



ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Сильванович Мария,

Лечебный факультет, 1503 группа

- **Паранеопластический синдром (ПНС)** — клинико-лабораторное проявление злокачественной опухоли, обусловленное не её локальным или метастатическим ростом, а **неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ (гормоны, АТ).**
- ПНС- разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма.
- * До 20% онкологических пациентов имеют паранеопластические синдромы, но часто они не распознаются.

Гипотезы патогенеза ПНС

- **1. Биохимическая.** Опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и т. д.). Длительное ее функционирование изменяет биохимический обмен в организме, истощая ресурсы здоровых тканей и их функциональную активность. Воздействие секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена, или альфа-фетопротеина) и других протеинов, таких как иммуноглобулины, а также энзимов.

- **2. Иммунная.** Сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает реакцию гуморального и клеточного иммунитета, способствуя развитию аутоиммунных сдвигов. Энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, вызывают развитие антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям.

- **3. Гормональная.** Опухолевые клетки вырабатывают биологически активные вещества и гормоны, что ослабляет чувствительность тканей-мишеней к гормональному воздействию и приводит к расстройству эндокринной регуляции. Образуются эктопические рецепторы или конкурентно блокируется действие нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью.
- **4. Генетическая.** Известно более 200 наследственных синдромов, предрасполагающих к развитию неопластических процессов.

О паранеопластических реакциях следует думать при:

- возникновении их у лиц старше 40 лет;
- несоответствии лабораторных показателей клиническому диагнозу;
- резистентности системных проявлений к терапии, проводимой при аналогичных первичных заболеваниях;
- быстро прогрессирующем течении с возникновением тяжелой висцеральной патологии (нефрита, амилоидоза);
- уменьшении проявлений по мере нарастания опухолевой интоксикации;
- регрессии паранеоплазий только после проведения радикального лечения злокачественной опухоли.

Общие ПНС

- Жар
- Ночная потливость
- Снижение аппетита
- Похудание, кахексия

Специфические ПНС

- Паранеопластические дерматозы (кожные)
- Эндокринно-обменные
- Сердечно-сосудистые
- Гематологические
- Ревматические
- Гастроэнтерологические
- Почечные
- Неврологические

Кожные ПНС

- Зуд, приливы крови, доброкачественные или злокачественные образования

Н. О. Curth в конце 50-х гг. 20 ст., предложил 5 критериев взаимосвязи дерматозов со злокачественными опухолями:

1. Начало кожного заболевания и злокачественного новообразования происходит одновременно или кожное заболевание проявляется после выявления злокачественного новообразования внутреннего органа.
2. Кожное заболевание и злокачественное новообразование внутренних органов протекает параллельно.
3. Развитие определенного типа или места рака, связанного с кожным заболеванием.
4. Подтверждено статистически, что злокачественные новообразования чаще развиваются у пациентов с кожными заболеваниями, чем в соответствующих по полу и возрасту контрольных популяциях.
5. Наличие генетической связи между синдромами с кожными проявлениями и злокачественными заболеваниями внутренних органов.

- 1) **облигатные паранеопластические дерматозы**, указывающие на присутствие злокачественной опухоли: злокачественный черный акантоз; синдром Хоуэла–Эванса–Кларка (кератоз ладоней и подошв); синдром Базекса (псориазиформный акрокератоз); карциноидный синдром; гипертрихоз приобретенный ланугинозный; эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммеля; эритема мигрирующая некролитическая (синдром глюкогономы); рак Педжета мамиллярный; синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз); паранеопластическая пузырьчатка (пемфигус);
- 2) **факультативные**, которые часто ассоциируются со злокачественными новообразованиями: болезнь Боуэна; эритродермия эксфолиативная; ихтиоз приобретенный; кожный зуд (паранеопластический); пахидермопериостоз; поздняя кожная порфирия;
- 3) **вероятные**, иногда сочетающиеся со злокачественными новообразованиями: пемфигоид буллезный; герпетиформный дерматит Дюринга; дерматомиозит; склеродермия; кератоз эруптивный себорейный (синдром Лезера-Треля); эритема кольцевидная центробежная Дарье; герпес опоясывающий; пиодермия гангренозная.

Acanthosis nigricans - ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ

- это ворсинчато-бородавчатое разрастание и гиперпигментация кожи подмышечных впадин и других крупных складок. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах
- Чаще встречается при раке ЖКТ, лёгких, матки.



Эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммела (облигатный параонкологический дерматоз)

- Ассоциируется с аденокарциномой желудка, молочной железы, легкого.
- Наблюдается чаще за несколько месяцев (иногда за 2–4 года) до клинических проявлений онкологического заболевания, первые элементы появляются обычно на лице, а затем распространяются на кожу туловища, проксимальных отделов конечностей в виде причудливых фигур, колец, гирлянд быстро перемещающихся по коже.



Акрокератоз псориазиформный Базекса

- Очаги застойной эритемы чаще располагаются на коже носа, ушных раковин, кистей, стоп. Сочетается с дистрофией ногтей.
- Проявления обычно предшествуют постановке диагноза рака верхних отделов ЖКТ, ВДП, ротовой полости, языка, губ с метастазами в лимфатические узлы шеи и средостения, предстательной железы.



Паранеопластическая пузырьчатка

- чаще отмечается при лимфопролиферативных заболеваниях, но возможна и при других опухолях (карцинома почки, рак легкого, рак молочной железы). Клинические проявления могут возникать на любом этапе развития опухоли. Паранеопластическая пузырьчатка относится к группе аутоиммунных пузырных дерматозов и характеризуется поражением слизистых оболочек, полиморфными высыпаниями на коже.



Эндокринно-обменные ПНС

- **Синдром Кушинга** (избыток кортизола, ведущий к гипергликемии, гипокалиемии, гипертензии, центральному ожирению, появлению лунообразного лица) может возникать при эктопической выработке АКТГ или схожих с ним молекул, часто при мелкоклеточном раке легких.
- **Аномалии водно-электролитного баланса**, включая гипонатриемию, могут проявляться при выработке АДГ и гормонов, схожих с гормонами щитовидной железы, при мелкоклеточном или немелкоклеточном раке легких.



Эндокринно-обменные ПНС

- **Гипогликемия** может возникать при продукции инсулиноподобных факторов роста или при продукции инсулина клетками островков поджелудочной железы или при гемангиоперицитомах.
- Стойкая **гипергликемия** может быть связана с наличием опухоли поджелудочной железы, синтезирующей глюкагон.
- **Гипертензия** может возникать при аномальной секреции эпинефрина и норэпинефрина (при феохромоцитомах) или при избытке кортизола (АКТГ-продуцирующие опухоли).
- **Другие эктопически продуцируемые гормоны** включают паратгормон-связанный белок (PTHrP; при плоскоклеточном раке легкого, раке головы и шеи, раке мочевого пузыря), кальцитонин (при раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого и медуллярной карциноме щитовидной железы) и тиреотропный гормон (при гестационной хорионкариноме). PTHrP вызывает гиперкальциемию и связанные с ней симптомы (полиурия, дегидратация, запор, мышечная слабость); кальцитонин вызывает падение уровня сывороточного кальция, что ведет к мышечным подергиваниям и аритмиям сердца.

ЖКТ ПНС

- Выраженная диарея с последующей дегидратацией и нарушениями электролитного баланса может возникать при опухолевой секреции простагландинов или вазоактивного интестинального пептида. Подобные нарушения встречаются при опухолях островков поджелудочной железы
- Карциноидные опухоли вырабатывают продукты разрушения серотонина, которые вызывают приливы, диарею и одышку.
- Энтеропатии с потерей белков могут возникать при воспалении опухолевой ткани, особенно при лимфомах.

Сердечно-сосудистые ПНС

- мигрирующий тромбофлебит,
- паранеопластический абактериальный тромботический эндокардит,
- выпотной перикардит,
- кардиомиопатия при карциноидном синдроме,
- миокардиодистрофии.

Мигрирующий тромбофлебит (аллергический блуждающий флебит)

- негнойное воспалительное заболевание сосудов, поражающее поверхностные вены нижних и верхних конечностей, в некоторых случаях — глубокие вены. Относится к группе системных гиперергических васкулитов. Заболевание поражает преимущественно мужчин молодого возраста. Мигрирующий тромбофлебит обнаруживают в 31 % случаев рака тела и хвоста поджелудочной железы, а также при раке легкого, желудка, желчного пузыря, простаты; в единичных случаях — при раке мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки, меланоме, лимфосаркоме, миеломной болезни.



Паранеопластический абактериальный тромботический эндокардит

- Развивается у пациентов со злокачественными опухолями желудка, поджелудочной железы, легких, матки. АТЭ может поражать все створки клапанов, чаще митрального и аортального
- У значительной части пациентов можно обнаружить неспецифические дегенеративные изменения клапанного эндокарда.

Выпотной перикардит

- развивается иногда у пациентов с лимфогранулематозом и другими злокачественными лимфомами без специфического поражения сердечной сорочки. Такие перикардиты могут появляться в довольно ранней стадии болезни, плохо поддаются противоопухолевому лечению, но довольно быстро уступают кортикостероидным гормонам.

Кардиомиопатия при карциноидном синдроме

Карциноид — это опухоль, состоящая из высокодифференцированных клеток, содержащих секреторные гранулы, в которых происходит синтез серотонина, дофамина и гистамина. Весь класс этих опухолей получил название АПУД (Amine Precursors Uptake Decarboxylation)

Проявления: приливы (провоцируются приемом алкоголя и обильной пищей), поносы, поражение створок клапанов, бронхоспазмы, телеангиэктазии, гипотонические кризы.



- Биологически активные вещества вызывают эндокардиальный фиброз правого желудочка и краевой фиброз трикуспидального клапана и клапана легочной артерии. Формируется органическая трикуспидальная недостаточность и клапанный легочной стеноз. Карциноид, расположенный в бронхах, вызывает поражение эндокарда левого желудочка, митрального и аортального клапанов. Наиболее часто поражаются правые отделы сердца. Развивается вторичная рестриктивная кардиомиопатия и правожелудочковая диастолическая сердечная недостаточность.
- * Диагноз карциноидного синдрома подтверждается повышением в суточной моче уровня метаболита серотонина—5—гидроксииндолуксусной кислоты.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПНС

- *Гематологические паранеопластические синдромы встречаются довольно часто и обусловлены опосредованным влиянием опухоли на гемопоэз.
- У онкологических пациентов может развиваться **красноклеточная аплазия, анемия хронических заболеваний, лейкоцитоз (лейкемоидная реакция), тромбоцитоз, эозинофилия, базофилия и диссеминированное внутрисосудистое свертывание**. В дополнение к этому **иммунная тромбоцитопения и Кумбс-положительная гемолитическая анемия** могут осложнить развитие опухолей лимфоидного происхождения.
- **Эритроцитоз** может развиваться при различных онкологических заболеваниях, особенно при раке почки и печени, из-за эктопической продукции эритропоэтина и эритропоэтиноподобных веществ, в отдельных случаях наблюдаются моноклональные гаммапатии.
- Известные механизмы гематологических нарушений включают продукцию опухолями веществ, которые имитируют или блокируют нормальные эндокринные сигналы для развития клеточных линий, и выработку антител, перекрестно реагирующих с рецепторами нормальных клеточных линий.

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПНС

- Развиваются при низкодифференцированных злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения и опухолевом поражении иммунной системы. Ревматические ПНС сопровождают рак молочной железы, нефрокарциному, бронхогенный рак легкого, рак яичников, матки, предстательной железы, реже — рак пищевода, поджелудочной железы, яичек.

Артропатии

- (ревматоидный полиартрит, полимиалгия) или системный склероз могут развиваться у пациентов с онкогематологическими заболеваниями или опухолями толстой кишки, поджелудочной железы или простаты. Системный склероз или системная красная волчанка могут также возникнуть у больных раком легкого и опухолями женской репродуктивной системы.



- **Гипертрофическая остеоартропатия** выражена при определенных видах рака легких и начинается как болезненная отечность суставов (коленей, лодыжек, запястий, локтей и метакарпофалангеальных суставов) с выпотом и иногда с пальцами в виде барабанных палочек.
- **Вторичный амилоидоз** может возникать при миеломе, лимфомах или почечноклеточном раке.



Дерматомиозит

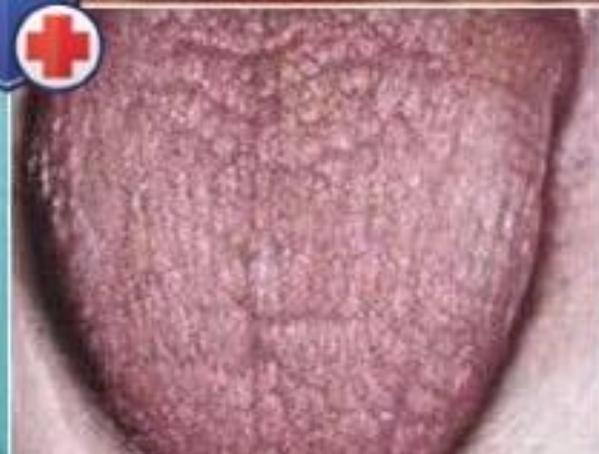
и, в меньшей степени, полимиозит (Аутоиммунный миозит) считаются более распространенными у онкологических больных, особенно > 50 лет. Обычно проксимальная мышечная слабость прогрессирует, вызывая патологическое мышечное воспаление и некроз. Темная эритематозная сыпь в виде бабочки может развиваться на щеках и сопровождаться окологлазничным отеком. Эффективной может быть терапия кортикостероидами.



Синдром Шегрена

- чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением. Кроме этого, синдром Шегрена ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями (риск развития неходжкинской лимфомы в 44 раза выше). Период между диагностированием синдрома Шегрена и развитием неходжкинской лимфомы — от 4 до 12 лет. Характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез, преимущественно слюнных и слезных, с последующей их деструкцией. Клинически проявляется ксеростомией (сухостью слизистой оболочки полости рта), увеличением околоушных или подчелюстных слюнных желез, рецидивирующими паротитами, ксерофтальмией, сухими кератоконъюнктивитами, кератитами. Могут выявляться системные проявления: лимфаденопатия, синдром Рейно, гипергаммаглобулинемическая пурпура, полиартрит, полимиозит, диффузный гломерулонефрит. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

Синдром Шегрена



medunna.com



ПОЧЕЧНЫЕ ПНС

- Ятрогенные нефропатии, тубуло-интерстициальные, гломерулярные нарушения и нарушения водно-электролитного баланса широко встречаются у онкобольных.
- Радиационные нефриты, токсичность ЛС (цисплатин, антибиотики, анальгетики, радиоcontrastные препараты) приводят к различным формам **почечной недостаточности**.
- Инфильтраты при лейкозах, осаждение в канальцах различных веществ (белковая нефропатия, кальциевая, мочекислая нефропатия) приводит к **тубуло-интерстициальным поражениям**.
- Мембранная гломерулопатия, болезнь минимальных изменений, амилоидоз, коагулопатия потребления приводят к **гломерулярным нарушениям**.
- гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия приводят к **нарушению водно-электролитного баланса**.

*Мембранозный гломерулонефрит может развиваться у пациентов, больных раком толстой кишки, раком яичников и лимфомами, как результат поражения циркулирующими иммунными комплексами.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПНС

Классификация паранеопластических поражений нервной системы:

1. Поражение головного мозга и мозжечка: — **энцефалит** (диффузный; лимбический и стволовой); — **лимбический энцефалит**; — **панцеребеллярная дегенерация** (подострая мозжечковая дегенерация); — **синдром «опсоклонуса-миоклонуса»** (у детей обычно указывает на нейробластому).
2. Поражение спинного мозга: — **полиомиелит** (синдром «передних рогов»); — **подострый некротический (поперечный) миелит**; — **ганглионит** (ганглий дорсального корешка) хронический или подострый.
3. Поражение периферической нервной системы: — **хроническая сенсо-моторная нейропатия**; — **чисто сенсорная нейропатия**; — **чисто моторная нейропатия** (практически всегда при лимфоме); — **острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия** (синдром Гийена-Барре); — **миастенический синдром Итона–Ламберта**; — **миастения**; — **полимиозит**; — **атрофия мышечных волокон IIb типа**

Полинейропатия

- — это дисфункция периферических нервов (нервов, находящихся за пределами головного и спинного мозга), которая вызывает слабость, потерю чувствительности и снижение рефлексов. Подострая сенсорная нейропатия — это редкая форма полинейропатии, которая иногда развивается до выявления онкологического заболевания. Она вызывает потерю чувствительности и нарушение координации вплоть до утраты трудоспособности, но при этом наблюдается лишь незначительная слабость.
- **Синдром Гийена-Барре** — еще один вид дисфункции нервов, при котором наступает общая утрата мышечной силы. Он чаще встречается у людей с **лимфомой Ходжкина**.

- **Подострая дегенерация мозжечка** возникает редко у пациентов с раком молочной железы, раком яичников, мелкоклеточным раком легких или другими солидными опухолями. Причиной этого расстройства может быть аутоантитело (антитело, которое атакует собственные ткани организма), которое разрушает мозжечок. Симптомами могут быть неустойчивая походка, нарушение координации рук и ног, затруднения речи, головокружение и двоение зрения. Симптомы могут появиться до обнаружения опухоли.
- Неконтролируемые движения глаз (опсоклонус) и быстрые сокращения мышц рук и ног (миоклонус) могут возникать у некоторых детей с нейробластомой.

- Подострая двигательная нейропатия возникает у некоторых людей с лимфомой Ходжкина и неходжкинской лимфомой. Поражаются нервные клетки спинного мозга, что ослабляет руки и ноги.
- Разнообразные необычные симптомы могут быть результатом действия антител, направленных против опухоли, но также взаимодействующих с мозговой тканью и вызывающих изменения психической функции, дезориентацию, изменения зрения и мышечную слабость.

- **Синдром Итона-Ламберта** возникает у некоторых больных мелкоклеточным раком легких. Этот синдром характеризуется чрезвычайной мышечной слабостью, вызванной отсутствием надлежащей нервной активации у мышц.
- **Подострая некротизирующая миелопатия** — это редкий синдром, при котором быстрая потеря нейронов в спинном мозге приводит к параличу.



A detailed microscopic image showing various biological structures. In the foreground, there are several spherical cells with multiple thin, hair-like projections extending from their surfaces. One prominent cell is reddish-brown, while others are more yellowish or brownish. The background is a complex, textured surface, possibly a cell membrane or a biological tissue, with a color gradient from purple to blue. The overall scene is illuminated with a soft, purple and blue light, giving it a scientific and somewhat ethereal appearance.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**