

Metastatik Meme Karsinomlu Hastada RA- Benzeri Paraneoplastik Sendrom: Bir Olgu Sunumu

RA-Like Paraneoplastic Syndrome in a Patient with Metastatic Breast Carcinoma : A Case Report

Pınar Doruk, Mehmet Adam, Berrin Leblebici

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Malign neoplazmlar RA-benzeri paraneoplastik sendromu da içeren çok çeşitli paraneoplastik romatolojik sendromlar ile ilişkilidirler. Bu sendrom, direk tümör invazyonu olmadan tümör tarafından salgılanan çok çeşitli tümör kaynaklı biyolojik mediatörlerin sonucu olarak meydana gelir. Rastlantısal olabileceği gibi kanser tanısı öncesinde veya izleminde ya da rekürrensinde görülebilir. Meme karsinomu da dahil olmak üzere çeşitli solid tümörler ile görülebilir. Kesin prevalansı bilinmemekte ancak nadir görüldüğü düşünülmektedir. Başlangıç yaşı genellikle malignite ile ilişkilidir. Klinik şüphe doğru tanı için en önemli faktördür.

Bu vaka sunumunda kliniğimize simetrik poliartrit ile başvuran meme karsinomlu bir hasta sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: Meme karsinomu, poliartrit, RA-benzeri paraneoplastik sendrom

ABSTRACT

Malignant neoplasms are associated with a wide variety of paraneoplastic rheumatological syndromes including RA-like paraneoplastic syndrome. This syndrome is not directly related to tumour invasion the result of a wide variety of tumour-derived biologic mediators. It may coincide, follow or antedate the diagnosis of cancer, or herald its recurrence. It has been reported with a variety of solid tumors including breast carcinoma. The exact prevalence is unknown, but it is thought to be rare. The age of onset generally reflects that of the associated malignancy. Clinical suspicion is the most important factor in accurate diagnosis.

In this case report, we will present a woman with breast carcinoma who is admitted to our clinic with symmetric polyarthritis.

Keywords: Breast carcinoma, polyarthritis, RA-like paraneoplastic syndrome

Yazışma Adresi Corresponding Author

Pınar Doruk
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel
Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

Tel: 0 322 344 44 44
E-posta: pdoruk@baskent-adn.edu.tr

Geliş Tarihi/ Received: 23.10.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2012

Sunulduğu Kongre:
3. Tıbbi Rehabilitasyon Kongresi,
15-18 Kasım 2012, Ankara

Giriş

Malign hastalıklarda, tanı öncesinde, tanı sırasında ya da sonrasında çeşitli kas-iskelet sistemi problemleri meydana gelebilir(1,2). Malign tümörlerin ya da metastazlarının, maligniteden uzak bölgedeki çeşitli organları etkilediği bilinmektedir(3). Paraneoplastik

sendrom olarak bilinen bu durum, tanımlanmış veya henüz tanımlanmamış tümör dokusu ile anatomik bir ilişki içinde olmadan gelişen, metastaz veya direk tümör invazyonu ya da kompresyonu ile açıklanamayan, altta yatan malignitenin tedavisi ile düzelen belirti ve bulguları içerir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genellikle immün aracılı olan, tümör dokusu

tarafından sekrete edilen, dolaşımdaki proteinlere zarar veren ya da hormonları taklit eden substratlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir(2,3,4). Bu substratlar hormonlar, sitokinler, immünglobulinler, peptitler, antikorlar, otokrin ve parakrin mediatörler ile sitotoksik lenfositlerdir(3,5).

Bu sendrom kanser vakalarının yaklaşık %10-50'sinde görülebilir(2,6). Yanlışlıkla metastaz tanısı alarak hastaya uygun olmayan agresif tümör tedavisi verilmesine neden olabilir. Tam tersi şekilde metastazlar da paraneoplastik sendrom olarak değerlendirilip agresif tedavide geç kalınmasına neden olabilir. Bu nedenle paraneoplastik sendrom tanısı konmadan önce tümörün kemik, eklem, kas, periartiküler dokuya invazyonu ekarte edilmelidir(6).

Çeşitli solid tümör ve hematolojik malignitelerde tanımlanmış olan bu sendromun klinik prezentasyonları içinde romatolojik hastalıklar da yer almaktadır(3). Otoimmünite yada immünmodülatör ilaç kullanımı sonucu maligniteli hastalarda romatolojik hastalık görülme riski artmaktadır(7). Bu sendromların içinde romatoid artrite benzeyen ve "kanseri poliartriti, karsinoma poliartriti ya da romatoid artrit(RA)- benzeri paraneoplastik sendrom" olarak tanımlanan sendrom da bulunmaktadır. Nadir görülen bu sendrom zaman zaman asemptomatik olabilir. Tanısı zor konulabildiğinden maligniteli hastalarda romatolojik sorgulama önemlidir(3). Bu vaka eşliğinde RA-benzeri paraneoplastik sendrom tartışılacaktır.

Olgu

Otuzyediy yaşında kadın hasta 1 ay önce aniden başlayan eklem ağrısı ve şişlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Her iki el ve el bileği, dirsekler, omuzlarda ağrı, şişlik şikayeti tarifleyen hastanın aynı zamanda 1 saat süren sabah tutukluğu vardı.

1 sene önce evre 3 invaziv duktal meme karsinomu nedeniyle sol modifiye radikal mastektomiye takiben, radyoterapi ve kemoterapi uygulanmıştı. Multipl lenf nodu ve kemik metastazı olan hastaya palyatif radyoterapi uygulaması, tamoksifen ve zolendronik asit tedavisi başlanmıştı. Romatolojik açıdan özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Kaşektik olan hastanın sistemik muayenesi, üst ve alt ekstremitelerde nörolojik değerlendirmesi normaldi. Her iki omuz, el-el bilek, metakarpofalangial ve proksimal interfalangial, diz ve ayak bileği eklemlerinde simetrik olarak şişlik, hassasiyet, ısı artışı vardı. Bu eklemlerde hareket açıklığı normal sınırlarda ancak ağrılı idi. Hassas ve şiş eklem sayısı 28 idi.

Laboratuvar incelemesinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, hemoglobin 11.1 g/dl (12-16), hematokrit % 34.4 (36-46), lökosit 3270/mm³, karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi 7.05 ng/ml (0-4), kanser antijen 15-3 (CA 15-3) seviyesi 230.1 (0-29) U/ml, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH)73 mm/saat, C-Reaktif Protein (CRP) 126 mg/L(0-6), romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrüline peptid antikor(anti-CCP) negatifti. Ön-arka el-el bilek grafisinde yumuşak doku şişliği dışında patoloji yoktu. DAS 28 skoru 8.2 idi.

Hastaya medikal onkoloji tarafından verilen tedaviye ek olarak oral metilprednizolon 24 mg/gün, oral metotreksat 15 mg/hafta, folik asit 5 mg/hafta başlandı. Medikal onkoloji bölümünün takibinde yeni metastaz saptanmadığı, stabil kabul edilerek ek tedavi verilmediği öğrenildi.

İki hafta sonraki kontrolde laboratuvar ve klinik olarak düzelme olmaması üzerine haftalık metotreksat dozu 20 mg, günlük metilprednizolon dozu 32 mg olarak değiştirildi. Altı hafta sonraki kontrolde belirgin kilo artışı gözlenen hastanın sol omuzda şişlik ve ısı artışı dışında muayenesi normaldi. ESH 5 mm/saat, CRP 3.4 mg/Le düşmüştü. DAS 28 skoru 3 idi. Metilprednizolon dozu tedricen 16 mg/güne düşürülen hastanın altı hafta sonraki kontrolünde bilateral omuz eklemi dışında aktif eklemi olmamakla birlikte eklem hareket açıklıkları el bileklerinde ağrılı ve limitli idi. Hastada aydede yüz gelişmişti. CRP 7.7 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 5 mm/saat idi. DAS 28 skoru 2.7 idi. Metilprednizolon dozu tedricen 8 mg/güne inildi. Haftalık 20 mg metotreksat tedavisini tolere edemeyen hastanın metotreksat dozu 15 mg/haftaya düşürüldü. İlk tedavinin beşinci ayında tedavisine sulfasalazin 1000 mg/gün eklendi.

Tartışma

Romatolojik paraneoplastik sendromlar içinde % 42.5 ile en sık görülen bu sendromun genel popülasyondaki sıklığı <1/1,000,000 dir. Akciğer, kolon, meme, over, mide, özafagus, orofarinks, lenfoproliferatif ve hematolojik kanserler ile görülebilir. Malignite gelişiminden 8-12 ay kadar önce oluşabilir(5,8,9).

Önceleri; geç yaşta başlama, akut başlangıç, alt ekstremitelerde belirgin simetrik yada asimetric eklem tutulumu, el ve el bilek eklemlerinin korunması, benign radyolojik değişiklikler, RF negatifliği tanımlanmış olsa da bulgular her zaman bu şekilde olmayabilir. Literatürde el-el bileği eklemlerinin simetrik tutulduğu vakalar da bulunmaktadır(1,3,4,5,8). RF % 22.5 oranında pozitif olabilir(9).

Klinik şüphe doğru tanı için en önemli faktör olup kesin tanısal test bulunmamaktadır. Romatoid nodül yokluğu, spesifik olmayan sinovit, aile hikayesinin olmaması, hepatosplenomegali, lenfadenopati, özellikle tedavi bitiminde kalıcı olan yada beklenmeyen anemi ve konstitüsyonel semptomlar varlığında akla bu sendrom gelmelidir(1,3,5,8).

Tanı genellikle dışlamaya dayanır. Ayırıcı tanı RA başta olmak üzere oldukça geniş spektrumludur. İki hastalık da haftalar ile aylar içerisinde ortaya çıkmakta, etkilenmiş eklemlerde hareket kısıtlılığı, sabah tutukluğu ve yumuşak doku şişliği, kronik inflamasyon ve hastalık ile uyumlu olarak anemi, yüksek sedimentasyon hızı ve CRP değerleri oluşturmaktadır(4). Bu vaka da polikliniğimize başvurduğu zaman bu özellikleri taşıyordu.

Yapılan bir çalışmada, ortalama yaşları 57.5 olan 26 hasta değerlendirilmiş, % 85'i simetrik el ve el bileği tutulumu ile başvurmuş, vakalardan 4'üne Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş, 7'sinde RF pozitifliği, 3'ünde de kemik erozyonu gözlenmiştir(10). 18 vakalık bir seride 8 hastada tipik RA saptanmış, bu vakaların % 73'ünde kanser tedavisi ile artrit bulgularında düzelleme görülmüştür(1). Bizim hastamız da tipik RA kliniği sergiliyordu. Ancak 4 haftadır süren şikayetleri nedeniyle 1987 yılında ACR tarafından belirlenen RA kriterlerini tam olarak karşılamıyordu(11). 2010 yılı ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) RA sınıflama kriterlerini ise karşılıyordu(12).

RA ile ayırıcı tanıda RF'ye göre yüksek spesifite ve düşük sensitivite gösteren anti-CCP kullanılabilir. RA'da % 98 kadar yüksek spesifite gösteren bu antikor RA-benzeri sendrom ile ilişkilendirilememiştir. Ancak literatürde anti-CCP ve RF pozitif vakalar da bildirilmiştir(13). Bu bulgulara dayanarak RA ile ayırıcının her zaman net yapılamayabileceği düşünülebilir(4). RF gibi anti-CCP'nin de spesifitesinin % 100 olmaması, RF ve anti-CCP negatif olan hastalarda RA ile ayırıcı tanı zor olabilir. Sinovial sıvı genellikle spesifik olmayan inflamatuvar değişiklikler gösterir. Radyolojik çalışmalarda yaşa bağlı değişiklikler dışında genellikle belirgin özellik yoktur.

Klinik seyir genellikle primer tümör ile paraleldir. Tedavi altta yatan malignitenin kontrolünü ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalık modifiye edici ilaçlarla semptomatik tedaviyi içerir. Ancak, semptomlar hastalık modifiye edici anti-romatolojik tedaviye yanıt vermeyebilir, primer tümörün radikal tedavisi ile bu sendromda gerileme meydana gelebilir(5,8). Altta yatan malignitenin tedavisi ile romatolojik patolojide gerileme gözlenmesi, kemik ve eklemlerde metastaz yokluğu yada tümör rekürrensi ile

semptomların yeniden ortaya çıkması paraneoplastik sendrom lehinedir(2,4,5,6). Sunulan vakanın medikal onkoloji bölümü takiplerinin stabil olması ve verilen anti-romatolojik tedavi klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelmeyi pozitif yönde etkilemiş olabilir.

Sunulan vakadan yola çıkarak maligniteli hastalarda erken yaşta görülebilecek simetrik, küçük eklem tutulumlu aktif artritlerin de RA-benzeri paraneoplastik sendrom ile uyumlu olabileceği, ancak değişik klinik prezentasyon ve negatif laboratuvar bulgularının olabileceği düşünülebilir. Primer tümör ve metastazların tedavisine ek olarak uygulanacak anti-romatolojik tedavi de remisyonu yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid-like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. Clin Rheumatol 2003;22(4-5):353-354
2. Hakkou J, Rostom S, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Paraneoplastic rheumatic syndromes: report of eight cases and review of literature. Rheumatol Int 2012;32(6):1485-1489
3. Ochi K, Horiuchi Y, Seki M, Nishi K, Nozaki H, Yabe H. Polyarthritis and posterior interosseous nerve palsy associated with gastric carcinoma. Rheumatol Int 2012;32(8):2557-2559
4. Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. J Gen Intern Med 2008;23(12):2136-2139
5. András C, Csiki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. Rheumatol Int 2006;26(5):376-382
6. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14(3):515-533
7. Chakravarty E, Genovese MC. Rheumatic syndromes associated with malignancy. Curr Opin Rheumatol 2003;15(1):35-43
8. Racanelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. Autoimmun Rev 2008;7(5):352-358
9. Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E, Tikuišis R, Distler J, Schett G, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. Clin Rheumatol 2011;30(3):373-380
10. Morel J, Deschamps V, Toussiot E, Pertuiset E, Sordet C, Kieffer P, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67(2):244-247
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-324

12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-2581
13. Larson E, Etwaru D, Siva C, Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011;31(12):1635-1638