

Erika Matos¹

Paraneoplastični sindromi

Paraneoplastic Syndromes

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevrološki paraneoplastični sindromi, endokrinološki paraneoplastični sindromi, paraneoplastična vročina, paraneoplastična kaheksija, hiperkalcemija

Paraneoplastični sindromi so redki klinični sindromi, ki nastanejo kot posledica sistemskih učinkov tumorjev. Nastanejo po dveh glavnih mehanizmih: neimunološki in imunološki mehanizmi. Neimunološki mehanizmi so povezani s tumorskim izločanjem hormonov, funkcionalno aktivnih peptidov ali citokinov, imunološki mehanizmi pa so posledica navzkrižnih reakcij protiteles med tumorskimi in normalnimi tkivi. Prizadeti so lahko različni organi in organski sistemi. Skladno s tem je različna klinična slika. Najpogostejši paraneoplastični sindromi so: nevrološki, endokrinološki, dermatološki in revmatološki. Drobnocelični pljučni rak je najpogosteje pridružena maligna bolezen, sledijo limfoproliferativne bolezni, ginekološki raki in rak dojke. Paraneoplastični sindromi so lahko prva manifestacija maligne bolezni in zato pogosto predstavljajo diagnostični in terapevtski izziv. Izid zdravljenja bolnikov s paraneoplastičnimi sindromi je odvisen predvsem od učinkovitosti zdravljenja osnovne maligne bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: neurological paraneoplastic syndromes, endocrine paraneoplastic syndromes, cancer cachexia, neoplastic fever

Paraneoplastic syndromes are rare clinical syndromes due to the systemic effects of tumors. The two main underlying mechanisms are non-immunological and immunological. Non-immunological mechanisms are related to the tumor secretion of hormones, functionally active peptides or cytokines, and immunological mechanisms are the result of cross-reacting antibodies between tumor and normal tissues. Different organs and systems can be affected with diverse clinical presentation. The most commonly involved systems are the neurologic, endocrine, dermatologic and rheumatologic. Small-cell lung cancer is the most commonly associated malignancy, followed by lymphoproliferative disorders, gynaecologic and breast cancer. Paraneoplastic syndromes could be the first manifestation of malignant disease. They often present a diagnostic and therapeutic challenge. The outcome of patients with paraneoplastic syndromes mainly depends on the efficacy of underlying malignant disease treatment.

¹ Doc. dr. Erika Matos, dr. med., Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana; Katedra za onkologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; ematos@onko-i.si

KAJ SO PARANEOPLASTIČNI SINDROMI?

Definicija

Paraneoplastični sindromi (PNS) so skupina nepravilnosti, ki se lahko pojavijo pri bolnikih z različnimi, običajno malignimi neoplazmami, in niso neposredno povezane z lego in rastjo primarnega tumorja ali zasevkov in tudi niso povezane z zdravljenjem. So posledica izločanja hormonov ali funkcionalnih peptidov (encimi, rastni dejavniki, citokini) iz tumorskih celic ali posledica navzkrižne imunske reakcije med tumorskim in gostiteljskim, to je bolnikovim tkivom (1).

Pojavnost

Natančna pojavnost in razširjenost PNS nista znani. Ocenjujejo, da ima 10–20% bolnikov z maligno boleznijo tudi PNS. PNS so pri teh bolnikih drugi najpogostejši neposredni vzrok smrti, takoj za maligno boleznijo. Pojavijo se lahko pri katerem koli malignomu, najpogostejši so pri drobno-celičnem pljučnem raku, sledijo drugi, predvsem adenokarcinomi (adenokarcinom jajčnika, požiralnika, ledvic), med limfoproliferativnimi boleznimi je na prvem mestu Hodgkinova bolezen. Prizadenejo lahko bolnika katere koli starosti, prav tako ni razlike med spoloma. Pojav PNS je lahko povezan tudi z nekaterimi manj agresivnimi neoplazmami, najpogosteje s timomom (2).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi številnih PNS so še vedno slabo poznani. Večino PNS razložita dva mehanizma: imunološki, ki je verjetno pogostejši, in neimunološki (2, 3). Tumorske celice so imunogene in povzročijo aktivacijo tako celičnega kot humoralnega imunskega odziva. Ob oblikovanju protitumorskega odziva celice gostiteljevega pridobljenega imunskega sistema začnejo proizvajati protitelesa, ki niso usmerjena proti tumorju, pač pa proti zdravim tkivom gostitelja. Zaradi podobnosti

določenih tumorskih antigenov z antigeni, ki se izražajo na zdravih tkivih gostitelja, preko imunopatogenetskih mehanizmov pride do avtoimunskih pojavov (2, 4).

Nosilci neimunološkega mehanizma so hormoni ali njim podobne snovi, funkcionalne beljakovine ali citokini, ki jih lahko izdelujejo nekatere tumorske celice. Ti lahko povzročajo elektrolitske in/ali presnovne nepravilnosti, npr. hiponatremijo zaradi prekomernega izločanja antidiuretičnega hormona (ADH) ali hiperkalcemijo zaradi prekomernega izločanja paratiroidnemu hormonu podobnega peptida (angl. *parathyroid hormone-related protein*, PTHrP). Zlasti tumorske celice nekaterih limfoproliferativnih bolezni pogosto izločajo patološke imunoglobuline, katerih tarča so različni deli živčnega sistema. Posledica so različne nevrološke manifestacije. Nekateri PNS lahko resno ogrozijo bolnikovo življenje, so nujna stanja in zahtevajo prednostno ukrepanje. Prepoznava je nujna, saj lahko potencialno reverzibilno stanje, če ostane prezrto ali prepozno prepoznano, vodi v nepopravljive poškodbe ali celo smrt (2, 4).

Klinična slika

Vpliv izločenih hormonov ali funkcionalnih peptidov se kaže na različnih organskih sistemih, zato so tudi manifestacije PNS zelo raznolike. PNS se lahko izrazijo kadar koli. Pomembno je dejstvo, da se lahko izrazijo že pred znano diagnozo maligne bolezni in so lahko povod za načrtovanje diagnostike, ki privede do odkritja klinično prikritega tumorja. Lahko pa se izrazijo tudi kasneje, v času že znane diagnoze. Prav tako pojav PNS lahko nakazuje ponovitev, relaps maligne bolezni, ki je bila v remisiji. V večini primerov se PNS pojavijo v poznejših fazah, ko je maligna bolezen že razširjena, in so pogosto, vendar ne nujno, povezani s slabo prognozo (1, 2, 5).

Pogostejše paraneoplastične manifestacije so: nevrološke, revmatološke, endo-

krinopatije, prizadetost hematopoetskega sistema in kože. Najpogostejša pa je večorganska prizadetost, ki se kaže kot splošna utrujenost, pomanjkanje apetita, hujšanje, kaheksija in povišana telesna temperatura brez dokazane okužbe.

Diagnostika

Diagnostični postopki pri sumu na PNS so usmerjeni v iskanje prikrite maligne bolezni, kadar ta še ni znana, ali na ugotavljanje njene ponovitve. Vključujejo osnovne laboratorijske in slikovne preiskave in glede na najdbe ter klinično sliko usmerjene, dodatne preiskave, kot npr. elektroforeza seruma, likvorja, določanje nekaterih specifičnih avtoprotiteles v serumu, likvorju, kot so anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, protitelesa proti amfifizinu itd. (1, 3).

Prognosa

Prognosa PNS je raznolika. Ker so PNS običajno povezani z napredovalim stadijem maligne bolezni, je prognoza bolnikov s PNS pogosto slaba. V največji meri je odvisna od razpoložljivosti učinkovitega zdravljenja maligne bolezni in zmogljivosti bolnika za takšno zdravljenje. Večina bolnikov s PNS umre zaradi napredovanja osnovne, maligne bolezni ali zapletov njenega zdravljenja. Ocenjujejo, da približno ena četrtnina bolnikov umre zaradi nepopravljivih okvar na enem ali več organskih sistemih, ki so posredno povezane s PNS, največkrat zaradi večorganske odpovedi (1, 2, 4, 5).

ZDRAVLJENJE

Ključno zdravljenje je učinkovito zdravljenje osnovne, maligne bolezni. Vse druge oblike zdravljenja so simptomatske, kar pomeni, da PNS ne zdravijo, ampak lahko le ublažijo njihove simptome in zmanjšajo ali preprečijo nastanek nepopravljivih okvar. Sem sodi imunosupresivno zdravljenje in plazmafereza. Med imunosupresivnimi zdravili so prva izbira kortikoste-

roidi, redkeje imunoglobulini (poliklonalni imunoglobulini G, v literaturi se omenja tudi rituksimab) in ciklosporin (2–5). V nadaljevanju bodo predstavljene pogostejše oblike PNS. Podrobneje bosta predstavljena primera neimunološko in imunološko posredovanega PNS.

Paraneoplastični endokrini sindromi

Številni endokrini PNS so povezani z ektopičnim izločanjem različnih hormonov ali hormonom podobnih funkcionalnih peptidov iz tumorskih celic (tabela 1). Najpogostejši so: ektopično izločanje PTH-rP, adrenokortikotropnega hormona (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), ADH in vitaminu D podobnega steroida (6).

Paraneoplastična hiperkalcemija

Hiperkalcemija je najpogostejša elektrolitska motnja pri bolnikih z malignimi boleznimi (tabela 2). Povezana je lahko s kostnim zasevki ali pa gre za paraneoplastično (humoralno) hiperkalcemijo, ki je lahko posledica ektopičnega izločanja PTH-rP, 1,25-dihidroksiholekalciferola (1,25-OHD; vitamin D) ali druge aktivne substance, ki se vpleta v presnovo kosti oz. homeostazo kalcija. PTH-rP po strukturi in delovanju posnema paratiroidni hormon (PTH). Spodbuja resorbpcijo kosti in ledvično izgubo fosfata. To vodi v hiperkalcemijo in hipofosfatemijo, vrednosti intaktnega PTH (iPTH) je ob tem normalna ali znižana. Ta patofiziološki mehanizem hiperkalcemije je najpogostejši pri bolnikih s pljučnim rakom in tudi nekaterimi drugimi, predvsem solidnimi raki, kot je rak glave in vratu, ledvice, dojk. Pri nekaterih limfoproliferativnih malignih boleznih je vzrok za hiperkalcemijo ektopično izločanje 1,25-OHD, kar vodi v prekomerno absorpcijo kalcija iz prebavil ter preko povratne zanke supresijo izločanja PTH. Nivo fosfata v krvi pri teh bolnikih je lahko normalen ali povišan. V laboratorijskih izvidih izstopa visoka

vrednost serumskega kalcija in ob tem zmanjšana kalciurija. Klinična slika bolnika je zelo odvisna od hitrosti nastanka hiperkalcemije in višine kalcija v serumu. Bolniki tožijo o slabosti, suhih ustih, žeji, poliuriji, zaprtju, splošni oslabelosti. Če ti simptomi niso prepoznani, sledi dehidracija, ledvična okvara, nevrološki simptomi, kot

je hipertenzija, mišični krči, psihična spremenjenost, hipertenzija, življenjsko nevarne aritmije. V diferencialni diagnozi je treba pomisliti na primarni hiperparatiroidizem. Nivo iPTH je pri paraneoplastični hiperkalcemiji nizek. Zdravljenje je simptomatsko in specifično. Potrebna je izdatna hidracija bolnika z infuzijami fizio-

Tabela 1. Najpogostejši endokrinološki paraneoplastični sindromi. SIADH – sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (angl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release*), SCLC – drobnocelični pljučni rak (angl. *small-cell lung cancer*), iPTH – intaktni paratiroidni hormon, GIT – gastrointestinalni tumorji, ACTH – adrenokortikotropni hormon (angl. *adrenocorticotropic hormone*).

Sindrom	Klinična slika	Laboratorijski izvidi	Pridruženi malignomi	Zdravljenje
SIADH	slabost, izguba apetita, glavobol, prebavne motnje, mišični krči, letargija, motnje zavesti, depresija dihanja, koma	hiponatremija, hipoosmolaren serum, hiperosmolaren urin, visok natrij v urinu	SCLC, rak sečnega mehurja, rak prostate, raki glave in vratu, GIT, rak dojke, limfom	omejitev vnosa tekočine, dosoljevanje hrane, demeklocilin, hipertonična raztopina NaCl (3%) 1–2 ml/kg/h
Hiperkalcemija	slabost, žeja, poliurija, mišična šibkost, krči, zaprtje, hipertenzija, motnje zavesti, aritmije	hiperkalcemija iPTH normalna ali nizka vrednost PTHrP povišan	rak dojke, multipli mielom, rak ledvice, glave in vratu, ploščatocelični karcinomi (predvsem pljučni)	infuzija fiziološke raztopine, furosemid, bisfosfonati, kalcitonin, hemodializa
Cushingov sindrom	centripetalna razporeditev maščobe, pridobivanje telesne teže, periferne otekline, mišična šibkost	hipokalemija, hiperglikemija, povišan ACTH (ni supresije po deksametazonu), metabolna alkalozna	SCLC, karcinoid pljuča, timom, medularni karcinom ščitnice, GIT, karcinom trebušne slinavke, glave in vratu	ketokonazol, oktreotid, aminoglutetimid, mitotan, metirapon, adrenalektomija
Hipoglikemija	tremor, nemir, lakota, potenje, krči, motnje zavesti	hipoglikemija in nizek inzulin (pri »non-islet cell« tumorjih; hipoglikemija in visok inzulin (pri insulinomu)	mezoteliom, GIT, sarkomi, pljučni rak, GIT, inzulinom	glukoza, deksametazon, prednizon, glukagon, oktreotid

*Ključno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

Tabela 2. Mehanizmi nastanka hiperkalcemije. PTHrP – paratiroidnemu hormonu podoben hormon (angl. *parathyroid hormone-related protein*), PTH – paratiroidni hormon, 1,25-OHD – 1,25-dihidroksihoalekalciferol/vitamin D.

Oblika hiperkalcemije	Pojavnost (%)	Zasevki v kosteh	Povzročitelj
humoralna	80	redko/majhno breme	PTHrP
osteolitčno/osteoplastna	20	obsežna prizadetost	zasevki
ektopično izločanje 1,25-OHD; vitamin D	< 1	različno	1,25-OHD (vitamin D)
ektopično izločanje PTH	< 1	različno	PTH

loške raztopine in stimulacija kalciurije. Ključno simptomatsko zdravilo so bisfosfonati. Zdravljenje s kalcitoninom ima manjši pomen. Vrednost serumskega kalcija po uporabi kalcitonina običajno hitro pade, vendar je učinek le kratkotrajen. Zato se uporablja redko. V redkih primerih je potrebna tudi dializa. V zdravljenju paraneoplastične hiperkalcemije imajo mesto tudi kortikosteroidi, ki so pogosto del specifičnega zdravljenja, zlasti pri limfoproliferativnih boleznih. Za doseg trajnejše normokalcemije je ključno učinkovito zdravljenje osnovne maligne bolezni (1, 5, 6). Med pogostejšimi endokrinimi paraneoplastičnimi sindromi sta sindrom neustreznega izločanja ADH in Cushingov sindrom, kot posledica ektopičnega izločanja ACTH (1, 5, 6).

Paraneoplastični nevrološki sindromi

Nevrološki PNS so redki. Natančna pojavnost ni poznana, ocenjujejo, da je 1–5%, vendar je verjetno podcenjena, saj so zaradi redkosti in kompleksnosti številni PNS neprepoznani (8). Prizadet je lahko kateri koli del živčnega sistema: osrednje živčevje, živčno-mišični stik, periferno živčevje ali več nivojev sočasno. Skladno s tem je klinična slika odvisna od nivoja, na katerem je patološko dogajanje. Diagnostika nevroloških PNS je zahtevna, saj so prvi simptomi in znaki lahko prisotni že pred znano diagnozo maligne bolezni. Najpogostejše maligne bolezni, pri katerih se pojavljajo nevrološki PNS, so: pljučni rak, predvsem drobnocelični rak (do 5% bolnikov), limfoproliferativne maligne bolezni (do 10% bolnikov), rak dojke, jajčnikov, germinalni tumorji in timom. Patogeneza je verjetno raznolika in pogosto ni pojasnjena. Za nekatere je poznan imunsko posredovan mehanizem, to je navzkrižna reakcija med antigeni tumorskih celic in njim podobnimi antigeni živčnega sistema (onkonevralni antigeni), ki jo izzovejo t. i. onkone-

vralna protitelesa. Prisotnost nekaterih protiteles je povezana z različnimi nevrološkimi sindromi. Prav tako je pri nekem nevrološkem sindromu lahko prisotnih več različnih protiteles. Zelo pomembna je zgodnja prepoznavna, saj onkonevralna protitelesa lahko povzročijo trajno poškodbo živčnega sistema, ki vodi v trajno zmanjšano kakovost življenja bolnika. Diagnostični postopki so pogosto zahtevni in vključujejo klinični pregled, slikovne (MR, FDG-PET/CT), serološke, elektrofiziološke preiskave (elektroencefalografija, elektromiografija (EMG)), analizo likvorja in drugo. Pomembna preiskava je določanje onkonevralnih protiteles v likvorju in serumu. Slabost te diagnostične metode je nizka občutljivost in specifičnost. Do 30% bolnikov nima zaznavnih protiteles v serumu ali likvorju, zaznamo pa jih tudi pri posameznikih brez znakov in simptomov in brez znane maligne bolezni. Primeri onkonevralnih protiteles, ki so pogosto povezani z maligno boleznijo: anti-CV2 (angl. *crossveinless-2*), anti-ANNA-1/Hu (angl. *type 1 antineuronal nuclear antibody*), anti-Ma2, anti-PCA-1/Yo (ATP-aza PCA-1), anti-AGNA/SOX1 (angl. *SRY-Box Transcription Factor 1*) (7, 9–11).

Primer PNS na živčno-mišičnem stiku je Lambert-Eatonov miastenični sindrom (LAMS). Klinična slika spominja na miastenijo gravis. Bolnik toži o šibkosti proksimalnih mišic, predvsem spodnjih okončin. Težave ima pri osnovnih dejavnostih, kot so hoja po stopnicah in vstajanje s stola. Večkratna ponovitev določenega giba težave zmanjša. Zgodaj se lahko razvijejo tudi simptomi prizadetosti avtonomnega živčevja: suha usta, zmanjšano znojenje, zaprtje, erektilna disfunkcija. Vzrok so onkonevralna protitelesa anti-VGCC (angl. *voltage-gated calcium channel antibody*), usmerjena na presinaptično membrano živčno-mišičnega stika (slika 1). To ima za posledico zmanjšan vtok kalcija v živčni končič in zmanjšano sproščanje acetilholina. LEMS je pogost pri bolnikih

z drobnoceličnim rakom pljuč (do 3 % bolnikov), bolnikih z rakom prostate, raki glave in vratu ter pri bolnikih z limfomi. Diagnostični postopek vključuje klinični pregled, določanje protiteles anti-VGCC, EMG. S kliničnim pregledom ugotovimo zmanjšane ali odsotne kitne reflekse, tipično se bolnikova mišična moč izboljša ob ponavljajočih se enakih gibih v nasprotju z miastenio gravis, pri kateri se zmanjša. Protitelesa anti-VGCC v serumu so pozitivna pri približno 85 % bolnikov z LEMS. Značilen je izvid EMG. S ponavljajočo stimulacijo določenega živca izzovemo postopno vse višje amplitude motoričnih akcijskih potencialov. Zdravljenje je simptomatsko in specifično. Simptomatsko vključuje kortikosteroide, v težjih primerih intravenske imunoglobuline in plazmaferezo. Vzdrževalno zdravljenje vključuje rituksimab, azotioprin in ciklofosfamid. Klinično izboljšanje lahko dosežemo s 3,4-diaminopiridinom, ki je zaviralec kalijevih kanalčkov, in z zaviralci acetilholin este-

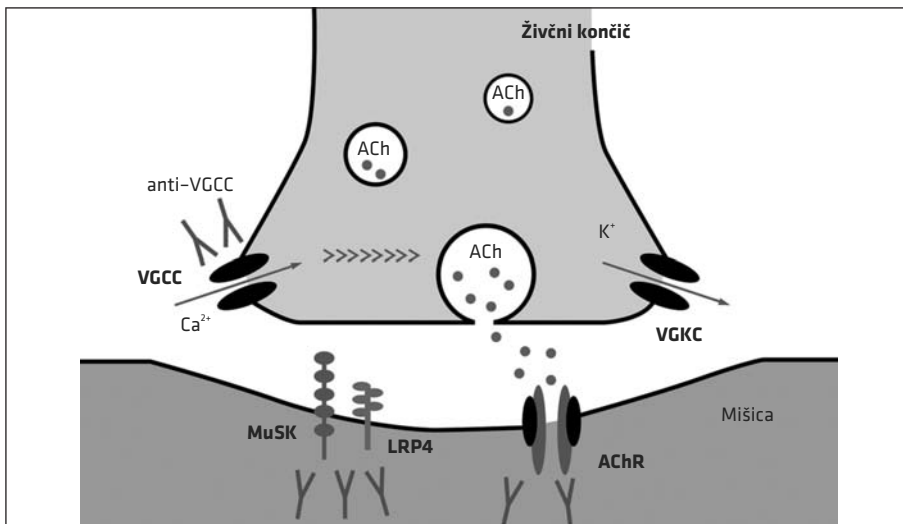
raze. Dolgoročno pa je edino učinkovito zdravljenje osnovne maligne bolezni (7, 9, 12, 13).

Nekateri drugi nevrološki PNS so: limbični encefalitis, encefalomielitis, subakutna cerebelarna degeneracija, sindrom zakrnelosti (angl. *stiff person*), nevromiotonija, optična nevropatija, paraneoplastična miastenien gravis, avtonomna, motorična ali senzorična nevropatija in drugi. V tabeli 3 so predstavljeni nekateri najpogostejši nevrološki PNS (7, 9, 11).

Za številne PNS patogeneza ni znana. Med te sodijo številni PNS, ki prizadenejo kožo (tabela 4), revmatološki PNS (tabela 5) in koagulacijske motnje s trombemboličnimi zapleti. Verjetno najpogostejša PNS sta paraneoplastična vročina in kaheksija ob maligni bolezni (1, 2, 5, 14).

Povišana telesna temperatura (paraneoplastična vročina)

Bolnik toži o splošnem slabem počutju, ima zagone porasta telesne temperature, splo-



Slika 1. Mehanizem nastanka Lambert-Eatonovega miasteničnega sindroma. ACh – acetilholin, ACh – acetilholin, VGCC – napetostno uravnavan kalcijev kanalček (angl. *voltage-gated calcium channel*), VGKC – napetostno uravnavan kalijev kanalček (angl. *voltage-gated potassium channel*), MuSK – za mišico specifična kinaza (angl. *muscle specific kinase*), LRP4 – z receptorjem za lipoproteine majhne gostote povezana beljakovina 4 (angl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*), AChR – acetilholinski receptor.

šno propada, ima slab apetit, izgublja telesno težo. Vzrok so verjetno pirogeni citokini ali njim podobne substance, ki jih proizvajajo tumorske celice, kot so interleukin-1 (IL-1), tumorje nekrotizirajoči dejavnik (angl. *tumor necrosis factor*, TNF),

IL-6 itd. Najprej je treba izključiti vnetni (infektivni) vzrok za povišano telesno temperaturo. Diagnoza paraneoplastične vročine je izključitvena. Spremlja lahko številne maligne bolezni, najpogostejša je pri limfoproliferativnih boleznih, pojavlja pa se

Tabela 3. Najpogostejši paraneoplastični nevrološki sindromi. SCLC – drobnocelični pljučni rak (angl. *small-cell lung cancer*), IVIG – intravenski imunoglobulini, EEG – elektroencefalografija, EMG – elektromiografija, FDG-PET – fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija.

Sindrom	Klinična slika	Onkonevralna protitelesa	Pridruženi malignomi	Zdravljenje ^a	Ključne diagnostične metode
Limbični encefalitis	spremenjeno razpoloženje, obnašanje, spominske motnje, krči, halucinacije	anti-Hu anti-Ma2 anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC, germinalni tumorji, rak dojk, Hodgkinov limfom	kortikosteroidi, IVIG plazmafereza, ciklofosfamid, rituksimab	EEG, MR, pregled likvorja, FDG-PET
Cerebelarna degeneracija	ataksija, diplopija, dizartrija, disfagija, slabost, bruhanje, zmedenost	anti-Yo anti-Hu anti-CRMP5 anti-Ma anti-Tr, anti-VGCC anti-MGluR1	SCLC, rak dojk, ginekološki raki, Hodgkinov limfom	kortikosteroidi, IVIG plazmafereza, ciklofosfamid, rituksimab	MR, pregled likvorja, FDG-PET
Miastenija gravis	napredujoča mišična šibkost ob ponavljajočih gibih (bulbarne in obrazne mišice, distalne mišice okončin)	anti-AchR	timom	timektomija, piridostigmin, kortikosteroidi, azotioprin, IVIG, ciklosporin A, mikofenolat mofetil, rituksimab, plazmafereza	EMG
Avtonomna nevropatija	prizadene simpatično, parasimpatično in enterično živčevje: ortostatska hipotenzija, suha usta, oči, moten papilarni refleksi, disfunkcija prebavil sečnega mehurja, disfagija aritmije	anti-Hu anti-AchR anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC timom	simptomatsko	odvisno od simptomov
Subakutna periferna nevropatija	parestezije, bolečine, ataksija, oslabljeni globoki kitni refleksi	anti-Hu anti-CRMP5 anti-amfifizin	SCLC, rak dojk, jajčnikov, sarkomi, Hodgkinov limfom		EMG, pregled likvorja

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

tudi pri nekaterih solidnih rakih. Specifično zdravljenje je zdravljenje osnovne bolezni, simptomatsko vključuje nesteroidne anti-revmatike in kortikosteroide (2, 15).

Kaheksija ob maligni bolezni

Kaheksija je pogosta spremljevalka številnih malignih bolezni, predvsem v napredovalen stadiju bolezni. Značilna je izguba želje po hrani, spremeni se okus hrane, bolniki navajajo hitro sitost. To vodi v splošno zmanjšano zmogljivost, hujšanje, izgubo mišične mase. Mehanizem je zelo kompleksen in ni v celoti pojasnjen, verjetno je vpletenih več dejavnikov. Razlog so številni citokini in tumorski dejavniki, ki jih

sproščajo tumorske celice, kot so TNF, IL, proteoglikani, inzulin, kortikotropin, rastni dejavniki. To vodi v presnovne nepravilnosti, ki so prilagojene potrebam tumorskih celic in ne gostitelju, bolniku. Spremlja lahko katero koli maligno bolezen. Pomembna je zgodnja prepoznava, v stadiju prekaheksije, saj je takrat pričakovana dobrobit prehranske podpore največja. Nekateri pa poudarjajo tudi pomen telesne aktivnosti, v prid kateri govorijo predvsem rezultati nekaterih predkliničnih raziskav (16). Specifičnega zdravljenja ni. V preteklosti je bilo več poskusov zdravljenja z megestrol acetatom, derivati kanabiola in eikozapentanoične kisline, tudi parenteralno prehrano,

Tabela 4. Najpogostejši dermatološki paraneoplastični sindromi. AML – akutna mieloična levkemija, PCO – sindrom policističnih ovarijev.

Sindrom	Klinična slika	Zapleti, druga opazanja	Pridruženi malignomi	Zdravljenje ^a
Akantozis nigrikans	žametaste hiperpigmentacije in papilomatozen izpuščaj na vratu, v pazduhah, na pregibih, v anogenitalnem področju	se pojavlja tudi pri nekaterih nemalignih boleznih (diabetes, debelost, sindrom PCO)	adenokarcinomi, predvsem rak želodca, tudi pljučni rak, rak jajčnikov	topični kortikosteroidi
Ihtioza	suha koža z romboidnimi luskami, ki imajo privzdignjen rob, na ekstenzornih površinah okončin	poznana kongenitalna oblika; povezana tudi z nemalignimi boleznimi (AIDS, sarkoidoza) ali povzročena z zdravili	ne-Hodgkinov limfom, pljučni rak, rak dojke	topični lumbrikanti, keratolitik (salicilna kislina), antihistaminiki
Paraneoplastični pemfigus	mehurji in boleče erozije po trupu in okončinah, možna tudi prizadetost sluznic in notranjih organov	če so prizadeta pljuča, je nevarnost odpovedi dihanja	limfomi Waldenstromova makroglobulemija	kortikosteroidi, ciklosporin, mikofenolat mofetil, rituksimab, plazmafereza
Eritroderma	suha, luščiča in pordela koža, pogosto srbi		levkemije, limfomi	topični kortikosteroidi
»Sweet« sindrom	akuten pojav bolečih, eritematoznih vozličev po obrazu, oprsju, okončinah	povišana tel. temperatura, nevtrofilija	AML	kortikosteroidi
Leser-Trelatov znak	nenaden pojav številnih, srbečih seboroičnih keratoz po trupu		rak želodca, črevesja, dojke, pljuča	

^aKljučno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

vendar jasna korist katere koli vrste prehranske podpore doslej ni bila dokazana. Najučinkovitejšje je zdravljenje, ki je usmerjeno na obvladovanje osnovne, maligne bolezni (1, 5).

ZAKLJUČKI

PNS so redki klinični sindromi, katerih pojav je povezan s prisotnostjo maligne bolezni. Razlog za pojav so hormoni, funkcionalno aktivni peptidi ali citokini, ki se sproščajo iz tumorskih celic, ali pa gre za imunološki mehanizem, tj. za navzkrižno reakcijo protiteles, usmerjenih proti tumorskim antigenom in podobnim antigenom zdravih tkiv bolnika. Prizadeti so lahko

različni, primarnemu tumorju oddaljeni organi oz. organski sistemi. Klinična slika je zelo raznolika. Ker so PNS lahko prva manifestacija še neznane maligne bolezni, je diferencialna diagnoza zelo široka, diagnostični postopki pa zahtevni. Prav tako je lahko pojav PNS pri bolniku, ki je bil v preteklosti zdravljen zaradi maligne bolezni, prvi znak ponovitve bolezni. Ne glede na to, ali gre za bolnika z znano ali novo odkrito maligno boleznijo, je v primeru suma na PNS treba izključiti druge možne razloge za bolnikove težave. Izid zdravljenja bolnikov s PNS je odvisen predvsem od učinkovitosti zdravljenja osnovne, to je maligne bolezni.

Tabela 5. Najpogostejši revmatološki paraneoplastični sindromi. D/L – desno/levi; RF – revmatoidni faktor, NSAR – nesteroidni antirevmatiki, EMG – elektromiografija.

Sindrom	Klinična slika	Laboratorijski izvidi	Pridruženi malignomi	Zdravljenja
Hipertrofična osteoartropatija	betičasti prsti, periostoze tubularnih kosti, sinovijski izlivi	ni specifičnih lab. kazalcev, patognominočne so radiološko vidne periostoze na tubularnih kosteh (distalni deli okončin)	tumorji v prsnem košu, lahko tudi nemaligne bolezni: cistična fibroza, D/L šant	ni specifičnega zdravljenja, v primeru hujših bolečin bisfosfonati ali radioterapija
Paraneoplastični poliartritis	migratorni, neerozivni, nedeformirajoči, asimetrični poliartritis z akutnim izbruhom, pogosteje prizadeti veliki sklepi	ni specifičnih lab. kazalcev, nespecifično povišani vnetni kazalci, artritis je običajno seronegativen, RF je lahko povišan	pljučni rak, rak dojke, jajčnikov, pankreasa, tudi različni hematološki raki	ni specifičnega zdravljenja, slab odziv na NSAR
Dermatomiozitis in polimiozitis	hitro napredujoče bolečine in mišična šibkost, predvsem proksimalne mišice, vendar lahko tudi distalne, v hujših primerih prizadete dihalne mišice; ob tem lahko tudi heliotropni raš, običajno po obrazu in oprsju in Gottronove papule, rdeče-vijolično obarvane papule z luskami, predvsem nad malimi sklepi rok, na komolcih, kolenih	lahko povišana kreatin kinaza, aldolaza, nespecifično povišani vnetni kazalci, značilne najdbe na EMG, biopsiji mišice; lahko pozitivni nekateri serološki testi (antiMi-2, antiMDA-5, antiTIF1y in drugi)	pljučni rak, rak dojke, rak jajčnikov, rak zgornjih prebavil	kortikosteroidi, NSAR

*Ključno je zdravljenje osnovne, maligne bolezni.

LITERATURA

1. Govinda R, Stinchcombe TE, et al. Paraneoplastic Syndromes. In: Cancer. Principles & Practice of Oncology. Wolters Kluwer Health; ISBN 978-1-4511-9294-0.
2. Sardiña González C, Martínez Vivero C, López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 Jun; 174: 103676.
3. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (9): 838–54.
4. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019; 36 (4): 204–10.
5. Devita VT, Gadgeel SM, Wozniak AJ, et al. Paraneoplastic Syndromes. In: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 85.
6. Onyema MC, Drakou EE, Dimitriadis GK. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022; 36 (3): 101621.
7. DeRight J. Essential Neuropsychology: A Concise Handbook for Adult Practitioners. Cham: Springer; 2022.
8. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol*. 2020; 267: 26–35.
9. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med*. 2003; 349 (16): 1543–54.
10. Gilligan M, McGuigan C, McKeon A. Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023; 23 (3): 67–82.
11. Devine MF, Kothapalli N, Elkhoory M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1756286420985323.
12. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2014; 20 (5): 1413–25.
13. Binks S, Uy C, Honnorat J, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022; 22 (1):19–31.
14. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25 (1): 44–9.
15. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer*. 2005; 13 (11): 870–7.
16. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the Role of Exercise in Cancer Cachexia Therapy. *Am J Lifestyle Med*. 2017; 13 (1): 46–60.

Prispelo 22. 6. 2023