

## Manifestacja stawowa chorób nowotworowych – demonstracja przypadków

*Rheumatic symptoms of malignant tumours – presentation of cases*

**Brygida Kwiatkowska, Anna Filipowicz-Sosnowska, Renata Kostrzewa**

Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher,  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** zespoły paranowotworowe, przerzuty nowotworowe, zapalenie stawów.

**Key words:** paraneoplastic musculoskeletal syndrome, musculoskeletal metastases, arthritis.

### Streszczenie

Objawy reumatyczne w przebiegu chorób nowotworowych mogą być spowodowane przerzutami do kości i często wyprzedzają objawy nowotworu.

W przypadku niesklasyfikowanego zapalenia stawów o gwałtownym początku, z nietypowymi objawami reumatycznymi, rozpoznanie musi być ponownie zweryfikowane. Czasami leczenie choroby nowotworowej powoduje wycofanie się objawów choroby reumatycznej.

Przedstawione przypadki są przykładem maski reumatycznej choroby nowotworowej.

Objawy reumatyczne mogą wyprzedzać objawy choroby nowotworowej. W przypadku stwierdzenia u pacjenta objawów choroby reumatycznej konieczne jest poszerzenie diagnostyki w kierunku choroby nowotworowej. Objawy kliniczne sugerujące zespoły paranowotworowe, to gwałtowny początek niesklasyfikowanego zapalenia stawów, palce maczugowate i rozlany ból kości u pacjenta po 50. roku życia, gwałtownie postępujące zapalenie skórno-mięśniowe, przewlekłe nietypowe zapalenie naczyń, ciężkie, przewlekłe zapalenie powięzi, objaw Raynauda lub martwica palców oraz objawy zespołu miastennicznego Lampert-Eatona. Leczenie choroby nowotworowej powoduje u większości chorych wycofanie się objawów reumatycznych, a powrót niektórych objawów mo-

### Summary

Rheumatic symptoms in the course of malignant tumour can be caused by musculoskeletal metastases and often precede tumour disease symptoms.

In cases of unclassified arthritis with a violent eruption and untypical rheumatic symptoms the diagnosis must be verified again. Sometimes treatment of malignant neoplasm may cause a withdrawal of rheumatic symptoms.

The cases presented here are an example of rheumatic dissemble of malignancy.

że sugerować wznowę choroby nowotworowej i być swoistym markerem monitorowania choroby nowotworowej.

U chorych z procesem rozrostowym mogą występować objawy charakterystyczne dla chorób reumatycznych. Objawy te stwierdza się u 50% pacjentów w trakcie trwania choroby i u ok. 10% pacjentów przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Zdarza się, że u części pacjentów chorobę nowotworową rozpoznaje się dopiero po ponad 2 latach od pojawienia się pierwszych objawów reumatycznych.

Znaczna część objawów reumatycznych w chorobach nowotworowych nie jest jednak związana z przerzutami nowotworowymi, lecz z objawami niesklasyfikowanego zapalenia stawów, często z różnie nasilonymi

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Brygida Kwiatkowska, Klinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

zmianami w zakresie mięśni, skóry i naczyń krwionośnych. Zmiany stawowe w chorobach nowotworowych mogą imitować choroby tkanki łącznej. W niektórych chorobach reumatycznych znacznie częściej występują pewne typy nowotworów w porównaniu z populacją ludzi zdrowych. Do rozwoju nowotworów w chorobach reumatycznych może również przyczyniać się stosowana terapia [1, 2], w tym głównie leki immunosupresyjne.

Dane kliniczne i objawy pomocne w rozpoznawaniu zespołów paranowotworowych przedstawiono w tab. I.

Pojawienie się objawów reumatycznych w chorobach nowotworowych może być związane z obecnością przerzutów w obrębie układu ruchu. Mogą one występować w nowotworach niedających przerzutów do kości lub być powikłaniami stosowanego leczenia w chorobach nowotworowych (tab. II) [3].

### Przypadek 1

Mężczyzna w wieku 27 lat z rozpoznaniem wstępnie w listopadzie 2005 r. zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK) został skierowany do Kliniki Reumatologii IR z powodu utrzymujących się silnych dolegliwości bólowych kręgosłupa i utrzymujących się wysokich wartości OB i CRP. W wywiadzie: stan po kraniotomii z powodu *medulloblastoma* mózdzku (wg WHO G4) wykonanej w styczniu 2003 r., z następczą radioterapią. Wywiad rodzinny w kierunku chorób reumatycznych – negatywny. Pierwsze objawy sugerujące

ZZSK wystąpiły we wrześniu 2004 r. i charakteryzowały się nawracającymi bólami kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, piersiowego, bólami stawów biodrowych i krzyżowo-biodrowych oraz stanami podgorączkowymi. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano niedokrwistość i podwyższone wartości OB.

W badaniu przedmiotowym układu ruchu w dniu przyjęcia do Kliniki (7.02.2006) stwierdzono: ujemne wyniki testów badających stan stawów krzyżowo-biodrowych, objaw Schobera – 2 cm, objaw Otta – 2 cm, rozszerzalność oddechowa klatki piersiowej – 5 cm, odległość palce – podłoga – 42 cm. Badanie neurologiczne wykazało jedynie odchylenia związane z przebytą operacją neurochirurgiczną

W wykonanych badaniach laboratoryjnych z istotnych odchyleń od stanu prawidłowego stwierdzono: wysokie wartości OB 120 mm po 1 godz i CRP – 148 mg/l, niedokrwistość z obniżeniem liczby erytrocytów ( $2,31 \times 10^6/\mu\text{l}$ ) i stężenia hemoglobiny (6,3 g/dl) z nieznacznie obniżonym stężeniem Fe w surowicy – 41  $\mu\text{g/dl}$  (norma 49–181) i TIBC – 323  $\mu\text{g/dl}$  oraz podwyższoną aktywnością fosfatazy alkalicznej – 296 j./l (norma 38–126) i stężeniem fibrynogenu – 1698 mg/dl (norma 170–400). Wartości CPK były prawidłowe (<20 j./l), natomiast podwyższony był poziom LDH – 1598 j./l (norma 313–618). Nie stwierdzono obecności antygeny HLA-B27. Posiewy krwi na tlenowce i beztlenowce były jałowe. W wykonanych badaniach radiologicznych (ryc. 1. i 2.): obraz RTG klatki piersiowej był

**Tabela I.** Dane kliniczne i objawy pomocne w rozpoznaniu zespołów paranowotworowych  
**Table I.** *Clinical manifestations of paraneoplastic syndrome*

• dodatni wywiad w kierunku choroby nowotworowej, rozpoznana choroba nowotworowa lub predyspozycje do występowania w rodzinie chorób nowotworowych
• początek objawów po 50. roku życia
• objawy ogólne: gorączka, złe samopoczucie, spadek masy ciała
• gwałtowny początek niesklasyfikowanego zapalenia stawów lub zapalenie okostnej, przewlekłe, niejasnego pochodzenia zapalenie naczyń, niewrażliwy na leczenie objaw Raynauda, zapalenie powięzi, zespół miasteniczny Lampert-Eatona
• absolutna zależność między wystąpieniem objawów reumatycznych a początkiem często nierozpoznanej choroby nowotworowej
• brak przerzutów do kości i stawów
• nieobecność czynnika reumatoidalnego u zdecydowanej większości chorych
• negatywne badania w kierunku zakażenia (negatywne posiewy)
• negatywne badania płynu stawowego w kierunku krystalopatii
• na ogół słaba odpowiedź na tradycyjne leczenie przeciwzapalne (NLPZ, glikokortykosteroidy)
• poprawa i ustępowanie objawów pod wpływem zastosowanego leczenia nowotworu będącego przyczyną ich wystąpienia
• ponowne pojawienie się objawów w przypadku wznowy procesu nowotworowego

**Tabela II.** Typy zespołów reumatycznych w przebiegu chorób nowotworowych

**Table II.** *Rheumatic manifestation in neoplastic disease*

<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy związane z przerzutami nowotworowymi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy stawowe w chorobach nowotworowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– osteoartropatia przerostowa</li> <li>– zapalenie stawów w przebiegu raka</li> <li>– zapalenie stawów w przebiegu amyloidozy (AL) towarzyszącej szpiczakowi mnogiemu</li> <li>– wtórna dna w przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany w mięśniach w chorobach nowotworowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe</li> <li>– zespół miasteniczny Lampart-Eatona</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy skórne typowe dla chorób reumatycznych występujące w chorobach nowotworowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– zapalenie powięzi dłoni i stawów</li> <li>– zapalenie powięzi kończyn i tułowia</li> <li>– zespół paranowotworowego zapalenia tkanki podskórnej (panniculitis) i stawów</li> <li>– zmiany skórne przypominające rumień guzowaty</li> <li>– objawy twardzinopodobne</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy naczyniowe typowe dla chorób reumatycznych występujące w chorobach nowotworowych                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– niesprecyzowane zapalenie naczyń</li> <li>– objaw Raynauda towarzyszący chorobom nowotworowym</li> <li>– martwica palców</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• paranowotworowe objawy reumatyczne imitujące układowe choroby tkanki łącznej                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– zespół toczniopodobny</li> <li>– zespół przypominający chorobę Still'a u dorosłych</li> <li>– polimialgia reumatyczna nieodpowiadająca na leczenie glikokortykosteroidami</li> <li>– zespół odruchowej współczulnej dystrofii</li> </ul> </li> </ul>



**Ryc. 1.** Przypadek 1. RTG stawów krzyżowo-biodrowych przed wystąpieniem przerzutów nowotworowych.

**Fig. 1.** *X-ray sacroiliac joints before metastases.*



**Ryc. 2.** Przypadek 1. RTG stawów krzyżowo-biodrowych wykonany w Klinice Reumatologii IR. Widoczne liczne, rozsiane zmiany o charakterze przerzutów nowotworowych.

**Fig. 2.** *X-ray sacroiliac joints with numerous metastases.*



**Ryc. 3.** Przypadek 1. MRI kręgosłupa wykonany w trakcie pobytu w Klinice Reumatologii IR. Liczne przerzuty nowotworowe w trzonach kręgow odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

**Fig. 3.** MRI of vertebra. Numerous metastases in lumbar vertebra.

prawidłowy, natomiast w RTG kręgosłupa szyjnego stwierdzono sklerotyczną przebudowę struktury kostnej – ogniska przerzutowe meta. Badanie RTG kręgosłupa piersiowego wykazało stan po przebytej chorobie Scheuermanna z klinowatym spłaszczeniem trzonów kręgowych i sklerotyczne ogniska przerzutowe. W obrazie RTG kręgosłupa lędźwiowego i stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzono liczne ogniska przerzutowe w kręgosłupie lędźwiowym, kościach miednicy i stawach biodrowych.

Badanie MRI głowy + angio-MR nie wykazało cech wznowy *medulloblastoma*. W wykonanym MRI kręgosłupa piersiowego, lędźwiowo-krzyżowego i stawów krzyżowo-biodrowych – kręgi piersiowe i lędźwiowe, kość krzyżowa i uwidoczniła w badaniu część kości biodrowych usiane były zmianami ogniskowymi. Po podaniu środka cieniującego ogniska uległy wzmocnieniu kontrastowemu. Obraz MR odpowiadał zmianom typu meta (ryc. 3.).

Na podstawie wykonanych badań i obrazu klinicznego wykluczono rozpoznanie ZZSK. Rozpoznano obecność licznych przerzutów nowotworowych *medulloblastoma* do układu kostno-szkieletowego.

Opóźnienie diagnostyczne u tego chorego wynosiło ok. 1,5 roku.

### Podsumowanie – objawy związane z przerzutami nowotworowymi

Objawy reumatyczne związane z przerzutami nowotworowymi występującymi w układzie ruchu mogą być nierozpoznawalne w początkowym okresie choroby z powodu ich dużego podobieństwa do choroby reuma-

tycznej [4–7]. W przypadkach, w których chory nie spełnia wszystkich kryteriów rozpoznania choroby reumatycznej, jak w przypadku opisanego pacjenta – ujemne wyniki testów na zmiany w stawach krzyżowo-biodrowych, brak zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych, nieobecność antygenu HLA-B27 oraz dramatyczny przebieg choroby (przy dodatnim wywiadzie w kierunku choroby nowotworowej), wymagana jest weryfikacja rozpoznania wstępnego, z wykluczeniem przerzutów nowotworowych do układu kostno-stawowego jako przyczyny dolegliwości.

### Przypadek 2.

Kobieta, lat 59, w wywiadzie: nadciśnienie tętnicze, usunięcie macicy z przydatkami z powodu mięśniaków, w kwietniu 2004 r. rozpoznany rak prawej piersi, wycięcie węzłów pachowych, radioterapia i leczenie tamoksifenem. Chora została przyjęta do kliniki z powodu zaostrzenia niezróżnicowanego zapalenia stawów, rozpoznanego we wrześniu 2002 r. Pierwsze objawy stawowe dotyczyły bólu i obrzęku stawu śródrečno-paliczkowego II prawej ręki, następnie śródrečno-paliczkowego IV prawej ręki. W wykonanym w 2003 r. USG stawów rąk stwierdzono w IV stawie śródrečno-paliczkowym wysięk i pogrubienie błony maziowej. W kwietniu 2004 r. pojawiły się bóle i obrzęki stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych obu rąk oraz śródstopia obu stóp. Z powodu podejrzenia przerzutów nowotworowych w styczniu 2005 r. wykonano scyntyografię układu kostnego, która nie wykazała zmian o charakterze meta. W badaniu przedmiotowym układu ruchu w dniu przyjęcia do kliniki (22.07.2005) z odchyłeń od stanu prawidłowego stwierdzono: obrzęki stawów śródrečno-paliczkowych III prawej i lewej ręki oraz bóle stawów międzypaliczkowych bliższych, śródstopia i kolanowych. W wykonanych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego. W surowicy chorej nie stwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego, przeciwciał anti-CCP oraz ANA. Badanie radiologiczne rąk i stóp oraz USG rąk nie wykazało istotnych klinicznie zmian. Na podstawie wykonanych badań i obrazu klinicznego rozpoznano odczynowe zapalenie stawów w przebiegu choroby nowotworowej – raka gruczołu piersiowego.

Objawy stawowe u tej chorej wyprzedzały o 2 lata rozpoznanie raka piersi.

### Podsumowanie – zapalenie stawów w przebiegu raka

Jest to seronegatywne zapalenie stawów o obrazie klinicznym podobnym do reumatoidalnego zapalenia stawów. W wieku podeszłym początek choroby może być kilkustawowy, z zajęciem niesymetrycznym stawów koń-

czyn dolnych, rzadziej stawów nadgarstkowych, rąk. Nie stwierdza się nadżerek stawowych, deformacji, czynnika reumatoidalnego, guzków reumatoidalnych i dodatniego wywiadu w kierunku występowania reumatoidalnego zapalenia stawów w rodzinie. Czas pomiędzy wystąpieniem zapalenia stawów w przebiegu raka a rozpoznaniem raka wynosi ok. 10 mies. Zapalenie stawów jest częstym objawem stwierdzanym u kobiet z rakiem piersi i mężczyzn z rakiem płuc. Podobne objawy można zaobserwować również u chorych z zapaleniem trzustki i z rakiem trzustki. U tych chorych stwierdza się jednak częściej zajęcie dużych stawów, głównie skokowych, z obecnością guzków podskórnych podobnych do guzów w rumieniu guzowatym, które mogą ulegać owrzodzeniu lub sączyć się. Histopatologicznie stwierdza się zmiany zapalne z martwicą podskórnej tkanki tłuszczowej, będącej wynikiem uwalniania z trzustki lipazy. Badanie histologiczne błony maziowej chorych na zapalenie stawów towarzyszące rakowi wykazuje niespecyficzne zapalenie. Wartości OB są często podwyższone. Nie stwierdza się zmian w obrazie radiologicznym zajętych stawów. Patogeneza zapalenia stawów w przebiegu raka nie jest znana. Przypuszcza się, że związana jest z powstaniem kompleksów immunologicznych w obrębie błony maziowej i uwalnianych przez guz mediatorów zapalenia. Objawy zapalenia stawów w przebiegu raka wycofują się po wyleczeniu procesu nowotworowego i nawracają w przypadku wznowy. U wielu pacjentów dobre wyniki terapeutyczne osiąga się po zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i dostawowym podawaniu glikokortykosteroidów [11–13].

#### Piśmiennictwo

1. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am* 1986; 70: 385-417.
2. Natanson L, Hall TC. Introduction: paraneoplastic syndromem. *Semin Oncol* 1997; 24: 265-8.
3. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clin Rheumatol* 2000; 14: 515-33.
4. Fam AG, Kolin A, Lewis AJ. Metastatic carcinomatous arthritis and of the lung. A report of two cases diagnosed by synovial fluid cytology. *J Rheumatol* 1980; 7: 98-104.
5. Holdrinet RS, Corstens F, van Horn JR, et al. Leukemic synovitis. *Am J Med* 1989; 86: 123-6.
6. Corfam HD, Siegel H, Perry MC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the synovium simulating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 155-61.
7. Gester J-C, Jaquier E, Ribaux C. Nonspecific inflammatory monoarthritis in the vicinity of bone metastases. *J Rheumatol* 1987; 14: 844-7.
8. Martinem- Lavin M. Hypertrophic osteoarthropathy: consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1993; 20: 1386-7.
9. Segal AM, Mackenzie AH. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 220-32.
10. Rothschild BM, Rothschild C. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol* 1998; 25: 2221-7.
11. Stummvoll GH, Aringer M, Machold KP, et al. Cancer polyarthritis resembling rheumatoid arthritis as a first sign of hidden neoplasms. *Scan J Rheumatol* 2001; 30: 40-4.
12. Caldwell DS. Carcinoma polarthritis; Manifestations and differential diagnosis. *Med Grand Rounds* 1982; 1: 378.
13. Bradley JD, Pinas RS. Carcinoma polyarthritis role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983; 10: 826-8.