

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CLINICAL CASES

БОЛНА СЪС СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОЗУС И КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

М. Балева¹, М. Николова-Влахова², С. Лесичкова¹ и Кр. Николов¹

¹Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки – УМБАЛ „Александровска“

²Клиника по нефрология, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“, МУ – София

A FEMALE PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND BREAST CANCER

M. Baleva¹, M. Nikolova-Vlahova², S. Lesichkova¹ and Kr. Nikolov¹

¹Department of Clinical Immunology with Stem Cells Bank, University Hospital „Aleksandrovska“

²Department of Nephrology, Chair of Internal Diseases, University Hospital „Aleksandrovska“, Medical University – Sofia

Резюме:	<p>Описана е 55-годишна жена, която пет години преди оперативна интервенция по повод на дуктален карцином на млечната жлеза, последвана от химиотерапия, е имала оплаквания от болка и подуване на малките стави на ръцете, глезените и колената, както и сутрешна скованост в продължение на 2-3 ч. Ревматоидният фактор, антицитрулиновите антитела и антистрептолизиновият титър са отрицателни. Лекувана е с резохин и дипрофос, които облекчават симптомите ѝ. Четири месеца след оперативната интервенция тя е с клинични, лабораторни и ехографски данни за белодробен тромбоемболизъм. Антифосфолипидните антитела са отрицателни, но ANA са в титър 1:1280, положителни са DNA, RNP и Ro антитела. Болките и подуването на ставите продължават, но изчезва сутрешната скованост. През следващите 3 години пациентката не е получавала лечение. Титърът на ANA е 1:320-1:640, но DNA, RNP и Ro антителата са отрицателни. Обсъждат се възможните асоциации между системния лупус и онкологичното заболяване: 1. СЛЕ като паранеопластичен процес преди появата на неоплазмата, 2. неоплазията като следствие на цитотоксичната терапия и имunosупресивното лечение на СЛЕ и 3. независимо развитие на двете болести.</p>
Ключови думи:	системен лупус еритематозус, паранеопластичен процес
Адрес за кореспонденция:	<i>Проф. Марта Балева, Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: marta_baleva@yahoo.com</i>
Abstract:	<p>A 55-year-old female patient with morning stiffness during 2-3 hours, arthralgia and arthritis of the small joints of arms in the last 5 years has been described. After that she had surgical intervention and chemotherapy for ductal breast cancer. Rheumatoid factor, anti-CCP and AST were negative. She was treated with Resochin and Diprophos with a good effect. Four months after operation she had clinical, laboratory and echographic data for pulmonary embolism with negative antiphospholipid antibodies, but with high ANA (1:1280) and positive DNA, RNP and Ro antibodies. At that time she had arthralgia and arthritis without morning stiffness. During the following 3 years she was without therapy. ANA titer was 1:320-1:640, but DNA, RNP and Ro were negative. The following associations between systemic lupus and neoplasm have been discussed: 1. SLE as a paraneoplastic syndrome that precedes the appearance of cancer.</p>

<p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>2. Cytotoxic therapy and immunosuppressive therapy of SLE as a cause of malignancy. 3. Independent development of the diseases.</p> <p>systemic lupus erythematosus, paraneoplastic process</p> <p><i>Prof. Marta Baleva, MD, Department of Clinical Immunology with Stem Cells Bank, University Hospital „Aleksandrovskа“, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: marta_baleva@yahoo.com</i></p>
--	--

При болни от системен лупус еритематозус (СЛЕ) са описани случаи на злокачествени заболявания, като процентът им варира от 2,5 % до 20 % [1, 5]. Повечето автори считат, че при лупуса са по-чести хематологичните неоплазии (неходжкинови и ходжкинови лимфоми, левкемии, миелом) [1]. От солидните тумори най-чести са тези на млечната жлеза, на шийката на матката, на черния дроб, на белия дроб, на овариите, на простатата и др. [1]. Има и автори, които не установяват по-висока честота на неоплазиите при СЛЕ [1]. В повечето случаи лупусът предхожда появата на неопластичното заболяване с месеци и години [2], по-рядко злокачественото заболяване се появява преди лупуса [1,2]. Според някои автори двете заболявания се развиват по-скоро самостоятелно, отколкото да се повлияват едно с друго [3, 4, 5]. В литературата рядко се описва паранеопластичният СЛЕ. L. Mellemkjaer и сътр. [6] докладват за 2 болни с паранеопластичен синдром, които погрешно са били диагностицирани като лупус. Други автори [7] описват 68-годишен мъж със СЛЕ с придружаващ белодробен карцином, при когото 2 месеца след отстраняването на тумора се постига пълна ремисия на лупуса.

Редица хипотези обясняват появата на злокачествени заболявания при болни от СЛЕ: употребата на медикаменти, взаимодействието с вируси, нарушеното имунобиологично равновесие и едновременното присъствие на синдрома на Sjögren и ревматоидния артрит – болести, при които асоциацията с малигнен процес е по-честа [12, 14].

Standardized incidence rate (SIR) или standardized mortality rate (SMR) по отношение на появата на злокачествено заболяване при лупуса е > 1, но има и проучвания, показващи стойности > 2 [14] (95 % CI >1), т.е. значителен риск от появата на това усложнение в сравнение с контролите. Голямо проучване в системата Medicare [15], проведено при 18 423 жени със СЛЕ, показва че при 5-годишно проследяване рискът за този карцином е подобен на този при жените без лупус, което налага извършването на скринингови изследвания и при тях.

Според други проучвания ракът на млечната жлеза се счита за рядко усложнение на лупуса

[8, 12]. Десетгодишното проследяване на 1000 болни от СЛЕ показва, че честотата на това усложнение е 0,4 % [9]. Многонационалното проучване върху 16 409 болни от СЛЕ от 30 центъра показва, че 180 от тях имат рак на млечната жлеза, като при 155 от тях диагнозата е потвърдена хистологично [10]. Най-чест е дукталният карцином – 80% от пациентите. Авторите подчертават, че в техния материал карциномът е бил естроген рецептор- (ER) и прогестерон рецептор-негативен, докато други автори намират по-малко случаи ER негативни лупусно болни с този карцином [11].

Според проучванията на S. Bernatsky и сътр. [13] ниската честота на рака на млечната жлеза не може да се свърже с 10-те асоциирани със системния лупус SNPs, поради което трябва да се търсят не само генетични, но и епигенетични фактори.

ОПИСАНИЕ НА БОЛНАТА

Ние наблюдавахме 55-годишна жена, която пет години преди оперативна интервенция по повод на дуктален карцином на млечната жлеза, последвана от химиотерапия, е имала оплаквания от болка и подуване на малките стави на ръцете, глезените и колената, както и сутрешна скованост в продължение на 2-3 ч. Ревматоидният фактор (RF), антицитрулиновите антитела (анти-CCP) и антистрептолизиният титър (AST), изследвани неколккратно, са били отрицателни. Пациентката е лекувана с резохин и дипрофос, които облекчават симптомите ѝ. Към този момент ANA не са изследвани.

Четири месеца след оперативната интервенция тя е с клинични, лабораторни и ехографски данни за белодробен тромбоемболизъм. Антителата срещу кардиолипин и бета-2-гликопротеин I в този момент са отрицателни, но ANA са в титър 1:1280, положителни са DNA, RNP и Ro антитела. C3 и C4 фракциите на комплемента, RF, анти-CCP, AST, антитела срещу хистони, Sm и La са в референтни граници. Болките и подуването на ставите продължават, но изчезва сутрешната скованост. Към този момент тя има следните прояви на субклиничен СЛЕ: артрит/артралгия, положителни ANA, DNA, RNP и Ro антитела.

Три месеца по-късно тези резултати са: титър на ANA – 1:320, положителни са DNA, RNP и Ro антитела. Болната е без ставна симптоматика и без лечение по отношение на ставите. В следващите 3 години пациентката има средно висок титър на ANA – 1:320-1:640, но без положителни DNA, RNP и Ro антитела. Останалите имунологични показатели са в референтни граници.

ОБСЪЖДАНЕ

Връзката между системния лупус и различни онкологични заболявания може да се разглежда в следните насоки:

1. Ревматично заболяване (СЛЕ?) като проява на паранеопластичен процес, предшестваш с месеци и години появата на неоплазмата.

2. Неоплазията като следствие на цитостатичното и имunosупресивното лечение на СЛЕ.

3. Независимо развитие на двете болести.

Считаме, че ставните оплаквания при нашата пациентка са прояви на паранеопластично заболяване, тъй като те изчезват след отстраняването на тумора и последвалата химиотерапия. Пациентката има следните 3 критерия за СЛЕ – болка и подуване на ставите, положителни ANA и DNA антитела. Засягането на ставите и мускулите при паранеопластичните синдроми често се придружава от позитивни ANA, но при нашата пациентка такова изследване е направено по-късно – след оперативната намеса и химиотерапията, и след диагностицирания белодробен тромбоемболизъм. Намалването на титъра на ANA, както и липсата на оплаквания от страна на ставите говори в полза на диагностичата паранеопластичен синдром.

Библиография

- Cohen PR. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Int J Dermatol* 2006; 45: 70-80.
- Ragnarsson Ó, Gröndal G, Steinsson K. Risk of malignancy in an unselected cohort of Icelandic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 687-691.
- Menson S, Snaith ML, Isenberg D. The association of malignancy with SLE: an analysis of 150 patients under long term review. *Lupus* 1993; 2: 177-181.
- Munzert G, Frickhofen N, Bauditz J, et al. Concomitant manifestation of systemic lupus erythematosus and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1997; 11: 1324-1328.
- Xu Y, Wiernik PH. Systemic lupus erythematosus and B cell hematologic neoplasm. *Lupus* 2001; 10: 841-850.
- Mellemkjaer L, Andersen V, Linet MS, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1977; 40: 761-768.
- Loche F, Schwarze HP, Durieu C, et al. A case of systemic lupus erythematosus associated with cancer of the lung: a paraneoplastic association? [Letter]. *Br J Dermatol* 2000; 143: 210-211.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Breast cancer in systemic lupus. *Lupus* 2017; 26: 311-315.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period. A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
- Cloutier BT, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, et al. Breast Cancer in Systemic Lupus Erythematosus. *Oncology* 2013; 85: 117-121.
- Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, et al. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2009; 100: 817-821.
- Dey D, Kenu E, Isenberg DA. Cancer complicating systemic lupus erythematosus – a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus* 2013; 22: 919-927.
- Bernatsky S, Easton D, Dunning AM, et al. Decreased breast cancer risk in SLE: Can a genetic basis be determined? *Arthritis Rheum* 2011; 63: 223-224.
- Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002; 41: 1095-1100.
- Khaliq W, Qayyum R, Clough J, et al. Comparison of breast cancer risk in women with and without systemic lupus erythematosus in a Medicare population. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 151: 465-474.

Постъпила за печат на 2 юни 2017 г.