

# KLINICKÉ A LABORATÓRNE PREJAVY PARANEOPLASTICKÝCH REUMATICKÝCH SYNDRÓMOV

## CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF PARANEOPLASTIC REUMATIC SYNDROMS

**Jozef ROVENSKÝ, Juraj PAYER, Zdenko KILLINGER, Ľubica ŠVANCÁROVÁ,  
Denis MARKO**

*Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP. <sup>1 2</sup>*

*Prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., MPH, FRCP. <sup>1</sup>*

*doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD. <sup>1</sup>*

*MUDr. Ľubica Švancárová*

*PhDr. Denis Marko PhD., MBA, LL.M <sup>2</sup>*

*V. interná klinika LFUK a UN Bratislava <sup>1</sup>*

*Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, UCM v Trnave <sup>2</sup>*

### **Súhrn:**

Autori uvádzajú klinické prejavy paraneoplastických reumatických syndrómov ktoré sa môžu vyvinúť v priebehu nádorovej choroby alebo môžu nádorovú chorobu predchádzať prípadne nádorové ochorenie nasledovať. Rozdeľujú paraneoplastické reumatické syndrómy podľa kritérií Fama (2000), ktoré majú spoločné znaky. Paraneoplastické reumatické syndrómy sa rozdeľujú na kožné, svalové, kĺbové, cieвне a zmiešané. Autori sa sústreďujú na podrobný klinický popis zmiešaných paraneoplastických reumatických syndrómov a syndrómu RS<sub>3</sub>PE, ktorý býva často spojený s nádorovými chorobami.

Osobitným problémom je výskyt antinukleárných protilátok pri týchto syndrómoх, ktoré poukazujú, že aj laboratórna diagnostika môže byť nápomocná pri odhalení spojenia reumatickej syndromológie s výskytom nádorovej choroby.

Vyššie uvedená problematika poukazuje na nutnosť spolupráce medzi reumatológmi a onkológmi v prospech pacientov.

**Kľúčové slová:** paraneoplastické reumatické syndrómy, zmiešané paraneoplastické reumatické choroby, syndróm RS<sub>3</sub>PE spojený s nádorovými chorobami, antinukleárne protilátky pri nádorových chorobách

### **Summary:**

Paraneoplastic rheumatic syndromes manifests clinically in some patients suffering from malignant tumours. Paraneoplastic rheumatic syndromes sometimes appear earlier than malignant tumours and sometimes they occur in patients who suffer from malignant tumours. According to Fam's criteria, it is possible to classify paraneoplastic rheumatic syndromes according to the tissue in which they occur: skin, muscles, joints, vessels and mixed. The authors present in the publication very detailed clinical description of paraneoplastic rheumatic syndromes. They also describe the syndrom RS<sub>3</sub>PE, which occurs in patients suffering from malignant tumours.

In some patients with paraneoplastic rheumatic syndromes the antinuclear antibodies were found. Findings performed in laboratory can be very helpful in the diagnosis of rheumatic syndromes accompanied by malignant tumours. The authors suppose that successful cooperation between rheumatologist and oncologists can contribute to correct diagnosis and treatment of patients.

**Keywords:** paraneoplastic rheumatic syndromes, malignant tumours

Klinické prejavy paraneoplastických reumatických syndrómov sa môžu vyvinúť v priebehu nádorovej choroby, alebo môžu nádorovú chorobu predchádzať, prípadne nádorové ochorenie nasledovať. Podľa Fama (2000) by mali paraneoplastické syndrómy spĺňať nasledovné kritéria:

Klinická charakteristika paraneoplastických reumatických syndrómov (Fam, 2000):

1. osobná alebo rodinná anamnéza nádorovej choroby, expozícia karcinogénom,
2. neskorý začiatok príznakov – nad 50 rokov,
3. celkové príznaky: horúčka, únava, pokles na váha,
4. rýchly začiatok a atypický priebeh,
5. časový vzťah medzi začiatkom paraneoplastických symptómov a nádorového ochorenia,
6. neprítomnosť metastáz v kostiach alebo v kĺboch,
7. neprítomnosť reumatoidného faktoru, negatívna kultivácia v synoviálnej tekutine, neprítomnosť kryštálov v synoviálnej tekutine,
8. nedostatočná odpoveď na konvenčnú terapiu,

9. zlepšenie symptómov po úspešnej terapii nádorovej choroby,

10. opätovné objavenie paraneoplastických symptómov pri znovu objavení sa nádoru.

Pri paraneoplastických syndrómoch dochádza k postihnutiu bez priamej prítomnosti nádorových buniek v kĺboch alebo v svaloch. V literatúre sa uvádza, že niekedy môže byť ťažké presne rozlíšiť prejavy spôsobené s vlastnou nádorovou chorobou skeletu a paraneoplastickým postihnutím. Čo sa týka príčiny vzniku, sú pravdepodobne indukované hormónmi, peptidmi, autokrinnými a parakrinnými mediátormi autoprotilátkami a cytotoxickými leukocytmi. Vysoko diferencované nádory môžu uvoľňovať parakrinné alebo autokrinné pôsobky. Niektoré paraneoplastické mediátory sú normálnymi bunkovými produktmi, ale sú vylučované v nadbytku dôsledku veľkej nádorovej masy. Na druhej strane iné môžu vznikať v dôsledku bunkovej smrti nádorových buniek, kedy dochádza k uvoľňovaniu autoantigénov. Autoantigény v dôsledku porušenia integrity bazálnej membrány pri invázii nádoru môžu prísť do kontaktu s bunkami imunitného systému a aktivovať ich. Následne potom dochádza k vzniku cirkulujúcich protilátok, či cytotoxických lymfocytov, ktoré sú toxické k nádoru a okoliu a môžu poškodzovať endoteliálne synoviálne epiteliálne a mezenchymové bunky (Vavrdová, 2004).

### **Medzi mnohé reumatologické paraneoplastické syndrómy podľa Šandorovej (2010)**

#### **patria:**

- Hypertrofická osteoartropatia
- Paraneoplastická polyartritída
- Polymyozitída
- Polymyalgia rheumatica
- Palmárna fascitída
- Nodózny erytém
- Skleroderma like syndrom
- Paraneoplastické vaskulitídy
- Digitálna nekróza

Paraneoplastické reumatické syndrómy rozdeľujeme na kožné, svalové, cievne a zmiešané (Fam, 2000, Praprotníková a Tomšic, 2000, Tomer a Shoenfeld, 2000):

- *kožné paraneoplastické syndrómy* – multicentrická retikulohistiocytóza, palmárna fascitída, pruritus, Sweetov syndróm, gangrenózna pyodermia, syndrómy skleroderma-like;
- *svalové paraneoplastické syndrómy* – dermatomyozitída, Lambert-Eatonová myasténia;
- *paraneoplastické artropatie pri solidných nádoroch* – karcinomatózna polyartritída, palmárna fascitída a polyartritída, hypertrofická osteoartropatia, Jaccoudova artropatia;
- *paraneoplastické artropatie pri hematologických nádorových chorobách* – leukemická artritída, polyartritída, polyartralgia pri lymfómoch, amyloidová artritída;
- *cievne paraneoplastické syndrómy* – paraneoplastická vaskulitída, Raynaudov syndróm, Gangréna prstov, erytromelalgia (Tab.1);
- *zmiešané paraneoplastické syndrómy* – algodystrofický syndróm, syndróm lupus like, antifosfolipidový syndróm, katastrofický antifosfolipidový syndróm, relabujúca polychondritída, reumatická polymyalgia a obrovskobunková arteritída, multicentrická retikulohistiocytóza, onkogénna osteomalácia;
- *artropatie spojené s imunoterapiou nádorovej choroby* (Tab.2 a Tab.3)

Paraneoplastické syndrómy pri autoimunitných chorobách nie sú časté, ale sú klinicky významné pre jednotlivých chorých, pretože včasná diagnóza môže radikálnym spôsobom v dôsledku včasnej chemoterapie a chirurgických zákrokov zmeniť osud chorého.

### **Algodystrofický syndróm**

Algodystrofický syndróm sa vzácne môže vyskytnúť pri karcinóme pľúc, hrubého čreva, pankreasu, vaječníka a pri chronickej myeloidnej leukémii. V anglosaskej literatúre je pomenovaný ako syndróm reflexnej sympatickej dystrofie. V popredí klinického obrazu sú výrazné bolesti postihnutej časti tela, autonómna vazomotorická a sudomotorická dysfunkcia, kožné zmeny a následné poruchy pohyblivosti postihnutej končatiny. Rádiograficky je charakterizovaná regionálnou osteoporózou postihnutej oblasti. Patogenéza vzťahu medzi výskytom nádorovej choroby a týmto syndrómom je neznáma. Ochorenie môže predchádzať diagnóze nádorovej choroby a jeho symptómy môžu ustúpiť po úspešnej liečbe malignity (Fam, 2000).

## **SLE – like syndróm**

Z ostatných paraneoplastických syndrómov tohoto pozorovania je potrebné upozorniť na vývoj SLE – like syndrómu. Solans-Laqué a spol. (2004) uvádza SLE – like syndróm, ktorý sa klinicky nedal odlíšiť od klasického SLE (pacient mal teploty, makulopapulárny exantém, symetrickú polyartritídu, malátnosť) a z laboratórnych prejavov, anémiu, leukopéniu, trombocytopéniu, pokles hladín C3, C4, zvýšenú sedimentáciu červených krviniek, pozitivitu antinukleárných protilátok (1:320) zrnitého typu, ostatné autoprotilátky Anti-ds-DNA, anti-SS-A, anti-SS-B a anti-Sm boli negatívne. Po neúspešnej liečbe prednizónom nastalo len čiastočné zlepšenie. Zistilo sa, že sa jedná o Burkittov lymfóm, ktorý sa podarilo dostať pod kontrolu chemoterapiou a došlo k ústupu paraneoplastického syndrómu. Zmiešané paraneoplastické syndrómy pri SLE sú však zriedkavé. Z ďalších kazuistík popísal Loche a spol. (2000) 68-ročného so SLE, u ktorého sa paralelne vyvíja epidermoidný pľúcny karcinóm a pacient po úspešnej lobektómii, u ktorej sa odstránil tumor, sa stav zlepšil, pretože ochorenie SLE prešlo do remisie v priebehu dvoch mesiacov. Spoločný výskyt týmusového karcinómu, SLE, hypertrofickej pľúcnej artropatie bolo diagnostikované u 11-ročného chlapca (DiCataldo a spol., 2000). Cohen (2006) uvádza, že až 20 % SLE pacientov má spoločný výskyt dvoch diagnóz a to B-bunkovej hematologickej malignity a SLE. Ďalej Cohen (2006) popisuje, že v literatúre je známych niekoľko kazuistík so simultánnym výskytom SLE a non-Hodgkinovského syndrómu alebo myelómu. Dokonca sú známe prípady niektorých pacientov so začiatkom ako SLE, ktorý môže byť spojený s hematologickou malignitou klinicky sa prejavujúcou s mukokutánnym paraneoplastickým syndrómom, ktorý je predzvesťou objavenia sa lymfómu alebo myelómu. Napokon u subakútneho kožného lupus erythematosus sa popísalo spojenie u 6 pacientov so solídnyimi nádormi vrátane karcinómu prsníka (2 pacienti), pľúc (2 pacienta), žalúdka (1 pacient) a maternice (1 pacient). U týchto pacientov kožný lupus erythematosus sa objavil v priebehu 8 mesiacov pred objavením rakoviny a ústup kožných zmien bol od niekoľko hodín do 6 mesiacov po zahájení antinádorovej terapie (Cohen, 2006). Michel a spol. (2016) popisuje prvý prípad paraneoplastického subakútneho kožného lupusu erythematosus spojeného s rakovinou hrubého čreva.

## **Antifosfolipidový syndróm / Katastrofický antifosfolipidový syndróm**

Ďalším ochorením, ktoré je spojené s výskytom zmiešaného paraneoplastického syndrómu je Antifosfolipidový syndróm (APS) a Katastrofický antifosfolipidový syndróm. (CAPS) sa vyskytuje pri thymóme, karcinóme obličiek, pľúc, vaječníka, B-bunkovom

lymfóme, slezinom lymfóme, chronickej myeloidnej leukémii a pri non-Hodgkinovom lymfóme. Z klinického hľadiska je známe, že u starších osôb, bývajú trombembolické príhody spojené s výskytom antifosfolipidových protilátok. Ich prítomnosť môže byť tiež prvým príznakom manifestácie malignity. To znamená, že prítomnosť antifosfolipidových protilátok u pacientov s malignitou môže byť dôležitým upozornením pre vývoj APS, ktorý je komplikovaný prítomnosťou malígnej choroby (Gómez-Puerta a spol., 2006).

Naproti tomu (CAPS) - Ashersonov syndróm je charakteristický, tým že je spúšťačom z APS na CAP. Miesbach a spol. (2006) prešetrili 262 pacientov z registru CAPS a zistili informácie o spojení malignity s týmto syndrómom. Spojenie sa našli 23 pacientov, t.j. 9 %. Hematologické malignity boli prítomné u 6 pacientov (26 %). 4 pacienti trpeli na karcinóm pľúc (17 %) a 2 pacienti (9 %) na karcinóm hrubého čreva. U väčšiny pacientov sa ukázalo, že karcinóm bol spúšťačím faktorom vývoja CAPS. U 1 pacienta sa CAPS objavil počas allogénnej transplantácii kmeňových buniek kvôli diagnóze akútnej lymfoblastickej leukémie. CNS boli veľmi časté a boli dôležitým rizikovým faktorom pre vznik CAPS. Okrem malignity aj chirurgické zákroky sú dôležitým faktorom pre vznik tohto syndrómu (Tab. 4).

### **Relabujúca polychondritída**

Relabujúca polychondritída je nezvyčajne zriedkavá choroba, ktorá poškodzuje viaceré orgány. Jej priebeh je epizodický, zavše progredujúci. Pre chorobu je typické, že zápalový proces postihuje štruktúry chrupky a tkaniva, ktoré sú bohaté na obsah glykozamínuglykánů. Klinické príznaky sa sústreďujú na ušnice, nos, hrtan, horné cesty dýchacie, kĺby, srdce, krvné cievy, vnútorné ucho, rohovku a skléru. V literatúre sa uvádza niekoľko prípadov relabujúcej polychondritídy, ktorá má črty zmiešaného paraneoplastického syndrómu v spojení s leukémiou, lymfómami, myelodysplastickým syndrómom a vzácne s karcinómom (Butler a spol., 1987, Muller a spol., 1974). Chondritída môže predchádzať alebo nasledovať diagnózu malignity. Najčastejšie býva z malignít relabujúca polychondritída ako paraneoplastický syndróm popisovaná pri myelodysplastickom syndróme (Enright a Muller, 1977, Saif a spol., 2002). Cohen (2006) uvádza, že okrem myelodysplastického syndrómu paraneoplastická polychondritída býva často spojená s výskytom iných hematologických malignít. Menej často je relabujúca polychondritída dávaná do súvisu so solídnymi nádormi.

### **Polymyalgia rheumatica / Obrovskobunková arteritída (Tab.5)**

V ostatnom čase sa osobitná pozornosť venuje zmiešaným paraneoplastickým syndrómom pri polymyalgia rheumatica a obrovskobunkovej arteritíde. Polymyalgia rheumatica, sa môže vzácnne vyskytnúť pri karcinóme hrubého čreva (Awadh a Abdou, 2006, Miklošková a Kmečová, 2004). Dôležité je starostlivé pozorovanie pacienta nielen v z hľadiska klinickej symptomatológie polymyalgia rheumatica, ale aj je potrebné sledovanie chorého zo stránky možnej malignity (slabosť, zhoršujúca sa anémia a vzostup sedimentácie červených krviniek), po predchádzajúcom preliečení syndrómu polymyalgie reumatickej glukokortikoidmi a jej opätovne objavenie/ (Awadh a Abdou 2006, Miklošková a Kmečová 2005). Po diagnostikovaní karcinómu hrubého čreva a úspešnej radikálnej liečbe, ochorenie ako polymyalgia rheumatica tak aj nádorové chorenie boli spoľahlivej remisii. Na tomto mieste je potrebné upozorniť aj výskyt PMR pri duktálnom karcinóme prsnej žľazy, pričom na vyššie uvedený paraneoplastický syndróm môže upozorniť nižší vek pacientky, relatívne nižšia sedimentácia červených krviniek a napokon slabšia odpoveď na glukokortikoidy (Keith a Gilliland 2006). Napokon k paraneoplastickému syndrómu pri PMR patrí aj možnosť výskytu pri karcinóme prostaty (Kane a Menon 2003). U troch pacientov sa zistil klinický obraz PMR, pričom v rámci laboratórneho rozboru sa zistila vysoká hladina PSA (prostatický špecifický antigén) a následné urologické vyšetrenie potom potvrdilo karcinóm prostaty. Autori práce zdôrazňujú význam depistáže ako klinickej, laboratórnej, tak aj vyšetrenie skeletu na zistenie metastáz pri karcinóme prostaty (u jedného pacienta z troch diagnostikovaných pacientov). Megalakaki a spol. (2004) popísali kazuistiku vývoja chronickej idiopatickej neutropénie, ktorá predchádzala vývoj polymyalgie reumatica (5 rokov), za ďalšie 3 roky sa vyvinula akútna myeloidná leukémia, ktorá ukončila život pacientky vývojom septického stavu. Príčinný vzťah medzi opísanými chorobami sa v tomto prípade nedá určiť, nedá sa však vylúčiť aj možnosť koincidencie troch chorôb.

Z paraneoplastických zmiešaných syndrémov je na mieste spomenúť vzťah medzi vývojom polymyalgia reumatica a myelodysplastickým syndrómom. Liozon a spol. (2006) popísali vzťah veľkobunkovej arteritídy (OBA) a malignity uvádzajú, že frekvencia malignity je 7,4 %, pričom myelodysplastický syndróm je precipitujúci faktor pre rozvoj OBA. Vzťah MDS a frekvenciou autoimunitných chorôb alebo systémovými chorobami spojiva je známy v literatúre v rozsahu od 7 % do 60 %. (Castro a spol. 1991, Enright a spol. 1995, Giannouli a spol 2004). Polymyalgia rheumatica býva sa dáva do súvislosti ako dôsledok MDS (Kohli a Bennet 1994, Espinóza a spol. 2002). Hoci na druhej strane výskyt OBA pri MDS nebýva frekventný (Bilstrom a spol. 1995). Výskyt aortitídy pri MDS však príležitostne popísal

(Steuer a spol. 2004, Lopez a spol. 2001). Tracey a spol. (2016) publikovali kazuistiku výskumu paraneoplastickéj mikroskopicej polyangiitídy prezentovanej po tymektómii. Z doterajších pozorovaní vyplýva, že vaskulitída i keď nie častá nie je však vzácnou komplikáciou pacientov s MDS/MPS (myelodysplastickým a myeloproliferatívnym) ochorením. Je preto potrebné z hľadiska klinického vyšetrenia pri prítomnosti PMR/OBA vylúčiť možnosť podielu MDS na vývoji paraneoplastického syndrómu spojeného s s PMR/OBA. Coelho a spol. (2017) popisali prípad výskytu PMR a pľúcneho adenokarcinómu.

### **Multicentrická reticulohistiocytóza (MR)**

Ďalšie ochorenie, ktoré patrí do obrazu zmiešaných paraneoplastických syndrómov je multicentrická reticulohistiocytóza (MR). Jedná sa o vzácné multisystémové ochorenie neznámej etiológie, ktoré manifestuje papulonodulárnymi kožnými, sliznicovými a synoviálnymi léziami, potenciálne deštruktívnou symetrickou polyartritídou s tendenciou k postihnutiu mnohých orgánov. Histopatologicky sa vyznačuje charakteristickými infiltrátmi viacjadrových obrovských buniek a histiocytov s eozinofilným sklovitým vzhľadom cytoplazmy so sekundárnymi inklúziami lipidov (Kovalančík, 1998). Vyskytuje sa obvykle v piatej dekáde života viac u žien (Luz a spol., 2001). Z literárnych údajov vyplýva, že takmer 28 % pacientov s MR má malígne ochorenie (Barrow a Holubar, 1969, Caterall a White, 1978, Nunnick a spol. 1985). Ukázalo sa, že MR býva spojená s s karcinómami prsníka, žalúdka, cervixu, vaječníku a pankreasu, ako aj sú známe hematologické malignity pri tomto ochorení, ďalej axilárny sarkóm, melanóm, mezoteliom.. Chun-Hsiusung a spol. (2006) popisali u 60-ročnej pacientky vývoj papulonodulárnych kožných erupcií s progresívnymi lytickými zmenami bilaterálne na rukách, hlave femoru a akromioklavikulárnych kĺboch v priebehu 2 rokov. CT vyšetrením sa zistilo zvýšenie retrofaryngeálnej steny, submukózne uzlíkovité lézie presahujúce obidve arythenoidné štruktúry laryngu. Histologickým vyšetrením sa zistilo, že sa jedná o retikulohistiocytóm, prítomné boli početné histiocyty so znakom CD68+ a obrovskobunkové infiltráty s nadbytkom histiocytárnych buniek so eozinofilným a sklovitým vzhľadom cytoplazmy. Agresívna liečba metylprednizolónom a MTX bola účinná a došlo k remisii chorobného stavu.

### **Osteogénna osteomalácia**

Jedná sa o vzácny syndróm so zriedkavým výskytom. Muskuloskeletálne príznaky sa môžu objaviť niekoľko mesiacov až rokov pred stanovením diagnózy nádoru. Väčšinou sa



vyskytuje u benígnych nádorov kostí (hemangióm) či mäkkého tkaniva mezenchymového pôvodu, menej často u malígnych nádorov (hemangiómpericytóm, angiosarkóm, myóm, angiofibróm, osteoblastom, chondroblastom, neurínom) (Fam, 2000, Schapira a spol., 1995, Bayer a spol., 2002). Tieto nádory produkujú humorálny faktor fosfatonín, ktorý pôsobí na proximálne renálne tubuly a inhibuje reabsorpciu fosfátov. Ďalším mechanizmom je zvýšená degradácia kalcitriolu a abnormality jeho metabolizmu, ktoré majú za následok zníženie sérovej hladiny (Vavrdová, 2004). V popredí klinického obrazu je prítomná bolesť a slabosť svalstva, bolesti chrbta, bolesti kĺbov a difúzna kostná bolesť. Odstránenie nádoru má za následok zlepšenie ochorenia v priebehu niekoľkých dní až mesiacov po operácii. V prípade, že nie je možné celkove odstrániť tumor, je prospešná substitučná liečba kalcitriolom a fosfátom (Schapira a spol., 1995).

### **RS<sub>3</sub>PE**

V ostatnom čase medzi paraneoplastické syndrómy zaraďujeme aj ustupujúcu seronegatívnu symetrickú synovitídu s mäkkým edémom RS<sub>3</sub>PE. Syndróm bol popísaný prvýkrát v r. 1985 McCartym. Ukázalo sa, že ochorenie sa môže vyskytovať u reumatických chorôb osôb vyššieho veku vrátane reumatoidnej artritídy, spondyloartropatii, polymyalgia rheumatica, vzácne sarkoidóza, polyarteris nodosa a obrovskobunková arteritída. Sibilia a spol. (1988) poukázali na to, že RS<sub>3</sub>PE sa zistil aj pri nádorových chorobách. Prvé pozorovanie RS<sub>3</sub>PE popísal Roldan Molina a spol. (1993), keď pozoroval objavenie ochorenia 4 mesiace predtým ako sa u pacienta zistil non-Hodgkinovský lymfóm. Neskôr Olive a spol. (1997) našiel u 27 prípadov s RS<sub>3</sub>PE aj jeho paraneoplastickú formu. Jednalo sa o T-lymfómy, myelodysplastický syndróm v priebehu začínajúcej polyartritídy. Ukázalo sa, že RS<sub>3</sub>PE sa môže vyskytovať aj u solídnych nádorov, napr. pri endometriálnom adenokarcinóme (Olivo a Matace, 1997). Neskôr sa popísal prípad 1 pacienta s karcinómom žalúdka (Tada a spol., 1997) a napokon 1 pacient trpel na karcinóm pankreasu. V práci Sibilia a spol. (1997) sa autori zamerali na popis RS<sub>3</sub>PE u 6 pacientov so solídnyimi nádormi. Všetci 6 pacienti spĺňali nasledovné kritériá: mäkký edém oboch rúk, náhly vznik polyartritídy, vek vyšší ako 50 rokov a neprítomnosť reumatoidného faktora. Jednalo sa o 6 pacientov – mužov s priemerným vekom 74 rokov. 4 pacienti trpeli na prostatický karcinóm, 1 karcinóm žalúdka a 1 adenokarcinóm hrubého čreva. Jednalo sa o klasickú formu RS<sub>3</sub>PE, ktorý bol komplikovaný a jeho priebeh bol zhoršovaný občasným výskytom horúčky. Všetci pacienti boli seronegatívni, nemali prítomnosť v sére reumatoidného faktoru ani antinukleárných protilátok. U 6 pacientov kĺbové manifestácie ustúpili úplne alebo čiastočne

v dôsledku nasadenia glukokortikoidov. Niekedy aj v nízkych dávkach, v mnohých prípadoch však aj po špecifickej protinádorovej liečbe. Priemerné prežitie po objavení tohto syndrómu bolo 11 mesiacov. 5 pacienti zomreli v dôsledku metastatického rozsevu a 1 pacient na infarkt myokardu. Autori uzavreli tieto klinické pozorovania, že RS<sub>3</sub>PE je heterogénny syndróm, ktorý môže byť spojený so solidnými nádormi, najmä s adenokarcinómom. Autori predpokladajú, že sa pravdepodobne jedná o paraneoplastickú artritídu na ktorej patogénezu významnú úlohu môžu hrať prozápalové cytokíny ako je IL-6.

Otázka RS<sub>3</sub>PE syndrómu sa v literatúre stále objavuje, s tým názorom, že syndróm býva spojený s mnohými zápalovými reumatickými chorobami, najmä vo vyššom veku vrátane s malignitou (Cantini a spol. 1999, Russel, 2005, Fietta a Manganeli, 2006). Napokon Schildmanová a Davies (2010) publikovali na základe kazuistických štúdií výskyt paraneoplastického Raynaudového fenoménu, ako vzácnu komplikáciu rozličných malignít (karcinómy, sarkómy, lymfómy, leukémie). Vo svojej kazuistike poukazujú na prípad výskytu Raynaudového fenoménu u pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc.

Nadal a spol. (2013) poukazuje na výskyt paraneoplastickej fascitídy a syndrómu polyartritídy u pacientov s pokročilou rakovinou prostaty.

### **Výskyt antinukleárných protilátok pri nádorových chorobách**

Dôležitým problémom je výskyt antinukleárných protilátok pri malígnych ochoreniach. Solans-Laqué a spol. (2004) vo svojej štúdií zisťoval prevalenciu antinukleárných protilátok u pacientov s malignitami a zisťoval či ich prítomnosť môže byť vo vzťahu k vývoju muskuloskeletálnych symptómov alebo paraneoplastických reumatických syndrómov. Antinukleárne protilátky (ANA) sa zistili u 76 pacientov zo skupiny 274 (27,7 % pacientov s malignitami) oproti 9 pacientom zo 140 (6,4 % zdravých osôb). 20 pacientov malo paraneoplastické symptómy alebo syndrómy. 2 vyvíjali klinické symptómy, ktoré napodobovali reumatoidnú artritídu (reumatoidnej artritíd podobná artropatia), 1 SLE (lupus-like syndrome), 1 dermatomyozitídu a 4 kožné vaskulitídy. Treba upozorniť na to, že muskuloskeletálne symptómy a paraneoplastické reumatické syndrómy boli viac časté u pacientov, u ktorých sa vyskytla prítomnosť antinukleárných protilátok.

ANA boli prítomné hlavne u pacientov so solidnými prsníka, hrubého čreva a pľúc, alebo pri lymfoproliferatívnych chorobách. Z výsledkov práce Solansa-Laqué a spol. (2004) vyplynulo, že pozitívita ANA bola u 19 pacientov zo sledovaných 68 (28,2 %) pri kolorektálnom karcinóme, (v titroch od 1:80 do 1:320), ďalej u 17 pacientov zo 64 (26,6 %) s karcinómom pľúc, napokon u 7 pacientov z 22 (31,8 %) u pacientov s lymfoproliferatívnymi

chorobami v titroch od 1:80 do 1:320. Zrnitý obraz fluorescencie sa zaznamenal častejšie ako homogenných typ jadrovej fluorescencie (42) oproti 32 (/11,7 %) osôb malo titer ANA vyšší ako nad 1:160. Zistilo sa, že pri vyšších titroch nad 1:320-1:640 boli u pacientov prítomné častejšie prejavy reumatickej symptomatológie, alebo klinický obraz difúzných chorôb spojiva. Nie všetci pacienti, ktorí mali vyššie titre ANA, však tieto symptómy mali prítomné. U pacientov boli prítomné artralgie, artritídy, myalgie, myositídy celkove u 65 pacientov v čase diagnózy, alebo počas sledovaného obdobia. 29 pacientov (44,6 %) mali prítomné ANA. U časti týchto pacientov sa vyskytovali metastázy z primárneho nádoru, ktoré postihovali kĺby, synovialnu výstelku alebo juxta-artikulárnu kosť. Na druhej strane sa však vyskytli chorí s nádorovou chorobou 16 osôb (24,6 %), kde metastatický proces sa vylúčil a jednalo sa o čistý paraneoplastický syndróm. Svalovo-skeletálna symptomatológia sa objavila spoločne s výskytom nádorovej choroby, alebo nádorovú chorobu predchádzala. U tejto podskupiny chorých s paraneoplastickým syndrómom bol prítomný obraz u 6 chorých v rozsahu titra od 1:80-640 zrnitého typu a homogenného typu u 5 chorých. Z hľadiska klinického obrazu u osôb s paraneoplastickou symptomatológiou 4 pacienti mali vývoj asymetrickej polyartritídy, 4 mali obraz difúzneho ochorenia spojiva a napokon u dvoch pacientov došlo k vývoju symetrickej polyartritídy, ktorá napodobovala reumatoidnú artritídu (reumatoid-like arthritis). U jedného pacienta sa jednalo karcinóm hrubého čreva, a u druhého non-Hodgkinovský lymfóm. Prítomnosť reumatoidných faktorov sa pri paraneoplastických syndrómov nedokázala.

Vzťah nádorových a reumatických ochorení je problematika komplexná. V priebehu nádorového ochorenia môže dôjsť k rozvoju reumatických syndrómov, po potlačení nádorového ochorenia môže dôjsť k ústupu klinickej syndromológie. Treba si však uvedomiť, že aj cytostatická a imunomodulačná protinádorová liečba môže viesť k vzniku autoimunitného stavu spojené s reumatickými prejavmi (Vavrdová, 2004). Osobne zaujímavým problémom je výskyt prítomnosti niektorých autoprotílátok najmä ANA, RF a protílátok proti hladkému svalstvu. Vyššie uvedená problematika poukazuje na nutnosť spolupráce medzi reumatológmi a onkológmi k prospechu našich chorých.

U ďalšieho pacienta sa vyskytla dermatomyositída, ktorá predchádzala vývoju hepatokarcinómu. V sére pacienta sa dokazali ANA zrnitého typu (1:320), typizáciou sa dokázala prítomnosť protílátky anti Jo-1. Pacient zomrel na dôsledky základného ochorenia, napriek liečbe.

Napokon do zostavy tejto práce patrí aj výskyt paraneoplastických syndrómov, zo skupiny vaskulítid. Jednalo sa klinický obraz nekrotizujúcej vaskulitídy s purpúrou spolu

s prítomnosťou karcinómu pľúc, prostaty, hrubého čreva, Hodgkinovho lymfómu .Ústup vaskulitídy sa pozoroval u 3 pacientov po úspešnej chemoterapii

Prítomnosť ANA pri paraneoplastických syndrómoch nie je jasná, nevie sa či sa jedná o epifenomén alebo sa jedná o autoimunitnú odpoveď na nukleárne antigény v dôsledku bunkovej transformácie

V tomto zmysle je treba upozorniť na veľkú skupinu nádorom spojených autoprotílátok , ktoré sú namierené proti

jadrovým proteínom, ako je P53, c-myc, c-myb, CENP-F, DNA topoisomeráze II a nukleolárnym proteínom u pacientov s karcinómom, avšak klinický význam vyššie uvedených protílátok nie je dostatočne objasnený (Abu-Shakra a spol.2001, Shiel a Jason (1989)

Vzťah nádorových areumatických ochorení je problematika komplexná v priebehu nádorového ochorenia môže dôjsť k rozvoju reumatických syndrémov po potlačení nádorového ochorenia môže dôjsť k ústupu klinickej syndromológie. Treba si však uvedomiť, že aj cytostatická a modulačná protinádorová liečba môže viesť k vzniku autoimunitného stavu spojeného s reumatickými prejavmi (Vavrdová, 2004). Osobitne zaujímavým problémom je výskyt niektorých autoprotílátok, hlavne AN, RF a protílátok proti hladkému svalu. Vyššie uvedená problematika poukazuje na nutnosť spolupráce medzi reumatológmi a onkológmi k prospechu našich chorých.

**Tab. 1 Pacienti s neoplastickými vaskulitídami**

Nádory	Vek	ANA titre	ANA obraz	Anti- ENA	Anti- DNA	RF
adenokarcinóm pľúc	80	1:160	zrnitý	negat	negat	negat
adenokarcinóm prostaty	72	1:80	zrnitý	negat	negat	pozit
adenokarcinóm hrubého čreva	73	negat	-	-	-	negat
Hodgkinov lymfóm	78	1:160	zrnitý	anti-Ro+	negat	pozit
RF – reumatoidný faktor						

Solans-Laqué a spol., Lupus 2004; 13: 159-164.

**Tab. 2 Antinukleárne protilátky u pacientov s nádorovými chorobami**

Nádory	Pacienti	ANA pozitivita - pacienti	ANA titre rozsah
karcinóm prsníka	39	11 (28,2 %)	1:80 – 1:320
kolorektálny adenokarcinóm	68	19 (27,9 %)	1:80 – 1:640
adenokarcinóm žalúdka	13	1 (7,7 %)	1:80 – 1:160
karcinóm pečene	10	3 (30,0 %)	1:80 – 1:320
hypernefróm	6	2 (33,3 %)	1:80 – 1:160
karcinóm pľúc	64	17 (26,6 %)	1:80 – 1:320
lymfóm	22	7 (31,8 %)	1:80 – 1:320
Hodgkin	5	1 (20,0 %)	
non-Hodgkin	17	6 (35,3 %)	
adenokarcinóm pankreasu	10	2 (20,0 %)	
adenokarcinóm prostaty	17	4 (23,5 %)	1:80 – 1:320
gynekologické karcinómy	16	7 (43,5 %)	1:80 – 1:320
(karcinóm vaječníka	7	2 (28,6 %)	
karcinóm maternice)	9	5 (55,5 %)	
karcinóm močového mechúra	9	3 (33,3 %)	1:80 – 1:320

Solans-Laqué a spol., Lupus 2004; 13: 159-164.

**Tab. 3 Pacienti s neoplastickými syndrómami (muskuloskeletálne symptómy alebo s prejavmi autoimunitných chorôb)**

Pacienti – nádory	Po- hla vie	Vek	Symptómy	ANA titre	ANA obraz	anti-ENA	anti-ds DNA	RF
Ca – pečeň	M	73	dermatomyozitída	1:320	zrnitý	anti-Jo+	negat	negat
Ca – hrubé črevo	Ž	73	polyartritída	1:32	zrnitý	negat	negat	negat
Ca – hrubé črevo	Ž	76	RA like syndróm	1:640	zrnitý	negat	negat	negat
Ca – hrubé črevo	M	72	polyartralgie	1:80	homog	negat	negat	negat
Ca – hrubé črevo	M	67	polyartralgie	1:160	homog	negat	negat	negat
Ca – hrubé črevo	Ž	75	polyartritída	1:160	homog	negat	negat	negat
Ca – prostata	M	72	polyartralgie	1:320	zrnitý	negat	negat	negat
Ca – moč. mechúr	M	82	polyartralgie	1:80	homog	negat	negat	negat
Ca – malobunkový pľúca	M	85	polyartralgie	negat	-	-	-	negat
Ca – malobunkový pľúca	M	45	polyartriída	1:160	zrnitý	negat	negat	negat
adeno Ca – pľúca	M	44	polyartralgie	negat	-	-	-	negat
lymfóm	Ž	26	SLE like syndróm	1:320	zrnitý	negat	negat	negat
lymfóm	M	69	RA like syndróm	negat	-	-	-	negat
Ca – pankreas	M	44	polyartralgie	negat	-	-	-	negat
Ca – vaječník	Ž	52	polyartritída	1:320	homog	negat	negat	negat
hypernefróm	Ž	65	polyartralgie	negat	-	-	-	negat
RF – reumatoidný faktor, ANA – antinukleárne protilátky, anti-ENA – protilátky proti extrahovateľným nukleárnym antigénom, anti-DNA – protilátky proti DNA								

Solans-Laqué a spol., Lupus 2004; 13: 159-164.

**Tab. 4 Malignity u pacientov s CAPS**

Číslo pacienta	Malignity
1	karcinóm maternice
2	pľúcna biopsia (adenokarcinóm)
3	rakovinový nádor
4	žalúdočný adenokarcinóm
5	pľúcny adenokarcinóm
6	karcinóm žlčníka
7	lymfóm
8	brušná operácia pre rekonštrukciu funkcie hrubého čreva; pôvodná kolektómia
9	liečba rakoviny prsníka
10	adenokarcinóm hrubého čreva
11	primárny pľúcny karcinóm
12	epitelový karcinóm neznámeho primárneho pôvodu
13	resekcia meningiómu
14	leiomyosarkóm
15	nádorový karcinoid, operácia
16	adenokarcinóm pľúc
17	non-Hodgkinov lymfóm
18	angiocentrický lymfóm
19	chronická myelomonocytová leukémia
20	periférny lymfóm T-buniek
21	rakovina vaječníka
22	alogénna transplantácia kmeňových buniek pre akútnu lymfoblastickú leukémiu)
23	Hodgkinov lymfóm

Miesbach W. et al.: The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. Autoimmunity Reviews 2006; 6: 94-97

**Tab. 5 Prehľad publikovaných prác o frekvencii malígnych nádorov u pacientov s PMR a temporálnou arteritídou**

Autor	Číslo pacienta	Diagnóza	Číslo pacient s malignitami	Lokalizácia / typ tumorov
Kalra & Delamere (6)	kazuistika	PMR	5	monoklonálna gammopatia – akútna myeloblastická leukémia, mnohonásobný myelóm, suspektná Waldenströмова makroglobulinémia
Montanaro & Bizzarri (7)	kazuistika	PMR-like syndróm	1	Non-Hodgkinov lymfóm neskôr s prechodom do lymfoblastickej leukémie
Haga et al. (5)	185	PMR a / alebo TA	28	Karcinóm maternice (3), konečníka (5), obličiek (2), pankreasu (1), vaječníkov (1), pošvy (1), penisu (1), prsníkov (3), žalúdka (1), testis (1), prostaty (1), hrubého čreva (5), pľúc (1), lymfatických uzlín (2)
O'Keefe & Goldstraw (8)	kazuistika	PMR	1	Karcinóm pľúc
Tabata & Kobayashi (9)	kazuistika	PMR	1	Papilárny karcinóm štítnej žľazy
Kohli & Bennett (10)	kazuistika	PMR	3	Myelodysplastický syndróm
Shimamoto et al (11)	kazuistika	TA	1	Akútna myeloická leukémia
Mertens et al. (12)	111	PMR a / alebo TA	12	Prsník (1), koža (2), hrubé črevo (2), žalúdok (2), karcinóm obličiek (2), vaječníky (1), pľúca (1), Waldenströмова makroglobulinémia



				(1)
Lie (13)	kazuistika	TA	1	Adenokarcinóm pľúc
Das-gupta et al (14)	kazuistika	PMR	1	IgA kappa paraproteinémia
Genereau et al. (15)	kazuistika	PMR	1	Močový mechúr
Gonzáles-Gay Et al. (16)	kazuistika	TA	1	Chronická lymfatická leukémia
Assi et al. (17)	kazuistika	TA	1	Šupinatý dermatokarcinóm
Bahlas et al. (18)	149	PMR a / alebo TA	4	Monopočetný myelóm (2), šupinatý cbunkový karcinóm, karcinoid, lymfóm <sup>a</sup>
Liozon et al. (19)	271	TA	20	Štítna žľaza, konečník, prostata, hrubé črevo, mediastina, mechúr, žalúdok, neuroendokrinný nádor, maternica, mozog (astrocytóm), chronická lymfocytická leukémia B-buniek, refraktérna anémia, chronická myelomonocytová leukémia, získaná sideroblastická idiopatická anémia, chronická myelogénna leukémia.

Rovenský J., Tuchyňová A.: Polymyalgia rheumatica, temporal arteritis and occurrence of malignant tumors. In: Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Rovenský J. et al. SAP Bratislava 2007.

## Literatúra:

Fam AG, Paraneoplastic rheumatic syndromes. Clin Rheumatol 2000; 14(3): 515-533.

Vavrdová V. Paraneoplastické revmatické syndromy. In: Rovenský J, et al., eds. Reumatológia v teórii a praxi VI. Martin: Osveta 2004: 662-673.

Šandorová M. Paraneoplastické syndrómy. Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (6): 348-351.

Paprotník S, Tomšic M. Paraneoplastic arthritis. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Cancer and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier Science 2000: 133-140.

Tomer Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer, In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, eds. Cancer and autoimmunity. Amsterdam: Elsevier Science 2000: 141-150.

Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. Lupus 2004; 13: 159-164.

Loche F, Schawrze HP, Durie C, et al. A case of systemic lupus erythematosus associated with cancer of the lung: a paraneoplastic association. Br J Dermatol 2000; 143: 210-211.

DiCataldo A, Villari, Milone, P et al. Thymic carcinoma, systemic lupus erythematosus, and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in an 11-year-old boy: a novel association. Pediatr Hematol Oncol 2000; 17: 701-706.

Cohen PR. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndrome. Int J Dermatol 2006; 45: 70-80.

Michel M, et al. First case of paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus associated with colon cancer. Joint Bone Spine (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.09.010>

Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathologic characteristics of 120 patients. Semin Arthritis Rheum 2006; 35: 322-332.

Miesbach W, Asherson RA, Cervera R. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome and malignancies. Autoimmun Rev 2006; 6: 94-97.

Butler RC, Thomson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. J R Soc Med 1987; 80: 168-172.

Miller SB, Donlan CJ, Roth SB. Hodgkin's disease presenting as relapsing polychondritis. A previously undescribed association. Arthritis Rheum. 1974; 17: 598-602.

Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 1977; 24: 483-489.

Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2083-2092.

Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2083-2092.

Awadh B, Abdou NI. Rising erythrocyte sedimentation rate in a patient with treated polymyalgia rheumatica: colon cancer as an accidental association versus paraneoplastic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(2): 102.

Miklošková E, Kmečová Z. Polymyalgia rheumatica a nádor hrubého čreva-kazuistika. VIII. Sit'ajov predvianočný reumatologický seminár 3.-4. 12.2004 v Piešťanoch.

Keith MP, Gilliland WR. Polymyalgia rheumatica and breast cancer. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 199-200.

Kane I, Menon S. Carcinoma of the prostate presenting as polymyalgia rheumatica. *Br Soc Rheumatol* 2003; 42: 385-387.

Megalakaki A, Mitsouli C, Pontikoglou C. Chronic idiopathic neutropenia preceding polymyalgia rheumatica and acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83: 791-792.

Liozon E, Loustaud V, Fauchais AL, et al. Concurrent temporal (giant cell) arteritis and malignancy: report of 20 patients with review of the literature. *J Rheumatol* 2006; 33: 1606-1614.

Castro M, Conn DL, Su WPD, et al. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991; 18: 721-727.

Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995; 91: 403-408.

Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, et al. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 626-632.

Espinosa G, Font J, Munoz-Rodriguez FJ, et al. Myelodysplastic and myeloproliferative syndromes associated with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: a coincidental coexistence or a causal relationship. *Clin Rheumatol* 2000; 21: 309-313.

Kohli M, Bennett RM. An association of polymyalgia rheumatica with myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1994; 21: 1357-1359.

Billstrom R, Johansson H, Johansson B, et al. Immunomediated complications in patients with myelodysplastic syndromes - clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol* 1995; 55: 42-48.

Steuer M, Fritsche G, Tzanakov A, et al. Largevessel arteritis and myelodysplastic syndrome: report of two cases. *Eur J Haematol* 2004; 73: 128-133.

Lopez FF, Vaidyan PB, Mega AE, et al. Aortitis as a manifestation of myelodysplastic syndrome. *Postgrad Med J* 2001; 77: 116-118.

Tracey HE, Huen OA, Sreih GA, Evans T, Kobrin S, Rubin IA, Rosenbach M. *JAAD Case Reports*. 2016; 2: 153-155.

Coelho S, Magalhães H, Correia J, Magalhães A, Lourenço P. Polymyalgia rheumatica and pulmonary adenocarcinoma: A case report and literature review. *Porto Biomed. Journal*. 2017; 2 (3): 93-95.

Kovalančík M. Multicentrická retikulohistiocytóza. In: Rovenský J, et al., eds. *Reumatológia v teórii a praxi V. Martin: Osveta* 1998: 525-532.

Luz FB, Gaspar TAP, Kalil-Gaspas N, et al. Multicentre reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 524-531.

Barrow MV, Holubar K. Multicentre reticulohistiocytosis. *Medicine*, 1969; 48: 287-305.

Caterrall M, White J. Multicentre reticulohistiocytosis and malignant disease. *Br J Dermatol* 1978; 98: 221-224.

Nunnick JC, Krusinski PA, Yates J. W. Multicentre reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 273-279.

Chub-Hsiung C, Chih-Hsueh C, Horng-An C, et al. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with destructive polyarthritis, laryngopharyngeal dysfunction, and a huge reticulohistiocytoma. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 252-254.

Schapira D, Izhak OB, Nachtigal A, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 1: 35-46.

Bayer M, Kutílek Š, et al. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Praha: Grada Publishing 2002.

McCarty DJ, O'Duffy JD, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Am Med Assoc* 1985; 254: 2763-2767.

Molina R, Martinez T, Roman J, et al. Non-Hodgkins lymphoma: initial manifestation. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 85-86.

Olivé A, del Blanco J, Pons M, et al. The clinical spectrum of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *J Rheumatol* 1997; 24: 333-336.

Olivo D, Mattace R. Concurrence of benign edematous polysynovitis in the elderly (RS<sub>3</sub>PE syndrome) and endometrial adenocarcinoma. *Scand J Rheumatol* 1997; 27: 66-68.

Tada Y, Sato H, Yoshizawa S, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema associated with gastric carcinoma. J Rheumatol 1997; 24: 974-975.

Sibilia J, Friess S, Schaefferbeke T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS<sub>3</sub>PE): a form of paraneoplastic polyarthritis. J Rheumatol 1999; 26: 115-120.

Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 741-744.

Russell E. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: following for neoplasia. J Rheumatol 2005; 32: 1760-1761.

Fietta P, Manganelli P. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome: follow-up for neoplasia. To the editor. J Rheumatol 2006; 33: 2365-2366.

Schildmann KE, Davies NA. Paraneoplastic Raynaud 's phenomenon-good palliation after a multidisciplinary approach. Journal of Pain and Symptom Management. 2010; 39: 779-783.

Nadal R, McMahan ZH, Antonarakis ES. Paraneoplastic palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in a patient with advanced prostate cancer. Clinical Genitourinary Cancer. 2013; 11: 15-23.

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: 433-440.

Shiel WC, Jason M. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. J Rheumatol 1989; 16: 782-785.

**Kontaktné údaje:**

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie

Rázusova 14 921 01 Piešťany