

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Αριστοτέλης Μπάμιας
Καθηγητής Θεραπευτικής-Παθολογίας-Ογκολογίας ΕΚΠΑ
Δ/ντης Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
ΠΓΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ

Ορισμός

- Ο όρος **παρανεοπλασματικό σύνδρομο** αντιστοιχεί σε ομάδα παθολογικών καταστάσεων που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων, παρατηρούνται σε ασθενείς που πάσχουν από κακήθες νεόπλασμα, αλλά η εκδήλωσή τους δεν σχετίζεται με την ανατομική παρουσία του νεοπλάσματος ή μεταστάσεων του

Επιδημιολογία

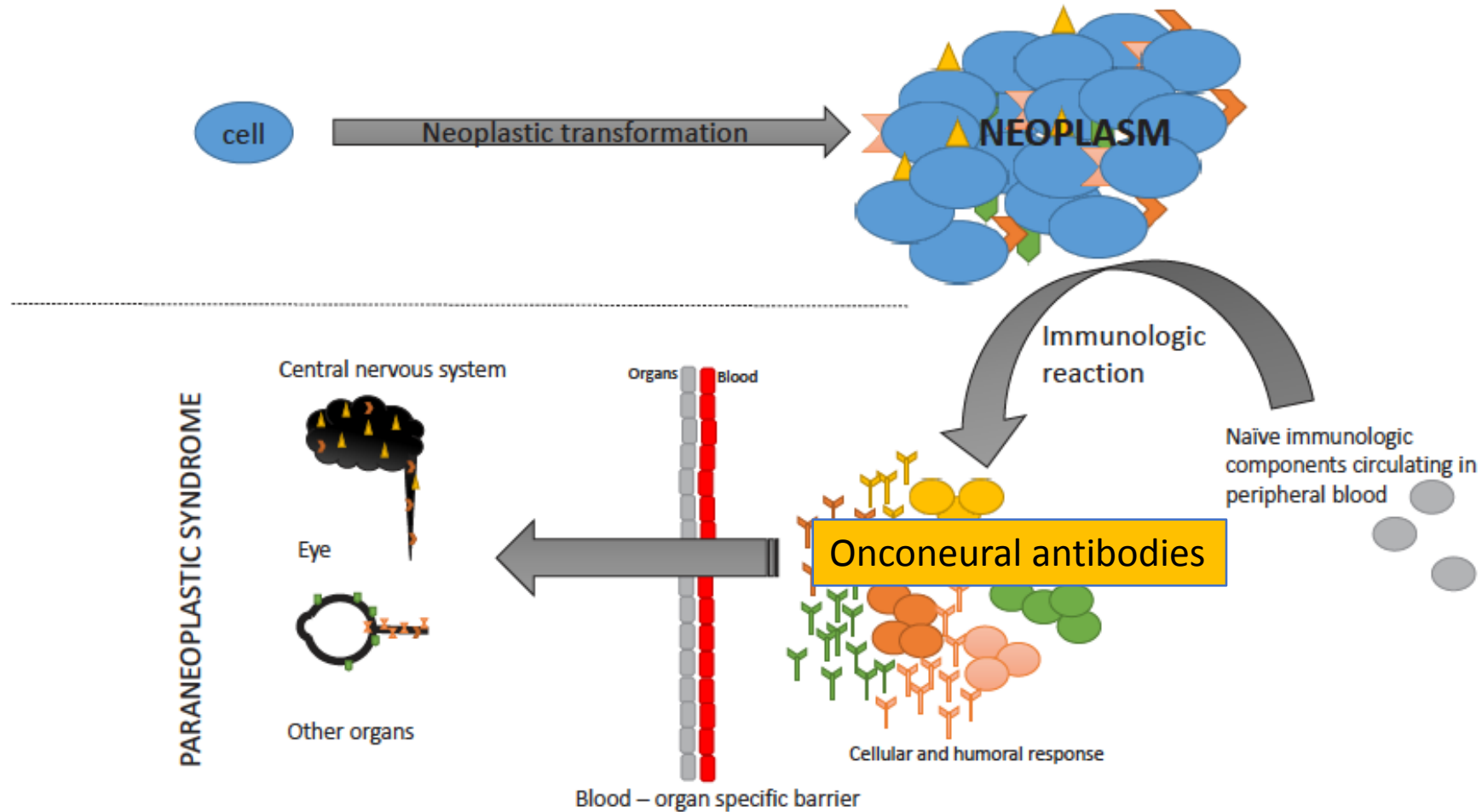
- Εκτιμάται ότι 7–15% ασθενείς με κακοήθη νόσο παρουσιάζουν κάποιο παρανεοπλασματικό σύνδρομο.
- Η συχνότητα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου και το στάδιο της νόσου
- Μπορεί να εμφανισθούν ΠΡΙΝ η ΜΕΤΑ την διάγνωση της νεοπλασίας
- Πιο συχνά σε: καρκίνο πνεύμονα, καρκίνο μαστού, αιματολογικές κακοήθειες, γυναικολογικοί καρκίνοι, καρκίνος προστάτου

Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός (1)

- Ο όγκος διαθέτει η δημιουργεί αντιγόνα, κυτταροκίνες, ορμόνες η πεπτίδια
- Οι ουσίες αυτές μπορούν να επηρεάσουν δυνητικά οποιοδήποτε σύστημα παράγοντας τα αντίστοιχα συμπτώματα (νευρολογικά, δερματολογικά, ΓΕΣ, ενδοκρινικά, μεταβολικά, καρδιαγγειακά κλπ) μέσω ανοσολογικών η μη ανοσολογικών μηχανισμών

Ανοσολογικός Μηχανισμός

(νευρολογικά, ρευματολογικά, δερματολογικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα)



Ανοσολογικός μηχανισμός

- 80% εμφανίζονται ΠΡΙΝ την διάγνωση του καρκίνου
- Συχνά δεν υποχωρούν με την αντιμετώπιση της νεοπλασίας

Μη ανοσολογικός Μηχανισμός (ενδοκρινολογικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα)

- Υπερασβεστιαμία
- Υπερέκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης
- Παραγωγή ανοσοσφαιρινών από αιματολογικές κακοήθειες, οι οποίες δημιουργούν βλάβες στον νευρικό ιστό.

Μη ανοσολογικός μηχανισμός

- Εμφανίζονται ΜΕΤΑ την διάγνωση του καρκίνου
- Κατά κανόνα υποχωρούν με την αντιμετώπιση της νεοπλασίας

ΔΔ

- Ανατομική επίδραση της νόσου
- Αντι-νεοπλασματική θεραπεία
- Συμπαρομαρτούντα νοσήματα

Διάγνωση

- Εξ αποκλεισμού
- Θεραπευτικό αποτέλεσμα
- Βιοψία
- Αυτοαντισώματα

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

- Ανατομική βλάβη ΚΝΣ
- Μεταβολικό αίτιο
- Φαρμακευτική αγωγή
- Συμπαρομαρτούντα νοσήματα
- Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Ανατομική βλάβη ΚΝΣ

Εγκεφαλικές μεταστάσεις

Λεπτομηνιγγική νόσος

Απεικόνιση με ΑΤ εγκεφάλου με σκιαγραφικό η MRI

ΟΝΠ

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Μεταβολικό αίτιο

Υπογλυκαιμία

Υπασβεστιαμία

Υπερασβεστιαμία

Υπονατρίαμια

Υπερνατρίαμια

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Παρακλινικός έλεγχος

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Φαρμακευτική αγωγή

Αναλγητικά

Αντικαταθλιπτικά

Βενζοδιαζεπίνες

Ιστορικό

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Συμπαρομαρτούντα νοσήματα

ΣΔ

Σήψη

Ιστορικό

Κλινική εξέταση

Παρακλινικός έλεγχος

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΚΝΣ

Syndrome	Clinical presentation	Associated antibodies ^b	Diagnostic studies	Associated cancers
<div style="border: 2px solid red; border-radius: 50%; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;"> <div style="text-align: center; padding: 2px;"> Limbic encephalitis (LE) </div> </div>	Mood changes, hallucinations, memory loss, seizures, and less commonly hypothalamic symptoms (hyperthermia, somnolence, endocrine dysfunction); onset over days to months	anti-Hu (typically with small cell lung cancer) anti-Ma2 (typically testicular cancer) anti-CRMP5 (anti-CV2) anti-amphiphysin	EEG: epileptic foci in temporal lobe(s); focal or generalized slow activity FDG-PET: increased metabolism in temporal lobe(ss) MRI: hyperintensity in medial temporal lobe(s) CSF analysis: pleocytosis, elevated protein, elevated IgG, oligoclonal bands	SCLC (~40%-50% of LE patients), testicular germ-cell (~20% of LE patients), breast (~8% of LE patients), thymoma, teratoma, Hodgkin lymphoma
Paraneoplastic cerebellar degeneration	Ataxia, diplopia, dysphagia, dysarthria; prodrome of dizziness, nausea, vomiting	anti-Yo anti-Hu anti-CRMP5 (anti-CV2) anti-Ma anti-Tr anti-Ri anti-VGCC anti-mGluR1	FDG-PET: increased metabolism (early stage) and then decreased metabolism (late stage) in cerebellum MRI: cerebellar atrophy (late stage)	SCLC, gynecologic, Hodgkin lymphoma, breast
Lambert-Eaton myasthenia syndrome (LEMS)	Lower extremity proximal muscle weakness, fatigue, diaphragmatic weakness, bulbar symptoms (usually milder than in MG); later in course, autonomic symptoms (ptosis, impotence, dry mouth) in most patients	anti-VGCC (P/Q type)	EMG: low compound muscle action potential amplitude; decremental response with low-rate stimulation but incremental response with high-rate stimulation	SCLC (~3% of patients have LEMS), prostate, cervical, lymphomas, adenocarcinomas

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΚΝΣ

Μεταβολικά αίτια

Υπογλυκαιμία: ΔΔ ΣΔ

Υπερασβεστιαμία

Υπονατρίαμια

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Υπασβεστιαμία

Υπερνατρίαμια

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΚΝΣ

Μεταβολικά αίτια

Υπογλυκαιμία: ΔΔ ΣΔ

Υπερασβεστιαμία

Υπονατριαμία

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Υπασβεστιαμία: Διφωσφονικά

Υπερνατριαμία: Άποιος διαβήτης

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΚΝΣ

Μεταβολικά αίτια

Υπογλυκαιμία: ΔΔ ΣΔ

Υπερασβεστιαμία

Υπονατριαιμία

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια: μεγάλο φορτίο νόσου στο ήπαρ

Ασθενής με κακοήθεια και σύγχυση

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΚΝΣ

Μεταβολικά αίτια

Υπονατριαιμία: ΔΔ διουρητικά, αντιεπιληπτικά, αντινεοπλασματικά

Υπογλυκαιμία: ΔΔ ΣΔ

Υπερασβεστιαμία: ΔΔ Οστικές μεταστάσεις

TABLE 1. Paraneoplastic Endocrine Syndromes^{a,b}

Syndrome	Clinical presentation	Laboratory findings	Associated cancers
SIADH	Gait disturbances, falls, headache, nausea, fatigue, muscle cramps, anorexia, confusion, lethargy, seizures, respiratory depression, coma		

TABLE 1. Paraneoplastic Endocrine Syndromes^{a,b}

Syndrome	Clinical presentation	Laboratory findings	Associated cancers
SIADH	Gait disturbances, falls, headache, nausea, fatigue, muscle cramps, anorexia, confusion, lethargy, seizures, respiratory depression, coma		Small cell lung cancer, mesothelioma, bladder, ureteral, endometrial, prostate, oropharyngeal, thymoma, lymphoma, Ewing sarcoma, brain, GI, breast, adrenal

Hyper-
calcemia

Altered mental status,
weakness, ataxia, lethargy,
hypertonia, renal failure,
nausea/vomiting,
hypertension, bradycardia



Hyper-
calcemia

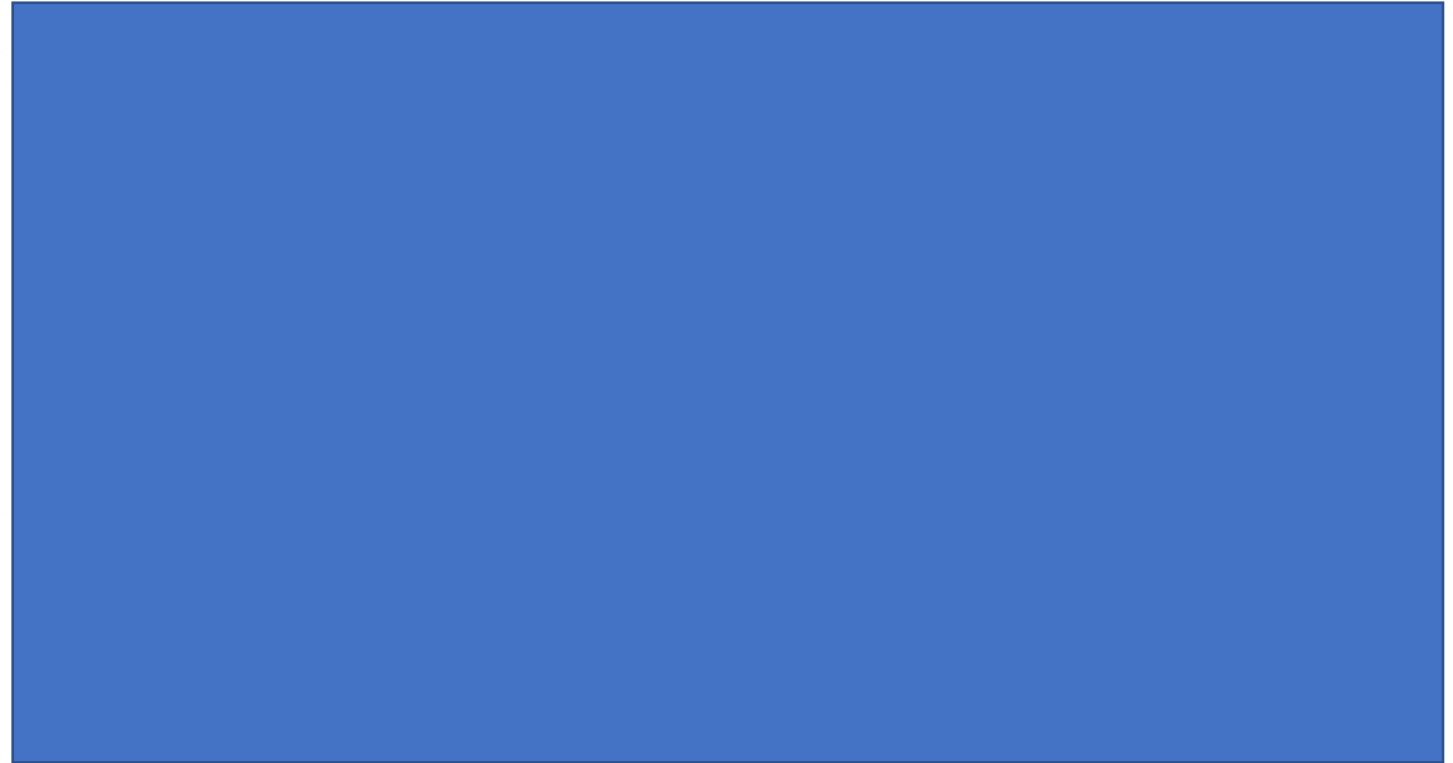
Altered mental status,
weakness, ataxia, lethargy,
hypertonia, renal failure,
nausea/vomiting,
hypertension, bradycardia



Breast, multiple myeloma,
renal cell, squamous cell
cancers (especially lung),
lymphoma (including
HTLV-associated
lymphoma), ovarian,
endometrial

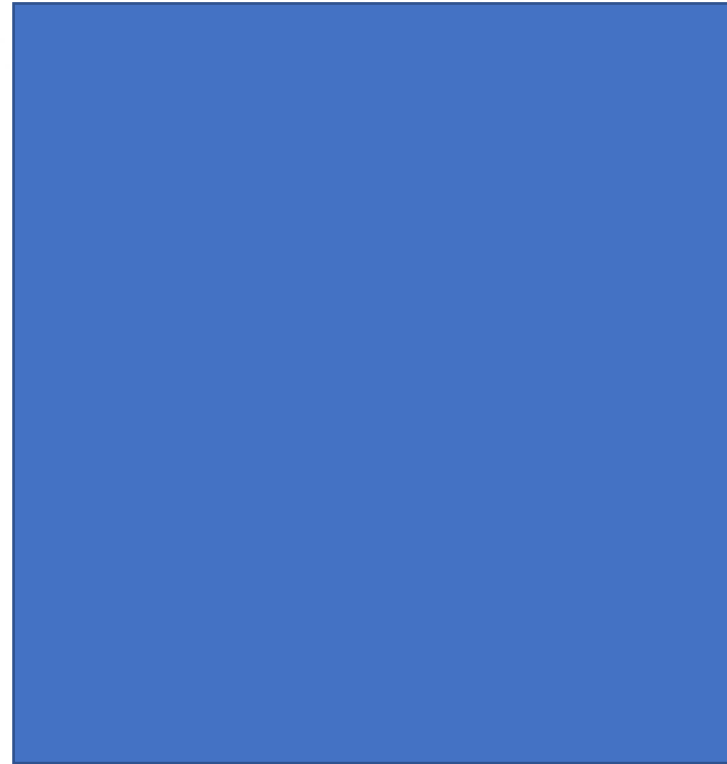
Hypo-
glycemia

Sweating, anxiety, tremors,
palpitations, hunger,
weakness, seizures,
confusion, coma



Hypo-
glycemia

Sweating, anxiety, tremors,
palpitations, hunger,
weakness, seizures,
confusion, coma



Mesothelioma, sarcomas,
lung, GI

Ασθενής με νεοπλασία και αρθραλγία/αρθρίτιδα

Φαρμακευτική αγωγή

Συμπαρομαρτούντα νοσήματα

Παρανεοπλασματικό σύνδρομο

ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

Inflammatory joint and tendon-muscle diseases	Hypertrophic osteoarthropathy Relapsing polychondritis Secondary gout Jaccoud's arthropathy Amyloid arthropathy Multicentric reticulohistiocytosis Carcinomatous polyarthritis Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) Adult onset Still's disease Palmar fasciitis and polyarthritis Eosinophilic fasciitis Localized nodular myositis
Vasculitis	Leukocytoclastic vasculitis Polyarteritis nodosa Granulomatous polyangiitis Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis Microscopic necrotizing polyangiitis Horton's giant cell arteritis Polymyalgia rheumatica Cryoglobulinemia Erythema nodosum
Connective tissue diseases	Dermatomyositis/Polymyositis Systemic sclerosis Systemic lupus erythematosus Paraneoplastic acral vascular syndrome

(Peri)articular inflammatory manifestations

**Increased acute phase reactants
Presence of auto-antibodies**

Skin vasculitis

Panniculitis, RF, cryoglobulins



RHEUMATOLOGIST'S ASSESSMENT

Atypical clinical features

Definite rheumatic diseases

Older age

Familial or pathological history for cancer

Multidisciplinary consultation

Absence of therapeutical response



Paraneoplastic Syndrome

Search of occult neoplasm by means of laboratory and instrumental exams



Dermatomyositis (DM)

Heliotrope rash (violaceous, edematous rash on upper eyelids); Gottron papules (scaly papules on bony surfaces); erythematous rash on face, neck, chest, back, or shoulders (the last of which is known as *shawl sign*); rash may be photosensitive; proximal muscle weakness; swallowing difficulty; respiratory difficulty; muscle pain

Laboratory findings: elevated serum CK, AST, ALT, LDH, and aldolase; EMG: increased spontaneous activity with fibrillations, complex repetitive discharges, and positive sharp waves; Muscle biopsy: perivascular or interfascicular septal inflammation and perifascicular atrophy

Ovarian, breast, prostate, lung, colorectal, non-Hodgkin lymphoma, nasopharyngeal

Hypertrophic osteo-arthropathy

Subperiosteal new bone formation on phalangeal shafts ("clubbing"), synovial effusions (mainly large joints), pain, swelling along affected bones and joints

Plain radiography: periosteal reaction along long bones
Nuclear bone scan: intense and symmetric uptake in long bones

Intrathoracic tumors, metastases to lung, metastases to bone, nasopharyngeal carcinoma, rhabdomyosarcoma

Polymyalgia rheumatica (PMR)

Limb girdle pain and stiffness

Laboratory findings: elevated serum ESR (often not as high as in nonparaneoplastic PMR) and CRP

Leukemia/lymphoma; myelodysplastic syndromes; colon; lung; renal; prostate; breast