

Malignite İlişkili Romatizmal Semptomlar ve Paraneoplastik Romatolojik Sendromlar

RHEUMATIC SYMPTOMS ASSOCIATED WITH MALIGNANCY AND PARANEOPLASTIC RHEUMATOLOGICAL SYNDROMES

Şehmus ÖZMEN¹, Merih BİRLİK², Servet AKAR², Fatos ÖNEN², Nurullah AKKOÇ²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı

ÖZET

Neoplazmlar ve romatoloji birçok kesişim noktasına sahiptir. Neoplazmlar direkt invazyon, metastaz, metabolik (hiperürisemi vs.) ve paraneoplastik yollarla romatolojik yakınmalara yol açabilirler. Ayrıca, romatizmal hastalıklar gerek hastalığın kendisi gerekse de bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar aracılığıyla malignite gelişimine neden olabilir. Paraneoplastik sendromlar gizli bir malignitenin ilk bulguları olabilir ve çoğunlukla romatolojik semptomlarla ortaya çıkar. Bunların bazıları sık görülürken diğerleri olgu sunumları olarak bildirilmiştir. Romatolojik bulgular, neoplazi öncesi, sonrası veya eşzamanlı oluşabilir. Hastanın değerlendirilmesi sırasında hekim şüpheli olmalıdır. Klinik olarak atipik romatolojik semptomlar, ilişkili gizli bir maligniteyi akla getirmelidir. Romatolojik yakınmaların altında malignitelerin olabileceğini bilmek, gizli tümörlerin erken tanı ve tedavisini kolaylaştırabilir. Fakat, maligniteyi düşündüren atipik bulgular olmadıkça, çoğu romatizmal şikayet karşısında, geniş araştırmalar önerilmemektedir. Paraneoplazilerdeki klinik gidiş alta yatan malignitenin seyrine paraleldir.

Anahtar sözcükler: Neoplazi, artrit, romatoloji, paraneoplastik sendromlar

SUMMARY

Neoplasms and rheumatology may have many different intersection points. Neoplasms can lead rheumatic symptoms by direct invasion, metastasis, metabolic (hyperuricemia etc.) and paraneoplastic ways. Rheumatic diseases may also lead malignancies by itself or drugs used in their treatment. Paraneoplastic syndromes may represent the first symptom of an occult neoplasia in an advanced stage and manifest mainly as rheumatologic. Some are common whereas others are based upon a smaller number of reported patients. Rheumatic manifestations related with malignancy may coincide, follow or antedate the diagnosis of malignancy. During the evaluation, physicians have to be suspicious to diagnose it. Atypical rheumatic symptoms may suggest a related hidden malignancy. Awareness that malignancy may underlie rheumatic symptoms may facilitate early diagnosis and treatment of occult neoplasms. However extensive search for occult malignancy in most rheumatologic disorders is not recommended unless accompanied by specific findings suggestive of malignancy. The clinical course in paraneoplasms, generally parallels that of the primary malignancy.

Key words: Neoplasms, arthritis, rheumatology, paraneoplastic syndromes

Merih BİRLİK

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

İmmünoloji-Romatoloji BD

35340 Inciraltı, İZMİR

Tel: (232) 4123788

e-posta: birlitm@deu.edu.tr

Maligniteli hastalarda, romatolojik yakınmaların olabildiği bilinmektedir. Romatolojik yakınmalar, malignitelerin hemen öncesinde, tanı anında ve hemen sonrasında ortaya çıkabildiklerinden, zaman zaman tanı zorluklarına yol açmaktadırlar. Malignite ile ilişkili, kas-iskelet sistem bulguları içeren çok sayıda sendrom bildirilmiştir (1-4).

Maligniteli hastalarda, romatolojik yakınmalar kas-iskelet sistemine metastaz veya direk invazyon ile oluşabileceği gibi, bu sistemi indirek olarak etkileyen paraneoplastik sendromlara da bağlı olabilir. Paraneoplastik romatolojik sendromlar (PRS) malignitenin metastaz veya invazyon haricinde sitokinler, antikorlar ve diğer bazı medyatörler aracılığıyla kas-iskelet sistemi bulgularına yol açan, ve seyri altta yatan malignitenin seyrine paralellik gösteren sendromlardır. Malignite ile romatolojik hastalıkların ilişkisi bu kadarla sınırlı değildir. Bağ dokusu hastalıkları (BDH) zemininde malignite gelişme riski artmaktadır. Yine bu hastalarda kullanılan tedavilerin yan etkileri, kas-iskelet sistemi bulgularına yol açabilmektedir.

Bu çalışmada, malignite durumlarında karşılaşılan çeşitli romatolojik bulgulara kısaca değindikten sonra özellikle erişkin hastalarda, malignitelerin erken tanı ve tedavisini sağlama ve romatolojik tablonun doğru tedavi edilmesi açısından ayrıca tanıda göz önüne alınması gereken romatolojik PRS tiplerini daha geniş olarak ele aldık.

A- KAS İSKELET SİSTEMİNE METASTAZ VEYA İNVAZYON

Özellikle yaşlı hastalarda, eklem veya eklem etrafında ağrı ve şişlik olduğunda, ayrıntı tanıda başta akciğer (AC) ve meme olmak üzere bazı tümör metastazları göz önünde bulundurulmalıdır (5). Bir çalışmada, incelenen 121 kas-iskelet sistemi metastazı arasında AC kanser metastazları, 38 hasta (%31) ile en sık malignite olarak saptanmıştır (6). Falanks metastazlarına bağlı küçük eklemlerde oluşan şişlik ve ağrı, primer romatolojik hastalıklarla karışabilir. Oluşan klinik tablo; direkt sinovyal veya periartiküler tutulumu veya reaktif sinovite bağlı olabilir. Nadir karşılaşılan bir durum olsa bile, artıklar veya periartiküler dokudaki

küçük metastazlar, artroskopi veya uygun görüntüleme yapılmazsa atlanabilir ve gerçek tümöral bir tutulumla karşı karşıya olursa bile, bu durum yanlış olarak paraneoplastik kabul edilebilir.

Erişkin akut ve kronik lösemilerde artrit veya artralji oldukça düşük bir oranda gözlenirken, çocuk akut lenfoblastik lösemi (ALL) için bu oran %60'lara varabilmektedir (7,8). Bir çalışmada, romatizmal ön tanularla sevk edilen ve sonradan altta yatan bir malignitesi saptanan 29 çocuk vakasının %45'i ALL tanısı almıştır (9).

ALL artriti, asimetrik, additif ve poliartiküler olma eğilimindedir. Periferik dolaşımında, daha atipik hücreler ortaya çıkmadan, artrit gelişebilir. En sık diz, ayak bileği ve omuz tutar. Nadiren simetrik tutulumla romatoid artriti (RA) taklit edebilir. Sinovyumda lösemik tutulum olabilir (10). Ayrıca lösemilerde kanama diyatezine bağlı hemartroz, tedaviye veya hastalığa bağlı sekonder gut artriti de görülebilir (11). Bu gibi hastalarda aspirin, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve steroidler eklem yakınmalarını gidererek tanı gecikmesine ve esas hastalığın maskeleyenmesine yol açabilir.

Lenfomalı hastalarda periartiküler tutulumu bağlı eklem yakınmaları olabilir (12). Otopsilerde lenfoma hastalarının %50'sinde kemik lezyonları gösterilmiştir. Ama kural olarak bunlar asemptomatiktir. Hastalık seyri veya tedavi sırasında sekonder gut artriti oluşabilir (13). Nadir olmakla birlikte, lenfoma hastalarında omatoid faktör (RF) ve anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği ve kanda lupus hücrelerinin saptanabilmesi ayrıntı tanıyı zorlaştırabilir.

B- BAĞ DOKUSU HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN MALİGNİTELER

Birçok BDH'da -en iyi bilineni dermatomyozit-artmış malignite gelişimi rapor edilmiştir (10). Malignite riskinin en yüksek olduğu dönem tanı sonrasındaki 2-3 yıldır. Sjögren sendromu, RA, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda lenfoma sıklığı artmıştır (3,4). BDH zeminde sıklığı artmış maligniteler Tablo P'de verilmiştir.

Tablo I. Bağ dokusu hastalığı zemininde gelişen maligniteler

Sjögren Sendromu	Lenfoma
SLE	Lenfoma
Diskoid Lupus Eritematozus	Skvamöz hücreli epiteloma
RA	Lenfoma, myeloma
Skleroderma	AC, Özefagus, Meme?karsinomu
Polimiyozit/ Dermatomyozit	*Over Karsinomu
Eozinofilik fasiit	Hematolojik maligniteler.

*Polimiyozit ve Dermatomyozit tanı hastalarda genel olarak tümör sıklığında artış olmakla birlikte organlara dağılımı yaş ve cinsiyete açısından genel popülasyona benzerdir. Yalnızca over karsinomu sıklığında ise hafif bir artış mevcuttur.

C- ROMATOLOJİK TEDAVİNİN KOMPLİKASYONU OLARAK MALİGNİTE GELİŞİMİ

Romatolojide kullanılan tedavi seçeneklerinin de hastalarda malignite riskini arttırdığı bilinmektedir. İmmünoşüpresif tedavi ve radyoterapi, değişik mekanizmalarla malignite gelişimini kolaylaştırmaktadır (14). Tedaviye bağlı gelişen maligniteler için Tablo II'ye bakınız.

Tablo II. Romatolojik tedavinin komplikasyonu olarak malignite gelişimi

Siklofosfamid	Hematolojik maligniteler, mesane tümörü
Azotiyoprin	Lenfoma
Metotreksat	Lenfoma
Siklosporin	Lenfoma, deri maligniteleri
Infliximab	AC kanseri?, lenfoma?, kolon kanseri?

D- KEMOTERAPİYE BAĞLI ROMATOLOJİK SENDROMLAR

Onkoloji hastalarında kemoterapi (KT) sonrası romatolojik yakınmaların geliştiği bilinen bir durumdur. Bu konudaki ilk rapor, meme kanseri için siklofosfamid + metotreksat veya 5-florourasil (5-FU) aldıktan sonra romatolojik yakınmaları ortaya çıkan 8 hastayı incelemiştir. KT'den 2-16 ay sonra, myalji,

artrit, artralji, periartiküler şişlik ve tenosinovit gibi yakınmalar ortaya çıkmıştır (15).

Meme kanseri, Hodgkin dışı lenfoma (NHL) ve over karsinomu için KT alan hastalarda benzer bulgular bildirilmiştir (16,17). KT sonrası romatolojik yakınmaları gelişen 23 meme kanserli hastanın birinde SLE gelişmiştir. Aslında otoimmün hemolitik anemi nedeniyle takip edilen bir hastaya, takip altındayken bir süre sonra meme kanseri gelişmesi nedeniyle KT verilmiştir. KT sonrası, bu hastada SLE gelişimi, KT'nin otoimmüniteyi aktive ederek SLE'ye yol açması biçiminde yorumlanmıştır (18). KT alan hastalarda önceden varolan romatolojik yakınmaların kötüleştiği bir diğer gözlemdir (19). Mekanizma olarak, steroid çekilmesi, erken menopoz ve KT yan etkileri gibi nedenler suçlanmıştır. Tamoksifen kullanımıyla inflamatuvar poliartrit ve diğer romatolojik yakınmalar bildirilmiş (18).

Hiperürisemi ve sekonder gut lösemiler, polisitemia vera, esansiyel trombositoz, lenfoma, myeloma ve nadiren karsinomlarla birlikte olabilir (1-3). Bu hastalarda, kemoterapi sonucunda oluşan hızlı hücre yıkımı, ani ve şiddetli hiperürisemiye yol açarak masif ürikozüriye, ürik asit kristallerinin birikmesine ve ürik asit taşı oluşumuna yol açabilir. Sonuçta obstrüktif nefropati gelişebilir. Bu tablo, KT öncesi yeterli hidrasyon ve tedavi sırasında allopürinol verilmesiyle önlenebilir.

İnterferon (IF) tedavisi alan hastalarda, simetrik poliartrit, SLE ve diğer otoimmün hastalıkların gelişebileceği bildirilmiştir (20). Bir çalışmada kronik myeloid lösemi (KML) veya esansiyel trombositoz nedeniyle IF alan 137 hastanın 27 tanesinde (%20) romatolojik yakınmalar saptanmıştır (20). IF alan 25 kronik myelositer lösemi (KML) hastasının 18 tanesinde (%72) ANA pozitifliği saptanmış ve bunlardan 3 tanesi SLE tanısı almıştır. Başka bir çalışmada IF alan 135 hastanın %19'unda otoimmün bir hastalık (otoimmün tiroid hastalığı, SLE, pernisiyöz anemi ve vaskülit) geliştiği görülmüştür (21). Diğerleri için Tablo III'e bakınız

E- AMİLOİD ARTRİTİ

Amiloid Artrit (AA), en sık multiple myeloma ile

birlikte gösterir (1-3). Artrit, monoklonal hafif zincir AL amiloidinin sinoviyumda depolanması ile oluşur. Tipik olarak omuz, diz ve el bileğini tutar. Simetrik ve nispeten ağrısız bir tutulumu neden olur. Gleno-humeral eklemden amiloid depolanmasına bağlı "omuz yastığı görünümü" saptanabilir. Derideki amiloid depolanmaları romatoid nodülle karışabilir (22).

Tablo III. Kemoterapiye bağlı romatolojik sendromlar

Vinblastin, siklosporin ve sitotoksik ilaçlar	Gut artritü
Bleomisin, sisplatin, vinblastin	Raynaud sendromu
Tamoksifen 5-FU	Vaskülit, poliartrit El-Ayak Sendromu dijital iskele ve nekroz
Bleomisin	Skleroderma benzeri sendrom
IF	ANA pozitifliği, SLE
Meme kanseri için adjuvan KT, Interlökin-2, IF	Artralji / Artrit

Diğer klinik bulgular periferik nöropati, karpal tünel sendromu, periartiküler subkütan amiloid depolanması, makroglossi, kardiyomyopati ve nefropati şeklinde olabilir. Sinovyal effüzyon non-inflamatuvar özelliktedir.

Tanıda; kemik iliği biyopsisi, serum veya idrar immün elektroforezi yararlıdır. Sinoviyum, abdominal subkütan yağ ve rektum biyopsisi ile tanı doğrulanabilir. Sinoviyumda kongo kırmızısı ile amiloid birikimi gösterilebilir.

Analjezik veya NSAİİ'lerle semptomatik yanıt alınabilir. Altta yatan patoloji etkin bir şekilde tedavi edilirse klinik geriler.

F- PARANEOPLASTİK ROMATOLOJİK SENDROMLAR

Romatoloji ve maligniteler bir çok noktada kesişmekle birlikte, asıl önemli olan ve daha ayrıntılı üzerinde durmaya çalışacağımız PRS'ler olacaktır. Dikkatten kaçırıldığında hasta ve hekim açısından telafi edi-

lemeyecek kayıplar oluşturması ve hekimlerin gözünden kolaylıkla kaçabilmesi, bu konuyu daha da önemli hale getirmektedir. PRS, malignitenin metastaz veya invazyon hariç olmak üzere sitokinler, antikorlar ve diğer bazı medyatörler aracılığıyla kas-iskelet sistemi bulgularına yol açmasıdır. Seyri altta yatan malignitenin seyrine paralellik gösterir.

Paraneoplastik sendromlar, malignite hastalarında tanı anında %10, hastalık seyrinde %50 oranında gözlenmektedir (2,4). Bunların 1/3'ü endokrin, diğerleri ise hematolojik, romatolojik ve nörolojik bozukluklardır.

Romatolojik PRS'ler arasında en sık, hipertrofik osteoartropati (HOA), karsinoma poliartriti (KP), miyozit ve vaskülitler saptanmıştır. Diğer PRS'ler literatürde daha çok olgu sunumları olarak yer almaktadır.

PRS'ler için iki temel klinik senaryo vardır. İlki ve tanının daha kolay olduğu; bilinen malignitesi olan bir hastada, ortaya çıkan romatolojik yakınmalardan metastazın veya invazyonun sorumlu olmadığı gösterilebildiği durumdur. İkinci durumun tanınması hasta için daha yaşamsaldır. Bu ise romatolojik yakınma ile başvuran hastada, altta yatan gizli bir malignite saptanması veya 2 yıla kadar olan zaman diliminde malignitenin ortaya çıkmasıdır. Çünkü genelde PRS ile malignite arasındaki sürenin 2 yıldan uzun olmadığı kabul edilmektedir (23).

Tablo IV'te belirtilen atipik romatolojik yakınmaları veya PRS'ye uyan özellikleri olan hastalarda PRS'nin ayrıntı tanıma düşünülmesi önemlidir. Böylece;

- Altta yatan malignitenin daha erken tanısı konulabilir.
- Maligniteye bağlı romatolojik bulguların, yanlış olarak primer romatolojik hastalık gibi algılanması önlenir.
- Altta yatan tümörün erken tedavisiyle, hem hastanın maligniteden gördüğü zarar önlenir hem de tümör metastatik bile olsa hastanın romatolojik yakınmaları giderilebilir.

Tablo IV. Atipik klinik özellikler

1.	Malignite öyküsü, karsinojen maruziyeti, ailede kanser öyküsü
2.	Romatolojik tablonun 50 yaşından sonra ortaya çıkması
3.	Belirgin ateş, halsizlik, kilo kaybı
4.	Patlama tarzında başlayan, alt ekstremiteleri tutan, asimetrik inflamatuvar poliartrit
5.	Çomaklaşma ve periostit, Lambert Eaton myastenik sendromu, Rezistan Raynaud sendromu, Dermatomyozit
6.	PRS başlangıcı ile tümör tanı tarihi arasında 2 yıldan kısa süre
7.	Kemik veya ekleme metastaz olmadığının gösterilmesi
8.	Romatoid faktör negatifliği, kültürde üreme olmaması, sinovyal sıvıda kristal olmaması
9.	Tipik RA olduğu düşünülen hastada monoklonal gammopati varlığı
10.	Heri yaşta başlayan açıklanamayan kütanoz, lökositoklastik vaskülit
11.	Palmar fasit ve artrit birlikteliği, steroide yanıtız eozinofilik fasit
12.	Alta yatan malignitenin tedavisi ile romatolojik semptomların gerilemesi
13.	Malignitenin rekürrensiyle birlikte romatolojik semptomların alevlenmesi

PRS nadir görüldüğünden prevalans çalışması yoktur. Genellikle araştırma hastaneleri ve özel romatoloji merkezlerinden bildirimler mevcuttur. İsrail'de genel bir bölge hastanesine yapılan çalışmada 15.142 hasta taranmış. Vaskülit ve diğer romatolojik ön tanılarla şevk edilen 108 hastanın 25'inde (%23.1) alta yatan bir tümör saptanmıştır. Bunların yarısından fazlasına HIOA tanısı konmuş (24). Bu hastalarda HIOA, lokalize myozit ve dijital arter oklüzyonu varlığının malignite bulunma riskini arttırdığı bulunmuştur (24). Romatizmal yakınmalarla başvuran çocuklarda alta yatan her hangi bir malignitenin bulunma olasılığı düşük bile olsa, ayrıntı tanıda düşünülmelidir (9). Pediatrik romatolojide, belirgin gece terlemesi, fokal nörolojik bulgular ve kanama diyatezi gibi atipik özellikler ve daha ayrıntılı araştırmayı gerektirir (9). ANA pozitifliği gibi romatolojik bir belirleyici veya aşikar artrit bile olsa, atipik klinik özelliklerin varlığında alta yatan bir maligniteden şüphelenilmelidir (9). Atipik klinik özellikler için Tablo IV'e bakınız.

Alta yatan malignitenin araştırılması ayrıntılı öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar sonuçlarına göre yönlendirilmelidir.

PRS'lerin nasıl geliştiği kesin olarak bilinmemekle beraber, birçok immün ve immün olmayan mekanizma öne sürülmüştür. Malignitelerin çok sayıda otoantijen üretebildikleri bilinmektedir (25). Çalışmalarda maligniteli hastaların serumlarında DNA, Histon, Ro, La, Smith (Sm) ve RNP'ye karşı antikorlar, RF ve anti-

fosfolipid antikor (AFA) varlığı gösterilmiştir (26). Hematolojik maligniteli hastalarda nötral otoantikor (NAA) varlığı gösterilmiştir. NAA antijenik uyarı olmadan self ve non-self proteinlere bağlanır. Bu antikorların varlığının kesin klinik önemi bilinmemektedir (27).

1- Hipertrofik Osteoartropati

HOA, artrit (oligo/poliartrit), el ve ayak parmaklarında çomaklaşma ve uzun kemiklerin distal ucunda periostit triadyyla karakterizedir (2-4,28,29). Sıklıkla diz, ayak bileği, dirsek, el bileği, metakarpofalanjal (MKP) ve proksimal interfalanjal (PIF) eklemleri tutar. Artrit; simetrik, ağrılı ve non-inflamatuvar özelliktedir. Sinovyal sıvının viskozitesi normaldir ve sıvıda lenfomonositöz saptanır (28).

HOA'nın sekonder formu primerden daha siktir. Çomaklaşmayla birlikte parmak uçlarında yanma hissi olabilir. Maligniteye sekonder olan HIOA'da çomaklaşma daha hızlıdır. Periostit, yeni kemik oluşumuyla sürer. Primer HOA'nın aksine sekonder HOA'da distal tibia, radius ve ulnada hassasiyet siktir.

Primer formunda aşırı terleme, yağlı cilt bulguları, alın derisinde kalınlaşma (cutis verticis gyrata) ve bilateral hassas jinekomasti olabilir. Ancak bu bulgular sekonder HOA'da daha az izlenir. Akciğer adeno kanserlerinin % 6-12 sinde görülür. Fakat küçük hücreli AC kanseri (SCLC) ve AC metastazlarında HOA gelişimi nadirdir (1-3,28,29). Ayrıca plevral mezotelyoma,

diyafragmatik nörolemnoma, intratorasik lenfoma, hipernefroma, tümoma, özofagus leiomyomu, osteojenik sarkom, fibrosarkom ve nazofarengeal kanserlerin AC metastazlarıyla birliktelik bildirilmiştir (29).

Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), sıklıkla yüksektir. Periostit yaygınsa alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptanabilir. Semptomatik bölgenin radyografisinde, kemik korteksi altında paralel uzanan kemikleşme alanlarıyla, bu iki çizgi arasında uzanan radyolüsen bölgenin varlığı saptanır. Radyografik bulgular ortaya çıkmadan önce semptomatik bölgedeki kemik kortekste paralel sintigrafik tutulumunu gösteren "ışık ipi" bulgusu saptanabilir.

Maligniteli hastalarda HOA gelişiminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hümorale, vasküler, immünolojik ve vagal nöral refleks mekanizmaları öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar bugün çok kabul görmezken, megakaryositler üzerinden etkili bir mekanizma öne sürülmüştür. Venöz dolaşımdaki megakaryositler AC'de küçük trombositlere ayrışmadığından, ekstremitenin distaline ulaşmakta ve endotel ile etkileşerek trombosit-kaynaklı-büyüme-faktörü (PDGF) ve diğer büyüme faktörleri ile birlikte periost ve bağ dokusunda proliferasyona yol açmaktadır (30).

Artrit, sıklıkla aspirin ve diğer NSAİİ'lere kolayca yanıt verir. Vagotomi ve atropinle semptomlarda gerileme bildirilmiştir. Altta yatan malignite kontrol altına alırsa, HOA semptomları hızla geriler. Altta yatan malignite tedavi edilmediği takdirde, tekrarlayıcı sinovit, ağrılı eklem şişlikleri ve kemik ağrıları sürekli olur.

2-Karsinoma Poliartriti

Seronegatif, inflamatuvar, asimetrik oligo/poliartrit tablosudur. RA'dan ve metastatik eklem hastalığından ayırt edilmelidir. Geç yaşta ve ani başlaması, el ve el bileğini tutmaması, eklem erozyonu yapmaması, RF negatifliği ile RA'dan ayrılır (31). Tipik olarak erkeklerde AC kanseri ve kadınlarda meme kanseri ile birliktedir. Sinovyal histoloji, spesifik olmayan sinovit şeklindedir. Eklem sıvısı, hafif inflamatuvar özelliktedir. ESR yüksekliği sıktır. Radyografiler genelde normaldir (14).

Etiyopatogenez tam olarak bilinmemektedir. İmmün kompleks aracılı sinovit, bağ dokusu reaksiyonu yapan tümöral medyatörler, sinovyum ve tümör dokusunun antijenik benzerliği ve anormal hücreyel immünite öne sürülen bazı mekanizmalardır. Altta yatan tümörün tedavisi ile KP tablosunun kaybolması tanı açısından çok anlamlıdır.

Artrit sıklıkla NSAİİ ve gerektiğinde uygulanabilen intraartiküler steroid tedavilerine iyi yanıt verir.

3-Dermatomyozit-Polimiyozit

Dermatomyozit (DM) ve polimiyozit (PM)'in malignite ile ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. 50 yaşından sonra başlayan DM'de malignite gelişimi %25 olarak bildirilmiştir (32). Malignite riskinin en yüksek olduğu dönem tanı sonrasında 2-3 yıldır. Hasta 65 yaşından büyükse risk artışı daha belirgindir (32). DM-PM hastalarında tümör görülme sıklığı artmış ama organ veya sistemlere göre tümörlerin dağılımı, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollerle benzerdir. Sadece kadın DM-PM hastalarında over kanseri oranı hafifçe yüksek bulunmuştur (33).

DM-PM ile malignite arasındaki ilişkiyi göstermek üzere İsveç'te 788 DM-PM'li hastada yapılan bir kohort çalışmada PM'de malignite gelişimi için, relatif risk (RR) kadınlarda 1.7, erkeklerde 1.8 saptanmıştır. DM'de malignite gelişimi için, RR erkeklerde 2.4 kadınlarda 3.4 saptanmıştır (34). DM'li hastalarda tümör gelişimi daha sık ve tümörün mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Başka bir metaanalizde tümör gelişimi için Odds oranı DM'li hastalarda 4.4, PM'li hastalarda 2.1 bulunmuş (32). DM'de tanı öncesi ve sonrası malignite için risk artışı vardır. Fakat bu risk artışı, PM için geçerli değildir (35).

Malignite ilişkili DM-PM'li hastalarda klinik özellikler primer forma benzemektedir. Proksimal kas güçsüzlüğü ana semptomdur. Kreatin fosfokinaz (CK) çoğu hastada artmıştır. Artrit (diz, dirsek, MKF, PİF, ayak bileği) hastaların % 50'sinde görülür. Malignite ilişkili DM'de de göz kapağında heliotropik raş, periorbital ödem, malar raş, alında kuru parlak eritomatöz deri değişikliği, ışığa maruz kalan ön göğüs bölgesinde "V" harfi şeklinde eritomatöz raş, MKF ve

PIF dorsumunda Gottron papülleri, periungual telenjiektazi, jeneralize ekzfoliyatif eritrodermi ve epidural nekroz alanları görülebilir.

Etiyopatogenez iyi anlaşılamamıştır. Birçok mekanizma öne sürülmüştür:

- Genetik predispoze hastada tümör ve miyoziti tetikleyen ilaç, virüs, toksin gibi çevresel faktörler
- İmmün kompleks veya hücrel immünite aracılıklı tümör, cilt ve kas dokuları arasında çapraz reaksiyon
- Tümörden salınan miyotoksin ve diğer ürünler
- Hümmoral veya hücrel immünitenin tümör ve miyozite yol açması.

Bu hastalarda varlığı gösterilen miyozit spesifik antikor (anti-Jo, anti-Mi-2) ile malignite arasında ilişki saptanamamıştır (36).

DM-PM tanısı konan hastalar mutlaka alta yatan tümör açısından araştırılmalıdır. Gizli tümör araştırılması detaylı öykü, fizik muayene ve rutin tetkikler doğrultusunda derinleştirilmelidir. Tümör belirteçlerinin yararı oldukça sınırlıdır (4). Alta yatan herhangi bir tümör bulunamaz ise tanı sonrası 3 yıla kadar dikkatli izlem gerekir (14). Malignite ilişkili DM-PM, steroid ve sitotoksik tedaviye, primer formdan daha dirençlidir.

Asıl tedavi, alta yatan tümörün tedavi edilmesidir.

4-Lambert Eaton Myastenik Sendromu

SCLC'li hastaların %1-3'ünde görülür. Özellikle alt ekstremitelerde belirgin proksimal kas güçsüzlüğü, otonomik disfonksiyon ve kranial sinirlerin tutulumu ile karakterizedir (37). Diğer semptomlar, diplopi, pitozis, dizartri ve ortostatik hipotansiyondur.

Voltaja bağlı kalsiyum kanallarına karşı antikorlarının varlığı bu hastalarda gösterilmiştir. Bu antikorlar, presinaptik kolinerjik reseptörleri bloke ederek asetilkolin salınımı azaltırlar. SCLC hücre membranına karşı oluşan antikorların nöronal kalsiyum kanallarına karşı çapraz reaksiyon gösterdiği kabul edilir (38).

Primer ve paraneoplastik LEMS'in klinik özellikleri benzerdir. Ama ikincisinde klinik tablo çok hızlı ilerler.

Myastenia Gravis (MG) hastalığının aksine, tekrarlayan hareketle aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde geçici bir artış gözlenir. MG tedavisinin etkili ajanları olan antikolinesterazlara yanıt vermez.

LEMS'li hastaların %60'ında alta yatan malignite SCLC'dir. LEMS tanısından genelde 1-2 yıl sonra alta yatan malignite bulgu verir.

Tedavide 4-aminopiridin sıklıkla faydalıdır.

5-Paraneoplastik Vaskülitler

Malignite hastaları, sistemik vaskülit, kütanöz vaskülit veya herhangi bir iç organa sınırlı vaskülit tablosuyla başvurabilirler. Özellikle myelodisplastik sendrom (MDS) ve diğer lenfo/myeloproliferatif hastalıklar, daha nadiren de melanom, AC, kolon, meme, over kanseri ile birlikte olabilir (1-4,39,40). Lökositoklastik vaskülitli hastalarda alta yatan malignite sıklığı %4,2 olarak bildirilmiştir (40).

Hematolojik malignitesi olan 1730 hastayı kapsayan bir çalışmada, 8 kişide vaskülit tanısı konmuştur (39). Başka bir çalışmada, malignite ilişkili vaskülitli olan 11 kişinin 7'sinde hematolojik, 4'ünde ise solid organ kökenli malignite görülmüştür. Hematolojik grupta en sık görülen malignite hairy cell lösemi (HCL)'dir. Solid tümör ilişkili vaskülitte ise 36 hastalık grupta, 9 hasta ile AC kanseri (7'si SCLC dışı AC kanseri) en sık malignite olarak bulunmuştur (41,42).

Paraneoplastik vaskülit küçük-orta boy damarların lökositoklastik vaskülitli olarak, palpable purpura, ürtiker, makülopapüler döküntülerle ortaya çıkar.

Nadir bir neoplazi olan HCL'de poliartrit ve poliarteris nodoza (PAN) benzeri tablo bildirilmiştir (43). Poliartrit genelde HCL tanısı öncesi, vaskülit ise tanı sonrası ortaya çıkar. Vaskülit sıklıkla splenektomi sonrası görülür. Histolojisinde perivasküler ve intramural lösemik hücre infiltrasyonu gösterilmiştir. Klinik özellikler, ateş, kütanöz vaskülit, myalji, artrit, mezenterik vaskülitte bağlı akut batın, koroner vaskülit ve düşük ayakla birlikte mononöritis multipleks şeklinde olabilir.

Paraneoplastik vaskülitin etiopatogenezini kesin olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu hastalarda nadiren RF, ANA, anti-nötrofil-sitoplazmik-antikor (ANCA),

kriyoglobülin, hiperkomplementemi saptanmış. Biyopsilerin immünfloresans değerlendirmesi genellikle negatif bulunmuştur. Öne sürülen mekanizmalar arasında immünkomplekslere bağlı vasküler hasar, tümör ile endotele çapraz reaksiyon veren antikorlara bağlı hasar ve direk lösemik hücre infiltrasyona bağlı hasar gösterilmektedir (39).

Renal hücreli kanser ile Wegener Granülomatozu arasında ilişki bildirilmiştir (44). Bu ilişkinin ayrıntıları bilinmemektedir. Paraneoplastik vaskülitler sıklıkla steroidle yanıt verirler. Ama rekürrens primer formlara göre daha siktir. Asıl tedavi, alta yatan hastalığın düzeltilmesiyle sağlanabilir.

6-Paraneoplastik Palmar Fasiit-Poliartrit Sendromu

Palmar fasiada kalınlaşma ve inflamatuvar, simetrik bir artrit karakterizedir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileğini sıklıkla tutar. Hastaların çoğu kadındır. Sendromun hızlı ilerlemesi kötü prognoza işaret eder. Tipik olarak metastatik malignitelerle birlikte (45,46). Palmar biyopsilerde immün depolanmaların görülmesi ve serumda ANA'nın saptanması nedeniyle patogenezinde immün olayların rol oynadığı düşünülmektedir (45,46). Bazı araştırmacılar, bu sendromun refleks sempatik distrofi sendromu (RSDS)'nin bir varyantı olduğunu kabul ederler. Ama RSDS'den farklı olarak, simetrik ve hızlı ilerleyen, deforme edici fasiit ve belirgin inflamatuvar poliartrit vardır. Artrit, NSAİİ ve steroidlere dirençlidir. Alta yatan hastalığın tedavisi asıl tedavisidir.

7- Paraneoplastik pannikülit-artrit sendromu

Subkütan nodüllerle birlikte giden likefiye pannikülit ve artrit (mono/poliartrit), pankreas kanserinin başvuru nedeni olabilir (1-3). Ayak, baldır ve kalçada hassas, kırmızı subkütan nodüller, yağ globülleri içeren sarı, steril bir materyal olarak drene olabilirler. En tipik lokalizasyon, ayağın dorsal bölgesidir. Likefiye pannikülit ve poliartrit tablosu, pankreas kanseri dışında, pseudokist oluşumu ve akut/kronik pankreatit ile birlikte olabilir. Malignite ilişkili tabloda eozinofili daha siktir.

Histolojik olarak, nodüllerde yağ nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmış. Yağ nekrozunun pankreatik lipazla oluştuğu öne sürülmüştür.

Tanıda, bilgisayarlı tomografi (BT), nodül biyopsisi ve serum lipaz düzeyi yardımcıdır. Tedavide steroidler etkisiz olup, alta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

8-Paraneoplastik eritema nodosum

Eritema nodosum (EN) , nadiren Hodgkin, NHL ve lösemi ile ilişkilidir (4,47,48). Cilt lezyonları aylarca varlığını sürdürebilir. Bu da paraneoplastik eritema nodosumu diğerlerinden ayırt ettirir. Paraneoplastik eritema nodosum, alta yatan malignite ortaya çıkmadan belirebilir. Steroidler tedavide yararlıdır.

9- Paraneoplastik eozinofilik fasiit

Paraneoplastik eozinofilik fasiit (EF), lenfo/ myeloproliferatif hastalıklarda görülen ekstremit ve gövdenin yaygın fasiit, eklemde kontraktür, eozinofili, hipergamaglobülinemi ve ESR artışı ile karakterize bir PRS tablosudur (3,4). Ayrıca meme kanseri ve ailevi eozinofilik fasiit'in ilişkili olduğu bildirilmiştir (49). Bu tablo, idiyopatik EF'in aksine kadınlarda daha siktir.

Etiyopatogenezi tam aydınlatılmış değildir. İmmün mekanizmalar, tümörden salınan sitokinler, ve kronik inflamasyona bağlı fibroz suçlanmıştır (50).

Histolojisinde, derin dermis ve fasiada ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu ve subkütan septa ve fasiaların fibröz kalınlaşması saptanmıştır. El ve ayak tutulumu nadirdir. Etkilenen cilt kalınlaşmış, gergin, odun benzeri özellikte ve derin fasiaya yapışmıştır.

Tedavide steroidle dirençli olguların yanısıra steroidle iyi cevap veren hastalar da bildirilmiştir.

10- Paraneoplastik Skleroderma-Benzeri Sendrom

Paraneoplastik skleroderma-benzeri sendrom (SBS), mide, AC, meme, metastatik melanom ve osteosklerotik lokalize myelom'lu hastalarda bildirilmiş (1-4). Werner sendromu ile hematolojik malignite için yapılan kemik iliği transplantasyonu (Kİİ) sonrası kronik "graft versus host" hastalığı tablosunda SBS gözlenebilir (51). Skleroderma'lı hastalarda malignite

riski 2,1 kat artmıştır. Skleroderma ile ilişkili en sık malignite, AC ve meme kanseridir (52).

Öne sürülmüş bir paraneoplastik mekanizma yoktur. Polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein ve skleroderma benzeri değişiklikleri içeren, nadir bir plazma diskrazisi olan POEMS sendromu da hastalarda skleroderma benzeri değişikliklere yol açmaktadır (52).

11- Paraneoplastik Raynaud Sendromu

50 yaşından sonra ortaya çıktığında, AC, over, ince barsak, meme, pankreas, böbrek karsinomları ve lenfoma, lösemi ve myelomla ilişkili olduğu bildirilmiştir (3,4). Hastaların %80'inde dijital gangrene gidış gözlenir. Ayrıca hastaların % 30 'unda asimetrik tutulum izlenmiştir. Kaposi sarkomu için ardışık vinblastin, bleomisin tedavisi alan hastalarda da Raynaud sendromu bildirilmiştir (53). Vazospastik tabloya eklenen hiperkoagülabilité ve vaskülitte birlikte dijital nekroz gelişebilir.

Etiyopatogenez anlaşılamamıştır. Paraproteinler, kriyoglobülinler ve sitokinler suçlanmıştır. Paraneoplastik formu sıklıkla vazodilatör tedaviye ve sempatektomiye dirençlidir. Altta yatan tümörün tedavisiyle gerileyebilir.

12- Paraneoplastik Eritromelalji

Şiddetli yanma hissi ve sıcaklık artışı ile karakterize, sıklıkla ayakları tutan, elde tutulumu oldukça nadir olan tablodur (3,54). Sıcak uygulama ve hareketle semptomlar provake olur. Sekonder formu, tüm eritromelajilerin %40'ını oluşturur. Bunların %20'sinde altta yatan polisitemia vera ve esansiyel trombositoz gibi myeloproliferatif hastalıklarla ilişkilidir (54). Tedavide 325-600 mg aspirin çoğunlukla yeterlidir.

13- Paraneoplastik Refleks Sempatik Distrofi Sendromu

Paraneoplastik refleks sempatik distrofi sendromu (RSDS) AC, kolon, pankreas, over karsinomu ve KML vakalarıyla bildirilmiştir (1-4,55). Yaygın yanma hissi, alodini, ekstremitede şişlik ve fonksiyon bozukluğuyla birlikte vazomotor, sudomotor distrofik deri değişiklikleri ile karakterizedir. Radyografide etkilenen böl-

gede osteopeni, sintigrafide artmış periartriküler tutulum karakteristikdir. Etiyopatogenez bilinmemektedir. Altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

14- Paraneoplastik Jaccoud Tipi Artropati

Özellikle el eklemlerini tutan, rölatif ağrısız, non-erozif ama deforme edici bir artropatidir. Tıptık olarak düzeltilebilir ulnar deviasyon, MKF eklemlerinde fleksiyon deformitesi ve bazen kuğu boynu deformitesiyle saptanabilir. İlk olarak akut romatizmal ateşle birlikteliği ortaya konmuşsa da hastalık en sık SLE'de birliktedir. Ayrıca AC kanserleri ile bildirilen vakalar vardır (55). Karsinoma poliartritünden, simetrik tutulum ve el deformitelerinin varlığıyla ayırt edilebilir.

15- Paraneoplastik Lupus-Benzeri Sendrom

Hodgkin Hastalığı, MDS, timoma, AC, meme ve over karsinomlarıyla birlikteliği bildirilmiş (1,2,56,57). Plevral efüzyon, paraneoplastik pnömoni, perikardit, Raynaud sendromu, dijital iskemi, deforme etmeyen artrit, glomerülo nefrit, lökopeni, ANA ve antifosfolipid antikor pozitifliğiyle karakterize bir tablodur. Steroidler semptomatik tedavi etkilidir.

16- Paraneoplastik Osteomalazi

Osteomalazi, vitamin D3 yetersizliği, hipofosfatemi ve hiperfosfatüri ile karakterize nadir bir tablodur. Daha sık olarak hemanjiom gibi benign tümörlerle, nadiren malignitelerle birlikteliği bildirilmiştir (1). Fosfatın renal tübüler geri emiliminin tümörden salınan bir humoral faktörle inhibe edildiği düşünülmektedir. Hastalarda yaygın kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü ve spontan fraktürler olabilir. Altta yatan tümör tedavi edilmelidir. Tedavi mümkün değilse, günlük fosfat ve aktif D vitamini tedavisi yararlıdır.

17- Paraneoplastik Pyojenik Artrit

Kolon karsinomları ve ileri dönem malignitelerle grup G Streptococcus, Clostridium septicum gibi atipik enterik patojenlere bağlı pyojenik artrit vakaları rapor edilmiştir (1,58). Paraneoplastik pyojenik artrit genelde malignite seyrinde geç bir komplikasyon olarak görülse de nadiren ilk başvuru sırasında saptanan vakalar olabilir (1,58). Meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılan hastalarda cerrahi komplikasyon olarak ipsilateral septik omuz artrit de gelişebilir.

18- Paraneoplastik Multisentrik Retikülohistiyositoz

Paraneoplastik multisentrik retikülohistiyositoz (MRH), deforme edici, destrüktif simetrik el artrit ve subkütan nodüler lezyonlarla karakterizedir (59,60). Baskın olarak elde distal interfalanjial eklemleri tutması ve RF negatif olmasıyla RA'dan ayırt edilebilir.

MRH hastalarının 1/3'ünde malignite gelişimi, bunların %75'inde romatolojik tablonun maligniteden önce bulgu vermesi ve malignite tedavisiyle bu tablonun gerilemesi, MRH'nin paraneoplastik olduğuna işaret etmektedir (59,60).

19- Paraneoplastik Tekrarlayan Polikondrit

Lösemi, lenfoma, MDS ve nadirde olsa karsinomlarla ilişkili birkaç olgu bildirilmiştir (1). Kondrit, maligniteden önce, sonra ve birlikte olabilir. Altta yatan tümörün tedavisine ve steroide yanıt verir.

20- Paraneoplastik Erişkin Still Hastalığı

Ateş atakları, inflamatuvar poliartirit ve maküler eritematoz döküntülerle karakterizedir. Nadiren malignitede ilk başvuru nedeni olabilir (61). Normalde 40 yaşından büyüklerde hastalığın ortaya çıkması nadirdir. İleri yaşlarda, bu tablonun ilk kez ortaya çıkması durumunda altta yatan tümörden şüphelenilmelidir.

21- Paraneoplastik Polimyalji Romatika-Benzeri Tablo

PMR malignite riskini arttırmıyor gibi görünse de, bazı tümörlerin PMR-benzeri bir tablo geliştirebilmesi olasıdır (1,2,4). PMR ile malignitelerin geç yaşta başlama, yaygın myalji, kilo kaybı, halsizlik ve ESR yüksekliği gibi ortak özelliklerinin olması ilişkiyi tartışılır hale getirmektedir. Kontrollü bir çalışmada arada hiçbir ilişki gösterilememiştir (62). PMR kliniğiyle başvuran hastada tablo maligniteye bağlı olabileceğinden, malignite ekarte edildikten sonra PMR tanısı konmalıdır.

PMR klasik olarak düşük doz steroide dramatik yanıt verirken paraneoplastik-PMR-benzeri durum düşük doz steroide pek yanıt vermez. Asıl olan altta yatan malignitenin tedavi edilmesidir.

22- Paraneoplastik Dev Hücreli Arterit

Dev hücreli arteritte malignite riski, genel popülasyonla benzerdir. Fakat biyopsi ile gösterilmiş temporal arteritli hastalarda malignite riski kontrollere göre hafifçe artmıştır. Paraneoplastik dev hücreli arteritli hastalarda, ilişkili olduğu düşünülen malignitenin, romatolojik hastalık tanısından uzun yıllar sonra ortaya çıkması tablonun gerçek bir PRS olmasıyla çelişmektedir (64).

23- Paraneoplastik Stiff-man Sendromu

SCLC, meme kanseri ve tümoma ile ilişkili, iskelet kaslarının ağır spazmıyla karakterize bir tablodur. Kasın sinaptik ucundan salınan bir nörotansmitter olan amfizinin, tümör tarafından üretilen antikolarla engellenmesiyle oluşur (63).

24- Sweet Sendromu

Ateş, nötrofili ve hassas eritematoz kütanöz plaklarla karakterizedir. Plaklar, kol, boyun ve baştaadır. Hepatik ve pulmoner tutulum olabilir. Çoğunlukla idiyopatiktir, bazen paraneoplastik olabilir. En sık akut myeloblastik lösemi başta olmak üzere hematolojik malignitelerle ilişkili bulunmuştur (63). Multiple myelomla ilişkili şu ana kadar 14 olgu bildirilmiş ve myelomalarda artmış koloni-uyarıcı faktör yüksekliği veya etkinliği, paraneoplastik mekanizma olarak öne sürülmüştür (64). Myelomun immünglobülin G salgılaması, hastada Sweet sendromu gelişim riskini arttırmaktadır (64).

SONUÇ

Malignite bizzat direk invazyon veya metastazlarla, seyri sırasındaki metabolik değişimlerle (hiperürisemi), tedavide kullanılan ilaçlarla ve bazen paraneoplastik olarak çok farklı romatolojik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Romatolojide yeni kullanılmaya başlanan ilaçlara bağlı malignite olguları literatüre eklenmektedir. Romatolojik yakınmaların altında malignitelerin olabileceğini bilmek, gizli tümörlerin erken tanı ve tedavisini kolaylaştırabilir. Fakat, maligniteyi düşündüren atipik bulgular olmadıkça, çoğu romatizmal şikayet karşısında, geniş araştırmalar önerilmemektedir. Klinisyenler, 50 yaş ve üzerinde primer romatolojik

hastalık tanısı koymadan önce atipik romatolojik semptomlar karşısında dikkatli olmalıdır. Patlama tarzında başlayan ve alt ekstremiteleri tutan asimetrik poliartrit, çomaklaşma, periostit, palmar fasiit-artrit, tedaviye dirençli fasiit, atipik romatolojik bulgularındandır. Malignite ekarte edilmeden bu hastalara primer romatolojik hastalık tanısı konmamalıdır. Malignitenin rekürrensiyle romatolojik semptomlar alevleniyorsa, romatizmal bulgularla tümör tanısı arasında 2 yıldan kısa süre varsa PRS mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. PRS şüphesi olan hastalarda romatolojik tanı anında ilişkili olabilecek herhangi bir malignite saptanmamışsa, en az 2-3 yıl izlem gereklidir.

KAYNAKLAR

- Butler RC, Thompson JM, Keat AC. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review. *J R Soc Med* 1987; 80: 168-172.
- Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Medical Clinics of North America* 1986; 70:385-417.
- Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997; 24:360-372.
- Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:43-55.
- Murray GC, Persellin RH. Metastatic carcinoma presenting as monoarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:95-100.
- DerHagopian RP. Comment on the article "Distant soft tissue metastases: a series of 30 new patients and 91 cases from the literature," by Damron and Hémer, August, 2000, *Annals of Surgical Oncology*. *Ann Surg Oncol* 2001;8:270.
- Spilberg I, Meyer GJ. The arthritis of leukemia. *Arthritis Rheum* 1972;15:630-635.
- Weisman MH. Arthritis associated hematologic disorders, storage disease, disorders of lipid metabolism and dysproteinemias. In: McCarthy DJ KV, eds, editor. *Arthritis and allied conditions*. 12 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993; 1457-1482.
- Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-57.
- Klippel JH, Dieppe P, Ferri FF. Primary care rheumatology. 1999;ix: 364.
- Holdrinet RS, Corstens F, van Horn JR, Bogman JJ. Leukemic synovitis. *Am J Med* 1989;86:123-126.
- Birlik M, Akar S, Onen F et al. Articular, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma mimicking rheumatoid arthritis: synovial involvement in a small hand joint. *Rheumatol Int* 2003.
- Gaudin P, Juvin R, Rozand Y, et al. Skeletal involvement as the initial disease manifestation in Hodgkin's disease: a review of 6 cases. *J Rheumatol* 1992; 19:146-152.
- Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:515-533.
- Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993;11:768-770.
- Michl I, Zielinski CC. More postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993;11:2051-2052.
- Smith DE. Additional cases of postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol* 1993;11:1625-1626.
- Warner E, Keshavjee al N, Shupak R, Bellini A. Rheumatic symptoms following adjuvant therapy for breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:322-326.
- Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, Conrad K, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60:433-441.
- Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreuzfelder F, Kloke O, Kranzhoff M, et al. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 65:70-74.
- Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178-183.
- Hickling P, Wilkins M, Newman GRea. A study of amyloid arthropathy in multiple myeloma. *Q J Med* 1981; 50:417-433.
- Minna JD, Bunn PA. Paraneoplastic syndromes. In: Rosenberg SA, editor. *Cancer*. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1982; 1476-517.
- Naschitz JE, Yeshurun D, Rosner I. Rheumatic manifestation of occult cancer. *Cancer* 1995;75:2954-2958.
- Conrad K. Autoantibodies in cancer patients and in persons with a higher risk of cancer development. In: Gershwin MF, editor. *Cancer and autoimmunity*. The Netherlands: Elsevier; 2000; 159-174.
- Tomer Y, Sherer Y, Shoenfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer (review). *Oncol Rep* 1998; 5:753-761.
- Jonsson V, Wik A, Hou-Jensen K, Christiansen M, Ryder LP, Madsen HO, et al. Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med* 1999;245:277-286.
- Schumacher HR, Jr. Articular manifestations of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum* 1976;19:629-636.
- Segal AM, Mackenzie AHL. Hypertrophic osteoarthropathy: a 10-year retrospective analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12:220-232.

30. Gilliland BC. Relapsing polychondritis and other arthritides. In: Jameson JL, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. 15. ed. USA: McGraw-Hill; 2001; 2008-2009.
31. Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:198-223.
32. Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855-1859.
33. Chern P, Pette JC, Herson S et al. Dermatomyositis and ovarian cancer: a report of 7 cases and literature review. *J Rheumatol* 1993;20:1897-899.
34. Sigurgeirsson B, Landelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-367.
35. Bakani F, Taccetti G, Trapani S, Lippi A, Bartolozzi G. Acute lymphocytic leukemia with dermatomyositis-like onset in childhood. *J Rheumatol* 1993;20:1260-1262.
36. Bernard P, Bonnerblanc JM. Dermatomyositis and malignancy. *J Invest Dermatol* 1993;100:128-132.
37. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111:577-596.
38. McEvoy KM. Diagnosis and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 1994; 12:387-99.
39. Greer JM, Longley S, Edwards-Lea. Vasculitis associated with malignancy: Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988;67:220-230.
40. Garcia-Porrúa C, González-Gay MA. Cutaneous vasculitis as a paraneoplastic syndrome in adults. *Arthritis Rheum* 1998;41:1133-1135.
41. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1994;154:334-342.
42. Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:39-46.
43. Elkou KB, Hughes GR, Catovsky D et al. Hairy-cell leukaemia with polyarteritis nodosa. *Lancet* 1979; 2: 280-282.
44. Tatsis E, Reinhold-Keller E, Steindorf K, Feller AC, Gross WL. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999;42:751-756.
45. Shiel WC, Jr., Prete PE, Jason M, Andrews BS. Palmar fasciitis and arthritis with ovarian and non-ovarian carcinomas. New syndrome. *Am J Med* 1985;79:640-644.
46. Pfingraff J, Buckingham RB, Killian PJ et al. Palmar fasciitis and arthritis with malignant neoplasms: a paraneoplastic syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 16: 118-125.
47. Simon S, Azevedo SJ, Byrnes JJ. Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 56:1470-1472.
48. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JF, Fornasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol* 1990;17:383-5.
49. Watts RA, Merry P. Familial eosinophilic fasciitis and breast cancer. *Br J Rheumatol* 1994;33:93-94.
50. Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int* 2003;23:262-264.
51. Khraishi M, Howard B, Little H. A patient with Werner's syndrome and osteosarcoma presenting as scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:810-813.
52. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:460-464.
53. Hladunewich M, Sawka C, Fam A, Franssen E. Raynaud's phenomenon and digital gangrene as a consequence of treatment for Kaposi's sarcoma. *J Rheumatol* 1997;24:2371-2375.
54. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149:105-109.
55. Johnson JJ, Leonard-Segal A, Nashel DJ. Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheumatol* 1989;16:1278-1280.
56. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-727.
57. Freundlich B, Makover DI, Maul GG. A novel anti-nuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:295-297.
58. Lyon LJ, Nevins MA. Carcinoma of colon presenting as pyogenic arthritis. *Journal of American Medical Association* 1979;241:2060.
59. Nuanick JC, Krusinski PA, Yates JW. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 273-279.
60. Janssen BA, Kencian J, Brooks PM. Close temporal and anatomic relationship between multicentric reticulohistiocytosis and carcinoma of the breast. *J Rheumatol* 1992;19:322-324.
61. Rogues AM, Vidal E, Boudinet P, Loustaud V, Arnaud M, Laizon F. Breast cancer with systemic manifestations mimicking Still's disease. *J Rheumatol* 1993; 20:1786-1787.
62. Haga HJ, Eide GE, Bruun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1993;20:1335-1339.
63. Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000;24:83-86.

64. Bayer-Garner IB, Cottler-Fox M, Smoller BR. Sweet syndrome in multiple myeloma: a series of six cases. *J Cutan Pathol* 2003;30:261-264.
65. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
66. Kelly C, Baird G, Hosker H, Griffiths I. Prognostic significance of paraproteinemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:290-294.