

Nowotwory a choroby reumatyczne – wielokierunkowe powiązania

Neoplasms and rheumatic diseases – multidirectional associations

Paula Śliwińska-Stańczyk, Joanna Maciejewska-Stelmach, Jan K. Łącki

Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan K. Łącki, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: nowotwór, choroby reumatyczne, zespoły paranowotworowe.

Key words: neoplasm, rheumatic diseases, paraneoplastic syndromes.

Streszczenie

W przebiegu wielu chorób nowotworowych może dojść do wystąpienia objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Stwierdzenie ich paranowotworowego charakteru jest bardzo ważne i może prowadzić do wczesnego rozpoznania nowotworu. Późny początek choroby, znaczne nasilenie objawów, brak skuteczności glikokortykosteroidów i standardowej terapii mogą sugerować paranowotworowy charakter objawów reumatycznych.

Summary

Malignant neoplasms can be associated with a wide variety of musculoskeletal manifestations. Recognition of paraneoplastic syndrome is very important, as it may be helpful in early diagnosis of cancer. Older age of onset, explosive onset of symptoms, atypical features, lack of response for glucocorticoids and conventional therapy may suggest paraneoplastic process.

Wstęp

W ostatnich latach w piśmiennictwie światowym pojawiło się wiele opisów zespołów paranowotworowych przejawiających się objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. W związku z coraz częstszym występowaniem chorób nowotworowych lekarze, w tym także reumatolodzy, powinni być szczególnie wyczuleni na fakt, że dolegliwości ze strony kości, stawów czy mięśni mogą wynikać ze współistniejącej choroby rozrostowej.

Należy jednakże pamiętać, że niektóre choroby reumatoidalne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy zespół Sjögrena, mogą usposabiać do rozwoju choroby nowotworowej. Dzieje się tak w wyniku rozregulowania układu odpornościowego, do czego dochodzi w przebiegu tych chorób. Częstość występowania nowotworów u chorych na zespół Sjögrena, *dermatomyositis* czy skle-

rodermę z włóknieniem płuc jest tak duża, że choroby te są nazywane przez niektórych autorów stanami przednowotworowymi. Także leki stosowane w terapii chorób reumatoidalnych, tj. cyklofosfamid, metotreksat czy cyklosporyna, wydają się zwiększać ryzyko rozwoju chorób rozrostowych.

Celem niniejszego przeglądu literatury jest poszukiwanie przyczyny częstego współistnienia nowotworów i chorób reumatoidalnych oraz charakterystyka najczęściej spotykanych zespołów paranowotworowych przejawiających się tzw. objawami reumatycznymi. Istotną sprawą będzie również typowanie objawów, które mogą pomóc w różnicowaniu chorób nowotworowych i chorób reumatycznych.

Zespoły paranowotworowe

Dolegliwości określane jako zespoły paranowotworowe mają charakter odczynowy, dlatego też w stan-

Adres do korespondencji:

dr med. Paula Śliwińska-Stańczyk, Klinika i Poliklinika Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Praca wpłynęła: 16.02.2007 r.

dardach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego PTR w najczęstszych chorobach reumatycznych zostały zaliczone do grupy odczynowych zapaleń stawów [1]. Obraz kliniczny może przypominać objawy przewlekłego zakażenia, klasycznej zdefiniowanej choroby układowej lub zespołu zbliżonych objawów, który nie spełnia jednak potrzebnych do pewnego rozpoznania kryteriów diagnostycznych.

Na obraz kliniczny zespołów paranowotworowych składają się dolegliwości niespecyficzne, tj. gorączka, osłabienie, zmniejszenie masy ciała, utrata łaknienia. Do wymienionych objawów mogą dołączać się inne – specyficzne dolegliwości, dające obraz niesklasyfikowanego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego, zespołu toczniopodobnego, zapalenia naczyń, zespołu Raynauda, zapalenia powięzi, rumienia guzowatego, zespołu algodystroficznego, tzw. surowiczo-ujemnego klasycznego reumatoidalnego zapalenia stawów i wielu innych jednostek chorobowych [2].

Patogeneza zespołów paranowotworowych

Okolo 7–10% pacjentów z chorobami rozrostowymi wykazuje objawy zespołu paranowotworowego. Mogą one być spowodowane działaniem różnego rodzaju czynników wytwarzanych przez komórki nowotworowe lub wynikać z aktywacji zjawisk autoimmunologicznych.

Przykładem pierwszego mechanizmu jest osteoartropatia przerostowa. Uważa się, że nieprawidłowa proliferacja skóry i tkanki kostnej dystalnych odcinków palców może być rezultatem nadmiernej produkcji VEGF (*vascular endothelial growth factor*) przez komórki nowotworu [3]. W przebiegu innych chorób rozrostowych dochodzi do nadmiernego wytwarzania białka podobnego do PTH (PTHrP – *parathyroid hormone – related proteiny*), będącego przyczyną tzw. złośliwej hiperkalcemii. Wykazano, że komórki gruczolakoraka prostaty wydzielają duże ilości IL-6. Cytokina ta może być odpowiedzialna za występowanie artralgi lub objawów zapalenia stawów u chorych cierpiących na ten typ nowotworu [4].

Drugim możliwym mechanizmem patogenetycznym zespołów paranowotworowych jest aktywacja zjawisk autoimmunologicznych. Charakteryzuje się ona produkcją przeciwciał reagujących z własnymi antygenami gospodarza. Wykazano, że podanie myszom IgG wyizolowanych od osób z zespołami paranowotworowymi przebiegającymi z objawami nerwowo-mięśniowo-szkieletowymi (zespoły miasteniczne, neuromiotonia) powoduje wystąpienie u tych myszy podobnych objawów.

W badaniach przeprowadzonych przez Swissa i wsp. w grupie 134 chorych na różnego typu chłoniaki występowanie przeciwciał przeciw ssDNA stwierdzono u 23,8%, a przeciwciał anty-Sm i anty-RNP odpowiednio

u 20 i 21,7% osób. W surowicach uzyskanych od tych chorych obecne były również autoprzeciwciała przeciw dsDNA, kardiolipinie, histonomom, Ro, La i innym [5, 6].

Najczęściej występujące zespoły paranowotworowe

Miopatie zapalne

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM) i wielomięśniowe (PM) – do objawów charakterystycznych dla tych jednostek chorobowych dochodzi w przebiegu różnego rodzaju nowotworów. Najczęściej są to rak jajnika, płuc, żołądka, jelita grubego, w populacji azjatyckiej rak jamy nosowo-gardłowej [7]. Według różnych autorów częstość współistnienia DM i nowotworów waha się od 7 do 66% [8]. Prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu u chorych na PM/DM jest 10 razy większe niż w ogólnej populacji, toteż w klasyfikacji DM wydzielono grupę zapalenia mięśni związanego z chorobą nowotworową (CAM – *cancer associated myositis*) [9]. Mówi się o nim wtedy, gdy u chorego na PM/DM w ciągu 2 lat od postawienia diagnozy miopatii zapalnej zostanie rozpoznany nowotwór. Wykazano, że rozpoznanie CAM jest bardziej prawdopodobne w tych przypadkach, w których objawy zapalenia mięśni rozpoczynają się u osoby w wieku powyżej 45. roku życia, gwałtownie postępują, są bardzo nasilone, przebiegają ze znacznie podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego, ale bez zaburzeń serologicznych i charakteryzują się opornością na zastosowane leczenie [10].

Hunger i wsp. stwierdzili, że u chorych na DM związane z chorobą nowotworową, częściej zdarzają się zmiany skórne o typie leukocyto-klastycznego zapalenia naczyń [11]. Zaleca się, aby chorzy na PM/DM byli poddawani dokładnym badaniom diagnostycznym w kierunku współistnienia nowotworów, szczególnie zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym.

Nowotworowe zapalenie wielostawowe

W przebiegu chorób nowotworowych może dojść do wystąpienia u chorego objawów nowotworowego zapalenia stawów (*carcinomatous polyarthritis*), do złudzenia przypominającego reumatoidalne zapalenie stawów. Zespół ten najczęściej towarzyszy rakowi piersi, jelit, płuc, jajnika oraz chłoniakom. Cechami pomocnymi w różnicowaniu z RZS mogą być brak symetrii, częste zajęcie stawów kończyn dolnych, w tym stawów kolanowych z jednoczesnym oszczędzeniem stawów rąk, brak czynnika reumatoidalnego (lub jego obecność w niskim mianie) i guzków reumatoidalnych. Nieobecność guzków reumatoidalnych nie jest jednak regułą. Gronbaek i wsp. stwierdzili wystąpienie guzków reu-

Tabela I. Zespoły paranowotworowe i najczęstsza lokalizacja współistniejących nowotworów
Table I. *Paraneoplastic syndromes and the most common localization of the cancer*

Zespół paranowotworowy	Nowotwór – lokalizacja
nowotworowe zapalenie wielostawowe	choroby limfoproliferacyjne, jajnik, gruczoł sutkowy, jelito grube, płuca
wielogniskowa retikulohistiocytoza	płuca, żołądek, gruczoł sutkowy, szyjka macicy
<i>panniculitis</i>	układ krwiotwórczy, trzustka, prostata, gruczoł sutkowy
zapalenie powięzi dłoniowej	gruczoł sutkowy, jajnik, żołądek, trzustka
zespół Raynauda	układ krwiotwórczy, gruczoł sutkowy, trzustka, jelito cienkie, płuca
zespół algodystroficzny	płuca, jelito, trzustka, jajnik, białaczki
nietypową postać <i>polymyalgia rheumatica</i>	nerka, jelito, płuca, gruczoł sutkowy

matoidalnych u jednego spośród 150 chorych na chłoniaki. Pacjent ten nie spełniał kryteriów niezbędnych do rozpoznania RZS [12].

Nagły, burzliwy początek choroby u osoby starszej i brak reakcji na zastosowane leczenie mogą sugerować paranowotworowy charakter dolegliwości. Wykazanie się czujnością diagnostyczną i wczesne rozpoczęcie właściwego leczenia może uratować życie chorych.

Nawracające symetryczne surowiczoujemne zapalenie stawów z obrzękiem ciastowatym (RS3PE – *remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema*)

Zapalenie to najczęściej dotyczy stawów śródrečno-palczkowych (MCP) i nadgarstkowych, znacznie rzadziej stawów skokowych i stawów stóp. Charakterystycznym objawem jest współistnienie w okolicy zajętych stawów obrzęku, w którym po uciśnięciu palcem pozostaje widoczne wgłębienie.

Sibilla i wsp. opisali 6 przypadków RS3PE współistniejących z nowotworami. U 4 chorych był to rak prostaty, w pozostałych przypadkach rak żołądka i jelita. Wszyscy pacjenci gorączkowali, mieli znacznie podwyższone wskaźniki stanu zapalnego (OB i CRP). W surowicy nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego. Chociaż nie ustalono specyficznych kryteriów diagnostycznych, paranowotworowy charakter objawów może sugerować brak poprawy po zastosowanych glikokortykosteroidach oraz zły ogólny stan chorych (chudnięcie, osłabienie, gorączka) [4, 13].

Retikulohistiocytoza wielogniskowa

Charakterystycznym objawem retikulohistiocytozy wielogniskowej jest współistnienie destrukcyjnego (w 50% przypadków) zapalenia stawów rąk oraz zmian

skórnych o charakterze brązowożółtawych grudek zlokalizowanych w okolicy paznokci, na grzbietowej powierzchni rąk i na twarzy. W 25–31% przypadków choroba ta współistnieje z nowotworem – najczęściej rakiem płuc, żołądka, jajnika, szyjki macicy i gruczołu sutkowego [14].

Zapalenie rozścięgnię dłoniowego

Zapalenie rozścięgnię dłoniowego charakteryzuje się postępującymi obustronnymi przykurczami palców rąk, włóknieniem rozścięgnię dłoniowego. Objawom tym towarzyszy zapalenie wielostawowe, dotyczące głównie stawów MCP i międzypalczkowych bliższych (PIP). Następnie może dojść także do zajęcia stawów nadgarstkowych, łokciowych, skokowych, kolanowych i stawów stóp. Do zapalenia rozścięgnię dłoniowego dochodzi najczęściej w przebiegu raka jajnika, gruczołu sutkowego, żołądka i trzustki. Leczenie glikokortykosteroidami i chemioterapia są nieskuteczne w likwidowaniu objawów [2].

Zespół toczniopodobny

W przebiegu nowotworów piersi, białaczki włochatomórkowej i *mesothelioma* u niektórych chorych występują objawy sugerujące rozpoznanie tocznia rumieniowatego układowego. Do najważniejszych z nich należą zapalenie błon surowiczych, objaw Raynauda o ciężkim przebiegu, prowadzący do martwicy palców, i obecność w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych [8].

Zapalenie naczyń

Nietypową postać *polymyalgia rheumatica*

Objawy *polymyalgia rheumatica* często towarzyszą różnego typu nowotworom [15]. Szczególną czujność diagnostyczną należy zachować wówczas, gdy objawy nie są symetryczne, nie ustępują po glikokortykoterapii, szybkość opadania krwinek po godzinie jest mniej-

sza niż 50 lub większa niż 100 mm. Najczęściej u chorych na nietypową postać *polymyalgia rheumatica* występuje rak nerki, jelita, płuc [15].

Inne zapalenia naczyń

O nowotworowej etiologii rumienia guzowatego powinno myśleć się w tych przypadkach, w których objawy utrzymują się dłużej niż 6 tyg. i nie ustępują po leczeniu glikokortykosteroidami.

Sanchez-Guerrero wykazała u 5% pacjentów z objawami zapalenia naczyń współistnienie nowotworu. Zmiany dotyczyły małych naczyń skórnych i histologicznie były rozpoznawane jako leukocytoklastyczne zapalenie naczyń. Może ono występować w przebiegu białaczek, chłoniaków i guzów łitych.

Panniculitis

Obrzęk i stwardnienie skóry przechodzące na głębiej położone tkanki może wystąpić u chorego na nowotwór trzustki lub złośliwe rozrosty układu krwiotwórczego. Taki stan nosi nazwę zespołu *fasciitis-panniculitis*. Zmiany skórne najczęściej pojawiają się na tułowi, pośladkach i proksymalnych odcinkach kończyn. Towarzyszy im często eozynofilia we krwi obwodowej oraz zapalenie jednego lub wielu stawów. Badaniem histopatologicznym stwierdza się włóknienie i nacieki zapalne. Chorują najczęściej kobiety. W większości przypadków zespół jest oporny na leczenie glikokortykosteroidami [16].

Zespół algodystroficzny

Samoistny ból kończyny górnej lub dolnej, bolesność uciskowa śródreżcza lub śródstopia, zaburzenia w lokalnym krążeniu krwi, wzmożona potliwość i plamista, miejscowa osteoporoza to objawy wchodzące w skład zespołu algodystroficznego.

Najczęściej jest on następstwem urazu, zawału mięśnia sercowego lub udaru. Opisano również współistnienie zespołu algodystroficznego z nowotworem płuc (najczęściej), a także rakiem jelita, trzustki, jajnika i białaczką [2].

Erytromelalgia

Mianem erytromelalgii określa się rumień, wzmożone ucieplenie i uczucie palenia w obrębie kończyn. Objawom tym często towarzyszy trombocytoza we krwi obwodowej. Opisano związek pomiędzy zespołem a chorobami mieloproliferacyjnymi [15].

Paranowotworowy zespół Raynauda

Zespół Raynauda występujący u osoby powyżej 50. roku życia może pojawić się w przebiegu nowotworów

płuc, jelita cienkiego, gruczołu sutkowego, trzustki, a także nowotworów układu krwiotwórczego. Niejednokrotnie rozpoznanie choroby rozrostowej stawiane jest kilka miesięcy po wystąpieniu pierwszych objawów zespołu Raynauda. Podawanie leków rozszerzających naczynia i sympatektomia nie przynoszą poprawy. Objawy ustępują po radykalnym usunięciu masy guza [17].

Objawy mięśniowo-szkieletowe u chorych po chemioterapii

Kilka tygodni lub miesięcy po zakończeniu chemioterapii u niektórych chorych dochodzi do wystąpienia objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. Należą do nich bóle mięśni, uczucie sztywności i bóle stawów – głównie śródreżczno-paliczkowych, międzypaliczkowych bliższych, skokowych i kolanowych [18].

Czynnikami różnicującymi z RZS jest brak zmian radiologicznych i nieobecność czynnika reumatoidalnego. Przebieg choroby jest samoograniczający, zwykle choroba trwa krócej niż rok. Do powstania ww. objawów najczęściej dochodzi w wyniku terapii metotreksatem, cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem.

Inne leki stosowane w terapii nowotworów, które mogą być przyczyną ostrego zapalenia stawów, to tamoksyfen i interferon alfa. Opisano nawet rozwój surowiczo-dodatniego reumatoidalnego zapalenia stawów po terapii interferonem alfa [19]. Interferon alfa i beta mogą powodować także produkcję autooprzeciwciał i wywoływać objawy sugerujące toczeń rumieniowaty układowy lub autoimmunologiczną chorobę tarczycy [20].

Inne chemioterapeutyki, tj. bleomycyna i cisplatyna, mogą z kolei powodować u pacjentów wystąpienie zespołu Raynauda.

Podsumowanie

Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego mogą wystąpić u pacjentów z różnego typu chorobami nowotworowymi. Niekiedy są one nawet pierwszymi objawami zgłaszanymi przez chorego na długo przed ustaleniem rozpoznania choroby rozrostowej. Cechami, które mogą sugerować paranowotworowy charakter objawów reumatycznych, są nagły początek, wiek chorego powyżej 50 lat, szybki postęp choroby oraz brak poprawy po leczeniu (w tym po glikokortykoterapii). Terapia przeciwnowotworowa zwykle powoduje ustąpienie dolegliwości kostno-mięśniowych. Wnikliwa diagnostyka prowadząca do szybkiego rozpoznania może zadecydować o rokowaniu u chorego.

Piśmiennictwo

1. Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Reumatologia 2004; 42: Supl. 1.

2. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 35-43.
3. Martinez-Lavin M, Pineda C. Hypertrophic osteoarthropathy. In: *Rheumatology*, Hochberg, Silman, Smolen (eds.). Mosby, Edinburgh 2003.
4. Sibilla J, Friess S, Schaeffer T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE): a form of paraneoplastic polyarthritis? *J Rheumatol* 1999; 26: 115-120.
5. Swissa M, Cohen Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies in the sera of patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1992; 7: 117-122.
6. Swissa M, Amital-Teplizky H, Haim N, et al. Autoantibodies in neoplasia. An unresolved enigma. *Cancer* 1990; 65: 2554-2558.
7. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Int Med* 2001; 134: 1087-1095.
8. Andras C, Csiki Z, Ponoji A, et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006; 26: 376-382.
9. Braun J, Sieper J. Objawy reumatyczne w chorobach przewodu pokarmowego. *Curr Opin Rheumatol (wyd. pol.)* 2000; 2: 6-12.
10. Kwiatkowska B, Filipowicz-Sosnowska A, Kostrzewa R. Manifestacja stawowa chorób nowotworowych – demonstracja przypadków. *Reumatologia* 2006; 44: 369-373.
11. Hunger RE, Durr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology* 2001; 202: 123-126.
12. Grobaek K, Straten P, Ralfkiaer E, et al. Somatic Fas mutation in non Hodgkin's Lymphoma association with extranodal disease and autoimmunity. *Blood* 1998; 92: 3018-3024.
13. Paire S, Graf C, Roverano S, Rossini J. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: a study of 12 cases. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 146-153.
14. Snow JL, Muller SA. Malignancy – associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol* 1995; 133:171.
15. Genovese M. Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: *Kelley's textbook of Rheumatology*. Ruddy SC, Harris ED, Sledge CB (eds.). Philadelphia 2001; 1595-1610.
16. Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 62-67.
17. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92: 571-572.
18. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993; 11: 768-770.
19. Passos de Souza E, Evangelista Segundo PT, Jose FF, et al. Rheumatoid arthritis induced by alfa interferon therapy. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 297.
20. Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, et al. Lupus like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 6: 70-73.