

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Зуков Р.А.

Руководитель ординатры: к.м.н., доцент Гаврилюк Д.В.

РЕФЕРАТ на тему: «Паранеопластический синдром в онкологии»

Выполнила:

Ординатор 2 года по специальности онкология

Смбатян Дарья Гарегиновна

Красноярск 2022

Практическим врачам давно известно, что злокачественные опухоли не только вызывают местные симптомы (боль, кровотечение и др.), но и оказывают многочисленные неспецифические действия на организм независимо от характера, локализации и распространенности опухолевого процесса. Термин "паранеопластический синдром" был введен относительно недавно, в 1948 г.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ПНС) принято обозначать клинко-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

Общая характеристика ПНС:

При всем разнообразии характера и выраженности клинко-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются некоторые общие признаки и закономерности ПНС:

- патогенетические механизмы;
- развитие только при злокачественных опухолях;
- неспецифичность клинко-лабораторных проявлений;
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
- резистентность к проводимой терапии;
- исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

В патогенезе развития ПНС имеют значение реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Именно такой механизм имеет место при развитии на фоне некоторых опухолей клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений. Другой патогенетический механизм ПНС – эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.).

Особенностью ПНС является тот факт, что они возникают лишь при злокачественных опухолях. Остается неясным механизм развития плеврального выпота и асцита у больных доброкачественной опухолью яичника (синдром Мэйгса).

Можно говорить о некоторой "привязанности" отдельных ПНС к опухолям определенной локализации и морфологического состава (гипертрофическая остеоартропатия при овсяноклеточном раке легкого, гиперкальциемия при миеломной болезни, черный акантоз при раке желудка и т. д.). Однако строгой специфичности клинко-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует. Кроме того, многие клинко-лабораторные признаки, рассматриваемые в рамках ПНС, встречаются при неопухолевых заболеваниях (гипертрофическая остеоартропатия при нагноительных заболеваниях легких, узловатая эритема при саркоидозе и т. д.) или как самостоятельные заболевания и синдромы (аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Кушинга и др.).

Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. В одних случаях ПНС предшествуют местным симптомам опухоли, в других – появляются одновременно с ними и, наконец, могут возникать уже после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты). В то же время ПНС могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазировании. Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.

Паранеопластические синдромы могут быть вследствие:

- 1) Продукции опухолью различных веществ.
- 2) Поглощения опухолью необходимых организму веществ.
- 3) Развития противоопухолевого иммунного ответа, который становится чрезмерным и переходит в синдром.

Виды паранеопластических синдромов:

- | | |
|----------------------|-------------------|
| - эндокринопатии | - кожные |
| - гематологические | - неврологические |
| - желудочно-кишечные | - прочие. |
| - почечные | |

Эндокринопатии

Синдром эктопической продукции АКТГ

В отличие от болезни Кушинга (гиперкортицизм при аденоме гипофиза) при синдроме эктопической продукции АКТГ повышено отношение предшественников гормонов к уровню АКТГ.

Этот синдром чаще развивается при мелкоклеточном раке лёгкого. Синдром Кушинга развивается у 3-7% больных с мелкоклеточным раком лёгкого. У многих больных, не смотря на то, что у них и выделяется повышенное количество предшественника АКТГ, синдром не развивается.

Клиника: характерно ожирение, гирсутизм (у женщин оволосение по мужскому типу, из-за дегидроэпиаандростерона), лунообразное лицо, пурпурные стрии, депрессия, аменорея, гипертензия, слабость, отёки (из-за альдостерона), сахарный диабет (ГКС повышают глюкозы в крови главным образом за счёт глюконеогенеза в печени).

Болезнь Кушинга встречается чаще у женщин (3:1), в то время как синдром эктопической продукции АКТГ чаще у пожилых мужчин.

Диагностика: первый шаг диагностической программы, это выяснение уровня патологии - разграничение первичных нарушений в коре надпочечников, аденомы гипофиза и синдрома эктопической продукции АКТГ.

Используют различные диагностические тесты - наиболее распространённые из них, это определение уровня кортизола в суточной моче, низко- и высокодозный дексаметазоновый тест.

У здоровых людей низкие дозы дексаметазона (2 мг) подавляют продукцию кортизола, при болезни Кушинга и синдроме эктопической продукции АКТГ - не изменяют. Результаты оценивают по уровню 17-кортикостерондов в моче.

Кроме того, с помощью метода радиоанализа можно непосредственно измерить уровень АКТГ в крови. При первичных нарушениях в коре надпочечников уровень АКТГ низкий, в то время как при болезни Кушинга и АКТГ-зависимом синдроме Кушинга - повышен. Обычно при синдроме эктопической продукции АКТГ уровень его в плазме выше, чем при болезни Кушинга, но это не всегда так, особенно при медленно растущих опухолях (например, при бронхиальном карциноиде). По уровню АКТГ можно исключить первичные нарушения в коре надпочечников и дальше показан высокодозный (большой) дексаметазоновый тест.

Высокие дозы (8 мг) дексаметазона подавляют продукцию кортизола при болезни Кушинга и не подавляют при синдроме эктопической продукции АКТГ и первичных нарушениях в коре надпочечников. Ложно-положительные результаты большого дексаметазонового теста могут быть получены при повышенном метаболизме дексаметазона (приём дифенилгидантоина, фенобарбитала, примидона, при тиреотоксикозе). Кроме того, при бронхиальном карциноиде продукция кортизола снижается в 40-50% случаев.

Метирапоновый тест: метирапон блокирует синтез кортизола из 11-дезоксикортизола в коре надпочечников, что у здоровых людей приводит к повышению уровня АКТГ. При болезни Кушинга уровень АКТГ повышается, тогда как при синдроме эктопической продукции АКТГ - нет.

Идентично при КТРГ-стимулирующем тесте, введение КТРГ при болезни Кушинга повышает уровень АКТГ, при синдроме эктопической продукции - нет.

Комбинация дексаметазоновых тестов и КТРГ-стимулирующего теста приводит к диагностической точности 98%.

Также можно применяют другие, менее распространённые тесты:

- взятие крови из нижней каменистой вены и её сравнение с периферической кровью. Этот тест можно проводить с или без введения КТРГ. Однако он инвазивный и очень дорогой.
- длительная инфузия дексаметазона в течение 7 часов (1мг/час) - чувствительность 100%, специфичность 90%, диагностическая точность 98%.
- определение сывороточного хромогранина А, который является маркёром синдрома эктопической продукции АКТГ.

Лечение.

Синдром эктопической продукции часто встречается при опухолях лёгких. Так что это диктует выполнить рентгенологическое исследование лёгких. Рентгенография и КТ позволяют обнаружить опухоль лёгкого в 90% случаев и бронхиальный карциноид в 36% при рентгенографии и в 85% при КТ. Опухоли, продуцирующие АКТГ, обычно имеют рецепторы к октреотиду и поэтому для диагностики может использоваться скintiграфия с октреотидом. Кроме того, для терапии таких опухолей можно использовать радиоактивный октреотид или соматостатин.

Хирургическое лечение - метод выбора ранних стадий опухолей лёгких с синдромом Кушинга, что в последующем снимает симптомы. Некоторым больным можно провести двустороннюю адреналэктомию с последующей заместительной терапией ГКС и минералокортикоидами. Пациенты с тяжёлой мышечной слабостью и неконтролируемой гипертензией - кандидаты на эту операцию.

При неоперабельных опухолях применяют ингибиторы кортизола - митотан, аминоглутетимид, метирапон и кетоконазол.

Митотан - эффективен в снижении уровня кортизола, но он очень токсичен и медленно начинает действовать.

Аминоглутетимид - используется в ограниченных ситуациях, потому что не всегда эффективен.

Обычно используется метирапон, особенно в комбинации с аминоглутетимидом.

Препаратом выбора является кетоконазол в дозе 400-1200 мг/день, у немногих может быть гипoadренализм.

Также может применяться октреотид.

Синдром эктопической продукции АДГ

Клиника и диагностика.

Главными симптомами синдрома эктопической продукции АДГ являются водная интоксикация и гипонатриемия, снижение осмолярности крови, повышение осмолярности мочи вследствие повышенного содержания в ней натрия. Всё это наблюдается при нормальном ОЦК (нет гиповолемии), при нормальной функции почек, надпочечников и щитовидной железы. У большинства пациентов нет никаких жалоб. Если они развиваются, то это связано с интоксикацией ЦНС - слабость, снижение аппетита, головная боль, снижение ментальной функции. При прогрессировании может быть делирий и судороги.

При обнаружении у больного раком гипонатриемии необходимо выяснять её причину. Первый шаг диагностической программы - это определение ОЦК. При синдроме эктопической продукции АДГ ОЦК в пределах нормы. При сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, злокачественном асците и серьёзных заболеваниях печени гипонатриемия сочетается с гипervолемией. Гипонатриемия при нормальной ОЦК может быть при гипотиреозе, почечной патологии, болезни Аддисона, приёме некоторых лекарственных веществ.

При обнаружении гиперпродукции АДГ следует искать этому причину. Это может быть заболевание ЦНС, легочные заболевания, приём некоторых лекарственных веществ. Синдром эктопической продукции АДГ ставится путём исключения других причин. Однако для лечения выяснение причины повышенной продукции АДГ не имеет существенного значения. Среди новообразований гиперпродукция АДГ встречается при мелкоклеточном раке лёгкого (75%), немелкоклеточном раке лёгкого, опухолях головы и шеи. У многих людей гиперпродукция АДГ развивается после лечения мелкоклеточного рака лёгкого. Многие химиотерапевтические препараты (винкристин, винбластин, винорелбин, ифосфамид, циклофосфамид, цисплатин) могут вызвать транзиторное повышение АДГ.

Лечение.

Обычно после химиотерапии мелкоклеточного рака лёгкого проходит и синдром.

Также снижают ОЦК и используют различные фармакологические средства. При уровне Na меньше 130 ммоль/л ежедневно из организма выводят 500 мл жидкости. Если это мероприятие не повышает Na выше 130 ммоль/л, то назначают демеклоциклин (в дозе 600-1200 мг/сутки), который является антагонистом вазопрессина. Также применяют флуорокортизон, мочевины и литий. В тяжёлых случаях (кома, судороги) можно применять гипертонические растворы с фуросемидом. Однако нельзя повышать Na слишком быстро, так как может быть центральный миелинолиз моста.

Гипокальцемия

Гипокальцемия обычно появляется в результате метастазов рака молочной железы, предстательной железы, рака лёгкого в кости либо если опухоль продуцирует кальцитонин. Хотя гипокальцемия встречается чаще, чем гиперкальцемия, она реже даёт симптомы. Лишь в тяжёлых случаях бывают судороги. Инфузия кальция начинают при положительных симптомах Хвостека и Труссо.

Опухолевая остеомалиция

Остеомалиция у взрослых может быть при мальабсорбции, почечном тубулярном ацидозе, хронической почечной недостаточности. Опухолевая остеомалиция характеризуется размягчением костей, гипофосфатемией, гиперфосфатурией, снижением уровня витамина Д. Обычно встречается в возрасте 30-40 лет. У пациентов наблюдается боль в костях, фосфатурия, почечная глюкозурия, гипофосфатемия, нормокальцемия, нормальная функция паратормона, снижение 1,25-дигидроксивитамина Д₃ и повышение щелочной фосфатазы. Предположительный механизм остеомалиции - это нарушение образования 1,25-дигидроксивитамина Д и секреция опухолевыми клетками фосфатурических веществ. Обычно встречается при доброкачественных мезенхимальных опухолях (гемангиомы, гемангиоперицитомы), реже - при раке предстательной железы и миеломной болезни. Лечение - удаление опухоли, применение больших доз витамина Д и фосфата.

Опухолевая продукция кальцитонина

Кальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин предотвращает вымывание Са из костей и увеличивает экскрецию Са, натрия и фосфатов с мочой. Встречается при медулярной карциноме щитовидной железы. По его уровню можно следить за течением заболевания. Также кальцитонин может выделяться при мелкоклеточном раке лёгкого, карциноиде, раке груди, желудочно-кишечного тракта.

Продукция гонадотропинов

Из гонадотропинов у человека синтезируются фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон и хорионический гонадотропин. ФСГ и ЛГ продуцируются гипофизом. ХГТ секретируется плацентой и в норме имеется только у беременных женщин. Из-за того, что уровень ФСГ и ЛГ варьирует в норме в широких пределах, для паранеопластических синдромов ценность представляет ХГТ. Основная проблема гиперпродукции гонадотропинов - это гинекомастия у мужчин. В таких ситуациях определяют уровень ХГТ, тщательно исследуют яички и делают рентгенографию грудной клетки. Основная причина повышения ХГТ - это герминогенные опухоли яичек и опухоли лёгких, но также ХГТ может выделяться при карциноме коры надпочечников, гепатоме, раке желудочно-кишечного тракта. Как и при всех герминогенных опухолях, эти пациенты чувствительны к химиотерапии.

Другие гормонпродуцируемые опухоли

Нетрофобластные негонадные опухоли могут выделять человеческий плацентарный лактоген. Это может проявляться повышением уровня эстрогена, ХГТ и гинекомастией. Человеческий плацентарный лактоген у небеременных женщин - это признак паранеопластического синдрома.

Опухоли поджелудочной железы, бронхиальный карциноид могут выделять рилизинг гормон гормона роста, что приводит к акромегалии. Для лечения применяют аналоги соматостатина.

Опухоли лёгкого, толстой кишки, груди, яичников, шейки матки, гипернефрома может выделять пролактин, что у женщин приводит к галакторее.

Опухоли яичка могут выделять тиреоид-стимулирующий гормон и приводить к тиреотоксикозу.

Гипогликемия

Гипогликемия обычно встречается при инсулиномах, но может также встречаться при саркомах, мезотелиомах. Механизмы гипогликемии различны - выделение инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, гиперметаболизм глюкозы, массивное прорастание опухоли в печень, выделение веществ, стимулирующих выработку инсулина, пролиферация рецепторов к инсулину и секреция инсулина самой опухолью. Лечение паранеопластической гипогликемии - инфузия глюкозы, подкожное или внутримышечное введение глюкагона или высоких доз кортикостероидов.

Гематологические проявления рака

Эритроцитоз

Эритроцитоз чаще встречается при почечной карциноме из-за повышенной продукции эритропоэтина. К эритроцитозу также могут приводить кисты почек. При опухоли Вильмса и гемангиоме почки эритроцитоз встречается редко. Эритроцитоз также может быть при гепатоме, мозжечковой гемангиобластоме, феохромоцитоме, опухолях коры надпочечников (также из-за повышенного образования эритропоэтина). Опухоли коры надпочечников и вырелизирующие опухоли яичников могут выделять андрогены, что приводит к повышению количества эритроцитов. Действие эритропоэтина могут усиливать простагландины, так что опухоли с продукцией простагландинов также могут приводить к эритроцитозу.

Следует проводить дифференциальную диагностику с эритроцитозом неопухолевого генеза. При истинной полицитемии (polycythemia vera) обычно наблюдается повышенное количество лейкоцитов, тромбоцитов и спленомегалия. Эритроцитоз может быть при гемоглобинопатиях, повышенном содержании карбоксигемоглобина.

Опухолевый эритроцитоз обычно не требует лечения, однако если очень высокий гематокрит (55% для мужчин и 50% для женщин), проводят флеботомию.

Уровень эритроцитов можно использовать для контроля за лечением опухоли.

Анемия

Самые распространённые виды анемий у раковых больных - это нормоцитарная нормохромная анемия, анемия вследствие метастазов в костный мозг и анемия вследствие химио- и радиотерапии.

Нормохромная нормоцитарная анемия при опухолях характеризуется снижением уровня железа в крови, нормальным или повышенным содержанием уровня ферритина, нормальными запасами железа и низким уровнем эритропоэтина. Считается, что ИЛ-1, ФНО подавляют действие эритропоэтина.

Реже анемия вызывается аплазией эритроцитов, что встречается при тимоме, хроническом миелоцитарном лейкозе, других лейкозах и лимфомах.

При опухолях В-лимфоцитов (хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфомы) может наблюдаться аутоиммунная гемолитическая анемия. Она характеризуется положительным прямым антиглобулиновым тестом, ретикулоцитозом, снижением уровня гаптоглобина, повышением ЛДГ. ГКС менее эффективны при такой анемии, чем при других аутоиммунной природы. Реакция Кумбса может становиться отрицательной при лечении опухоли.

При тромботической тромбоцитопенической пурпуре, врождённых сосудистых аномалиях, гемолитико-уремическом синдроме, при раке желудочно-кишечного тракта, сердца, лёгких, предстательной железы, при химиотерапии митомицином С может быть микроангиопатическая гемолитическая анемия. Обычно сочетается с тромбоцитопенией. У пациентов также обычно наблюдается шистоцитоз и микросфероцитоз.

Гранулоцитоз

Гранулоцитоз с повышением количества лейкоцитов больше $15 \times 10^9/\text{л}$ часто встречается при болезни Ходжкина, лимфоме, раке желудка, лёгких, поджелудочной железы, меланоме. Механизм его - это образование опухолевыми клетками колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов, ИЛ-3, ИЛ-1 и др. Гранулоцитоз при опухолях характеризуется зрелыми нейтрофилами, что отличает его от хронического миелоцитарного лейкоза, где появляются незрелые клетки, базофилы, эозинофилы, снижается ЩФ в лейкоцитах, повышается витамин В12 и способность к его связыванию, имеется филадельфийская хромосома.

Гранулоцитопения

Гранулоцитопения может появляться в связи с химиотерапией, радиотерапией и прорастанием опухоли в костный мозг. Механизм его - опухоль продуцирует вещества, которые угнетают гранулоциты. При болезни Ходжкина могут выделяться антитела против гранулоцитов. Лечение - применения колониестимулирующего фактора гранулоцитов, колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов.

Эозинофилия и базофилия

Эозинофилия обычно встречается при болезни Ходжкина. Опухолевые клетки продуцируют фактор, который селективно вызывает образование эозинофилов. Также эозинофилию объясняют выделением колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов, ИЛ-3, ИЛ-5. Высокая эозинофилия приводит к симптомам, подобным при синдроме Леффлера, который характеризуется узелковыми инфильтратами в лёгких, кашлем и лихорадкой.

Базофилия обычно встречается при хроническом миелогенном лейкозе и редко является клинически значимой.

Тромбоцитоз

Тромбоцитоз наблюдается при болезни Ходжкина, лимфомах, некоторых карциномах и лейкозах. Тромбоцитоз встречается при многих миелопролиферативных заболеваниях, включая истинную полицитемию и хронический миелогенный лейкоз, при воспалительных заболеваниях, кровотечениях, недостаточности железа, гемолитической анемии, после спленэктомии. Механизм его - это выработка опухолью тромбопоэтина. Тромбоцитоз при опухолях очень редко приводит к тромбозам и кровотечениям и лечения обычно не требуется.

Тромбоцитопения

Её причинами у раковых больных обычно являются химиотерапия, лучевая терапия, ДВС-синдром, инфильтрация опухоли в костный мозг. Встречается при хроническом лейкозе, лимфомах, болезни Ходжкина. У пациентов может проявляться кровотечениями, петехиями, пурпурой. Для лечения применяют преднизолон и/или спленэктомию. Тромбоцитопения также может быть при приёме гепарина, тиазидных диуретиков и других лекарственных веществ.

Тромбофлебит

Впервые связь тромбофлебита и опухоли была замечена Труссо и этот синдром носит его имя. Характерен мигрирующий характер тромбофлебита. Рецидивирующие тромбозы глубоких вен, устойчивость к варфарину, тромбозы в нетипичных местах должны усилить подозрение на рак. Особенно высок риск мигрирующего тромбофлебита при раке поджелудочной железы, но он также может быть при раке груди, яичников, простаты. У раковых больных повышены факторы свёртывания крови. Муцинозные аденокарциномы продуцируют сиаловую кислоту, которая активирует фактор X и приводит к гиперкоагуляционному состоянию. При опухолевых тромбозах происходит ряд нарушений в системе свёртывания крови: повышение катаболизма фибриногена и тромбоцитов, снижение протеина C, S и антитромбина, прямое образование тромбина, тромбоцитоз.

Лечение можно начинать с гепарина, хотя обычно это безуспешно. Лучше применять низкомолекулярные гепарины.

Коагулопатии и ДВС

Основные нарушения в системе свёртывания крови у раковых больных - это повышенный уровень фибрина, продуктов деградации фибриногена, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, ДВС с фибринолизом. Всё это может сопровождаться повышенным синтезом факторов свёртывания крови и тромбоцитов. ДВС с потреблением тромбоцитов и факторов свёртывания крови бывает редко, обычно при остром промиелоцитарном лейкозе или аденокарциноме. ДВС характеризуется нормальным протромбиновым временем,

тромбоцитопенией, гипофибриногенемией. У 90% больных повышено количество тромбоцитов. Самый ценный тест для диагностики ДВС - это определение продуктов деградации фибрина. Главное в ведении больных с ДВС - это определение факторов свёртывания крови и лечение ими. Применяют сочетание факторов свёртывания крови, тромбоциты с гепарином. Монотерапия гепарином противоречива и обычно используется при хроническом течении ДВС. Также применяют антиагреганты, ингибиторы и активаторы фибринолиза, но эффективность их не доказана. Противопоказана эpsilon-аминокапроновая кислота. Самое главное - лечение опухолей.

Небактериальный тромботический эндокардит

Небактериальный тромботический эндокардит может привести к тромботическим и геморрагическим осложнениям и может быть с или без ДВС. Он характеризуется стерильными тромбоцитарными осложнениями на левых клапанах сердца. Типичное проявление в мозг - появление локальной или диффузной неврологической симптоматики. Диффузная симптоматика - это конфузия, судороги, дезориентация. Диагностический тест - церебральная ангиография, что позволяет выявить множественные артериальные окклюзии. У многих выслушиваются сердечные шумы. ЭхоКГ выявляет вегетации размером больше 2 мм. Нейбактериальный тромботический эндокардит обычно встречается при аденокарциноме лёгких, лимфомах, лейкозах. Могут быть кровотечения в кожу, ЦНС, ЖКТ, верхние дыхательные пути, урогенитальный тракт и нижние дыхательные пути. Основное лечение - это лечение опухолей. Показано назначение антикоагулянтов.

Желудочно-кишечные проявления рака

Белок-теряющая энтеропатия

Белок-теряющая энтеропатия характеризуется чрезмерной потерей сывороточного белка в ЖКТ, что приводит к гипопротенемии. Раньше считали, что гипопротенемия является следствием нарушения синтеза белка. Однако сейчас доказано, что синтез белка нормальный или даже повышен, а снижается период полужизни белков в крови. Также было показано, что потеря белка через кишечник способствует гипопротенемии, не являясь её единственной причиной.

В норме ЖКТ играет незначительную роль в катаболизме сывороточного белка. Только около 10% альбуминов и глобулинов теряется через ЖКТ. Считается, что при белок-теряющей энтеропатии происходит повышение проницаемости в слизистой для белка из-за нарушения клеточной структуры, эрозий, язв и нарушения оттока лимфы. Теоретически гипоальбуминемия может быть при любом раке ЖКТ. Также была описана гипоальбуминемия при СПИДе и саркоме Капоши. Вовлечение кишечника при лимфомах (включая макроглобулинемию Вальденстрема), болезни Ходжкина может также привести в белок-теряющей энтеропатии.

В отличие от почечной потери белка, потеря белка при нарушениях ЖКТ не зависит от размера белка. При белок-теряющей энтеропатии теряются белки всех размеров - альбумины, иммуноглобулины, церулоплазмин - в отличие от нефротического синдрома. При гипопротенемии различных причин большее снижение происходит тех белков, которые длительно циркулируют в крови (например, альбумины), чем коротко-живущих (например, ретинол-связывающий белок). Также при гипопротенемии может снижаться железо, медь, кальций.

Клинические белок-теряющая энтеропатия проявляется гипопротенемией. Она может сопровождаться отёками, но очень редко связана с тяжёлыми отёками и анасаркой. Не

смотря на тот факт, что происходит снижение глобулинов и факторов свёртывания крови, присоединение оппортунистических инфекций и развитием коагулопатий наблюдается редко. У пациентов может быть диарея.

Диагностика белок-теряющей энтеропатии в общем не сложна. Необходимо исключить другие причины гипопроteinемии - мальнутриция, болезни печени. Раньше исследовали потерю белка с калом. Сейчас применяются новые методы исследования с использованием альфа1-антитрипсина, белка, который не расщепляется в ЖКТ. Следовательно, если он теряется, то он полностью экскретируется со стулом. Клиренс этого протеина используется для подтверждения диагноза белок-теряющей энтеропатии.

Лечение заключается в лечении первичной опухоли. При лимфатической обструкции показана диета с малым содержанием жира. Используются среднецепочечные ТАГ, которые не транспортируются по лимфатической системе. При таком лечении симптомы проходят у 50% больных.

Анорексия и кахексия у раковых больных

Синдром анорексии-кахексии у раковых больных - самый распространённый паранеопластический синдром, характеризующийся потерей аппетита, тошнотой и потерей веса. У 15% раковых больных потеря массы тела больше 10%. У пациентов с потерей больше 10% массы тела - низкая выживаемость из-за присоединения инфекции и из-за плохого заживления ран. Некоторое лечение рака может привести к нарушению обмена веществ, такие как послеоперационный илеус, эзофагит, стоматит.

Опухоли продуцируют вещества, которые изменяют восприятие пищи, особенно вкус и запах, приводя к недостатку удовлетворения. В ЦНС изменяется уровень серотонина. Вследствие нарушения секреции желчи и панкреатического сока может быть мальдигестия и мальабсорбция. У пациентов с тошнотой может развиваться отвращение к пище, которое трудно поддаётся терапии.

У раковых больных в крови повышается уровень ИЛ1, ИЛ6, ФНО, гамма-интерферона, серотонина. Назначение этих цитокинов приводит к анорексии и кахексии, это доказывает их этиологическую роль. Физиологические изменения под влиянием этих цитокинов весьма многочисленны, через сложные механизмы они приводят к потере массы тела. У нормальных людей при голодании сначала истощаются жировые депо, у раковых же больных - и жировые депо, и белки скелетной мускулатуры.

В лечении используют парентеральное питание. Однако во многих исследованиях было показано, что полное парентеральное питание не улучшает прогноз больных из-за присоединения инфекции и механических осложнений. По возможности человека надо кормить через ЖКТ, что более дешевой и более физиологичней. Для определения базальных энергетических затрат используют формулу Гарриса-Бенедикта. На опухолевый процесс добавляется ещё 20-30%. При присоединении инфекции - добавляется ещё больше.

Используют также фармакологические препараты - стимуляторы аппетита, кортикостероиды, анаболические стероиды, антидепрессанты, анальгетики, антиэметики. ГКС коротким курсом улучшает аппетит и настроение, но их применение ограничено из-за мышечной слабости. Прогестероны - мегестрол и медроксипрогестерона ацетат - являются стимуляторами аппетита. Назначение мегестрола ацетата (480 мг/день) - на 12 недель - увеличивает массу тела в среднем на 5,41 кг, но выживаемость не улучшает. При этом повышается риск тромбозов. Используется также дронатиол, однако он более

эффективен при анорексии при СПИДе. К несчастью терапия анорексии и кахексии у раковых больных малоэффективна.

Почечные проявления рака

Гломерулярные нарушения

Большинство мембранных нефропатий являются идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей. В одном из исследований из 101 человек с идиопатическим нефротическим синдромом, 11% было связано с раком, 8 % из которых - мембранозная нефропатия. Нефротический синдром характеризуется протеинурией, гипертензией и микроскопической гематурией. 60% с раком лёгкого, желудка и толстой кишки имеют мембранозную нефропатию. При раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек, кожи может быть гломерулонефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гранулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии - субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несёт иммунокомплексный механизм.

Нефротический синдром проходит после лечения опухоли. Для симптоматического лечения применяют петлевые диуретики, которые снимают периферические отёки. Тщательно следят за развитием тромбоэмболических осложнений, особенно тромбозом почечной вены.

Другие гломерулярные нарушения включают мембрано-пролиферативный гломерулонефрит и болезнь минимальных изменений. В большинстве случаев причиной болезни минимальных изменений является болезнь Ходжкина, очень редко - рак поджелудочной, мезотелиома. Имеется связь между активностью лимфомы и степенью протеинурии. При хроническом лимфоцитарном лейкозе может быть гломерусклероз, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. В редких случаях может быть прогрессирующий гломерулонефрит.

Микроваскулярные поражения

Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомидин С), но может быть и как паранеопластический синдром. В основном встречается при гигантских гемангиомах, раке простаты, желудка. Был описан вторичный, после пурпуры Шенляйна-Геноха, почечный васкулит у пациента с раком лёгкого, но он встречается очень редко. Более часто вторичный почечный васкулит встречается при криоглобулинемии, осложнении гепатоцеллюлярной карциномы и гепатита С.

Опухолевая инфильтрация

По данным вскрытий почки очень часто поражаются инфильтративными и пролиферативными процессами. У 40-60% больных с лейкозом имеются инфильтраты в почках. Неходжкинские лимфомы чаще поражают почки, чем болезнь Ходжкина. Имеется прочная связь между вовлечением в процесс почек и костного мозга. При лимфомах поражение узловое, при лейкозе - инфильтративное. Лечение опухоли приводит к разрешению изменений в почках.

Кожный паранеопластический синдром

С опухолями связан широкий спектр кожных проявлений. В большинстве случаев их причина остаётся неясной. Имеются кожные симптомы, которые специфичны для некоторых новообразований.

Пигментные нарушения и кератоз

Чёрный акантоз (acanthosis nigricans) характеризуется серо-коричневыми гиперпигментированными бляшками, которые чаще всего появляются на шее, в подмышечной области, на сгибательных поверхностях конечностей. Различают 4 группы - злокачественный, наследственный, эндокринный и идиопатический. Злокачественная форма характеризуется быстрым прогрессированием, сильным зудом. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин и обычно связан с аденокарциномой ЖКТ, раком желудка, лёгких, яичника. Патогенез остаётся неизвестным.

Пальмарное рубцевание (tipe palms) - характеризуется утолщением ладоней, вельветовой поверхностью и гиперпигментацией. Обычно сочетается с чёрным акантозом и встречается при раке лёгкого и желудка.

Меланоз - вызывается аномальным отложением меланина и характеризуется диффузной гиперпигментацией. Обычно локализуется на открытых частях тела. Гистологически обнаруживают гранулы меланина в меланоцитах и дерме. Меланоз может быть при опухолях, секретируемых АКТИГ. Очень похож на гемохроматоз.

Симптом Лезера-Трелата - характеризуется появлением себорейного кератоза. Основная причина - это рак желудка. Также может быть при раке груди, при лимфомах.

Акрокератоз или симптом Базекса - характеризуется симметричным псориаформным акральным гиперкератозом. Встречается при чешуйчато-клеточном раке пищевода, шеи и головы. Причина - продукция перекрёстных АГ к опухоли и базальной мембране, синтез факторов роста (например, инсулиноподобный фактор роста-1).

Болезни Педжета характеризуется эритематозным кератозом вокруг ареолы, соска и связан с раком груди. Экстрамаммарная болезнь Педжета характеризуется эритематозным экссудативным дерматитом и локализуется в области промежности, гениталий. Гистологически болезнь Педжета характеризуется крупными бледными клетками в эпидермисе и плюс-тканью. В 50% случаев экстрамаммарная болезнь Педжета связана с каким-либо новообразованием.

Нейтрофильный дерматоз

Синдром Свита характеризуется лихорадкой, нейтрофилией и появлением эритематозных болезненных бляжек, обычно на шее, верхних конечностях, лице. Морфологически в них обнаруживают дифференцированные нейтрофилы. Обычно встречается при остром миелобластном лейкозе. Этиология - предполагается гиперчувствительность. Для лечения используют ГКС.

Эритемы

Спиралевидная эритема - выглядит как дерево на спиле. Встречается при опухолях лёгких, груди, ЖКТ.

При глюкагономе встречается некротизирующая мигрирующая эритема.

Смешанные поражения

Приобретённый ихтиоз характеризуется генерализованной сухостью, гиперкератозом ладоней и подошв. Обычно связан с болезнью Ходжкина, но может быть при лимфомах, множественной миеломе и других новообразованиях. Ихтиоз проходит после вылечивания рака.

Дерматомиозит характеризуется эритемой или телеангиэктазиями пальцев, верхней части грудной клетки, периорбитальной области. Частота рака у больных с дерматомиозитом варьирует от 10 до 50%, увеличиваясь с возрастом.

Пахидермопериостоз характеризуется утолщением кожи, губ, ушей, век, макроглоссией, повышенным потоотделением. Причина этого синдрома неизвестна, однако он часто встречается при бронхогенном карциноиде.

Гипертрихоз характеризуется появлением длинным жёстких волос в ушах, на лбу, возможны по всему телу. Встречается при опухолях лёгких, толстой кишки, мочевого пузыря и других.

При болезни Ходжкина, кожной Т-клеточной карциноме может быть зуд. Сильный зуд в носдрах может быть у пациентов с опухолями мозга.

Отложение амилоида, что проявляется макроглоссией, поверхностными желтоватыми или розовыми жировыми узелками, могут быть при множественной миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема.

Герпес-зостер - везикулёзное поражение по ходу дерматом. Наблюдается при иммуносупрессивных опухолях (болезни Ходжкина, лимфомах, лейкозах).

Врождённые заболевания

Болезнь Коудена (Cowden's disease) характеризуется множественными гамартомами. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Язык выглядит как "булыжная мостовая". Наблюдается пальмо-плантарный кератоз. Патогномичны множественные лицевые трихилемомы. Чаще встречается у женщин. У таких людей повышен риск рака груди и щитовидной железы.

Синдром Гарденера (Gardener's syndrome) - наследуется по аутосомно-доминантному типу. Часто переходит в рак. Синдром включает множественные остеомы, фибромы, липомы, десмоидные опухоли, фибросаркомы, эпидермоидные кисты, лейомиомы. Характерным признаком является полипоз толстой кишки и прямой кишки. У половины больных после 30 лет развивается рак толстой кишки. Если не лечить, то пациенты доживают до 50 лет. Рекомендуются тотальная колонэктомия для предупреждения развития рака.

Синдром Петц-Егерса (Peutz-Jeghers syndrome) - наследуется по аутосомно-доминантному типу. Характеризуется гамартонными полипами ЖКТ, пигментацией лица, губ, слизистой оболочки рта. Риск развития рака составляет 2-3%. Из полипов могут образовываться карциномы. Рак развивается в более молодые годы.

Пальмарный и плантарный кератоз - наследуется аутосомно-доминантно и связан с развитием карциномы пищевода.

Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена) - характеризуется нейрофибромами и пятнами "кофе с молоком". Наследуется по аутосомно-доминантному типу. У таких больных иногда развивается феохромоцитома.

Неврологические проявления рака

Теоретически под неврологическим паранеопластическим синдромом понимают любые нарушения ЦНС, не связанные с прорастанием в неё опухоли или с метастазами. Но обычно под ним понимают любые нарушения ЦНС. Неврологический паранеопластический синдром подразделяется по анатомическому принципу.

Частота. Нервно-мышечные нарушения (в основном в виде миопатии и периферической нейропатии) встречается довольно часто, в лёгких проявлениях почти у всех больных. Паранеопластический неврологический синдром встречается очень редко, у 1% раковых больных.

Патогенез. Причина и патогенез многих неврологических проявлений рака неизвестна. Различные симптомы объясняются различными механизмами. В 1888 году Оппенгейм предположил, что опухоли могут выделять нейротоксические вещества. Сейчас не известно паранеопластического синдрома с этим механизмом. Нервная система может вторично поражаться из-за выделяемых опухолью гормонов (АКТГ, паратгормон) и цитокинов (ФНО и ИЛ).

Паранеопластический синдром может быть вследствие оппортунистической инфекции. Прогрессирующий мультифокальный энцефалит в рамках паранеопластического синдрома вызывается JC-вирусом. У 12,5% пациентов в паранеопластическом неврологическом синдроме (включая паранеопластическую дегенерацию мозжечка и лимбический энцефалит) определяют 14-3-3 протеин в СМЖ, появляемый при болезни Крейтцфельда-Якоба (Creutzfeldt-Jakob disease). Сейчас пока не ясно, какую роль играет протеин 14-3-3 в развитии паранеопластического синдрома и ведутся исследования.

Другой возможный механизм - это поглощение опухолевыми клетками биохимических веществ. Например, при больших метастатических карциноидных опухолях развивается энцефалопатия вследствие поглощения опухолью триптофана и ниацина. Однако больше неизвестно опухолей, которые бы приводили к этому синдрому через этот механизм. К тому же непонятно, как опухоли маленьких размеров могут поглотить много веществ, до такой степени, чтобы развилась их недостаточность.

Многие синдромы возникают по Т-клеточному механизму. Исследование ЦНС пациентов с паранеопластическим синдромом показывает интенсивность воспалительного инфильтрата (включая Т-клетки). Большинство неврологических паранеопластических синдромов развивается по аутоиммунному механизму. Некоторые опухоли продуцируют антигены, которые в норме продуцируются только в ЦНС. Иммунная система реагирует на эти антигены и поражает нервную систему. Подострая мозжечковая дегенерация, оптический неврит, опсоклонус-миоклонус, подострая сенсорная нейропатия, миастения гравис, миастенический синдром Ламбера-Итона связаны с продукцией аутоантител. Хорошо описан синдром Ламбера-Итона, когда при миелоклеточном раке лёгкого вырабатываются аутоантитела против потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Диагностика. Поскольку в большинстве случаев неврологический паранеопластический синдром развивается до того, когда становится известно, что у больного рак, диагностика очень трудна. Может быть два варианта:

- 1). Известно, что у человека имеется рак, и тогда вопрос состоит в том, является ли неврологические симптомы проявлением метастаза или отдалёнными эффектами опухоли.
- 2). Не известно, что у больного рак и надо решать вопрос, это связано с раком или нет.

В первом случае в большинстве случаев неврологическая симптоматика обусловлена метастатическим поражением. Неврологические симптомы, которые могут вызвать трудности при постановке диагноза, это деменция, дисфункция мозжечка, слабость конечностей. Деменция - один из хорошо описанных отдалённых эффектов рака на ЦНС. Однако, похожие симптомы могут быть у пациентов с множественными метастазами головного мозга, лептоменингеальным поражением, при нейродегенеративных нарушениях (болезнь Альцгеймера), у пожилых пациентов с низкими резервами мозга и системными нарушениями метаболизма. Метастазы головного мозга обычно заметны на ЯМР и КТ. При болезни Альцгеймера - гидроцефалия на нейроснимках и нарушения в СМЖ. У пациентов с лимфомами следует учитывать инфекции ЦНС, такие как токсоплазмоз, грибковый менингит, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию.

При мозжечковой дисфункции сперва следует подумать о метастазе, а потом об отдалённых эффектах опухоли. Характеризуется билатеральным нарушением выполнения коленно-пяточной и пальце-носовой проб, дизартрией. Нистагма обычно нет. Также характерна деменция. Метастатическое поражение мозжечка характеризуется нарушением походки. Речь и верхние конечности в норме. Появляется односторонняя атаксия без тяжёлой дизартрии (гемисферальное поражение). МРТ и КТ уточняют диагноз.

Большие трудности в диагностике имеются у больных со слабостью конечностей, отсутствием рефлексов, с/без дисфункцией МП и кишечника. Врач может подозревать паранеопластическую периферическую нейропатию, но более вероятней - это вовлечение в процесс cauda equina лептоменингеальной опухолью. Диагноз устанавливается по исследованию СМЖ, КТ и ЯМР.

Многие неврологические паранеопластические синдром - такие как сенсомоторная периферическая нейропатия, деменция, острая поперечная миелопатия - случаются почти с такой же частотой, что и в обычной популяции. И обычно поиски опухоли у таких больных оказываются бесплодными. Однако некоторые неврологические симптомы встречаются с очень большой частотой у раковых больных. Это дерматомиозит в среднем и пожилом возрасте, подострая мозжечковая дегенерация, подострая сенсорная нейропатия, подострая моторная нейропатия. У таких пациентов следует тщательно искать опухоль.

Лечение.

Лечение неврологических паранеопластических синдромом в основном неэффективно. Исключение лишь составляет синдром Ламбера-Итона (при котором эффективен плазмаферез и 3,4-диаминопиридин) и опсиклонус-миоклонус, которые хорошо поддаётся терапии ГКС. Имеются заявления об успешном применении протеина А иммуноадсорбции. Также при синдроме Ламбера-Итона и опсиклонус-миоклонус эффективно лечение опухоли.

Основная причина неэффективности лечения - это быстрое начало синдрома и обычно к тому времени, как поставят диагноз, происходят необратимые изменения.

Иммуносупрессивная терапия у таких больных может приводить к опухолевому росту и увеличивает смертность.

Энцефаломиелит

Энцефаломиелит морфологически характеризуется воспалительной реакцией, периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией, накоплением лимфоцитов в мозге. Проявления могут быть самыми различными в зависимости от локализации поражения. Например, при вовлечении в процесс спинного мозга может быть поперечный миелит или моторная нейропатия, при поражении симпатической НС - ортостатическая гипертензия. Остаётся неизвестно, почему у разных людей поражаются различные отделы ЦНС. Лечение не разработано и нарушения приводят к тяжёлой слабости.

Мозжечковая дегенерация

Клинически характеризуется мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией и патогенетически - поражением клеток Пуркинье мозжечка. Это самый распространённый неврологический паранеопластический синдром. Он встречается у 1% раковых больных. Обычно возникает при мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди.

В большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует обнаружению опухоли в течение месяцев и лет. Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм. Серопозитивные пациенты "прогрессируют" быстрее. Обычно характерна лёгкая или средняя деменция. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. СМЖ может быть нормальной, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается Ig G и присутствуют олигоклональные вещества.

С мозжечковой дегенерацией связано несколько аутоантител. Титр их выше в СМЖ, чем в крови, что указывает на их продукцию в ЦНС. Наиболее часто находят аутоантитела анти-Yo (поликлональные антитела класса Ig G к клеткам Пуркинье). Обычно их находят у женщин с сопутствующим раком груди, яичника, женских половых органов.

Другие пациенты не имеют аутоантитела анти-Yo, но имеют другие - антинейрональные нуклеарные аутоантитела типа 1 (анти-Hu) и анти-Ri антитела. Анти-Hu также связано с паранеопластическим энцефаломиелитом и сенсорной нейропатией. При болезни Ходжкина и некоторых других опухолях никаких специфических антител не обнаруживают.

В редких случаях возможна ремиссия, в основном у пациентов с болезнью Ходжкина и при отсутствии антител к клеткам Пуркинье.

Лимбический энцефалит

Паранеопластический лимбический энцефаломиелит - редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака лёгкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Патоморфологически синдром характеризуется гибелью нейронов в amygdala, гиппокампе и коре. Обычно имеется глиоз, инфильтрация кровеносных сосудов лимфоцитами, микроглиальные узелки. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом и тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta. Эффективного лечения нет. Было опубликовано, что лечение опухоли приводит к улучшению.

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус

Опсоклонус - прерывистая нестабильность глазных яблок, характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотическим, содружественным движением глаз. Часто сочетается с местным миоклонусом и атаксией. Опсоклонус рассматривается в двух аспектах. У детей может быть опсоклонус вследствие вирусной инфекции, которая поражает мозг. Реже опсоклонус (с или без миоклонуса) развивается в рамках паранеопластического синдрома. У детей опсоклонус обычно появляется при нейробластоме и встречается у 2% детей с этой опухолью. Примерно 50% с опсоклонусом имеют нейробластому. Паранеопластический опсоклонус-миоклонус у детей отвечает на кортикостероидную терапию. Однако в некоторых исследованиях остаточные неврологические явления наблюдались в 69% случаев.

У взрослых опсоклонус-миоклонус встречается реже и реже ассоциирован с опухолью. Только у 20% имеется опухоль и в большинстве случаев это опухоль лёгких. Как при многих других неврологических паранеопластических синдромах, неврологическая симптоматика обычно предшествует диагностике рака. В СМЖ обычно находят лёгкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. ЯМР и КТ как правило не показывают никаких изменений. Лечение малоэффективно. У некоторых больных находят анти-Hu и анти-Ri антитела.

Рак-ассоциированная ретинопатия

Дегенерация фоторецепторов в сетчатке - редкий паранеопластический синдром. В основном (90%) встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Но может быть при меланоме и других опухолях. Происходит дегенерация палочек, колбочек, ганглионарных клеток сетчатки. Также обычно обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию наружного слоя сетчатки. Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. СМЖ обычно в норме. В некоторых случаях неходят аутоантитела к клеткам сетчатки. Кортикостероиды иногда приводят к улучшению функций органа зрения.

Подострая сенсорная нейропатия

Подострая сенсорная нейропатия - редкий паранеопластический синдром, который характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Чаще встречается без рака и обычно связан с первичным синдромом Сьогрена. В большинстве случаев сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20% - развивается на фоне рака. В 90% случаев встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Женщины болеют чаще мужчин.

Патоморфологические изменения находят в ганглиях задних корешков и ганглионарных ганглиях. Часто имеется лимфоцитарная инфильтрация ганглиев и вторичную потерю белого вещества задних столбов спинного мозга. Основные клинические симптомы - это онемелость, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности прогрессирует дни-недели и постепенно вовлекает все четыре конечности, потом поднимается на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексy. Моторная функция обычно сохранена. Большинство пациентов не могут ходить. Лечение ГКС и плазмаферез неэффективны. Синдром иногда уменьшается спонтанно или после лечения опухоли.

Подострая моторная нейропатия

Подострая моторная нейропатия обычно связана с болезнью Ходжкина и другими лимфомами. Синдром характеризуется постепенным нарастанием мышечной слабости, без значительной потери чувствительности. Скорость нервного проведения нормальная.

Электромиография показывает нарушение иннервации. В СМЖ обычно повышается уровень белка, плеоцитоза нет. Наблюдается патология клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков и демиелинизация белого вещества спинного мозга. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия - синдром Гийена-Барре. Эффективного лечения пока не найдено.

Сенсомоторная периферическая нейропатия

Смешанная моторная и сенсорная нейропатия очень часто встречается у раковых больных. В большинстве случаев она связана с нейротоксической химиотерапией, мальнутрицией и метаболическими нарушениями и не относится к паранеопластической. Описаны случаи сенсомоторной нейропатии при раке лёгкого. Нейропатия характеризуется нарушением чувствительности по типу "перчаток и носков". Бульбарные структуры обычно интактны. СМЖ - нормальная или с незначительно повышенным белком. Имеются обычно нарушение скорости проведения по нервному волокну и на электромиографии - признаки денервации. Гистологически выявляют дегенерацию аксонов и/или сегментарную демиелинизацию. Специфического лечения нет.

Миастенический синдром Ламбера-Итона

Синдром Ламбера-Итона характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц. Примерно у 40% пациентов с этим синдромом отсутствует рак. Чаще болеют женщины. В 60% случаев развивается при раке лёгкого.

Синдром Ламбера-Итона развивается вследствие пражения потенциал-зависимых Са-каналов антителами. В результате этого нарушается вход Са в терминальную часть аксона и снижается высвобождения ацетилхолина. Синдром Ламбера-Итона экспериментально воспроизводится на животных путём введения Ig G больного человека.

Клинически характеризуется мышечной слабостью и усталостью. В отличие от классической myasthenia gravis, в процесс не вовлечена бульбарная мускулатура, хотя у 30% имеется дисфагия. Около половины пациентов имеют нарушение холинергической автономной системы (сухость во рту, импотенция).

В отличие от многих паранеопластических синдромов, синдром Ламбера-Итона хорошо поддаётся лечению плазмаферезом, в/в введением Ig, иммуносупрессивной терапией. Также используются средства, повышающие выделение трансмиттера (например, 3,4-диаминопиридин). Пиридостигмин удлиняет эффект 3,4-диаминопиридина, но в отдельности от неэффективен. Лечение опухоли также приводит к улучшению.

Дерматомиозит и полимиозит

Дерматомиозит и полимиозит - воспалительные миопатии, характеризующие подострым развитием мышечной слабости, с или без боли. При дерматомиозите имеется классическая гелиотропная сыпь на лице, локтях, коленях, в дополнение к мышечной слабости. В большинстве случаев эти состояния являются идиопатическими, и только в 10% связаны с опухолью. Чаще наблюдается при раке лёгкого и груди. Кроме мышечной слабости и поражения кожи, в крови повышается креатин-киназа. При биопсии мышц находят воспалительные инфильтраты, некрозы волокон, атрофию волокон. Стандартная терапия - иммунодепрессанты, в том числе ГКС. Синдром имеет непостоянное течение.

Лихорадка

Лихорадка встречается у многих пациентов с раком. Причины лихорадки чаще всего инфекции, опухоль, лекарственные причины, реакция продуктов крови и аутоиммунные заболевания. В 30% случаев причиной лихорадкой у раковых больных является непосредственно опухоль, в большинстве же случаев лихорадка обусловлена инфекцией. Основной дифференциальный признак - это уровень нейтрофилов. У лиц с нейтропенией большая вероятность инфекции, у лиц с нормальным количеством нейтрофилов - чаще всего другие причины. Лишь у 20% с лихорадкой и нормальным количеством нейтрофилов причиной лихорадки является инфекция.

При отсутствии инфекции считается, что опухоль продуцирует цитокины, которые и повышают температуру. Лихорадка чаще всего встречается при почечной карциноме (лихорадка встречается у половины больных с этой опухолью). У 1/3 больных с гепатомой развивается лихорадка. Лихорадка Пель-Эбштейна встречается при болезни Ходжкина и является важным прогностическим признаком. Также она может быть при неходжкинских лимфомах. Острый лейкоз, остеосаркома, миксома предсердия, феохромоцитома, опухоли гипоталамуса редко связаны с развитием лихорадки.

В последние 20 лет хорошо описаны эндогенные пирогены. Главным из них является ИЛ 1. От выделяется при болезни Ходжкина. ИЛ 1 также увеличивает количество нейтрофилов и кортизола и связан с острой фазой ответа. ФНО также вызывает лихорадку, но действует на другие рецепторы, чем ИЛ 1. Также лихорадку вызывают ИЛ 6 и интерферон.

Основная задача лечения лихорадки - это лечение инфекции. У пациентов с нейтропенией лихорадка сама по себе опасна для жизни. Если инфекция исключена, то основная терапия - это НПВС. Они уменьшают температуру путём ингибирования ЦОГ, уменьшения синтеза ПГЕ2. Некоторые исследователи используют пробу с НПВС для выяснения причины лихорадки. Если температура снижается после приёма напроксена и индометацина, то лихорадка скорее всего связана с опухолью. Также эффективны кортикостероиды, которые ингибируют ПГЕ2 и блокируют транскрипцию мРНК, кодирующую продукцию пирогенных цитокинов.

Заключение

Чаще всего паранеопластические синдромы являются неблагоприятным прогностическим фактором течения болезни. Однако в ряде случаев при радикально проведенном противоопухолевом лечении они могут полностью устраняться. Возобновление симптомов в этом случае свидетельствует о рецидиве заболевания.

В рамках лечения ПНС используется специфическое противоопухолевое лечение, патогенетическая терапия и симптоматическая терапия. Схема подбирается индивидуально для каждого пациента с учетом вида опухоли, паранеопластического синдрома и общего состояния.

Список используемых источников:

- 1) Игушева Н.А., Кузнецова В.В. ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ // Международный студенческий научный вестник. – 2018, – № 4-2.;
- 2) А.Р. Геворков, С.Л. Дарьялова Паранеопластические синдромы // Клиническая геронтология – 2009 - №2
- 3) [https://ru.wikipedia.org/wiki/ Паранеопластические синдромы](https://ru.wikipedia.org/wiki/Паранеопластические_синдромы)