

BÖLÜM 19

PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

Nurdan ORUÇOĞLU¹

GİRİŞ

Paraneoplastik sendrom olarak romatizmal hastalıklar; malignitenin neden olduğu, tümör kitlesi veya metastazlar ile doğrudan ilişkili olmayan, tümör kaynaklı hormonlar, sitokinler gibi çözümler veya tümör hücrelerine yönelik humoral veya hücrel immün mekanizmaların aracılık ettiği bir grup nadir heterojen hastalıktır (1). Sıklıkla altta yatan maligniteden uzak bölgelerde gelişir. Kas-iskelet semptomları eklemler, fasyalar, kaslar, damarlar ve kemiklerden kaynaklanır (2). Primer malignite tanısı ile eş zamanlı olabilir veya tanıyı takip edebilir ancak malignitenin başlangıcından 2 yıl kadar önce de görülebilir. Hipertrofik osteoartropati, karsinomatöz poliartrit, miyozit ve vaskülitler en sık görülen paraneoplastik romatolojik sendromlar arasında yer alır. Klinik seyir genellikle primer tümöre paraleldir ve altta yatan malignitenin tedavisi sıklıkla romatizmal semptomların gerilemesine neden olur (3). Paraneoplastik romatizmal sendromların ve semptomların bilinmesi, gizli neoplazmın erken teşhis ve tedavisi için önemlidir.

TEKRARLAYICI SERONEGATİF PİTTİNG ÖDEMLİ SİMETRİK SİNOVİT (RS3PE) SENDROMU

RS3PE'nin romatoid artrit bir varyantı mı yoksa ayrı bir klinik antite mi olduğu halen tartışmalıdır. Geç başlangıçlı romatoid artrit olarak da sınıflandırılabilir (4,5).

Klinik prezentasyon 50 yaşın üzerindeki hastalarda, genellikle ellerde ani başlangıçlı, gode bırakan ödemle beraber olan poliartrit şeklindedir. Ödem özellikle her iki üst ekstremitelerde sık olmakla beraber tek taraflı tutulum veya alt ekstremitede tutulumu da bildirilmiştir (6). Daha sık olarak erkeklerde görülür. Romatoid faktör (RF) tipik olarak negatiftir ve erozyon görülmez.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, nurdanorucoglu@yahoo.com

RS3PE ile ilişkili maligniteler solid tümörleri (en sık prostat kanseri, meme, gastrointestinal, akciğer, over, mesane ve endometrium) ve hematolojik maligniteleri (lösemi, miyelodisplastik sendrom, lenfoma) içerir ve %54 kadar yüksek bir oranda görülebilir (7,8). Bu nedenle henüz bilinen bir malignite tanısı olmayan hastalar hematolojik veya solid organ maligniteleri açısından da takip edilmelidir. Özellikle genç yaşta ortaya çıkması veya unilateral tutulum gibi atipik vakalar dikkatle taranmalıdır (9). Malignite ile beraber olmayan RS-3PE sendromunun aksine, paraneoplastik RS3PE daha belirgin konstitüsyonel semptomlarla prezente olur ve glukokortikoidlere daha az yanıt verme eğilimindedir (2).

RS3PE tanısı için patognomonik laboratuvar test yoktur. RF, Anti-nükleer antikor (ANA) ve Anti-siklik sitriline peptit (Anti-CCP) genellikle negatiftir. Sedimantasyon, C-Reaktif protein ve fibrinojende artış ve hafif/orta düzeyde anemi görülebilir (9). Bir çalışmada yüksek serum matriks metalloproteinaz 3 düzeylerinin paraneoplastik RS3PE'de karakteristik olduğu ve erken teşhise yardımcı olabileceği bildirilmiştir (10).

Malignite ile ilişkili vakalar glukokortikoidlere zayıf yanıt verir, altta yatan malignitenin tedavisi ilk basamak olmalıdır. Hastalık bulguları tümörün cerrahi rezeksiyonu veya kemoterapi sonrası iyileşebilir (11).

PARANEOPLASTİK POLİARTRİT

Birçok tümör tipleri ile paraneoplastik inflamatuvar artrit tanımlanmıştır. Hastaların üçte birinde hematolojik malignensiler mevcuttur. En sık hematolojik malignite myelodisplastik sendromdur ve seronegatif romatoid artrit gibi tipik poliartrit paterni ile seyreder. Akciğer adenokarsinomu ve meme kanseri gibi solid tümörlerle de beraber görülebilir. Pankreas karsinomu, alt ekstremitte büyük eklem artrit ve eşlik eden eritema nodozum benzeri lezyonlar ile prezente olabilir (12).

Artrit genellikle malignite tanısından ortalama 10 ay önce ortaya çıkar, ancak eş zamanlı da görülebilir (13). Monoartrit paraneoplastik poliartritin nadir bir prezentasyonudur ancak ilk belirtisi de olabilir, özellikle diz, omuz ve dirsek gibi büyük eklemlerde görülebilir (14). Genellikle fizik muayene bulguları ile orantısız şekilde şiddetli ağrı ile seyreder. Paraneoplastik artritlerin çoğu seronegatif olsa da bazı hastalarda RF, Anti-CCP ve ANA pozitifliği de bildirilmiştir (15).

Paraneoplastik artrit patogenezi net olarak bilinmemekle beraber immünojenetik mekanizmalar ve çapraz reaksiyon anahtar rolü oynar (16). Paraneoplastik artrit ile romatoid artrit ayıran özellikler arasında; erkek predomansı, asimetrik başlangıç ve yüksek inflamatuvar belirteç düzeyleri sayılabilir (Tablo-1) (14). Kortikosteroidler ve hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara yanıt zayıftır.

Tablo 1. Paraneoplastik Artrit ve Romatoid Artrit ayırımında karakteristik özellikler (14)

Klinik Özellikler	Paraneoplastik artrit	Romatoid artrit
Başlangıç yaşı	İleri yaş	20-50
Başlama hızı	Akut: günler	Değişken: hafta-ay
Eklemler tutulum paterni	Asimetrik artrit	Simetrik
Eklemler dağılımı	Ağırlıklı alt ekstremiteler tutulumu	Üst ve alt ekstremiteler
Romatoid nodüller	Yok	Kronik kontrolsüz hastalıkta
Laboratuvar bulguları	RF veya Anti-CCP negatif	Pozitif RF veya Anti-CCP
Radyografik bulgular	Erozyon veya eklem aralığında daralma yok	Erozyon veya eklem aralığında daralma
Steroidlere yanıt	Yok veya minimal yanıt	Çoğu hastada iyi yanıt

RF: Romatoid Faktör; Anti-CCP: Anti- siklik sitriline peptit

PALMAR FASİİT VE POLİARTRİT SENDROMU

Palmar fibromatosis olarak da adlandırılan palmar fasiit çeşitli malignitelerle ilişkili olan nadir bir bozukluktur. Poliartrit fibrosizle eşlik edebilir. En sık over kanseri ile birlikte görülür, mide, pankreas, akciğer, kolon, prostat kanserlerine de eşlik edebilir. Palmar fibrozis, parmakların progresif deformitelerine neden olur, genellikle her iki elin tüm parmaklarını etkiler. Palmar cilt ve fasiyadaki değişiklikler Dupuytren kontraktürüne benzemekle beraber daha yaygındır ve odunsu eller (woody hands) görünümü ve yapısındadır (17).

Altta yatan malignitenin tedavisi bazı vakalarda iyileşmeyi veya ilerlemenin durmasını sağlayabilir. Glukokortikoid ve hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların etkisi minimaldir. Bu hastalarda yaşa uygun kanser taraması yapılmalıdır (18).

PANKREATİK POLİARTRİT VE PANNİKÜLİT

Eritema nodozum benzeri pannikülit ile ilişkili poliartrit, pankreatiti olan hastalarda görülür. Pankreas kanserinin bir tipi olan asiner hücreli karsinomda da benzer prezentasyon görülebilir. Bu hastalarda aşırı yüksek lipaz düzeyleri saptanır. Bu da subkutan yağ dokusunun yaygın nekrozuna ve çevre dokunun inflamasyonuna neden olur. Poliartrit en sık ayak bileklerini, dizleri, el bileklerini ve metakarpofalangeal eklemleri etkiler (19).

AMİLOİD ARTROPATİ

Amiloid Artropati multiple myelomlu hastaların %0.1-6'sında, tanı ile eş zamanlı veya sonrasında ortaya çıkar. Sıklıkla omuz, diz, el bileği, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemleri etkiler. Romatoid nodüle benzer subkutan nodüller görülebilir. Submandibular bez tutulumu, makroglossi, karpal tünel sendromu sıklıkla eşlik eden diğer bulgulardır. Sinoviyal fragman sedimentinin Kongo kırmızısı ile boyanması amiloid depozitlerini gösterebilir (2).

MULTİSENTRİK RETİKÜLOHİSTİYOSİTOZ

Multisentrik Retikülohistiyositoz (MRH), nadir görülen ve nedeni bilinmeyen non-Langerhans hücreli proliferatif histiyositozudur. Klinik olarak papüller, nodüller ve hızlı destrükte eden poliartrit ile karakterizedir. Poliartrit, artrit mutilansa ilerleyebilir. MRH, vakaların %25'inde altta yatan bir malignite ile ilişkilidir ve rölatif olarak glukokortikoidler ve hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlara dirençlidir (2).

ERİTROMELALJİ

Ekstremitelerin ısı artışı, ağrı, yanma ve kızarıklık atakları ile karakterize nadir bir sendromudur. Miyeloproliferatif bozukluklar, özellikle polistemia vera ve esansiyel trombositoz ile ilişkilidir ve eritromelalji vakalarının %40'ı çoğunlukla malignitelerle ilişkilidir (20). Bu hastalarda platelet yıkım ürünleri ve platelet mikrotrombüs formasyonu inflamasyonu tetikleyebilir (21). Günlük aspirin kullanımının semptomları azalttığı ve en etkin tedavi olduğu düşünülmektedir (22).

HİPERTROFİK OSTEOARTROPATİ

Ekstremitelerin distal kısmındaki cildin ve osseöz dokunun anormal proliferasyonu ile karakterize olup akciğer kanseri (en sık adenokarsinom) veya diğer pulmoner bozukluklar ile ilişkili olabilir. Patogenezi net olmamakla beraber kabul edilen mekanizma aşırı prostoglandin E2 üretimi ile ilişkilidir.

Klinik özellikler; çomak parmak, tubuler kemiklerin periostiti ve genellikle büyük eklemlerde sinovit şeklinde ortaya çıkar. Periostite bağlı olarak palpe edilen bölgede genellikle ağrı mevcuttur. Tibial ve femoral kemik ağrısı tipik semptomdur ve komşu eklem artraljisi ve sinoviti sık görülür. Çomak parmak bir diğer karakteristik bulgudur. Periungual eritem ve distal interfalangeal eklemlerin aşırı esneyebilirliği eşlik eder.

Hipertrofik osteoartropati özellikle akciğer malignitelerinde görüldüğünden akciğer dikkatle taranmalıdır. X-ray'de periostun tipik elevasyonu (kalınlaşma ve ayrılma) görülebilir. Kemik sintigrafisi ve Pozitron emisyon tomografide yeni kemik dokudaki artmış tutulum, iskelet tutulumunu saptamada sensitif bir yöntemdir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) veya diğer analjezikler belirgin semptomatik rahatlama sağlayabilir. Akciğerdeki tümörün çıkarılması veya diğer pulmoner nedenlerin tedavisi semptom ve bulgularda çoğu hastada gerileme sağlar ancak her zaman efektif değildir. Refrakter hastalıkta pamidronat ve zoledronik asit gibi bisfosfonatların oldukça etkili olduğunu gösteren vaka raporları yayınlanmıştır (2, 23).

TÜMÖR KAYNAKLI OSTEOMALAZİ

Tümör kaynaklı osteomalazi, diğer adı ile onkojenik hipofosfatemik osteomalazi, vitamin D metabolizmasında defekte bağlı olarak uygunsuz düşük plazma kalsitriol konsantrasyonları ve osteomalazi ile seyreden, şiddetli hipofosfatemiye neden olan renal fosfat kaybının paraneoplastik nadir bir formudur. Klasik olarak benign mezenkimal tümörlerle ilişkili edinilmiş bir hastalık olarak ortaya çıkabildiği gibi diğer tümörlerle de ilişkisi tanımlanmıştır (2, 24). Progresif kemik ağrısı, spontan kırıklar, kas güçsüzlüğü ve yorgunluk sıktır ve diğer osteomalazi nedenleri ile klinik olarak ayırım yapılamaz (19).

POLİMYALJİA ROMATİKA

Polimyaljia romatika (PMR) rölatif olarak yaşlılarda sık görülen, omuz, kalça kuşağı ve boyunda ağrı ve tutukluk ile karakterize bir hastalıktır. İnflamasyon belirteçleri tipik olarak oldukça yüksektir. Hastaların yarısında periferel sinovit gelişir. En sık miyelodisplastik sendromlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Atipik PMR metastatik kanserli hastalarda bildirilmiştir: erken başlangıç yaşı (<50 yaş), asimetrik prezentasyon veya sınırlı tutulum, sedimantasyonun 40 mm/s altında veya 100 mm/s üzerinde olması, glukokortikoidlere zayıf veya gecikmiş yanıt, uzun süreli semptomlar şüphe uyandırmalıdır (2, 25).

KANSER İLİŞKİLİ MİYOZİT

Dermatomiyozitli (DM) hastaların yaklaşık %13-42'si ve polimiyozitli hastaların %3-18'i malignite ile ilişkilidir. DM'de en sık görülen maligniteler kadınlarda over ve meme kanseri iken erkeklerde akciğer kanseridir. Malignite miyozit tanısından önce, eş zamanlı veya daha sonra ortaya çıkabilir. Kanser ilişkili miyozitte sıklıkla şiddetli cilt ve kas tutulumu vardır. İnterstisyel akciğer hastalığı ise daha azdır. Anti-NXP-2 ve anti-155/140 antikolar DM hastalarının %55'inde görülür ve bu antikolar çoğunlukla kanser ilişkili DM hastalarında saptanır. Miyozit-spesifik antikolar (anti-sentetaz, anti-Mi2, anti-SRP) ve miyozit-iliskili antikoların (anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-Ku) varlığı altta yatan malignite olasılığını azaltır (19).

PARANEOPLASTİK VASKÜLİT

Vaskülitli hastalarda malignite insidansı yaklaşık %8'dir. Kutanöz paraneoplastik vaskülit en sık görülen paraneoplastik vaskülitir. Lenfoproliferatif bozukluklar ve miyelodisplastik sendromlar ile yüksek derecede ilişkili iken solid tümörlerde daha az görülür. Relapsing polikondrit miyelodisplastik sendrom ile ilişkili olabilir. Erişkin hastalarda histoloji ile kanıtlanmış Henoch-Schönlein purpurası da malignite ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir (19).

SONUÇ

Malignitelerde çok çeşitli otoimmün fenomenler ortaya çıkabilir ancak çoğunda patogenezi net olarak ortaya konulamamıştır. Klinisyenler paraneoplastik romatolojik sendromların gizli bir malignitenin veya mevcut malignite nüksünün ilk belirtisi olabileceğini akılda tutmalıdır. Semptomların hızlı teşhisi,

kanserin erken tanı ve tedavisi için kritik öneme sahiptir. Romatizmal hastalığın tedavisine beklendiği gibi yanıt vermeyen kişilerde altta yatan bir maligniteden şüphelenilmelidir. Etkili kanser tedavisinin paraneoplastik hastalıkta iyileşme sağlaması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

1. de Figueiredo IR, Alves RV, Sara SG, et al. Rheumatologic Diseases as Paraneoplastic Syndromes-A Paradigmatic Case. *Journal of Rheumatic Diseases and Treatment* 2018;4:067. doi: 10.23937/2469-5726/1510067
2. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Current Opinion in Rheumatology* 2013;25(1):44-49. doi:10.1097/BOR.0b013e328359e780
3. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Bailliere's best practice & research. Clinical rheumatology* 2000;14(3):515-533. doi:10.1053/berh.2000.0091
4. Bhakta BB, Pease CT. Late-onset rheumatoid arthritis: is pitting oedema of the hands at onset a good prognostic indicator? *British journal of rheumatology* 1997;36:214-9. doi: 10.1093/rheumatology/36.2.214
5. Schaeffer T, Fatout E, Marce S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema: diseases or syndrome? *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 681-684
6. Finnell JA, Cuesta IA. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome: a review of the literature and a report of three cases. *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons* 2000;39:189-93. doi: 10.1016/s1067-2516(00)80021-6
7. Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2010; 40:89-94. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.11.006
8. Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: Clinical and research development. *Current rheumatology reports* 2015;17:49. doi: 10.1007/s11926-015-0525-0.
9. Gokcen N, kozanoglu E. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) syndrome. *Cukurova Medical Journal* 2017;42(1):147-154. doi:10.17826/cutf.280187
10. 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. *Modern Rheumatology* 2012; 22:584-588. doi:10.1007/s10165-011-0556-y
11. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clinical and experimental rheumatology* 1999;17:741-4.
12. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nature reviews. Rheumatology* 2014;10(11):662-670. doi:10.1038/nrrheum.2014.138
13. Sheon RP, Kirsner AB, Tangsintanapas P, et al. Malignancy in rheumatic disease: interrelationships. *Journal of the American Geriatrics Society* 1977;25(1):20-27. doi:10.1111/j.1532-5415.1977.tb00918.x
14. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *International journal of rheumatic diseases* 2014;17:640. doi:10.1111/1756-185X.12277
15. Parperis K, Constantinidou A, Panos G. Paraneoplastic Arthritides: Insights to Pathogenesis, Diagnostic Approach, and Treatment. *Journal of Clinical Rheumatology* 2021;27(8):e505-e509. doi:10.1097/RHU.0000000000001202

16. Schultz H, Krenn V, Tony HP. Oligoarthritis mediated by tumor-specific T lymphocytes in renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine* 1999;341(4): 290-1. doi:10.1056/NEJM199907223410415
17. Alexandroff AB, Hazleman BL, Matthewson M, et al. Woody hands. *Lancet* 2003;361(9366):1344. doi:10.1016/s0140-6736(03)13082-6
18. Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome-systematic literature review of 100 cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014;44:105. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.03.005
19. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes-Links between malignancy and autoimmunity. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al. (Eds.), *Kelley and Freinstein's Textbook of Rheumatology*. (11th ed., pp 2161-66). Philadelphia: Elsevier.
20. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Archives of internal medicine* 1989;149(1):105-109
21. Mork C, Asker CL, Salerud EG, et al. Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *The Journal of investigative dermatology* 2000;114(4):643-646. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00944.x
22. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;43(5 Pt 1):841-847. doi:10.1067/mjd.2000.109301
23. Malignancy and rheumatic disorders. (04/09/2022 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/malignancy-and-rheumatic-disorders?search=paraneoplastik%20sendromlar&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9 adresinden ulaşılmıştır)
24. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocrine-related cancer* 2011; 18:R53-R77. doi:10.1530/ERC-11-0006
25. Naschitz JE, Slobodin G, Yeshurun D, et al. Atypical polymyalgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Archives of internal medicine* 1997;157(20):2381.