



Beata Dubiel-Braszczok<sup>1</sup>, Magdalena Włoch-Targońska<sup>2</sup>, Przemysław Kotyla<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncology Ward, Prof. Leszek Giec Upper-Silesian Medical Centre of the Medical University of Silesia in Katowice

<sup>2</sup>Chair and Clinic of Internal Medicine and Rheumatology, Faculty of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia in Katowice

## Paraneoplastic syndromes in rheumatology

### ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes are symptoms or sets of symptoms accompanying cancer which often pass after said cancer is effectively treated. Causes of paraneoplastic syndromes are not fully understood. Mechanisms are related to abnormal hormone or cytokine secretion, as well as production of antibodies directed

against the neoplasm. The most common paraneoplastic syndromes take the form of neurological syndromes, haematological disorders and skin lesions. The article presents the relation between malignant neoplasms and autoimmune connective tissue diseases.

**Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 108–112**

**Key words: paraneoplastic syndromes; malignant neoplasms; connective tissue diseases**

### ABBREVIATIONS

RA — Rheumatoid arthritis  
SLE — Systemic lupus erythematosus  
PM — Polymyositis  
DM — Dermatomyositis  
NHL — Non-Hodgkin lymphomas  
HL — Hodgkin's lymphoma

### INTRODUCTION

Paraneoplastic syndromes are a group of rare disorders related to the presence of cancer, but independent of the tumour's location or size. Due to the fact that cancers are more common in aged populations, paraneoplastic syndromes also typically occur in the elderly.

Symptoms of paraneoplastic syndromes may precede, accompany or coincide with onset of cancer, but they mostly appear during the first 2 years before cancer is diagnosed.

This article presents typical rheumatic entities which may be related to or directly caused by the expansive process ongoing within the body.

The relation between cancer and autoimmune rheumatic diseases is sufficiently understood; it is assumed that progression of the process may occur due to activation of multiple potential mechanisms. Cancer may occur

as a consequence of rheumatic diseases due to chronic inflammation in the tumour microenvironment [1, 2], damage caused by the rheumatic process or cytostatic therapy.

Conversely, a rheumatic disease may occur as a consequence of cancer (pure paraneoplastic syndromes), due to a cancer-induced autoimmune response or as a consequence of the immunotherapy or chemotherapy utilized in cancer treatment. For example, administration of bleomycin, vinblastine, vincristine or cisplatin may lead to Raynaud syndrome, while using aromatase inhibitors may contribute towards development of arthritis and myositis.

Approx. 15% of cancer patients develop paraneoplastic syndromes as a result of action of tumour-derived biologic mediators, such as hormones, peptides, antibodies, cytotoxic lymphocytes, autocrine and paracrine mediators [3, 4].

Patients with paraneoplastic syndromes may develop autoantibodies many years before clinical symptoms [5]. Similarly, autoantibodies in neoplastic sera may be detected many years before cancer is diagnosed [6–8]. The presence of autoantibodies in sera of patients with solid or hematologic tumours has been documented by several studies [9–14]. All data concerning cancer-related autoantigens is collected in databases available at <http://www.cancerimmunity.org/peptide/>.

#### Correspondence address:

lek. Beata Dubiel-Braszczok  
Oncology Ward, Prof. Leszek Giec  
Upper-Silesian Medical Centre  
of the Medical University  
of Silesia in Katowice  
ul. Ziolowa 45/47  
40–635 Katowice  
e-mail: zoska21@poczta.onet.pl

The presence of antinuclear antibodies is detected in approx. 24% of patients with paraneoplastic syndromes, while in a group of people in whom antinuclear antibodies have been detected by coincidence, cancer incidence was estimated at approx. 2.9% [15, 16].

Various studies demonstrate the relation between antibodies characteristic for rheumatic diseases and cancer incidence. In a report by Zuckerman et al., anticardiolipin antibodies were present in 22% of neoplastic sera, compared to 3% for healthy population in control group [17]. Lossos et al. detected antiphospholipid antibodies in 68% of sera from patients with acute myeloid leukaemia [18].

Meanwhile, Crawford et al. described antibodies against human p53 in 9% of sera from breast cancer patients. These findings were confirmed by Caron de Fromentel et al., who found anti-p53 antibodies in 21% of sera from children with B-cell lymphoma [19].

Finally, autoantibodies against c-myc have been described in sera from patients with breast and colorectal cancer, as well as with scleroderma, systemic lupus erythematosus and dermatomyositis [20–22].

These observations prove a significant autoimmune response activation, resulting in production of antibodies which also take part in pathogenesis of autoimmune and rheumatic diseases.

## **POLYARTHRITIS**

Paraneoplastic arthritis is a seronegative arthritis which may occur before cancer diagnosis. Typical symptoms include muscle pains and morning stiffness. Joint pains involve hands, ankles and knees. Characteristic features include reduced prevalence of RF and anti-CCP antibodies, increased concentration of LDH and CRP and visibly accelerated ESR compared to regular arthritis. Other features helpful in differential diagnosis are asymmetric joint involvement, dominance of elderly patients, dominance of male sex and steroid resistance.

The period between diagnosis of paraneoplastic arthritis and diagnosis of malignant neoplasm is shorter than a year. Although nearly all cancers may involve development of arthritis, most data concerns lymphomas, both NHL and HL, as well as breast cancer in women and lung cancer in men.

As mentioned in the introduction, anti-cancer therapies may lead to arthritis. The

main culprits are cyclophosphamide, 5-fluorouracil, tamoxifen, methotrexate and cisplatin. Aromatase inhibitors are related to joint pains and loss of bone mineral density. Studies indicate that 47% of arthritis symptoms develop 2–3 months after administration of aromatase inhibitors has started.

## **HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY**

It is characterized by clubbed fingers, synovitis of neighbouring joints, periosteal reaction visible on X-ray images, tibia and femur pains and joint pains. This syndrome occurs in respiratory system cancers.

## **PALMAR FASCIITIS AND POLYARTHRITIS**

This syndrome is characterized by bilateral contracture of distal phalanges, fasciitis, fibrosis and polyarthritis. It occurs in ovarian cancer, endometrial cancer, stomach cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, cervical cancer and in Hodgkin disease.

## **INFLAMMATORY MYOPATHIES**

Polymyositis (PM) is an idiopathic inflammatory myopathy involving striated muscle tissue. The second syndrome from this group — Dermatomyositis (DM) — is an idiopathic inflammatory myopathy with skin manifestations. Both are characterized by acute or subacute onset, symmetric proximal muscle weakness, infiltration of mononuclear cells into muscle tissue and increased activity of muscle enzymes. Risk factors for DM/PM patients include: age > 45 years, male sex, skin necrosis, dysphagia, duration of disease < 4 months, ESR > 40 mm/h, high CRP concentration and high phosphocreatine kinase activity, presence of anti-p155 antibodies. Studies indicate that the risk of a malignant neoplasm is significantly reduced in PM/DM patients with concomitant interstitial lung disease, arthralgia, Raynaud syndrome.

Several studies proved that cancer may occur before, at the same time as or after diagnosis of myositis. Cancer risk is much higher within the first 3 years of diagnosis [23]. Polymyositis is most common in tracheal cancer, lung cancer and non-Hodgkin lymphoma. On the other hand, dermatomyositis is related to stomach cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, breast cancer and ovarian cancer, as well as tracheal/lung cancer and NHL.

## VASCULITIS

The term cutaneous vasculitis encompasses a wide and heterogeneous range of syndromes, clinically characterised by inflammatory process involving vessels of various calibres and consequential skin damage, wherein usually a typical histopathological picture is established [24]. Vasculitis may be related to malignant neoplasms and may behave like a paraneoplastic syndrome. Palpable purpura is the most common skin manifestation. Patients with paraneoplastic vasculitis are usually elderly and the syndrome more frequently involves significant areas of the skin; on the other hand, gastrointestinal tract and kidney involvement is observed less frequently compared to typical vasculitis cases. Furthermore, these patients more often suffer from anaemia, accelerated ESR and cytopenia. Paraneoplastic cutaneous vasculitis is related to the presence of a solid tumour. Lung cancer (non-small cell), prostate cancer, colon cancer, kidney cancer, breast cancer, head and neck cancer (squamous cell) and endometrial cancer are the most common non-hematologic cancer types associated with cutaneous vasculitis [25].

## ERYTHROMELALGIA

Erythromelalgia, that is painful erythema of the extremities, is a vasomotor disorder involving paroxysmal redness and warming of the distal parts of extremities, usually toes rather than fingers, accompanied by intense, burning pain. As a paraneoplastic syndrome, it is related to myeloproliferative disorders and thrombocythaemia in the course of systemic connective tissue diseases and chronic myeloid leukaemia.

RS3PE syndrome (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema)

This syndrome is characterised by symmetrical synovitis of the hands and ankles with oedema, high concentration of acute-phase proteins, negative RF and no features of structural joint damage in radiographic examination. There is considerable oedema on the dorsal part of the palm, which makes grabbing difficult; it is caused mainly by extensor tenosynovitis.

Several cases of cancer involving RS3PE have been described thus far. The most commonly named types include Hodgkin's lymphoma, leukaemias, myelodysplastic syndromes,

T-cell lymphocytic leukaemia, prostate cancer, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, bladder cancer, endometrial cancer and malignant fibrous histiocytoma.

Prognosis for patients with RS3PE without concomitant cancer is excellent. Patients with RS3PE and cancer are characterised by weak response to glucocorticoid treatment and more dramatic systemic symptoms.

## LUPUS-LIKE SYNDROME

This syndrome is characterised by skin lesions, arthritis, serositis, Raynaud's phenomenon; other visceral complications are rare. Antinuclear antibodies may be present (usually in low titres), as can antiphospholipid antibodies; occasionally, leukopenia, thrombocytopenia or anaemia are also identified.

A metaanalysis of five prospective cohort studies published between 2002 and 2013 showed an increased risk of cancer of the haematopoietic system in patients with SLE [26]. This relation is particularly strong in case of non-Hodgkin lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of NHL in SLE. Epidemiologic studies were also able to identify increased risk of lung, liver and pancreatic cancer, but a decreased risk of breast and prostate cancer [27].

In addition, immunotherapy using interferon alpha and interferon gamma may also lead to development of a lupus-like syndrome.

## SCLERODERMA-LIKE SYNDROME

Scleroderma-like syndrome is one of the most common paraneoplastic syndromes. It is characterised by Raynaud's phenomenon, thickening of the skin and pulmonary fibrosis. It typically develops in people over the age of 50; the onset of Raynaud's phenomenon is sudden, skin lesions (on neck and torso, among others) progress quickly and sclerodactyly is present. Infrequently, high titres of antinuclear antibodies and anti-topoisomerase I antibodies are also detected [28]. A study involving 23 patients with scleroderma and a concomitant cancer diagnosis from the cohort of the Johns Hopkins Scleroderma Centre showed that patients with autoantibodies against RNA polymerase III were more at risk of cancer progression, while no time dependency was found in patients with anti-centromere antibodies or

anti-topoisomerase I antibodies. Patients were characterised by an enhanced expression of RNA polymerase III in cancerous tissues, suggesting a relation between tumour autoantigen expression and scleroderma-specific immune response [29].

Advanced age at the moment of scleroderma diagnosis was a strong predictor of shorter interval between cancer and scleroderma. For people in whom scleroderma developed at a young age, development of a tumour is a consequence of immunosuppressive therapies, damage caused by the disease itself or environmental exposure rather than occurrence of pure paraneoplastic syndrome mechanisms. Cancer risk in this population was higher within the first 12 months of cutaneous scleroderma diagnosis, gradually decreasing with the duration of the disease [30].

Given the nearly universal occurrence of Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma, one should not forget adverse effects of certain cytostatic drugs, such as bleomycin, vinblastine, vincristine or cisplatin, which may lead to Raynaud syndrome [31]. Such clinical situations should be interpreted critically, as they are not examples of onset of a rheumatic disease in a patient undergoing chemotherapy, but constitute an instance of adverse effect of a drug. Occurrence of symptoms of scleroderma, or, more frequently, of a scleroderma-like syndrome, is typically linked with lung cancer; such relation is also encountered less frequently with stomach cancer, breast cancer, ovarian cancer, melanoma and multiple myeloma [32].

## SJÖGREN SYNDROME

Sjögren syndrome is a systemic connective tissue disease, characterised by damage to the exocrine glands caused by inflammatory process. Immunologically, the basis of the disease is B-cell activation; this means that patients are particularly vulnerable to development of lymphomas.

Non-Hodgkin lymphomas are dominant cancer forms in Sjögren syndrome, and their incidence increases with time, encompassing approx. 10% of patients after the disease has continued for 30 years [33].

Lymphoma-related risk factors in Sjögren syndrome patients are well-known: persistent glandular itching, low C3 and C4 levels, cryoglobulinaemia, splenomegaly, leukopenia, positive SSA/SSB.

## CONCLUSIONS

Paraneoplastic syndromes constitute a considerable problem in terms of diagnosis and therapy. In many cases they may represent the first symptom of a disease. In case of patients with a freshly diagnosed systemic connective tissue disease which resists standard treatment, with an unspecific course and atypical clinical picture, it is recommended to extend diagnosis to confirm or exclude a neoplastic background. Procedure in described syndromes does not differ from generally accepted principles applied in rheumatology, with simultaneous antineoplastic therapy. However, the possibility of withdrawal of rheumatic disease symptoms as the underlying neoplastic process is treated should be kept in mind.

## References

1. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860–867, doi: [10.1038/nature01322](https://doi.org/10.1038/nature01322), indexed in Pubmed: [12490959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490959/).
2. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436–444, doi: [10.1038/nature07205](https://doi.org/10.1038/nature07205), indexed in Pubmed: [18650914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650914/).
3. Bojinca V, Janta I. Rheumatic Diseases and Malignancies. *Journal of Clinical Medicine*. 2012(7): 364–371.
4. Szekanez E, András C, Sándor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006; 6(1): 42–47, doi: [10.1016/j.autrev.2006.03.007](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.03.007), indexed in Pubmed: [17110316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110316/).
5. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349(16): 1526–1533, doi: [10.1056/NEJMoa021933](https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933), indexed in Pubmed: [14561795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561795/).
6. Tomkiel JE, Alansari H, Tang N, et al. Autoimmunity to the M(r) 32,000 subunit of replication protein A in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(3): 752–758, indexed in Pubmed: [11895905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11895905/).
7. Frenkel K, Karkoszka J, Glassman T, et al. Systemic biomarkers of cancer risk. *Cancer Detect Prev*. 1996; 20: 234.
8. Frenkel K, Karkoszka J, Glassman T, et al. Serum autoantibodies recognizing 5-hydroxymethyl-2'-deoxyuridine, an oxidized DNA base, as biomarkers of cancer risk in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998; 7(1): 49–57, indexed in Pubmed: [9456243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9456243/).
9. Burnham TK. Antinuclear antibodies in patients with malignancies. *Lancet*. 1972; 2(7774): 436, indexed in Pubmed: [4115262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4115262/).
10. Wasserman J, Glas U, Blomgren H. Autoantibodies in patients with carcinoma of the breast. Correlation with prognosis. *Clin Exp Immunol*. 1975; 19(3): 417–422, indexed in Pubmed: [1081928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1081928/).
11. Imai H, Ochs RL, Kiyosawa K, et al. Nucleolar antigens and autoantibodies in hepatocellular carcinoma and other malignancies. *Am J Pathol*. 1992; 140(4): 859–870, indexed in Pubmed: [1314027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1314027/).
12. Zuber M. Positive antinuclear antibodies in malignancies. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51(4): 573–574, indexed in Pubmed: [1586268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1586268/).

13. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. 2004; 13(3): 159–164, doi: [10.1191/0961203304lu5210a](https://doi.org/10.1191/0961203304lu5210a), indexed in Pubmed: [15119543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15119543/).
14. Bei R, Masuelli L, Palumbo C, et al. A common repertoire of autoantibodies is shared by cancer and autoimmune disease patients: Inflammation in their induction and impact on tumor growth. *Cancer Lett*. 2009; 281(1): 8–23, doi: [10.1016/j.canlet.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.11.009), indexed in Pubmed: [19091462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091462/).
15. Whitehouse JM, Holborow EJ. Smooth muscle antibody in malignant disease. *Br Med J*. 1971; 4(5786): 511–513, indexed in Pubmed: [4942740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4942740/).
16. Shield F, Shiel WC, Jason M, et al. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. *J Rheumatol*. 1989; 16: 782–5.
17. Zuckerman E, Toubi E, Golan TD, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *British Journal of Cancer*. 1995; 72(2): 447–451, doi: [10.1038/bjc.1995.353](https://doi.org/10.1038/bjc.1995.353).
18. Lossos IS, Bogomolski-Yahalom V, Matzner Y. Anticardiolipin antibodies in acute myeloid leukemia: prevalence and clinical significance. *Am J Hematol*. 1998; 57(2): 139–143, indexed in Pubmed: [9462546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9462546/).
19. Fromentel CDe, Chandrasekaran K, May P, et al. Presence of circulating antibodies against cellular protein p53 in a notable proportion of children with B-cell lymphoma. *International Journal of Cancer*. 1987; 39(2): 185–189, doi: [10.1002/ijc.2910390211](https://doi.org/10.1002/ijc.2910390211).
20. Yamauchi T, Naoe T, Kurosawa Y, et al. Autoantibodies to c-myc nuclear protein products in autoimmune disease. *Immunology*. 1990; 69(1): 117–120, indexed in Pubmed: [2179128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179128/).
21. Doyle GA, Bourdeau-Heller JM, Coulthard S, et al. Amplification in human breast cancer of a gene encoding a c-myc mRNA-binding protein. *Cancer Res*. 2000; 60(11): 2756–2759, indexed in Pubmed: [10850408](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10850408/).
22. Ben-Mahrez K, Sorokine I, Thierry D, et al. Circulating antibodies against c-myc oncogene product in sera of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1990; 46(1): 35–38, indexed in Pubmed: [2142141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2142141/).
23. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001; 357(9250): 96–100, doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)03540-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03540-6), indexed in Pubmed: [11197446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11197446/).
24. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Cutaneous vasculitis in children and adults. Associated diseases and etiologic factors in 303 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77(6): 403–418, indexed in Pubmed: [9854604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854604/).
25. Zehnder P, Jenni W, Aeschlimann AG. Systemic vasculitis and solid tumors (epitheliomas). *Rev Rhum Engl Ed*. 1998; 65(6): 442, indexed in Pubmed: [9670339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670339/).
26. Apor E, O'Brien J, Stephen M, et al. Systemic lupus erythematosus is associated with increased incidence of hematologic malignancies: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2014; 38(9): 1067–1071, doi: [10.1016/j.leukres.2014.06.025](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.06.025), indexed in Pubmed: [25052307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052307/).
27. Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, et al. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(5): 454–460, doi: [10.1097/BOR.0000000000000202](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000202), indexed in Pubmed: [26125105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26125105/).
28. Swierkot J, Lewandowicz-Uszyńska A, Bogunia-Kubik K. Paraneoplastic syndromes and rheumatic diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014; 68: 944–954.
29. Shah AA, Rosen A, Hummers L, et al. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9): 2787–2795, doi: [10.1002/art.27549](https://doi.org/10.1002/art.27549), indexed in Pubmed: [20506513](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20506513/).
30. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013; 65(7): 1913–1921, doi: [10.1002/art.37969](https://doi.org/10.1002/art.37969), indexed in Pubmed: [23576072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23576072/).
31. Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K, et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1981; 95(3): 288–292, indexed in Pubmed: [6168223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6168223/).
32. Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol*. 1992; 19(2): 294–296, indexed in Pubmed: [1378497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1378497/).
33. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, et al. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91(1): 1–9, doi: [10.1097/MD.0b013e31824125e4](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31824125e4), indexed in Pubmed: [22198497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198497/).



Beata Dubiel-Braszczyk<sup>1</sup>, Magdalena Włoch-Targońska<sup>2</sup>, Przemysław Kotyla<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Onkologii Górnośląskie Centrum Medyczne im. prof. Leszka Gieca Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wydział Lekarski w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## Zespoły paranowotworowe w reumatologii

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Beaty Dubiel-Braszczyk i wsp. Paraneoplastic syndromes in rheumatology.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 108–112.

Należy cytować wersję pierwotną.

Piśmiennictwo znajduje się na stronach 111–112.

### STRESZCZENIE

Zespoły paranowotworowe są to objawy lub zespoły objawów towarzyszące chorobie nowotworowej, które często ustępują po skutecznym wyleczeniu nowotworu. Przyczyny zespołów paranowotworowych nie zostały w pełni poznane. Mechanizmy związane są z nieprawidłowym wydzielania hormonów lub cytokin, a także z wytwarzaniem przeciwciał skierowanych przeciw nowotworowi.

Najczęstsze zespoły paranowotworowe objawiają się pod postacią zespołów neurologicznych, zaburzeń hematologicznych, zmian skórnych. Artykuł przedstawia związek nowotworów złośliwych z autoimmunologicznymi chorobami tkanki łącznej.

**Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 113–117****Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe; nowotwory złośliwe; choroby tkanki łącznej**

### SKRÓTY

RZS — reumatoidalne zapalenie stawów

SLE — toczeń rumieniowaty układowy

PM — zapalenie wielomięśniowe

DM — zapalenie skórno-mięśniowe

NHL — chłoniaki nieziarnicze

HL — chłoniak Hodgkina

### WSTĘP

Zespoły paranowotworowe to grupa rzadkich schorzeń powiązanych z obecnością choroby nowotworowej, jednakże niezależne od lokalizacji oraz rozmiaru guza. Ze względu na zwiększoną częstość występowania nowotworów w populacji osób starszych zespoły nowotworowe występują typowo u osób w starszym wieku.

Objawy zespołów paranowotworowych mogą poprzedzać, towarzyszyć lub zbiegać się z początkiem choroby nowotworowej, jednakże pojawiają się głównie w pierwszych 2 latach przed rozpoznaniem raka.

W niniejszej pracy przedstawiono typowe jednostki reumatologiczne mogące wiązać się

lub być bezpośrednio wywoływane przez proces ekspansywny toczący się w organizmie.

Związek między rakiem a autoimmunologicznymi chorobami reumatologicznymi jest wystarczająco dobrze poznany. Przypuszcza się, że do rozwoju procesu może dochodzić w następstwie uaktywnienia się wielu potencjalnych mechanizmów. Rak może występować w następstwie chorób reumatycznych z powodu przewlekłego stanu zapalnego w mikrośrodku nowotworu [1, 2], uszkodzeń spowodowanych procesem reumatycznym, terapii cytostatycznej.

Z drugiej strony, choroba reumatyczna może wystąpić w następstwie raka (czyste zespoły paraneoplastyczne) z powodu reakcji autoimmunologicznej indukowanej rakiem lub w następstwie immuno- lub chemioterapii raka. I tak na przykład stosowanie bleomycyny, winblastyny, winkrystyny, cisplatyny może powodować rozwój zespołu Raynauda. Natomiast stosowanie inhibitorów aromatazy przyczynia się do rozwoju zapalenia stawów i mięśni.

Około 15% pacjentów z nowotworem rozwija zespoły paraneoplastyczne w wyniku

**Adres do korespondencji:**lek. Beata Dubiel-Braszczyk  
Oddział Onkologii Górnośląskie  
Centrum Medyczne  
im. prof. Leszka Gieca,  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Złotowa 45/47  
40–635 Katowice  
e-mail: zoska21@poczta.onet.pl

działania mediatorów biologicznych pochodzenia nowotworowego, takich jak hormony, peptydy, przeciwciała, cytotatyczne limfocyty autokrynne i mediatory parakrynne [3, 4].

Pacjenci z zespołami paranowotworowymi mogą rozwijać autoprzeciwciała na wiele lat przed objawami klinicznymi [5]. Podobnie autoprzeciwciała w surowicach nowotworowych można wykryć wiele lat przed rozpoznaniem raka [6–8]. Obecność autoprzeciwciała w surowicy osób dotkniętych guzami litymi lub hematologicznymi udokumentowano w kilku badaniach [9–14]. Wszystkie dane dotyczące autoantygenów związanych z rakiem są gromadzone w bazach danych dostępnych pod adresem <http://www.cancerimmunity.org/peptide/>.

Występowanie przeciwciał przeciwdrożdżycowych stwierdza się u około 24% chorych z zespołami paranowotworowymi, natomiast w grupie osób, u których przypadkowo wykryto przeciwciała przeciwdrożdżycowe, częstość wystąpienia choroby nowotworowej szacuje się na 2,9% [15, 16].

Różne badania naukowe pokazują związek między przeciwciałami charakterystycznymi dla chorób reumatologicznych a występowaniem nowotworów. W raporcie Zuckermana i wsp., w 22% surowic nowotworowych obecne były przeciwciała antykardiolipinowe w porównaniu z 3% populacji zdrowych osób w grupie kontrolnej [17]. Lossos i wsp. wykryli obecność przeciwciał antyfosfolipidowych aż w 68% surowic od pacjentów z ostrą białaczką szpikową [18]. Z kolei Crawford i wsp. opisywał przeciwciała przeciwko ludzkiemu p53 w 9% surowic od pacjentów z rakiem sutka. Obserwacje te zostały potwierdzone przez Caron de Fromentel i wsp., którzy stwierdzili występowanie przeciwciał anty-p53 w 21% surowic dzieci chorych na chłoniaka B-komórkowego [19].

Autoprzeciwciała przeciwko c-myc zostały opisane w surowicach od pacjentów z rakiem sutka i jelita grubego oraz ze sklerodermią, toczeniem rumieniowatym układowym i zapaleniem skórno-mięśniowym [20–22].

Obserwacje te dowodzą istotnego pobudzenia odpowiedzi immunologicznej, która skutkuje tworzeniem przeciwciał uczestniczących również w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych i reumatologicznych.

## ZAPALENIE WIELOSTAWOWE

Paraneoplastyczne zapalenie stawów to seronegatywne zapalenie stawów, które może

wystąpić przed rozpoznaniem nowotworu. Objawy to głównie bóle mięśni i sztywność poranna. Bóle stawów obejmują ręce, kostki i kolana. Charakterystyczne cechy to mniejsza częstość występowania przeciwciał RF (*rheumatoid factor*) i przeciwciał przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP, *anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies*), wyższe stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), wyraźnie przyspieszone OB w porównaniu ze zwyczajnym zapaleniem stawów. Kolejne cechy pomocne w różnicowaniu to asymetryczne zajęcie stawów, przewaga pacjentów w podeszłym wieku, dominacja płci męskiej i oporność na steroidy.

Okres od rozpoznania paranowotworowego zapalenia stawów do rozpoznania nowotworu złośliwego jest krótszy niż rok. Choć niemal wszystkie nowotwory mogą być związane z rozwojem zapalenia stawów, to jednak najczęściej danych dotyczy chłoniaka, zarówno NHL, jak i HL, a także raka piersi u kobiet oraz raka płuca u mężczyzn.

Jak już wspomniano na początku terapii przeciwnowotworowe mogą prowadzić do wystąpienia zapalenia stawów. Głównymi winowajcami są cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, tamoksyfen, metotreksat i cisplatyna. Inhibitory aromatazy są związane z bólem stawów i utratą gęstości mineralnej kości. Badania wykazały, że 47% objawów zapalenia stawów rozwija się 2–3 miesiące od rozpoczęcia stosowania inhibitorów aromatazy.

## PRZEROSTOWA OSTEOARTROPATIA

Charakteryzuje się występowaniem palców pałeczkowatych, zapalenia błony maziowej sąsiednich stawów, proliferacją kości okostnowej na zdjęciu rentgenowskim, bólem kości piszczelowej i kości udowej oraz bólem stawów. Zespół ten występuje w nowotworach układu oddechowego.

## ZAPALENIE POWIĘZI DŁONI Z ZAPALENIEM WIELOSTAWOWYM

Zespół ten charakteryzuje się obustronnymi przykurczami paliczek dalszych, zapaleniem powięzi, włóknieniem i zapaleniem wielostawowym. Występuje w przypadku raka jajnika, trzonu macicy, żołądka, trzustki, gruczołu krokowego, raka szyjki macicy oraz w chorobie Hodgkina.

## MIOPATIE ZAPALNE

Zapalenie wielomięśniowe (PM) jest idiopatyczną miopatią zapalną, dotycząca mięśni poprzecznie prążkowanych. Drugi zespół z tej grupy — zapalenie skórno-mięśniowe (DM) jest idiopatyczną miopatią zapalną z wystąpieniem objawów skórnych. Oba charakteryzują się ostrym lub podoстрыm początkiem, symetrycznym osłabieniem mięśni proksymalnych, obecnością nacieków komórek jednojądrzastych w mięśniach oraz zwiększoną aktywnością enzymów mięśniowych. Czynniki ryzyka raka u pacjentów z DM/PM są wiek powyżej 45 lat, płeć męska, martwica skóry, dysfagia, czas trwania choroby poniżej 4 miesięcy, OB. powyżej 40 mm/h, wysokie stężenie CRP i duża aktywność kinazy fosfokreatyninowej, obecność przeciwciał anty p-155. Badania wykazały, że ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego było znacząco zmniejszone u pacjentów z PM/DM oraz współistniejącą śródmiąższową chorobą płuc, artralgią, zespołem Raynauda.

Kilka badań dowiodło, że nowotwór może wystąpić przed, jednocześnie lub po rozpoznaniu zapalenia mięśni. Ryzyko zachorowania na raka jest znacznie wyższe w ciągu pierwszych 3 lat po postawieniu rozpoznania [23]. Zapalenie wielomięśniowe jest najczęstsze w przypadku raka tchawicy, raka płuc i chłoniaka nieziarniczego. Zapalenie skórno-mięśniowe wiąże się z kolei z rakiem żołądka, jelita grubego, trzustki, prostaty, piersi i jajnika, a także tchawicą/rakiem płuc i NHL.

## ZAPALENIE NACZYŃ

Termin zapalenie naczyń skóry obejmuje szerokie i heterogenne spektrum zespołów klinicznie charakteryzujących się objęciem procesem zapalnym naczyń różnego kalibru i następowym uszkodzeniem skóry, w której stwierdza się z reguły typowy obraz histopatologiczny [24]. Zapalenie naczyń może być związane z nowotworami złośliwymi i może zachowywać się jak zespół paraneoplastyczny. Najczęstszymi zmianami skórnymi są wyczuwalna plamica. Pacjenci z paranowotworowym zapaleniem naczyń są z reguły starsi, częściej dochodzi u nich do zajęcia znacznych obszarów skóry, rzadziej niż w typowych przypadkach zapalenia naczyń, obserwuje się zajęcie przewodu pokarmowego i nerek. Ponadto pacjenci ci częściej mają anemię, przyspieszone OB i cytopenię. Paranowotworowe zapalenie naczyń

skóry wiąże się z obecnością guza łitego. Rak płuc (niedrobnokomórkowy), prostaty, okrężnicy, nerek, piersi, głowy i szyi (płaskonabłonkowy) i rak endometrium są najczęstszymi nowotworami niehematologicznymi związanymi z zapaleniem naczyń skóry [25].

## ERYTROMELALGIA

Erytromelalgia, czyli bolesny rumień kończyn, jest zaburzeniem naczynioruchowym przejawiającym się napadowym zaczerwienieniem i ociepleniem dystalnych części kończyn, częściej palców stóp niż rąk, z towarzyszącym silnym bólem o charakterze pieczenia. Jako zespół paraneoplastyczny jest związana z zaburzeniami mieloproliferacyjnymi i nadpłytkowością w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, przewlekłej białaczki szpikowej.

## ZESPÓŁ RS3PE (NAWRACAJĄCE SERONEGATYWNE SYMETRYCZNE ZAPALENIE BŁONY MAZIOWEJ STAWÓW Z CIASTOWATYM OBRZĘKIEM)

Charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem błony maziowej rąk i kostek z obrzękiem, wysokim stężeniem CRP, ujemnym RF i brakiem cech uszkodzenia strukturalnego stawów w badaniu radiograficznym. Znaczący obrzęk występuje na grzbietowej części dłoni, utrudniając chwytanie i jest spowodowany głównie przez zapalenie pochewek ścięgien prostowników.

Opisano dotychczas kilka przypadków nowotworów związanych z wystąpieniem RS3PE. Wśród najczęstszych wymienia się chłoniaka Hodgkina, białaczki, zespoły mielodysplastyczne, białaczkę z limfocytów T, raka prostaty, płuca, piersi, jajnika, pęcherza, endometrium i fibrohistocytomę.

Pacjenci z RS3PE bez współistniejącego nowotworu charakteryzują się doskonałym rokowaniem. Pacjenci ze RS3PE i chorobą nowotworową wykazują słabą odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami i mają bardziej dramatyczne objawy ogólnoustrojowe.

## ZESPÓŁ TOCZNIOPODOBNY

Zespół ten charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych, zapaleniem stawów, zapaleniem błon surowiczych, objawem Raynauda, natomiast inne powikłania narządowe stwierdza się rzadko. Mogą występować



przeciwciała przeciwjądrowe (zazwyczaj w niskim mianie), przeciwciała antyfosfolipidowe, czasami stwierdzana jest także leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

Metaanaliza pięciu prospektywnych badań kohortowych opublikowanych w latach 2002–2013 wykazała zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu układu krwiotwórczego u pacjentów z SLE [26]. Związek ten jest szczególnie silny w przypadku chłoniaków niezziarnicznych. Najczęstszym typem NHL w SLE jest rozlany chłoniak z dużych limfocytów B (DLBCL). Badania epidemiologiczne były również w stanie zidentyfikować zwiększone ryzyko raka płuc, wątroby i tarczycy w SLE, podczas gdy ryzyko raka piersi i prostaty jest zmniejszone [27].

Również immunoterapia przy użyciu interferonu alfa i interferonu gamma może prowadzić do rozwoju zespołu toczniopodobnego.

## ZESPÓŁ TWARDZINOPODOBNY

Zespół twardzinopodobny jest jednym z najczęstszych zespołów paraneoplastycznych. Charakteryzuje się zjawiskiem Raynauda, zgrubieniem skóry i zwłóknieniem płuc. Rozwija się zazwyczaj powyżej 50. roku życia, wystąpienie objawu Raynauda jest nagłe, szybko postępują zmiany skórne (m.in. na karku, tułowi) i jest obecna sklerodaktylia. Rzadko natomiast stwierdza się wysokie miano przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw topoizomerazie 1 [28]. W badaniu z udziałem 23 pacjentów z kohorty John Hopkins Scleroderma Center chorujących na twardzinę, u których równolegle zdiagnozowano chorobę nowotworową, wykazano, że pacjenci z autoprzeciwciałami przeciwko polimerazie RNA III są bardziej narażeni na rozwój nowotworu, natomiast nie wykryto zależności czasowej u pacjentów z przeciwciałami anty-centromerowymi lub przeciw topoizomerazie 1. Pacjenci charakteryzowali się znaczną ekspresją polimerazy RNA III w tkankach nowotworowych, co sugeruje związek między ekspresją autoantygeny nowotworu i odpowiedzią immunologiczną specyficzną dla twardziny [29].

Starszy wiek w momencie rozpoznania twardziny był silnym predykatorem krótszego odstępu czasowego między rakiem a twardziną. U osób, u których rozwinęła się twardzina w młodym wieku, rozwój nowotworu jest raczej następstwem terapii immunosupresyjnych, uszkodzeń spowodowanych samą chorobą lub narażeniem środowiskowym, niż wystąpieniem

czystych mechanizmów zespołu paraneoplastycznego. Ryzyko raka w tej populacji było wyższe w ciągu pierwszych 12 miesięcy po rozpoznaniu twardziny skóry, malejąc stopniowo wraz z czasem trwania choroby [30].

Biorąc pod uwagę fakt niemalże uniwersalnego występowania objawu Raynaud u chorych na twardzinę, należy pamiętać o działaniach niepożądanych niektórych cytostatyków, takich jak: bleomycyna, winblastyna, winkrystyna i cisplatyna, mogących prowadzić do wystąpienia zespołu Raynauda [31]. Takie sytuacje kliniczne należy krytycznie interpretować, ponieważ nie są one przykładami pojawienia się choroby reumatologicznej u chorego poddanego chemioterapii, a stanowią przykład działania niepożądanego leku. Wystąpienie objawów twardziny lub częściej zespołu twardzinopodobnego najczęściej wiąże się z występowaniem raka płuca, rzadziej spotyka się taki związek w odniesieniu do raka żołądka, piersi, jajnika, czerniaka, szpiczaka mnogiego [32].

## ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena jest układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się uszkodzeniem przez proces zapalny gruczołów egzokrynych. Immunologicznym podłożem choroby jest w aktywacja komórek B, co powoduje, że chorzy ci są szczególnie narażeni na rozwój chłoniaka.

Chłoniak niezziarniczny jest dominującym nowotworem w zespole Sjögrena, a częstość występowania wzrasta wraz z upływem czasu i obejmuje około 10% pacjentów po 30 latach trwania choroby [33].

Czynniki ryzyka związane z chłoniakiem u pacjentów z zespołem Sjögrena są dobrze rozpoznane: uporczywe swędzenia gruczołowe, niskie poziomy C3 i C4, krioglobulinemia, splenomegalia, leukopenia, dodatni wynik SSA/SSB.

## PODSUMOWANIE

Zespoły paranowotworowe stanowią istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny. W wielu przypadkach mogą stanowić pierwszy objaw choroby. W przypadku pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą układowej tkanki łącznej, która nie reaguje na standardowe leczenie, o mało charakterystycznym przebiegu, odmiennym od typowego obrazie klinicznym, wskazane jest poszerzenie diagnostyki celem potwierdzenia lub wykluczenia tła nowotworowego.

Postępowanie w wymienionych zespołach nie odbiega od ogólnie przyjętych zasad stosowanych w reumatologii przy równocześnie prowadzonym leczeniu przeciwnowotworowym.

Należy jednak pamiętać o możliwości wycofania się objawów choroby reumatologicznej w miarę postępu leczenia leżącego u podłoża zmian procesu nowotworowego.