

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
CASE REPORTS

РАЗВИТИЕ НА ПРОГРЕСИВНА СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА В ХОДА
НА АДЕНОКАРЦИНОМ НА БЕЛИЯ ДРОБ

В. Решкова, Р. Рашков

УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по ревматология, Медицински университет – София

Резюме. Представя се болна с петгодишна давност на прогресивна системна склероза (ПСС), с дифузно кожно уплътняване, капиляроскопско потвърждение на диагнозата, повишени стойности на антинуклеарни антитела (ANA), anti-Sox-1, anti-Ro-52 и anti-Histoni при аденокарцином на белия дроб (доказан с фибробронхоскопия и биопсия) и метастаза в главния мозък впоследствие. От клиничния преглед се установява дифузно кожно уплътняване, отслабено везикуларно дишане в дясната половина на белия дроб, астено-адинамичен синдром, задых при обичайни физически усилия. От функционалното изследване на дишането (ФИД) се измерват FVC 58% и FEV1 59%. Аденокарциномът е на широка площ в дясната белодробна половина и не е показан за оперативно лечение. Проведени са 4 курса химиотерапия (Alimta + Cisplatin) от март 2016 г. до юли 2016 г. 7 курса Docetaxel от февруари 2017 г. до септември 2017 г. лъчетерапия. Една година по-късно се появяват оплаквания от забравяне на думи, затруднено писане и четене. Проведен е КАТ на главния мозък и се установява интракраниална туморна формация с хетерогенна структура в лявата мозъчна половина фронтално – метастаза от първичния карцином на бял дроб. Проведено е оперативно отстраняване на туморната формация, следоперативна радиотерапия и Depakin chrono 2 пъти по 500 мг дневно. За прогресивната системна склероза провежда лечение с 8 мг Methylprednisolon и 250 мг Cuprenil с добър ефект върху симптомите.

Ключови думи: прогресивна системна склероза, карцином на бял дроб, паранеопластичен синдром

ВЪВЕДЕНИЕ

Представя се болна с петгодишна давност на прогресивна системна склероза (ПСС), с дифузно кожно уплътняване, капиляроскопско потвърждение на диагнозата, повишени стойности на антинуклеарни антитела (ANA), anti-Sox-1, anti-Ro-52 и anti-Histoni при аденокарцином на белия дроб (доказан с фибробронхоскопия и биопсия) и метастаза в главния мозък впоследствие.

Болната съобщава за побеляване и посиняване на пръстите на ръцете, суха дразнеща кашлица, периодично с кръвохрак, лесна хронична умора.

От клиничния преглед се потвърждават дифузно кожно уплътняване, отслабено везикуларно дишане в дясната половина на белия дроб, астено-адинамичен синдром, задых при обичайни физически усилия.

Проведена е капиляроскопия през февруари 2016 г. и се установяват редуциран брой капиля-

ри, множество гигантски капиляри с хеморагии, перикалирян оток, аневризмени разширения. Изследването показва капиляроскопски данни на прогресивна системна склероза II степен. Резултатите от имунологичните изследвания свидетелстват за повишени стойности на ANA – скрининг 1:1280 ME – норма до 1:80 ME, anti-Ro-52 22 ME – норма до 5 ME, anti-Histoni 8 ME – норма до 5 ME, anti-Sox-1 6 ME – норма до 5 ME.

От функционалното изследване на дишането (ФИД) се измерват FVC 58% и FEV1 59%. Проведена е фибробронхоскопия с биопсия и е доказан аденокарцином на белия дроб. Аденокарциномът е на широка площ в дясната белодробна половина и не е показан за оперативно лечение (фиг. 1).

Проведени са 4 курса химиотерапия (Alimta + Cisplatin) от март 2016 г. до юли 2016 г.

Направена е контролна компютърна аксиална томография (КАТ) на бял дроб. Няма данни за намаляване на обема на тумора. В десен бял

дроб – горен лоб и шести сегмент на долен дял, има плътна зона на консолидация на паренхима, съгъстени дилатирани и деформирани бронхи, множество дилатирани съдове (фиг. 2).

Назначени са 7 курса Docetaxel от февруари 2017 г. до септември 2017 г., лъчетерапия (фиг. 3). Контролният КАТ показва намаляване на обема на тумора.

Една година по-късно се появяват оплаквания от забравяне на думи, затруднено писане и четене. Проведен е КАТ на главен мозък и се установяват интракраниална туморна формация с хетерогенна структура в лявата мозъчна половина фронтално – метастаза от първичен карцином на белия дроб, солидни и кистични компоненти с аксиални размери 30/24 мм (фиг. 4). Контролният КАТ на бял дроб дава данни за стационариране на обема на тумора (фиг. 5).

Оперативно е отстранена туморната формация, последвано от следоперативна радиотерапия и Derakin chrono 2 пъти по 500 мг дневно. За прогресивната системна склероза лечението е с 8 мг Methylprednisolon и 250 мг Cuprenil с добър ефект върху симптомите.

ОБСЪЖДАНЕ

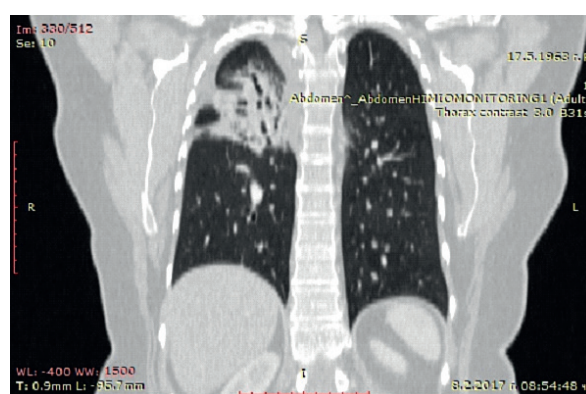
Прогресивната системна склероза е аутоимунно системно заболяване на съединителната тъкан, което се характеризира със засягане на много органи и системи, васкулопатия и фиброза [1]. При ПСС, подобно на общата популация, се отбелязва повишен риск от карциноми през последните десет години. Едновременно с прогреса за забавяне на усложненията при болните със системна склероза, злокачествените заболявания са причина за 11% от смъртните случаи според регистъра на EUSTAR [2].

Подобни механизми и патофизиологични пътища участват във фибро- и онкогенезата и това показва, че аутоимунните механизми при ПСС могат да бъдат повлияни от антигенна мутация на туморни клетки [3, 4, 5].

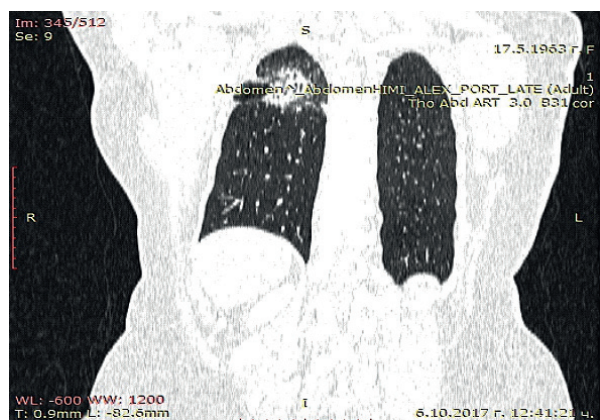
Според научната литература връзката между белодробен карцином и ПСС е с повишена честота SIR от 4.2 до 5.9 [6, 7, 8]. Резултатите от ретроспективно проучване в Италия показват, че от 318 болни с ПСС при 16 се открива белодробен карцином (5%) [9].



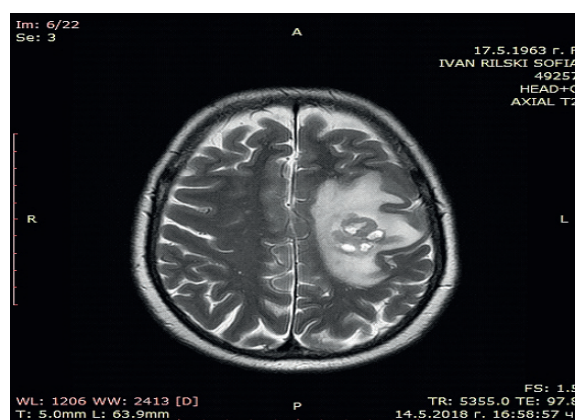
Фиг. 1. Компютърна томография на бял дроб от 12.07.2016



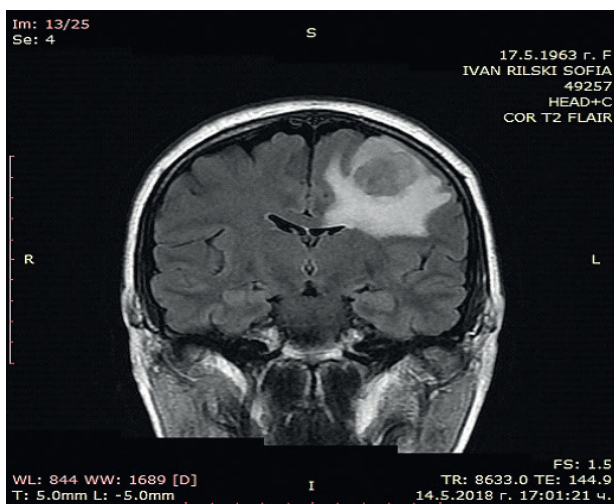
Фиг. 2. Компютърна томография на бял дроб от 02.08.2017 г



Фиг. 3. Компютърна аксиална томография на главен мозък от 06.10.2017 г



Фиг. 4. Компютърна аксиална томография на главен мозък от 14.05.2018 г



Фиг. 5. Компютърна аксиална томография на бял дроб от 30.08.2018 г.

Нашият клиничен случай е болна с ПСС, свързан с аденокарцином на белия дроб.

Описани са много склеродерма-свързани синдроми след прилагане на антимиотичен агент Docetaxel, който се използва в схеми за лечение на много злокачествени заболявания. Той има токсичност спрямо кожата и е възможна връзката му с появата на лезии при ПСС. Механизмите, свързани с ефекта на Docetaxel върху развитието на кожна фиброза, не са съвсем ясни. Много автори предполагат, че депозиране на екстацелуларен матриксен гликопротеин (versican) след лечение с Docetaxel или Paclitaxel има патогенетична роля за развитието на склеродерма [10]. В научната литература е описан първи случай на ПСС с развитие на белодробна артериална хипертония и ренални кризи след лечение с Docetaxel [11]. Едно от обясненията са ендотелноклетъчната увреда и оксидативният стрес, предизвикани от лечението с Docetaxel [12].

Болната, която представяме, е лекувана с Docetaxel след поставяне на диагнозата ПСС, свързана с аденокарцином. Не е ясно дали лечението с този медикамент е допринесъл за прогресиране на кожните промени.

Имунотерапията срещу злокачествени тумори взаимодейства с автоимунитета и случаи на ПСС са описани в научната литература. Лечението с биологични средства играе роля за стимулиране на автоимунните процеси на съществуващия противотуморен имунитет и развитието на паранеопластични синдроми, което обяснява връзката между ПСС и карциномите.

Точната дефиниция на паранеопластичните синдроми е много широка според различните автори и подлежи на дебати. Първо, предпоставката за възникване на паранеопластичен феномен се крие в краткото време между началото на тумора

и автоимунното заболяване. Карциномът може да предхожда ПСС или обратно. Този кратък интервал е от 3 до 5 години преди или след ПСС и приемането на диагнозите зависи от момента на установяване на карцинома. Второ, трябва да има паралелна еволюция между рецидивите на карцинома и развитието на тласък на автоимунния процес. Отстраняването на карцинома се свързва с ремисия на автоимунното състояние. Това се отнася и за връзката на развитието на ПСС в хода на карцином [13].

Представеният от нас клиничен случай показва успоредно развитие на аденокарцинома на белия дроб и ПСС. Вероятно ранният и все още недиагностициран карцином е довел до активиране на автоимунна реакция и клинични прояви на склеродерма.

Автоимунитетът има връзка с онкогенезата и противотуморната защита. развитието на карцином понякога е след възникване на автоимунно заболяване или автоимунният отговор може да индуцира премалигнено заболяване. В този случай продукцията на автоантитела трябва да е години преди установяването на карцинома [13].

Описан е специфичен антитуморен отговор на антинуклеарните антитела (ANA) спрямо антитела на клетъчно-медирана цитотоксичност (ADCC) [14].

Според епидемиологични проучвания съществува комплексна двустранна връзка между ПСС и карцином, свързана с отделянето на растежни фактори, генетични и епигенетични фактори, фактори на околната среда, оксидативен стрес.

При нашия клиничен случай се установяват повишени стойности на anti-Sox-1 антитела, anti-Ro-52 и anti-Histoni. Наличието на anti-Sox-1 (антиглиални нуклеарни антитела, AGNA) е свързано с паранеопластични невропатии и те могат да служат за диференциална диагноза на друга група имуномедиранни невропатии. Най-честата форма на карцином, свързана със SOX1, е дребноклетъчният белодробен карцином, но са съобщени и други форми на карцином на белия дроб. Наличието на anti-Ro-52 и anti-Histoni е свързано с взаимодействието между карцинома и автоимунитета с резултат развитието на автоимунно заболяване. Прегледът на научната литература представя единични описани подобни клинични случаи. Комбинираното лечение на системното и злокачественото заболяване е важно за клиничното подобрене на тези болни.

Разчитането на механизмите на автоимунитета, свързани с развитието на карцином, доведе до възникването на очарователната ера на противотуморната имунотерапия и несъмнено това е начало на постижения в разбирането на връзката между автоимунитет и карцином.

Конфликт на интереси. Авторът декларира, че няма конфликт на интереси, свързани с публикацията.