

PARANEOPLASTIČNI SINDROM PRI PLJUČNEM RAKU

Nadja Triller, Andrej Debeljak

Paraneoplastični sindrom odraža bolezensko povezavo med tumorskimi in gostiteljevimi celicami. Medtem ko večina znakov pri pljučnem raku nastane zaradi vraščanja tumorja v okolne strukture ali oddaljenih zasevkov, nastane paraneoplastični sindrom zaradi snovi, ki jih tumor izloči in učinkujejo na celo telo (polipeptidni hormoni, hormonom podobni peptidi, prostaglandini, profitelesa ali imunski kompleksi ter citokini). Paraneoplastični sindrom opazujemo pri 10% do 20% bolnikov s pljučnim rakom. Včasih je težko ločiti učinke samega tumorja od paraneoplastičnih. Tudi elektrolitske motnje, infekti, žilne anomalije ter stranski učinki zdravil lahko izgledajo kot paraneoplastični. Paraneoplastični sindrom se lahko pojavi še pred odkritjem raka, lahko nastopi kasno po odkritju bolezni ali pa je znanilec recidiva bolezni.

Glede na učinke lahko paraneoplastični sindrom pri pljučnem raku razdelimo v naslednje skupine:

1. **Sistemske:** povišana temperatura, anoreksija, kaheksija, ortostatska hipotenzija ...
2. **Endokrini:** Cushingov sindrom, nemetastatska hiperkalcemija, SIADH, ginekomastija ...
3. **Skeletni:** betičasti prsti, hipertrofična osteoartropatija
4. **Hematološki:** anemija, trombocitoza, leukocitoza, eozinofilija, levkemoidna reakcija, trombocito- penična purpura
5. **Kožni:** pridobljena hipertrichoza, paraneoplastična parakeratoza, eritridermija, akantosis nigrikans, pridobljena ihtioza, pridobljena palmoplantarna keratodermija, pruritus, urtikarija ...
6. **Nevrološki:** subakutna senzorna nevropatija, intestinalna pseudoobstrukcija, Lambert-Eaton sy., encefalomielitis, mononeuritis multiplex, cerebralna ataksija, demenca ...
7. **Ledvični:** glomerulonefritis, nefrotski sindrom
8. **Koagulopatije:** tromboflebitis, trombotski nebakterijski endokarditis, diseminirana intravaskularna koagulacija
9. **Kolagenoze, vaskulitisi:** dermatomiozitis, polimiozitis, sistemski lupus eritematosus, vaskulitis

Sistemske znake

Anoreksija in kaheksija se pojavita kasno v poteku bolezni pri visokem odstotku bolnikov. Vzrok ni jasen, lahko pa so vpleteni prostaglandini, nizko-molekularni peptidi in interleukin-1. **Ortostatska hipotenzija** je lahko posledica paraneoplastične avtoimunosti. **Povišana telesna temperatura** nastane

zaradi izločanja pirogenih citokinov, ki vplivajo na hipotalamični termoregulacijski center.

Bolniki pa hujšajo tudi zaradi povečanih metaboličnih potreb samega tumorja, zaradi vraščanje ali pritiska tumorja na okolne strukture itd... Pri splošnem propadanju in zvišani telesni temperaturi je potrebno iskati tudi oddaljene metastaze.

Endokrini učinki

Zaradi čezmernega ektopičnega izločanja adrenokortikotropnega hormona nastane **Cushingov sindrom** s hipokalemično alkalozo, motnjami v presnovi ogljikovih hidratov, edemi, mišično oslabeledostjo in psihičnimi spremembami. Najpogostejši je pri drobnoceličnem raku. Po kemoterapiji opazujemo regres sprememb.

Nemetastatska hiperkalcemija se pojavlja pri ploščatoceličnem pljučnem raku, katerega tumorske celice izločajo osteolitične hormonalne dejavnike (snov podobna parathormonu) ali citokine. Bender in Hansen sta jo opazila pri 12,5% bolnikov. Najpogostejši znaki so slabost, bruhanje, poliurija, polidipsija in dehidracija.

Razdražljivost, zmedenost, glavobol, letargija in koma lahko simulirajo možganske metastaze. Prognoza bolnikov s hiperkalcemijo je izjemno slaba, po odstranitvi tumorja pa opisujejo znižanje koncentracije kalcija.

Hiperkalcemija pri raku se pojavlja tudi zaradi metastatske osteolize.

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona - SIADH sindrom

Povečano nastajanje antidiuretičnega hormona so opazovali pri 70% bolnikov s pljučnim rakom, najpogosteje pri drobnoceličnem. Klinični znaki bolezni se pojavijo takrat, ko serumska koncentracija Na pade pod 125 mmol/l, hujši simptomi pa se pojavijo pod 110 mmol/l. Osmolarnost urina je visoka, v serumu pa nizka. Opazujemo anoreksijo, slabost, bruhanje ter zmedenost, psihotično obnašanje, krče in komo. Natrij se vrne v normalno območje običajno tri tedne po začetni kemoterapiji. Sindrom opazujemo tudi pri nemalignih pljučnih boleznih, kot so: tuberkuloza, sarkoidoza in pljučna embolija.

Ginekomastija Boleča enostranska (običajno na strani tumorja) ali obojestranska ginekomastija se pri pljučnem raku pojavlja zaradi povišanega serumskega nivoja snovi, ki je podobna gonadotropinu. Najpogosteje jo opazujemo pri velikoceličnem in žleznem raku.

Skeletne spremembe

Hipertrofična osteoartropatija je povezana s pojavom artritisa gležnjev, kolen, zapestij in komolcev. Pojavljajo se periostalne zadebelitve dolgih kosti ter metatarzalnih, metakarpalnih in falangealnih kosti. Najpogosteje se pojavlja pri velikoceličnem in žleznem raku, redko tudi pri drobnoceličnem. Vzrok

nastanka omenjenih sprememb ni znan, domnevajo, da zaradi humoralnih dejavnikov. Pojav betičastih **prstov** je običajno asimptomatski in ga bolnik niti ne opazi. Pri pljučnem raku se pojavlja pri 80% bolnikov. Mehanizem nastanka je nevrogen, hormonski (zvišan nivo estrogena ali ravnega hormona) ali vaskularen (arteriovenski šanti). Betičasti prsti nastanejo tudi pri mnogih kroničnih pljučnih in srčnih boleznih, lahko pa so prirojeni.

Hematološke spremembe

Pojavljajo se v kasnejših stadijih bolezni. **Anemija** je lahko normokromna, normocitna ali hipokromna mikrocitna in se pojavlja pri 20% bolnikov. Nastane zaradi pomanjkanja železa, vpliva citostatske kemoterapije, zaradi infiltracije kostnega mozga. Hemolitična anemija nastane pri diseminirani intravaskularni koagulaciji. **Trombocitoza** je prav tako pogosta pri napredovali bolezni in nastane zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi tumorske produkcije ravnega faktorja, zaradi akutnih krvavitev. **Levkocitoza**, **eoziñofilija** in **levkemoidna reakcija** prav tako nastanejo zaradi infiltracije kostnega mozga s tumorskimi celicami, zaradi velikih tumorskih nekroz ali zaradi nastanka granulocitne kolonije stimulirajočega dejavnika.

Kožne spremembe

Za kožne spremembe je značilno, da se z malignomi pojavijo, z operacijo tumorja izginejo in se ob recidivu bolezni znova povrnejo. Kožne paraneoplastične spremembe nastanejo najverjetneje zaradi hormonskega delovanja tumorja, zaradi imunskih in avtoimunskih dogajanj ali zaradi motenj v presnovi...

Hypertrichosis lanuginosa acquisita je pojav tankih svilnatih dlavic, posebno po ušesih in čelu redkeje drugje po telesu.

Pojav pruritusa, predvsem po dlaneh in podplatih z drobnim luščenjem kože, opazujemo predvsem pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom. Spremembe imenujemo **Akrokeratosis Bazex**.

Pri **Erythema gyratum repens** se pojavljajo številni rožnati eritemi z luščenjem, ki so razporejeni kot girlande ali zebnine proge in se iz dneva v dan spreminjajo.

Med fakultativno paraneoplastične dermatoze pa štejemo Zoster generalisatus, Dermatomiositis, nekatere bulozne dermatoze, posebno oblikovane eriteme, palmoplantarne keratoze, tromboflebitis ... in fakomatoze.

Nevrološki sindrom

Pri bolniku s pljučnim rakom lahko diagnozo paraneoplastične prizadetosti živčevja postavimo še, ko izključimo metastaze v živčni sistem, elektrolitske motnje, cerebralne in spinalne žilne bolezni, zastrupitve, infekcije. Večino nevroloških paraneoplastičnih manifestacij je povezanih z avtoimunimi reakcijami, najpogosteje pa jih opažamo pri drobnoceličnem raku. Simptomi se lahko

pojavljajo nekaj mesecev pred odkritjem bolezni, so lahko prvi znak bolezni ali prvi znak recidiva.

Za **encefalomielitis** je značilno propadanje nevronov in perivaskularna limfocitna infiltracija centralnega živčnega sistema. Klinična slika je heterogena in vključuje encefalitis, mielopatijo, paraneoplastično cerebelarno degeneracijo.

Avtonomna nevropatija je tudi najpogosteje povezana z drobnoceličnim rakom. Opazujemo ortostatsko hipotenzijo, nevrogeni mehur ali intestinalno psevdoobstrukcijo.

Lambert -Eaton miastenični sindrom je pogostejši pri ženskah z drobnoceličnim rakom. Bolniki so utrujeni, čutijo oslabelost proksimalnih mišic, težko vstanejo ali hodijo po stopnicah, imajo občutek suhih ust, disartrijo, disfagijo, diplopijo, ptozo in mišične bolečine. Po kemoterapiji simptomi običajno izzvenijo.

Retinopatija, povezana z malignomom, vključuje hitro izgubo vida zaradi degeneracije fotoreceptorjev.

Subakutna senzornoperiferna nevropatija je tudi najpogosteje povezana z drobnoceličnim rakom. Pri senzornomotorni obliki opazujemo mišično oslabelost spodnjih ekstremitet, arefleksijo in izgubo občutka.

Ledvične spremembe

Za **idiopatsko membransko nefropatijo** je značilna huda proteinurija s hipertenzijo in mikrohematurijo. Glomerularna bazalna membrana je zadebeljena, subepitelialno pa opazujemo depozite IgG imunoglobulinov ter komplemента. Bolniki imajo hude edeme, pogosti so trombotični zapleti. Pri pljučnem raku opazujemo tudi **mezangio proliferativni glomerulonefritis** in **IgA nefropatijo**. Kadarkoli ima bolnik proteinurijo, hipertenzijo in eritrocitne cilindre, je potrebno opredeliti glomerulopatijo, kar vključuje tudi ledvično punkcijo.

Koaguloopatije

DIC oz. **diseminirana intravaskularna koagulacija** pokaže s petehijami, ekhimozi in ostalimi znaki krvavitev in tromboz. Pojavi se lahko ARDS, oligurična renalna insuficienca, in hemolitični-uremični sindrom. Zaradi intrakranialnih krvavitev in tromboze se pojavijo nevrološki simptomi. Pogoste so tudi hemoptize. Bolniki s pljučnim rakom imajo pogoste **tromboflebitise**.

Pri 7,5% bolnikov z žleznim rakom se opazimo **nebakterijski endokarditis**. Na zaklopkah nastajajo depoziti sterilnih, verukoznih lezij, ki so pogostejše na levem srcu. Zaradi embolij v CŽS so bolniki zmedeni, imajo krče in motnje zavesti ali pa fokalne izpade.

Sistemske bolezni veziva in vaskulitisi

Pri **polimiozitisu in dermatomiozitisu** opazujemo oslabelost proksimalnih skupin mišic z značilno prizadetostjo kože na obrazu in rokah. Pojavi se mišična oslabelost z oslabljenimi refleksi. Koža vek se obarva značilno vijolično.

Obraz je rdeč in zabuhel. Biopsija prizadetih mišic pokaže nekroze z minimalno vnetno infiltracijo, zvišan je nivo serumske aldolaze, pospešena je sedimentacija. Simptomi se lahko pojavijo mesece pred odkritjem pljučnega raka. Pri 25% bolnikov s polimiozitisom in dermatomiozitisom odkrijemo malignom.

Vaskulitisi zajemajo heterogeno skupino bolezni, za katere je značilno imunološko pogojeno vnetje, ki ga povzroči tumorski antigen. Imunski kompleksi se nalagajo v žilni steni ali pa povzročajo okvare žilne stene. Pri 5% bolnikov z vaskulitisom odkrijemo rakasto obolenje. Enak odstotek malignomov opazujemo tudi pri bolnikih s **sistemskim lupusom eritematosusom**.

Zaključek

Klinični znaki pljučnega raka so lahko zelo dramatični. Pojavljajo se obilne krvavitve, hude bolečine, motnje zavesti ali psihotično obnašanje. Ko so bolniki še brez težav, lahko odkrijemo tumor zgolj po naključju

Paraneoplastični znaki se nemalokrat pojavijo mesece ali tedne pred odkritjem bolezni. Dobro poznavanje teh znakov lahko pripomore k odkritju tumorja, ko je le-ta še operabilen. Bolniku z oteklimi sklepi, betičastimi prsti, progresivno mišično oslabelostjo, nepojasnjanim hujšanjem, ponavljajočimi se tromboflebitisi in drugimi omenjenimi znaki je potrebno opraviti med drugimi diagnostičnimi preiskavami tudi rentgenogram pljuč, zlasti takrat, ko je bolnik kadilec.

Delež zgodnejših oblik pljučnega raka lahko povečamo s skrbno anamnezo, dobro opravljenim splošnim pregledom ter s pravočasno napatitvijo bolnika v specialistično ustanovo.

Literatura:

Nathanson L, Hall T.C. Paraneoplastic Syndromes. Semin Oncol 1997;24:3
Spiro S.G. Carcinoma of the Lung. Lund, Sweden: European Respiratory Monograph, 1995:107-118.