



Μυοσκελετικές εκδηλώσεις των παρανεοπλασματικών συνδρόμων

Αμαλία Ραπτοπούλου

Ρευματολόγος, Βέροια

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

- Δεν προκαλούνται άμεσα από τον όγκο ή τις μεταστάσεις του
- Μπορεί να εμφανιστούν σ ένα ποσοστό 8-10% των ασθενών με καρκίνο
- Συχνότερα
 - στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα,
 - στον καρκίνο του μαστού,
 - σε γυναικολογικούς καρκίνους και
 - αιματολογικές κακοήθειες

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

- Οι εκδηλώσεις αφορούν σε
 - Συστηματικά Συμπτώματα
 - Αιματολογικές-Βιοχημικές –Ενδοκρινολογικές διαταραχές
 - Μυοσκελετικό Σύστημα
 - Νευρικό Σύστημα
 - Δέρμα
 - Νεφρά
- Η εξάλειψη του όγκου οδηγεί και σε εξαφάνιση του συνδρόμου

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις – Bradford Hill κριτήρια

Box 1 | Bradford Hill criteria¹⁰²

- Strength of an association
- Consistency of findings by different researchers
- Specificity of a phenomenon
- Temporality or appropriate temporal sequence
- Biological gradient or dose-response effects
- Plausibility or pathophysiologic rationale
- Coherence with what is already known
- Experimental induction or abrogation of an effect
- Evidence from analogous conditions

Παθογένεια

- Τρεις πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί
 - η παρανεοπλασματική συνδρομή και ο καρκίνος ενεργοποιούνται από τον **ίδιο αιτιολογικό παράγοντα** (βακτήρια, ιοί, ακτινοβολία κλπ)
 - η παρανεοπλασματική συνδρομή προκαλείται από **τοξίνες – κυτταροκίνες** κλπ που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα
 - η παρανεοπλασματική συνδρομή είναι το αποτέλεσμα μιας **αντίδρασης υπερευαισθησίας** που αναπτύσσεται ενάντια σε ενδοκυτταρικά αντιγόνα που απελευθερώνονται κατά την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων

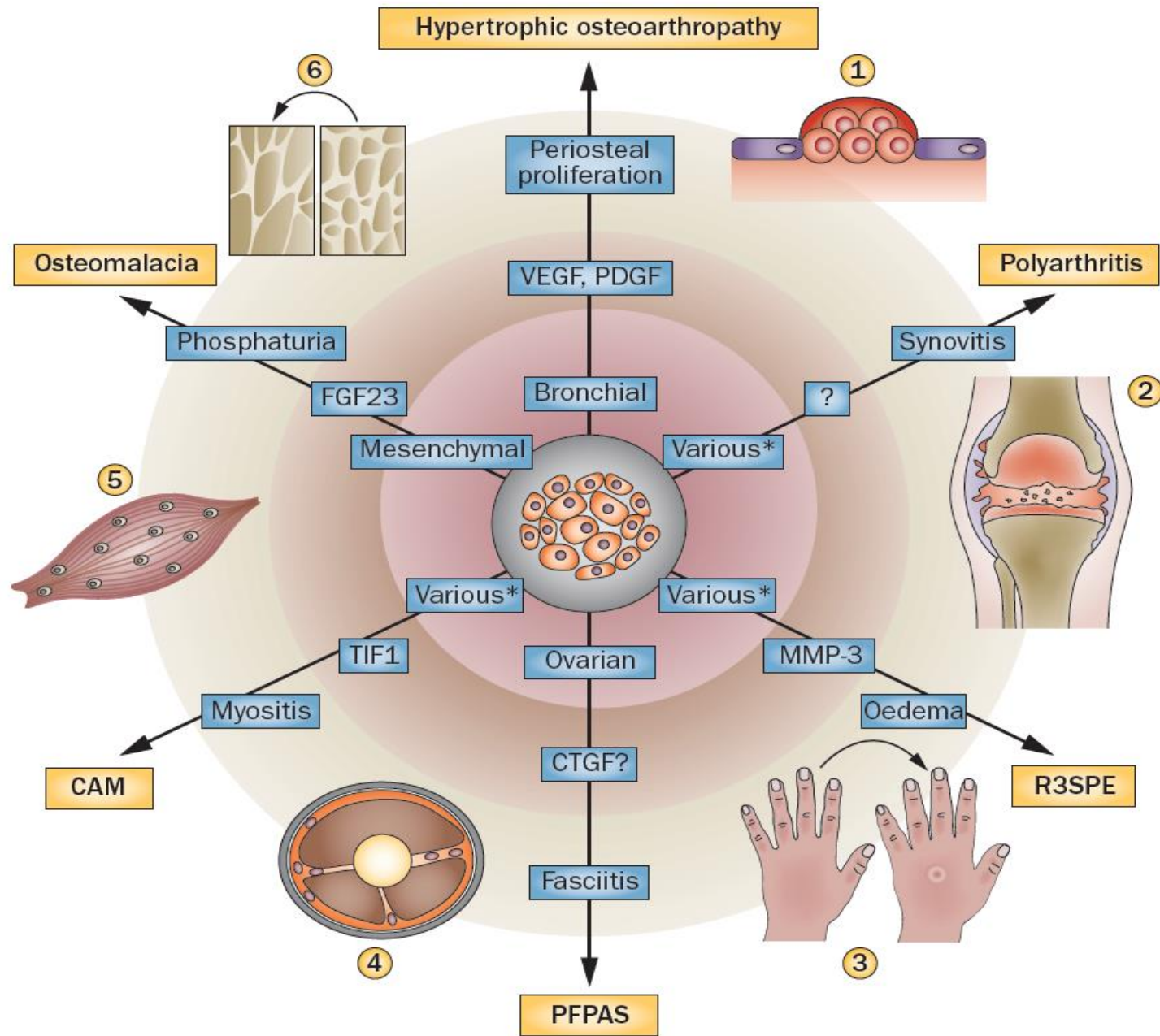


Figure 4 | Pathophysiology and clinical signs of paraneoplastic rheumatic

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό

- Στην περίπτωση των μυοσκελετικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε παρανεοπλασματικές συνδρομές, τα συμπτώματα εμφανίζονται στις αρθρώσεις, μύες, αγγεία ή οστά σε χρονικό διάστημα περίπου **2 ετών προ** της διάγνωσης του υποκείμενου νεοπλασματος, και ως εκ τούτου είναι μέγιστης σημασίας η αναγνώριση και διάγνωσή του

Table 1 The spectrum of paraneoplastic rheumatic disorders

Arthropathies

- Local articular involvement by cancer
- Rheumatoid arthritis
- Cancer polyarthritis
- Hypertrophic arthropathy
- Polymyalgia rheumatic and atypical polymyalgia rheumatica
- Palmar fasciitis and arthritis
- Gout
- Relapsing polychondritis
- Benign edematous polysynovitis (RS₃PE)
- Sacroiliitis
- Adult-onset Still disease

Muscular disorders

- Dermatomyositis, polymyositis, and dermatomyositis sine myositis
- Localized nodular myositis
- Necrotizing myopathy
- Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Scleroderma, panniculitis, and fasciitis

- Systemic sclerosis
- Eosinophilic fasciitis and fasciitis-panniculitis syndrome
- Erythema nodosum
- Panniculitis-arthritis

Vasculitides

Miscellaneous rheumatic syndromes

- Reflex sympathetic dystrophy
- Sjögren's syndrome
- Osteomalacia
- Skeletal hyperostosis
- Antiphospholipid antibody syndrome
- Cryoglobulinemia
- Erythromelalgia



Bamberger-Marie disease

ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ

Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

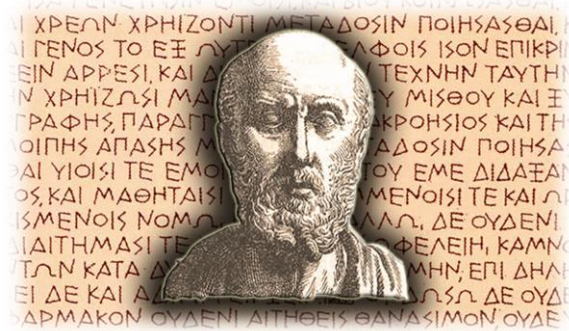
- Η πρώτη περιγραφή της περιοστικής πάχυνσης των μακρών οστών σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια έγινε στα τέλη του 19^{ου} αιώνα
- Σύντομα διαπιστώθηκε ότι μπορεί να εμφανιστεί και ως παρανεοπλασματική εκδήλωση και να προηγηθεί των άλλων συμπτωμάτων σχετιζόμενων με πνευμονική κακοήθεια

Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

- **Μακρά οστά**, όπως το μηριαίο και η κνήμη προσβάλλονται τυπικά, με άλγος και υμενίτιδα στις παρακείμενες αρθρώσεις.
- Η **πάχυνση του περιostίου** μπορεί να φανεί σε απλές ακτινογραφίες και η παραγωγή οστίτη ιστού προκαλεί αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα οστών.



Πληκτροδακτυλία



- Πρώτη περιγραφή από τον Ιπποκράτη
 - Άμβλυση της γωνίας του υπονυχίου πάνω από 180° , και περιονύχιο οίδημα



Ακάνθωση παλαμών

- Συχνά συνοδεύει την υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια σε ασθενείς με Ca πνεύμονα



Θεραπεία και πρόγνωση

- Υποχώρηση των συμπτωμάτων με την εξαίρεση και πλήρη ύφεση της υποκείμενης κακοήθειας.
- Η περιοστίτιδα και το οστικό άλγος ανταποκρίνονται καλά στα **ΜΣΑΦ**
- Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης το **ζολενδρονικό οξύ**, που επιπλέον φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα του VEGF σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο, καθώς και το ανάλογο της σωματοστατίνης **οκρεοτίδιο**, που επίσης εμποδίζει την παραγωγή του VEGF

Ulusakarya, A. et al. *J. Clin. Oncol.* 23, 9422–9423 (2005). Angel-Moreno Maroto, A. *Rheumatology* 44, 1326–1327 (2005). Jayakar, B. A., *Semin. Arthritis Rheum.* 41, 291–296 (2011). Santini, D. et al. *Oncol. Rep.* 15, 1351–1357 (2006).

ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Πολυαρθρίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση

- Ο καρκίνος και η αρθρίτιδα είναι καταστάσεις σχετικά συχνές στο γενικό πληθυσμό.
- Η συνύπαρξή τους επομένως δεν μπορεί να αποδείξει ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ τους.
- Αυτό μπορούμε να το υποθέσουμε μόνο όταν υπάρχει **στενή χρονική συσχέτιση** ή όταν η **θεραπεία του καρκίνου** οδηγεί σε **ύφεση** και της αρθρίτιδας.

Πολυαρθρίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση

- Μέσα στα τελευταία 30 χρόνια δημοσιεύθηκαν οκτώ σειρές με 121 ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν με κάποια κακοήθεια σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 4 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας.
- Περίπου το ένα τρίτο είχε κάποια **λεμφοϋπερπλαστική** κακοήθεια ενώ οι πιο συχνοί όγκοι συμπαγών οργάνων ήταν τα **αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα και του μαστού**

Πολυαρθρίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση

Table 1 | Demographic and clinical characteristics of patients with paraneoplastic arthritis*

Study	Number of patients	Males:females	Mean age (years)	Tumour type (haematologic: solid)	Arthritis type (polyarthritis: oligoarthritis)	RF-positivity (%)	Time between onset of arthritis and tumour diagnosis (months)
Pines <i>et al.</i> ³⁸	3	1:2	63.3	0:3	2:1	67	3.0
Alvarez Lario <i>et al.</i> ³⁹	5	2:3	65.4	0:5	4:5	40	4.2
Pfitzenmeyer <i>et al.</i> ⁴⁰	12	7:5	61.2	0:12	12:0	42	3.3
Stummvoll <i>et al.</i> ⁴¹	2	2:0	59.5	0:2	2:0	0	8.0
Morel <i>et al.</i> ⁴²	26	16:10	57.5	6:20	22:4	31	4.4
Hakkou <i>et al.</i> ⁴³	3	2:1	34.3	3:0	3:0	0	4.3
Yamashita <i>et al.</i> ⁴⁴	5	3:2	65.8	5:0	4:1	20	19.2
Kisacik <i>et al.</i> ⁴⁵	65	43:22	50.2	26:39	22:31 (12 with monoarthritis)	23	5.1

*Published in case series since 1984. Abbreviation: RF, rheumatoid factor.

Πολυαρθρίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση - χαρακτηριστικά

- Η αρθρίτιδα είχε **οξεία έναρξη** και συνοδευόταν από **υψηλούς δείκτες φλεγμονής**
- Η μέση ηλικία για την αρθρίτιδα ήταν τα **50 έτη** και οι **άνδρες** ήταν περίπου διπλάσιοι από τις γυναίκες.
- Από όλους τους ασθενείς με παρανεοπλασματική αρθρίτιδα, μόνο **το ένα τρίτο ήταν RF (+)**, κι ακόμα λιγότεροι ANA (+)

Θεραπεία και πρόγνωση

- Συνήθως η ανταπόκριση στα στεροειδή ή στα DMARDs είναι **σχετικά πτωχή** και η αρθρίτιδα υποχωρεί με την χ/κη εξαίρεση της υποκείμενης κακοήθειας η την εξάλειψή της με Χ/Θ.
- Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υποτροπή του όγκου δεν συνοδεύεται από επανεμφάνιση της αρθρίτιδας.



Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema -

RS3PE

**Υποτροπιάζουσα οροαρνητική συμμετρική
υμενίτιδα με διάχυτο οίδημα**

Υποτροπιάζουσα οροαρνητική συμμετρική υμενίτιδα με διάχυτο οίδημα (RS3PE)

- Μορφή πολυαρθρίτιδας που εμφανίζεται σε ηλικιωμένους και χαρακτηρίζεται από συμμετρική προσβολή των μικρών αρθρώσεων και έντονο οίδημα στην ραχιαία επιφάνεια των χεριών και των ποδιών, απότομη έναρξη της συμπτωματολογίας, RF(-) και καλή πρόγνωση
- Σε πέντε μικρές σειρές συνολικά 89 ασθενών με RS3PE, κακοήθεια, κυρίως αιματολογική (λεμφώματα) διαπιστώθηκε στους 22 ασθενείς (24.7%)





PFPAS (Palmar fasciitis and polyarthritits)

ΠΑΛΑΜΙΑΙΑ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΙΤΙΔΑ με συνοδό ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Παλαμιαία απονευρωσίτιδα με συνοδό αρθρίτιδα

- Σπάνια παρανεοπλασματική εκδήλωση
- Πρώτη περιγραφή το 1982 *(Medsger et al)*
 - Αιφνίδια έναρξη **δυσκαμψίας και διάχυτο οίδημα** άκρων χειρών με συνοδό **πολυαρθρίτιδα** σε 6 γυναίκες με κακοήθη όγκο των ωοθηκών
 - Παλαιότερα, ανάλογα συμπτώματα είχαν διαγνωσθεί ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο ώμου-χειρός ή αλγοδυστροφία

Παλαμιαία απονευρωσίτιδα με συνοδό αρθρίτιδα

- Φλεγμονή της παλαμιαίας απονεύρωσης
 - εικόνα παρόμοια με Dupuytren με πιο έντονη πάχυνση και σκλήρυνση,
 - καταλήγει σε σύγκαμψη και εικόνα χεριών «σαν ξύλα»
- Ήπια πολυαρθρίτιδα με κατανομή RA
- Μπορεί να συνυπάρχει συμπτ/γία ΣΚΣ

Manger, B. & Schett, G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome—systematic literature review of 100 cases. Semin. Arthritis Rheum

Παλαμιαία απονευρωσίτιδα με συνοδό αρθρίτιδα

- Ο πιο συχνός είναι το **αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών** (στο 37% των περιπτώσεων) που μαζί με τον καρκίνο του **μαστού** και άλλες κακοήθειες του αναπαραγωγικού συστήματος των γυναικών ευθύνονται για **πάνω από το 50%** των περιπτώσεων με PFPAS
- Ως εκ τούτου, η αναλογία ανδρών – **γυναικών** είναι 1:4
- Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα, ο RF είναι συνήθως (-) ενώ αρκετοί ασθενείς είναι (+) για **CA125** ή **CA19-9**

Θεραπεία και πρόγνωση

- Χωρίς βελτίωση με τις συνήθεις θεραπείες (DMARDs – Cs)
- Σχετικά κακή πρόγνωση
 - Ήδη μεταστατική νόσος κατά την εμφάνιση των συμπτωμάτων
- Σπάνια, όταν ο καρκίνος είναι δυνατόν να εξαλειφθεί, όλα τα συμπτώματα υποχωρούν

Goldberg, E, *Arthritis Rheum.* 28, 1079–1080 (1985).
Enomoto, M. *et al Intern. Med.* 39, 754–757 (2000).

ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΠΟΛΥΜΥΑΛΓΙΑ

Ρευματική πολυμυαλγία

- Συχνή νόσος των ηλικιωμένων που χαρακτηρίζεται από πόνο και δυσκαμψία κυρίως στην ωμική και πυελική ζώνη και στον αυχένα.
 - Περίπου οι μισοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν και περιφερική αρθρίτιδα.
- Η παρανεοπλασματικής αιτιολογίας PMR είναι **σπάνια** κι έχει περιγραφεί κυρίως σε συνδυασμό με **μυελοδυσπλαστικά** σύνδρομα
- Συνήθως έχει άτυπους χαρακτήρες

Η ΡΠ ως ΠΝ εκδήλωση

Υποψία σε:

- Ηλικία < 50 ετών
- Περιορισμένη ή ασύμμετρη προσβολή
- ΤΚΕ < 40 mm ή >100mm
- Φτωχή απάντηση στα κορτικοειδή
- Εμμένοντα από μακρού συμπτώματα

Αγγειίτιδες ως ΠΝ εκδήλωση

- Κυρίως με δερματικές εκδηλώσεις (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα)
- Συχνότερα σε αιματολογικές κακοήθειες
 - Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λευχαιμίες, λεμφώματα, ΠΜ
- Επανεμφάνιση της αγγειίτιδας σε υποτροπή της υποκείμενης νόσου

Chakravarty et al, Curr Opin Rheumatol 2003

Fain et al, A&R 2007

Solans-Laque et al, J Rheumatol 2007



CAM - Cancer-associated myositis

ΜΥΟΣΙΤΙΔΕΣ

Μυοσίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση

- Καλά τεκμηριωμένη συσχέτιση καρκίνου με μυοσίτιδες
- Μετα-αναλυση έξι μελετών:
 - Ισχυρή συσχέτιση κακοήθειας με **δερματομυοσίτιδα** (SIRs: 3.8-7.7)
 - Πιο σπάνια Πολυμυοσίτιδα ή μοσίτιδα εξ εγκλείστων (SIRs: 1.7-2.15)
- Οι πιο συχνοί υποκείμενοι καρκίνοι
 - **Δερματομυοσίτιδα:** των **ωοθηκών**, του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα (στομάχι – έντερο), μελανώματα κλπ
 - **Πολυμυοσίτιδα:** καρκίνος του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης
- Τα **non- Hodgkin λεμφώματα** μπορεί να συσχετιστούν τόσο με DM όσο και με PM

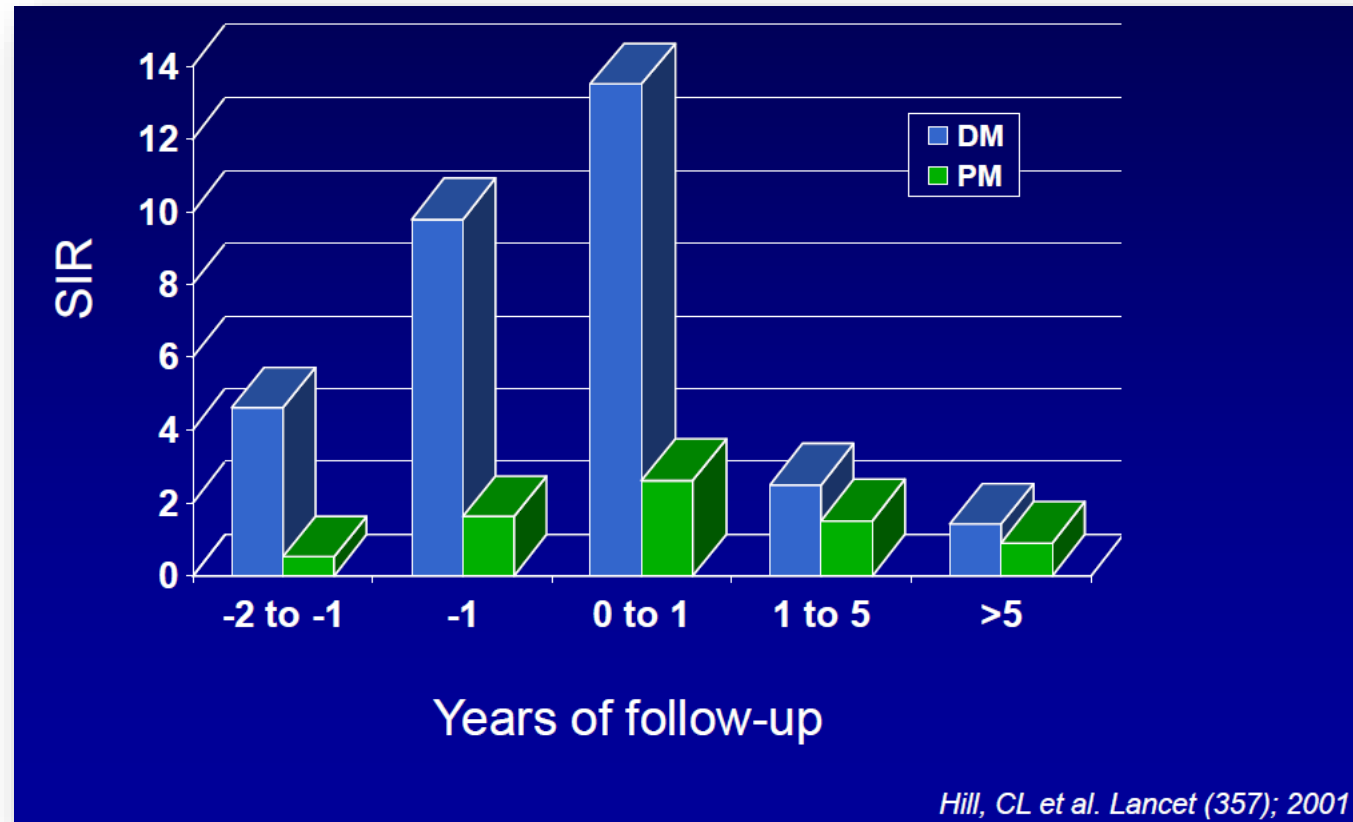
Μυοσίτιδα ως ΠΝ εκδήλωση – χαρακτηριστικά

- Οι ασθενείς με μυοσίτιδα ΠΝ αιτιολογίας
 - είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία,
 - έχουν πιο έντονη προσβολή των μυών και του δέρματος, από ό,τι η «κλασική» μυοσίτιδα,
 - μικρότερο ποσοστό προσβολής του πνεύμονα (ίνωση)
 - **δεν** εμφανίζουν τα συνήθη **αυτοαντισώματα** που σχετίζονται με μυοσίτιδα (Jo-1, PM-Scl, U1-RNP, U3-RNP, Ku), πράγμα που έχει θετική προγνωστική αξία για τη διάγνωση

Chinoy, H, *Ann. Rheum. Dis.* 66, 1345–1349 (2007).



Χρονική συσχέτιση κακοήθειας με ΔΜ/ΠΜ



Έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια σε ασθενείς με μυοσίτιδα

Δεν υπάρχει ομοφωνία

- **1^η προσέγγιση:**

- ιστορικό και κλινική εξέταση
 - μαστός / ορθό / πύελος
- εργαστηριακός έλεγχος - έλεγχος για αίμα στα κόπρανα
- έλεγχος για κακοήθειες ανάλογα με την ηλικία και το φύλλο (πχ μαστογραφία, test PAP, κολονοσκόπηση, κλπ)
- Α/α θώρακος
- επιπλέον έλεγχος εάν προκύψει κάτι παθολογικό

- **2^η προσέγγιση:**

- εκτεταμένος έλεγχος για κακοήθεια

Έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια σε ασθενείς με μυοσίτιδα

- **Lab**
 - Routine laboratory evaluation (CBC, ESR, CMP, U/A),
 - serum and urine immunofixation,
 - tumor markers (**CA-125** and **CEA**)
- **Imaging**
 - Chest/abdomen/pelvis CT
- **Women:** Pap smear, pelvic exam, transvaginal U/S, mammogram
- **Men:** Digital rectal exam, PSA (over 50 years of age)
- **Endoscopy**
 - Colonoscopy in older adults
- Screen yearly for up to 5 years
- Select patients (e.g., refractory to treatment): PET scan

Θεραπεία και πρόγνωση

- Συνήθως καλή απάντηση στην **κορτιζόνη**, αν και οι δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι πιο ανθεκτικές
- Η πενταετής επιβίωση σημαντικά χειρότερη (56% vs 92% σε ιδιοπαθή μυοσίτιδα)
- Το 50% ιώνται μετά από εξαίρεση του όγκου
- Σε κάποιες περιπτώσεις, τα συμπτώματα της μυοσίτιδας επανέρχονται ακόμα κι όταν δεν έχουμε υποτροπή του όγκου
 - Πιθανά η ανοσολογική απάντηση αρχικά ενεργοποιείται από τον όγκο αλλά στη συνέχεια **αυτό-τροφοδοτείται** παράγοντας αντισώματα εναντίον μυικών αντιγόνων

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό

ΠΟΙΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ;



Ποιος έλεγχος για ποιους ασθενείς;

- Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό μπορεί να προηγούνται από τη διάγνωση του καρκίνου μήνες ή χρόνια.
- Η αναγνώριση και διάγνωσή τους μπορεί να είναι **αρκετά δύσκολη** γιατί είναι σχετικά σπάνιες, και η δυνατότητα να έχουμε εμπειρία στην αναγνώρισή τους είναι προφανώς περιορισμένη.
- Επίσης, μπορεί να είναι εντελώς πανομοιότυπες με συνηθισμένες μυοσκελετικές νόσους

Ποιος έλεγχος για ποιους ασθενείς;

- Η ερώτηση αν οι **καρκινικοί ή κάποιοι άλλοι δείκτες** θα μπορούσαν να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση, δεν έχει απαντηθεί ικανοποιητικά
- Γενικά, εκτεταμένος έλεγχος για υποκείμενη κακοήθεια στους περισσότερους ασθενείς με πρόσφατης έναρξης μυοσκελετικές εκδηλώσεις δεν είναι **cost effective** κι επομένως, με λίγες εξαιρέσεις, **δεν περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες**
- Εξαιρούνται οι περιπτώσεις που η κλινική εξέταση αποκαλύπτει ευρήματα ύποπτα για κακοήθεια

Ποιος έλεγχος για ποιους ασθενείς;

- Επαγρύπνηση αλλά όχι πανικός
- Λεπτομερές ιστορικό, ενδελεχής κλινική εξέταση
- Αξιολόγηση άτυπων περιπτώσεων
- Περαιτέρω έλεγχος όπου κρίνεται απαραίτητο



Ευχαριστώ πολύ!