

Received: 2014.01.17
Accepted: 2014.05.29
Published: 2014.07.04

Zespoły paranowotworowe a choroby reumatyczne

Paraneoplastic syndromes and rheumatic diseases

Jerzy Świerkot¹, Aleksandra Lewandowicz-Uszyńska², Katarzyna Bogunia-Kubik³

¹ Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² III Katedra Pediatrii, Klinika Immunologii i Reumatologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Oddział Immunologii Klinicznej i Pediatrii, WSS im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

³ Laboratorium Immunogenetyki Klinicznej i Farmakogenetyki, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Zespoły paranowotworowe, którym poświęcona jest praca, są grupą heterogenicznych zaburzeń związanych z chorobami nowotworowymi, ale nie są bezpośrednio spowodowane przez fizyczne skutki guza pierwotnego lub jego przerzutów. Mogą poprzedzać pojawienie się procesu rozrostowego, występować jednocześnie lub ujawniać się w trakcie choroby nowotworowej. Zespoły paranowotworowe mogą być wywołane bezpośrednio przez toksyny wytwarzane przez komórki guzów, powstawać w przebiegu reakcji nadwrażliwości, albo być skutkiem uwolnienia wewnątrzkomórkowych antygenów. Ze względu na często podobne objawy ogólnoustrojowe bardzo istotna jest ocena zależności chorób reumatycznych i nowotworów. Większość reumatologicznych zespołów paranowotworowych trudno zróżnicować od idiopatycznych schorzeń reumatologicznych. Do najczęstszych zespołów paranowotworowych należą: zapalenia stawów przypominające reumatoidalne zapalenie stawów, idiopatyczne mioopatie zapalne, osteoartropatia przerostowa, zapalenie naczyń i objaw Raynauda. W artykule przedstawiono zagadnienia dotyczące objawów reumatologicznych będących zespołami paranowotworowymi, immunogenetycznego podłoża zespołów paranowotworowych oraz towarzyszących im objawów reumatologicznych.

Słowa kluczowe: zespoły paranowotworowe • choroby reumatyczne

Summary

Paraneoplastic syndromes, which are discussed in this paper, are a heterogeneous group of disorders associated with cancer, but not directly caused by the physical effects of the primary tumor or its metastases. May precede the appearance of the malignant process, occur simultaneously or disclose in the course of cancer. Paraneoplastic syndromes may be caused directly by toxins produced by tumor cells, occur in the course of hypersensitivity reactions, or be the result of release of intracellular antigens. Due to the often similar systemic symptoms it is very important to evaluate the association of rheumatic diseases and cancer. Most paraneoplastic rheumatologic syndroms are difficult distinguishable from idiopathic rheumatologic disorders. The most common paraneoplastic syndromes include rheumatoid arthritis (RA)-like syndrome arthritis, inflammatory myopathies, hypertrophic osteoarthropathy, vasculitis and Raynaud's phenomenon.

Keywords: paraneoplastic syndrome • rheumatic diseases

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1111924>

Word count: 4104
Tables: 1
Figures: –
References: 58

Adres autora: dr hab. Jerzy Świerkot, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul Borowska 213, Wrocław; email: jurekswierkot0@poczta.onet.pl

OBJAWY REUMATOLOGICZNE BĘDĄCE ZESPOŁAMI PARANOWOTWOROWYMI

Przyczyną rozwoju zarówno schorzeń reumatycznych, jak i nowotworowych może być wiele czynników, do których zaliczyć można czynniki genetyczne, środowiskowe (wirusy, substancje chemiczne, promieniowanie), zaburzenia nadzoru immunologicznego i stosowaną terapię. Zmiany reumatyczne mogą być:

- wywołane bezpośrednio przez nowotwór lub jego przerzuty (np. spowodowane naciekaniami błony maziowej przez komórki białaczkowe),
- wyrazem utajonej choroby nowotworowej, której objawy kliniczne będą widoczne w ciągu najbliższych miesięcy lub lat.

Ponadto u osób z ustalonymi chorobami reumatycznymi może dojść do rozwoju procesu nowotworowego w przyszłości (np. u pacjentów z zespołem Sjögrena, charakteryzujących się wysokim ryzykiem rozwoju chłoniaka).

Zespoły paranowotworowe, którym poświęcona jest praca, są grupą heterogenicznych zaburzeń związanych z chorobami nowotworowymi, ale nie są bezpośrednio spowodowane przez fizyczne skutki guza pierwotnego lub jego przerzutów. Mogą poprzedzać rozpoznanie nowotworu, występować jednocześnie lub pojawiać się w czasie choroby nowotworowej. Przyjmuje się, że występują u 7-10% pacjentów z chorobą nowotworową [47]. Zmiany te są zwykle związane z substancjami uwalnianymi przez komórki nowotworu lub układ odpornościowy w odpowiedzi na obecność komórek nowotworowych (reakcje autoimmunologiczne, tworzenie kompleksów immunologicznych, immunosupresja) i mogą dotyczyć wielu narządów i układów położonych w miejscu odległym od pierwotnego ogniska nowotworowego lub jego przerzutów.

Do mechanizmów, którym przypisuje się znaczenie w etiopatogenezie zespołów paranowotworowych należą:

- wydzielanie hormonów, czynników wzrostu/cytokin (m.in. wzrostu fibroblastów), amin biogennych, czynników cytotoksycznych przez komórki nowotworu lub przez organizm w wyniku obecności nowotworu;

- autoimmunizacja będąca wynikiem reakcji krążących przeciwciał przeciwnowotworowych z prawidłowymi tkankami;
- wywołanie reakcji nadwrażliwości przez antygeny nowotworowe, która może się przyczyniać wtórnie do niszczenia tkanek,
- nieprawidłowe reakcje immunologiczne przebiegające jako reakcje krzyżowe w stosunku do antygenów komórek nowotworowych i antygenów zdrowych komórek. [8,46].

Źródłem autoantygenów powodujących zaburzenia nadzoru immunologicznego mogą być nieulegające apoptozie komórki nowotworowe, co doprowadza do tworzenia autoprzeciwciał lub cytotoksycznych limfocytów. Krążące przeciwciała, kompleksy immunologiczne, czy uczulone limfocyty T, wraz z mediatorami wydzielanymi przez nowotwór, mogą powodować uszkodzenia komórek śródbłonna czy tkanek mezenchymalnych [32]. Tworzące się kompleksy z antygenów komórek nowotworowych i skierowanych przeciwko nim przeciwciał często są odkładane w odległych tkankach i narządach, co zapoczątkowuje nieprawidłowe reakcje immunologiczne. Podczas niszczenia komórek nowotworowych często są także wydzielane cytokiny prozapalne.

Te wszystkie mechanizmy mogą prowadzić do rozwoju objawów imitujących układowe choroby tkanki łącznej (UChTŁ), zapalenia naczyń, choroby kości, skóry oraz mięśni. Do najczęstszych zespołów paranowotworowych należą zapalenia stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, osteoartropatia przerostowa, zapalenie naczyń i zespół Raynauda [22,23]. Często trudno jednoznacznie rozstrzygnąć czy mamy do czynienia z zespołem paranowotworowym czy ze współistnieniem choroby nowotworowej i autoimmunologicznej. Zgodnie z hipotezami dotyczącymi patomechanizmu procesu nowotworowego i zespołów paranowotworowych, oba te schorzenia mogą być wywołane tymi samymi czynnikami, np. zakażeniem wirusowym, ekspozycją na leki lub poszczególne bodźce fizyczne (np. promieniowanie UV). Zespoły paranowotworowe mogą być wywołane bezpośrednio przez toksyny wytwarzane przez komórki guzów, które wywołują stan zapalny tkanki, jak również mogą powstawać w przebiegu reakcji nadwrażliwości. Mogą być także wynikiem ekspresji przez komórki guza antygenów wspólnych dla komórek zaatakowanych procesem auto-

immunizacyjnym albo skutkiem uwolnienia wewnątrzkomórkowych antygenów (np. zawierających białka związane z kwasami nukleinowymi). Świadczy o tym obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom jądrowym i dwuniciowemu DNA, a także przeciwciał przeciwko szerokiej gamie antygenów tkankowych w surowicy chorych z zespołami paranowotworowymi [2,25,42,50].

Diagnostyka różnicowa jest jeszcze trudniejsza, gdyż częstość występowania czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych u chorych z zespołami paranowotworowymi wynosi nawet 25% [41,53]. Niżej zostaną omówione zespoły paranowotworowe dotyczące głównie skóry, stawów, imitujące UChTE i zapalenia naczyń. Podsumowanie przedstawiono w tabeli 1.

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE Z DOMINUJĄCYMI OBJAWAMI W OBRĘBIE SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ

Zespół zapalenia powięzi i tkanki podskórnej (fasciitis panniculitis syndrome) oraz zespół zapalenia tkanki podskórnej i zapalenia stawów (panniculitis-arthritis syndrome)

Zapalenie tkanki podskórnej jako objaw towarzyszący chorobom trzustki opisywano już w 1883 r. [10]. Tego typu objawy występują także u chorych na różne nowotwory: chłoniaki, szpiczak mnogi, nowotwory żołądka, trzustki, rzadziej nowotwory wątroby, płuc czy przytarczyc. Często nasilenie zmian w tkance podskórnej koreluje z nasileniem choroby nowotworowej lub zapaleniem trzustki. Jeżeli jednocześnie stwierdza się chorobę trzustki, zapalenie tkanki podskórnej i zapalenie wielu stawów to mówimy o zespole PPP (panniculitis, polyarthritis, pancreatic disease). Bóle i zapalenie stawów wynikają prawdopodobnie z martwicy komórek tłuszczowych w okolicy stawów oraz autolizy podskórnej tkanki tłuszczowej, spowodowanej zwiększonym stężeniem enzymów trzustkowych (amylazy, lipazy i tripsyny). Ponadto w patogenezie tych zmian brana jest pod uwagę rola cytokin oraz wolnych kwasów tłuszczowych, które doprowadzają do miejscowej martwicy. Początkowo często dominują zmiany w skórze i w tkance podskórnej. Obserwowane są bolesne brązowoczerwone guzki podskórne przypominające rumień guzowaty, które po pewnym czasie mogą się stawać bardziej miękkie i tworzyć przetoki. Może dochodzić do powstania owrzodzeń oraz blizn. Zmiany dotyczące skóry i tkanki podskórnej najczęściej są obserwowane na podudziach, ale mogą występować także w innych miejscach (przedramiona, tułów, pośladki). Rozpoznanie można potwierdzić dzięki badaniu histopatologicznemu i obserwowanym podwyższonym stężeniom lipazy.

Zapalenie stawów najczęściej dotyczy stawów skokowych. Należy pamiętać, że u chorych, zwłaszcza starszych z guzkami podskórnymi, bólami czy zapaleniem stawów zawsze należy wykluczyć nowotwór trzustki [6,14,30,54,55].

Zespół zapalenia rozciągniętego dłoniowego i zapalenia stawów

Zespół zapalenia rozciągniętego dłoniowego i zapalenia stawów (palmar fasciitis-polyarthritis syndrome) opisywano najczęściej w przebiegu nowotworów jajnika, ale także u chorych z nowotworami żołądka, płuc, jelit, trzustki, stercza oraz przewlekłą białaczką limfatyczną [39]. Uważany jest za zły czynnik rokowniczy. W etiopatogenezie bierze się pod uwagę m.in. zwiększone wydzielanie transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) przez komórki nowotworowe i tworzenie złogów immunoglobulin w tkankach. Zmiany te mogą przypominać przykurcz Dupuytren'a, w którym dochodzi do szybkiego narastania objawów klinicznych z tendencją do obustronnego występowania. U chorych jest obserwowany zazwyczaj przykurcz w stawach międzypaliczkowych bliższych. Opisywano także przypadki współistnienia zespołu cieśni kanału nadgarstka. Ze względu na zajęcie procesem zapalnym stawów międzypaliczkowych bliższych i śródrečno-paliczkowych, często początkowo błędnie jest rozpoznawane seronegatywne reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W tym zespole nie dochodzi jednak do powstawania nadzerek.

Immunologiczne podłoże choroby sugeruje występowanie przeciwciał przeciwjądrowych w surowicy i depozytów kompleksów immunologicznych w biopłatach powięzi dłoniowej. Niektórzy uważają, że zespół zapalenia rozciągniętego dłoniowego i zapalenia stawów stanowi nietypową odmianę odruchowej dystrofii współczulnej (RSDS - reflex sympathetic dystrophy syndrome). Jednak, w przeciwieństwie do RSDS, zespół zapalenia powięzi i zapalenia stawów charakteryzuje się obustronnym zajęciem stawów oraz szybszym przebiegiem z odkształcaniem powięzi i widocznymi zapalnymi zmianami reumatycznymi [36,45].

W diagnostyce różnicowej należy także brać pod uwagę zespół Sudecka i twardzinę. Czasami dobre wyniki oprócz leczenia choroby podstawowej może dać rehabilitacja oraz glukokortykosteroidy (GKS) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLP) [51].

Nawracające, seronegatywne, symetryczne zapalenie błony maziowej stawów z ciastowatym obrzękiem (RS3PE)

Najczęściej zapalenie stawów dotyczy drobnych stawów rąk (stawów nadgarstkowych, śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych) oraz stawów skokowych. Stwierdza się ciastowaty obrzęk w obrębie grzbietowej powierzchni dłoni i stóp, czasami mówi się o rękach przypominających rękawice bokerskie (boxing-glove hand). Takie objawy mogą występować jako objawy idiopatyczne, ale także stwierdzano je w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego i guzów litych. Były opisywane również w przebiegu nowotworów układu krążenia, stercza, płuc, jelit oraz jajnika. Patogeneza tych zmian nie jest do końca poznana,

Tabela 1. Objawy reumatologiczne będące zespołami paranowotworowymi

Obserwowane zmiany	Objaw	Najczęstsze nowotwory	Uwagi
Dominują zmiany skórne i tkanki podskórnej	zespół zapalenia rozciągniętego dłoniowego i zapalenia stawów	jajnika, jajowodu, piersi, żołądka, płuc, jelit, trzustki, układu chłonnego	
	zespół zapalenia powięzi i tkanki podskórnej	trzustki, żołądka, wątroby, płuc, przytarczyc, chłoniaki, szpiczak mnogi	
	erytromelalgia	nadpłytkowość samoistna, czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka	
	zespół Sweeta	ostra białaczka, zespół mielodysplastyczny	
	zapalenie tkanki podskórnej z zapaleniem stawów	trzustki, żołądka, wątroby, płuc, przytarczyc, chłoniaki, szpiczak mnogi	
	zapalenie stawów związane z nowotworem	płuc, żołądka, jelit, piersi, układu krwiotwórczego	
Dominują bóle i zapalenie stawów	artropatie	ostre białaczki	u dzieci 12-65% u dorosłych 6-12%
	artropatia przypominająca artropatię Jaccouda	płuc	
	nawracające, seronegatywne, symetryczne zapalenie błony maziowej stawów z ciastowatym obrzękiem (RS3PE)	układu krwiotwórczego, prostaty, płuc, jelit, jajnika	
	osteoartropatia przerostowa	w obrębie klatki piersiowej (gruczołakorak płuc, nowotwór opłucnej, chłoniak, przerzuty nowotworowe do płuc), rzadziej w obrębie jamy brzusznej	5-10% chorych
	artropatia w przebiegu amyloidozy	szpiczak mnogi, guzy lite	
	wtórna dna	limfoproliferacyjne, płuc, piersi	podczas terapii cytostatykami
Objawy przypominające UCHTŁ	zespół toczniopodobny	mielo- i limfoproliferacyjne, jajnika, piersi, opłucnej	
	zespół antyfosfolipidowy	chłoniak, szpiczak mnogi, białaczki, guzy lite	przeciwciała antyfosfolipidowe u 20% chorych z nowotworami, zwiększone ryzyko zakrzepicy
	zespół twardzinopodobny	żołądka, płuc, piersi, jajnika, czerniak, szpiczak mnogi	
	idiopatyczne miopatie zapalne	nosogardzieli, piersi, płuc, jajnika, macicy, przewodu pokarmowego, chłoniaki nieziarnicze	
	eozynofilowe zapalenie powięzi	mielo- i limfoproliferacyjne	
	zespół Sjögrena	chłoniaki, szpiczak mnogi	
	nawracające zapalenie chrząstek	chłoniaki, zespoły mielodysplastyczne, ostre białaczki	
	choroba Still	chłoniaki, nowotwór piersi	
Dominują objawy związane z zapaleniem, nieprawidłową funkcją naczyń	zapalenie naczyń	układu krwiotwórczego, zespół mielodysplastyczny, nowotwory płuc, piersi, nerki, przewodu pokarmowego	
	zapalenie małych naczyń	białaczka włochatokomórkowa	
	polimialgia reumatyczna	nerki, piersi, płuc, żołądka, jelit, trzustki, tarczycy, jajnika, macicy, pochwy, prostaty, jądra, pęcherza moczowego, skóry, układu krwiotwórczego	oporność na glukokortykosteroidy
	rumień guzowaty	płuc, jajnika, nerki, przewodu pokarmowego, chłoniaki, białaczki, czerniak	
	zapalenie naczyń w przebiegu krioglobulinemii	limfoproliferacyjne: makroglobulinemia Waldenströma, szpiczak mnogi	typ I (monoklonalne IgM, IgG, IgA) objawy nadlepkoci, zapalenia stawów
	objaw Raynauda	płuc, jajnika, nerki, przewodu pokarmowego, układu chłonnego	może towarzyszyć 15-50% przypadków krioglobulinemii typu I
Inne objawy	zespół POEMS	szpiczak mnogi, inne monoklonalne gammapatie	
	kompleksowy zespół bólu regionalnego	płuc, jelit, jajnika, trzustki, przewlekłą białaczkę szpiczkową	

ale brane jest pod uwagę znaczne nasilenie odpowiedzi immunologicznej, głównie z limfocytów T przez proces nowotworowy. Wskaźniki stanu zapalnego są podwyższone, ale nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego. Jako zespół paranowotworowy częściej jest stwierdzany u mężczyzn i ludzi starszych. Zazwyczaj obserwowana jest dobra odpowiedź na małe dawki GKS, czasami hydroksychlorochinę, a objawy ustępują po zwalczeniu choroby nowotworowej [28,29].

Erytromelalgia

Charakterystyczne dla erytromelalgii są napadowe bóle z towarzyszącym symetrycznym zaczerwienieniem i ociepleniem kończyn (zwłaszcza w obrębie stóp, rąk) oraz małżowin usznych. Mogą mieć charakter zmian idiopatycznych lub występować w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, czerwienicy prawdziwej, a także przewlekłej białaczki szpikowej jako schorzenie wtórne [4,21,34]. Są spowodowane zaburzeniami naczyńioruchowymi, w wyniku których dochodzi do napadowego rozszerzania drobnych tętniczek i połączeń tętniczko-żylnych. W leczeniu stosowana jest aspiryna, rzadziej plastry z lidokainy, gabapentyna oraz prostacykliny [7].

Objaw Raynauda

Wtórny objaw Raynauda jako zespół paranowotworowy może występować w przebiegu różnych nowotworów: płuc, jajnika, nerki, przewodu pokarmowego, czerniaka, układu chłonnego i może poprzedzać wystąpienie objawów klinicznych choroby nowotworowej. Należy do najczęstszych zespołów paraneoplastycznych. Jego przyczyną mogą być paraproteiny, krioglobuliny i niektóre cytokiny. Często jest oporny na leki rozszerzające naczynia i sympatektomię. Zespół Raynauda może prowadzić do martwicy palców nawet u 80% chorych [15]. Czujność onkologiczna musi być szczególnie wzmożona u chorych po 50 roku życia, gdy zmiany są asymetryczne i szybko postępuje martwica palców. Często objaw Raynauda może towarzyszyć zapaleniu naczyń oraz krioglobulinemii [41].

Zespół Sweeta

Zespół Sweeta jest określany jako ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa. Klinicznie obserwuje się gorączkę, czerwono-brązową wysypkę, często bolesną i swędzącą, z tworzeniem guzków. Zmiany mogą przypominać rumień wielopostaciowy lub rumień guzowaty. Około 50% chorych skarży się na bóle stawów. Zmiany skórne dotyczą głównie twarzy i kończyn górnych. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się leukocytozę z przewagą neutrofilów, a w badaniach histopatologicznych obfite nacieki neutrofilowe w ogniskach chorobowych. Opisano podwyższone stężenia IL-6 i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). W 10-40% przypadków zespół Sweeta stwierdzany jest w przebiegu ostrej białaczki szpikowej, czasami w przebiegu zespołu mielodysplastycznego (MDS), nowotworów piersi i prze-

wodu pokarmowego. W leczeniu stosowane są GKS, kolchicina, miejscowo roztwór Lugola [9,13].

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE Z ZAJĘCIEM STAWÓW

Zapalenie stawów związane z nowotworem. Zapalenia stawów w przebiegu chorób nowotworowych (RA-like syndrome)

Często jest to zapalenie jednego lub kilku stawów kończyn dolnych, zazwyczaj niesymetryczne, występujące w starszym wieku (> 60 roku życia) i zwykle rozpoczyna się nagle. Zazwyczaj nie stwierdza się występowania czynnika reumatoidalnego, a przeciwciała antycytrulinowe są ujemne. Może towarzyszyć różnym guzom litym, takim jak nowotwory płuc, piersi, jelita, żołądka, przetyku, jajnika i chorobom limfoproliferacyjnym. Rzadziej może być to zapalenie wielostawowe przypominające RZS, ale bez tworzenia się nadżerek. Należy szczególnie uważać podczas rozpoznawania tzw. seroujemnego RZS rozpoczynającego się w późnym czasie (late-onset RA), które występuje po 60 roku życia i częściej jest stwierdzane u mężczyzn. Zazwyczaj jeżeli jest to zapalenie stawów towarzyszące chorobom nowotworowym, są obserwowane także inne nieswoiste objawy ogólnoustrojowe (stany podgorączkowe, osłabienie, zmniejszenie masy ciała). Obrzęki stawów mają często zwiczny charakter i zmienną lokalizację, krócej trwa sztywność poranna i nie stwierdza się guzków reumatoidalnych. Nie dochodzi zwykle do naciekania błony maziowej zajętych stawów komórkami nowotworowymi, a odczyn zapalny spowodowany jest działaniem cytokin, peptydów, limfocytów cytotoksycznych, przeciwciał, kompleksów immunologicznych i hormonów. Prawdopodobny mechanizm jest związany z odkładaniem kompleksów immunologicznych w błonie maziowej lub reakcjami krzyżowymi między antygenami nowotworowymi i antygenami błony maziowej. Płyn stawowy wykazuje cechy nieznacznego zapalenia, a w biopsji błony maziowej stwierdza się nieswoiste zapalenie.

Zastosowanie klasycznego leczenia często nie przynosi poprawy. Zazwyczaj dopiero po zwalczeniu choroby nowotworowej ustępują także zmiany w narządzie ruchu. Objawowo stosuje się NLP i GKS. W razie nawrotu lub progresji choroby nowotworowej nasilają się także zmiany ze strony narządu ruchu.

U chorych z zapaleniem stawów i chorobą nowotworową zawsze należy brać pod uwagę zespół paranowotworowy, septyczne zapalenie stawów, zapalenie błony maziowej jako zmianę przerzutową, dnę moczanową albo współistnienie RZS (lub innej choroby powodującej zapalenie stawów) i choroby nowotworowej. Pomocne w ustaleniu rozpoznania może być badanie płynu stawowego (z wykonaniem posiewu w kierunku bakterii i grzybów, wykluczeniem krystalopatii, badaniem cytologicznym). Gdy jest ono niewystarczające konieczna może być biopsja błony maziowej.

Osteoartropatia przerostowa

Osteoartropatia przerostowa jest zespołem objawów, do którego należą:

- palce pałeczkowate,
- zmiany przerostowe skóry
- przewlekłe zapalenie okostnej kości długich,
- zapalenie stawów.

Często współistnieje także nadmierna potliwość oraz łożotok wskutek zaburzenia funkcji gruczołów potowych. Objawom tym towarzyszyć może objaw Raynauda. Pierwotna osteoartropatia przerostowa wynika z mutacji dehydrogenazy biorącej udział w metabolizmie prostaglandyn, natomiast wtórna może występować w przebiegu:

- chorób płuc (nowotworów, mukowiscydozy, włóknienia płuc, przewlekłego zapalenia),
- chorób serca (zapalenia wsierdza, wad wrodzonych serca z przeciekiem),
- chorób wątroby (marskości, przewlekłego zapalenia),
- przewlekłych zapalnych chorób jelit,
- nadczynności tarczycy,
- innych nowotworów.

Szybka progresja objawów może mieć związek z nowotworami w obrębie klatki piersiowej (gruczolakorak płuc, nowotwór opłucnej, przełyku, chłoniak, przerzuty nowotworowe do płuc) i rzadziej z nowotworami w obrębie jamy brzusznej (m.in. żołądka, trzustki). Osteoartropatię przerostową stwierdza się prawie u 10% chorych z nowotworami w obrębie klatki piersiowej. Często zmiany te są stwierdzane na kilka miesięcy przed zdiagnozowaniem choroby nowotworowej. Bóle stawów dotyczą zazwyczaj dużych stawów (kolanowych, skokowych) oraz stawów nadgarstkowych, śródreżnopaliczekowych i międzypaliczkowych. Zazwyczaj silniejsze bóle są umiejscowione w okolicy zapaleń okostnej, gdzie skóra może być ucieplona i zaczerwieniona. Klasycznie występują one w dystalnej 1/3 części kości długich: piszczelowej, udowej, strzałkowej, ramiennej, kości przedramienia, czasami w paliczkach bliższych i środkowych. W początkowym okresie nawarstwienia okostnej spowodowane proliferacyjnym zapaleniem okostnej, mogą nie być widoczne w klasycznych zdjęciach rentgenowskich. Czasami występuje także obrzęk tkanek miękkich okołostawowych. Jeżeli występuje obrzęk stawów to płyn stawowy ma charakter niezapalny. Nie do końca jest wyjaśniona etiologia zmian w przebiegu osteoartropatii. Brane są pod uwagę:

- uwalnianie przez komórki nowotworowe czynników z aktywnością naczyniową, takich jak czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF - vascular endothelial growth factor) oraz hormon wzrostu,
- prostaglandyny PGE₂ (to tłumaczyłoby skuteczne działanie inhibitorów COX-2),
- fragmentacja i pękanie megakariocytów w krążeniu płucnym i krążeniu obwodowym z uwalnianiem dużych

ilości płytkowego czynnika wzrostu (PDGF - platelet-derived growth factor) stymulującego angiogenezę i osteoblasty,

- znaczenie miejscowej hipoksji,
- odruchy nerwowo-naczyniowe.

W leczeniu dolegliwości związanych z osteoartropatią przerostową najczęściej stosuje się NLP, paracetamol, GKS oraz u wybranych chorych pamidronian. Jednak to postępowanie nie zawsze jest skuteczne, gdyż ważniejsze jest leczenie choroby podstawowej [51].

Zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy

Złogi amyloidu mogą być stwierdzone w amyloidozie AA (w przebiegu guzów litych) i amyloidozie AL (w przebiegu szpiczaka mnogiego) w błonie maziowej, płynie stawowym i chrząstkach stawowych. Artropatia wynika m.in. z depozytu monoklonalnych łańcuchów lekkich w błonie maziowej. Płyn stawowy często ma charakter niezapalny. Rozpoznanie staje się bardziej prawdopodobne, gdy stwierdzamy inne objawy, np.: obwodową polineuropatię, powiększenie języka, kardiomiopatię, nefropatię oraz zespół cieśni kanału nadgarstka. Zapalenie, bóle i przykurcze dotyczą najczęściej stawów kolonowych, barkowych i nadgarstkowych. Zmiany mogą także przypominać RZS, gdy dotyczą drobnych stawów rąk i są symetryczne. U niektórych chorych w okolicach stawów stwierdza się także obrzęk tkanek miękkich. Potwierdzeniem rozpoznania jest badanie histopatologiczne.

Dna moczanowa

Hiperurykemię i dnę moczanową opisywano u chorych z rozsiazanymi procesami nowotworowymi, chorobami limfoproliferacyjnymi, a także podczas terapii cytostatykami. Nasilenie ciężkości dny koreluje często z rozległością procesu nowotworowego, zajęciem wątroby i podwyższonymi stężeniami wapnia w surowicy. Hiperurykemia może być spowodowana w chorobach mieloidnych i limfoproliferacyjnych zwiększonym stosowaniem leków cytotoksycznych oraz zmniejszonym wydalaniem na skutek stosowania cyklosporyny i takrolimusu. Częstość wtórnej dny moczanowej zwiększa się wraz z czasem trwania choroby nowotworowej, zazwyczaj częściej występuje u osób starszych i z potwierdzonym występowaniem w wywiadzie rodzinnym. U tych chorych częściej stwierdza się kamieć nerkową i guzki dnawe. Rzadziej występują objawy typowej podagry, często zajęte stawami są stawy kolanowe, łokciowe, skokowe, a chorzy gorzej odpowiadają na stosowaną klasyczną terapię [52].

Chondrokalcynoza wynika z odkładania pirofosforanów wapniowych i jest często stwierdzana u chorych z hiperkalcemią. Hiperkalcemia może być spowodowana przez wydzielanie różnych substancji przez komórki nowotworowe (cytokin, peptydu PTH-podobnego, 1,25-(OH)2D3). Najczęściej hiperkalcemia jest związana z nowotworami

płuc, piersi i nowotworami hematologicznymi. W terapii najczęściej stosowane są NLP, kolchicyna oraz GKS.

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE PRZYPOMIAJĄCE UCHTŁ

Zespół twardzinopodobny (scleroderma like syndrome)

Ze względu na to, że opisywano częstsze występowanie nowotworów u chorych na twardzinę układową, a także podczas stosowania leków używanych w czasie terapii twardziny trudno o jednoznaczne potwierdzenie czy objawy twardzinopodobne są u konkretnego chorego zespołem paranowotworowym. Znane są przypadki pojawienia się zmian skórnych przypominających twardzinę w przebiegu nowotworów piersi, płuc, jajnika, przewodu pokarmowego, szpiczaka oraz czerniaka. U niektórych chorych zmianom tym towarzyszył objaw Raynauda, rzadko jednak stwierdzane były zmiany narządowe. Obecnie trwają prace nad potwierdzeniem występowania przeciwciał przeciw polimerazie III RNA u chorych, u których występują nowotwory i objawy twardzinopodobne. Uważa się, że polimeraza III RNA jest antygenem związanym z nowotworem. Opisywano też częstsze występowanie przeciwciał przeciw topoizomerazie I wśród chorych z zespołem paranowotworowym, a także brana jest pod uwagę rola zwiększonych stężeń TGF- β [3,24,26,35].

Zespół twardzinopodobny 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 miana przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw topoizomerazie I, która jest związana z naprawą DNA. Często trudne może być różnicowanie czy mamy do czynienia z twardziną i towarzyszącym nowotworem, czy też z zespołem twardzinopodobnym będącym zespołem paranowotworowym. Przeciwciała anty-Scl-70 (skierowane przeciw topoizomerazie I) mogą zaburzać naprawę uszkodzonego genomu. Natomiast uszkodzenie chromosomów może być spowodowane działaniem przeciwciał antycentromerowych, które często występują u chorych z ograniczoną postacią twardziny. W obu przypadkach wzrasta prawdopodobieństwo przemiany złośliwej. Z kolei selektywna E, która ulega zwiększonej ekspresji u pacjentów z twardziną przez oddziaływanie na komórki śródbłonna, może wspomagać inwazję guza w mechanizmie pobudzenia angiogenezy [18]. Twardzina może stanowić podatny grunt do rozprzestrzeniania się choroby nowotworowej, ponieważ komórki nowotworowe mogą wykazywać ekspresję liganda dla selektywny E i przytwierdzać się do komórek endotelium, co ułatwia tworzenie przerzutów [20]. Zmiany o typie pseudotwardziny mogą być natomiast, jako objaw paranowotworowy, związane z czynnikami wydzielanymi przez nowotwór. Obserwowano na przykład zwiększoną ekspresję czynnika wzrostu tkanki łącznej i kolagenu typu I przez komórki nowotworowe raka płuc [38].

Objawami sugerującymi zespół paranowotworowy są: wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych, ekspozycja na karcynogeny, początek objawów w starszym wieku, objawy ogólnoustrojowe (zmniejszenie masy ciała, gorączka, poty nocne), związek czasowy z rozpoznaniem nowotworu, słaba odpowiedź na stosowane leczenie, poprawa po leczeniu nowotworu oraz nawrót objawów podczas nawrotu nowotworu. Objawy twardzinopodobne mogą być wywołane także stosowaniem leków przeciwnowotworowych (m.in. docetakselu, paklitakselu, bleomycyny, karboplatyny), mogą również wystąpić po radioterapii oraz po przeszczepach szpiku [11].

Eozynofilowe zapalenie powięzi

Eozynofilowe zapalenie powięzi jako zespół paranowotworowy najczęściej towarzyszy nowotworom układu chłonnego. Patogeneza choroby jest nieznana, ale wydaje się, że istotną rolę odgrywają mechanizmy immunologiczne i cytokiny uwalniane z komórek nowotworowych. Początkowy obrzęk, a następnie stwardnienie i włóknienie stwierdza się zazwyczaj w proksymalnych częściach kończyn, we krwi może występować eozynofilia. Często mamy do czynienia z nagle występującym bólem rąk. Jeżeli w leczeniu eozynofilowego zapalenia powięzi nie uzyskujemy znaczącej poprawy po zastosowaniu GKS to zawsze należy wykluczyć proces nowotworowy [31,57].

Idiopatyczne zapalenie mięśni

Zapalenie mięśni jako zespół paranowotworowy najczęściej przypomina zapalenie skórno-mięśniowe, rzadziej zapalenie wielomięśniowe. Natomiast wtętowe zapalenie mięśni rzadko jest związane z nowotworem. U każdego chorego z zapaleniem mięśni powinna być przeprowadzona szczegółowa diagnostyka w kierunku chorób nowotworowych. Pomocne może być przeprowadzenie badania pozytonową tomografią emisyjną (PET) u chorych, u których nie stwierdzono nowotworu innymi metodami. Zmiany charakterystyczne dla zapalenia skórno-mięśniowego lub wielomięśniowego mogą poprzedzać wystąpienie klinicznych objawów choroby nowotworowej (najczęściej o 2-5 lat), mogą wystąpić jednocześnie lub po stwierdzeniu choroby nowotworowej. Zwiększona czujność onkologiczna obowiązuje do końca życia, a szczególnie wzmożona powinna być u chorych:

- starszych,
- z szybkim początkiem objawów,
- z mocno nasilonymi objawami,
- z towarzyszącą dysfagią,
- z objawami dermatologicznymi: objaw szala,
- z dodatkowymi przeciwciałami przeciw czynnikiowi transkrypcyjnemu TIF1 (anty 155-140),
- u mężczyzn.

Spośród osób powyżej 50 roku życia z zapaleniem skórno-mięśniowym u 25% jest diagnozowana choroba nowotworowa. Najczęściej idiopatyczne zapalenie mię-

śni jako objaw paranowotworowy występuje w przebiegu nowotworów nosowej części gardła, piersi, płuc, jajnika, macicy, przewodu pokarmowego oraz chłoniaków niezłośliwych. Często u chorych obserwuje się znaczne nasilenie zmian skórnych i złą odpowiedź na stosowane leczenie immunosupresyjne. U niektórych chorych po zwalczeniu nowotworu obserwuje się także ustąpienie zapalenia skórno-mięśniowego czy wielomięśniowego [1,44,58].

Zespół toczniopodobny

Zespół toczniopodobny (lupus like syndrome) jest stwierdzany (jakkolwiek rzadko) w przebiegu nowotworów jajnika, sutka, chłoniaków czy nowotworów opłucnej. U chorych mogą występować wówczas zmiany skórne, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych, natomiast inne powikłania narządowe stwierdza się rzadko. Trudności diagnostyczne w różnicowaniu zespołu toczniopodobnego i tocznia z towarzyszącym nowotworem wynikają m.in. z tego, że w zespołach toczniopodobnych mogą występować przeciwciała przeciwjądrowe (zazwyczaj w niskim mianie), przeciwciała antyfosfolipidowe, a czasami stwierdzana jest także leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Zespoły toczniopodobne opisano także podczas leczenia inhibitorami TNF- α chorych na RZS lub spondyloartropatie [37,48].

Nawracające zapalenie chrząstek

Najwięcej przypadków nawracającego zapalenia chrząstek (relapsing polychondritis) będącego zespołem paranowotworowym opisywano wśród chorych z zespołem mielodysplastycznym, nowotworami układu krwiotwórczego, rzadziej z nowotworami płuc, pęcherza, okrężnicy, trzustki i piersi. Jako czynnik patogenetyczny uwzględnia się rolę przeciwciał przeciw kolagenowi typu II [12,51].

ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE BĘDĄCE ZAPALENIAMI NACZYŃ

Objawy zapalenia naczyń występują u 5-8% chorych na nowotwory. Najczęściej są stwierdzane zmiany skórne o różnym charakterze (często bolesna wyczuwalna plamica), natomiast rzadko dochodzi do zmian narządowych. W badaniach histopatologicznych zazwyczaj nie da się zróżnicować, czy mamy do czynienia z pierwotnym zapaleniem naczyń, czy zapaleniem naczyń w przebiegu nowotworu. Najczęściej w przebiegu chorób nowotworowych w badaniach histopatologicznych obserwuje się zapalenie małych naczyń skóry. Dotyczy to zazwyczaj nowotworów układu krwiotwórczego. Białaczka włochatokomórkowa może być związana z zapaleniem przypominającym guzkowe zapalenie tętnic.

W etiopatogenezie brana jest pod uwagę rola kompleksów immunologicznych zawierających antygeny nowotworowe, odkładających się w ścianach naczyń, co prowadzi do aktywacji komplementu i zapalenia naczyń. W surowicy u części chorych stwierdza się przeciwciała

przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych, przeciwciała przeciwjądrowe i czynnik reumatoidalny, co dodatkowo utrudnia diagnostykę. Zawsze zwiększoną czujność onkologiczną należy wykazać u chorych z zapaleniem naczyń po 50 roku życia i to nie tylko w chwili wystąpienia zmian, ale także w tygodniach i miesiącach po stwierdzeniu zapalenia naczyń oraz gdy obserwujemy długotrwałe podwyższone OB, niedokrwistość i leukopenię. Także gdy utrzymują się objawy rumienia guzowatego powyżej 6 tygodni, mimo leczenia NLP i GKS, należy wykluczyć chorobę nowotworową. Zazwyczaj zmiany te ustępują wraz ze zwalczeniem choroby nowotworowej, a nasilają się w razie progresji lub wznowy. Jeśli nie jest możliwe wyleczenie chorego z nowotworu, w terapii należy rozważyć GKS i po wykluczeniu przeciwwskazań - cyklofosfamid, metotreksat lub azatioprynę [40,43].

Polimialgia reumatyczna

U chorych, u których występują objawy charakterystyczne dla polimialgii reumatycznej (polymyalgia-like syndrome) i którzy źle odpowiadają na klasyczną terapię GKS, należy zawsze wykluczyć chorobę nowotworową. Dotyczy to przede wszystkim chorych poniżej 50 roku życia, u których objawy nie są symetryczne, a wartości OB wynoszą poniżej 40 lub powyżej 100 mm/h. U wielu chorych występuje gorączka, nudności i zwiększona potliwość. Objawy przypominające polimialgię reumatyczną mogą występować w przebiegu wielu nowotworów: nerki, piersi, płuc, żołądka, jelita grubego, trzustki, tarczycy, jajnika, macicy, pochwy, stercza, jądra, pęcherza moczowego, skóry oraz nowotworów układu krwiotwórczego. Trudności diagnostyczne są tym większe, że zwiększone wartości OB, starszy wiek i utrata masy ciała są charakterystyczne zarówno dla chorych z procesem nowotworowym jak i polimialgią reumatyczną.

INNE ZESPOŁY PARANOWOTWOROWE

Zespół POEMS

Zespół POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes, znany także jako zespół Crow-Fukase, zespół Takatsuki lub choroba Castelmanna) charakteryzujący się polineuropatią czuciowo-ruchową, powiększeniem narządów (wątroby, śledziony, mięśnia serca), endokrynopatią, występowaniem białka monoklonalnego i zmianami skórnymi, opisywano głównie u chorych ze szpiczakiem mnogim i innymi monoklonalnymi gammopatiami. Najczęstszymi zmianami skórnymi w zespole POEMS jest jej pogrubienie, hiperpigmentacja i nadmierne owłosienie. Występuje ponadto objaw Raynauda oraz naczylniki. Objawy te czasami przypominają zmiany obserwowane w twardzinie. W badaniach radiologicznych są opisywane pojedyncze lub mnogie ogniska osteosklerotyczne. Etiologia tak różnych objawów stwierdzanych w tym zespole nie do końca jest poznana, ale uważa się, że dużą rolę odgrywają cytokiny: VEGF, TNF- α , IL-6 i IL-1 [49,56]. Uważa się, iż zmiany skórne o typie twardziny mogą być

prawdopodobnie wynikiem zaburzenia równowagi cytokin, ze wzrostem stężeń działających prozapalnie (IL-1, IL-6, TNF- α). W leczeniu tego zespołu były prowadzone próby terapii przeciwciałem przeciw VEGF (bevacizumabem) z różnym skutkiem [19].

Kompleksowy zespół bólu regionalnego (zespół algodystoficzny, zespół odruchowej dystrofii współczulnej)

Kompleksowy zespół bólu regionalnego charakteryzuje się bólem i obrzękiem kończyny, z towarzyszącymi zmianami troficznymi skóry, zaburzeniami krążenia, osteoporozą i następowym powstawaniem przykurczów i zaników mięśni. Jeżeli obserwujemy objawy odruchowej współczulnej dystrofii, zespołu Sudecka, zespołu ramię-ręka i nie stwierdzamy przebytego urazu, zawału serca, udaru mózgu, to należy wykluczyć chorobę nowotworową; głównie nowotwór płuc, jelit, jajnika, trzustki i przewlekłą białaczkę szpikową [5]. Jako czynnik patofizjologiczny brana jest pod uwagę rola humoralnych czynników wydzielanych przez nowotwory, które przez stymulację włókien współczulnych prowadzą do zmian w przewodzeniu rdzeniowym.

Wielogniskowa retikulohistocytoza

Jest chorobą o nieznanym etiologii, charakteryzującą się reaktywną proliferacją histiocytoz w skórze, błonie śluzowej, tkance podskórnej, błonie maziowej i kościach. Opisano około 100 przypadków tej rzadkiej choroby, z których około 1/3 może być związana z nowotworem. U 40% chorych początkowo występują zmiany stawowe dotyczące najczęściej nadgarstków, stawów śródrečno-paliczkowych i stawów międzypaliczkowych dalszych. Zazwyczaj na zdjęciach radiologicznych są stwierdzane nadżerki brzeżne. W przebiegu klinicznym mogą występować zaostrzenia i okresy remisji, czasami prowadzące do nasilonych zmian o typie *arthritis mutilans*. Zmiany skórne występują u 1/3 chorych i charakteryzują się

czzerwonymi, brązowymi, różowymi lub szarymi guzkami lub guzkami, które zazwyczaj występują na rękach, twarzy, tułowiu, nogach i błonach śluzowych. Patognomiczne są zmiany przypominające korale, które skupiają się w okolicach paznokci. W leczeniu stosowane są NLP, GKS, metotreksat, inhibitory czynnika martwicy nowotworów. Czasami zmiany tego typu utrzymują się, mimo zwalczania choroby nowotworowej, ale zwykle ustępują po kilku latach [27,33].

LECZENIE ZESPOŁÓW PARANOWOTWOROWYCH

Rzadko uzyskuje się zmniejszenie objawów z narządu ruchu w trakcie terapii klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub NLP. Jeżeli uzyskuje się poprawę, to tylko częściową. Natomiast jeśli udaje się zwalczyć chorobę nowotworową stosując chemioterapię, radioterapię, czy leczenie chirurgiczne, to zazwyczaj ustępują lub zdecydowanie zmniejszają się objawy z narządu ruchu. Jeśli nie udaje się opanować procesu nowotworowego, pozostaje leczenie objawowe. Pomocne mogą być GKS, dzięki ich właściwościom zarówno przeciwzapalnym, jak również immunosupresyjnym i cytostycznym.

DO ZAPAMIĘTANIA

Należy zawsze myśleć o zespołach paranowotworowych:

- u starszych chorych,
- gdy objawy nie są do końca charakterystyczne dla danej choroby,
- gdy występuje szybkie narastanie objawów,
- gdy stwierdzana jest zła reakcja na klasyczne leczenie,
- gdy stwierdzane są inne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość, trombocytopenia, hiper-magmaglobulinemia),
- gdy towarzyszą niecharakterystyczne objawy ogólne (gorączka, spadek masy ciała, poty nocne) [16,17].

PIŚMIENICTWO

[1] Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M., Conrad K., Shoenfeld Y.: Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001; 60: 433-441

[2] Adamus G.: Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun. Rev.*, 2003; 2: 63-68

[3] Airo P., Ceribelli A., Cavazzana I., Taraborelli M., Zingarelli S., Franceschini F.: Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J. Rheumatol.*, 2011; 38: 1329-1334

[4] Alhadad A., Wollmer P., Svensson A., Eriksson K.F.: Erythromelalgia: Incidence and clinical experience in a single centre in Sweden. *Vasa*, 2012; 41: 43-48

[5] Andrés C., Csiki Z., Ponyi A., Illés A., Dankó K.: Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol. Int.*, 2006; 26: 376-382

[6] Borowicz J., Morrison M., Hogan D., Miller R.: Subcutaneous fat necrosis/panniculitis and polyarthritis associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a rare presentation of pancreatitis, panniculitis and polyarthritis syndrome. *J. Drugs Dermatol.*, 2010; 9: 1145-1150

[7] Cacciola R.R., Cipolla A., Di Francesco E., Giustolisi R., Cacciola E.: Treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia: effectiveness of anagrelide. *Am. J. Hematol.*, 2005; 80: 81-83

[8] Carpenter T.O.: Oncogenic osteomalacia – a complex dance of factors. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 1705-1708

[9] Chaves M.Y., Pérez P.U.: Cutaneous manifestations of systemic malignancies: part 2. *Actas Dermosifiliogr.*, 2013; 104: 543-553

[10] Chiari H.: Über die sogenannte fettneurose. *Präger Med. Wochenschr.*, 1883; 8: 285-286

[11] Ciołkiewicz M., Domysławska I., Ciołkiewicz A., Klimiuk P.A., Kuryliszyn-Moskal A.: Coexistence of systemic sclerosis, scleroder-

- ma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008; 118: 119-126
- [12] Cohen P.R.: Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Int. J. Dermatol.*, 2006; 45: 70-80
- [13] Cohen P.R.: Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2007; 2: 34
- [14] Dahl P.R., Su W.P., Cullimore K.C., Dicken C.H.: Pancreatic panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995; 33: 413-417
- [15] DeCross A.J., Sahasrabudhe D.M.: Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am. J. Med.*, 1992; 92: 571-572
- [16] Fam A.G.: Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2000; 14: 515-533
- [17] Gracia-Ramos A.E., Vera-Lastra O.L.: Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rev. Alerg. Mex.*, 2012; 59: 72-78
- [18] Hebbar M., Lassalle P., Janin A., Vanhée D., Bisiau S., Hatron P.Y., Tonnel A.B., Gosselin B.: E-selectin expression in salivary endothelial cells and sera of patients with systemic sclerosis. Role of resident mast cell-derived tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 406-412
- [19] Kanai K., Kuwabara S., Misawa S., Hattori T.: Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern. Med.*, 2007; 46: 311-313
- [20] Koch A.E., Halloran M.M., Haskell C.J., Shah M.R., Polverini P.J.: Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature*, 1995; 376: 517-519
- [21] Kocot-Kępska M.: Erytromelalgia – patofizjologia i leczenie. Opis przypadku klinicznego. *Ból*, 2009; 10: 60-65
- [22] Kurzrock R., Cohen P.R.: Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am. J. Med.*, 1995; 99: 662-671
- [23] Kwiatkowska B., Filipowicz-Sosnowska A., Kostrzewa R.: Manifestacja stawowa chorób nowotworowych – demonstracja przypadków. *Reumatologia*, 2006; 44: 369-373
- [24] Launay D., Le Berre R., Hatron P.Y., Peyrat J.P., Hachulla E., Devulder B., Hebbar M.: Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. *Clin. Rheumatol.*, 2004; 23: 516-522
- [25] Lorusso L., Hart I.K., Ferrari D., Ngonga G.K., Gasparetto C., Ricevuti G.: Autonomic paraneoplastic neurological syndromes. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 162-168
- [26] Lu T.Y., Hill C.L., Pontifex E.K., Roberts-Thomson P.J.: Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol. Int.*, 2008; 28: 895-899
- [27] Luz F.B., Gaspar T.A., Kalil-Gaspar N., Ramos-e-Silva M.: Multicentric reticulohistiocytosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2001; 15: 524-531
- [28] Marto G., Klitna Z., Biléu M.C., Barcelos A.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema syndrome, associated with prostate adenocarcinoma: a case report. *Acta Reumatol. Port.*, 2010; 35: 358-360
- [29] Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with lung malignancy. *Age Ageing*, 2007; 36: 470-471
- [30] Mayet W.J.: Gastrointestinale Tumoren. *Z. Rheumatol.*, 2011; 70: 567-572
- [31] Naschitz J.E., Yeshurun D., Zuckerman E., Rosenbaum M., Misselevitch I., Shajrawi I., Boss J.H.: Cancer-associated fasciitis panniculitis. *Cancer*, 1994; 73: 231-235
- [32] Nathanson L., Hall T.C.: Introduction: paraneoplastic syndromes. *Semin. Oncol.*, 1997; 24: 265-268
- [33] Nicol C., Queveux G., Renaut J.J., Renac F., Dreno B.: Paraneoplastic multicentric reticulohistiocytosis. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2011; 138: 405-408
- [34] Nurowska-Wrzosek B., Tołodziecka Ł., Gacjong Z.: Erytromelalgia: opis dwóch przypadków klinicznych oraz przegląd literatury. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2007; 117: 322-326
- [35] Peters-Golden M., Wise R.A., Hochberg M., Stevens M.B., Wigley F.M.: Incidence of lung cancer in systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 1985; 12: 1136-1139
- [36] Pfingstgraff J., Buckingham R.B., Killian P.J., Keister S.R., Brereton W.F., Weinblatt M.E., George D.L., Arnett F.C.: Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1986; 16: 118-125
- [37] Puertas-Abreu E., Polanco E., Azocar M., Mundarain L., Nunez-Sotelo C., Montano R., Vivas F., Noguera Z.T., Marín F., Bellorin O., Rivas J.G., Toro E., Benzaquen E., Rausero M., Gutiérrez González L.A. i wsp.: Onset of lupus like syndrome in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF- α . *Int. Arch. Med.*, 2012; 5: 7
- [38] Querfeld C., Sollberg S., Huerkamp C., Eckes B., Krieg T.: Pseudoscleroderma associated with lung cancer: correlation of collagen type I and connective tissue growth factor gene expression. *Br. J. Dermatol.*, 2000; 142: 1228-1233
- [39] Qureshi A.A., Saavedra A.: Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in patients with ovarian cancer - a case report and review of the literature. *Hand*, 2011; 6: 220-223
- [40] Racanelli V., Prete M., Minoia C., Favoino E., Perosa F.: Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun. Rev.*, 2008; 7: 352-358
- [41] Rugiené R., Dadonienė J., Aleknavičius E., Tikuišis R., Distler J., Schett G., Venalis P., Venalis A.: Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin. Rheumatol.*, 2011; 30: 373-380
- [42] Saiki M., Sakai K., Saiki S., Kitagawa Y., Nakanishi M., Hirose G.: Induction of humoral responses specific for paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen by whole recombinant yeast immunization. *J. Autoimmun.*, 2005; 24: 203-208
- [43] Sánchez-Guerrero J., Gutiérrez-Urena S., Vidaller A., Reyes E., Iglesias A., Alarcón-Segovia D.: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J. Rheumatol.*, 1990; 17: 1458-1462
- [44] Scholz E., Trebing D., Knipping S.: Dermatomyositis with tonsillar carcinoma: Rare presentation as paraneoplastic syndrome. *HNO*, 2014; 62: 282-285
- [45] Shiel W.C.Jr., Prete P.E., Jason M., Andrews B.S.: Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non-ovarian carcinomas. New syndrome. *Am. J. Med.*, 1985; 79: 640-644
- [46] Shimada T., Mizutani S., Muto T., Yoneya T., Hino R., Takeda S., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Yamashita T.: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 6500-6505
- [47] Śliwińska-Stańczyk P., Maciejewska-Stelmach J., Łącki J.K.: Nowotwory a choroby reumatyczne – wielokierunkowe powiązania. *Reumatologia*, 2007; 45: 92-96
- [48] Solans-Laqué R., Pérez-Bocanegra C., Salud-Salvia A., Fonollosa-Plá V., Rodrigo M.J., Armadans L., Simeón-Aznar C.P., Vilardell-Tarres M.: Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*, 2004; 13: 159-164
- [49] Soubrier M.J., Dubost J.J., Sauvezie B.J.: POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am. J. Med.*, 1994; 97: 543-553

- [50] Szekanecz E., András C., Sándor Z., Antal-Szalmás P., Szántó J., Tamási L., Kiss E., Szekanecz Z.: Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2006; 6: 42-47
- [51] Szekanecz Z., Szekanecz E., Bakó G., Shoenfeld Y.: Malignancies in autoimmune rheumatic diseases. *Gerontology*, 2011; 57: 3-10
- [52] Terkeltaub R.A.: Clinical practice. Gout. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 1647-1655
- [53] Tischler M., Shoenfeld Y.: Paraneoplastic syndromes. W: Shoenfeld Y., Fishman P., Gerschwin M. (Hrsg) *Cancer and Autoimmunity*. Elsevier, Amsterdam, 2000: 121-133
- [54] Vasdev V., Bhakuni D., Narayanan K., Jain R.: Intramedullary fat necrosis, polyarthritis and panniculitis with pancreatic tumor: a case report. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2010; 13: e74-e78
- [55] Veitch D., Tsai T., Joshua F.: Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in pancreatic carcinoma. *J. Clin. Rheumatol.*, 2013; 19: 203-205
- [56] Watanabe O., Arimura K., Kitajima I., Osame M., Maruyama I.: Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet*, 1996; 347: 702
- [57] Watts R.A., Merry P.: Familial eosinophilic fasciitis and breast cancer. *Br. J. Rheumatol.*, 1994; 33: 93-94
- [58] Zahr Z.A., Baer A.N.: Malignancy in myositis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2011; 13: 208-215

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.