

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ ПРИ МЕЛАНОМІ

В оглядовій статті розглянуто найпоширеніші паранеопластичні синдроми, що зустрічаються у хворих на меланому. Адже виявлення паранеопластичних синдромів, характерних для меланоми, сприяє не лише ранньому діагностуванню пухлини, але й вимагає додаткових обстежень для оцінки можливості метастатичного поширення захворювання.

Ключові слова: паранеопластичний синдром, меланома, меланома-асоційована ретинопатія, гіперкальціємія.

Обзорная статья рассматривает наиболее распространенные паранеопластические синдромы, которые встречаются у больных с меланомой. Выявление паранеопластических синдромов при меланоме способствует не только раннему диагностированию, но и требует дополнительных анализов для оценки возможности метастатического распространения болезни.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, меланома, меланома-ассоциированная меланома, гиперкальциемия.

The most spread paraneoplastic syndromes occurring in patients with melanoma are the focus of this review article. Detection of paraneoplastic syndromes characteristic of melanoma not only facilitates early diagnosis of tumors but also requires additional tests for assessment of possible metastatic propagation of disease.

Key words: paraneoplastic syndrome, melanoma, melanoma-associated retinopathy, hypercalcaemia

Найбільшу увагу дерматоонкологів привертає меланома шкіри (МШ), яка вважається одним з найбільш агресивних онкологічних захворювань, для якого характерні короткі терміни ремісії та здатність метастазувати практично в усі органи і тканини. За захворюваністю займає 16-те місце серед усіх злоякісних новоутворень у нашій країні, а за приростом захворюваності — лідируючі позиції (+5,4% на рік). Захворюваність на МШ в Україні зростає: у 1999 р. вона становила 4,2 випадку на 100 тис. населення, у 2004 р. — 5,3, а у 2009 р. — 6,16. Кожного року виявляють 2700–2800 (у 2009 р. — 2832) нових хворих, і щороку МШ стає причиною смерті понад 1100 пацієнтів (у 2009 р. — 1142, смертність — 2,48 на 100 тис. населення). Показник 5-річної виживаності становить майже 50%, а летальність до 1 року з моменту встановлення діагнозу — 14,4% (2009 р.). Згідно з даними мета-аналізу, представленими S.K. Нші, T.W. Wong, усі держави світу поділені на 4 категорії залежно від показника летальності хворих на меланому шкіри (case fatality ratio — CFR = кількість померлих за рік від меланоми шкіри/кількість уперше виявлених випадків меланоми за рік). 1-ша категорія (CFR <20%): Північна Америка, Австралія, Нова Зеландія; 2-га (CFR 20–30%): Західна Європа; 3-тя (CFR 30–50%): Південна та Центральна Америка, Східна Європа, Західна Азія; 4-та (CFR > 50%): Східна Азія та Африка [1,2].

В українській та світовій літературі широко висвітлюють проблеми раннього виявлення, діагностики, імунології, хіміотерапевтичного та хірургічного лікування меланоми шкіри. Тому автор статті вважає доцільним розглянути і проаналізувати випадки найпоширеніших паранеопластичних синдромів (ПС), що зустрічаються при меланомі шкіри та її метастатичному поширенні.

Меланома-асоційована ретинопатія (МАР). Меланома-асоційовану ретинопатію відносять до аутоімунних ретинопатій, до складу якої також входять карцинома-асоційована (КАР) та непаранеопластична аутоімунна ретинопатії. Вперше аутоімунна ретинопатія як ПС описана у 1976 році, а пізніші дослідження показали, що вона може зустрічатися як при

доброякісних, так і при злоякісних пухлинах [3]. Про меланома-асоційовану ретинопатію вперше повідомив Gass, який спостерігав пацієнта з метастатичною МШ, у якого виявлено клінічні ознаки синдрому Фогта-Коянагі-Гарада - білатерального гранульоматозного панувейту, який відноситься до первинних стромальних хоріоїдитів і супроводжується системними проявами з ураженням слухового апарату, шкіри, менінгеальних оболонок тощо. Проте більшість клінічних випадків МАР супроводжуються дифузною атрофією сітківки без депозитів пігменту [4]. Масштабний аналіз епідеміологічних особливостей МАР не проводився, тому інформацію можемо отримати із поодиноких оглядових статей. Згідно даних Adamus, середній вік 209-ти пацієнтів із аутоімунною ретинопатією та МАР становив 65 років (діапазон 24–85 роки), частота серед жінок вдвічі вища, ніж у чоловіків. Пухлинами, з якими асоціювалися ці патології, були рак молочної залози (31%), легень (16%), меланома (16%), гематологічні захворювання (15%, включаючи лімфоми, лейкемії), злоякісні гінекологічні новоутвори (9%), простати (7%) та товстого кишківника (6%). При цьому у близько 4% пацієнтів ретинопатію виявили до моменту діагностування пухлини. В іншій серії клінічних випадків показано, що середній вік маніфестації МАР складає 57.5 років, у більшості випадків симптоми ретинопатії виникають після встановлення діагнозу меланоми (середній період – 3.6 років) та часто супроводжують метастатичне поширення захворювання. Аналіз понад п'ятдесяти пацієнтів з МАР опублікували Keltner та його колеги у 2001 році [5,6].

Типовими ранніми симптомами МАР є фотопсії та випадіння полів зору, далі – гемералопія (куряча сліпота), прогресуюче зниження зору на одне або два ока. Під час обстеження початкові стадії захворювання важко виявити клінічно, адже при огляді очного дна у більшості випадків зміни відсутні. Електроретинограма (графічний запис змін біоелектричних потенціалів сітківки ока) дозволяє діагностувати мінімальну ретинальну дисфункцію та провести дифдіагностику між МАР та карцинома-асоційованою ретинопатією: у першому випадку спостерігатиметься значне зниження в-хвиль при відсутності змін а-хвиль, що свідчить про дисфункцію біполярних клітин, у той час як при КАР змінюються обидва види хвиль.

До стандартних обстежень, що підтверджують МАР, відносять дослідження сироватки крові на виявлення антиретиціальних антитіл методом Вестерн-блотингу. Milan та його колеги рекомендують непрямий імуногістохімічний метод для зафарбовування біполярних клітин внутрішнього ядерного шару. Порівняльні дослідження щодо переваг цих двох методів не проводилися [7]. Lu Y та співавтори у хворих із МАР виявили сироваткові антиретиціальні антитіла до S-арестину, рековерину, α -енолази, альдолази А, альдолази С, HSP60 і CAII [8].

Введення системних глюкокортикостероїдів, імуноглобулінів чи плазмаферез у хворих із МАР у більшості випадків не дають позитивних результатів.

Гіперкальціємія. Гіперкальціємія - потенційно життєво небезпечне ускладнення метастатичної меланоми. За даними Vurt та Brennan, поширеність гіперкальціємії серед 560 пацієнтів, що знаходилися на лікуванні у Національному інституті здоров'я з приводу меланоми у період 1970-1977 рр., становила 1.1%. У Levy і Fein цей показник становив 2.1% (серія зі 143 пацієнтів). У роботі Kageshita та співавторів знаходимо, що в 11.9% (7 з 59) пацієнтів з метастатичною меланою діагностовано гіперкальціємію. В іншому ретроспективному дослідженні було проаналізовано рівень кальцію у 1,146 хворих з метастатичною меланою, з них у 56 пацієнтів (4.9%) виявлено гіперкальціємію [9-12].

Як і при інших злоякісних новоутворах, гіперкальціємія може бути зумовлена як місцевими остеолітичними процесами, так і синтезом пухлиною пептиду РТНгР (паратгормон-подібний пептид).

Паранеопластичні гематологічні синдроми. У хворих із злоякісними пухлинами лейкоцитоз зазвичай зумовлений інфекційними ускладненнями чи метастазами у кістковий мозок. Інфекційні процеси супроводжуються підвищенням температури тіла, зростанням маркерів запалення, зокрема СРП. Лейкоцитоз у хворих із злоякісними новоутворами, при якому відсутні гарячка, високі показники СРП та відповідь на антибіотикотерапію, пов'язують з паранеопластичною лейкомоїдною реакцією (ПЛР). ПЛР – клінічний феномен у пацієнтів із

солідними пухлинами, що продукують підвищену кількість цитокінів, особливо G-CSF (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, норма <39 пг/мл). Зустрічається при раку сечового міхура, крупноклітинній карциномі легень, анапластичній карциномі щитоподібної залози, гліобластомі, раку підшлункової залози і, відповідно, меланомі шкіри. У кількох роботах встановлено, що ПЛР асоціюється із рецидивом пухлини та швидким прогресуванням [13]. Davis JL та його колеги спостерігали шістьох пацієнтів (0.95% від загальної кількості хворих) із метастатичною меланомою, яка супроводжувалася лейкоцитозом та гранулоцитозом. При цьому у всіх хворих виявили підвищений рівень G-CSF без жодних ознак інфекційного процесу [14]. Gouveia та його колеги описують цікавий клінічний випадок: у 56-річної жінки, що була прооперована у 2004 році з приводу меланоми шкіри з мутацією BRAF V600E, стадія IIIA, через 10 років виявили метастатичне ураження лівого плеча, легень та наднирникових залоз. Під час лабораторних досліджень діагностовано лейкоцитоз із гранулоцитозом, які прогресивно наростали до 120 Г/л. Після проведеного ряду обстежень підтвердилася ПЛР. Важливим є те, що променева терапія та прийом інгібіторів BRAF дали позитивний, але, на жаль, короткотривалий, ефект. Проте достеменно невідомо, чи агресивний фенотип пухлини зумовлений лейкомоїдною реакцією, чи BRAF мутацією [15].

Описують випадки **паранеопластичної аутоімунної нейтропенії та еозинофілії** серед хворих з метастатичною меланомою [16,17]. Нейтропенія часто зустрічається серед онкологічних хворих. Її основними причинами є застосування цитотоксичних ліків та карциноматозна інфільтрація кісткового мозку. Тому встановлення діагнозу паранеопластичної аутоімунної нейтропенії вимагає проведення ретельної диференціальної діагностики.

Дерматоміозит/поліміозит – це системне запальне захворювання скелетної і гладкої мускулатури та шкіри. Клінічна картина характеризується полісистемністю та полісиндромністю, з переважним ураженням шкіри та м'язів. Ураження шкіри поліморфне: переважають явища еритеми, набряки та дерматиту, переважно на відкритих частинах тіла. Виявляють папульозні, бульозні, інколи з виразкуванням, петехіальні елементи висипки, телеангіектазії, вогнища пігментації та депігментації, гіперкератозу та інші. Характерним є геліотропний набряк і еритема – симптом «окулярів», що відіграє важливу роль в діагностиці. Виражена еритема частіше локалізується на обличчі, шиї, в ділянці декольте, над суглобами, особливо над проксимальними міжфаланговими та п'ястно-фаланговими (синдром Готрона), на зовнішній поверхні передпліччя та плеча, передній поверхні стегон та гомілок. Набряк обличчя та кінцівок над ураженими м'язами має тістувату або щільну консистенцію. Ураження скелетних м'язів – основна діагностична ознака захворювання. Характерним є виникнення вираженого міозиту з переважною локалізацією у м'язах проксимальних відділів кінцівок, плечового та тазового поясу, шиї, спини, глотки. Клінічно виявляються болі у м'язах, пальпаторно вони щільної або тістуватої консистенції, болючі, збільшені в об'ємі. З'являються підвищена втомлюваність та прогресуюча м'язова слабкість, що спричиняє значне обмеження активних рухів хворих, які не можуть самостійно встати, сісти, підняти ногу на сходинку, втримати предмет у руках, вдягнутися, причесатися. При ураженні м'язів шиї та спини хворі не можуть підняти голову з подушки або втримати її в сидячому положенні (голова падає на груди). При подальшому охопленні процесом глоткових м'язів виникає дисфагія та можливість аспірації їжі в трахею, а ураження міжреберних м'язів та діафрагми часто стає летальним [18]. Точна поширеність дерматоміозиту і поліміозиту як паранеопластичних синдромів невідома. Доведено, що пацієнти з даними захворюваннями та метастатичною меланомою мають набагато гірший прогноз, ніж хворі без проявів цих паранеопластичних синдромів. Однорічне актуаріальне виживання становить 0% для пацієнтів із IV стадією метастатичної меланоми та дерматоміозиту і 60% при метастатичній меланомі III стадії відповідно [19].

Існують окремі клінічні випадки щодо асоціації меланоми з такими паранеопластичними синдромами, як: **мембранозний гломерулонефрит, гіпертрофічна остеоартропатія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону** [20-22].

Отже, знання паранеопластичних синдромів при меланомі сприяє не лише ранньому виявленню пухлини та підвищенню онконастороженості, але й вимагає додаткових обстежень для оцінки можливості метастатичного поширення захворювання. Адже більшість ПС, які були розглянуті в статті, діагностують при метастатичній меланомі. Наявність паранеопластичного дерматомиозиту у хворих з меланою значно погіршує прогноз пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Галайчук І.Й., (2012). Суперечливі питання діагностики та хірургічного видалення меланоми шкіри. Онкологія, 14 (2), 101-105.
2. Коровін С. І., Остафійчук В. В., Кукушкіна М. М., Палівець А. Ю. Дайджест доповідей науково-практичного семінару з міжнародною участю "Меланома шкіри: досягнення та перспективи", 12 квітня 2013 р., Київ. - С.45-48. Клінічна онкологія . - К. : 2013г. N 2.
3. Saito W, Kase S, Ohguro H, et al. Slowly progressive cancer-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 2007; 125 (10): 1431- 1433.
4. Gass J. Acute Vogt-Koyanagi-Harada-like syndrome occurring in a patient with metastatic cutaneous melanoma. Saari K Uveitis Update Proceedings of the First International Symposium on Uveitis Amsterdam, the Netherlands Elsevier Science 1984; 407- 408.
5. Adamus G. Autoantibody targets and their cancer relationship in the pathogenicity of paraneoplastic retinopathy. Autoimmun Rev 2009; 8: 410-414.
6. Keltner JL, Thirkill CE, Yip PT. Clinical and immunologic characteristics of melanoma-associated retinopathy syndrome: eleven new cases and a review of 51 previously published cases. J Neuroophthalmol 2001; 21 (3): 173- 187.
7. Milam AH, Saari JC, Jacobson SG, et al. Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993; 34 (1): 91-100.
8. Lu Y, Jia L, He S, et al. Melanoma-associated retinopathy: a paraneoplastic autoimmune complication. Arch Ophthalmol 2009; 127(12): 1572-80.
9. Burt ME, Brennan MF. Hypercalcemia and malignant melanoma. Case reports Am J Surg 1977; 137:790-794.
10. Levy I, Feun L. Hypercalcemia and malignant melanoma. Am J Clin Oncol 1990; 13:524-526.
11. Kageshita T, Matsui T, Hirai S, et al. Hypercalcemia in melanoma patients associated with increased levels of parathyroid hormone-related protein. Melanoma Res 1999; 9:69-73.
12. Attia P, Phan GQ, Duray PH, Rosenberg SA. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia in patients with metastatic melanoma: case report and review. Am J Clin Oncol 2003; 26(1):42-5.
13. Miller JJ, Sarver RG, Drach GW. Leukemoid reaction: A rare paraneoplastic syndrome associated with advanced bladder carcinoma. Urology 1994; 44:444-6.
14. Davis JL, Ripley RT, Frankel TL, et al. Paraneoplastic granulocytosis in metastatic melanoma. Melanoma Res 2010; 20(4):326-9.
15. Gouveia E, Sousa M, Passos MJ, Moreira A. Paraneoplastic leukemoid reaction in a patient with BRAF V600E-mutated metastatic malignant melanoma. BMJ Case Rep 2015; 2015.
16. White JD, MacPherson IR, Evans TR. Auto-immune neutropenia occurring in association with malignant melanoma. Oncol Rep 2003; 10(1): 249-51.
17. Rule SA, Waterhouse P, Costello C, Retsas S. Paraneoplastic eosinophilia in malignant melanoma. J R Soc Med 1993; 86(5):295.
18. Справочник по ревматологии / под ред. В.А. Насоновой. – Москва: Медицина, 1995. - С. 48-51.
19. Schiller M, Böhm M, Hensen P, et al. Dermatomyositis associated with malignant melanoma--a marker of poor prognosis? J Am Acad Dermatol 2006; 54(2):221-6.

20. Sultan-Bichat N, Vuiblet V, Winckel A, Journet J, Goedel AL, Khoury A, Bernard P, Grange F. Membranous glomerulonephritis as a paraneoplastic manifestation of melanoma. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138(1):46-9.
21. Thompson MA, Warner NB, Hwu WJ. Hypertrophic osteoarthropathy associated with metastatic melanoma. *Melanoma Res* 2005; 15(6): 559-61.
22. Ueda M, Endo Y, Kaku Y, Tanizaki H, Fujisawa H, Tanioka M, Miyachi Y. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) associated with metastatic malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 2012; 22(3): 411-2.

**Я. І. ТОМАШЕВСЬКИЙ,
О. І. БУМБАР, З.О. БУМБАР**

АЛЬФА-КЕТОНУРИЧНИЙ ТЕСТ

У ДІАГНОСТИЦІ ЙОДОДЕФІЦИТНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

У статті наведено спосіб діагностики йододефіцитного гіпотиреозу за α -кетонуричним тестом.

Ключові слова: йододефіцитний гіпотиреоз, α -кетонурия.

В статтє приведен способ діагностики йододефіцитного гіпотиреоза с использованием α -кетонурического теста.

Ключевые слова: йододефіцитный гіпотиреоз, α -кетонурия.

Вступ. Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) посідають одне з провідних місць серед проблем охорони здоров'я у багатьох регіонах світу. До них належать зоб, послаблення функції щитовидної залози, порушення психічних функцій у дітей і дорослих, природжені аномалії, кретинізм, відставання у фізичному і статевому розвитку, порушення менструального циклу, викидні, неплідність, анемія, алергія, гіпоглікемія, схильність до простудних і онкологічних захворювань, косоокість, порушення когнітивної функції [2].

Як відомо, основна маса йоду, як життєво необхідного мікроелемента харчування, концентрується у щитовидній, грудній залозах і слизовій шлунка, а виводиться переважно через нирки [2].

Йод незамінний для формування, дозрівання та функціонування центральної нервової системи, оскільки тиреоїдні гормони контролюють морфофункціональне дозрівання мозку на всіх етапах гестації: до 12–15 тижнів гестації – під впливом тиреоїдних гормонів матері, упродовж наступних 15–40 тижнів – тиреоїдних гормонів матері та плода, у постнатальному періоді самостійною стає гормональна активність новонародженого [2].

Під час вагітності збільшується нирковий кліренс йоду, тому в третини жінок у цей період виникає субклінічний гіпотиреоз і формується зоб [1-4]. Йодний дефіцит у плода може зумовлювати виникнення косоокості та глухонімоти у дитини [2].

Основні причини, які зумовлюють йодний дефіцит в організмі людини, - низький вміст йоду у воді та продуктах харчування. Йодний дефіцит поглиблюють куріння, забруднення довкілля зобогеними речовинами (гумінові та хлорорганічні сполуки, сланці, нафта), інсектициди, пестициди, недостатнє очищення питної води, високий вміст хлорорганічних сполук і бактеріологічне забруднення. Дефіцит білків у раціоні харчування порушує транспорт йоду в щитовидну залозу.

