



Καρκίνος και Ρευματικές εκδηλώσεις

Κλειώ Π. Μαυραγάνη

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

14.10.2023

Διαπανεπιστημιακό Πρόγραμμα Ρευματολογίας

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

- αποτέλεσμα δράσης ουσιών παραγόμενων από τα καρκινικά κύτταρα ανοσολογικής απόκρισης κατά των κυττάρων αυτών
- υποψία, σε πλημμελή απόκριση σε ανοσοκατασταλτική αγωγή
- συνήθεις εκδηλώσεις: αρθρίτιδα, μυοσίτιδα, περιοστίτιδα, οστεομαλακία, απονευρωσίτιδα
- σπάνια, αλλά σημαντικά στη διαφορική διάγνωση
- συνήθως εμφάνιση ρευματολογικών εκδηλώσεων μέχρι και 2 χρόνια προ της διάγνωσης κακοήθειας

Κύρια παρανεοπλασματικά σύνδρομα

- Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια
- Παρανεοπλασματική πολυαρθρίτιδα/Ρευματική πολυμυαλγία
- Σύνδρομο RS3PE
- Παλαμιαία απονευρωσίτιδα και πολυαρθρίτιδα
- Παγκρεατική υποδερματίτιδα και πολυαρθρίτιδα
- Παρανεοπλασματική αγγείτιδα
- Οστεομαλακία επαγόμενη από όγκο
- Κακοήθεια σχετιζόμενη με μυοσίτιδα/σκληρόδερμα
- Πολυκεντρική δικτυοιστιοκυττάρωση
- Ερυθρομελαλγία
- Σύνδρομο Sweet
- ΡΟEMS (πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, μονοκλωνική γαμμοπάθεια, δερματικές αλλαγές)

Υπερτροφική Οστεοαρθροπάθεια

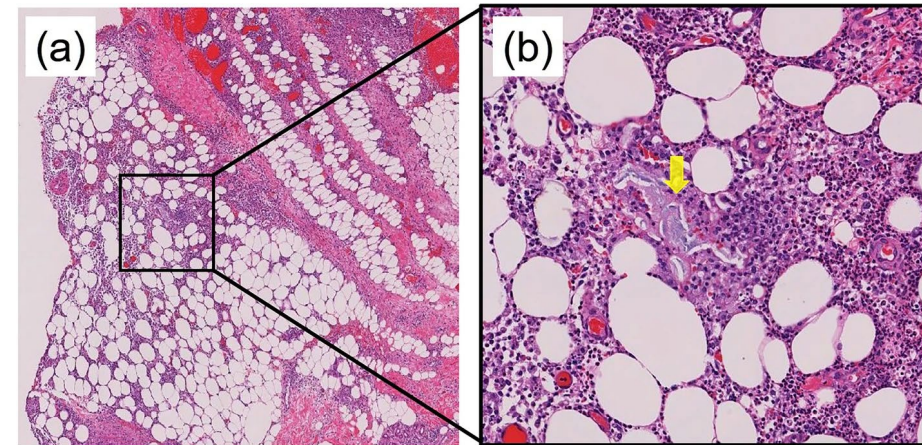
- Πάχυνση περιοστέου μακρών οστών (ιδίως κνήμη, μηριαίο)
- Άλγος οστών και αρθρώσεων, πληκτροδακτυλία
- Σε καλοήθη χρόνια νοσήματα πνευμόνων (υποξαιμία/φλεγμονή)
- Και ως παρανεοπλασματική εκδήλωση (κυρίως κακοηθειών θώρακος)



Παγκρεατική υποδερματίτιδα με πολυαρθρίτιδα

Pancreatic panniculitis with polyarthritis (PPP)

- Σπάνια επιπλοκή παγκρεατικής νόσου (κατεξοχήν παγκρεατίτιδα, λιγότερο συχνά παγκρεατικά νεοπλάσματα)
- Υποδερματίτιδα κάτω άκρων (98%)- ΔΔ οζώδες ερύθημα/δερματική οζώδης πολυαρθρίτιδα
- Συνήθως συμμετρική
- Ιστοπαθολογική εξέταση: νέκρωση λίπους και κύτταρα «φάντασμα»
- Τυπικά συμμετρική πολυαρθρίτιδα (σπανιότερα ασύμμετρη oligoarthritis ή monoarthritis), συνήθως παροδική- σπάνια χρόνια
- Κατανομή προσβεβλημένων αρθρώσεων
 - ΠΔΚ: 64.4
 - Γόνατα 57.6
 - Άκρες χείρες 54.2
 - Καρποί 47.5
 - Άκροι πόδες 25.4
 - Αγκώνες 22
 - Ωμοί 3.4



Παγκρεατική υποδερματίτιδα με πολυαρθρίτιδα

Pancreatic panniculitis with polyarthritis (PPP)

- Παθογένεια: εξαγγείωση λιπολυτικών παγκρεατικών ενζύμων στους περιφερικούς ιστούς → λιπόλυση → δευτεροπαθής φλεγμονή
- Ενδομυελική λιποειδική νέκρωση → οστεολυτικές βλάβες άπω άκρων → παθολογικά κατάγματα, υπαρθρική καθίζηση
- Θεραπεία: της υποκείμενης παγκρεατικής νόσου, συμπτωματική



Παρανεοπλασματική πολυαρθρίτιδα

- Οξείας έναρξης, προσομοιάζουσα με RA, σχετιζόμενη με κακοήθεια
- Πρωτοπεριγράφηκε το 1984 (Pines et al)
- Αυξημένη επίπτωση στους άνδρες (m/f 1.7:1)
- Μεγαλύτερη ηλικία έναρξης (54 έτη)
- 1/3 περιστατικών: αιματολογικά ή λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα
- Αδενοκαρκινώματα πνεύμονα και μαστού: οι πιο συχνοί συμπαγείς όγκοι
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- 27.2% +RF, + ANA 19% , anti-CCP 10.7%
- Μη ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή και ανοσοτροποποιητικά
- Τυπικά υποχωρεί μετά από κατάλληλη θεραπεία για την υποκείμενη νεοπλασία – σε υποτροπή του όγκου, υποτροπή μυοσκελετικών συμπτωμάτων σε 25% των ασθενών

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

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

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

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο ανάλογο της ρευματικής πολυμυαλγίας (PMR-like paraneoplastic syndrome)

Υποψία για παρανεοπλασματικό νόσημα σε:

- ✓ Μικρότερη ηλικία
- ✓ Ασύμμετρη κατανομή
- ✓ ΤΚΕ <40 mm/hr ή ΤΚΕ > 100 mm/hr
- ✓ Πτωχή ανταπόκριση σε κορτικοστεροειδή
- ✓ Έντονη συστηματική συμπτωματολογία

Υποτροπιάζουσα οροαρνητική συμμετρική υμενίτιδα με οίδημα (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema, RS3PE)

- Ηλικιωμένοι ασθενείς – Οροαρνητική πολυαρθρίτιδα
- Χαρακτηρίζεται από συμμετρική υμενίτιδα των μικρών αρθρώσεων των άκρων με συνοδό οίδημα με εντύπωμα
- Υποκείμενη κακοήθεια στο 25%
- Άριστη πρόγνωση και πολύ καλή ανταπόκριση σε μικρή δόση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζόνη ≤ 10 mg ημερησίως) → ΔΔ υποκείμενης κακοήθειας: μικρότερη/καθυστερημένη ανταπόκριση (όχι πάντα)
- Κεντρικός ρόλος VEGF (αυξημένη αγγείωση αρθρικού υμένα και αγγειακή διαπερατότητα)
- Αυξημένα επίπεδα MMP3 στον ορό ασθενών με παρανεοπλασματική μορφή



Παλαμιαία απονευρωσίτιδα και πολυαρθρίτιδα (Palmar Fasciitis and Polyarthrititis, PFPAS)

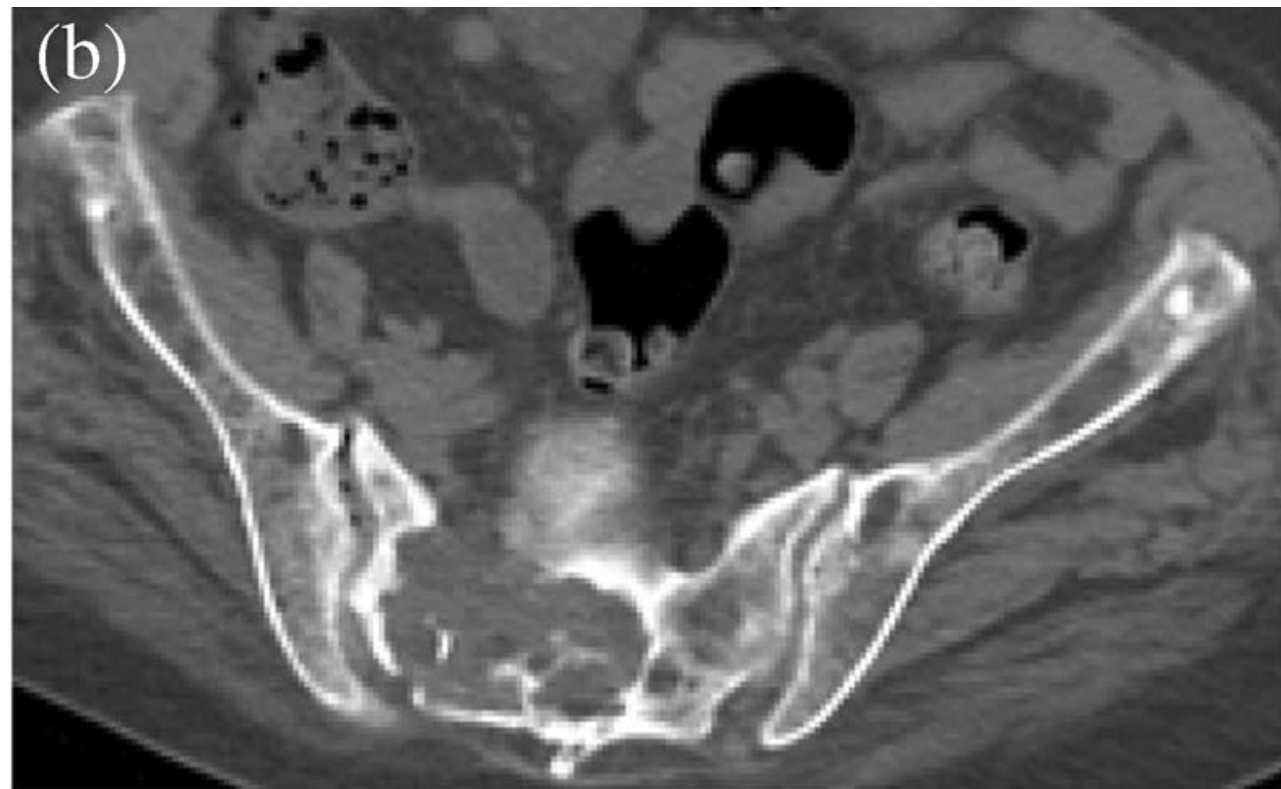
- Πρωτοπεριγράφηκε από Medsger et al, 1982
- Φλεγμονή παλαμιαίας απονεύρωσης → καμπτική σύσπαση με οζώδη πάχυνση (ομοιάζουσα αλλά βαρύτερη της Dupuytren) - “woody hands”
- Προσβολή MCPs, PIPs, καρπών (και άλλων αρθρώσεων – πιο ήπια)
- Σύνηθες το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
- >50%: αδenoκαρκίνωμα ωοθηκών, καρκίνος μαστού, άλλες γυναικολογικές κακοήθειες
- F:M=4
- κακή πρόγνωση
- Ποικιλία δεικτών φλεγμονής
- RF: αρνητικός ή ασθενώς θετικός
- ACRA δεν έχουν βρεθεί θετικά
- Συχνά (+) για CA125 ή CA19-9



Ογκογενής οστεομαλακία

- οστικά άλγη, αδυναμία, πολλαπλά κατάγματα, απώλεια ύψους, διαταραχές βάδισης
- υποφωσφαταιμία (νεφρική απώλεια P)
- μεσεγχυματικούς όγκους που εκκρίνουν τη φωσφατουρική ορμόνη fibroblast growth factor 23 (FGF23)
- κακοήθεια προστάτη, μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, αιματολογικές κακοήθειες





Πολυκεντρική δικτυοιστιοκυττάρωση (MRH)

- Σπάνια, πολυσυστηματική κοκκιωματώδης ιστοκυττάρωση (non-Langerhans)
- Σοβαρή καταστροφική αρθρίτιδα + ερυθηματώδεις βλατίδες
- Δερματική προσβολή – CD68+ ιστοκύτταρα + πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα
- Λιγότερη συχνή προσβολή σιελογόνων αδένων, νεφρών, λεμφαδένων, καρδιάς και πνευμόνων
- +PPD (12%–50%)
- Συστηματική αγγειίτιδα
- Υποκείμενοι συμπαγείς όγκοι σε 15-30%
- Ανθεκτική στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη
- anti-TNF, iv διφωσφονικά



Ερυθρομελαλγία

- Σπάνιο σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από καυσαλγίες και θερμό ερυθρό δέρμα
- Επιδείνωση στη ζέστη, ανακούφιση στο κρύο
- Κυρίως τα κάτω άκρα
- Στους ενήλικες μπορεί να είναι ιδιοπαθής
- 18% οφειλόμενη σε πολυερυθραιμία και ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση
- Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, συμπαγείς όγκοι
- Καλή ανταπόκριση σε χορήγηση ασπιρίνης

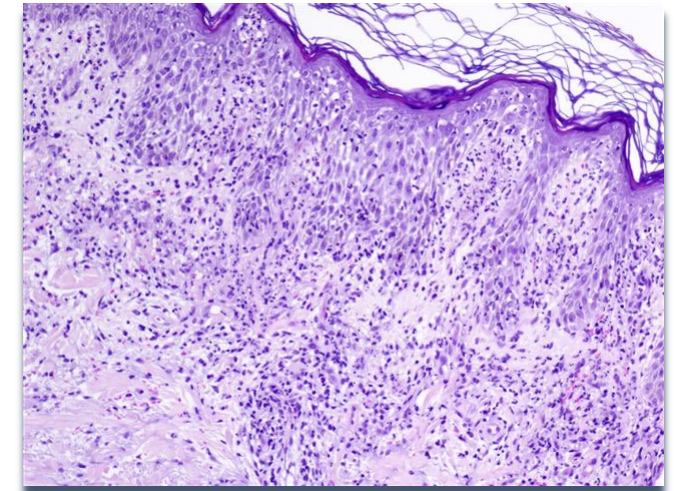


Σύνδρομο Sweet (οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερματοπάθεια)

- Πυρετός, ουδετεροφιλία, αρθραλγίες
- Συνήθως κατανομή σε πρόσωπο, τράχηλο, άνω άκρα και ραχιαία επιφάνεια άκρων χειρών
- Ευαίσθητες δερματικές αλλοιώσεις, χωρίς κνησμό, κηλίδες/πλάκες, πιθανά φυσαλιδώδη και φλυκταινώδη στοιχεία
- Υποκείμενες κακοήθειες:
 - ΧΜΛ, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, συμπαγείς όγκοι



Πυκνές ουδετεροφιλικές διηθήσεις



POEMS- Διαγνωστικά κριτήρια

Μείζονα Κριτήρια (Υποχρεωτικά και τα δύο)

- Πολυνευροπάθεια (τυπικά απομυελινωτικού τύπου)
- Μονοκλωνική πλασματοκυτταρική διαταραχή (λ σχεδόν αποκλειστικά)

Άλλα Μείζονα Κριτήρια (απαιτείται 1)

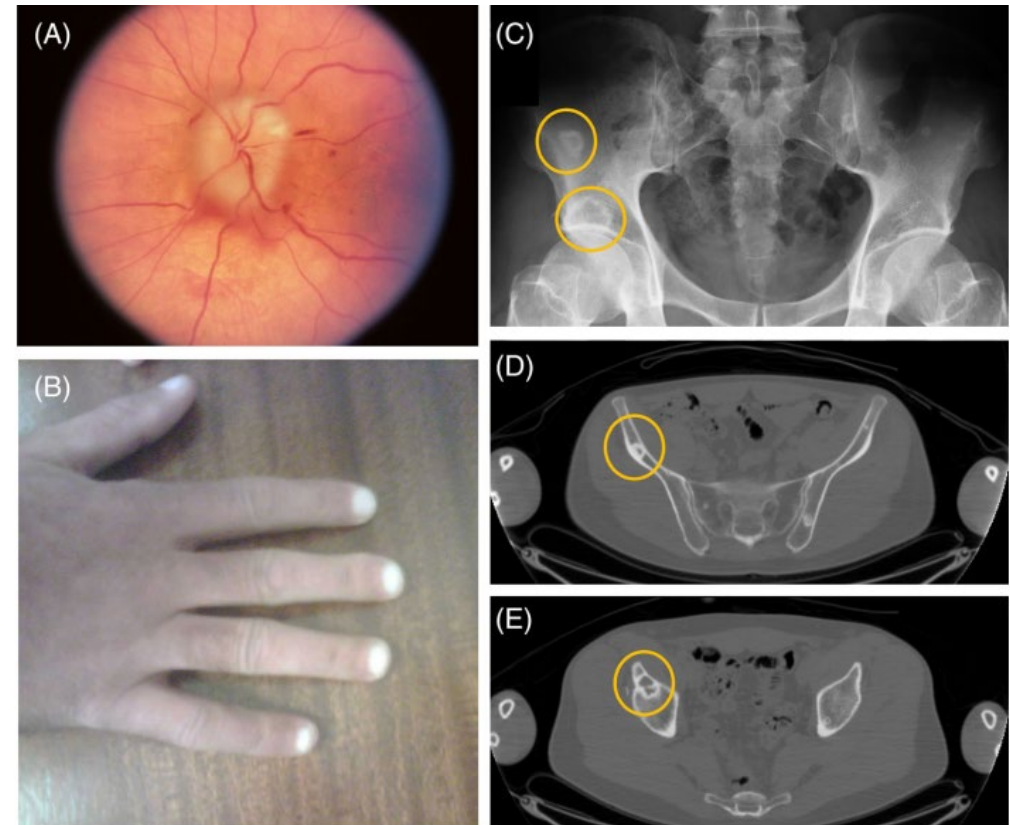
- v. Castleman
- σκληρυντικές οστικές βλάβες
- αύξηση VEGF

Ελάσσονα κριτήρια (απαιτείται 1)

- Οργανομεγαλία (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
- Άύξηση εξωγγειακού όγκου (edema, pleural effusion, or ascites)
- Ενδοκρινοπάθεια (επινεφριδίων, θυρεοειδούς, γονάδων, υπόφυσης, παραθυρεοειδών, παγκρέατος)
- Δερματικές βλάβες (υπέρχρωση, υπερτρίχωση, αιμαγγειώματα, ακροκυάνωση, flushing, λευκονυχία, πληθώρα)
- Οίδημα θηλής
- Θρομβοκυττάρωση/Πολυκυτταραιμία

Κλινικά σημεία

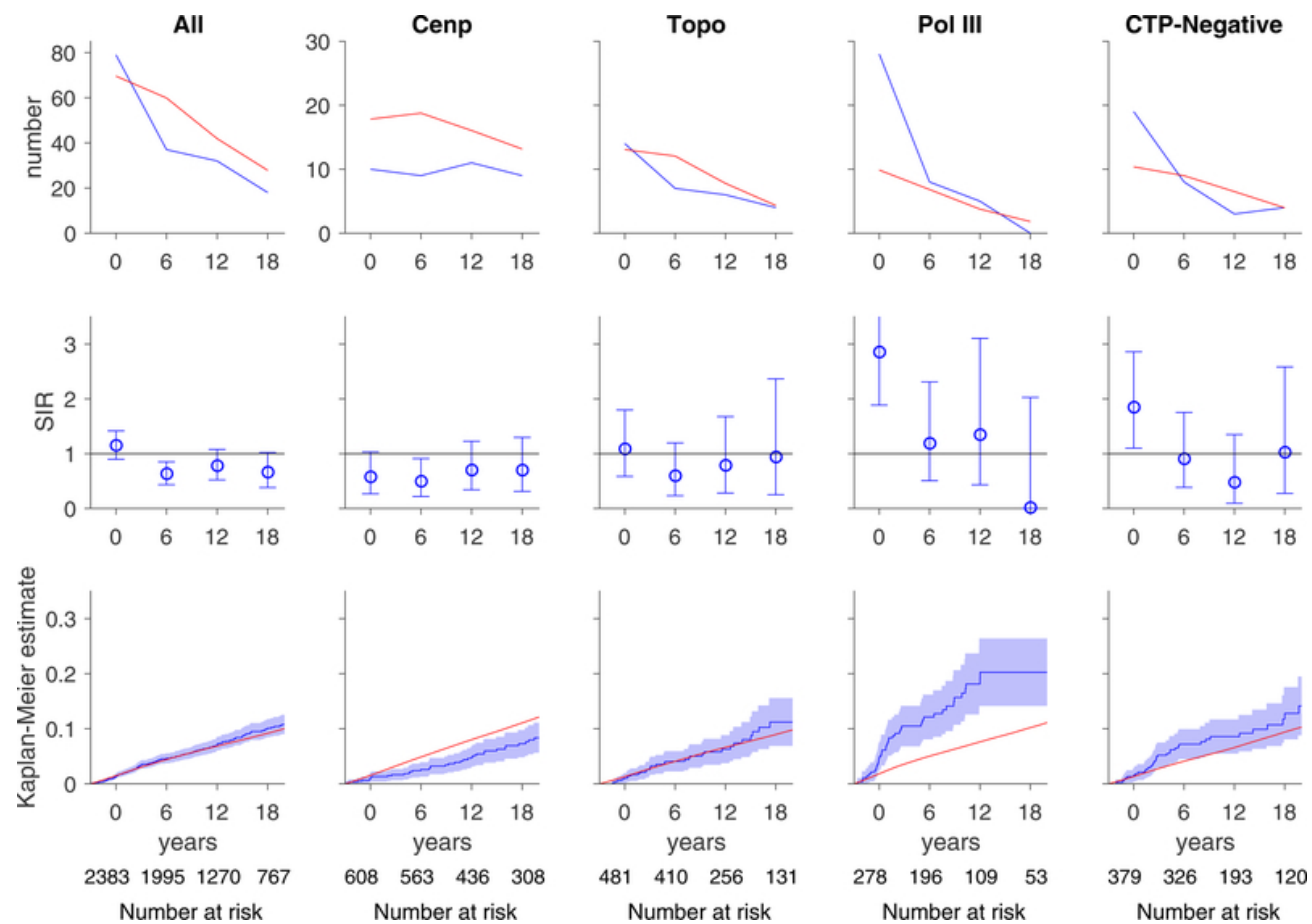
Πληκτροδακτυλία, απώλεια βάρους, υπεριδρωσία, πνευμονική υπέρταση, περιοριστική νόσος πνευμονα, διάρροια, χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12, θρομβωτική διάθεση



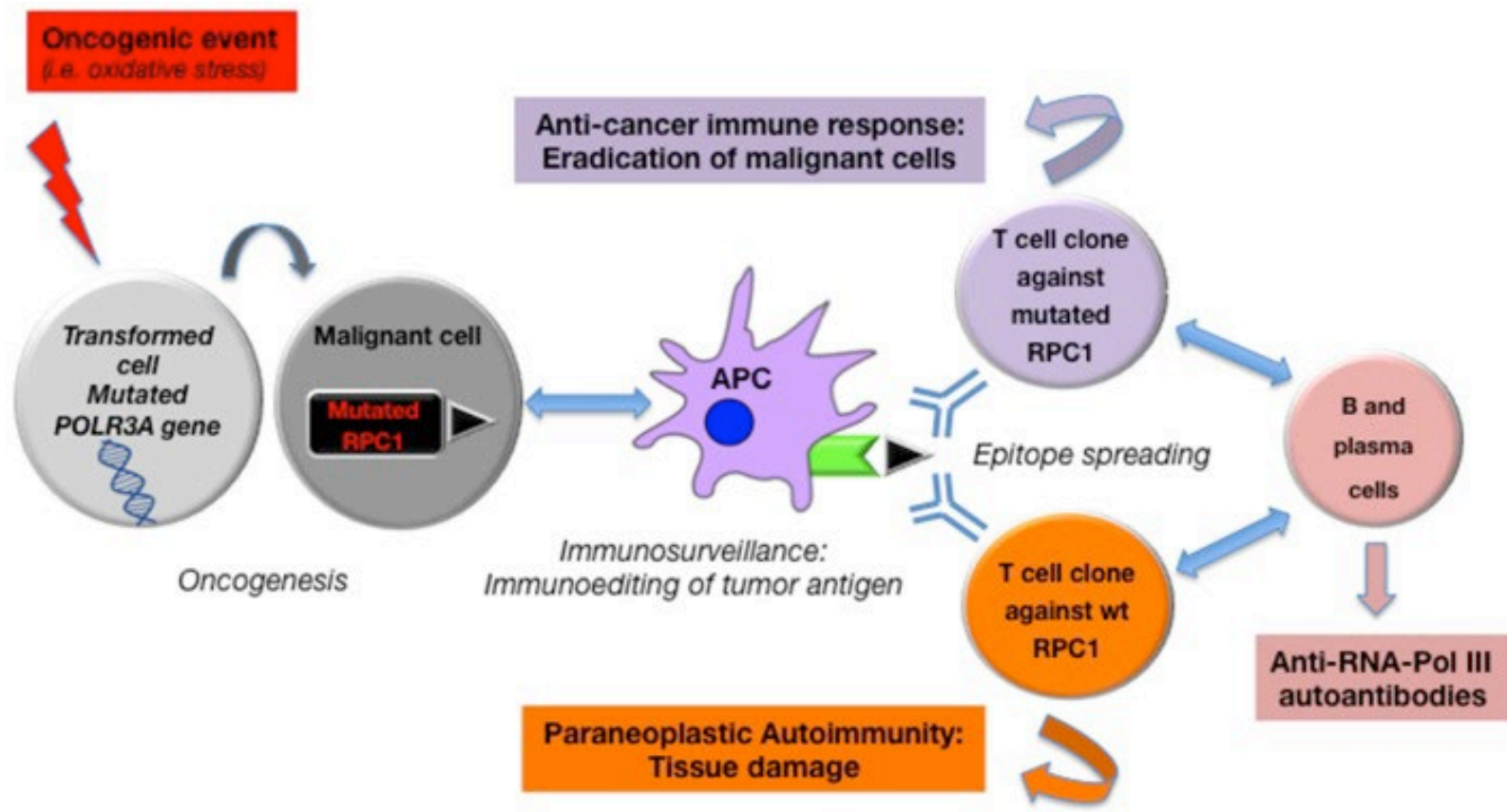
Παρανεοπλαστικές αγγειίτιδες

- 2 – 5% όλων των αγγειιδικών συνδρόμων
- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα: 50 – 60% των παρανεοπλασματικών αγγειίτιδων - η πιο συχνά σχετιζόμενη με αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους
- Διάγνωση με βιοψία: ουδετεροφιλική φλεγμονή των αγγειακών τοιχωμάτων με οίδημα ενδοθηλιακών κυττάρων και ινώδη νέκρωση στα μετατριχοειδή φλεβίδια
- Henoch Schonlein:
 - είδος λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας
 - 15% όλων των παρανεοπλασματικών αγγειίτιδων
 - Καρκίνοι πνεύμονα, ουροποιογενητικού, γαστρεντερικού
 - Άντρες (95%) !
 - Μεγαλύτερη ηλικία
 - Πιο συχνή η νεφρική προσβολή
- Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα (ΟΠ)
 - 15% όλων των παρανεοπλασματικών αγγειίτιδων
 - Δέρμα, περιφερικό νευρικό σύστημα, γαστρεντερικό
 - Τριχωτή λευχαιμία: ισχυρότερη συσχέτιση με παρανεοπλασματική ΟΠ - πιθανό cross-reactivity αντισωμάτων έναντι τριχωτών λευχαιμικών κυττάρων με αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα

Συστηματικό σκληρόδερμα και νεοπλασία



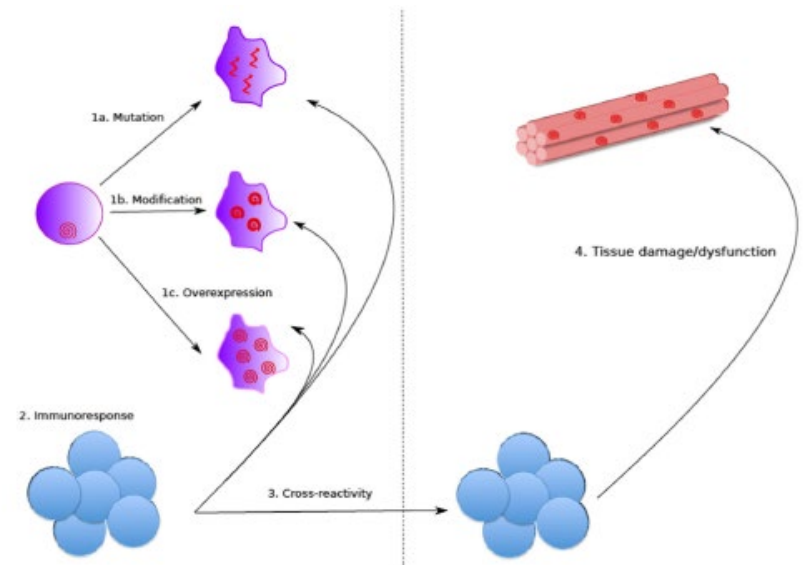
Συστηματικό σκληρόδερμα και νεοπλασία



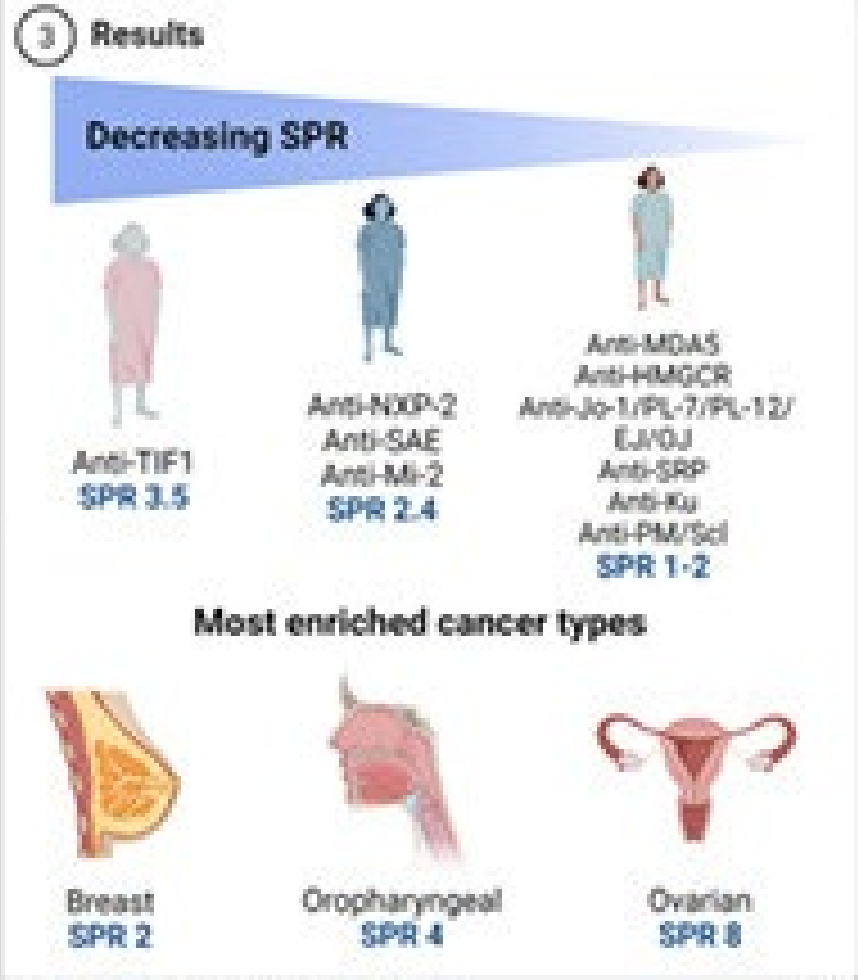
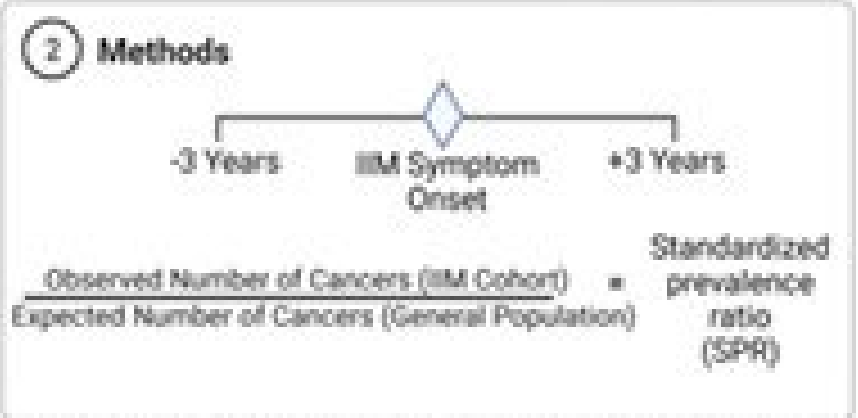
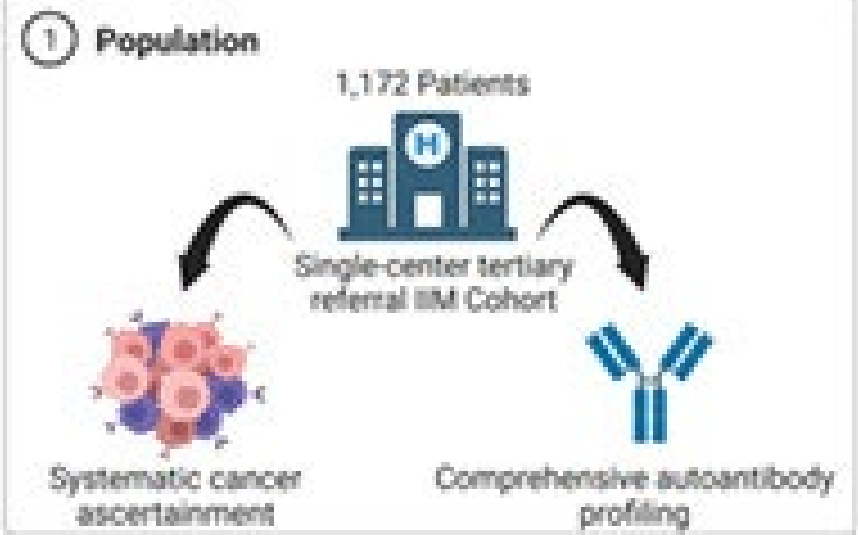
Φλεγμονώδεις Μυοπάθειες και καρκίνος

High-risk features for cancer-associated myositis

- Old age
- Dermatomyositis
- Absence of Interstitial lung disease
- Severe cutaneous necrotizing inflammation seen on biopsy
- Poor response to myositis treatment









Subsets of Idiopathic Inflammatory Myositis (IIM) Enriched for Contemporaneous Cancer



Mecoli CA, Spore L, Chen M, Wang R, Ableson J, Park JJ, et al. Subsets of idiopathic inflammatory myositis enriched for contemporaneous cancer relative to the general population. *Arthritis Rheumatol*. 2022.

Systematic review and meta analysis

A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies

Alexander G. S. Oldroyd ^{1,2,3,4}, Andrew B. Allard⁵, Jeffrey P. Callen⁶,
Hector Chinoy ^{1,2,4}, Lorinda Chung^{7,8}, David Fiorentino⁹,
Michael D. George^{10,11}, Patrick Gordon¹², Kate Kolstad⁹,
Drew J. B. Kurtzman¹³, Pedro M. Machado ^{14,15,16}, Neil J. McHugh ¹⁷,
Anna Postolova¹⁸, Albert Selva-O'Callaghan¹⁹, Jens Schmidt²⁰,
Sarah Tansley ^{5,20}, Ruth Ann Vleugels^{21,22}, Victoria P. Werth^{23,24} and
Rohit Aggarwal ²⁵

Παράγοντες κινδύνου για νεοπλασία

Χαμηλού κινδύνου

ΑΣΣ

Σύνδρομο αλληλεπικάλυσης

Μυοσίτιδα σχετιζόμενη με άλλα νοσήματα

Anti-SRP +

Anti-Jo-1 +

Non-anti-Jo-1 αντισυνθετάσες +

Anti-Pm/Scl, anti-Ku, anti-Ro-52, anti-RNP,
anti-Ro, anti-La +

Raynaud

Φλεγμονώδης αρθρίτιδα

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Ενδιάμεσου κινδύνου

Αμυοπαθητική δερματομυοσίτιδα

Πολυμυοσίτιδα

Ανοσολογικά μεσολαβούμενη νεκρωτική
μυοσίτιδα

Anti-SAE +

Anti-HMGCR +

Anti-Mi-2 +

Anti-MDA-5 +

Άρρεν φύλο

Υψηλού κινδύνου

Δερματομυοσίτιδα

Anti-TIF-1γ +

Anti-NXP-2 +

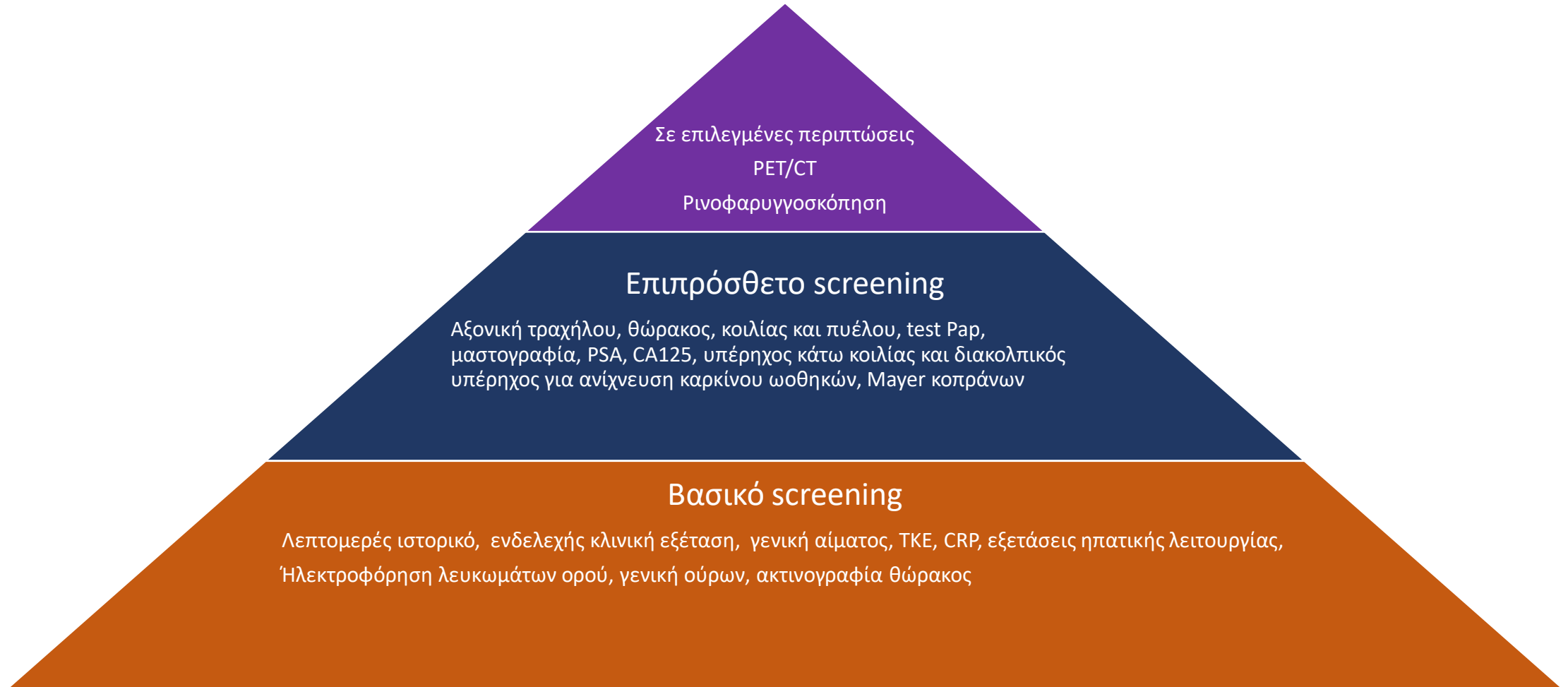
Ηλικία έναρξης νόσου μεγαλύτερη από 40

Υψηλή ενεργότητα νόσου παρά την
ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Μέτρια ως σοβαρή δυσφαγία

Νέκρωση δέρματος

Συνιστώμενο screening



Συχνότητα screening

Υψηλού κινδύνου (≥ 2 παράγοντες υψηλού κινδύνου)

- Βασικό screening κατά τη διάγνωση και μετά από 1, 2 και 3 έτη
- Επιπρόσθετο screening κατά τη διάγνωση

Ενδιάμεσου κινδύνου (≥ 2 παράγοντες ενδιάμεσου κινδύνου, ή 1 παράγων υψηλού κινδύνου)

- Βασικό + Επιπρόσθετο screening κατά τη διάγνωση

Χαμηλού κινδύνου (δεν πληροί κριτήρια υψηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου)

- Βασικό screening κατά τη διάγνωση

Συμπερασματικά

- Τα ρευματολογικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι σπάνια αλλά όχι ανύπαρκτα στην κλινική πράξη
- Ασύμμετρη προσβολή, πλημμελής ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή/ανοσοκατασταλτικά, οροαρνητικές μορφές, δείκτες φλεγμονής σε ακραίες τιμές αποτελούν κόκκινες σημαίες για την παρουσία εναλλακτικών διαγνώσεων

