КАЗУИСТИКА
CASE REPORTS

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕН ДЕРМАТОМИОЗИТ, АСОЦИИРАН С БЕЛОДРОБЕН КАРЦИНОМ – ОПИСАНИЕ НА ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ ОТ ПРАКТИКАТА

Д. Калинова[1], Д. Маринова[2], Я. Славова[2] и Р. Рашков[1]

[1]Клиника по ревматология, Медицински университет – София
[2]Клиничен център по белодробни болести, Медицински университет – София

LUNG CANCER-ASSOCIATED PARANEOPLASTIC DERMATOMYOSITIS: DESCRIPTION OF TWO CLINICAL CASES

D. Kalinova[1], D. Marinova[2], Ya. Slavova[2] and R. Rashkov[1]

[1]Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia
[2]Clinical Centre of Pulmonary Diseases, Medical University – Sofia

Резюме. *Дерматомиозитът (ДМ) е системно заболяване на съединителната тъкан, характеризиращо се с проксимална мускулна слабост, типичен кожен обрив, повишени стойности на мускулните ензими, електромиографски промени и характерни хистологични данни в биопсия на мускулна тъкан. Една от характерните черти на ДМ при възрастни е връзката с неоплазми. Най-често срещаните тумори, асоциирани с паранеопластичен дерматомиозит, са съответно на белите дробове, стомаха, дебелото черво, яйчника, неходжкиновите лимфоми. Целта на статията е да се представят два случая от клиничната практика за паранеопластичен дерматомиозит при рак на белия дроб.*

Ключови думи: *дерматомиозит, карцином, бял дроб, паранеопластичен синдром*

Summary. *Dermatomyositis (DM) is a systemic connective tissue disease, characterized with proximal muscle weakness, typical skin rash, increased levels of muscle enzymes, electromyographic changes and characteristic histological data in muscle tissue biopsy. One of the typical features of DM is the connection with different neoplasms. The most coomon tumours, associated with paraneoplastic DM are these of the lungs, stomach, colon, ovaries and non-Hodgkin lymphoma. The aim of this artcle was to present two clinical cases of lung cancer-associated paraneoplastic dermatomyositis.*

Key words: *dermatomyositis, cancer, lung, paraneoplastic syndrome*

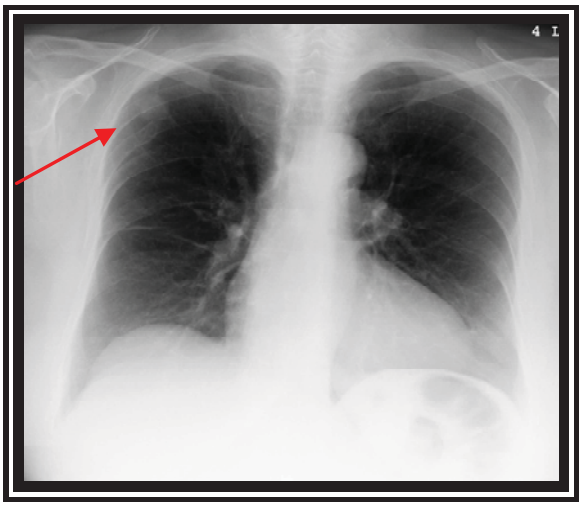
Дерматомиозитът (ДМ) е системно заболяване на съединителната тъкан, характеризиращо се с проксимална мускулна слабост, типичен кожен обрив, повишени стойности на мускулните ензими, електромиографски промени и характерни хистологични данни в биопсия на мускулна тъкан [7]. Една от отличителните черти на ДМ при възрастни е връзката с неоплазми. Според различни автори малигнените процеси се диагностицират при между 6 и 45% от болните с ДМ [4, 6]. Най-често срещаните тумори, асоциирани с паранеопластичен дерматомиозит, са съответно на белите дробове, стомаха, дебелото черво, яйчника, неходжкиновите лимфоми [6]. Дерматомиозитът се развива като паранеопластичен синдром – съвкупност от белези и симптоми, които не са свързани с локални ефекти на първичния тумор, и може да предхожда проявите на неопластичния процес [5].

Целта на статията е да се представят два случая от клиничната практика на паранеопластичен дерматомиозит при рак на белия дроб.

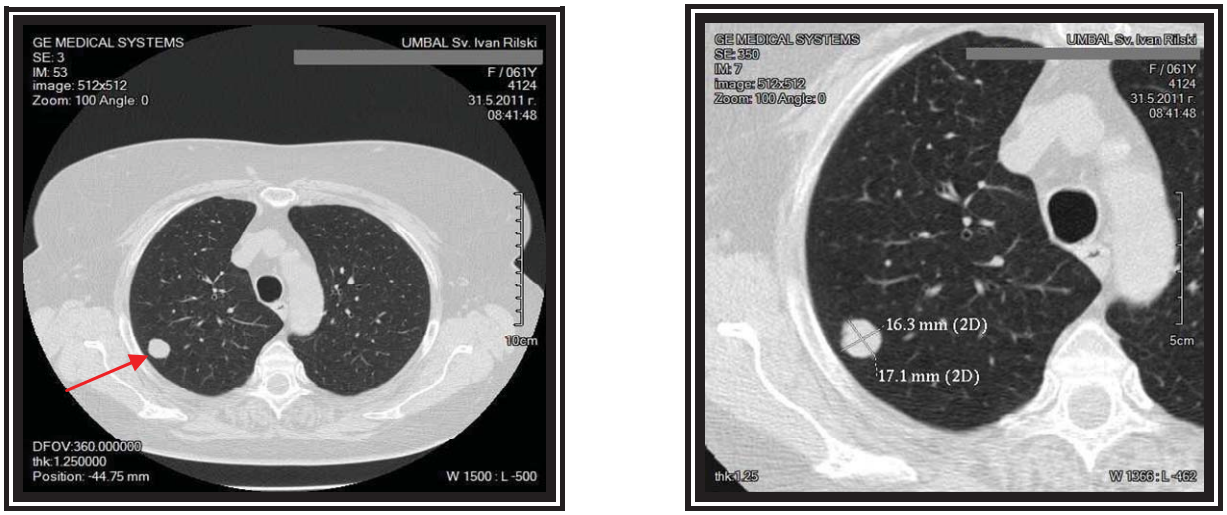
Случай 1. 61-годишна жена, пушачка, се представя в края на септември 2010 г., 10 дни след прекарана вирусна инфекция, с оплаквания от мускулна слабост, съпроводена с температура до 38,5^{o}C, астеноадинамия, генерализирани ставни болки, бодежи в гърдите, кашлица с белезникава експекторация. Пациентката съобщава за преболедуване от лимфножлезна форма на туберкулоза в детска възраст. На направената

рентгенография на белите дробове не се установява патологична находка. Поради персистиране на мускулната слабост, първоначално ограничена в тазовия пояс, впоследствие с ангажиране и на мускулите на раменния пояс, болната е хоспитализирана в Клиниката по ревматология 4 месеца по-късно (през декември 2010 г.). От физикалния статус се установява мускулна слабост в проксимални групи мускули на горните и долните крайници (2/5), придружена с еритематозни папули по екстензорните повърхности на пръстите на ръцете. От лабораторните изследвания се установяват нормални стойности на креатинфосфокиназата (СРК) и лактатдехидрогеназата (ЛДХ); повишена СУЕ до 100 mm и С-реактивен протеин 30.03 g/l (< 6 g/l). Електромиографията показва изразени миогенни промени в проксималните групи мускули. Кожно-мускулната биопсия (КМБ) е с данни за периваскуларен мононуклеарен клетъчен инфилтрат и перифасцикуларна фиброза. Въз основа на клиничните симптоми и резултата от КМБ е поставена диагноза дерматомиозит (според критериите на Bohan&Peter). Започнато е лечение с кортикостероиден препарат, водещо до подобряване на мускулната симптоматика, но без пълно възстановяване. На фона на терапията с кортикостероид, 6 месеца по-късно болната се представя с кашлица с хемоптиза и задух при физически усилия, редукция на тегло и отпадналост в Клиниката по пулмология. От направената рентгенография на белите дробове се установява кръгла сянка с диаметър 17,6 mm в дясното горно белодробно поле, подключично, маркиран интерлоб вдясно, уплътнени хилуси двустранно, релаксация на десния диафрагмен купол (фиг. 1).

Нативната компютърна томография на белия дроб потвърждава наличието на единична нодуларна окръглена лезия във втори сегмент вдясно с размери 16/17 mm, без данни за патологично уголемени медиастинални лимфни възли (фиг. 2).



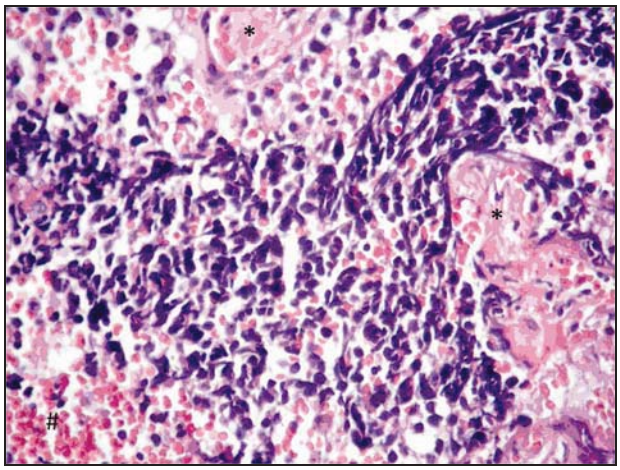
Фиг. 1. Рентгенография на белите дробове – нодуларна сянка в дясното горно белодробно поле (стрелка)



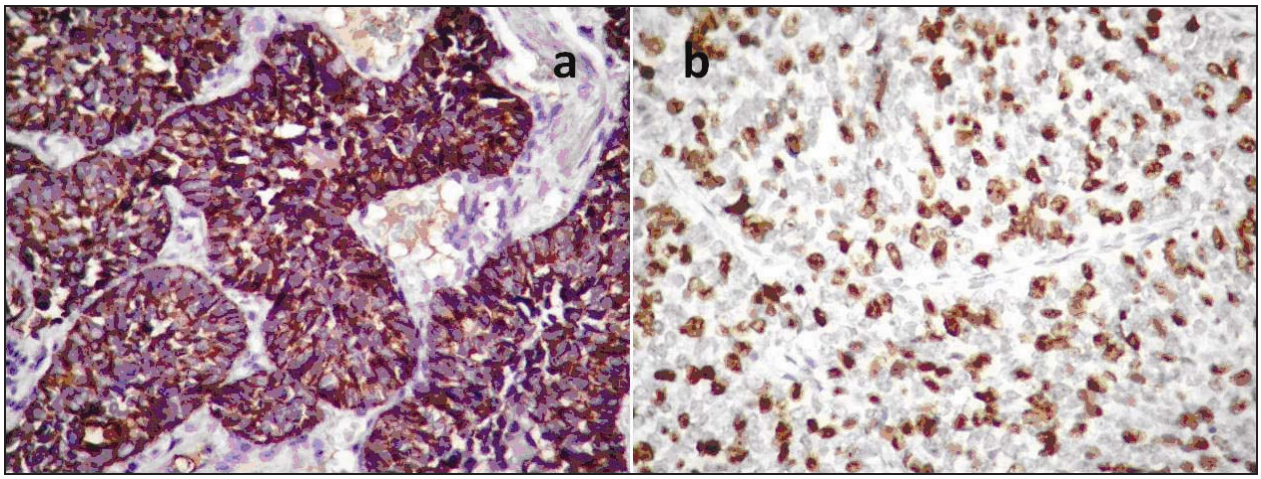
Фиг. 2. Компютърна томография на белия дроб. Нодуларна лезия във 2-ри сегмент на десния бял дроб с размер 16.3/17.1 mm (стрелка)

Поради периферната локализация и малкия размер на формацията пациентката се прецени като неподходяща за извършване на фиброброхоскопия. При пациентката се извърши клиновидна резекция на описаната формация. Съгласно хистологичната класификация на белодробните тумори на СЗО от 2004 г. [9] се постави хистологична диагноза дребноклетъчен карцином на белия дроб по типични признаци, установени светлинномикроскопски при приложение на рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин – малки клетки с оскъдна цитоплазма, неясни клетъчни граници, фино гранулиран ядрен хроматин и липса или наличие на едва набелязани нуклеоли (фиг. 3).

Направи се и имунохистохимично изследване на биопсичния материал с маркерите Cytokeratin, TTF-1 и Ki-67. Cytokeratin (фиг. 4а) се позитивира при 90% от туморните клетки, което доказва епителния произход, т.е. че се касае за карцином. TTF-1 е маркер за първичен белодробен произход на тумора и се позитивира при 100% от туморните клетки. Ki-67 (фиг. 4б) е т.нар. пролиферативен индекс и показва какъв процент от изследваните туморни клетки е в активен процес на делене, в случая 62. Според клиничните и патохистологичните данни пациентката е стадирана по pTNM класификацията като T1aN0M0, стадий IA. След извършената диагностична ексцизия при болната е започната химиотерапия. 10 месеца по-късно пациентката е без прояви на дерматомиозит.



Фиг. 3. Микроскопска снимка, оцветяване с хематоксилин/еозин, x 40, x 2,5. Групи от туморни клетки с морфологията на дребноклетъчен карцином, обширни некрози (*), кръвоизливи (#)



Фиг. 4. Микроскопска снимка, имунохистохимична реакция с Cytokeratin a) и Ki-67 b) при дребноклетъчен карцином, x 40, x 2.5

Случай 2. 63-годишна жена, с 5-месечна история – мускулни болки и слабост в раменния и тазовия пояс, артрит на проксималните интерфалангеални и метакарпофалангеални стави, температура до 37,9^{o}C, редукция на тегло, е приета в Клиниката по ревматология в края на август 2009 г. Мускулните прояви са асоциирани с кожен обрив. От физикалния

статус се установява мускулна слабост в проксимални групи мускули на горните и долните крайници (2/5); еритем по деколтето, хелиотропен обрив, „фисури" по латералната и палмарната повърхност на ръцете. От лабораторните изследвания се установяват повишени стойности на креатинфосфокиназата 7055U/l (24-195U/l), леко повишен С-реактивен протеин 7,9 g/l (< 6 g/l) и повишени стойности на СУЕ, отрицателни миозит-свързани и антинуклеарни автоантитела. Туморни маркери в серум: CYFRA 21-1 6,09 (< 3,3); CEA 7,25 (< 3,4); CA125 64,6 (< 35). На направената рентгенография на белите дробове се установява кръгла сянка с диаметър около 3 cm в десния горен дял.

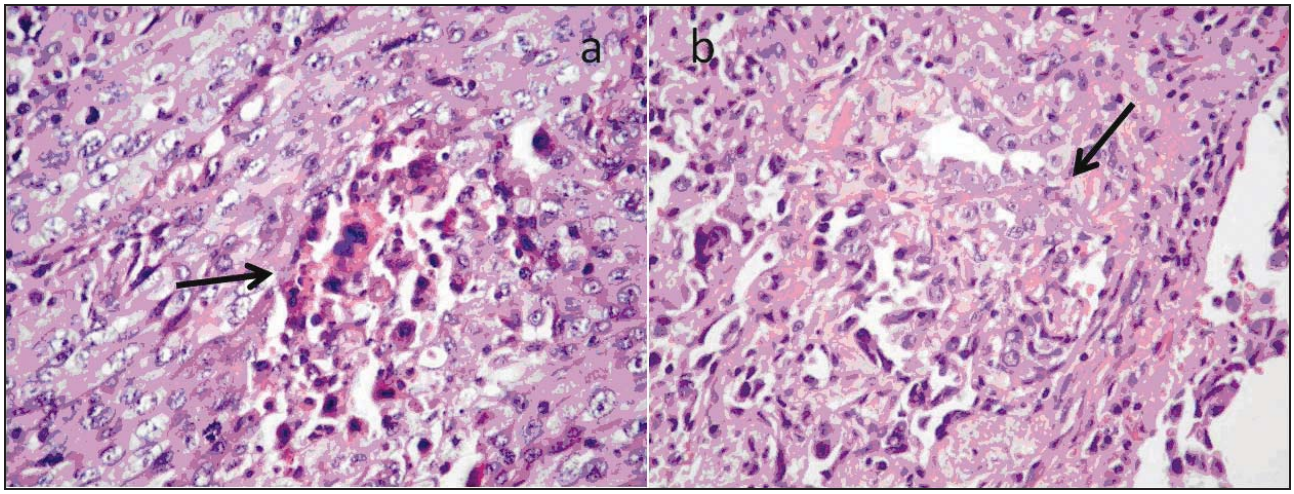
Компютърната томография на белите дробове показва окръглена хетероденсна формация с размер 27 mm в областта на втория и третия сегмент на десния бял дроб. Двустранно асиметрични пръснати лезии, суспектни за хематогенни пулмо-пулмонални метастази, двустранна пневмофиброза. Няма данни за уголемени лимфни възли двустранно.

При компютърната томография на корема се установяват няколко хиподенсни зони с диаметър от порядъка на 3 mm в черния дроб.

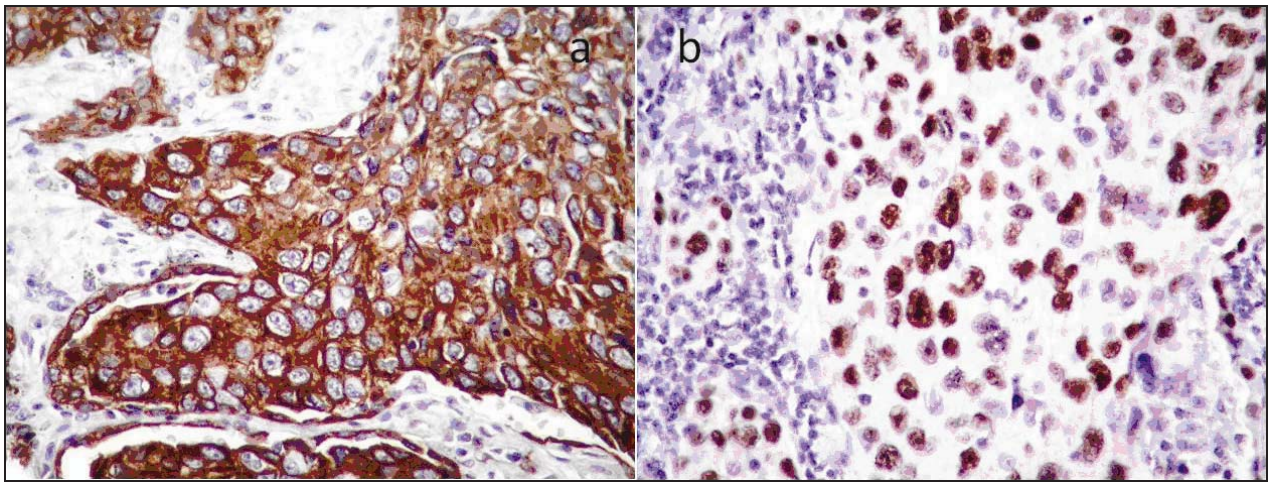
В края на септември 2009 г. е извършена диагностична ексцизия на десния бял дроб в областта на трети сегмент. Установени са множество зърнисти образувания по целия паренхим на десния бял дроб. Хистологичното светлинномикроскопско изследване на препарати, оцветени по стандартна методика с хематоксилин-еозин, показва наличието на комбиниран недребноклетъчен карцином – преобладаване на участъци с хистоморфологични признаци за плоскоклетъчен карцином, както и на (при около 30%) участъци, съставени от клетки с характеристики на аденокарциномни, основно папиларен подтип (фиг. 5а и 5б). Направи се и имунохистохимично изследване на биопсичния материал с маркерите Cytokeratin, TTF-1, Ki-67, и CD31. Cytokeratin (фиг. 6а) се позитивира при 100% от туморните клетки. TTF-1 (фиг. 6б) се позитивира при 100% от аденокарциномните клетки и при 70% от клетките на плоскоклетъчния компонент. Ki-67 пролиферативният индекс е висок – 65%.

Окончателната диагноза е комбиниран карцином – плоскоклетъчен карцином с аденокарцином.

След поставяне на диагнозата при болната е започната химиотерапия. Няколко месеца покъсно пациентката е починала.



Фиг. 5. Микроскопска снимка на комбиниран карцином, оцветяване с хематоксилин/еозин, x 40, x 2,5: a) плоскоклетъчен карциномен компонент с вроговяване (стрелка); b) аденокарциномен компонент – жлезоподобна, папиларна структура (стрелка)



Фиг. 6. Микроскопска снимка, имунохистохимична реакция с Cytokeratin a) при TTF-1 b) при комбиниран карцином, x 40, x 2.5

Обсъждане

Малигнените процеси се диагностицират при между 6 и 45% от болните с миозит [4, 6]. Установено е, че при болни с дерматомиозит съществува по-висок риск от карциноми в сравнение с болните с полимиозит, като се засягат почесто жени, след 50-годишна възраст [2], което се наблюдава и при описаните от нас случаи на две жени на 61 г. и на 63 г.

При анализ на Л. Дурмишев на болни с паранеопластичен дерматомиозит в българска популация при 25% от случаите се диагностицира белодробен карцином [1]. Най-често асоциираните с паранеопластичен дерматомиозит белодробни карциноми са дребноклетъчният и плоскоклетъчният карцином [10]. Другите хистологични видове – аденокарцином, карциноид, комбиниран карцином – се установяват по-рядко при болни с тумор-асоцииран миозит [8, 10].

Представяме два клинични случая на дерматомиозит, развиващ се в асоциация с белодробен карцином с различна хистологична характеристика, съответно дребноклетъчен карцином и комбиниран карцином – с преобладаване на плоскоклетъчен карцином в комбинация с аденокарцином. Диагнозата дерматомиозит е поставена въз основа диагностичните критерии на Bohan&Peter (1975 г.), като и в двата случая развитието на миозита предхожда диагностицирането на тумора с няколко месеца (в първия случаи с 10 месеца, във втория – с 6 месеца). Дерматомиозитът се развива в контекста на паранеопластичния синдром при различни туморни процеси, като може да се наблюдава в различните стадии от прогресирането на злокачествения процес [2, 3]. В първия случай дерматомиозитът се установява в ранен стадий на дребноклетъчен белодробен карцином, като се характеризира с нормални серумни нива на креатинфосфокиназата, периваскуларен мононуклеарен клетъчен инфилтрат и перифасцикуларна фиброза в биопсия от мускулна тъкан и добро повлияване от кортикостероидната терапия. Във втория случай дерматомиозитът е при комбиниран белодробен карцином в напреднал стадий, с хематогенни метастази, характеризиращ се с повишени стойности на креатинфосфокиназата над 7000 U/l, хелиотропен обрив, отрицателен резултат за миозит-свързаните и антинуклеарните автоантитела и неповлияване от приложението на кортикостероид.

Поставяне на диагнозата дерматомиозит, особено след 50-годишна възраст, налага скринирането на болните за неоплазма, използвайки данните от анамнезата, физикалния статус, образната диагностика, изследването на туморни маркери и резултата от биопсично изследване. Обикновено развитието на паранеопластичен дерматомиозит се явява първа проява на рака и при активното му търсене диагнозата може да се постави в по-ранен стадий, когато е възможно радикалното му лечение.

Библиография

1. Дурмишев, Л. А. Дерматомиозит-съвременни аспекти. Дисертация. Автореферат. С., 2002, 23-24.
2. Abu-Shakra, M., et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. – Ann. Rheum. Dis., 60, 2001, 433-441.
3. Airio, A. et al. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population based study. – J. Rheumatol., 22, 1995, 1300-1303.
4. Briemberg, H. et A. Amato. Dermatomyositis and polymyositis. – Curr. Treatm. Opt. Neurol., 5, 2003, 349-356.
5. Gabrilovich, M. et al. Paraneoplastic polymyositis associated with squamous cell carcinoma of the lung. – Chest, 129, 2006, 1721-1723.
6. Hill, C. L. et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. – Lancet, 357, 2001, 96-100.
7. Przybylski, G. et al. A case report of a patient with dermatomyositis as a prodromal sign of lung cancer. – Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 118, 2008, 143-146.
8. Schulman, P., L. Kerr et H. Spiera. A reexamination of the relationship between myositis and malignancy. – J. Rheumatol., 18, 1991, 1689-1692.
9. Travis, W., E. Brambila, H. Muler-Hermelink et C. Harris. Pathology and Genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon, IARC.
10. Weismann, K. Skin disorders as markers of internal disease. Paraneoplastic dermatoses. – Ugeskr. Laeger, 162, 2000, 6834-6839.

Постъпила за печат на 9 май 2012 г.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Д. Калинова
Клиника по ревматология
Медицински университет
ул. "Урвич" № 13
1612 София

Address for correspondence:
D. Kalinova, M. D.
Clinic of Rheumatology
Medical University
13, Urvitch Str.
Bg – 1612 Sofia