

Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα

ΆΝΝΑ ΚΟΥΜΑΡΙΑΝΟΥ MD PHD

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΠΝΑ ΑΤΤΙΚΟΝ

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα προκαλούνται από την έκκριση πρωτεϊνών ή γλυκοπρωτεϊνών από τα νεοπλασματικά κύτταρα που προκαλούν συστηματικές εκδηλώσεις ακόμα και όταν οι όγκοι είναι πολύ μικροί ή ακόμη και αδιάγνωστοι

Δεν έχουν σχέση με τις άμεσες επιπτώσεις της πρωτοπαθούς ή μεταστατικής εστίας του καρκίνου.

Η αντιμετώπιση του όγκου οδηγεί και σε εξαφάνιση του συνδρόμου, εκτός από μερικές περιπτώσεις ανοσολογικής ή νευρολογικής αιτιολογίας όπου μπορεί να μην υποχωρούν παρά την επιτυχή αντιμετώπιση

Οι εκδηλώσεις αφορούν

- Συστηματικά Συμπτώματα
- Αιματολογικές-Βιοχημικές –Ενδοκρινολογικές Αλλοιώσεις
- Μυοσκελετικό Σύστημα
- Νευρολογικό Σύστημα
- Δέρμα
- Νεφρά

Συστηματικά Συμπτώματα

- ▶ Ανορεξία
- ▶ Απώλεια Βάρους
- ▶ Καχεξία
- ▶ Πυρετός

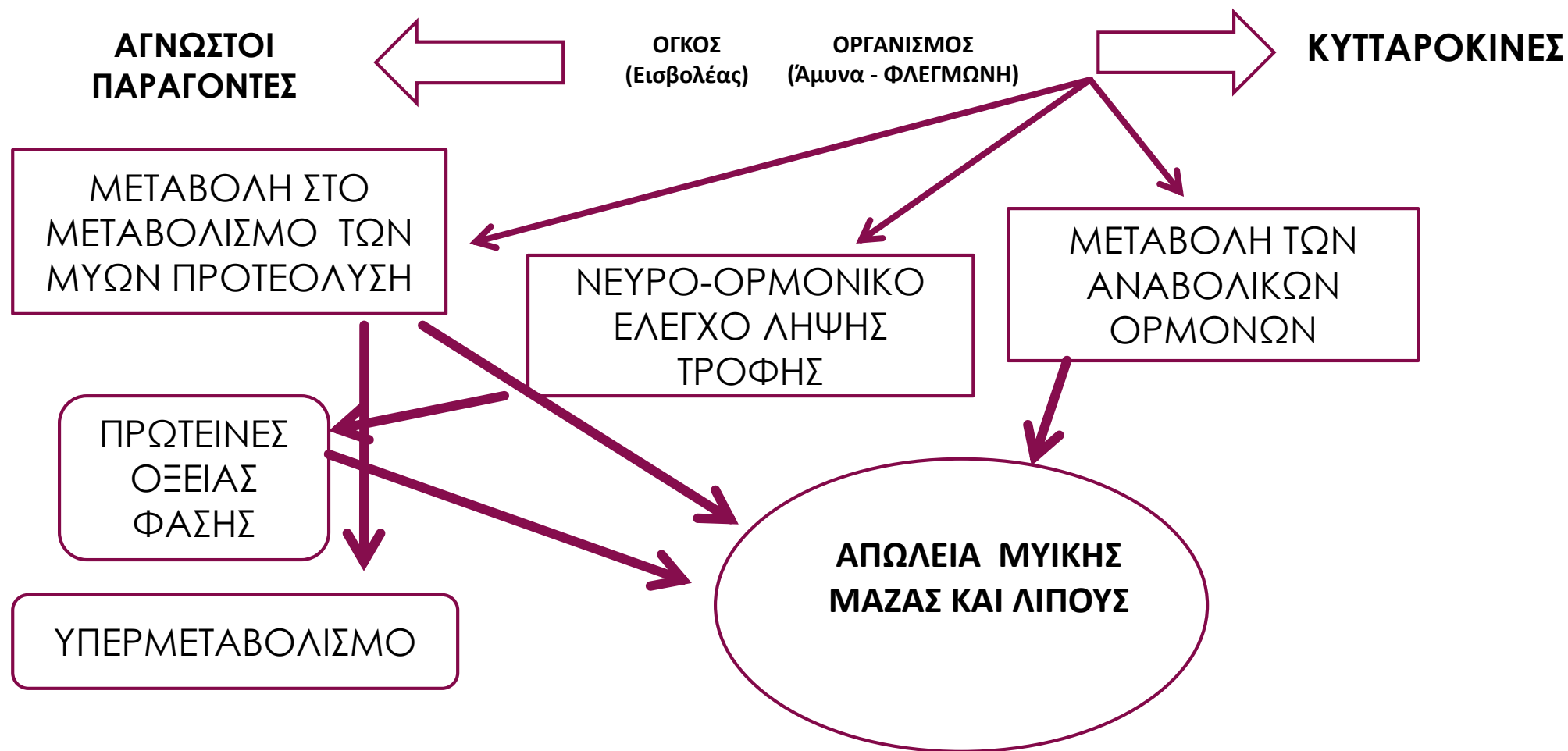
ΑΝΟΡΕΞΙΑ ΚΑΙ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

- ▶ Η Ανορεξία είναι το πιο συχνό πρώιμο σύμπτωμα
- ▶ >80% των ασθενών κάποτε θα εμφανίσουν απώλεια βάρους
- ▶ 20% των ασθενών θα πεθάνουν από καχεξία

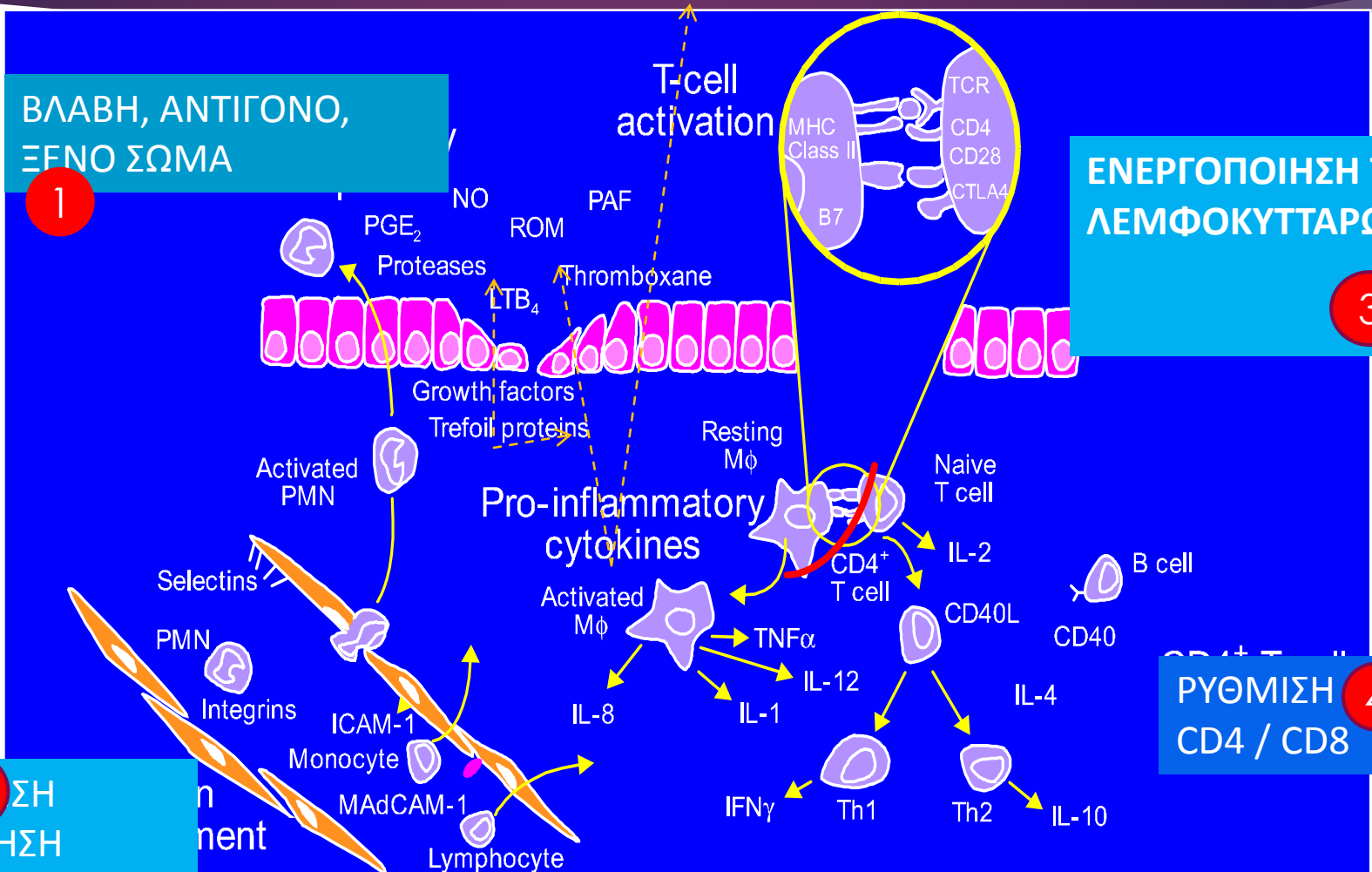
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ:

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ
2. ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ
3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΕΙ ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΣΩ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟΥ ΑΠΟ ΤΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ



1 ΒΛΑΒΗ, ΑΝΤΙΓΟΝΟ, ΞΕΝΟ ΣΩΜΑ

2 ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

3 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

4 ΠΥΘΜΙΣΗ CD4 / CD8

Sands BE. *Inflammatory Bowel Dis.* New York: Lippincott-Raven Publishers. 1997;3:95-113.

Η ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΙΝΗΤΟΠΟΙΕΙ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΜΕ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ

ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ IL-1, IL-6, TNF- α

PIF

Παράγων Προάγων τη Προτεόλυση

ΕΛΛΑΤΩΣΗ
ΟΡΕΞΕΩΣ

ΕΚΛΥΣΗ
ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ
ΟΞΕΙΑΣ
ΦΑΣΗΣ
CRP

ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

ΑΠΩΛΕΙΑ ΖΩΤΙΚΗΣ
ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

ΛΗΨΗ
ΤΡΟΦΗΣ

REE
Resting Energy Expenditure
Κατανάλωση Αποθεμάτων Ενέργειας

ΘΡΕΠΤΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ
ΚΥΤΤΑΡΟΥ

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Αιματολογικές-Βιοχημικές –Ενδοκρινολογικές Εκδηλώσεις

Διαταραχές του περιφερικού αίματος (Αναιμία, Λευκοκυττάρωση, Θρομβοκυτταρωση)

Διαταραχές πήξης

Υπερασβεστιαμία

Έκτοπη έκκριση ACTH

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης ADH

Αιματολογικές Διαταραχές

Λευκά

Κοκκιοκυττάρωση -ποικιλία συμπαγών όγκων, λόγω παραγωγής αυξητικών παραγόντων.

Ουδετεροπενία-διήθησης του μυελού των οστών, σπάνια παράγουν έναν παράγοντα που καταστέλλει την παραγωγή κοκκιοκυττάρων παρεμποδίζοντας έναν αριθμό αυξητικών παραγόντων.

Ηωσινοφιλία και Βασεοφιλία, συχνά συνδέεται με το λέμφωμα Hodgkin, Σπογγοειδή Μυκητίαση και σπάνια με άλλα λεμφώματα και συμπαγείς όγκους.

Αναιμία

Ορθόχρωμη/υπόχρωμη - ορθοκυτταρική χρόνιας νόσου. Φυσιολογικές αποθήκες σιδήρου και χαμηλό επίπεδο ερυθροποιητίνης ορού.

Διήθηση του μυελού των οστών και λευκοερυθροβλάστωση.

Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες. Κακοήθειες των Β-κυττάρων.

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική κατάτμηση.

ΔΕΠ -μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και κατάτμηση των ερυθροκυττάρων από αλύσους ινικής

Διαταραχές αιμοπεταλίων

Θρομβοκυττάρωση: Προκαλείται από υπερπαραγωγή θρομβοποιητίνης ή ιντερλευκίνης 6 από τον όγκο.

Θρομβοπενία: ΔΕΠ ή διήθηση μυελού (συμπαγείς όγκοι όπως πνεύμονα, μαστού, ΓΕΣ).

Διαταραχές πήκτικότητας

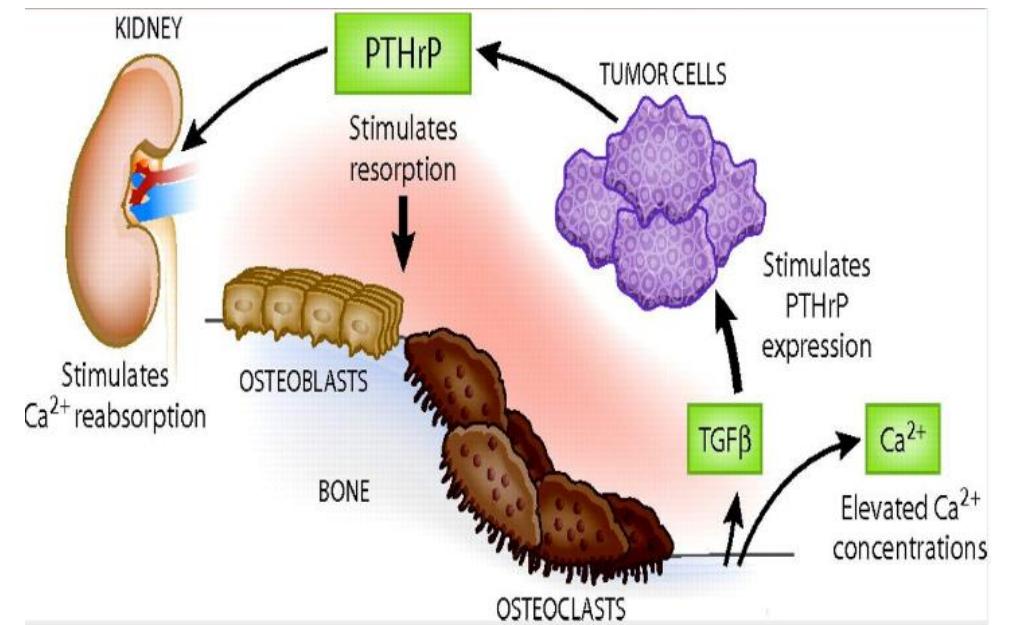
- ▶ Διαταραχές πήκτικότητας: επίκτητος παράγοντας του Von Willebrand (πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες, καρκινώματα στομάχου, επινεφριδίων, λευχαιμίες, λεμφώματα, με αυτόματη αιμορραγία των βλεννογόνων), επίκτητη αιμοφιλία (αυτοαντισώματα παράγοντα VIII, σε συμπαγείς όγκους, παραπρωτεΐναιμίες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές).
- ▶ ΔΕΠ: εμφανίζεται σε 7% των ασθενών με κακοήθεια συμπαγών οργάνων (αδενοκαρκινώματα).
- ▶ Μη βακτηριδιακή θρομβωτική ενδοκαρδίτιδα: Οδηγεί σε θρομβωτικές ή αιμορραγικές επιπλοκές με ή χωρίς ΔΕΠ. Χαρακτηρίζεται από άσηπτες, ακροχορδονώδεις βλάβες ινικής-αιμοπεταλίων στις βαλβίδες της καρδιάς

Ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις του καρκίνου

- ▶ Τα ενδοκρινολογικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, είναι σύνδρομα παραγωγής "έκτοπων" ορμονών, ή έκκρισης εκλυτικού παράγοντα που μπορεί να είναι πρωτεΐνη ή κυτταροκίνη, ή πρόδρομη ορμόνη.
- ▶ Σύνδρομο έκτοπης έκκρισης Φλοιοτρόπου ορμόνης. Brown 1928 και Liddle 1965, Προοπιομελακορτίνη. Δεν περιέχει μόνο ACTH, αλλά και την ορμόνη που διεγείρει τα μελανοκύτταρα, λιποτροπίνη, ενδορφίνες και εγκεφαλίνες: SCLC (κυρίως πρόδρομες ουσίες της ACTH), τα καρκινοειδή (άθικτη ACTH σε μεγάλες ποσότητες). Σύνδρομο Cushing. Μυοπάθεια με συνοδό αδυναμία, μυϊκή ατροφία, απώλεια βάρους, υπέρχρωση και υποκαλιαιμία
- ▶ Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης SIADH είναι ο SCLC (75% περιπτώσεων), Μόνο 3% με 15% των ασθενών με SCLC έχουν το σύνδρομο. Επίσης NSCLC, κεφαλής-τραχήλου. Υπονατριαιμία

Υπερασβεστιαμία

- Οι όγκοι είναι το 2^ο συχνότερο αίτιο υπερασβεστιαμίας (μαστού, πνευμόνων και μυέλωμα). Χαρακτηρίζεται από αύξηση συγκέντρωσης ασβεστίου, μείωση συγκέντρωσης φωσφόρου στο αίμα
- Οφείλεται
 - α) στις οστεολυτικές μεταστάσεις,
 - β) στην παραγωγή PTHrP (πρωτεΐνης με βιολογικές ιδιότητες παρόμοιες με την παραθορμόνη) και
 - γ) στην παραγωγή από τους ίδιους τους όγκους βιταμίνης-D₃, κυτοκινών, GF και άλλων παραγόντων



Υπερασβεστιαμία

- ▶ Αύξηση της οστικής επαναρρόφησης και της νεφρικής κάθαρσης του ασβεστίου και του φωσφόρου, Αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου και του φωσφόρου από το έντερο, Αύξηση της παραγωγής της βιταμίνης D₃,
- ▶ Νευροψυχιατρικές, Γαστρεντερικές, Νεφρικές, Καρδιαγγειακές, Μυοσκελετικές, Υπερασβεστιαμική παραθυρεοειδική κρίση

ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Η δερματομυοσίτιδα-πολυμυοσίτιδα χαρακτηρίζεται κυρίως από φλεγμονώδη προσβολή των γραμμικών μυϊκών ινών
 - Συμμετρική αδυναμία εγγύς μυϊκών ομάδων
 - Ενδείξεις μυοσίτιδας από τη βιοψία μυός
 - Αύξηση των μυϊκών ενζύμων ορού
 - Χαρακτηριστικά ευρήματα από το ηλεκτρομυογράφημα
- Συνδέεται με πληθώρα καρκίνων (μαστού, πνεύμονα, πεπτικού, παγκρέατος, ρινοφάρυγγα, μελάνωμα, εμβρυϊκοί όγκοι, και λέμφωμα).
- Έλεγχος αναλογα με το φύλο και την ηλικία (μαστογραφία, κολονοσκόπηση, αξονική θώρακος κοιλίας, ενδοκολπικό υπερηχογράφημα, CA 125, CA 19-9, PSA)

Νευρολογικές εκδηλώσεις καρκίνου

- ▶ Οι νευρολογικές εκδηλώσεις εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ογκολογικούς ασθενείς και οφείλονται σε αυτοαντισώματα και στοιχεία κυτταρικής αυτοανοσίας έναντι αντιγόνων νευρωνικών, γλοιακών ή μυικών κυττάρων έχουν προσδιοριστεί σε διάφορες παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές

Νευρολογικές διαταραχές που αποτελούν παρανεοπλασματικά σύνδρομα

| <u>Σύνδρομο</u> | <u>Παρανεοπλασματικό</u> | <u>%</u> |
|---|--------------------------|----------|
| Lambert-Eaton σύνδρομο μυασθένειας | 60 | |
| Υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση | 50 | |
| Υποξεία αισθητική νευρονοπάθεια | 20 | |
| Οψόκλονος-μυόκλονος (παιδιά) | 50 | |
| Οψόκλονος-μυόκλονος (ενήλικες) | 20 | |
| Αισθητική-κινητική περιφερική νευροπάθεια | 10 | |
| Εγκεφαλομυελίτιδα | 10 | |
| Δερματομυοσίτιδα | 10 | |

(Posner JB. Paraneoplastic syndromes. Neurol Clin 1991;9:919)

Αντινευρωνικά αντισώματα

- ▶ Anti-Hu (ANNA-1)
- ▶ Anti-Ri (ANNA-2)
- ▶ Anti-Yo (APCA)
- ▶ Anti-Tr
- ▶ Anti-VGCC: Lambert-Eaton σύνδρομο μυασθένειας
- ▶ Anti-CAR: Αμφιβληστροειδοπάθεια
- ▶ Anti-amphiphysin: Stiff-person σύνδρομο, εγκεφαλίτιδα
- ▶ Anti-AchR: Μυασθένεια
- ▶ Anti-CV2, anti-CRMP-5
- ▶ Anti-Ta

Δερματικές εκδηλώσεις καρκίνου

Ευρεία ποικιλία προηγούνται, εμφανίζονται ταυτόχρονα ή ακολουθούν τη διάγνωση της κακοήθειας.

- ▶ Διαταραχές της κερατινοποίησης: μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigricans) με φαιάς-καστανής υπέρχρωση, βελούδινες στην υφή πλάκες, στο τράχηλο, καμπτικές περιοχές, περιοχή πρωκτού-γεννητικών οργάνων (αδενοκαρκινώματα ΓΕΣ, πνεύμονα, μαστού, ωοθηκών, μέχρι αιματολογικές κακοήθειες.
- ▶ Διαταραχές δερματικού δυσχρωματισμού και εναποθέσεων
- ▶ Ουδετεροφιλικές Δερματοπάθειες
- ▶ Αγγειακές ανωμαλίες
- ▶ Φυσαλιδώδεις διαταραχές
- ▶ Κολλαγονική-Αγγειακή νόσος
- ▶ Διαταραχές του τριχωτού και Διάφορες ανωμαλίες

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ



Νεκρολυτικό μεταναστευτικό εξάνθημα οφείλεται σε Γλουκαγόνωμα (όγκος των αλφα κυττάρων του παγκρέατος) ο οποίος παράγει μεγάλες ποσότητες γλουκαγόνης. Υπέργλυκαιμία, στοματίτιδα, αιμολυτική αναιμία, επίπεδα γλουκαγόνης υψηλά.



Ερυθμα του ηλιοτροπιου.
Δερματομυοσιτιδα



Μελανίζουσα ακάνθωση

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Σπειραματικές διαταραχές, μεμβρανώδης νεφροπάθεια σε 22% (καρκίνος πνεύμονος,παχέος εντέρου,στομάχου).

Πρωτεϊνουρία (νέφρωσης),υπέρταση,μικροσκοπική αιματουρία.

Οφείλεται σε άνοσοσυμπλέγματα (έναπόθεση αντιγόνων στα σπειράματα επάγει την εναπόθεση αντισωμάτων, ενεργοποίηση συμπληρώματος), βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων

Υπεύθυνα αντιγόνα : εμβρυϊκά αντιγόνα, τα αυτόλογα μη καρκινικά αντιγόνα, αντιγόνα που συνδέονται με τον όγκο, καθώς και ιϊκά αντιγόνα.

Μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων: ν. Hodgkin (συχνότερη αιτία), λεμφοϋπερπλαστικά, καρκίνος του παγκρέατος και το μεσοθηλίωμα.

Άλλες σπειραματοπάθειες: εστιακή σπειραματοσκλήρυνση, νεφροπάθεια Άνοσοσφαιρίνης Α (IgA), μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα.