

Reumatológiai paraneoplasziás szindrómák

Szekanecz Éva, András Csilla, Kiss Emese, Tamási László,
Szántó János, Szekanecz Zoltán

RHEUMATIC DISEASES AND MALIGNANCIES – PARANEOPLASTIC SYNDROMES

Számos malignoma jelentkezhet mozgásszervi kórkép formájában. Paraneoplasziás szindrómák esetén az alapbetegség és a tumor kialakulása összefügg; a daganat eltávolítása után javul a mozgásszervi status. Időnként a reumatológiai kórkép megszokott, standard terápiájára adott rossz válaszkészség veti fel paraneoplasia gyanúját. Nem szokványos klinikai kép, betegségkefolyás esetén tumorkutatást kell végeznünk. A betegségek követése és kezelése során végig figyelemmel kell lennünk a paraneoplasticus jelenségekre.

A szerzők tematikusan áttekintik a főbb paraneoplasziás reumatológiai kórképeket, és tárgyalják az általános diagnosztikai és terápiás elveket.

Numerous malignancies may be associated with musculoskeletal symptoms. In paraneoplastic syndromes, the rheumatic disease is related to the tumour development and the removal or treatment of the underlying malignancy results in the improvement of rheumatic symptoms. Sometimes it is the bad responsiveness of the rheumatic disease to conventional therapies that calls the attention to an underlying malignant condition. Therefore, in case of an unusual disease course a thorough search for malignancies is indicated. The authors give a thematic review on the most common paraneoplastic rheumatic syndromes and discuss the general diagnostic and therapeutic guidelines.

**paraneoplasziás szindróma,
daganatkezelés, szekunder tumorok**

**paraneoplastic syndrome,
tumour development, secondary malignancies**

dr. Szekanecz Éva, dr. András Csilla, dr. Szántó János: Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Tanszék/University of Debrecen,
Department of Oncology; Debrecen

dr. Kiss Emese: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék/University of Debrecen,
3rd Department of Internal Medicine, Division of Clinical Immunology; Debrecen

dr. Tamási László: Szent Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály, Miskolc/
Szent Ferenc Hospital, Department of Rheumatology; Miskolc

dr. Szekanecz Zoltán (levelező szerző/correspondent): Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Reumatológiai Tanszék/University of Debrecen, 3rd Department of Internal Medicine,
Division of Rheumatology;

H-4012 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. E-mail: szekanecz@iiiibel.dote.hu

Érkezett: 2006. március 17. Elfogadva: 2006. június 27.

A mozgásszervi kórképek és a daganatok több ponton függhetnek össze. Egyrészt reumatológiai betegségek, tünetegyüttesek mint paraneoplasziás jelenségek társulhatnak a már kialakult tumorokhoz. Másrészt egyes mozgásszervi kórképek esetében megfigyelhető bizonyos szolid tumorok vagy hematológiai malignitások gyakoribb előfordulása. Végül, a reumatológiai terápiában alkalmazott bizonyos gyógy-

szerek is fokozhatják a daganatképződést (1–3). Ebben az összefoglalóban a paraneoplasziás jelenségeket tekintjük át. Sokszor nehéz kideríteni az ok-okozati összefüggéseket, a kétféle kórkép kialakulásának időrendiségét. Előfordulhat, hogy a mozgásszervi panaszok kivizsgálása során derül fény a már korábban kialakult daganatra, de az is lehetséges, hogy tumorkeresés során bukkanunk a háttérben meghúzódó mozgásszervi kórképre.

Általános jellemzők

Paraneoplasias szindrómában a szervezetben növekvő daganat indirekt módon, a tumor által termelt biológiailag aktív anyagok révén, a mozgásszervek szöveteiben okozott jellemző változások miatt mozgásszervi jellegű tüneteket vált ki. A daganat lehetőség szerinti eltávolításával általában a paraneoplasias tünetek is megszűnnek. A radioterápia mérsékelt hatású a tünetekre; a gyógyszeres kezelésre a paraneoplasias eredetű eltérések általában nem reagálnak. Jellemző még, hogy recidíva esetén ismét kiújulhatnak a panaszok és a tünetek (1–3).

Etiológia

A paraneoplasias szindróma etiológiája ismeretlen. A malignus betegségek körülbelül 10%-a társul a daganat okozta patológiás tünetekkel. A paraneoplasias tünetek hematológiai, hemosztazeológiai, endokrin, neurológiai, dermatológiai, nefrológiai vagy reumatológiai jellegűek lehetnek (1–3).

Paraneoplasias szindrómát okozó leggyakoribb daganatok (a teljesség igénye nélkül, a leggyakoribb társulásokat felsorolva): tüdőtumorfok (főleg a kissejtes hörgőtumorok és az epidermoid tumorok), carcinoid, pajzsmirigyrák, petefészekrák, thymoma, phaeochromocytoma, pancreascarcinoma, myeloma multiplex, hepatomák, lymphomák és teratomák (1–3).

Patogenezis

Miután a daganat legtöbbször távol esik az érintett mozgásszervi struktúrától (leggyakrabban az ízülettől), nem valószínű a tumor direkt ízületkárosító hatása. A

paraneoplasias szindróma reumatológiai szempontból felléphet típusos szisztémás autoimmun kórkép formájában, vagy esetleg csak arthritis, illetve néhány autoimmun kórképre emlékeztető belszervi tünet jelentkezik. Ezen autoimmun kórképek közül a paraneoplasias szindróma leggyakrabban vasculitis, polymyositis, dermatomyositis, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus képét utánozza. Leginkább az atípusos klinikai kép vagy a terápia-

refrakter jelleg utalhat arra, hogy a háttérben malignitás húzódik. Más esetekben az igazolja retrospektíve a paraneoplasias, ha a tumor eltávolítása, kezelése után a reumatológiai tünetek is visszafejlődnek. A paraneoplasias tünetek akár évekkel is megelőzhetik a daganat jelentkezését, de szimultán is előfordulhatnak. Néha a tumor által okozott és a mozgásszervi eredetű tünetek egyértelműen nem választhatók szét (1–4).

A reumatológiai kórkép formájában jelentkező paraneoplasias tünetegyüttest egyaránt okozhatják a tumorsejtek termékei vagy a tumorelles immunválasz

egyes elemei. A *tumorszövet által termelt*, immunválaszt is indukáló, humorális aktivitású anyagok természetüket tekintve hormonok, peptidek, paraproteinek. Nemritkán ezek az anyagok normális sejtek vagy széteső daganatsejt termékei. E humorális faktorok a szervezet távoli pontjain is kifejthetik hatásukat. Így például a daganat által termelt parathormonszerű peptid malignus hypercalcaemiát okozhat. Carcinoid tumorokban myopathia alakulhat ki, amelyet valószínűleg a daganat által termelt szerotonin vagy hisztamin vált ki. Tüdőtumorokban a daganatsejtek által termelt növekedési hormon okoz hypertrophiás osteoarthropathiát (2–4).

A tumorsejtek által termelt vasoaktív mediátorok, hormonok mellett a *daganatellenes immunválaszt* kísérő jelenségek, az abban részt vevő antitestek, citokinek is szerepet játszhatnak a paraneoplasias mozgásszervi tünetegyüttes kialakulásában. A daganatok és a gyulladásos-autoimmun jelenségek együttes megjelenését gyakran antinukleáris antitestek (ANA) és a kettős szálú DNS elleni autoantitest (anti-dsDNA) megjelenése kíséri. Tumorasszociált dermatomyositisben szenvedők szérumában gyakran sikerül kimutatni anti-Mi-2 autoantitestet (5). A monoklonális IgG vagy IgM izotípusú krioglobulin elsősorban lymphoproliferatív kórképekben jelenik meg. E betegekben vasculitis, arthralgia, arthritis jelentkezik (1). A krioglobulinok a tumorasszociált, úgynevezett késői típusú Raynaud-jelenség kialakulásában is szerepet játszanak (6).

Epidemiológia

Paraneoplasia igen változatos klinikai képpel – az enyhe, nem specifikus myalgiaától a polyarthritisig – és gyakorisággal fordul elő: például a myositiszerű tünetek 5–60% közötti gyakoriságúak a különböző tumorok esetén. Paraneoplasias szindróma leginkább 50 éves kor felett jelentkezik, leggyakrabban kissejtes tüdőrák, emlő- vagy petefészekrák esetén (1–4).

Klinikum

Mivel a beteg az onkológiai diagnózisnál sokkal hamarabb is jelezhet paraneoplasiasra utaló szubjektív panaszokat és klinikai tüneteket, a reumatológiai kezelés gyakran megelőzi az onkológiai diagnózist. A malignitások szempontjából rizikócsoportha tartozó betegek esetén a szokványos antirheumaticus terápia ineffektivitása fel kell keltse a paraneoplasia gyanúját. Paraneoplasiasra jellegzetes az alattomos, hetek-hónapok alatt kialakuló, lassú progressziójú, általában proximális dominanciájú, gyakran aszimmetrikus ízületi gyulladás vagy izomgyengeség. Ezenkívül malignus folyamatra utaló nem specifikus általános tünetek észlelhetők: láz, fájdalom, fogyás, sápadtság, fáradékonyság, hypotonia, gyengeség, rossz közérzet, összességében befolyásolhatatlanul, folyamatosan romló általános állapot (1–4).

Nem szokványos klinikai kép, illetve betegséglefolyás esetén tumor-kutatást kell végeznünk.

Diagnosztika

A rutin kivizsgálási protokollra csak a klinikai tapasztalat alapján tehető ajánlás, de a mozgásszervi tünetek sokszínűsége és a háttérben húzódó daganatféleség jellegzetességei miatt nagyon nehezen állítható össze kivizsgálási séma. Az *anamnéziszfelmérés*, a *részletes fizikális vizsgálat* során nyert adatok időnként fényt deríthetnek a tumor kiindulási helyére.

Specifikus *laboratóriumi paraméterek* sokáig nem álltak rendelkezésre, hiszen a vörösvértest-süllyedés, a C-reaktív protein szintje, a tumormarkerek gyulladásban is kóros eltérést mutathatnak. A tumor sebészi eltávolítása után rendeződnek az abnormális laborleletek. A leggyakoribb metabolikus sürgősségi állapotot a hypercalcaemia jelenti, ezért kiemelt jelentőségű a szérum kalcium- és foszfátszintjének meghatározása. Újabban használatos a rekombináns ciklikus DNS-könyvtárakon alapuló új módszer (serological analysis of recombinant cDNA expression libraries – Serex), amellyel ma már számos tumorantigén elleni antitest kimutatható. A teljesség igénye nélkül ilyenek egyes onkoproteinek (például HER-2/neu), tumorszuppresszor gének (például p53), proliferációs fehérjék (például cyclin A, B1), onkoneurális antigének (például Hu, Yo) elleni antitestek (7).

Számos *képalkotó eljárást* is be kell vetnünk a háttérben meghúzódó tumor kimutatására. Mivel a tüdő kissejtes és epidermoid rákjai okozzák a legváltozatosabb megjelenésű paraneoplasziás tüneteket, korai felismerésük érdekében *mellkas-röntgenvizsgálat*, szükség esetén további pulmonológiai kivizsgálás javasolt. A tumor-kutatás része a hasi és kismedencei *ultrahangvizsgálat*, szükség esetén CT, *mammográfia* és akár az *endoszkópos beavatkozások*, valamint a PET is (1–4).

Klinikai entitások

Paraneoplasziás mozgásszervi tünetegyüttes arthropathiák, szisztémás autoimmun kórképek, vasculitisek, csontbetegségek, a bőr-izomrendszert érintő kórképek és más mozgásszervi szindrómák formájában jelenhet meg (1. táblázat). A továbbiakban az egyes kórképeket, tünetegyütteseket e logikai sorrend szerint tárgyaljuk. Az egyes kórképek főbb tulajdonságait a 2. táblázat foglalja össze.

Ízületi megbetegedések

Carcinoma polyarthritis

Többen beszámoltak arról, hogy bizonyos tumorok fennállása esetén rheumatoid arthritisre hasonlító tünetegyüttes jelentkezik (1, 4). Ilyenkor a rheumatoid arthritis atípusos képet mutat: általában idősebb korban jelentkezik, gyakrabban érintettek az alsó végtagok, és bevezető tünetek nélkül, néha robbanásszerűen indul. Időnként felnőttkori Still-kór képében is fellép-

1. TÁBLÁZAT

A paraneoplasziás reumatológiai tünetegyüttesek felosztása

Autoimmun kórképek:

- polymyositis és dermatomyositis,
- lupuszzerű szindróma,
- scleroderma-szerű szindróma,
- carcinoma polyarthritis (rheumatoid arthritist utánzó szindróma),
- késői Raynaud-szindróma.

Vasculitisek:

- atípusos polymyalgia rheumatica,
- erythema nodosum,
- egyéb vasculitisek.

Arthropathiák, arthritisek:

- hypertrophiás osteoarthropathia,
- carcinoma polyarthritis,
- rekurrens polychondritis,
- RS3PE-szindróma,
- palmaris fasciitis és polyarthritis.

Csontbetegségek:

- algodystrophia (Sudeck-szindróma),
- tumor indukálta osteomalacia,
- nem metasztatikus hypercalcaemia.

Bőr-izom betegségek:

- polymyositis és dermatomyositis,
- eosinophil fasciitis,
- panniculitisek.

Egyéb kórképek:

- hyperuricaemia és köszvény,
- erythromelalgia.

het (8). Leggyakrabban reumatoidfaktor-negatív (szere-negatív) és aszimmetrikus ízületi eloszlást mutathat. Hiányoznak a rheumatoid csomók. Az időskori rheumatoid arthritishez, spondylarthropathiákhoz hasonlóan sokszor alsó végtagi dominancia jellemző, a folyamat a csuklókat és a kéz kisízületeit meg is kímélheti. Az ízületi tünetek gyakran a tumor megjelenése előtt hónapokkal lépnek fel. A panaszokat biztosan nem a direkt tumorszóródás vagy -ráterjedés okozza, hanem a tumor által termelt mediátorok (peptidek, hormonok), illetve a tumorelles immunitás során képződő citokinek, antitestek, T-sejtek vezetnek gyulladásos arthropathiához (3, 4, 8). Leggyakrabban emlő-, vastagbél-, tüdő-, petefészek-, gyomor- és nyelöcsőrákhoz, valamint lymphoproliferatív betegségekhez társul (3, 4). Non-Hodgkin-lymphomában, akut és krónikus leukaemiában monoarticularis és polyarticularis formákat is leírtak (4). Maga a daganatos polyarthritis nem reagál szteroidra és nem szteroid gyulladáscsökkentőkre, viszont a daganat kezelése után az ízületi tünetek általában javulnak, ez szintén a paraneoplasticus jelleg mellett szól.

Hypertrophiás osteoarthropathia

A hypertrophiás osteoarthropathia a tumor indukálta paraneoplasziák prototípusa; ezzel egy időben fennálló

2. TÁBLÁZAT

A főbb paraneoplasziás reumatológiai kórképek jellemzői (3)

Reumatológiai kórkép	Malignitás	Klinikai manifesztáció	Figyelemkeltő jel
Carcinoma polyarthrit	sokféle: emlő, lymphoma	idősebb kor, aszimmetrikus, explozív, alsó végtag, RF: negatív	rheumatoid arthritis atípusos klinikai képe
Vasculitis	lymphohaematopoeticus	cutan: gyakori, szisztémás: ritka	a háttérben nincs infekció, gyógyszer, autoimmun kórkép
Kevert cryoglobulinaemia	non-Hodgkin-lymphoma	immunkomplex-mediált cutan vasculitis, neuropathia és belszervi tünetek	5-10 évvel a cryoglobulinaemia után
Panniculitis	hematológiai, pancreas-, emlő- és prosztaták	a bőr és subcutis indurációjá, eosinophilia	szteroidrefrakteritás
Fasciitis	ovarium-, emlő-, gyomor- és pancreasrák	palmaris fasciitis és polyarthrit	bilateralis, súlyos fibrosis, kontraktúrák
Algodystrophia	többféle cc., Pancoast-tumor	a tumor fél oldalon beszövi a ganglion stellatumot vagy a plexus brachialis	a típusos kiváltó tényezők hiánya; terápiarefrakter lefolyás
Erythromelalgia	myeloproliferatív betegségek	thrombocytosis	
Atípusos polymyalgia rheumatica (PMR)	vese-, tüdő-, coloncc., myeloma		<50 éves kor, aszimmetrikus jelleg, szteroidrefrakteritás
Ujnnecrosis	gastrointestinalis, tüdőcc.	súlyos Raynaud-szindróma 50 éves kor felett	aszimmetrikus
RS3PE-szindróma	többféle tumor lehetséges	hirtelen kialakuló arthritis és oedema a csuklón, a kéz kisízületeiben	láz, fogyás, szteroidrefrakteritás
Multicentrikus reticulohistiocytosis	tüdő-, gyomor-, emlő-, cervix-, colon-, ovariumcc.		
Lupusszerű szindróma	többféle szolid tumor és lymphoma		nagyon ritka
Antifoszfolipid antitestek (APA)	többféle tumor		tumorokban gyakoribb APA
Osteogen osteomalacia	szolid és mesenchymalis tumorok	csontfájdalom, izomgyengeség	késői típusú, idiopathiásnak tűnő osteomalacia részletes kivizsgálása szükséges
Sarcoidosis	cervix-, hólyag-, gyomor-, tüdő-, emlő-, vese- és bőrrák	a granuloma jelentkezése után leggyakrabban az első négy évben	
Lymphomatoid granulomatosis	lymphoma	szokatlan angiodesztuktív, granulomatosis vasculitis	
RF: reumatoid faktor			

intrathoracalis daganat jelenlétét feltételezzük. A perifériás ízületek fájdalmas duzzanata és merevsége jellemzi, emellett dobverőujjak alakulnak ki. A panaszok főleg a kezujjakat, a csuklókat és a bokákat érintik. A röntgenfelvételek periostealis csontképződést mutatnak. A háttérben tüdőrák, pulmonalis metasztázis, pleuralis mesothelioma állhat, ezért hypertrophias osteoarthropathia fennállása esetén mindig részletes mellkasi kivizsgálás javasolt (9). Patogenezisében szerepet játszik a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) és a PDGF (thrombocyta eredetű növekedési faktor): magas szérumszinteket tudtak kimutatni

(4, 9, 10). Padula és munkatársai szerint a hypertrophias osteoarthropathia és a scleroderma patogenezisében számos ponton – a növekedési faktorok szerepében – átfedés áll fenn (10). A daganat eltávolítása után a tünetek javulnak, és a keringő VEGF szintje is csökken (4, 9, 10).

Rekurrens polychondritis

A krónikus megbetegedésben a porc szövetek – fül, orr, tracheobronchialis porc – epizodikus gyulladása jellemző; az ízületek gyulladása is kísérheti. Paraneo-

plasiaként elsősorban myelodysplasiás szindrómával társultan írták le (11). A II. típusú kollagén elleni immunválasz állhat a tünetek hátterében (3, 11).

Benignus oedemás polysynovitis

Ezt a klinikai entitást szokták rekuráló szeronegatív szimmetrikus synovitis oedema névvel is illetni (RS3PE-szindróma). A klinikai képet a metacarpophalangealis és interphalangealis ízületek és a csuklók arthritise, oedemája jellemzi. A reumatoid faktor általában negatív. Általában idősebb férfiakon jelentkezik. Ha daganattal társul, elsősorban T-sejtes lymphoma, myelodysplasiás szindróma, vastagbél-daganat, tüdő-daganat, kismencedei tumor, endometrialis carcinoma, gyomor- és prosztatarák állhat a háttérben. A paraneoplasticus formák súlyos lefolyásúak, gyakran kíséri fogyás, láz, általános tünetek, és a folyamat nem reagál a klasszikus terápiára (1, 3, 4).

Palmaris fasciitis és polyarthritis

Ez a forma az ízületek és lágy részek duzzanatával, melegségével járó tünetegyüttes. A palmaris fasciitis tipikus Dupuytren-kontraktúráig is fokozódhat, lehet nodularis fasciitis is. Arthritis tekintetében elsősorban a vállízületek, a metacarpophalangealis és a proximális interphalangealis ízületek érintettek (12). A reumatoid faktor és az antinukleáris antitest negatív. A paraneoplasticus formát leginkább előrehaladott petefészek-, tuba-, endometrium-, gyomor-, prostata- és emlőcarcinoma, valamint krónikus lymphoid leukaemia (CLL) és Hodgkin-kór esetében észlelték (3, 12, 13). A patogenezisben profibroticus aktivitású tényezők – mint a TGF- β – játszanak elsődleges szerepet. A gyulladásgátló kezelés hatástalan, eredmény a daganat kezelésétől várható.

Megmagyarázhatatlan kéz fájdalom, fasciitis, digitális kontraktúrák és arthritises tünetek hirtelen megjelenése esetében ráksűrűs ajánlott (3, 12, 13).

Szisztémás autoimmun betegségek

A már említett, a reumatoid arthritiszre emlékeztető szindróma – carcinoma polyarthritis – ebbe a csoportba is besorolható. További kórképek: polymyositis, dermatomyositis, lupus-szerű szindróma, scleroderma-szerű szindróma, időskori Raynaud-szindróma.

Polymyositis, dermatomyositis

A polymyositis és a dermatomyositis az idiopathiás gyulladásgal myopathiák közé sorolható szisztémás autoimmun kórképek; progresszív szimmetrikus proximális izomgyengeség és dermatomyositis esetén bőrtünetek jelenléte jellemzi (heliotrop rash, arcerythema, Gottron-papulák, Gottron- és V-jelek). A kutatók és a klinikusok évtizedek óta vizsgálják a daganatok és az idiopathiás myopathiák összefüggéseit. Amint

magunk és más kutatócsoportok tapasztalták, a dermatomyositis és a daganatok együttes előfordulása 7–66% között váltakozik (6, 14–16). Az előfordulás jobban jellemző a dermatomyositisre, de ritkán polymyositisben is leírták (3, 4, 6, 14–16). Ezenkívül juvenilis dermatomyositisben, amyopathiás dermatomyositisben és inclusion body myositisben (IBM, zárványtestes myositis) is észleltek összefüggést daganatokkal (6, 15, 16). Valószínűleg a daganat által termelt bioaktív mediátorok indukálnak immunreakciót az izomrostok és a bőr ellen (5). A paraneoplasticus esetekben a bőrtünetek igen kifejezettek, és dermatomyositisben általában súlyos a tüdőérintettség. Az arthralgia, dysphagia azonos arányban jelentkezik, mint a nem daganattal társult esetekben, míg a paraneoplasticus formákban ritkább a cardialis manifestáció és a Raynaud-szindróma. A paraneoplasziás eredetű myositisben szenvedő betegek idősebbek (6, 15, 16). Dermatomyositis elsősorban petefészek-, tüdő-, gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy-, hererák, thymoma és lymphomák mellett jelentkezik (4, 6, 15, 16).

Időskorban gyorsan progrediáló súlyos izomgyengeség, kiterjedt bőrtünetek, gravis légzési panaszok esetén mindig fel kell vetni a paraneoplasticus dermatomyositis lehetőségét.

Lupus-szerű szindróma

A daganatos betegeken ritkán szisztémás lupus erythematosus tünetei is jelentkezhetnek, leggyakrabban polyserositis, Raynaud-szindróma, antinukleáris antitest (ANA-) képződés (3, 17). A daganattípusok közül leginkább petefészek-, emlő-, tüdő-, colorectalis rák, valamint mesothelioma, hajás sejtes leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma mellett írtak le lupus-szerű tüneteket (3, 4).

Scleroderma-szerű szindróma

A malignomák közül elsősorban a tüdőrák, a bőrdaganatok, az emlőrák, a petefészekrák járhat a sclerodermát mindenben utánozó klinikai képpel. Számos daganattal társult esetben mutatták ki az antitopoizomeráz 1 (anti-Scl70) autoantitest jelenlétét (2, 4).

Időskori Raynaud-szindróma

A Raynaud-szindróma általában a fiatal nők betegsége; a paraneoplasziás forma inkább idős nőknél jelentkezik, nem típusos, aszimmetrikus jelleggel. Súlyos esetben ujjnecrosis is kialakul. A gravis, fulmináns tünetek felhívhatják a figyelmet rosszindulatú betegség jelenlétére. Emellett hirtelen fellépő, kifejezett tünetek esetén emboliára, vasculitisre is gondolni kell. A patomecha-

A leggyakoribb metabolikus sürgősségi állapotot a hypercalcaemia jelenti, ezért kiemelt jelentőségű a szérumban kalcium- és foszfátszintjének meghatározása.

nizmusban a társuló cryoglobulinaemia, az immunkomplex által indukált vasospasmus, hypercoagulabilitas vesz részt (3, 4). Elsősorban gastrointestinalis tumorokkal, tüdő-, petefészek-, vesedaganatokkal mutat asszociációt, de előfordulhat lymphoproliferatív kórképekhez társultan is (4).

Vasculitisek

Atípusos polymyalgia rheumatica

A polymyalgia rheumatica akkor sorolható a vasculitisek közé, amennyiben arteritis temporalisszal társul.

A polymyalgia rheumatica és a tumorok között nem egyértelmű az összefüggés. Egyes szerzők nem találták nagyobbak a malignus kórképekhez társult polymyalgia rheumatica incidenciáját az átlagpopulációhoz viszonyítva (3, 4).

Az atípusos formában jelentkező polymyalgia rheumatica felhívhatja a figyelmet a háttérben húzódó malignoma jelenlétére: ilyenkor féloldali érintettség, 50 mm/h alatti vagy 100 mm/h feletti vörösvértest-süllyedés figyelhető meg, és a szokásos szteroidkezelésre a kórkép elégtelenül reagál. Leggyakrabban vastagbél-, vese-, tüdő-

daganattal és myeloma multiplexszel való társulását írták le (1–4). A felismert daganat műtéti eltávolítása gyakran megszünteti a polymyalgia rheumatica tüneteit is.

Erythema nodosum

Amennyiben az erythema nodosum hat hónapnál hosszabb ideig áll fenn, a háttérben daganatos megbetegedést kell keresni (3, 4). Egy hepatocellularis carcinomában szenvedő beteg esetében az erythema nodosum két évvel a daganat megjelenése előtt jelentkezett, és nem reagált a szokásos kortikoszteroidkezelésre. A daganat műtéti eltávolítása után a mozgásszervi tünetek teljesen regrediáltak (1).

Egyéb vasculitisek

A vasculitis megelőzheti, követheti, de egy időben is jelentkezhet a daganatos megbetegedéssel. Amennyiben eredete nem kellően tisztázott, és nagy valószínűséggel kizárható társuló infekció vagy szisztémás autoimmun kórkép, valamint gyógyszer toxicitás, továbbá ha a tünetek nem reagálnak a megszokott módon az alkalmazott kortikoszteroid- vagy más immunszuppresszív terápiára, daganat jelenlétére kell gondolni (3, 4). A paraneoplasziás vasculitis polyarteritis nodosa képeben jelentkezhet. Az ANCA-meghatározás nem segíti a diagnózis felállításában. A háttérben lymphoproliferatív kórkép állhat, így non-Hodgkin-lymphoma társulhat temporalis arteritisszel, Churg–Strauss-szind-

rómával, cryoglobulinaemiával; Hodgkin-kórral Wegener-granulomatosis társulását közölték (4, 18).

Csontbetegségek

Algoneurodystrophia

Az algoneurodystrophia (Sudeck-atrophia) a végtagok fájdalmas betegsége; vasomotor- és sudomotor-diszfunkció, a röntgenfelvételen foltos osteoporosis, kezeltlen, elhanyagolt esetekben ritkán ízületi kontraktúrák jelenléte jellemzi. Leggyakrabban tüdőrák esetén figyelték meg, de vastagbél-, petefészek-, hasnyálmirigyrákhoz is társulhat (4). Algodystrophia tünetei esetén, ha az anamnézisben trauma, stroke vagy myocardialis infarctus nem szerepel, daganat irányában érdekes kivizsgálni a beteget.

Tumor indukálta osteomalacia

Osteomaláciát számos daganatféleség okozhat, leggyakrabban mesenchymalis daganatok és haemangiopericytoma esetén írták le (3, 4). Generalizált csontvesztés, többszörös csonttörések, hypophosphataemiás myopathia jellemző. Időskorban jelentkező osteomalacia esetében kivizsgálást javasolnak daganat irányában is (4).

Nem metasztatikus hypercalcaemia

Relatív gyakori paraneoplasziás szindrómáról van szó; legtöbbször T- és B-sejtes lymphoma, Hodgkin-kór esetében jelentkezik. A daganat által termelt citokinek, parathormonszerű peptid, a prosztaglandinok okozhatják. Tüneti kezelés mellett a biszfoszfonátok csökkenthetik hatékonyan a kalciumszintet, de fontos a daganat kezelése, hiszen ez után a hypercalcaemia rendeződik (3, 4).

Bőr-izomrendszer

A polymyositist-dermatomyositist korábban már említettük. További kórképek: eosinophil fasciitis, panniculitisek.

Eosinophil fasciitis

Az eosinophil fasciitis eosinophiliával társuló, sclerodermát utánzó megbetegedés. Hirtelen fellépő megmagyarázhatatlan kézfájdalom, fasciitis, tenyérfibromatosis jelentkezik, időnként a kezujjak kontraktúrájával. Jellemzőes tünet az alsó végtagok váratlanul fellépő merevsége, gyulladása. Néha myositis, arthritis és carpal tunel szindróma tünetei is jelen vannak. Mindezeket gyakran sclerodermaszerű fibrosis kialakulása követi (4, 19). A nem klasszikus klinikai kép, a csökkent gyógyhajlam esetén kell a paraneoplasziás formára gondolni (4, 19). Összefüggését daganatos megbetegedé-

Időnként a reumatológiai kórkép standard terápiájára adott rossz válaszkészség veti fel paraneoplasia gyanúját.

sekkel főképpen lymphoproliferatív kórképek esetében figyelték meg (19). A tünetek általában egy évvel előzik meg a daganat megjelenését.

Gyulladásgátló kezelésre általában nem reagál, prognózisa igen rossz (3, 4). Egyes esetekben a daganat célzott kezelése után regresszió észlelhető (4).

Panniculitisek

A subcutan zsírszövet gyulladása elsődlegesen hasnyálmirigy-daganatos betegeknél fordul elő (20). Egyes kutatók pancreas-arthritisz-szindrómaként emlegetik, mivel leggyakrabban pancreas-adenocarcinomához vagy pancreatitishez társultan észlelték (20). A panniculitis mellett gyakran – főleg a bokákon – arthritisz is kialakul. A csomók a combon, felkaron, mellkason, fartájékon jelennek meg, erythema nodosumot utánozhatnak (3, 20). A szisztémás kortikoszteroidkezelés hatástalan, egyedül a háttérben húzódó daganat oki kezelése hozhat sikert.

Egyéb paraneoplasziák

Tumorasszociált hyperuricaemia és köszvény

Disszeminált daganatos megbetegedés talaján gyakran találkozunk emelkedett szérumhúgysavszinttel; ezt részben a citosztatikus kezelés, a tumorsejtek szétesése okozza, de leírják paraneoplasziás formáját is, ahol a köszvényes tünetek általában megelőzik a daganatos megbetegedést. A tünetek súlyossága itt is a daganatos megbetegedés kiterjedésével áll arányban; a májérin-tettségek kifejezetten rossz prognózt jelent (3, 4).

Erythromelalgia

Ezt a kórképet a végtagok erythemája, melegsége, égő érzése jellemzi. Leírták társulását lymphoproliferatív kórképekkel. A beteg gyakran thrombocytopeniás (1, 4). A patogenezisben a microvascularis, arteriovenosus átáramlás károsodása, leukocytosis, polyglobulia is szerepet játszik. Acetilsalicilsav vagy más gyulladáscsökkentő adása – a ciklooxygenáz enzim gátlásán keresztül hatva – eredményt hozhat (4).

Mikor gondoljunk paraneoplasziára?

A daganatos betegségekkel társuló reumatológiai tünetegyüttesek létrejöttében a háttérben egyrészt a daganat által termelt biológiai mediátorok, hormonok, peptidek, ellenanyagok, citokinek, citotoxikus lymphocyták, autokrin és parakrin mediátorok állnak, másrészt az onkológiai kezelések is nagy szerepet játszanak bizonyos reumatológiai tünetek megjelenésében. A klinikai gyakorlatban nehéz elkülöníteni a csontmetasztázisok tüneteitől, a tumor csontokra, ízületekre való direkt ráterjedése okozta panaszoktól. A paraneoplasziás tünetek eredete sokszor ismeretlen. Kli-

nikai jelentőségük nagy, mert rontják a betegek életminőségét, tűrhetetlen panaszokat okozhatnak, súlyosságuk miatt sokszor halálhoz vezetnek (1–4). A daganatos betegnél egy időben jelentkező dermatomyositises bőrtünetek sokszor fulmináns formát ölhetnek, az alkalmazott immunszuppresszív kezelésekre nem reagálnak, halálhoz vezethetnek. A daganat diagnózisát megelőzhetik, időnként felhívhatják a figyelmet malignus betegség jelentkezésére. A dermatomyositis háttérben meghúzódó tumor jelenlétét mindig felvetik: az időskor, a súlyos, gyorsan progrediáló izomgyengeség, a kiterjedt bőrtünetek, a súlyos légzési panaszok (1–4) (2. táblázat).

Bizonyos esetekben a paraneoplasziás tünetek *utalnak a daganat lokalizációjára*, például hypertrophiás osteoarthropathia esetében főleg tüdődaganatra gondolunk, vasculitisek esetében myelodysplasiás szindróma, lymphoproliferatív kórkép után kutatunk, dermatomyositis esetében a gastrointestinalis tumorok szűrése javasolt. Ha időskorú nőnél panniculitis jelentkezik, pancreascarcinoma merül fel. A tenyér fasciitise és polyarthritisz esetében nőgyógyászati tumorok lehetnek jelen egy időben (1–4, 15) (2. táblázat).

Nagy klinikai jelentőségű, hogy a tünetek változásával monitorozható a daganatos betegségnek az onkológiai terápiára adott reakciója. A tünetek javulása jó válaszreakciót jelent, súlyosbodásuk esetén a daganatos betegség progressziójával állunk szemben. Jellemző még, hogy recidíva esetén ismét jelentkezhetnek a paraneoplasticus panaszok és a tünetek (1–4).

A paraneoplasia *kezelése* a mindennapi gyakorlatban sajnos nagy nehézségekbe ütközik. A legtöbb esetben a daganat oki terápiája oldja csak meg a paraneoplasziás tüneteket. Amennyiben igen előrehaladott betegséggel állunk szemben, a paraneoplasia még tovább súlyosbítja a helyzetet, és gyakran nem tudjuk a beteget megmenteni (1, 2).

Felmerül a kérdés, hogy paraneoplasia gyanújakor minden esetben, egyértelműen *szükséges-e daganatot keresni?* Atípusos rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, időskori Raynaud-tünetek esetében javasolt a daganat célirányos kivizsgálása. Nőgyógyászati rákszűrés javasolt hirtelen jelentkező kézfájdalom, gyulladásos fasciitis, digitális kontraktúrák és arthritis esetében. Dermatomyositis esetében is javasoljuk a kivizsgálást, mindenekelőtt gastrointestinalis tumorok irányában. Hypertrophiás osteoarthropathia jelentkezésekor ki kell zárni az intrathoracalis daganatot. Időskori osteomalacia is szükségessé teszi a tumor irányú kivizsgálást. Ha algodystrophia tünetei jelentkeznek, abban az esetben kell tumor után kutatni, ha nem explorálható trauma, az anamnézisben stroke, myocar-

Hypertrophiás osteoarthropathia esetében főleg tüdődaganatra gondolunk, vasculitisek esetében myelodysplasiás szindróma és lymphoproliferatív kórkép után kutatunk, dermatomyositis esetében a gastrointestinalis tumorok szűrése javasolt.

dialis infarctus szerepel, valamint a tünetek nem reagálnak a szokásos kezelésekre. Ha vasculitis alakul ki és eredete nem kellően tisztázott, nincs jelen interkurrens fertőzés vagy poliszisztémás autoimmun megbetegedés, nincs szó gyógyszer-mellékhatásról vagy nem reagál a megszokott módon az alkalmazott szteroid- (illetve egyéb immunszuppresszív) terápiára, daganat jelenlétére kell gondolni (1–4, 15).

Összegzés

Paraneoplasziás szindróma esetén az alapbetegség és a tumor nagyjából egyidejűleg jelentkezik. Az onkológiai kezelés során általában a mozgásszervi tünetek is

megszűnnek. A reumatológiai kórkép meg is előzheti a tumor megnyilvánulását, ezáltal felhívhatja a figyelmet a mögöttes daganatra. Időnként a reumatológiai kórkép megszokott, standard terápiájára adott rossz válaszkészség veti fel paraneoplasia gyanúját. Ezért nem szokványos klinikai kép, illetve betegséglefolyás esetén tumorkutatást kell végeznünk.

A betegségek követése és kezelése során végig figyelemmel kell lennünk a paraneoplasticus jelenségekre, illetve az alapbetegségből, kezelésből adódó esetlegesen fokozott daganatrizikóra.

Köszönetnyilvánítás

A munka az OTKA T048541 jelzésű pályázat (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

1. Zvaifler NJ. Cancer and miscellaneous arthropathies. In: Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA (eds.). Mosby 1998;5(28):345-98.
2. Marmor R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. *Postgrad Med J* 2002;111:95-102.
3. Chakravarty EF, Genovese MC. Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: Kelley's textbook of rheumatology. Harris ED jr, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, et al (eds.). 7th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005; p. 1754-72.
4. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:35-43.
5. Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:1300-3.
6. Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. *Int J Dermatol* 1997;36:904-7.
7. Fernandez Madrid F, Tang N, Alansari H, Karvonen RL, Tomkiel JE. Improved approach to identify cancer-associated autoantigens. *Autoimmun Rev* 2005;4:230-5.
8. Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: A case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:353-4.
9. Shih WH. Pulmonary hypertrophic osteoarthropathy and its resolution. *Semin Nuclear Med* 2004;34:159-63.
10. Padula SJ, Broketa G, Sampieri A, Arakawa M, Matucci-Cerinic M, Downie E, et al. Increased collagen synthesis in skin fibroblasts from patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:1386-94.
11. Hall R, Hopkinson N, Hamblin T. Relapsing polychondritis, smouldering non-secretory myeloma and early myelodysplastic syndrome in the same patient: three difficult diagnoses produce a life threatening illness. *Leuk Research* 2000;24:91-3.
12. Denschlag D, Riener E, Vaith P, Tempfer C, Keck C. Palmar fasciitis and polyarthritis as a paraneoplastic syndrome associated with tubal carcinoma: a case report. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1177-8.
13. Docquier CH, Majois F, Mitine C. Palmar fasciitis and arthritis: Association with endometrial adenocarcinoma. *Clin Rheumatol* 2002;21:63-5.
14. Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:498-500.
15. András Cs, Csiki Z, Ponyi A, Illés Á, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006;26:376-82.
16. Ponyi A, Constantin T, Garami M, András Cs, Tállai B, Váncsa A, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognosis sign. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:64-71.
17. Freundlich B, Makover D, Maul GG, Novel A. Antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Int Med* 1988;109:295-7.
18. Hamidou MA, Derenne M, Audrain MAP, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. *Rheumatol* 2000;39:417-20.
19. Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int* 2003; 23:262-4.
20. Preiss JC, Faiss S, Loddenkemper C, Zeitz M, Duchmann R. Panniculitis in an 88-year-old man with neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2002;66:193-6.



A MAGYAR GERONTOLÓGIAI TÁRSASÁG XXIX. NAGYGYŰLÉSE

Helyszín: Nagykanizsa, Szekeres J. u. 2–8.

Időpont: 2006. november 9–11.

Főtémák: Gerontológia: múlt, jelen, jövő; Érendszerei betegségek; Cardiovascularis prevenció; Geriátriai szindrómák; Osteoporosis; Csonttörések; Rehabilitáció; Inkontinencia – kerekasztal-megbeszélés; Az időskor ápolási és rehabilitációs problémái

További információ: dr. Ruszwurm Andrea osztályvezető főorvos, Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza, Gerontológiai Osztály, 8800 Nagykanizsa, Szekeres J. u. 2–8. Fax: (93) 502-064, e-mail: balazse@nkkorhaz.hu

Jelentkezési lap: www.nkkorhaz.hu/geront/