

Паранеопластические синдромы в амбулаторной практике

Лектор:

доцент Калиберденко Виталий Борисович

Кафедра внутренней медицины №2

Паранеопластический синдром

- *клинико-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.*

Злокачественные опухоли

вызывают не только местные симптомы (боль, кровотечение и др.), но и оказывают многочисленные неспецифические действия на организм независимо от характера, локализации и распространенности опухолевого процесса.

- Термин “паранеопластический синдром” был введен в 1948 г.

- Опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактующимися как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т. д.
- Это может вести к неоправданной терапии, а также – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

Патогенез ПНС

1. Иммунный ответ на опухолевый иммунологически чужеродный антиген. Развивается клиническая симптоматика дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений.
2. Эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.).

Клинические особенности ПНС

1. Возникают лишь при злокачественных опухолях. Исключение – развитие плеврального выпота и асцита у больных доброкачественной опухолью яичника (синдром Мэйгса).
2. “Привязанность” к опухолям определенной локализации и морфологии (гипертрофическая остеоартропатия при овсяноклеточном раке легкого, гиперкальциемия при миеломной болезни, черный акантоз при раке желудка). Однако строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует.
3. Клинико-лабораторные признаки ПНС встречаются и при неопухолевых заболеваниях (гипертрофическая остеоартропатия при нагноительных заболеваниях легких, узловая эритема при саркоидозе) или как самостоятельные заболевания (аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Кушинга).

Хронология возникновения ПНС

1. Может предшествовать местным симптомам опухоли, появляется одновременно с ней, возникать после верификации опухолевого процесса.
2. Наибольшие трудности возникают в тогда, когда ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбофлебиты) предшествует местным проявлениям опухолевого роста и трактуется как самостоятельное заболевание или синдром.
3. В большинстве случаев ПНС резистентен к лечению (глюкокортикоиды, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонен к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты).
4. ПНС может ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазировании.
5. Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.

Классификация ПНС

(на основе органно-системного принципа)

1. кожные;
2. суставно-костно-мышечные;
3. эндокринологические;
4. гематологические;
5. неврологические;
6. нефрологические;
7. метаболические.

Кожные проявления – наиболее частые

Известно несколько десятков дерматозов, встречающихся при злокачественных опухолях, однако не все имеют одинаковую диагностическую ценность.

Наибольшее клиническое значение имеют:

1. черный акантоз;
2. кольцевая центробежная эритема Дарье;
3. герпетиформный дерматит Дюринга;
4. почесуха взрослых;
5. кожный зуд;
6. узловая эритема;
7. панникулит.

Черный акантоз – сосочково-пигментная дистрофия кожи

- Пигментация кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатые разрастания, гиперкератоз на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, в полости рта, на наружных половых органах.
- При раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников. При раке молочной железы, легкого всегда имеются метастазы в брюшную полость.
- Наличие черного акантоза у лиц старше 40–50 лет ассоциируется с опухолями желудочно-кишечного тракта в 60–100% случаев.

Центробежная кольцевидная эритема

Дарье

- на туловище, реже на шее и конечностях – бледно-розовые, отечные, нешелушащиеся красные высыпания.
- Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи.
- Эритема Дарье склонна к периферическому “центробежному” росту.
- Чаще встречается при раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта.

Центробежная кольцевидная эритема Дарье



Герпетиформный дерматит Дюринга

- Относится к группе пузырных (везикулезно-буллезных) дерматозов.
- Может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации.
- Полиморфные высыпания на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя причудливые фигуры.
- Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибаемой поверхности конечностей, плечах и туловище.
- Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами.

Герпетический дерматит Дюринга



Почесуха (пруриго)

- проявляется множественными небольшими размерами плотными узелками, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым. Из-за сильного зуда узелки иногда покрываются серозно-кровянистыми корочками. Экскориации могут инфицироваться.

Почесуха (пруриго)



Кожный зуд без высыпаний

- может появляться задолго до манифестации злокачественной опухоли.
- носит генерализованный характер, но может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва).
- При распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей.
- При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы, ногти приобретают повышенный блеск (симптом “полированных” ногтей).
- Кожный зуд встречается при многих неопухолевых заболеваниях (холестаза, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), но его наличие, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

Экскориации



Узловая эритема

- относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голени болезненных ярко-красных плотных узлов.
- Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 недели узлы бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение.
- Узловая эритема также может возникать при стрептококковых, реже – других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе.

Узловая эритема



Панникулит Вебера–Крисчена

- неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки в виде подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются.
- В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать и вновь появляться.
- У 5–10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание.

Рис. 6. Панникулит Вебера–Крисчена (наблюдение авторов).



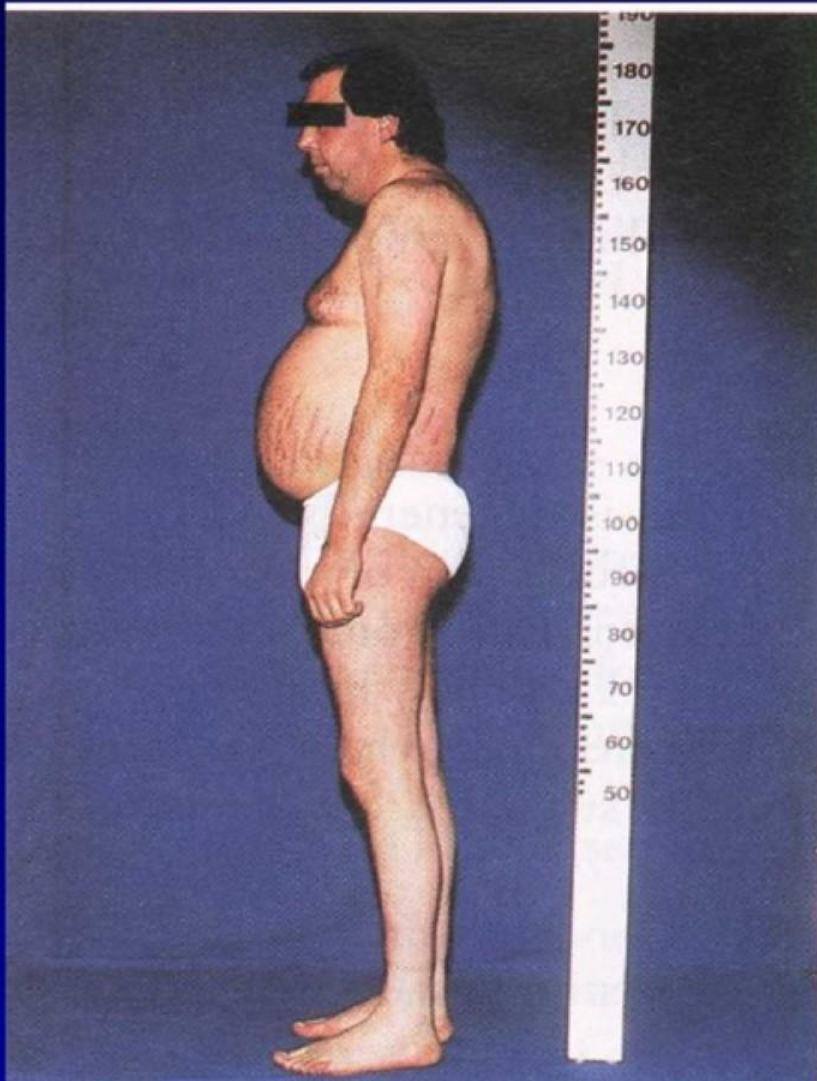
Эндокринный ПНС

- обусловлены способностью клеток некоторых опухолей секретировать биологически активные вещества, обладающие свойствами различных гормонов, избыток которых определяет клинические проявления ПНС.

Синдром Кушинга

- Эктопическая продукция АКТГ злокачественными опухолями легкого, поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, яичников и другими.
- Повышенная концентрация АКТГ выявляется приблизительно у 40% больных овсяноклеточным раком легкого.
- ПНС Кушинга отличается от классического острым развитием, менее частыми гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью.
- Некоторые опухоли секретируют также меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи.

**Клинические признаки характерные для синдрома Кушинга
(туловищное ожирение, типичное лунообразное лицо)**



Карциноидный синдром

- у 2% больных бронхогенным раком.
- Продукция биологически активных веществ – серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных интестинальных пептидов опухолевой тканью (легкие, кишечник, поджелудочная железа).
- Клиническая картина: тахикардия, гипотония, тремор, диспепсические явления, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги. Могут наблюдаться в различных сочетаниях и определяются локализацией карциноида.
- Лабораторная верификация карциноида осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче.

Карциноидный синдром



Гипогликемия

У больных бронхогенным раком, при опухолях поджелудочной железы, желудка, печени, надпочечников.

Механизмы:

- повышенное использование опухолевой тканью глюкозы
- секреция инсулиноподобного пептида.

Гинекомастия

- Секреция опухолью гонадотропного гормона.
- Встречается у 5% мужчин с бронхогенным раком (повышен HGH в крови).
- Чаще двусторонняя.
- Маммография – основной метод дифференциальной диагностики гинекомастии и рака молочной железы.
- Диагностический поиск среди врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфельтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственных гинекомастий (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологии печени, диализной гинекомастии.

Гинекомастия



Галакторея

- при повышении уровня пролактина, основная функция которого связана с репродуктивными процессами (беременность, лактация) и водно-солевым обменом.



Эктопическая продукция антидиуретического гормона

- Идентичен гипофизарному АДГ и выявляется в плазме у 1–2% больных овсяноклеточным раком легкого.
- Имеет меньшее клиническое значение.
- Возможна гипонатриемия в связи с повышенной реабсорбцией воды в почечных канальцах.

Варианты эндокринного ПНС

- Бронхогенный рак, рак почки, поджелудочной и предстательной желез, яичников обладают способностью секретировать **паратгормон** в отсутствие опухолевого поражения костей (например, при метастазах). При длительной избыточной секреции паратгормона возможны развитие **кальциноза органов и тканей** (почки и др.), повышение желудочной секреции.
- Возможна продукция некоторыми опухолями **кальцитонина**, являющегося антагонистом паратгормона, угнетающего мобилизацию кальция из костей и усиливающего выделение кальция через почки. В результате развивается **гипокальциемия** с соответствующими клиническими проявлениями (в виде судорог).

Гематологические ПНС

При злокачественных опухолях “некроветворной” локализации встречаются

1. анемии
2. тромбоцитопении
3. эритроцитоз
4. тромбоцитоз
5. эозинофилия
6. гиперкоагуляционный синдром (ДВС-синдром)
7. гиперлейкоцитоз
8. плазмоцитоз костного мозга
9. лимфоаденопатия

Анемии при опухолях

- **Железодефицитная** анемия вследствие хронических кровопотерь – при опухолях желудка и кишечника.
- **B₁₂ дефицитная анемия** – при раке фундального отдела желудка.
- При метастазах в костный мозг – **вследствие костномозговой недостаточности.**
- Перераспределение железа в клетки системы макрофагов, также как и при анемиях на фоне активного воспалительного процесса (**анемии хронических заболеваний**).

Паранеопластические анемии

Патогенез гемолитических анемий

1. Аутоиммунные гемолитические анемии – при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз), но могут быть и при раке желудка, легкого, яичников и др.
2. Микроангиопатические гемолитические анемии обусловлены механическим разрушением эритроцитов в самой опухолевой ткани или нитями фибрина в микрососудах при развитии ДВС-синдрома.

Эритроцитоз

- При опухолях почки, печени, яичника, мозжечка – повышение уровня гемоглобина до 200 г/л и более.
- Механизм – продукция эритропоэтина.
- Дифференциальный диагноз с эритремией, для которой характерно наличие панцитоза и плеторы.

Тромбоцитопении

- Иммунный характер или являются следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей поджелудочной, предстательной или щитовидной желез, рака желудка.
- Могут быть выраженными и сопровождаться геморрагическим синдромом. Осложнения – кровоизлияния в мозг и другие органы.

Тромбоцитоз

- Более типичное гематологическое проявление - количество тромбоцитов в крови выше $450 \times 10^9/\text{л}$.
- У 48% больных мезотелиомой и у 24% больных бронхогенным раком, а также и при опухолях другой локализации (желудок, кишечник).
- Тромбоцитоз представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у больных злокачественными опухолями. В то же время возможны геморрагические осложнения, несмотря на значительное повышение количества тромбоцитов, поскольку они функционально неполноценны.

Эозинофилия

- У трети больных бронхогенным раком и при опухолях другой локализации.
- Под влиянием опухолевых антигенов (так же как и при воздействии гельминтных и лекарственных антигенов) возникает активация эозинопоэза, укорачивается время их созревания и увеличивается длительность циркуляции эозинофилов в крови.

Плазмоцитоз

- повышение количества плазматических клеток до 20% у больных гипернефромой, что впервые отметил И.А. Кассирский.
- Увеличение количества плазмоцитов в костном мозге у 20% больных злокачественными опухолями.

Нарушение гемостаза

- **Гиперкоагуляция** и развитие тромботических осложнений – **тромбозы глубоких вен**, легочные эмболии (рак поджелудочной железы).
- Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии.
- В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежат тромбоцитоз и продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли.
- Необходимо обследование при появлении или учащении тромбозов, особенно при наличии других проявлений, которые могут носить паранеопластический характер (лихорадка, артралгии).

Геморрагический васкулит

- В качестве ПНС у онкологических больных может возникать с типичными клиническими проявлениями (симметричные геморрагические высыпания, приподнимающиеся над кожей, не исчезающие при надавливании, и т. д.).

Костно-суставно-мышечный ПНС

1. гипертрофическая остеоартропатия;
2. артриты (ревматоидоподобный синдром);
3. ревматическая полимиалгия;
4. синдром пальмарного фасциита;
5. мигрирующий тендовагинит;
6. полимиозит (дерматомиозит);
7. псевдосклеродермический синдром;
8. синдром Шегрена.

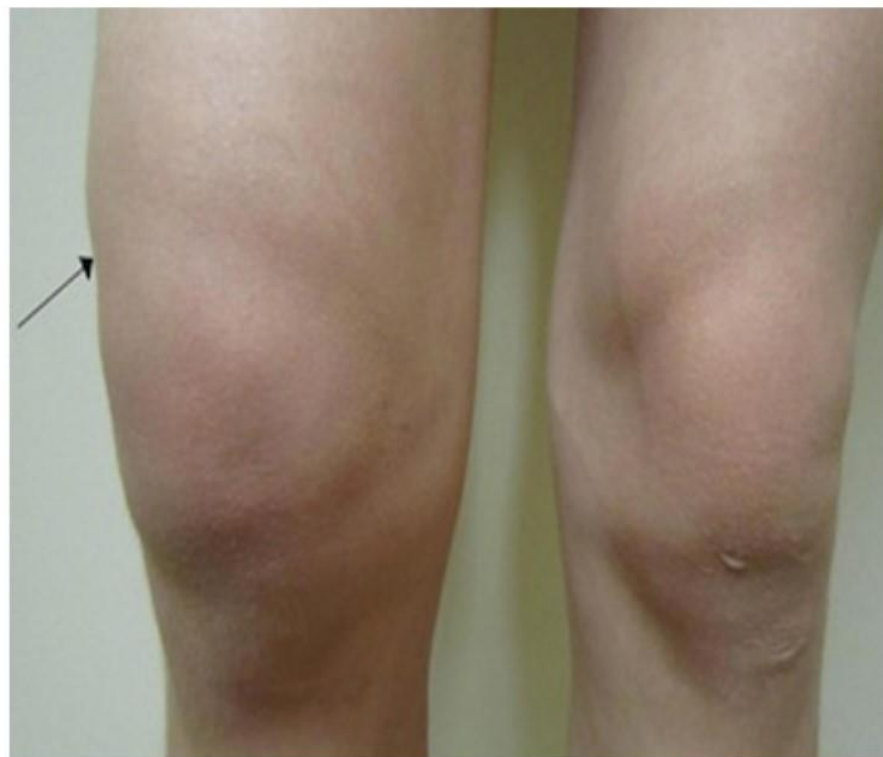
Гипертрофическая остеоартропатия (ГОА)

- Утолщение концевых фаланг пальцев рук и ног по типу “барабанных палочек” и изменением ногтей по типу “часовых стекол”. В основе – периостит и новообразования костных структур.
- Рентгенологически обнаруживаются периостальные наложения вокруг диафизов. Клинические проявления ГОА включают острые жгучие боли в костях конечностей, отек и тугоподвижность суставах пальцев, мышечную слабость, цилиндрическое расширение дистальной трети конечностей, обусловленное плотным отеком тканей с местным покраснением и повышением температуры, усиленным потоотделением в участках кожи пораженных конечностей.
- Встречается при бронхогенном раке (10–20%) и мезотелиоме (50–60%).

Паранеопластические артриты

- Характеризуются острым началом, асимметричным поражением суставов рук и ног у больных пожилого и старческого возраста, хотя известны случаи ювенильного артрита при опухолях у детей.
- Клиническая картина напоминает ревматоидный артрит, но при этом отсутствуют эрозивный процесс в суставах, ревматоидные узелки и ревматоидный фактор в крови. Характерно несоответствие между тяжелым состоянием больных и относительно невыраженным суставным синдромом.
- Суставной синдром может сочетаться с другими проявлениями – узловая эритема, гиперэозинофилия, полисерозиты. Противовоспалительная терапия при паранеопластических артритах малоэффективна.

Паранеопластические артриты



Ревматическая полимиалгия

- боли в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса, отсутствие поражения суставов, лихорадка, увеличение СОЭ.
- встречается исключительно у пожилых и стариков, поэтому, прежде чем трактовать ревматическую полимиалгию как самостоятельное заболевание, необходимо провести тщательный онкологический поиск.
- Симптоматика мышечного поражения в виде миалгий, миозитов, миастении может предшествовать появлению локальных признаков опухоли.

Полиммиозит (дерматомиозит)

- Частота опухолевого полиммиозита у взрослых 15–20%, а у пожилых больных достигает 50%.
- Чаще возникает у больных раком легкого, матки, желудочно-кишечного тракта.

Особенности паранеопластического полиммиозита:

- развивается после 50 лет,
- отсутствуют кожные поражения,
- преимущественно острое или подострое течение,
- рефрактерность к лечению глюкокортикоидами и цитостатиками.

Особенности суставно-мышечного ПНС

- Суставной синдром в сочетании с серозитами, кожными поражениями, лихорадкой, лабораторными изменениями может напоминать системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена и некоторые системные васкулиты.
- устойчив к лечению,
- редкость кожных и висцеральных поражений (сердце, легкие),
- гипохромный характер анемии при ее наличии,
- тенденция к тромбоцитозу и лейкоцитозу.

Паранеопластическая склеродермия (псевдосклеродермический синдром)

- Первый вариант характеризуется поражением периартикулярных тканей, индуративными изменениями мягких тканей, отсутствием синдрома Рейно и висцеральных проявлений. В более молодом возрасте встречается симптомокомплекс, характеризующийся прогрессирующим и высокой активностью.
- Вторым вариантом проявляется нарастающей слабостью, похуданием, отсутствием индуративных изменений, метаболическими нарушениями, внешним сходством с истинной склеродермией (маскообразность лица).
- Среди опухолей чаще выявляются рак яичников, молочной железы, легких.
- Описаны случаи острого развития и прогрессирующего течения синдрома Шегрена у больного бронхогенным раком с выявленным при секционном исследовании фиброзирующим альвеолитом.

***Лекарственная терапия,
направленная на снижение риска
развития онкологических
заболеваний***

- антихеликобактерная терапия у пациентов с указанием на рак желудка у близких родственников,
- урсодеоксихолевая кислота (урсосан) у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

Общие признаки и закономерности ПНС

1. патогенетические факторы;
2. развитие только при злокачественных опухолях;
3. неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
4. отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
5. возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
6. резистентность к проводимой терапии;
7. исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

Синдром ускоренного СОЭ

Скóрость оседáния эритроцítов (СОЭ) — неспецифический лабораторный показатель крови, отражающий соотношение фракций белков плазмы; изменение СОЭ может служить косвенным признаком текущего воспалительного или иного патологического процесса.

Проба основывается на способности эритроцитов (в лишённой возможности свёртывания крови) оседать под действием гравитации. В норме величина СОЭ у женщин находится в пределах 2—15 мм/час, а у мужчин — 1—10 мм/час.

- Нормальные значения СОЭ в крови разнятся у разных людей в зависимости от пола, возраста и даже индивидуальных особенностей.
 - С возрастом СОЭ имеет свойство повышаться, поэтому у пожилых людей эта цифра входит в пределы нормы при значениях до 40-50 мм/ч.
- Повышенный уровень СОЭ у детей
- новорождённых нормой является СОЭ, равная 0-2 мм/ч, в возрасте от 2 до 12 месяцев — 2-10 мм/ч, от 1 года до 5 лет — 5-11 мм/ч, а у более старших детей — 4-12 мм/ч

К естественным причинам повышения СОЭ относятся:

- Индивидуальная особенность организма. Известно, что у 5% людей эритроциты оседают в крови ускоренно;
- Приём некоторых фармацевтических препаратов;
- Беременность. У женщин, ожидающих малыша, СОЭ всегда повышен, и практически никогда не опускается ниже 20 мм/ч; максимально может достигать 75-80 мм/ч. Также увеличивается число лейкоцитов;
- Дефицит железа в организме, плохая усвояемость этого элемента;
- Возраст 4-12 лет. У детей, чаще мальчиков, в этом возрастном промежутке иногда наблюдается повышение показателя при отсутствии патологий и воспаления.

- Самая распространённая патологическая причина повышенной СОЭ — присутствие инфекций в организме, такое наблюдается почти в 40% случаев от всех заболеваний инфекционной природы, причём показатели зашкаливают за 100 мм/ч.
- Далее следует наличие опухолей (23%) — как доброкачественных, так и злокачественных. Причём количество лейкоцитов при этом в норме. Однако, повышенная СОЭ и нормальные лейкоциты одновременно являются вариантом нормы для детей и ни в коей мере не указывают на онкологию.

- Примерно в пятой части от всех случаев повышения СОЭ выявляется интоксикация организма, а также ревматологические болезни.



Наиболее часто повышение СОЭ обусловлено:

- Вызванные инфекциями — ОРЗ, ОРВИ, грипп, пневмония, бронхит, вирусные гепатиты, поражения грибком, пиелонефрит, цистит;
- Ревматические — артрит, артроз, ревматизм, флебит, волчанка, склеродермия;
- Заболевания крови — анизоцитоз, серповидная анемия, гемоглобинопатии;
 - Патологии обмена веществ и эндокринной сферы — тиреотоксикоз, гипотиреоз, сахарный диабет;

Продолжение

- Болезни, сопровождающиеся деструкцией тканей, в том числе онкологические — инфаркт, инсульт, рак лёгких, простаты, почек, печени, головного мозга, миеломная болезнь, туберкулёз, лейкоз;
- Тяжёлые состояния, при которых увеличивается вязкость крови — кишечная непроходимость, понос и рвота, пищевое отравление;
- Зубные гранулемы.