

# 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 то время, 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 пузырьных (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

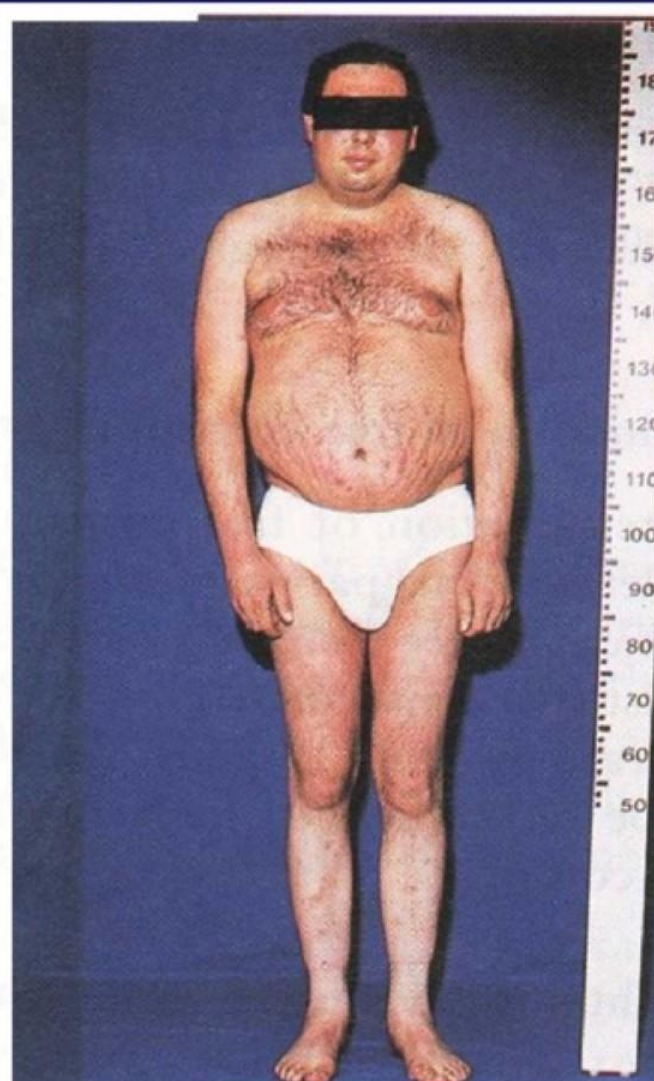
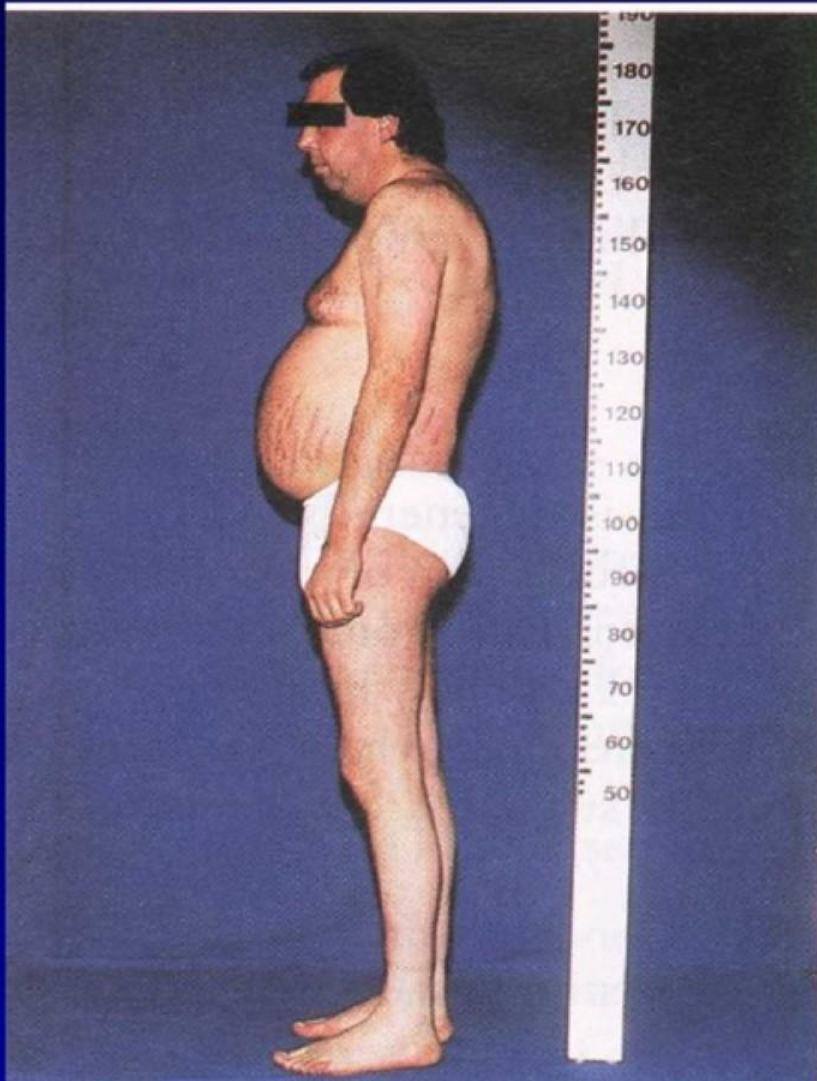
- обусловлены способностью клеток некоторых опухолей секретировать биологически активные вещества, обладающие свойствами различных гормонов, избыток которых определяет клинические проявления ПНС.



# 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)

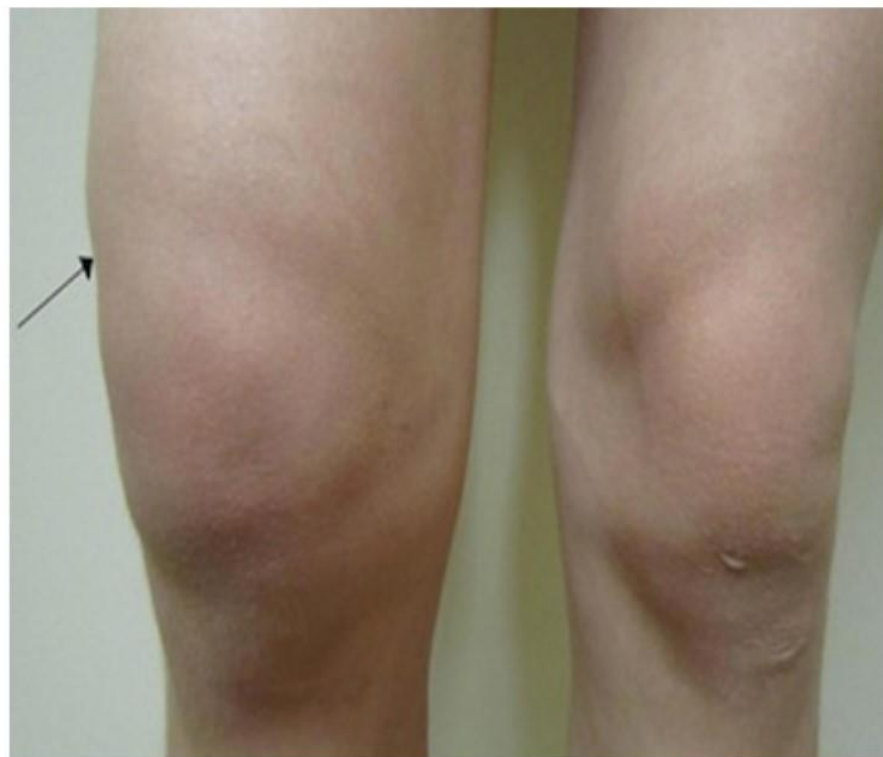
- Утолщение концевых фаланг пальцев рук и ног по типу “барабанных палочек” и изменением ногтей по типу “часовых стекол”. В основе – периостит и новообразования костных структур.
- Рентгенологически обнаруживаются периостальные наложения вокруг диафизов. Клинические проявления ГОА включают острые жгучие 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



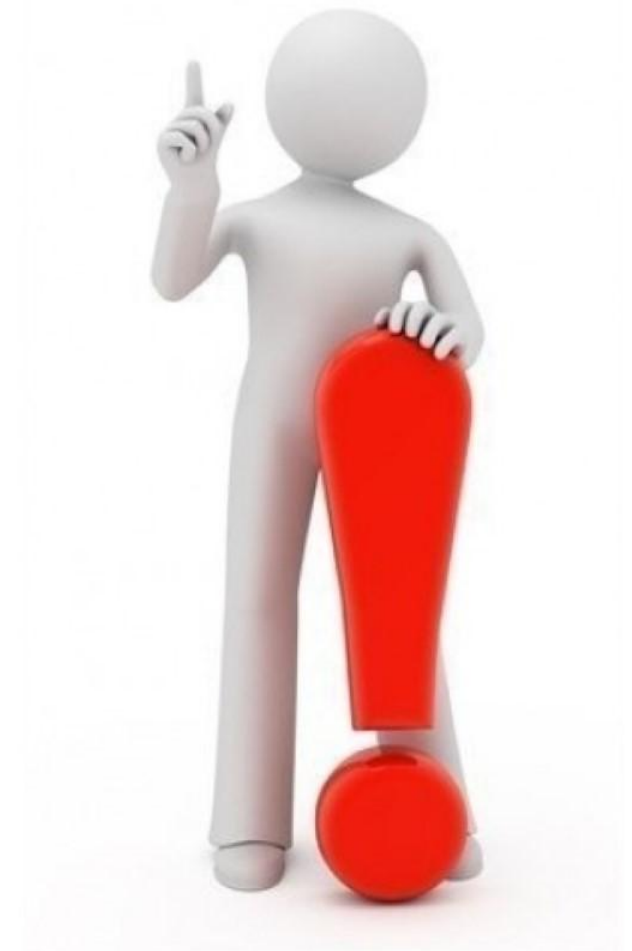
# К естественным причинам повышения СОЭ относятся:

- 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.