

Klinické projevy paraneoplastických syndromů na pohybovém systému

P. HORÁK¹, V. VAVRDOVÁ²

¹III. interní klinika, Osteocentrum FN, FN a LF UP Olomouc, ²Revmatologická ambulance, Železniční poliklinika Olomouc

SOUHRN

Horák P., Vavrdová V.: **Klinické projevy paraneoplastických syndromů na pohybovém systému**

Autoři se zabývají klinickými projevy paraneoplastických syndromů postihujícími pohybový systém. Tyto syndromy se mohou objevit v průběhu nádorového onemocnění, mohou ale také nádorovým onemocněním předcházet. Dle všeobecně přijímaných kritérií dle Fama se revmatické paraneoplastické syndromy dělí na kloubní, svalové, kožní, cévní a smíšené. Mezi tyto syndromy se řadí hypertrofická osteoartropatie, karcinomatózní artritida, amyloidová artropatie, dermatomyozitida, paraneoplastická vaskulitida, algodystrofický či antifosfolipidový syndrom, relabující polychondritida, onkogenní osteomalacie či polymyalgia rheumatica. Existuje také řada méně známých jednotek, na které je nutno v určitých situacích pomýšlet, například multicentrická histiocytóza, syndrom RS3PE či Lambertova-Eatonova myastenie. Při nádorových onemocněních se lze setkat rovněž s fascitidami, panikulitidou, neutrofilní dermatózou, Raynaudovým syndromem až s gangrény prstů, erytromelalgií či s „lupus like“ syndromem. Seznam paraneoplastických syndromů není úplný a stále se rozšiřuje.

Klíčová slova: Pohybový systém, paraneoplastické syndromy, klinický obraz, diagnostika, léčba

SUMMARY

Horák P., Vavrdová V.: **Clinical manifestations of paraneoplastic syndromes in the musculoskeletal system**

The authors deal with clinical manifestations of paraneoplastic syndromes affecting the musculoskeletal system. These syndromes may develop in the course of cancer but they may also precede it. According to established criteria by A. Fam, paraneoplastic rheumatic syndromes are classified as follows: articular, muscular, dermal and mixed. These syndromes include hypertrophic osteoarthropathy, carcinoma polyarthritis, amyloid arthropathy, dermatomyositis, paraneoplastic vasculitis, algodystrophic and antiphospholipid syndromes, relapsing polychondritis, oncogenic osteomalacia and polymyalgia rheumatica. Numerous less known entities also have to be considered in certain situations, such as multicentric histiocytosis, RS3PE syndrome and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cancer may also be accompanied by fasciitis, panniculitis, neutrophilic dermatosis, Raynaud's syndrome even with digital gangrene, erythromelalgia and lupus-like syndrome. The list of paraneoplastic syndromes is not complete and is being added to.

Keywords: Musculoskeletal system, paraneoplastic syndromes, clinical picture, diagnosis, treatment

Osteologický bulletin 2008; 13(2):49–56

Adresa: Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 772 00 Olomouc, e-mail: horakp@fnol.cz

Došlo do redakce: 1. 4. 2008

Přijato k tisku: 27. 5. 2008

Úvod

Nádorová onemocnění se mohou v oblasti pohybového systému projevovat různým způsobem. Může se jednat přímo o nádorové onemocnění pohybového systému (primární a sekundární nádory synovie, svalstva, kostí, eventuálně infiltrace nádorovými elementy při systémových nádorech – leukémie). Některá revmatická onemocnění mohou být v pozdější době komplikována rozvojem nádoru, eventuálně riziko těchto nádorů může být zvýšeno imunosupresí, radiační či biologickou léčbou revmatických chorob. Na druhou stranu cytostatická a imunomodulační protinádorová terapie může vést ke vzniku autoimunitního stavu spojeného s revmatickými projevy (1–7). Konečně nádorové onemocnění může vyvolat vznik tzv. paraneoplastických syndromů, kterým se věnuje tento článek (*tabulka 1*).

Klinické projevy paraneoplastických syndromů se mohou rozvinout v průběhu nádorového onemocnění, mohou mu

však také předcházet. Při paraneoplastických syndromech dochází k poškození tkání bez přímé účasti nádorových elementů v kostech, svaích, kloubech či kůži. Z hlediska příčiny vzniku se na nich podílí řada mechanismů, které nejsou v současnosti ve všech aspektech objasněny. Přímá invaze nádorových buněk do tkání může prostřednictvím cytokinů a prozánětlivých působků vyvolat zánět. Už z definice paraneoplastických syndromů však vyplývá, že se zde jedná ve většině případů o nepřímé mechanismy vzniku, které jsou indukovány hormony, peptidy, autokrinními a parakrinními mediátory, autoprotilátkami a cytotoxickými leukocyty [3,4,5]. Některé paraneoplastické mediátory jsou normálními buněčnými produkty secernovanými v nadbytku v důsledku velké nádorové masy. Jiné mohou vznikat následkem buněčné smrti nádorových buněk, kdy dochází k uvolňování autoantigenů. Ty kvůli porušení integrity bazální membrány při invazi nádoru mohou přijít do kontaktu s imunit-

ními buňkami a aktivovat je. Následkem toho dochází ke vzniku cirkulujících protilátek či cytotoxických lymfocytů, které jsou toxické k nádoru i okolí a mohou poškozovat endoteliální, synoviální, epiteliální a mezenchymové buňky imunokomplexovým mechanismem [6]. Zvažuje se rovněž společný etiopatogenetický mechanismus pro vznik maligních i revmatických onemocnění. Zhoubné nádory se mohou objevit v pozdějších stádiích některých revmatologických onemocnění jako důsledek imunitní dysregulace [8,9,10].

Paraneoplastické syndromy se vyskytují u 10 % pacientů v době stanovení diagnózy nádoru a v průběhu onemocnění až u 50 %. Z 1/3 jsou tvořeny projevy endokrinními, zbytek připadá na hematologické, neurologické a revmatologické příznaky. Vlastní projevy obvykle kopírují průběh základního nádorového onemocnění a jeho úspěšná terapie, je-li možná, vede k ústupu revmatických příznaků [6,7].

Paraneoplastické revmatické syndromy mohou být známou skrytější malignitou a rozpoznání nezvyklých revmatických manifestací je proto důležité pro časnou diagnostiku a terapii nádoru. Léčba nádorového onemocnění vede většinou k regresi paraneoplastického syndromu, v rámci symptomatické léčby lze použít rovněž často léky ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSA) či glukokortikoidy.

Paraneoplastické revmatické syndromy

Paraneoplastické revmatické syndromy se z didaktických a popisných důvodů rozdělují na kloubní, svalové, kožní,

cévní a smíšené při vědomí jejich možného a častého překryvu (*tabulka 2*).

Mezi nejčastější paraneoplastické revmatické syndromy patří hypertrofická osteoartropatie, karcinomatózní polyartritida, dermatomyozitida a paraneoplastická vaskulitida. V rámci paraneoplastických projevů vystupuje ale také algodystrofický syndrom, antifosfolipidový syndrom, relabující polychondritida, onkogenní osteomalacie či revmatická polymyalgie. Existuje také řada méně známých jednotek, na které je nutno v určitých situacích pomyslet, například multicentrická histiocytóza, syndrom RS3PE či Lambertova-Eatonova myastenienie. Při nádorových onemocněních se lze setkat rovněž s fascitidami, panikulitidou, neutrofilní dermatózou, Raynaudovým fenoménem spojeným výjimečně až s gangrény prstů, erytromelalgií, či s „lupus like“ syndromem. Seznam paraneoplastických syndromů není úplný a stále se rozšiřuje.

Kloubní paraneoplastické revmatické syndromy

Hypertrofická osteoartropatie (HOA) se ve své sekundární formě vyskytuje v souvislosti s vyvolávajícím onemocněním. Tím může být onemocnění plicní (nádory, chronické záněty, fibróza), kardiovaskulární (endokarditida, cyanotické srdeční vady) nebo gastrointestinální (nádory, infekce, cirhóza jater). Nejčastější je HOA u stavů s nitrohruční patologií vedoucích k rozvoji hypoxémie či uvolnění nádorových růstových faktorů [11,12]. Jedná se o jeden z nejčastějších paraneoplastických revmatických syndromů [5]. Při vzniku HOA se předpokládá vliv neurogenních a humorálních faktorů [13].

Onemocnění charakterizuje klinická trias: artropatie, paličkovité prsty na ruce či nohou, periostitida distálních částí dlouhých kostí (*obr. 1*). Závažnost artropatie může kolísat od mírné artralgie až po polyartritidu. Často postihuje kolena, kotníky, lokty, zápěstí, metakarpofalangeální (MCP) a proximální interfalangeální (PIP) klouby. Obvykle je symetrická a bolestivá a příležitostně může být spojena s kloubní ztuhlostí. Synoviální výpotek má nezážlivý charakter a výrazný sklon ke spontánní koagulaci daný vysokým obsahem fibrinogenu. Při histologickém vyšetření synovie je nález buď zcela normální, nebo mohou být přítomny mírné zánětlivé změny s vaskulární dilatací a mírnou lymfocytární infiltrací. Při vyšetření elektronovým mikroskopem jsou přítomny abnormality mikrovaskulatury a elektrondenzní depozita v cévních stěnách [11].

Paličkovité prsty mohou být diskrétní, ale takřka vždy přítomným nálezem, který je spojený s palčivou bolestí v konečcích prstů. Periostitida často způsobuje hlubokou kostní bolest zvláště dolních končetin, která je závislá na poloze končetiny se zmírněním při elevaci. Často je zřejmé zhrubění distálních částí tibie, radia a ulny. Dále mohou být přítomny kožní změny na bérkách se ztlustěním, zarudnutím, prosáknutím a zvýšeným pocením [12]. HOA může být primárním onemocněním bez známé vyvolávací příčiny, či dokonce vrozeným, konstitučním rysem. Dříve byla popisována především v asociaci s plicní tuberkulózou a abscesy. V poslední době je její výskyt zmiňován častěji ve spojení s plicními nádory – je přítomna u 20 % primárních plicních nádorů, především adenokarcinomů či mezoteliomů a dále u plicních metastáz [5,6,7,13]. Laboratorní nálezy nejsou

Tabulka 1

Klasifikace revmatických syndromů asociovaných s nádory (Fam, 2000)

1. Nádorové nemoci pohybového systému

- primární nádory synovie a kostí – benigní, maligní
- systémové nádory se synoviální infiltrací – leukémie a maligní lymfomy
- metastatické poškození skeletu

2. Paraneoplastické syndromy

3. Nádory u preexistujících revmatických onemocnění

- revmatoidní artritida (lymfomy, myelom)
- Sjögrenův syndrom (lymfomy)
- dermatomyozitida (solidní nádory)
- systémová sklerodermie (karcinom plic)

4. Nádory jako komplikace terapie revmatických chorob

- imunosupresivní terapie: cyklofosamid – hematologické nádory, karcinom močového měchýře, karcinom kůže
azathioprin – lymfomy
- radioterapie – hematologické neoplázie
- biologická léčba – lymfomy?

5. Rvmatické projevy po protinádorové terapii

- Artralgie/artritida: cytostatika, tamoxifen, interleukin 2, interferon alfa
- Raynaudův syndrom: bleomycin, cisplatina
- Syndrom „scleroderma like“: bleomycin

pro chorobu typické, časté je zvýšení sedimentace erytrocytů, normocytární normochromní anémie, u difúzních periostóz zvýšení aktivity alkalické fosfatázy (ALP). Radiografické změny mohou být patrné již v asymptomatickém stadiu. Nejprve se objevují známky kostní remodelace na prstech. Mohou mít vzhled chumáčkovitého zhrubění nebo akroosteolýzy. V pozdějším stadiu je typickým nálezem symetrická periostitida distálních částí dlouhých kostí s nálezem lineárních osifikací. Nejčastěji se vyskytuje na tibiích a fibulách, v pozdějších stadiích postupuje centripetálně a může postihovat všechny tubulární kosti [11,12,13]. Onemocnění často reaguje na nesteroidní antiflogistika (NSA) a glukokortikoidy. Radikální terapie nádoru, pokud je možná, vede k rychlému ústupu symptomů, radiografické abnormality regredují pomaleji [5,12].

Karcinomatózní artritida. Jde o seronegativní zánětlivou artritidu, která může svým průběhem napodobovat revmatoidní artritidu [5,6,9]. Byla popsána u nemocných s non-Hodgkinskými lymfomy, karcinomy plic, tlustého střeva a prsu [14]. Ačkoliv její etiopatogeneze není známá, předpokládá se vznik synovity na podkladě imunitních komplexů obsahujících nádorové antigeny a zkřížená reakce mezi antigeny synovie a nádorové tkáně [5,15].

Rysy, které naznačují možnost skryté malignity a dovolu-
jí odlišení od revmatoidní artritidy [1,5,6,14] představují per-
akutní počátek potíží v pozdějším věku, asymetrickou oligo-
 či polyartritidu s predilekčním postižením kloubů
dolních končetin, která často ušetřuje drobné klouby rukou,
nepřítomnost radiografických erozí, revmatoidního faktoru,
anticitrulinových protilátek a revmatických uzlů či časový
vztah k manifestaci karcinomu, přičemž kloubní symptomy
mohou předcházet několik měsíců.

V léčbě jsou často účinná NSA a glukokortikoidy,
k vymizení příznaků dochází po úspěšné terapii nádoru
[15].

Amyloidová artritida se nejčastěji vyskytuje u primární
systémové amyloidózy AL a amyloidózy provázející mno-
hočetný myelom – asi u 5 % pacientů s tímto onemocněním.
Je způsobena ukládáním nerozpustné bílkoviny – amyloidu
v synovii. Amyloid se skládá převážně z lehkých řetězců
imunoglobulinů, které jsou u mnohočetného myelomu tvo-
řeny v nadbytku a nedostatečně odbourávány. Sekundární
(AA) amyloidóza vzniká z nedostatečného odbourávání
štěpných zánětlivých bílkovin. Artritida je často symetrická
a relativně nebolestivá. V typických případech postihuje zá-
pěstní, ramenní, kolenní či sakroiliakální klouby. Artropatie
ramenního kloubu s difúzním zhruběním v důsledku ulože-
ného amyloidu je pro onemocnění charakteristická – známá
jako „příznak epolety“ (obr. 2, 3). Obvykle bývají přítomny
další manifestace amyloidózy: periferní senzomotorická
polyneuropatie, syndrom karpálních tunelů, makroglosie,
kardiomyopatie, nefropatie s nefrotickým syndromem,
hepatosplenomegalie, podkožní uzlovité rezistence a perior-
bitální purpura [5,16]. Synoviální výpotek má nezánětlivý
charakter a v sedimentu mohou být „amyloidová tělíska“,
obsahující amyloidová depozita. Diagnostický průkaz AL
amyloidózy přináší histobiopické vyšetření kostní dřene,
nález M-proteinu nebo lehkých řetězců při imunoelektrofo-
réze séra či moči, biopický průkaz amyloidu v synovii,
podkožním tuku, sliznici rekta nebo tkáni postižených pa-

renchymatózních orgánů. Mezi novější diagnostické metody
patří průtoková cytometrie s použitím specifických monok-
lonálních protilátek a stanovení velných lehkých řetězců
představuje screeningovou metodu [16, 17]. Léčba základní-
ho onemocnění periodickou kombinací středně vysokých
dávek melfalanu s vysokými dávkami dexametazonu, pří-
padně talidomidem či cyklofosfamidem s transplantací au-
tologních krvetvorných buněk může vést k regresi postiže-
ní, ale prognóza tohoto stavu je zpravidla velmi závažná.
Symptomaticky lze podat NSA či analgetika [5].

U sekundární (AA) amyloidózy, která se vyvíjí u autoi-
munitních či systémových zánětlivých onemocnění, je amy-
loidová artritida vzácná [1,5,16].

Sekundární dna. Nejedná se o typický paraneoplastický
syndrom, někdy jde spíše o důsledek intenzivní terapie ná-

Tabulka 2

Klasifikace paraneoplastických revmatologických syndromů
(Fam, 2000)

1. Kloubní

- hypertrofická osteoartropatie
- karcinomatózní polyartritida
- amyloidová artritida
- sekundární dna

2. Svalové

- dermatomyozitida a polymyozitida
- Lambertova-Eatonova myastenie

3. Kožní

- palmární fascitida a artritida
- panikulitida s artritidou
- nodózní erytém
- eozinofilní fascitida
- neutrofilní dermatózy – Sweetův syndrom a gangrenózní pyodermie
- syndrom „scleroderma-like“

4. Cévní

- paraneoplastická vaskulitida
- Raynaudův syndrom a gangréna prstů
- Erytromelalgie

5. Smíšené

- syndrom reflexní sympatické dystrofie (algodystrofický syn-
drom)
- Jaccoudova artropatie
- syndrom „lupus like“
- relabující polychondritida
- multicentrická retikulohistiocytóza
- tumory indukovaná osteomalacie
- revmatická polymyalgie a temporální arteritida
- Syndrom RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis
with pitting edema)
- Antifosfolipidový syndrom

dorů. Hyperurikémie se sekundárně dnu se může vyskytnout u léčené či neléčené akutní i chronické leukémie, pravé polycytémie, esenciální trombocytémie, maligních lymfomů, mnohočetného myelomu a vzácně u solidních nádorů při vystupňované a rychlé cytolyze. Preventivním opatřením je dostatečná hydratace a podávání allopurinolu před chemoterapií a v jejím průběhu [1,2,5], při vědomí jeho možných závažných interakcí (cyklofosamid, azathioprin, etc.)

Svalové paraneoplastické syndromy

Dermatomyozitida (DM) a polymyozitida (PM). První zmínky o výskytu DM u nemocného s karcinomem pochází již z roku 1916 od Stertze. V posledních 25 letech byla provedena celá řada studií analyzujících výskyt nádorů u nemocných s DM či PM [18–24]. Tyto práce prokázaly vyšší riziko rozvoje zhoubných nádorů u nemocných s DM. U ne-

mocných s PM nebyly výsledky zcela jednoznačné a většinou bylo prokázáno pouze mírné zvýšení rizika malignity [18,19]. V největší Zantosově retrospektivní studii s analýzou 1 078 nemocných s DM/PM sledovaných v průběhu 10 let bylo relativní riziko 4,4 ve skupině s DM a 2,1 u PM [19]. Nejčastěji se DM/PM vyskytuje u nádorů ovarií, plic, gastrointestinálního traktu (GIT), prsu, testes, méně často pak u hematologických malignit [23]. V asijské populaci je častá asociace s nazofaryngeálním karcinomem [24].

V případě DM je zřejmý těsný časový vztah k nádorovému onemocnění – jedná se tedy o typický paraneoplastický syndrom. U PM se malignita objevuje často až v dlouhém časovém odstupu po diagnóze, proto je paraneoplastický mechanismus jejího vzniku sporný [18,24], může se zde projevit i vliv dlouhodobě podávané imunosupresní terapie. Podstata vzniku myozitidy u nádorových onemocnění je nedostatečně prozkoumaná, předpokládané mechanismy zahrnují nádory uvolňované myotoxin či jiné produkty způsobující poškození a následný zánět, imunitní mechanismy (imunokomplexy, zkřížené reakce s antigeny svalů a kůže), společné faktory prostředí (viry, léky, chemické látky) či společné faktory vyplývající z abnormalit humorální a buněčné imunity [1,5,23]. Projevy jsou podobné jako u idiopatických PM/DM. Mezi hlavní příznaky patří proximální svalová slabost, u poloviny nemocných je současná zánětlivá artritida, zvýšení svalových enzymů nemusí být vždy přítomno. Kožní změny jsou stejné jako u idiopatické DM. Riziko malignity je vyšší u nemocných s typickými kožními změnami bez přítomnosti myozitidy („dermatomyositis sine myositis“ [5,21]). Pouze výjimečně byla popsána asociace karcinomu u dětské DM/PM. Výskyt specifických autoprotilátek stejně jako překryvných syndromů s jinými revmatickými nemocemi je u myozitid asociovaných s karcinomem vzácný [24].

V současné době není jednotný názor na to, jak intenzivně pátrat u nemocných s DM/PM po přítomnosti malignity. Někteří autoři doporučují poměrně důkladné vyšetření včetně endoskopického vyšetření gastrointestinálního traktu u všech pacientů [22,24]. Jiní považují za dostatečnou důkladnou vstupní anamnézu s fyzikálním vyšetřením a doplněním základních laboratorních hodnot, radiografie srdce a plic, abdominální ultrasonografie a mamografie. Další doplňující vyšetření jsou doporučena pouze v přítomnosti abnormálních symptomů či laboratorních nálezů [4,5,9]. Léčebně odpovídá myozitida asociovaná s karcinomem hůře na glukokortikoidy či imunosupresiva. Radikální terapie nádorového onemocnění většinou vede k regresi kožních i svalových změn.

Lambertova-Eatonova myastenienie. Jde o vzácné onemocnění, kdy dochází k ovlivnění neuromuskulárního přenosu poruchou uvolňování acetylcholinu na motorických a cholinergních autonomních nervových zakončeních [5,6,25]. Onemocnění je způsobeno autoprotilátkami proti nádorovým membránovým antigenům, které zkříženě reagují s neuronálními antigeny a blokují presynaptické uvolnění acetylcholinu. Ve vysokém počtu případů (70 % mužů a 25 % žen) je tento syndrom spojen s přítomností malignity, nejčastěji malobuněčného karcinomu plic [5,6]. K manifestaci nádorového onemocnění dochází asi 1–2 roky po vzniku svalové slabosti. Rychlá progresie onemocnění je

Tabulka 3

Společné rysy paraneoplastických revmatických syndromů (Fam, 2000)

- Osobní či rodinná anamnéza nádorového procesu, expozice karcinogenů
- Pozdější začátek příznaků – nad 50 let
- Převažující celkové příznaky: horečka, únava, hmotnostní úbytek
- Rychlý začátek a netypický průběh
- Časový vztah mezi začátkem paraneoplastických symptomů a nádorového onemocnění
- Nepřítomnost metastáz v kostech či kloubech
- Negativní revmatoidní faktor, negativní vyšetření kultivace a krystalů v synoviální tekutině
- Špatná odpověď na konvenční terapii
- Zlepšení symptomů při úspěšné terapii nádoru
- Nové objevení paraneoplastických symptomů při recidivě nádoru

Obr. 1

Hypertrofická osteoartropatie



vždy velmi podezřelá z přítomnosti nádorového procesu. Typické jsou myalgie, proximální svalová slabost především na dolních končetinách, únavnost při cvičení a hyporeflexie. Svalová síla je na začátku pohybu normální a snižuje se s trváním cvičení. Mohou být přítomny i známky slabosti jiných než končetinových svalů či projevy autonomně vegetativní dysfunkce. Onemocnění neuspokojivě reaguje na anticholinergika, naopak účinné mohou být léky zvyšující uvolnění acetylcholinu. Ke zlepšení rovněž dochází po odstranění nádoru [5,25].

Paraneoplastická neuromyotonie je rovněž způsobena zkříženou reakcí protinádorových a neuronálních antigenů. Neuromyotonie se nejčastěji vyskytuje ve spojení s thymomem či malobuněčným karcinomem plic. Typickým příznakem je myokymie s klidovými svalovými záškuby a porucha svalové relaxace. V důsledku kontinuální svalové aktivity dochází k rozvoji svalové hypertrofie a zvýšenému pocení. Vzácnější jsou centrální neurologické symptomy ve formě halucinací či poruch spánku. Léčba základního nádorového onemocnění má často jen malý efekt, ale symptomy mohou být účinně ovlivněny antiepileptiky.

Kožní paraneoplastické syndromy

Paraneoplastická palmární fascitida-polyartritida. Byla popsána pouze u žen, ve většině případů u karcinomu ovaria, vzácněji u karcinomu pankreatu, tlustého střeva či plic. Často se objevuje až po generalizaci onemocnění a je tak spojena s nepříznivou prognózou [26]. Kromě nádorů byla rovněž pozorována u plicní tuberkulózy a benigních cyst ovarii [6]. Je zřejmý bezprostřední časový vztah k malignitě a zlepšení stavu po úspěšné léčbě nádoru. Terapie NSA, glukokortikoidy či fyzikální léčba jsou naopak obvykle bez efektu [5,6,26].

Syndrom paraneoplastické panikulitidy a artritidy se vyskytuje především u nemocných s karcinomem pankreatu, méně často u akutních pankreatitid. Při jejím vzniku hraje roli uvolnění pankreatických enzymů do cirkulace s následnou autodigescí tukové tkáně, rozvojem nekrotizujícího zánětu okolních tkání. Projevuje se panikulitidou s tuhými podkožními uzly na hýždích a stehnech, které mohou vést k rozvoji píštělí. Dalším projevem je zánětlivá oligoartritida či polyartritida, která bývá často rezistentní na terapii NSA či glukokortikoidy, ale zlepšuje se po léčbě nádoru [5,27].

Nodózní erytém představuje kožní tuhé infiltráty, které se vyskytují zejména u infekcí, systémových zánětlivých chorob či neoplastických stavů. Jejich vznik může být rovněž navozen medikamentózně. V klinickém obraze jsou přítomny červenofialové, palpačně bolestivé nodozity, které se vyskytují v oblasti bérců, méně často na stehnech či předloktích. Nevedou k rozvoji ulcerací či jizev, často však po určitou dobu přetrvávají ložiskové hyperpigmentace kůže. U částí nemocných jsou přítomny i celkové příznaky, tj. teploty, polyartralgie a myalgie, někdy také synovitidy kolen či kotníků, které obvykle předcházejí kožní výsev. Nodózní erytém se nejčastěji vyskytuje u infekcí. Pokud jeho projev přetrvává déle než 6 měsíců, mohou být známkou přítomnosti nádorového onemocnění, především ne-hodgkinského lymfomu, Hodgkinovy nemoci či leukémie. Kožní leze se mohou vyskytnout v předstihu několika měsíců [28].

Paraneoplastická eozinofilní fascitida. Výskyt byl popsán

sporadicky v asociaci s karcinomem prsu, myeloproliferativními a lymfoproliferativními stavy. Je charakterizována difúzní fascitidou končetin a trupu s rozvojem kloubních kontraktur a laboratorním nálezem eozinofilie, hypermaglobulinémie a zvýšené sedimentace erytrocytů. Histologicky je přítomný edém a mononukleární infiltrát v hloubce dermis a fascie s jejím fibrózním ztlustěním. Onemocnění špatně reaguje na terapii NSA či glukokortikoidy, je však patrné zlepšení při léčbě základního nádorového onemocnění [5,6,9].

Mezi **neutrofilní dermatózy** se řadí **Sweetův syndrom** a **pyoderma gangrenosum** [29].

Sweetův syndrom je vzácné onemocnění charakterizované zánětlivými neutrofilními kožními infiltráty. Vyskytuje se ve spojení se zhoubnými procesy, systémovými chorobami pojiva, infekčními nemocemi, alergickými reakcemi či traumaty. Z malignit bývá nejčastěji asociováno s chronickou myeloidní leukémií, mnohočetným myelomem a metastazujícím adenokarcinomem. Charakteristický je výsev

Obr. 2
Artropatie kolenního kloubu



Obr. 3
Artropatie ramenního kloubu – „příznak epolety“



bolestivých erytematózních skvrn či uzlů na kůži ramen, trupu, hlavy nebo končetin. Většinou nedochází k exulceraci a hojení není provázeno tvorbou jizev. Pravidlem bývají doprovodné vysoké teploty, celková malátnost, asi u poloviny nemocných artralgie a myalgie. V laboratorním obraze je přítomna neutrofilní leukocytóza, anémie a zvýšení reaktantů akutní fáze. Histologicky je v kožní biopsii přítomný difúzní neutrofilní infiltrát v dermis spojený s edémem, ale bez známek poškození stěny cév. K regresi kožních změn dochází spontánně po 6–8 týdnech, recidivy jsou však velmi časté. Kožní změny spojené s malignitami mají tendenci k závažnějšímu průběhu s delším trváním [29]. Stav reaguje dobře na léčbu glukokortikoidy či imunosupresivy, avšak bez léčby základního nádorového onemocnění dochází k častým recidivám.

Pyoderma gangrenosum se vyskytuje ve formě primární a sekundární, která provází jiné základní onemocnění. Tím může být zánětlivé onemocnění střev, kloubů nebo maligní proces. Z asociovaných neoplazií bývají nejčastější myeloidní leukémie, mnohočetný myelom nebo Waldenströmová makroglobulinémie. Sdružení se solidními nádory je mnohem vzácnější. Kožní změny se často vyvíjejí po drobném traumatu a jsou typického vzhledu. Mají podminovaný okraj, červenofialovou barvu, nejčastěji se vyskytují na dolních končetinách a jsou velmi bolestivé. Hojí se tvorbou jizev. Bylo popsáno několik forem onemocnění: ulcerózní, pustulózní, bulózní a vegetativní. Histologický obraz není specifický, ale je užitečný při vyloučení jiných příčin kožních ulcerací, neboť do obrazu nepatří vaskulitida ani tvorba granulomu. Aplikace glukokortikoidů či imunosupresivní terapie může být dočasně úspěšná, základem však zůstává terapie vyvolávajícího nádorového onemocnění [29]. Nutná je rovněž lokální léčba.

Syndromy „scleroderma-like“. Kožní změny podobné sklerodermii se mohou vyskytovat u nemocných s karcinomem žaludku, prsu, plic či u metastáz melanomu [1,5,6,10]. U osteosklerotické formy mnohočetného myelomu byly vzácně zaznamenány sklerodermiformní kožní změny v asociaci s polyneuropatií, organomegalií, endokrinopatií a monoklonální paraproteinémií jako tzv. syndrom POEMS [5,6,17,30].

Vaskulární paraneoplastické syndromy

Vaskulitidy spojené s nádorovým onemocněním se nejčastěji objevují u hematologických neoplazií (leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom) nebo myelodysplastického syndromu, méně často u solidních nádorů (karcinom plic, prostaty, tlustého střeva, prsu, ovaria či melanom [31,32]).

Nejčastějším typem je vaskulitida malých cév, postižení středních cév s tvorbou granulomů bylo rovněž popsáno, ale je vzácné. U vlasatobuněčné leukémie se může vyskytnout vaskulitida středně velkých cév napodobující obraz nodózní polyarteritidy. Sporadicky byla zaznamenána paraneoplastická vaskulitida imitující Henocho-Schoenleinovu purpuru nebo Behcetovu nemoc [33,34]. Přesný způsob vzniku není známý, předpokládá se účast mechanismů vaskulárního postižení při zkřížené reakci protilátek s nádorovými a endotheliálními elementy a poškození cévní stěny imunokomplexy. U vlasatobuněčné leukémie se vyskytuje přímá infiltrace cévní stěny maligními buňkami. Ve většině případů je

postižena pouze kůže, postižení vnitřních orgánů je vzácné. Nejčastější je kožní leukocytoklastická vaskulitida malých cév prezentující se jako hmatná purpura, urtika a makulopapulární erupce. Může být přítomna horečka, bolesti svalů a artritida. Vzácně bylo popsáno orgánové postižení mezenterálních arterií s bolestmi břicha, arteritida koronárního řečiště, venookluzivní choroba jater nebo mononeuritis multiplex [31–34]. Často chybí přítomnost autoprotilátek, kryoglobulinů a pokles komplementu, rovněž imunofluorescenční vyšetření biptických vzorků je negativní. Klinické projevy se lepší po terapii glukokortikoidy či imunosupresivy, ale rekurence jsou časté. Radikální terapie základního nádorového onemocnění vede často k regresi vaskulitidy.

Raynaudův syndrom, který se objeví později v průběhu života (po 50. roce), může být podmíněn přítomností zhoubného nádorového procesu, jehož manifestaci může předcházet až o několik měsíců. Byl popsán ve spojení s karcinomem plic, GIT, ovaria, prsu, ale i s hematologickými neoplaziemi [2,5]. Při jeho vzniku hraje roli paraprotein, kryoglobuliny a cytokiny s vazoaaktivním účinkem [5]. Ve 30 % případů se jedná o asymetrické postižení a v 80 % dochází k rozvoji digitální gangrény, která je často refrakterní na terapii vazodilatačními léky či sympatektomií, ale může regredovat po radikální terapii nádoru [6].

Digitální nekróza. Ischémie prstů s rychlým rozvojem gangrény je neobvyklou manifestací solidních karcinomů plic, urogenitálního či gastrointestinálního traktu (5,35). Při rozvoji hraje roli několik faktorů, zejména okluze cév v důsledku hyperkoagulačního stavu, paraneoplastická nekrotizující vaskulitida a arteriální vazospasmus indukovaný přítomností karcinomu. Terapie primárního nádoru může vést k ústupu ischémie [5].

Erytromelalgie. Je charakterizována krutou palčivou bolestí, erytémem a zateplením nohou, méně často i rukou, s typickým záchvatovitým průběhem. Není prokazatelná arteriální okluze, příčinou je akutní arteriální hyperémie. K vyvolávajícím momentům patří teplo a cvičení, úlevu naopak přináší ochlazení, elevace končetiny a Aspirin. Existuje forma primární a sekundární, která se vyskytuje u pravé polycytémie a dalších hematologických, cévních či neurologických chorob. Může být rovněž způsobena medikamentózně nifedipinem či bromokriptinem [5,9].

Smíšené paraneoplastické syndromy

Algodystrofický syndrom. Jde o soubor symptomů vyvolaných nociceptivním podnětem, který je v anglosaské literatuře označován rovněž jako syndrom reflexní sympatické dystrofie. Nejčastěji vzniká jako abnormální reakce na úraz, chirurgický výkon či jiné bolestivé podněty z periferie. Může se vyskytnout rovněž při útlakových syndromech nebo u disponovaných jedinců po aplikaci některých léků, např. izoniazidu, fenobarbitalu, ergotaminu či cyklosporinu. Vzácně byla popsána asociace s karcinomem plic, ovaria, GIT či myeloidní leukémií. Charakteristický je difúzní otok postižené části těla s palčivou spontánní i palpační bolestí, přítomny jsou i vazomotorické a sudomotorické poruchy s rozvojem dystrofických změn kůže a nehtů. Nejčastěji jsou postiženy horní či dolní končetiny, ale jsou známy i variantní formy lokalizované na jinou část těla. Typické jsou časné

radiologické změny ve formě osteopenie skeletu v postižené oblasti, při scintigrafii je patrné zvýšené vychytávání izotopu ^{99m}Tc v kosti. V pozdějším průběhu dochází k atrofizaci podkožních tkání, oslabení svalů, rozvoji flekčních kontraktur a vymizení bolesti. Algodystrofický syndrom může předcházet manifestaci nádorového onemocnění a při jeho úspěšné léčbě často samovolně ustupuje [36].

Jaccoudova artropatie. Tento typ artropatie byl popsán v r. 1859 Jaccoudem a je charakterizován neerozivní nebo-lestivou artropatií s rozvojem typických deformit. Predilekčně postihuje drobné klouby rukou a vede k rozvoji ulnární deviace a flexe v metakarpofalangálních (MCP) kloubech a deformit typu labutí šije. Příčinou je kapsulární fibróza bez synovitidy či synoviální fibrózy. V časných fázích choroby je pouze minimální funkční postižení [5,37]. Jaccoudova artropatie byla původně popsána u revmatické horečky, postupně se výčet přidružených onemocnění rozrostl např. o srdeční chlopňové vady, systémový lupus erythematoses, infarkt myokardu a chronické plicní infekce, vzácně bylo zaznamenáno spojení s metastazujícím karcinomem plic [37].

Paraneoplastický syndrom „lupus-like“. Tento typ syndromu „lupus like“ byl popsán ve spojení s myelodysplastickým syndromem, Hodgkinovým lymfomem, thymomem, karcinomem plic, prsu či ovaria [1,5]. V klinickém obraze může být přítomná serozitida, artritida, postižení ledvin, plic, hematologické odchylky či pozitivita antinukleárních nebo antifosfolipidových autoprotilátek. Terapie glukokortikoidy vede často ke zmírnění příznaků [5].

Relabující polychondritida (RP). V literatuře bylo popsáno několik případů RP ve spojení s malignitou. Většinou se jednalo o leukémii, maligní lymfom či myelodysplastický syndrom. Klinický průběh onemocnění je podobný jako u primární idiopatické formy se zánětlivým poškozením chrupavek a tkání s vysokým obsahem glykosaminoglykanů. Příznaky dobře reagují na terapii glukokortikoidy a zejména na protinádorovou terapii [38].

Multicentrická retikulohistiocytóza. Toto vzácné systémové onemocnění neznámé etiologie je asi u 1/3 pacientů spojeno s malignitou. Bylo zaznamenáno u karcinomu plic, prsu, GIT či urogenitálního traktu i hemoblastóz. Většinou předchází manifestaci nádorového onemocnění. Klinicky je charakterizováno výskytem artritidy a mukokutánních papulonodulárních lézí, které se nejčastěji vyskytují na obličeji, v dutině ústní a na rukou. Artritida, která je u 2/3 nemocných iniciálním příznakem, svým průběhem připomíná revmatoidní artritidu. Může vést ke vzniku těžkých destrukcí s rozvojem mutilující artritidy. Často jsou rovněž přítomny celkové projevy (horečka, únava, slabost, hubnutí) a postižení dalších orgánů (perikarditida, pleuritida, myozitida, infiltrace exokrinních žláz, jater ap.). Histologicky jsou v postižených orgánech přítomny infiltráty vícejaderných obrovských buněk a histiocytů. Průběh často kopíruje průběh nádorového onemocnění se zlepšením po jeho úspěšné léčbě [5,39].

Onkogení osteomalácie či tumory indukovaná osteomalácie (TIO) je způsobena tumory, které produkují fosfatoiny, které inhibují zpětnou reabsorpci fosforu v proximálním renálním tubulu a snižují syntézu calcitriolu. Mezi fosfatoiny se řadí fibroblast growing faktor 23 (FGF23), sFrP4

patřící do skupiny látek označovaných jako frizzled related protein family či MEPE (matrix extracellular phosphoglycoprotein) [40,41,42,43].

Tato získaná hypofosfatémie poškozuje kostní mineralizaci a způsobuje křivici či osteomalácii. Projevuje se také svalovou slabostí a poruchami chůze, únavou a zpomalením růstu u dětí. V laboratorních nálezech je přítomna hypofosfatémie, zvýšená aktivita kostní frakce alkalické fosfatázy, normální hladiny 25 (OH)D a nízké hladiny 1,25 (OH)D (calcitriol). Dále jsou nalézány vysoké ledvinné ztráty fosfátů. Rentgenový obraz je charakterizován často osteopenií, vzácně pak přítomností pseudofaktur. Tumory u nemocných s TIO jsou ve většině případů benigního charakteru a mesenchymálního původu jako jsou sklerotizující angioomy, benigní angiofibromy, hemangiopericytomy, fibromy, fibrózní dysplazie, obrovskobuněčné kostní tumory. Vzácněji se vyskytuje u chondrosarkomu, karcinomů (prostata, prso, plíce, malobuněčné karcinomy) či u hematologických malignit (mnohočetný myelom, chronická lymfatická leukémie) [43]. Klinické projevy TIO zahrnují bolesti kostí, fraktury, únavnost a výraznou proximální svalovou slabost. Pokud je nádor nalezen a je-li chirurgicky odstraněn, ve valné většině případů dojde k úpravě hypofosfatémie.

Léčba hypofosfatemické osteomalácie spočívá v identifikaci a případném vyloučení vyvolávajících faktorů v případech získaných poruch, v případě TIO pak v operačním odstranění tumoru. Úpravy hypofosfatémie lze dosáhnout perorálním či parenterálním podáváním preparátů s fosforem (fosforečnan sodný, fosforečnan draselný). Choroba dobře odpovídá na podání fosforu v kombinaci s 1,25 (OH) D.

Polymyalgia rheumatica (PMR) a arteritis temporalis (AT). U obou těchto onemocnění se mohou vyskytovat stejné symptomy jako u nemocných s hematologickými neoplazmi či solidními nádory. V literatuře byly popsány případy koincidence PMR a AT s malignitami [1,3,5,6]. Studie vycházející z rozboru většího počtu nemocných prokázaly vyšší riziko nádorů pouze v případě biopticky verifikované AT. Výskyt byl asi dvojnásobný při srovnání s ostatními pacienty s AT a čtyřnásobný oproti běžné populaci, přičemž u většiny těchto nemocných měla AT atypický průběh. Dlouhý interval mezi diagnózou AT a malignity svědčil pro jiné než paraneoplastické mechanismy vzniku, zřejmě se jedná o společné imunogenetické faktory [44].

Benigní edematózní polysynovitida (syndrom RS3PE – remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) byla popsána u starších žen v asociaci s non-Hodgkinským lymfomem, adenokarcinomem endometria, žaludku či s T buněčnými lymfomy. Klinicky je charakterizován přítomností symetrické distální synovitidy, měkkým plastickým otokem dorza rukou i nohou, náhlým vznikem polyartritidy, tenosynovitiidou flexorů a extenzorů ruky, ranní ztuhlostí. Vyšetření na přítomnost revmatoidního faktoru a radiografie skeletu jsou negativní. Syndrom RS3PE je popisovaný také v souvislosti s zánětlivými revmatickými chorobami jako je polymyalgia rheumatica či revmatoidní artritida, často právě v kombinaci s malignitou.

Nedostatečně reaguje na terapii glukokortikoidy, po operačním odstranění nádoru ovšem dochází k rychlému ústupu přítomných změn [45,46,47].

Antifosfolipidový syndrom (APS) /katastrofický antifosfolipidový syndrom. Souvislost mezi trombembolickými příhodami a maligními chorobami je empiricky známá ode dávna. Jedním z mnoha faktorů, kterými je tato asociace vysvětlována, jsou i antifosfolipidové protilátky, jejichž přítomnost může být prvním příznakem malignity [48,49]. APS se vyskytuje při tymomu, karcinomu ledvin, vaječníku, B buněčném lymfomu, chronické myeloidní leukemii či při non-Hodgkinských lymfomech. Katastrofický antifosfolipidový syndrom byl popsán u hematologických malignit, nemocných s karcinomem plic, tlustého střeva a u nádorů centrálního nervového systému [50].

Léčba antisfolidového syndromu spočívá v antikoagulační léčbě heparinem, nízkomolekulárními hepariny a kumarinovými deriváty.

Závěr

Seznam a popis paraneoplastických revmatických syndromů není bezpochyby ještě uzavřen. Rovněž tak etiologie těchto jednotek nyní kompletně dorešena. Podezření lze vyslovit na základě určitých anamnestických a klinických rysů (*tabulka 3*), ale definitivní diagnózu lze stanovit až po rozpoznání nádoru.

Jeich existence poskytuje často zajímavý pohled do hraniční oblasti mezi nádorovými a autoimunitními chorobami. Jedná se o neobyčejně heterogenní skupinu symptomů a syndromů, které mohou zkušeného diagnostika upozornit na možnou koexistenci nádorového procesu. V neposlední řadě mají význam při diferenciální diagnostice nejasných stavů a nadále představují závažnou terapeutickou výzvu.

Literatura

- Butler RC, Thompson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987;80:168–72.
- Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheum* 1992;40:90–3.
- Seda H, Alarcón GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheum* 1995;7:48–53.
- Avina-Zubieta JA, Enkerlin HL, Galindo-Rodriguez G. Rheumatic manifestations of malignancy. *Curr Opin Rheum* 1996;8:47–51.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillière's Clinical Rheumatology* 2000;14:515–33.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43–55.
- Mičeková D, Lukáč J. Artropatie při nádorech. In: Rovenský J, Pavelka K, eds. *Klinická reumatologie*. 1. vyd. Martin, Vydavatelstvo Osveta, 2000:657–64.
- Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18: 77–87.
- Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360–72.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Conrad K et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 433–40.
- Schumacher HR Jr. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum* 1976;3:629–35.
- Rothschild BM, Rothschild CH. Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains. *J Rheumatol* 1998;25:2221–7.
- Silveira LH, Lavín MM, Pineda C et al. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:57–62.
- Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthritis: role of immune complexes in pathogenesis. *J Rheumatol* 1983;5:826–8.
- Menon N, Madhok R. Symmetrical polyarthritis is not always rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 1994;53:631–2.
- Falk RA, Comenzo MD, Skinner M. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;13:898–907.
- Ščudla V. Postižení pohybového systému u mnohočetného myelomu. In: Rovenský J et al. *Reumatologie v teorii a praxi VI*. Osveta, Martin 2004;582–638.
- Sigurgeirsson B, Lindelof BL, Edhag O et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992;326:363–7.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855–9.
- Airio A, Pukkala E, Isomaki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:1300–3.
- Whitmore SE, Watson R, Rosenshein NB et al. Dermatomyositis sine myositis: association with malignancy. *J Rheumatol* 1996;23:101–5.
- Till SH, Jones AC. Dermatomyositis-how far to go! *Ann Rheum Dis* 1998;57: 198–200.
- Maos CR, Langevitz P, Livneh A et al. High incidence of malignancies in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11-year analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:319–24.
- Yazici Y, Kagen LJ. The association of malignancy with myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:498–500.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann, GE et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332:1467–74.
- Pfingsraff J, Buckingham RB, Killian PJ et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986;2:118–25.
- Virshup AM, Sliwinski AJ. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973;3:388–91.
- Thomson GTD, Keystone EC, Sturgeon JFG, Fornasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1990;17:383–85.
- Lear JT, Atherton MT, Byrne JPH. Neutrophilic dermatoses: pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:65–8.
- Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJM and French study Group on POEMS Syndrome. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. *Amer J Med* 1994;97:543–53.
- Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Urena S, Vidaller A et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:1458–62.
- Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheum* 1992;4:39–46.
- Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000;6:360–7.
- Cengiz M, Altundag MK, Zorlu AF et al. Malignancy in Bechet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20:239–44.
- Petri M, Fye KH. Digital necrosis: a paraneoplastic syndrome. *J Rheumatol* 1985;4:800–1.
- Ameratunga R, Daly M, Caghey DE. Metastatic malignancy associated with reflex sympathetic dystrophy. *J Rheumatol* 1989;3:406–7.
- Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989; 9:1278–80.
- Saif MW, Hopkins JL, Gore SD et al. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2083–92.
- Chub-Hsiung C, Chih-Hsiung C, Horng-An C et al. Multicentric histiocytosis presenting with destructive polyarthritis, laryngopharyngeal dysfunction, and huge reticulohistiocytoma. *J Clin Rheumatology* 2006;12:252–4.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:674–81.
- Silve C, Beck L. Is FGF23 the long sought phosphaturic factor phosphatonin? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:958–61.
- Schück O. Poruchy metabolismu fosforu. In: Schück O ed. *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*. Grada Publishing s. r. o. 2000:197–205.
- Wilkins GE, Granleese S, Hegele RG et al. Oncogenic osteomalacia: evidence for a humoral phosphaturic factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1628–34.
- Haga HJ, Eide GE, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335–9.
- Olivo D, Mattace R. Concurrence of benign edematous polysynovitis in the elderly (RS3PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand J Rheumatol* 1997;26:67–8.
- Russel E. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. *J Rheumatol* 2005;32:1760–7.
- Fietta P, Manganelli P. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. To the editor. *J Rheumatol* 2006;33: 2365–6.
- Rovenský J, Švancarová L. Klinická a laboratorní prejav paraneoplastických revmatických syndromov. *Rheumatologia* 2007;21:117–124.
- Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:322–32.
- Miesbach W, Asherson RA, Cervera R et al. The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome *Clin Rheumatol* 2007;26:2109–14.