

Objawy reumatyczne w chorobach nowotworowych

Brygida Kwiatkowska, Małgorzata Przygodzka, Anna Filipowicz-Sosnowska

Objawy reumatyczne mogą wyprzedzać objawy choroby nowotworowej i w przypadkach o nietypowym przebiegu wymagają zawsze poszerzenia diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej. Objawy kliniczne sugerujące zespoły paranowotworowe to: gwałtowny początek niesklasyfikowanego zapalenia stawów, palce maczugowate i rozlany ból kości u pacjenta powyżej 50 roku życia, gwałtownie postępujące zapalenie skórno-mięśniowe, przewlekłe nietypowe zapalenie naczyń, ciężkie, przewlekłe zapalenie powięzi, objaw Raynouda lub martwica palców oraz objawy zespołu miastenicznego Lampert-Eatona. Pojawienie się objawów reumatycznych w chorobach nowotworowych może być związane z obecnością przerzutów w obrębie układu ruchu, współistnieniem choroby reumatycznej w przebiegu której często występują choroby nowotworowe (np. zapalenia skórno-mięśniowego), powikłaniem stosowanego w chorobach reumatycznych leczenia lub powikłaniem stosowanego w chorobach nowotworowych leczenia. Często jednak objawy reumatyczne nie są związane z wyżej wymienionymi czynnikami predisponującymi i mogą dotyczyć stawów, mięśni, skóry i naczyń o obrazie klinicznym bardzo podobnym do chorób reumatycznych. Leczenie choroby nowotworowej powoduje u większości chorych wycofanie się objawów reumatycznych a powrót niektórych objawów może sugerować wznówę choroby nowotworowej i być swoistym markerem monitorowania choroby nowotworowej.

Rheumatic symptoms in malignants diseases

Rheumatic manifestations can precede the appearance of tumour symptoms. They always necessitate the widening of diagnosis in non-typical cases. Violent onset of unclassified arthritis, clubbing of the fingers, diffuse bone pain in individuals over 50 years of age, progression of dermatomyositis, prolonged and non-typical vasculitis, prolonged fasciitis, Raynaud syndrome, finger gangrene and Eaton-Lambert myastenic syndrome may suggest a paraneoplastic musculoskeletal syndrome. Malignancy-associated rheumatic symptoms may be a manifestation of musculoskeletal metastases, may appear in the course of rheumatic disorders commonly associated with malignancies (for example dermatomyositis) or may be the side-effects of either anti-rheumatic or oncolytic treatment. Malignant bone tumors often have common musculoskeletal manifestations mimicking rheumatic disorders and not related with highly mentioned predispositions factors. Sometimes the treatment of the malignancy may alleviate the rheumatic symptoms while their recurrence could be suggestive of relapse and may act as an independent marker of tumour progression

Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe, przerzuty nowotworowe, zapalenie stawów

Key words: paraneoplastic musculoskeletal syndrome, musculoskeletal metastases, arthritis

U chorych z procesem rozrostowym mogą występować objawy charakterystyczne dla chorób reumatycznych. Objawy te stwierdza się u 50% pacjentów w trakcie trwania choroby i u około 10% pacjentów przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Zdarza się, że u części pacjentów chorobę nowotworową rozpoznaje się dopiero po ponad dwóch latach od pojawienia się pierwszych objawów reumatycznych.

Znaczna część objawów reumatycznych w chorobach nowotworowych nie jest jednak związana z przerzutami nowotworowymi, a z objawami niesklasyfikowanego

zapalenia stawów, często z różnie nasilonymi zmianami w zakresie mięśni, skóry i naczyń krwionośnych. Zmiany stawowe w chorobach nowotworowych mogą imitować choroby tkanki łącznej. W niektórych chorobach reumatycznych, w porównaniu do populacji ludzi zdrowych – znacznie częściej występują pewne typy nowotworów. Do rozwoju nowotworów w chorobach reumatycznych może również przyczyniać się stosowana terapia [1, 2]. Wspólny obraz kliniczny zespołów paranowotworowych przedstawia Tabela I.

Pojawienie się objawów reumatycznych w chorobach nowotworowych może być związane z obecnością przerzutów w obrębie układu ruchu, objawami reumatycznymi nie związanymi z przerzutami dotyczącymi stawów, mięśni, skóry i naczyń, współistnieniem choroby reumatycznej, której często towarzyszy choroba nowotworowa,

Tab. I. Obraz kliniczny zespołów paranowotworowych
Table I. Clinical manifestations of paraneoplastic syndrome

-
- Dodatni wywiad w kierunku choroby nowotworowej, rozpoznana choroba nowotworowa lub predyspozycje do występowania w rodzinie chorób nowotworowych
 - Początek objawów >50 roku życia
 - Objawy ogólne: gorączka, złe samopoczucie, spadek wagi ciała
 - Gwałtowny początek niesklasyfikowanego zapalenia stawów, maczugowatość palców, lub zapalenie okostnej, przewlekłe, niejasnego pochodzenia zapalenie naczyń, niewrażliwy na leczenie objaw Raynouda, zapalenie powięzi, zespół miasteniczny Lampert-Eatona
 - Absolutna zależność między wystąpieniem objawów reumatycznych a początkiem często nie rozpoznanej choroby nowotworowej
 - Brak przerzutów do kości i stawów
 - Nieobecność czynnika reumatoidalnego u zdecydowanej większości chorych
 - Negatywne badania w kierunku zakażenia (negatywne posiewy)
 - Negatywne badania płynu stawowego w kierunku krystalopatii
 - Na ogół słaba odpowiedź na tradycyjne leczenie przeciwzapalne (NLPZ, kortykosteroidy)
 - Poprawa i zmniejszenie się objawów pod wpływem zastosowanego leczenia nowotworu będącego przyczyną ich wystąpienia
 - Pojawienie się ponownie objawów w przypadku wznowy procesu nowotworowego
-

powikłaniami stosowanego leczenia w chorobach reumatycznych i nowotworowych (Tab. II) [3].

Objawy związane z przerzutami nowotworowymi

Objawy reumatyczne związane z przerzutami nowotworowymi występującymi w układzie ruchu mogą być spowodowane przerzutami do kości i zapaleniem stawów w przebiegu przerzutów raka, zapaleniem białaczkowym błony maziowej, krwawieniem do stawów, wtórną dną moczanową w przebiegu białaczki, chłoniakowym zapaleniem błony maziowej, wtórną dną moczanową w przebie-

gu chłoniaka lub reakcją błony maziowej na uszkodzenie okołostawowe lub torebki stawowej w przebiegu raka, białaczki lub chłoniaka [4-7].

Objawy stawowe w chorobach nowotworowych

Do objawów stawowych chorób nowotworowych należy zaliczyć osteoartropatię przerostową, zapalenie stawów w przebiegu raka, zapalenie stawów w przebiegu wtórnej amyloidozy oraz zapalenie stawów w przebiegu wtórnej dny.

Tab. II. Typy zespołów stawowych w przebiegu chorób nowotworowych
Table II. Rheumatic manifestation in neoplastic disease

Objawy związane z przerzutami nowotworowymi
Objawy stawowe w chorobach nowotworowych <ul style="list-style-type: none"> – osteoartropatia przerostowa – zapalenie stawów w przebiegu raka – zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy (AL) towarzyszącej szpiczakowi mnogiem – wtórna dna w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego
Zmiany w mięśniach w chorobach nowotworowych <ul style="list-style-type: none"> – zapalenie skórnomięśniowe i wielomięśniowe – zespół miasteniczny Lampert-Eatona
Objawy skórne typowe dla chorób reumatycznych występujące w chorobach nowotworowych <ul style="list-style-type: none"> – paranowotworowe zapalenie powięzi dłoni i stawów – paranowotworowe zapalenie powięzi kończyn i tułowia – zespół paranowotworowego zapalenia tkanki podskórnej (<i>panniculitis</i>) i stawów – paranowotworowy rumień guzowaty – objawy paranowotworowe twardzinopodobne
Objawy naczyniowe typowe dla chorób reumatycznych występujące w chorobach nowotworowych <ul style="list-style-type: none"> – paranowotworowe zapalenie naczyń – objaw Raynouda towarzyszący chorobom nowotworowym – martwica palców
Paranowotworowe objawy reumatyczne imitujące układowe choroby tkanki łącznej <ul style="list-style-type: none"> – paranowotworowy zespół toczniopodobny – paranowotworowa choroba Still'a u dorosłych – paranowotworowa polimialgia reumatyczna – zespół odruchowej współczulnej dystrofii

Osteoartropatia przerostowa

Osteoartropatię przerostową (*hypertrophic osteoarthropathy* – HOA) charakteryzuje triada objawów: zapalenie kilku lub wielostawowe, maczugowatość palców rąk lub stóp, zapalenie okostnej dystalnych odcinków kości długich. Do najczęściej zajętych stawów należą stawy kolanowe, skokowe, łokciowe, nadgarstkowe, śródrečno-palcowe i międzypaliczkowe bliższe. Często objawy są symetryczne z dolegliwościami bólowymi w zakresie zajętych stawów. Czasami może występować ból dotyczący sąsiadujących kości. Maczugowatość palców czasami może towarzyszyć uczucie „palenia” paznokci palców rąk lub stóp. Zapalenie okostnej charakteryzuje się silnym, punktowym bólem umiejscowionym głęboko najczęściej w obrębie kończyn dolnych, którego nasilenie zmniejsza się po uniesieniu kończyny. Ból dotyczy najczęściej dystalnych części piszczeli, kości promieniowej lub łokciowej. Badanie płynu stawowego wykazuje typowe cechy płynu „nie zapalnego”, tzn. płyn jest klarowny, o prawidłowej lepkości, z niską liczbą leukocytów ($<2000 \times 10^6/l$) z przewagą limfocytów i monocytów. Można również stwierdzić zgrubienie skóry, najczęściej okolicy głowy i szyi, zapalenie mieszków włosowych oraz obustronną bolesną ginekomastię.

Objawy osteoartropatii przerostowej mogą występować przez wiele miesięcy przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Około 6-12% chorych z gruczolakorakiem płuc ma objawy osteoartropatii przerostowej. Objawy osteoartropatii przerostowej pojawiają się u około 10% chorych z rakiem. Osteoartropatia przerostowa może również występować w śródłoniaku opłucnej, nerwiakach włóknistokomórkowych przepony, chłoniakach śródpiersia, przerzutach do płuc z nadnerczy, grasicy, mięśniaka gładkokomórkowego przełyku, mięsaka kości, włókniakomięsaka i raka nosogardzieli. Objawy osteoartropatii przerostowej częściej występują u mężczyzn niż u kobiet.

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdza się swoistych dla tych objawów zmian. Wartości OB są zwykle podwyższone. U pacjentów z wielomiejscowym zapaleniem okostnej wartości fosfatazy alkalicznej są podwyższone. W badaniach radiologicznych z objawami obustronnego symetrycznego zapalenia okostnej w dystalnych częściach kości długich stwierdza się linijne kostnienie oddzielone przepuszczalną dla promieni rtg warstwą z zatartą korą. Zmiany te najczęściej występują w zakresie kości piszczeli, strzałki, promieniowej, łokciowej, udowej i barkowej. Badania scyntygraficzne wykazują zwiększony wychwyt znacznika zlokalizowany w zajętych stawach oraz równoległy linijny okostnowy wzdłuż dystalnych części kości piszczelowej, strzałkowej, łokciowej i promieniowej oraz czasami nagromadzony w palcach maczugowatych.

Etiologia osteoartropatii przerostowej towarzyszącej procesom nowotworowym jest nieznana. Chorzy dobrze odpowiadają na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Całkowite wyleczenie choroby nowotworowej powoduje bardzo szybkie wycofanie się objawów

klinicznych, natomiast zmiany radiologiczne wycofują się wolno w ciągu tygodni lub miesięcy. W okresie, kiedy choroba nowotworowa nie jest leczona, objawy osteoartropatii przerostowej utrzymują się z nawracającym zapaleniem błony maziowej, bólem w zakresie zajętych stawów i bolesnością punktową kości [8-10].

Zapalenie stawów w przebiegu raka

Jest to seronegatywne zapalenie stawów o obrazie klinicznym podobnym do reumatoidalnego zapalenia stawów. W wieku podeszłym początek choroby może być kilkustawowy z zajęciem niesymetrycznym stawów kończyn dolnych, rzadziej stawów nadgarstkowych lub rąk. Nie stwierdza się nadżerek stawowych, deformacji, czynnika reumatoidalnego, guzków reumatoidalnych i dodatniego wywiadu w kierunku występowania reumatoidalnego zapalenia stawów w rodzinie. Czas między wystąpieniem zapalenia stawów w przebiegu raka a rozpoznaniem raka wynosi około 10 miesięcy. Zapalenie stawów jest typowe dla kobiet z rakiem piersi i mężczyzn z rakiem płuc. Podobne objawy można zaobserwować również u chorych z zapaleniem trzustki i z rakiem trzustki, ale u tych chorych stwierdza się najczęściej zajęcie dużych stawów, głównie skokowych z obecnością guzków podskórnych podobnych do guzów w rumieniu guzowatym, mogących ulegać owrzodzeniu lub sączących się. Histopatologicznie stwierdza się zmiany zapalne z martwicą podskórnej tkanki tłuszczowej będącej wynikiem uwalnianej z trzustki lipazy. Badanie histologiczne błony maziowej chorych na zapalenie stawów towarzyszące rakowi wykazuje niespecyficzne zapalenie. Wartości OB są często podwyższone. Nie stwierdza się zmian w obrazie radiologicznym zajętych stawów. Patogeneza zapalenia stawów w przebiegu raka nie jest znana, prawdopodobnie związana jest z powstaniem immunokompleksów w obrębie błony maziowej i uwalnianych przez guz mediatorów. Objawy zapalenia stawów w przebiegu raka wycofują się przy wyleczeniu procesu nowotworowego i nawracają w przypadku wznowy. U wielu pacjentów dobre efekty terapeutyczne osiąga się po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i dostawowego podawania kortykosteroidów [11-13].

Zapalenie stawów w przebiegu AL amyloidozy towarzyszącej szpiczakowi mnogiemu (*amyloidozą z dyskracją immunocytów*)

Zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy pierwotnej występuje u chorych ze szpiczakiem i jest wynikiem gromadzenia białek monoklonalnych w tym łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) amyloidu w błonie maziowej i występuje u 13% chorych. Zapalenie stawów często jest symetryczne z dużą bolesnością i dotyczy stawów barkowych, kolanowych i nadgarstkowych. Płyn stawowy jest niezapalny z niską liczbą leukocytów ($<2000 \times 10^6/l$). Barwienie czerwienią Kongo płynu stawowego i błony maziowej wykazuje złogi amyloidu. W zapaleniu stawów

w przebiegu amyloidozy pierwotnej mogą występować inne objawy kliniczne, jak: obwodowa neuropatia, zespół cieśni kanału nadgarstka, okołostawowe podskórne złogi amyloidu, przerost języka, kardiomiopatia i nefropatia. Diagnostyka oparta powinna być na badaniu szpiku kostnego, immunoelektroforezie białek surowicy oraz moczu i biopsji błony maziowej, tkanki tłuszczowej powłok brzucha lub śluzówki odbytu na obecność amyloidu. Leczenie powinno być oparte na leczeniu szpiczaka i objawowym leczeniu zapalenia stawów przez stosowanie leków przeciwbólowych i niesteroidowych przeciwzapalnych [14, 15].

Wtórna dna w przebiegu nowotworu układu krwiotwórczego

Podwyższone stężenie kwasu moczowego i wtórna dna może towarzyszyć leczonej i nieleczonej białaczce, czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości, białaczce limfaticznej i rzadko w przebiegu raka. Jest ono następstwem dużego rozpadu komórek nowotworowych w przebiegu samego procesu nowotworowego i stosowanej chemioterapii. Zalecane jest zatem przed stosowaniem chemioterapii profilaktyczne stosowanie terapii allopurinolem [16, 17].

Zmiany w mięśniach w chorobach nowotworowych

Do objawów ze strony mięśni dochodzi w miopatii wynikającej z wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej. W miopatii ksobnych grup mięśni, w zapaleniu skórno-mięśniowym i wielomięśniowym oraz w zespole miastenicznym Lampert-Eatona.

Zapalenie skórnomięśniowe i wielomięśniowe

Wiele badań wykazuje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu u pacjentów chorych na zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe. Częstość występowania nowotworu u chorych na zapalenie skórno- i wielomięśniowe waha się od 6 do 60%. Możliwość zachorowania na chorobę nowotworową jest taka sama w populacji kobiet i mężczyzn w tych samych grupach wiekowych, ale istnieje możliwość większej zapadalności u kobiet z nowotworem jajnika. Do nowotworów, w przebiegu których może występować zapalenie skórnomięśniowe i wielomięśniowe, należą: rak płuc, jajnika, przewodu pokarmowego, piersi, jąder oraz białaczka, chłoniak i czerniak. Często objawy zapalenia skórnomięśniowego mogą wyprzedzać proces nowotworowy nawet o 1 rok, także w przypadku zapalenia wielomięśniowego proces nowotworowy może wyprzedzać objawy tej choroby. Występuje to u około 9% kobiet i 15% mężczyzn. Ryzyko współistnienia choroby nowotworowej z zapaleniem skórnomięśniowym i wielomięśniowym występuje w ciągu pierwszych 5 lat trwania choroby. U chorych powyżej 65 roku życia zmniejsza się ryzyko zachorowania na współistniejącą chorobę nowotworową. Nie ma różnic w obrazie

klinicznym między zapaleniem skórnomięśniowym i wielomięśniowym z współistniejącą chorobą nowotworową i bez tej choroby. Etiologia zapalenia wielomięśniowego i skórnomięśniowego w przebiegu choroby nowotworowej jest nieznana. Każdy chory z zapaleniem skórnomięśniowym i wielomięśniowym wymaga wykonania wszystkich badań w kierunku choroby nowotworowej. Leczenie jest podobne jak w chorobach pierwotnych. Stwierdza się dobrą odpowiedź na stosowanie kortykoterapii (prednison 1 mg/kg wagi ciała/dzień) i leczenie methotrexatem lub azathiopryną. Całkowite wyleczenie choroby nowotworowej nie ma wpływu na przebieg zapalenia skórnomięśniowego i wielomięśniowego [18-21].

Zespół miasteniczny Lampert-Eatona

Zespół miasteniczny Lampert-Eatona jest rzadką chorobą, w przebiegu której dochodzi do zaburzenia neurotransmisji wynikającej ze zmniejszenia wydzielania acetylocholinoz w włókien motorycznych i cholinergicznym zakończeń nerwowych. Objawy kliniczne tego zespołu to: nasilające się zmęczenie po wysiłku, osłabienie odruchów i sztywność mięśni ksobnych, głównie kończyn dolnych. Do innych objawów należy podwójne widzenie, opadanie powiek, potykanie się na zgłoskach i ortostatyczny spadek ciśnienia. W badaniu EMG przy powtórnej stymulacji włókien motorycznych stwierdza się minimalną odpowiedź na początku i zmniejszanie się amplitudy w czasie kolejnych pobudeń. U 60% chorych z rakiem drobnokomórkowym płuc występuje zespół Lampert-Eatona. Objawy raka rozpoznaje się w przeciągu 1-2 lat od pierwszych objawów mięśniowych. Chorzy z tym zespołem słabo reagują na leki wpływające na receptory muskarynowe (edrophonium – Tensilon) i leki przeciw cholinesterazie, np. na pirydostygmie. Objawy wycofują się przy wyleczeniu choroby nowotworowej [22, 23].

Objawy skórne typowe dla chorób reumatycznych występujące w chorobach nowotworowych

Zespół paranowotworowego zapalenia powięzi dłoni i stawów

Zespół ten towarzyszy nowotworom jajników i innym. Częściej chorują kobiety. Objawy kliniczne to pogrubienie powięzi dłoniowych i zapalenie symetryczne stawów kolanowych, skokowych, łokciowych i nadgarstkowych. Zespół ten cechuje szybki przebieg i złe rokowanie, gdyż towarzyszy on chorobie nowotworowej z przerzutami. U chorych można stwierdzić obecność przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy krwi, a w biopsji powięzi dłoniowej depozyty immunologiczne. Chorzy dobrze reagują na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami. Radykalna poprawa jest po leczeniu choroby nowotworowej [24].

Paranowotworowe zapalenie powięzi kończyn i tułowia

Obraz kliniczny zapalenia powięzi towarzyszącemu chorobie nowotworowej to rozlane zapalenie powięzi kończyn i tułowia z przykurczami stawów, eozynofilią, podwyższonym poziomem gammaglobulin i podwyższonym OB. Obserwowane jest u chorych z chorobami rozrostowymi szpiku i układu chłonnego. Opisywane jest również współistnienie rodzinnego zapalenia powięzi z rakiem piersi. Zapalenie powięzi może wyprzedzać chorobę nowotworową na wiele miesięcy. W badaniu histopatologicznym występuje obrzęk i nacieki z monocytów w głębi skóry i powięzi z włóknistym pogrubieniem warstwy podskórnej i powięzi. Efektem jest pogrubienie skóry, z wzmocnionym jej napięciem. Ręce i stopy zajęte są rzadko. W przeciwieństwie do idiopatycznego zapalenia powięzi na zapalenie powięzi towarzyszące chorobie nowotworowej częściej chorują kobiety i często jest brak poprawy po zastosowanej korytkoterapii. Najskuteczniejszą metodą jest rozpoznanie i leczenie choroby nowotworowej [25, 26].

Zespół paranowotworowego zapalenia tanki podskórnej (*panniculitis*) i stawów

Zapalenie tkanki podskórnej z obecnością bolesnych guzków podskórnych i zapaleniem kilku- lub wielostawowym obserwuje się w raku trzustki. Zmiany skórne w postaci guzków występują na udach, podudziach i pośladkach, później zmniejszające się z sączącą jałową żółtą wydzieliną zawierającą kuliste fragmenty tkanki tłuszczowej. W badaniu histopatologicznym stwierdza się martwicę fragmentów tkanki tłuszczowej z typowymi komórkami z cieniem grubej ściany bez jądra („komórki cienie”) i materiału składającego się z granulocytów zasadochłonnych, bez lub obok nekrotycznych komórek tłuszczowych z odczynem zapalnym wokół, ze zgromadzonych granulocytów obojętnych, kwasochłonnych, limfocytów, histiocytów i komórek olbrzymich. Podobne objawy obserwuje się w ostrym zapaleniu trzustki, co jest wynikiem krążącej lipazy trzustkowej powodującej martwicę tkanki tłuszczowej z wtórnym procesem zapalnym tkanki podskórnej (*panniculitis*) i błony maziowej. Zespół ten najczęściej występuje u starszych mężczyzn z możliwym rakiem trzustki i obecnością niejasnego pochodzenia zapalenia stawów z guzkami podskórnymi. Diagnostyka powinna być oparta na tomografii komputerowej jamy brzusznej, biopsji guzka podskórnego oraz oznaczeniem poziomu lipazy w surowicy krwi. U chorych z tym zespołem często występuje wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej, podobnie jak w ostrym zapaleniu trzustki. Leczenie korytkosteroidami jest często nieskuteczne, a objawy wycofują się w trakcie leczenia raka trzustki [27, 28].

Paranowotworowy rumień guzowaty

Rumień guzowaty rzadko może towarzyszyć chorobie Hodgkina i nie-Hodgkinowym chłoniakom i białaczce. Zmiany skórne w przeciwieństwie do występujących w chorobach reumatycznych, mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy i pojawiać się w trakcie nawrotów choroby [29].

Paranowotworowe twardzino-podobne objawy

Zmiany skórne twardzino-podobne występują u chorych z rakiem żołądka, piersi i płuc oraz w przerzutach czerniaka i w szpiczaku z lokalizacją osteosklerotyczną [30, 31].

Objawy naczyniowe w chorobach nowotworowych

Paranowotworowe zapalenie naczyń

Martwicze zapalenie naczyń może występować u chorych z chorobą rozrostową szpiku, układu chłonnego, zespołem mielodysplastycznym. Rzadziej występuje u chorych z czerniakiem i rakiem płuc, prostaty, jelita grubego, piersi i jajnika. U chorych na leukocytozyczne zapalenie naczyń stwierdza się u 4,2% nierozpoznana chorobę nowotworową. Leukocytozyczne zapalenie naczyń małych skóry z objawami plamicy dotykowej (*palpable purpura*), pokrzywką, grudkowo-plamistą wysypką z lub bez zapalenia stawów często towarzyszy chorobie nowotworowej. Ziarniniakowate zapalenie naczyń skóry jest obserwowane rzadziej. Zapalenie średnich naczyń podobne do guzkowego zapalenia tętnic może występować w białaczce włochatokomórkowej i charakteryzuje się w badaniu histopatologicznym naciekami okołonaczyniowymi i śródnaczyniowymi z komórek „włochatych”. Objawy kliniczne to gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśni, zapalenie stawów, objawy ostrego brzucha jako wynik zapalenia naczyń krezki, zapalenie naczyń wieńcowych oraz objawy *mononeuritis multiplex* – opadanie stopy. Etiologia zapalenia naczyń towarzyszącemu chorobie nowotworowej jest nieznana. U chorych można stwierdzić obecność czynnika reumatoidalnego, przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA), krioglobulinemii oraz rzadziej podwyższony poziom komplementu. Zapalenie naczyń towarzyszące chorobie nowotworowej często dobrze reaguje na korytkoterapię, ale nawroty są częste. Radykalną metodą leczenia jest leczenie choroby nowotworowej [32-34].

Objaw Raynouda towarzyszący chorobom nowotworowym

Objaw Raynouda może występować u chorych powyżej 50 roku życia z rakiem płuc, jajnika, piersi, trzustki lub nerek, chłoniakiem, białaczką i szpiczakiem. Może występować na wiele miesięcy przez procesem nowotwo-

rowym. Martwica palców obserwowana jest u około 80% pacjentów, a asymetria zmian występuje u 30% chorych. Etiologia zespołu Raynouda towarzyszącemu chorobom nowotworowym jest nieznana. W leczeniu należy stosować leki naczyniorozszerzające i sympatektomię, ale zatrzymanie zmian występuje pod wpływem leczenia choroby nowotworowej [35].

Martwica palców

Niedokrwienie palców z miękkim zanikiem, bliznowatymi zagłębieniami i martwicą obserwuje się u chorych z rakiem płuc, jelita cienkiego, nerek i innych. Patomechanizm oparty jest na obkurczeniu się naczyń w przebiegu choroby nowotworowej, zamknięciu się światła naczyń wtórnie do nadkrzepliwości oraz paraneowotworowemu martwicczemu zapaleniu naczyń. Leczenie choroby nowotworowej zmniejsza objawy niedokrwienia palców [36].

Paranowotworowe objawy reumatyczne imitujące układowe choroby tkanki łącznej

Paranowotworowy zespół toczniopodobny

Zespół ten może towarzyszyć chorobie Hodgkina, zespołowi mielodystroficznemu, grasiczakowi oraz rakom płuc, piersi i jajnika. Objawy kliniczne to: wysięk w opłucnej, zapalenie płuc, zapalenie osierdzia, zespół Raynouda z niedokrwieniem palców, zapalenie stawów bez deformacji, kłębuszkowe zapalenie nerek, leukopenia oraz obecność przeciwciał przeciwjądrowych i antykardiolipidowych (aCL). Stosowanie kortykosteroidoterapii jest często skuteczną metodą leczenia tego zespołu [37].

Paranowotworowa choroba Stilla u dorosłych

Do obrazu klinicznego należy zapalenie stawów, hektyczna gorączka oraz klasyczna wysypka plamista. Objawy te rzadko mogą wyprzedzać nierozpoznaną chorobę nowotworową. U pacjentów z chorobą Stilla w okresie późniejszym mogą występować nowotwory skóry [38].

Paranowotworowa polimialgia reumatyczna

Objawy polimialgii reumatycznej mogą towarzyszyć zarówno nowotworom układu krwiotwórczego jak i przerzutom guzów litych. Diagnostyka różnicowa między polimialgią reumatyczną a chorobą nowotworową jest trudna, gdyż objawy towarzyszące polimialgii reumatycznej, jak: początek choroby u ludzi w podeszłym wieku, uogólnione bóle mięśni, spadek wagi ciała, osłabienie i wysokie wartości OB, często występują w chorobach nowotworowych. W różnicowaniu pomocna jest słaba odpowiedź na leczenie małymi dawkami kortykosteroidów u pacjentów z procesem nowotworowym. Chorzy ci wymagają ponownej diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej [39].

Zespół odruchowej współczulnej dystrofii (*reflex sympathetic dystrophy syndrome* – RSDS)

Zespół ten rzadko obserwowany jest u chorych z rakiem płuc, jelita grubego, trzustki lub jajnika oraz w przewlekłej białaczce szpikowej. Charakteryzuje się rozlanym palącym bólem, allodynią, obrzękiem i ograniczeniem ruchomości kończyn współistniejącymi objawami naczynioruchowymi, nadmiernym wydzielaniem potu i zanikowymi zmianami skóry. W obrazie radiologicznym stwierdza się objawy osteopenii oraz przejaśnień w obszarze dotyczącym tych zmian. Objawy te mogą wyprzedzać zmiany nowotworowe. Leczenie polega na leczeniu choroby podstawowej, tj. nowotworu [40].

Dr med. Brygida Kwiatkowska
Klinika Reumatologii
Instytut Reumatologii
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Amer* 1986; 70: 385-417.
2. Natanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-8.
3. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clin Rheumatol* 2000; 14: 515-33.
4. Fam AG, Kolin A, Lewis AJ. Metastatic carcinomatous arthritis and carcinoma of the lung. A report of two cases diagnosed by synovial fluid cytology. *J Rheumatol* 1980; 7: 98-104.
5. Holdrinet RS, Corstens F, van Horn JR i wsp. Leukemic synovitis. *Amer J Med* 1989; 86: 123-6.
6. Corfám HD, Siegel H, Perry MC i wsp. Non-Hodgkin's lymphoma of the synovium simulating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumat* 1987; 30: 155-61.
7. Gester J-C, Jaquier E, Ribaux C. Nonspecific inflammatory monoarthritis in the vicinity of bone metastases. *J Rheumatol* 1987; 14: 844-7.
8. Martinem-Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1993; 20: 1386-7.
9. Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analysis. *Semin Arthritis Rheumat* 1982; 12: 220-32.
10. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol* 1998; 25: 2221-7.
11. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP i wsp. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 40-4.
12. Caldwell DS. Carcinoma polyarthritis; Manifestations and differential diagnosis. *Med Grand Rounds* 1982; 1: 378-385.
13. Bradley JD, Pinas RS. Carcinoma polyarthritis – role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983; 10: 826-8.
14. Gordon DA, Pruzanski W, Ogryzlo MA i wsp. Amyloid arthritis simulating rheumatoid diseases in five patients with multiple myeloma. *Amer J Med* 1973; 55: 142-54.
15. Cohen AS, Canoso JJ. Rheumatological aspects of amyloid disease. *Clin Rheum Dis* 1975; 1: 149-61.
16. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatric Nephrology* 1995; 9: 206-12.
17. Butler RC, Thompson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *Royal Soc Med* 1987; 80: 168-72.
18. Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy – is there an association? *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 185-8.
19. Sigurgieresson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Eng J Med* 1992; 326: 363-7.

20. Bernard P, Bonnetblanc J-M. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 1285-325.
21. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995; 22: 1300-3.
22. McEvoy KM. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin North Am* 1994; 12: 387-99.
23. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE i wsp. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Eng J Med* 1995; 332: 1467-74.
24. Pfingraff J, Buckingham RB, Killian PJ i wsp. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheumat* 1986; 16: 118-25.
25. Chan LS, Hanson CA, Cooper KD. Concurrent eosinophilic fasciitis and cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 862-5.
26. Watts RA, Merry P. Familial eosinophilic fasciitis and breast cancer. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 93-4.
27. Virshup AM, Śliwiński AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodule associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheumat* 1973; 16: 388-92.
28. Tannebaum H, Anderson LG, Schur PH. Association of polyarthritis, subcutaneous nodules and pancreatitis disease. *J Rheumatol* 1975; 2: 14-20.
29. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JFG i wsp. Erythema nodosum and non-Hodkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1990; 17: 383-5.
30. Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL i wsp. Carcinoma of the breast and scleroderma; four further cases and a literature review. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 65-9.
31. Gruber BL, Miller F, Kaufman LD. Simultaneous onset of systemic sclerosis (scleroderma) and lung cancer: a case report and histologic analysis of fibrogenic peptides. *Am J Med* 1992; 92: 705-8.
32. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4: 39-46.
33. Kurzrock R, Cohen PR, Markowicz A. Clinical manifestation of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Int Med* 1994; 154: 334-40.
34. Klíma M, Waddell CC. Hairy cell leukemia associated with local vascular damage. *Human Pathol* 1984; 15: 657-9.
35. DeCross AJ, Sahasrabudhe DM. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92: 571-2.
36. Petri M, Fe KH. Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol* 1985; 12: 800-2.
37. Freundlich B, Makover D, Maul GG. A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Int Med* 1988; 109: 259-97.
38. Rouges A-M, Vidal E, Boudinet F i wsp. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20: 1786-7.
39. Haga H-J, Eide GE, Brun J i wsp. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1335-9.
40. Amertunga R, Daly M, Caughey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol* 1989; 16: 406-9.

Otrzymano: 1 lutego 2006 r.

Przyjęto do druku: 12 kwietnia 2006 r.