

Zespoły paraneoplastyczne

Zespoły paraneoplastyczne to zmiany o charakterze pośrednim wywołane nie przez sam nowotwór czy jego przerzuty, lecz przez czynniki będące wynikiem nowotworu. Częstość występowania zespołów paraneoplastycznych u zwierząt nie jest znana. Do tej pory najdokładniej opisane zostały zespoły paraneoplastyczne u psów.

Prawidłowe rozpoznanie zespołu paraneoplastycznego jest ważne z różnych powodów:

- zespoły paraneoplastyczne mogą wystąpić we wczesnym stadium choroby nowotworowej; z tego względu rozpoznanie zespołu paraneoplastycznego może pomóc odpowiednio wcześniej zdiagnozować nowotwór;
- leczenie zaburzeń metabolicznych związanych z zespołem paraneoplastycznym może być koniecznym warunkiem skutecznego leczenia nowotworu;
- rodzaj zaburzeń będących następstwem zespołu paraneoplastycznego często jest powiązany ze stopniem ciężkości choroby nowotworowej; monitorowanie owych zaburzeń może więc być pomocne w stwierdzeniu, czy nowotwór odpowiada na zastosowane leczenie, czy też doszło do nawrotu bądź rozprzestrzenienia się procesu nowotworowego;
- same zespoły paraneoplastyczne mogą prowadzić do ciężkich objawów klinicznych, a nawet powodować bezpośrednie zagrożenie dla życia.

ZESPOŁY USTROJOWE

Kacheksja

U wielu zwierząt z nowotworami obserwuje się znaczny spadek wagi ciała. W przebiegu tzw. kacheksji nowotworowej obserwuje się spadek masy mięśniowej i tłuszczowej, przy czym u psów ma miejsce głównie zanik tkanki tłuszczowej.

Etiologia kacheksji nowotworowej ma charakter złożony. Kluczowymi czynnikami są tu przede wszystkim brak łaknienia, upośledzenie procesu trawiennego, pobór substancji odżywczych przez tkankę nowotworową oraz ich utrata w wyni-

ku wysięków wywołanych nowotworem, a także cały szereg zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych.

Wiele czynników uwarunkowanych gospodarką płynów ustrojowych, takich jak poziom cytokin czy hormonów, może przyczynić się do wystąpienia kacheksji nowotworowej. Zwiększenie liczby przyjmowanych kalorii nie powoduje cofnięcia kacheksji nowotworowej.

ENDOKRYNOPATIE

Neoplazje tworzące się w obrębie tkanek gruczołowych wytwarzają fizjologiczne hormony tkanki pierwotnej. Ponieważ zdolność organizmu do regulacji produkcji tych hormonów jest bardzo ograniczona, dochodzi do nadprodukcji hormonów.

W tkankach gruczołowych zbudowanych z różnych typów komórek (trzustka, przysadka, nadnercza, tarczyca) proces nowotworowy dotyczy zwykle komórek jednego typu.

W weterynarii znanych jest kilka istotnych rodzajów endokrynopatii paraneoplastycznych.

Do najczęstszych należą:

- **nadczynność tarczycy** spowodowana nowotworami gruczołów przytarczycznych u kotów;
- **choroba Cushinga (nadczynność kory nadnerczy)** wywołwana nowotworami przysadki lub nowotworami nadnerczy u różnych gatunków zwierząt;
- **hiperkalcemia** będąca następstwem nowotworów gruczołów przytarczycznych; hiperkalcemia powstaje w wyniku ektopicznej produkcji hormonów wydzielanych przez gruczoły przytarczyczne oraz białek związanych z czynnością gruczołów przytarczycznych w następstwie neoplazji; u psów hiperkalcemia występuje najczęściej w połączeniu z rakiem zatok przydobytych, u kotów hiperkalcemia może być związana z czerniakiem, natomiast u koni może występować równoległe z rakiem nabłonka płaskiego; objawami klinicznymi hiperkalcemii są: osłabienie mięśni, arytmia serca, brak łaknienia, wymioty oraz niewydolność nerek połączona z wielomoczem i nadmiernym pragnieniem;
- **hipoglikemia** będąca najczęściej skutkiem guzów insulinowych, a w rzadkich przypadkach również skutkiem

innych neoplazji, np. nowotworów wątroby; objawy hipoglikemii mają w szczególności charakter neurologiczny, ponieważ układ nerwowy wykazuje znaczną zależność od glukozy;

- **hipergastrynemia i hiperhistaminoza** związana z nowotworami komórek tucznych, czyli mastocytów, a w szczególności z ustrojową mastocytozą (skórne postacie nowotworów komórek tucznych rzadko wywołują objawy ustrojowe); hipergastrynemia może prowadzić do owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, dolegliwości brzusznych, wymiotów oraz spadku wagi ciała; hipergastrynemię określa się również mianem zespołu Zollingera-Ellisona.

ZESPOŁY KOSTNE

Wśród zespołów kostnych w weterynarii na uwagę zasługują przede wszystkim takie schorzenia, jak hipertrofia kości i mielofibroza.

Hipertroficzna osteopatia występuje u psów i kotów. Jej objawem klinicznym jest porażenie. W obrazie RTG widoczne są rozległe okostnowe narośla w obrębie kości. Hipertroficzna osteopatia może być związana z całym szeregiem nowotworów, lecz najczęściej towarzyszy rozległym procesom neoplastycznym i nieneoplastycznym w obrębie klatki piersiowej. Przypuszcza się, że jej przyczyną są zaburzenia w produkcji hormonów wzrostu, lecz nie zostało to do końca udowodnione.

Mielofibroza charakteryzuje się wzmożonym wzrostem fibroblastów w szpiku kostnym. Może ona być związana z chorobą mieloproliferacyjną bądź nowotworami w innych miejscach. Patogeneza mielofibrozy nie została dotąd wyjaśniona.

ZESPOŁY NACZYNIOWO-HEMATOLOGICZNE

Neoplazje tkanek niehematopoetycznych mogą być przyczyną wielu zespołów naczyniowych i hematologicznych, np. eozynofili czy też leukocytozy obojętnochłonnej. Nie ustalono do tej pory przyczyny występowania tych zespołów, ale prawdopodobnie mają one związek z krążącymi cytokinami.

- **Anemię** obserwuje się często u zwierząt cierpiących na schorzenia neoplastyczne. Przyczyn anemii może być wiele, ▶

	Objawy	Nowotwory towarzyszące danym objawom
Zespoły ustrojowe	brak łaknienia, kacheksja	liczne nowotwory złośliwe
	gorączka	liczne nowotwory złośliwe
Endokrynopatie	hiperkalcemia	<ul style="list-style-type: none"> - chłoniak złośliwy - szpiczak mnogi - rak zatok przyodbytowych - nowotwory z przerzutami do kości - nowotwory gruczołów przytarczycznych - inne nowotwory złośliwe
	hipoglikemia	<ul style="list-style-type: none"> - guz insulinowy - nowotwory wątroby - chłoniak złośliwy - białaczka
	hipergastrynemia	<ul style="list-style-type: none"> - guz gastrynowy - nowotwory komórek tucznych
	choroba Cushinga	<ul style="list-style-type: none"> - nowotwory przysadki - nowotwory kory nadnerczy
	nadczynność tarczycy	
	hiperhistaminoza	
	hiperkatecholaminemia	
	hiperestrogenizm	
Zespoły kostne	hipertroficzna osteartropatia (akropachia)	<ul style="list-style-type: none"> - nowotwory płuc (guzy pierwotne bądź przerzuty) - rozległe procesy w obrębie klatki piersiowej
	mielofibroza	
Zespoły naczyniowo-hematologiczne	leukocytoza	liczne nowotwory
	trombocytopenia	liczne nowotwory
	erytrocytoza	nowotwory nerek (guzy pierwotne bądź przerzuty)
	anemia	liczne nowotwory
	gammopatie monoklonalne	<ul style="list-style-type: none"> - szpiczak mnogi - chłoniak złośliwy - białaczka limfatyczna
	krzepnięcie wewnątrznaczyniowe	liczne nowotwory, w szczególności nowotwory hematopetyczne i złośliwy śródbłoniak krwionośny
	leukopenia	
	trombocytoza	
Zespoły neurologiczne	polineuropatia	guz insulinowy
	miastenia ciężka rzekomoporaźna	grasiczak
	neuropatia obwodowa	
Zespoły skórne	paraneoplastyczna utrata sierści u kotów	złośliwe nowotwory trzustki i przewodu żółciowego
	złuszczające zapalenie skóry u kotów	grasiczak
	guzkowe zwłóknienie skóry	torbielowate nowotwory nerek
	feminizacja	nowotwory jąder
	powierzchniowe martwicze zapalenie skóry	<ul style="list-style-type: none"> - schorzenia wątroby - nowotwory wydzielające glukagon
	pęcherzyca paraneoplastyczna	chłoniak śródpiersiowy
	paraneoplastyczny zespół odrzustkowy u kotów	gronisaty gruczolakorak trzustki
	atroficzne zapalenie skóry (choroba Cushinga)	<ul style="list-style-type: none"> - nowotwory przysadki - nowotwory kory nadnerczy

Tabela 1. Zespoły paraneoplastyczne u psów

- ▷ m.in. przewlekłe choroby, nowotwory szpiku kostnego, znaczna utrata krwi czy hemoliza.
- **Policytomia** występuje rzadziej i w powiązaniu z ektopiczną produkcją erytropoetyny, a w szczególności złośliwymi nowotworami nerek.
- **Leukocytozę** obserwuje się przede wszystkim u psów ze złośliwymi nowotworami płuc lub nerek.
- **Hipergammaglobulinemia** występuje głównie u psów i kotów w powiązaniu ze szpiczakiem mnogim, pierwotną makroglobulinemią oraz chorobami limfoproliferacyjnymi.
- **Trombocytopenia** objawia się u jednej trzeciej psów cierpiących na nowotwory. Patogeneza tego zespołu jest bardzo złożona. Trombocytopenia może być wywołana w szczególności obecnością złośliwego śródbłoniaka krwionośnego, chłoniaka lub czerniaka i często towarzyszą jej neutropenia oraz anemia.
- **Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (DIC)** może występować wtórnie przy wielkościowo dużych nowotworach, a w szczególności w powiązaniu z nowotworami hematopoetycznymi bądź złośliwymi śródbłoniakami krwionośnymi.
- **Anemię** oraz **rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe** u psów obserwuje się często w powiązaniu ze złośliwym śródbłoniakiem krwionośnym.
- **Zespół nadmiernej lepkości krwi** może być rezultatem wzmożonej produkcji immunoglobuliny, na przykład wskutek obecności szpiczaka mnogiego. Zespół nadmiernej lepkości krwi może prowadzić do zaburzeń czynności układu nerwowego, niewydolności serca bądź zaburzeń krzepnięcia krwi.

ZESPOŁY NEUROLOGICZNE

U zwierząt paraneoplastyczne zespoły neurologiczne występują zwykle w połączeniu z hiperkalcemią, hipoglikemią lub zespołem nadmiernej lepkości krwi. Zaburzenia neurologiczne często przejawiają się skurczami.

Opisane zostały również pierwotne schorzenia obwodowego układu nerwowego. Są to:

- **miastenia ciężka rzekomoporaźna** – może czasami towarzyszyć nowotworom śródpiersia, na przykład grasiczkom; przyczyną miastenii ciężkiej rzekomoporaźnej są zaburzenia mechanizmu przekazywania bodźców w obrębie zakończeń nerwowo-mięśniowych;
- **neuropatia obwodowa** – często występuje u psów w powiązaniu z neoplazjami, przy czym objawy kliniczne występują rzadko;

– **polineuropatia** – jest zespołem rzadkim i występuje u psów z guzami insulinowymi.

W medycynie ludzkiej wiele zespołów neurologicznych związanych jest z działaniem układu odpornościowego. Przypuszcza się, że dotyczy to również zwierząt.

ZESPOŁY SKÓRNE

Jak dotąd opisane zostały zaledwie nieliczne przypadki paraneoplastycznych zespołów skórnych u psów i kotów.

Nieswoiste objawy, takie jak rumień, utrata sierści, skrobiawica, świąd, złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń, zapalenie skórno-mięśniowe oraz martwicze zapalenia skóry, mogą występować w powiązaniu z całym szeregiem nowotworów.

Do najważniejszych paraneoplastycznych zespołów skórnych zaliczają się:

- **Paraneoplastyczna utrata sierści u kotów** – objawia się symetryczną obustronną utratą sierści postępującą od brzucha w kierunku głowy oraz przyśrodkowych powierzchni kończyn. Dotknięte chorobą zwierzęta często wykazują chorobowe objawy ustrojowe. Zespół ten obserwuje się w powiązaniu ze złośliwymi nowotworami trzustki i przewodu żółciowego.
- **Złuszczone zapalenie skóry u kotów powiązane z grasiczkiem** – opisano sześć przypadków tego zespołu u kotów ze stwierdzonym guzem grasicy. Zespół ten objawia się rozlanym rumieniem połączonym z łuszczeniem się skóry. Zmiany rozpoczynają się w okolicy głowy i na zakończeniach uszu, a następnie rozprzestrzeniają się na inne części ciała. Patogeneza tego schorzenia nie została wyjaśniona.
- **Guzkowe zwłóknienie skóry** – jest to zespół paraneoplastyczny występujący głównie u owczarków. Przypuszcza się, że choroba ta dziedziczna jest w sposób autosomalnie dominujący. Zmiany mają postać rozsianych kolagenowych guzków skórnych. Guzkowe zwłóknienie skóry występuje w powiązaniu z gruczolakotorbielakiem lub torbielowatym gruczolakorakiem nerek. Zależność pomiędzy guzkowym zwłóknieniem skóry a torbielowatymi nowotworami nerek nie została jak dotąd wyjaśniona.
- **Zespół feminizacji związany z nowotworami jąder** – obserwuje się je u 24-57% psów z nowotworami komórek Sertoliego. Czasami towarzyszą one również nowotworom komórek Leydiga. Zespół feminizacji objawia się ginekomastią, atrakcyjnością dla innych samców, zwisającym napletkiem, atrofią penisa, metaplastją nabłonka płaskiego prostaty bądź mielosupre-

cją połączoną ze zmianami skórnymi. Do najczęściej obserwowanych zmian skórnych należą obustronna symetryczna utrata sierści oraz zmniejszenie grubości naskórka. Ponadto może nastąpić zmiana koloru sierści, możliwe jest również wystąpienie melanozy oraz dermatozy napletkowej.

- **Powierzchniowe martwicze zapalenie skóry** – jest to martwicza choroba skóry występująca u psów, powiązana ze schorzeniami wewnętrznymi. Choroba ta występuje zwykle w powiązaniu ze schorzeniami wątroby i dlatego nazywana jest też zespołem wątrobowo-skórnym. Powierzchniowe martwicze zapalenie skóry może także towarzyszyć nowotworom wydzielającym glukagon. Do najważniejszych objawów dermatologicznych zalicza się nadżerki i owrzodzenia, utratę sierści, wysięki, strupy, nadmierne rogowacenie oraz pękającą skórę na wewnętrznej powierzchni łap.
- **Pęcherzyca paraneoplastyczna** – jak dotąd zespół ten stwierdzono tylko u jednego psa z chłoniakiem śródpiersiowym. U psa widoczne były nadżerki i owrzodzenia oraz pęcherzykowe zmiany skórne na głowie, kończynach i tułowiu. Wśród zwierząt pęcherzyca paraneoplastyczna jest bardzo rzadkim schorzeniem.
- **Odrzuskowa utrata sierści u kotów** – to zespół obserwowany u kotów z nowotworami trzustki. Odrzuskowa utrata sierści występuje przede wszystkim u kotów w średnim oraz zaawansowanym wieku i dotyka głównie okolic podbrzusza oraz kończyn. Skóra staje się cienka i przezroczysta, a sierść wychodzi. U zwierząt dotkniętych tym schorzeniem częściej dochodzi do zakażeń grzybem *Malassezia*.
- **Atroficzne zapalenie skóry (choroba Cushinga)** – może występować u zwierząt z nowotworami przysadki lub nowotworami kory nadnerczy. U dotkniętych nim zwierząt obserwuje się utratę sierści, zmniejszoną grubość skóry oraz przebarwienia. □

dr Elizabeth Müller
Laboklin Polska Sp. z o.o.
01-495 Warszawa
ul. Powstańców Śląskich 101
tel. 0 800 100 101
tel. 022 691 93 10...11...12
e-mail: lab.warszawa@laboklin.pl

LABOKLIN
Polska Sp. z o.o.