

**АО «Медицинский университет Астана»**

# Паранеопластический синдром

***Подготовила: Рамбердиева Г.К.***

***758ВВ***

***Приняла: Карина К.К.***

***Астана – 2015 г***

- **Паранеопластический синдром (ПНС)** — клинико-лабораторные нарушения, возникающие при злокачественных опухолях и обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

Термин «ПНС» введен в медицинскую практику в 1948 г. Знание ПНС важно для врачей любых специальностей, так как опухоли различной локализации до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, которые нередко ошибочно трактуются как самостоятельные заболевания, что приводит к запоздалой диагностике опухоли и назначению неадекватной терапии. ПНС наблюдается у 15% больных злокачественными опухолями.

# Общая характеристика ПНС

- При всем разнообразии характера и выраженности клинико-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются некоторые общие признаки и закономерности ПНС:
  - патогенетические механизмы;
  - развитие только при злокачественных опухолях;
  - неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
  - отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
  - возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
  - резистентность к проводимой терапии;
  - исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

# Патогенез

- Опухоль может вызывать нарушение функции различных тканей путем эктопической экспрессии гормональных факторов. Например, гиперкальциемия при опухолях развивается в результате эктопической экспрессии ПТГ-связанных белков, которые несколько отличаются от самого ПТГ, однако их физиологическая активность не отличается от действия самого ПТГ. Этим обусловлена повышенная костная резорбция. Вместе с тем паратиреоидные белки могут способствовать росту самой опухоли и развитию остеолитических метастазов. Чаще всего этот механизм присущ железистой карциноме легких и почек.
- Другой механизм формирования паранеопластического синдрома может быть связан с опухолевыми антигенами, на появление которых иммунная система человека реагирует образованием аутоантител, в том числе антител к двуспиральной ДНК и антинуклеарных антител. В настоящее время известно более 400 типов таких антигенов. В большинстве случаев клиническое значение этих аутоантител не установлено, однако при некоторых паранеопластических состояниях (паранеопластическая неврологическая дегенерация) их роль определена.

# Виды паранеопластических синдромов:

- эндокринопатии
- гематологические
- желудочно-кишечные
- почечные
- кожные
- неврологические
- костно-суставные и прочие.

# Основные ревматические паранеопластические синдромы

Синдром	Клиническая характеристика	Ассоциация с новообразованием	Лабораторная диагностика	Другие методы диагностики
Дерматомиозит и полимиозит	Неуклонно прогрессирующая проксимальная мышечная слабость; кожная сыпь при дерматомиозите	Одинаково часто встречается при различных опухолях	Повышение креатинфосфокиназы (КФК)	Электромиография; биопсия мышцы
Миастенический синдром (Итона—Ламберта)	Мышечная слабость (наиболее выражена в тазовом поясе и бедрах); диплопия, дизартрия, птоз	Мелкоклеточный рак легких		Электромиография
Гипертрофическая остеоартропатия	Гипертрофия пальцев кистей и стоп; периостит с оссалгиями; артралгии или явный артрит с выпотом	Аденокарцинома легких, мезотелиома, метастазы легких	Повышение щелочной фосфатазы, СОЭ	Рентгенография длинных трубчатых костей; сцинтиграфия скелета
Параканкрозный полиартрит	Асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей	Рак молочных желез у женщин; у мужчин преимущественной локализации опухоли не выявлено	Отсутствие РФ и АНА в сыворотке крови	Отсутствие специфических рентгенологических изменений

# Основные ревматические паранеопластические синдромы

Амилоидоз	Периферическая нейропатия; кожная пурпура, подкожные узелки, склеродермоподобная инфильтрация кожи, артропатия, синдром карпального канала, кардиомиопатия	Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы и карцинома		Биопсия мягких тканей
Волчаночноподобный синдром	Синдром Рейно; плеврит; пневмонит; перикардит; неэрозивный полиартрит	Аденокарцинома яичников, лимфома, тимома, миелома, рак легких, толстой кишки, молочной железы, яичек	Антитела к ДНК	
Симпатическая дистрофия: I типа (синдром плечо—кисть); II типа (полиартрит, пальмарный фасциит)	I тип: боль в верхних конечностях, трофические изменения кожи; II тип: то же; агрессивный полиартрит и пальмарный фасциит	I тип: головной мозг, легкие, матка, молочная железа, пищевод II тип: рак яичников, мелкоклеточный рак легких, аденокарцинома поджелудочной железы, хронический миелолейкоз, злокачественная неходжкинская лимфома		Рентгенография верхних конечностей (остеопения); сцинтиграфия скелета

# Паранеопластическая склеродермия

- Паранеопластическая склеродермия, или псевдосклеродермические синдромы, ассоциированные с опухолью, значительно менее известны врачам. Выделяют 3 основных варианта паранеопластического склеродермического синдрома.
- Первый вариант наиболее близок к общепринятому представлению о паранеопластическом синдроме. Характерно преимущественное поражение периартикулярных тканей, фиброзиты, индуративные изменения в области кистей (включая пальмарный фиброз), предплечий, голеней с развитием стойких контрактур, нарастающее ограничение движений, что приводит к ошибочному диагнозу системной склеродермии (ССД). Однако склеродактилия, маскообразность лица, синдром Рейно и висцеральные проявления ССД, как правило, отсутствуют. Морфологически выявляют пролиферацию фибробластов.
- Причиной чаще является **рак яичников, матки, грудных желез, легких.**



# Паранеопластическая склеродермия

- Второй, более редкий вариант паранеопластического склеродермического синдрома по клинической картине практически не отличается от ССД (подобно паранеопластическому дерматомиозиту). К особенностям опухолиассоциированной ССД следует отнести быстрое прогрессирование и высокую активность процесса, относительно молодой возраст больных (35-43 года), преобладание периферической симптоматики, резистентность к проводимой терапии, плохой прогноз. Признаки ССД предшествовали клиническим проявлениям опухолевого процесса за 1—1,5 года, летальному исходу — за 1,5-2 года. Отмечалась особая "злокачественность" и галопирующее течение опухолевого процесса (лимфобластная лимфосаркома, рак молочных желез и яичников с множественными метастазами).

# Паранеопластическая склеродермия

- При третьем варианте нет свойственных ССД нарушений микроциркуляции и висцеральных проявлений, но имеется сходная общая симптоматика (нарастающие слабость, похудание, некоторая маскообразность лица), нередко артралгии, миалгии, нейродистрофические изменения, лабораторные сдвиги. Если при первых двух вариантах наблюдаются характерные для ССД индуративные изменения тканей, фиброзные контрактуры, иногда плотный отек и сосудистая патология (можно говорить о стимулировании фиброзной трансформации тканей и предполагать своеобразный "перекрест" механизмов развития обоих заболеваний), то в основе третьего варианта лежат общие метаболические нарушения и скорее внешнее сходство облика больных, т.е. симуляция ССД, в связи с чем этот вариант можно назвать псевдосклеродермическим.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Доля паранеопластического дерматомиозита/полимиозита составляет 15—20% случаев ДМ/ПМ у взрослых; она значительно увеличивается (до 40—50%) в возрасте после 50 лет. У детей паранеопластический ДМ/ПМ встречается сравнительно редко. Чаще злокачественную опухоль выявляют на фоне или через несколько месяцев (до 2 лет) после установления диагноза ДМ/ПМ, реже признаки ДМ/ПМ развиваются позже выявления опухоли, в том числе при рецидиве ее или метастазировании. Наиболее часто Паранеопластический ДМ/ПМ встречается при раке грудных желез, легких, яичников и матки, желудочно-кишечного тракта, хотя он развивается и при опухолях другой локализации, включая саркому, лимфому и другие лимфопролиферативные заболевания.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Паранеопластический дерматомиозит/полимиозит иногда протекает по типу классического ДМ, однако он может иметь и ряд особенностей:
  - 1) чаще развивается после 40 лет;
  - 2) поражение кожи может отсутствовать, преобладает картина полимиозита или миопатии;
  - 3) антинуклеарные антитела выявляют значительно реже;
  - 4) преимущественно острое и подострое течение;
  - 5) состояние больных обычно улучшается при радикальном лечении опухоли и может вновь ухудшиться при рецидиве ее;
  - 6) лечение высокими дозами кортикостероидов, цитостатиками дает лишь временный эффект, т.е. отмечается резистентность к проводимой терапии.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Паранеопластический дерматополимиозит может предшествовать опухолевому росту, возникать одновременно с ним или развиваться на фоне имеющейся злокачественной опухоли. Симптоматика опухоли в первые 3 года после начала болезни, как правило, не выявляется. После радикального лечения злокачественной опухоли клинические проявления дерматополимиозита обычно исчезают, а их рецидив свидетельствует о метастазировании опухоли.

# Паранеопластический синдром с чертами системной красной волчанки

- ОТНОСИТЕЛЬНО редко встречается (полиартрит, полисерозит, положительные антинуклеарные антитела) или ревматоидного артрита, болезни Стилла, ювенильного артрита. В сочетании с опухолью может развиваться кожный васкулит лейкоцитокластического типа, отражающий реакцию гиперчувствительности на опухолевый антиген или связанный с опухолью антиген (с наличием или без образования иммунных комплексов). Васкулит может быть проявлением лимфомы, множественной миеломы.

# Анкилозирующий спондилоартрит

- при ПНС может возникать у лиц пожилого возраста, независимо от пола, в то время как болезнь Бехтерева развивается преимущественно у пациентов молодого возраста. Для этой формы паранеопластической артропатии характерно асимметричное поражение тазобедренных суставов. При карциноме пищевода и болезни Ходжкина может развиваться ризомелическая форма анкилозирующего спондилоартрита.

- **Синдром Шегрена** чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением.
- **Миастенический синдром (Итона-Ламберта)**. Указанный синдром относится к аутоиммунным формам патологии, основным его проявлением является мышечная слабость. Чаще всего миастенический синдром развивается у больных раком легких, особенно при мелкоклеточном раке. Е. Ламберт [и др.] (1956, 1965) обнаружили и описали этот синдром у 6 % пациентов с мелкоклеточным раком легких и менее чем у 1 % пациентов с другими опухолями легких.



# Ревматоидный артрит

- **Артритам опухолевого генеза** присущи острое начало, асимметричное поражение суставов верхних или нижних конечностей. Клиническая картина нередко напоминает ревматоидный артрит. Для псевдоревматоидного артрита характерны следующие признаки:
  - асимметричный моно-, олиго- или полиартрит;
  - невыраженность воспалительной реакции суставов;
  - отсутствие деформации;
  - уплотнение периартикулярных тканей;
  - отсутствие ревматоидных узелков и РФ в крови;
  - отсутствие патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;
  - рефрактерность к противовоспалительной терапии;
  - эффективность противоопухолевого лечения, что сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.
- Характерно также несоответствие между тяжелым состоянием больных и относительно невыраженным суставным синдромом. Ревматоидоподобный синдром можно заподозрить при поражении суставов у больных пожилого и старческого возраста, хотя возможно развитие ювенильного артрита при опухолях у детей.

Суставной синдром у больных злокачественными опухолями может сочетаться с другими паранеопластическими проявлениями (серозиты, лихорадка, поражение кожи, лабораторные сдвиги). Подобное сочетание в зависимости от характера симптомов нередко напоминает ССД, СКВ, синдром Шегрена, системные васкулиты.

# Костно-суставные ПНС

## Гипертрофическая остеоартропатия.

Может быть первичной, но нередко обусловлена опухолями органов грудной клетки (чаще бронхогенный рак легких) или хроническими гнойными заболеваниями легких, средостения и плевры. Характеризуется утолщением концевых отделов пальцев рук и ног ("барабанные палочки") с изменением ногтей по типу "часовых стекол", явлениями периостита с элементами новообразования костных структур, артритом и вегетативно-сосудистыми нарушениями (акроцианоз, профузная потливость, особенно рук и ног), наличием резких болей в костях конечностей, ограничение подвижности суставов.



# Костно-суставные ПНС

## Паранеопластический артрит.

Может протекать подобно ревматоидному артриту или атипично с острым началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и ревматоидного фактора. В большинстве таких наблюдений отмечается также появление болей в суставах в позднем возрасте, преобладающее поражение суставов нижних конечностей и запястий, неспецифические гистологические изменения синовиальной оболочки. Описаны случаи ревматоидоподобного артрита с плевроперикардитом, иногда эозинофилией, положительными ревматоидным и антинуклеарным факторами у больных раком легких, яичников и толстого кишечника, а также ювенильного артрита при опухолях у детей. Характерно высокое содержание в плазме альфа-глобулина и щелочной фосфатазы, отрицательные результаты р-и Роузе-Ваалера.



# Костно-суставные ПНС

## **Карцинолидная артропатия.**

Характеризуется артралгиями, юкстаартикулярной деминерализацией костей, развитием эрозий и субхондриальных кист; наблюдается при карциноидном синдроме.

## **Гиперурикемия и подагра, подагрический артрит.**

Также могут развиваться при опухолях. Как показали отдельные наблюдения, уровень гиперурикемии коррелирует с выраженностью опухолевого процесса, поражением печени и гиперкальциемией. При лимфопролиферативных заболеваниях развитие вторичной подагры связано с избыточной продукцией мочевой кислоты вследствие ускоренного метаболизма нуклеиновых кислот.

## **Синдром пальмарного фасциита и полиартрита.**

Чаще развивается при раке яичников; может носить локальный (преимущественно кисти) или генерализованный характер. Поражение кистей варьирует от диффузного отека до типичных контрактур Дюпюитрена. Характерно также поражение плечевых, метакарпофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, утренняя скованность. Подкожные узелки, иногда панникулит, артрит и серозит. Описаны у больных раком поджелудочной железы (и при панкреатите); они связаны с гиперпродукцией панкреатических ферментов (липазы). Возможно также развитие альгодистрофии, синдрома плечо-кисть; иногда полихондрита (при лимфогранулематозе).

# Признаки, на которые следует обратить внимание при выявлении у больного симптомов ревматической реакции\*

- первые проявления системных заболеваний соединительной ткани и полиартрита в возрасте старше 50 лет, и, напротив, появление в более молодом возрасте признаков заболеваний, встречающихся в пожилом и старческом возрасте (болезнь Хортона, ревматическая полимиалгия);
- несоответствие тяжелого общего состояния больного и высоких лабораторных показателей активности воспалительного процесса, с одной стороны, и относительно умеренно выраженных признаков артрита и других ревматических проявлений — с другой;
- отсутствие отдельных типичных клинических и лабораторных признаков, характерных для системного заболевания соединительной ткани, реактивного артрита или ревматоидного артрита;
- отсутствие полового диморфизма, типичного для некоторых ревматических заболеваний (системная красная волчанка у мужчин или анкилозирующий спондилоартрит у женщин);
- упорное течение или нехарактерное для конкретного ревматического заболевания быстрое прогрессирование клинических проявлений, нередко значительно опережающее клиническую манифестацию злокачественного новообразования;
- немотивированное резкое ухудшение общего состояния больного на фоне стабилизации ревматического процесса, а также появление новых, не свойственных данному заболеванию симптомов, обусловленных локальным ростом опухоли или развитием ее метастазов;
- лихорадка, устойчивая к лечению антибиотиками и противовоспалительными препаратами;
- резистентность к специфической противовоспалительной терапии ревматического заболевания.
- Таким образом, ориентировочные признаки, касающиеся, в частности, времени появления и особенностей клинического течения ревматических заболеваний позволяют заподозрить паранеопластический процесс и обосновать диагностический поиск с целью исключения злокачественного новообразования, в том числе с использованием специфических лабораторных параметров — альфафетопротеина, карциноэмбрионального антигена и других маркеров злокачественной трансформации (в частности, у мужчин специфического простатического антигена и антигена Ca-125) и др.