

# PARANEOPLASTİK ARTRİTLER

## 25. BÖLÜM

Aslıhan AVANOĞLU GÜLER<sup>1</sup>  
Hakan BABAĞLU<sup>2</sup>

### Giriş

Paraneoplastik sendromlar altta yatan malignite ile ilişkili olan; tümoral dokunun veya metastazının direk etkisine bağlı olmadan gelişen bir grup heterojen hastalık olarak tanımlanmaktadır. Paraneoplastik sendrom gelişiminde tümör hücre aracılığı ile oluşan aktif mediyatörler (hormonlar ve sitokinler) ve tümör hücresine karşı gelişen immün sistem aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır [1]. Paraneoplastik sendromlar çeşitli romatolojik prezantasyonlar ile ortaya çıkabilmektedir. Paraneoplastik romatolojik sendromların nadir rastlanması ve literatürde genellikle vaka veya vaka-serisi şeklinde bildirilerin olması nedeni ile prevalansı tam bilinmemektedir. Sıklıkla hipertrofik osteoartropati, paraneoplastik artritler (karsinomatöz poliartrit), dermatomyozit/polimiyozit ve paraneoplastik vaskülitler şeklinde görülmektedir [2]. Paraneoplastik romatolojik sendromlar ile kanser tanısı arasındaki süre en fazla 2 yıl olarak kabul edilmektedir. Solid tümörlerin neden olduğu paraneoplastik romatolojik sendromların %42,5'ini artritler oluşturmaktadır [3]. Paraneoplastik artritler dışında palmar fasit ve poliartrit, tekrarlayıcı seronegatif pitting ödem eşlik ettiği simetrik sinovit gibi romatolojik sendromlarda da artrit kliniğine rastlanabilmek-

tedir. Paraneoplastik artritler için belirli bir tanı kriteri bulunmaması nedeni ile hastalığın seyri- nin ve klinik özelliklerinin bilinmesi hem malignite tanısının erken konulması hem de tedavi açısından çok önemlidir.

### 1. Paraneoplastik Artritler

Kanser ve artrit genel popülasyonda sık görülen hastalıklar olmaları sebebi ile iki durumun eş zamanlı görülmesi aralarında her zaman nedensel bir ilişki olduğunu göstermemektedir. Artrit gelişimi ile malign sürecin saptanması arasındaki zaman sürecinin yakın olması, tümör tedavisi ile artrit kliniğinin gerilemesi veya artrit tedavisinde standart kullanan romatizmal ilaçlardan fayda görülmemesi durumunda paraneoplastik artritler (PA) akla gelmelidir [4]. Literatürde ilk defa kanser ilişki artrit vaka serisi 1984 yılında Pine ve ark. tarafından gösterilmiştir [5]. Takiben PA ile ilgili çok sayıda vaka ve vaka serileri belirtilmiştir. 26 PA hastasının dahil edildiği bir vaka seri çalışmasında, hastaların %88,5'inde artiküler semptomların tümör tanısından önce başladığı ve %11,5'inde tümör tanısı ile eş zamanlı başladığı gösterilmiştir [6]. 1984 ile 2014 tarihleri arasındaki PA vaka serilerinin değerlendirildiği bir derlemede, artrit başlangıç yaşı ortalamasının

ri olduğunda maligniteden şüphelenilmesi öne-  
risinde bulunmuşlardır. Bu özellikler: 50 yaş altı,  
asimetrik tutulum, ESR 40'ın altı ya da 100 mm/  
sa üstü, düşük doz steroide yanıtızlık ve uzun  
süren semptomların varlığıdır [62, 63]. Yakın za-  
manda yapılan malignite ilişki olan ve olmayan  
PMR hastalarının değerlendirilmesinde, periferik  
eklem şişliği ve periferik artrit anamlı olarak  
paraneoplastik PMR'de daha fazla olduğu göste-  
rilmiştir [61].

## SONUÇ

PA ve diğer artrit ile giden paraneoplastik ro-  
matolojik sendromlar nadir görülmekte birlikte,  
birçok malignitenin bu prezentasyonlara neden  
olduğu unutulmamalıdır. Özellikle yaşlı hastalar-  
da ve atipik prezentasyonlar ile seyreden artrit  
kliniğinde ayırıcı tanıda paraneoplastik romato-  
lojik sendromlar akla gelmelidir. Malignite tanısı  
konulmamış hastaların bir kısmında hastalığın  
paraneoplastik romatolojik sendromlar şeklinde  
klinik bulgu vermesi malignitenin erken tanısında  
önem teşkil etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Paraneoplastik romatolo-  
jik sendromlar, malignite, artrit, sinovit, parane-  
oplastik artritler, RS<sub>3</sub>PE, palmar fasiit ve poliartrit  
sendromu, pankreatik pannikülit ve poliartrit,  
multisentrik retikülohistiyositoz, polimyaljia ro-  
matika benzeri sendrom

## KAYNAKÇA

- Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11):662-670. Doi: 10.1038/nrrheum.2014.138.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):515-533. Doi: 10.1053/berh.2000.0091.
- Rugiene R, Dadoniene J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol.* 2011;30(3):373-380. Doi: 10.1007/s10067-010-1676-z.
- Naschitz JE, Rosner I. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy (excluding hypertrophic osteoarthropathy). *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(1):100-105. Doi: 10.1097/BOR.0b013e-3282f1ecd4.
- Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, et al. Rheumatoid arthritis-like syndrome: a presenting symptom of malignancy. Report of 3 cases and review of the literature. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1984;7(2):51-55.
- Morel J, Deschamps V, Toussirot E, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):244-247. Doi: 10.1136/ard.2007.070086.
- Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):640-645. Doi: 10.1111/1756-185x.12277.
- Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(4):551-572. Doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.008.
- Racanelli V, Prete M, Minoia C, et al. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev.* 2008;7(5):352-358. Doi: 10.1016/j.autrev.2008.02.001.
- Zupancic M, Annamalai A, Brennehan J, et al. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.* 2008;23(12):2136-2139. Doi: 10.1007/s11606-008-0794-7.
- Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, et al. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. Report of two cases and review of the literature. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):40-44. Doi: 10.1080/030097401750065319.
- Manzini CU, Colaci M, Ferri C, et al. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review. *Reumatismo.* 2018;70(4):199-211. Doi: 10.4081/reumatismo.2018.1069.
- Durieux V, Coureau M, Meert AP, et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2017;106:102-109. Doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.015.
- Chaun H, Robinson CE, Sutherland WH, et al. Polyarthritis associated with gastric carcinoma. *Can Med Assoc J.* 1984;131(8):909-911.
- Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum.* 1973;16(3):388-392. Doi: 10.1002/art.1780160315.
- Eggelmeijer F, Macfarlane JD. Polyarthritis as the presenting symptom of the occurrence and recurrence of a laryngeal carcinoma. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(4):556-557. Doi: 10.1136/ard.51.4.556.
- Bennett RM, Ginsberg MH, Thomsen S. Carcinomatous polyarthritis. The presenting symptom of

- an ovarian tumor and association with a platelet activating factor. *Arthritis Rheum.* 1976;19(5):953-958. Doi: 10.1002/art.1780190521.
18. Wiese W, Alansari H, Tranchida P, et al. Paraneoplastic polyarthritis in an ovarian teratoma. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1854-1857.
  19. Lee SJ, Yeo SG, Kim HK, et al. Paraneoplastic arthritis mimicking rheumatoid arthritis in cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(6):728-730.
  20. Hakkou J, Rostom S, Bahiri R, et al. Paraneoplastic rheumatic syndromes: report of eight cases and review of literature. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1485-1489. Doi: 10.1007/s00296-011-2252-9.
  21. Yamashita H, Ueda Y, Ozaki T, et al. Characteristics of 10 patients with paraneoplastic rheumatologic musculoskeletal manifestations. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):492-498. Doi: 10.3109/14397595.2013.843762.
  22. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. RS3PE syndrome: an overview. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(4 Suppl 20):S53-55.
  23. Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and Research Development. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(8):49. Doi: 10.1007/s11926-015-0525-0.
  24. Bucaloiu ID, Olenginski TP, Harrington TM. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome in a rural tertiary care practice: a retrospective analysis. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(12):1510-1515. Doi: 10.1016/s0025-6196(11)61095-1.
  25. Paira S, Graf C, Roverano S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema: a study of 12 cases. *Clin Rheumatol.* 2002;21(2):146-149. Doi: 10.1007/pl00011218.
  26. Russell EB. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: followup for neoplasia. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1760-1761.
  27. Fietta P, Manganello P. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: followup for neoplasia. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2365-2366; author reply 2366.
  28. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol.* 2012;22(4):584-588. Doi: 10.1007/s10165-011-0556-y.
  29. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Annals of the rheumatic diseases.* 2005;64(11):1653-1655. Doi: 10.1136/ard.2004.032995.
  30. Kawashiri SY, Nakano M, Kawakami A, et al. Monitoring of therapeutic efficacy in a patient with RS(3)PE syndrome by serologic variables and radiographic methods. *Rheumatol Int.* 2010;30(12):1677-1680. Doi: 10.1007/s00296-009-1142-x.
  31. Kenzaka T. The Relationship between Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema and Vascular Endothelial Growth Factor and Matrix Metalloproteinase 3. *Internal Medicine.* 2020;advpub. Doi: 10.2169/internalmedicine.4239-19.
  32. Chiappetta N, Gruber B. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with acute myeloid leukemia. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1613-1614.
  33. Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med.* 1982;96(4):424-431. Doi: 10.7326/0003-4819-96-4-424.
  34. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes - A clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol.* 2018;186:67-70. Doi: 10.1016/j.clim.2017.07.021.
  35. Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):105-111. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.005.
  36. Yogarajah M, Soh J, Lord B, et al. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome: a sign of ovarian malignancy. *J R Soc Med.* 2008;101(9):473-475. Doi: 10.1258/jrsm.2008.080060.
  37. Clarke LL, Kennedy CT, Hollingworth P. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome associated with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1159-1163. Doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.680.
  38. Virik K, Lynch KP, Harper P. Gastroesophageal cancer, palmar fasciitis and a matrix metalloproteinase inhibitor. *Intern Med J.* 2002;32(1-2):50-51.
  39. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(5):417-423. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.001.
  40. Naeyaert C, de Clerck F, De Wilde V. Pancreatic panniculitis as a paraneoplastic phenomenon of a pancreatic acinar cell carcinoma. *Acta Clin Belg.* 2016;71(6):448-450. Doi: 10.1080/17843286.2016.1168065.
  41. Tannenbaum H, Anderson LG, Schur PH. Association of polyarthritis, subcutaneous nodules, and pancreatic disease. *J Rheumatol.* 1975;2(1):15-20.
  42. Zundler S, Erber R, Agaimy A, et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver--case report and

- review of literature. *BMC Cancer*. 2016;16:130. Doi: 10.1186/s12885-016-2184-6.
43. Tajirian AL, Malik MK, Robinson-Bostom L, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *Clin Dermatol*. 2006;24(6):486-492. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.010.
  44. Leshner JL, Jr., Allen BS. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(4 Pt 2):713-723. Doi: 10.1016/s0190-9622(84)70228-3.
  45. Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspar N, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(6):524-531. Doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00362.x.
  46. Sanchez-Alvarez C, Sandhu AS, Crowson CS, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: the Mayo Clinic experience (1980-2017). *Rheumatology (Oxford)*. 2019. Doi: 10.1093/rheumatology/kez555.
  47. Islam AD, Naguwa SM, Cheema GS, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare yet challenging disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):281-289. Doi: 10.1007/s12016-013-8362-2.
  48. Toz B, Buyukbabani N, Inanc M. Multicentric reticulohistiocytosis: Rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):250-260. Doi: 10.1016/j.berh.2016.07.002.
  49. Snow JL, Muller SA. Malignancy-associated multicentric reticulohistiocytosis: a clinical, histological and immunophenotypic study. *Br J Dermatol*. 1995;133(1):71-76. Doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02495.x.
  50. Kumar B, Singh N, Rahnama-Moghadam S, et al. Multicentric Reticulohistiocytosis: A Multi-center Case Series and Review of Literature. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(1):45-49. Doi: 10.1097/rhu.0000000000000594.
  51. Tariq S, Hugenberg ST, Hirano-Ali SA, et al. Multicentric reticulohistiocytosis (MRH): case report with review of literature between 1991 and 2014 with in depth analysis of various treatment regimens and outcomes. *Springerplus*. 2016;5:180. Doi: 10.1186/s40064-016-1874-5.
  52. Zhao H, Wu C, Wu M, et al. Tumor necrosis factor antagonists in the treatment of multicentric reticulohistiocytosis: Current clinical evidence. *Mol Med Rep*. 2016;14(1):209-217. Doi: 10.3892/mmr.2016.5253.
  53. Codriansky KA, Runger TM, Bhawan J, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a systemic osteoclastic disease? *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):444-448. Doi: 10.1002/art.23320.
  54. Pacheco-Tena C, Reyes-Cordero G, Ochoa-Albiztegui R, et al. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with tocilizumab. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(5):272-276. DOI: 10.1097/RHU.0b013e-31829cf32b.
  55. Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo*. 2018;70(1):59-66. Doi: 10.4081/reumatismo.2018.1062.
  56. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum*. 1998;41(7):1221-1226. Doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1221::aid-art12>3.0.co;2-w.
  57. Muller S, Hider SL, Belcher J, et al. Is cancer associated with polymyalgia rheumatica? A cohort study in the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1769-1773. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203465.
  58. Ji J, Liu X, Sundquist K, et al. Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a follow-up study in Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1158-1163. DOI: 10.1093/rheumatology/keq040.
  59. Haga HJ, Eide GE, Brun J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1335-1339.
  60. Espinosa G, Font J, Munoz-Rodriguez FJ, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a coincidental coexistence or a causal relationship? *Clin Rheumatol*. 2002;21(4):309-313. DOI: 10.1007/s100670200081.
  61. Michitsuji T, Iwanaga N, Horai Y, et al. Swollen joints and peripheral arthritis are signs of malignancy in polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):1013-1016. DOI: 10.1080/14397595.2018.1538027.
  62. Naschitz JE. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):62-66. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00010.
  63. Naschitz JE, Slobodin G, Yeshurun D, et al. Atypical polymyalgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Arch Intern Med*. 1997;157(20):2381. DOI: 10.1001/archinte.1997.00440410115014.