadkach klinicznych o nietypowym przebiegu. Warto zauważyć, że opisane przykłady były wybrane spośród historii chorób pacjentów hospitalizowanych w okresie jednego kwartału. Część z tych chorych była przyjęta w trybie planowym, co wiązało się z opóźnieniem właściwego rozpoznania. Ponadto niektóre z opisanych przykładów klinicznych były wcześniej szeroko diagnozowane w innych szpitalach, w których nie udało się rozpoznać choroby nowotworowej. Leczenie choroby nowotworowej powoduje u większości chorych wycofanie

się objawów reumatycznych, a ponowne pojawienie się niektórych cech może sugerować wznowę choroby rozrostowej i być pomocnym markerem monitorowania schorzenia onkologicznego.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów i źródeł zewnętrznego finansowania.

Piśmiennictwo

1. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A, Kostrzewa A. Manifestacja stawowa chorób nowotworowych – demonstracja przypadków. *Reumatologia* 2006; 44: 369-373.
2. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 433-441.
3. *Reumatologia. Wielka interna.* Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2009–2012; 217-220, 259-267, 436-440, 502-511.
4. Racanelli V, Prete M, Minoia C, et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimm Rev* 2008; 7: 352-358.
5. Postępski J, Macher A, Opoka-Winiarska V i wsp. Objawy reumatologiczne jako przepowiadające schorzenia nowotworowe – obserwacje własne. *Wiadomości Lek* 2007; LX: 422-428.
6. Kulpa J. Diagnostyka laboratoryjna chorób nowotworowych. W: *Elementy diagnostyki nowotworów złośliwych.* Pawlicki M (red.). *α-medica Press, Bielsko-Biała* 2011; 93-115.
7. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 1789-1790, 1855-1857, 2088.
8. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol* 1998; 25: 2221-2227.
9. Krzakowski M. Zespoły paranowotworowe. *Polska Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 57-66.
10. Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 385-387.
11. Andrés C, Csiki Z, Ponyi A, et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006; 26: 376-382.
12. Pazdur J, Śliwińska-Stańczyk P. Choroby nowotworowe przebiegające z objawami chorób reumatycznych. W: *Objawy reumatyczne w przebiegu chorób narządów wewnętrznych.* Pazdur J (red.). *Termedia, Poznań* 2010; 91-110.