

SECONDARY HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY IN A PATIENT WITH PULMONARY CARCINOMA

RAFFAYOVA H, SCHULTZ P, MALIS F

SEKUNDÁRNA HYPERTROFICKÁ OSTEOARTROPATIA U PACIENTA S PULMONÁLNYM KARCINÓMOM

Abstract

Raffayova H, Schultz P, Malis F:
Secondary hypertrophic osteoarthropathy in a patient with pulmonary carcinoma
Bratisl Lek Listy 2000; 101 (4): 219–222

Background: Hypertrophic osteoarthropathy (HOA) is a syndrome that manifests itself by clubbing of fingers, periosteal and osteal neof ormation in acral bones and oligo- or polysynovitis. It may occur as primary form (mostly hereditary) or secondary form, associated with various diseases, especially neoplastic or infectious diseases.

Purpose: The purpose of the study was to point out that when the symptoms of HOA occur, it is necessary to search for the primary disease, which is usually represented by tumor.

Methods: The study reports a case of a patient with symptoms of HOA, pulmonary adenocarcinoma confirmed by histological examination, and with metastases spread into peripheral lymph nodes. The examination of symptomatology of HOA indicated that to pulmonary carcinoma.

Results: The medical history of the patient shows that if there is, at an early stage, little attention paid to the fact that HOA represents a paraneoplastic syndrome, cancer is then confirmed later at a more advanced stage. Neglect of this fact delays the primary diagnosis, deteriorates the prognosis and limits the treatment by the extent of the cancerous process.

Conclusion: In practice, manifestations of HOA may point to the primary cancerous disease. When the symptomatology of HOA appears, radiograms usually pick up tumours at their early stages, which is important for the prognosis and the strategy of their treatment. The situation was different with the case reported in the study, because the disease was diagnosed at a more advanced stage, which unfavourably affected the prognosis and the treatment of the disease. (Tab. 1, Fig. 4, Ref. 15.)

Key words: hypertrophic osteoarthropathy, pulmonary carcinoma, clubbed fingers.

Abstrakt

Raffayová H., Schultz P., Máliš F.:
Sekundárna hypertrofická osteoarthropatia u pacienta s pulmonálnym karcinómom
Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 4, s. 219–222

Pozadie problému: Hypertrofická osteoarthropatia (HOA) je syndróm, ktorý sa prejavuje paličkovatením prstov, periostálnou a kostnou novotvorbou na akrálnych kostiach a oligosynovitídou alebo polysynovitídou. Môže sa vyskytovať ako primárna forma (najčastejšie hereditárna) a sekundárna forma asociovaná s rôznymi, najmä neoplastickými a infekčnými chorobami.

Cieľ práce: Cieľom práce bolo upozorniť na to, že pri výskyte symptómov HOA je nevyhnutné pátrať po primárnom väčšinou nádorovom ochorení.

Metódy: V práci autori opisujú prípad pacienta s prejavmi HOA pri histologicky potvrdenom adenokarcinóme pľúc s metastázami do periférnych lymfatických uzlín. Symptómy HOA upozornili pri vyšetrení na existenciu karcinómu pľúc.

Výsledky: Kazuistika pacienta ukázala, že keď sa na HOA ako paraneoplastický sy nemyslí, potvrdí sa nádorové ochorenie v pokročilejšom štádiu. V takomto štádiu je jeho prognóza nepriaznivejšia a liečba býva limitovaná rozsahom procesu.

Záver: V praxi môžu upozorniť na existenciu primárneho nádorového ochorenia prejavy HOA. Röntgenologicky sa pri objavení symptómov HOA zvyčajne zachytí nádorové ochorenie v začiatočnom štádiu, čo má význam pre prognózu a stratégiu jeho liečby. Inak to bolo v opísanom prípade, keď sa ochorenie diagnostikovalo v pokročilejšom štádiu s nepriaznivejším vplyvom na prognózu a liečbu. (Tab. 1, obr. 4, lit. 15.)

Kľúčové slová: hypertrofická osteoarthropatia, karcinóm pľúc, paličkovité prsty.

Institute of Rheumatic Diseases, Piestany. raffayova@vurch.sk
Department of Roentgenology, Hospital Trenčín

Address for correspondence: H. Raffayova, MD, PhD, Institute of Rheumatic Diseases, Nabrežie I. Krasku 4, SK-921 01 Piestany, Slovakia.
Phone: +421.838.76235 11, Fax: +421.838.7721 192

Výskumný ústav reumatických chorôb v Piešťanoch a Röntgenologické oddelenie Nemocnice s poliklinikou v Trenčíne

Adresa: MUDr. H. Raffayová, CSc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany.



Fig. 1. Periostosis in epiphyses and diaphyses of bones and forearms.
Obr. 1. Periostózy epifýz a diafýz kostí predlaktia.



Fig. 2. Detail X-ray of periostosis in metacarpals.
Obr. 2. Detailná snímka periostózy metakarpov.



Fig. 3. Periostosis in metatarsals, predominantly of linear form.
Obr. 3. Periostózy na metatarzoch prevažne lineárnej formy.

Paličkovenie prstov, periostálna a kostná novotvorba na akrálnych kostiach a oligosynovitída alebo polysynovitída sú súčasťou syndrómu, ktorý sa nazýva hypertrofická osteoartropatia (HOA). Vo väčšine prípadov má charakter sekundárneho syndrómu. Pri jeho výskyte je nevyhnutné pátrať u pacientov najmä po neoplastických procesoch pľúc. Takýto prípad opisujeme v našej kazuistike, keď výskyt prejavov HOA a respiračných ťažkostí upozornil na existenciu pľúcnej malignity.

Kazuistika

51-ročný pacient prišiel na jeseň 1998 na vyšetrenie do Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch pre polyartritický syndróm. Okrem anamnézy zvýšenej konzumácie alkoholu s následným vývojom etyltoxickej encefalopatie a bežných respiračných infektov nemal dovtedy vážnejšie ochorenia. Po prekonaní chrípky na jar 1998 sa u neho objavili bolesti a opuch kolien. Postupná, pomerne rýchla polyartikulárna progresia vyústila do hospitalizácie na neurologickom oddelení, kde sa aplikovali nesteroidové antireumatiká a analgetiká. Vplyvom tejto liečby sa iba prechodne čiastočne zmiernili kĺbové ťažkosti. Po prepustení pacienta do domácej starostlivosti sa polyartralgie zvýraznili, progredovali aj opuchy kĺbov vo viacerých lokalitách, pričom sa zintenzívnila celková slabosť a pridružil sa pocit pálenia v končatinách. Mobilnosť pacienta sa zhoršila natolko, že na vyšetrenie do Výskumného ústavu reumatických chorôb mohol prísť iba pomocou inej osoby. V objektívnom náleze dominovali u schváteného a dýchavičného pacienta paličkovité prsty a polyartritický syndróm. Prítomný bol aj mierne vyznačený algodystrofický opuch rúk. Pri röntgenologickom vyšetrení sa potvrdili periostózy článkov prstov končatín (obr. 1, 2, 3) a ložiskový tieň tumoru pľúc v oblasti horného pólu pravého hilu (obr. 4). V laboratórnom obraze sa zistila nízka hodnota sedimentácie krvných erytrocytov, zvýšené hodnoty ceruloplazmínu (0,38) a alfa₂-globulínová frakcia bielkovín (13,0). Stav sa hodnotil ako sekundárna hypertrofická osteoartropatia pri náleze pľúcneho tumoru a u pacienta sa odporučila hospitalizácia a liečba na príslušnom oddelení. Tu sa histologicky potvrdil adenokarcinóm pľúc s metastázami do periférnych lymfatických uzlín. Začala sa kombinovaná terapia cytostatikami (vinblastín a cisplatina), ktorá sa doplnila o aktinoterapiu. Vplyvom tejto liečby sa skeletálne ťažkosti pacienta zmiernili.

Diskusia

Na asociáciu paličkovenia prstov a artritídy s chronickým pľúcny a srdcovým ochorením prvý raz upozornili Marie a von Bamberger (1890). Od von Bambergera pochádza aj názov osteoarthropathie hypertrophiant pneumonigie (OHP). Paličkovenie prstov môže byť izolované, alebo môže byť súčasťou HOA. Môže byť kongenitálne, familiárne, symetrické, alebo unilaterálne. Klasifikácia HOA podľa Altmána a Tenenbauma (1993) je v tabuľke 1.

Primárna hypertrofická osteoartropatia (najčastejšie hereditárna) sa objavuje prevažne familiárne. Začína sa manifestovať väčšinou okolo prvého roku života alebo v adolescencii. *Sekundárna hypertrofická osteoartropatia* sa vyskytuje najmä u dospelých. Jej prejavy pomáhajú pri včasnej diagnóze základného ochorenia. Opísali sa prípady, v ktorých rozvoj HOA predchádzal rozvoj viac manifestácií základnej choroby.

Príčina paličkovatenia prstov nie je známa. Najpravdepodobnejšia je kombinovaná neurohumorálna patogenéza. V poslednom období sa sústredila pozornosť na látky podobné rastovým hormónom. V prácach Hoja a spol. (1997) sa diskutuje o hepatálnom rastovom faktore (HGF), ktorý sa našiel signifikantne zvýšený u pacientov s paličkovitými prstami a pľúcnym karcinómom. Podobne sa potvrdila podľa publikácií Hirakatu a spol. (1996) zvýšená sérová koncentrácia transformujúceho rastového faktora beta₁ (TGF beta₁). Pri sekundárnej forme sa predpokladá, že akrálna cievna proliferácia a osteogenéza sú výsledkom reflexného účinku základného procesu, ktorý ich vyvoláva prostredníctvom lokálne zvýšeného artériového tlaku a vaskularizácie alebo prostredníctvom toxických mediátorov uvoľňovaných malígnymi bunkami primárneho nádoru. Heterogénne príčiny HOA poukazujú pritom na nejednotný nádorový produkt.

Vznik paličkovitých prstov končatín je spravidla asymptomatický, len občas sa môže pociťovať ako pálenie koncov prstov. Spája sa so zvýraznením konvexity nechtov, ich zvýšenou lomivosťou a rastom, zvýšením lokálnej kožnej teploty a nadmernou potivosťou prstov. V pokročilom štádiu sa pripája hyperextenzia posledných článkov prstov. Niekedy sa rozširujú ruky a nohy, ojedinele zhrubnú črty tváre (facies leontina). Kľbové príznaky varujú od miernych artralgií až po zjavnú artritídu drobných kĺbov rúk, zápästí, laktov, členkov a kolien s obmedzením ich pohyblivosti vyúsťujúcej niekedy do ankylózy. K nim sa pripája pálčivá bolesť a citlivosť nad dlhými kosťami a neohrabanosť pri pohybe a chôdzi. Môže sa vyskytovať aj ranná stuhnutosť a drobné exsudáty vo veľkých kĺboch. Arthrocentézou, ako potvrdil Schumacher (1976), sa získava hustá nezápálová tekutina s tendenciou k spontánnej koagulácii.

Vývoj hypertrofickéj osteoarthropatie je nenápadný a pozvoľný pri supuratívnych pľúcnych procesoch, naopak prudko progresujúci pri neoplastických procesoch.

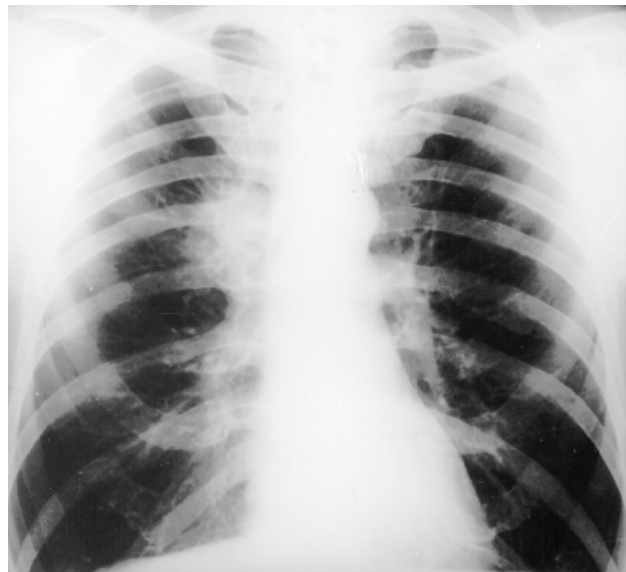


Fig. 4. The focal shadow of a pulmonary tumor localised on the upper pole of the right hilum.

Obr. 4. Ložiskový tieň tumoru pľúc v oblasti horného polu pravého hľu.

Pre diagnózu je rozhodujúci skiografický nález. Pri röntgenologickom vyšetrení končatín sa môžu zistiť zmeny aj u asymptomatických pacientov. Dlhotrvajúce paličkovatenie charakterizuje kostná remodelácia, ktorá môže nadobudnúť až formu akroosteo-lyzy (najmä u detí) alebo chumáčovitého zhrubnutia (najmä u dos-

Tab. 1. HOA classification according Altman and Tenenbaum (1993).

I.	Primary HOA
	A) Pachydermoperiostosis
	B) Idiopathic
	C) Clubbing (familiar)
II.	Secondary HOA
	A) Pulmonary
	1. Tumors
	2. Infections (chronic bronchitis, bronchiectasies)
	3. Others (cystic fibrosis, pulmonary fibrosis)
	B) Cardiovascular
	1. Bacterial endocarditis
	2. Cyanotic congenital heart disorders
	3. Ductus arteriosus patent
	4. Others (aneurysms of the aorta, prosthesis of the aorta)
	C) Gastrointestinal
	1. Neoplasms (carcinomas of the esophagus, liver, intestine)
	2. Infections (amebiasis dysentery)
	3. Diseases of the liver and hepatobiliary ducts (cirrhosis of the liver)
	4. Others (inflammatory intestinal diseases)
	D) Tumors (often intrathoracic metastases, lymphomas)
	E) Others (diseases of the connective tissue)
	F) Thyreoidal acropachia

Tab. 1. Klasifikácia HOA podľa Altmana a Tenenbauma (1993).

I.	Primárna HOA
	A) Pachydermoperiostosis
	B) Idiopatická
	C) Paličkovatenie (napr. familiárne)
II.	Sekundárna HOA
	A) Pľúcna
	1. Nádory
	2. Infekcie (napr. chronická bronchitída, bronchiektázie)
	3. Iné (napr. cystická fibróza, pľúcna fibróza)
	B) Kardiovaskulárne
	1. Baktériová endokarditída
	2. Cyanotické kongenitálne srdcové choroby
	3. Ductus arteriosus patent
	4. Iné (napr. aneurizmy aorty, aortálne protézy)
	C) Gastrointestinálne
	1. Neoplazmy (napr. karcinómy ezofágu, pečene, čreva)
	2. Infekcie (napr. amébová dyzentéria)
	3. Choroby pečene a žlčových ciest (napr. cirhóza pečene)
	4. Iné (napr. zápalové choroby čriev)
	D) Nádory (často intratorakálne metastázy, napr. lymfómy)
	E) Iné (napr. ochorenie spojivového tkaniva)
	F) Tyreoidová akropachia

pelych). Charakteristické kostné zmeny paličkovatenia sú najskôr viditeľné na palcoch, neskôr na ostatných prstoch. Periostóza je podľa Martinezu-Lavína (1994) neskorší proces, ktorý závisí od chronickej ochorenia a intenzity stimulov. V miernych prípadoch je postihnutých menej kostí (väčšinou fibula a tibia), pričom periostóza je limitovaná na diafýzy a má jednovrstvovú konfiguráciu. V pokročilých prípadoch sú postihnuté všetky tubulárne kosti — okrem diafýz i metafýzy a epifýzy — a periostóza nadobúda nepravidelnú konfiguráciu. Jej distribúcia býva symetrická a pokračuje centripetálnym smerom. Vo včasnej diagnostike má podľa Jajica a spol. (1997) významnú úlohu skeletálna scintigrafia, ktorá je veľmi senzitívna a zachytáva aj jemné periostózy. Táto technika demonštruje na rozdiel od röntgenologického vyšetrenia častejšie postihnutie lebky a skapuly.

Patomorfologický korelát včasných zmien tvorí guľatobunkový infiltrát a edém periostu, synoviálnych membrán a puzdier prstových kĺbov. Postupnou zvýšenou tvorbou osteoidného tkaniva a jeho mineralizáciou sa periost zväčšuje, zrýchlenou endostálnou resorpciou kosti sa jej štruktúra zoslabuje. Zhrubnutie terminálnych článkov prstov do tvaru tĺčikov je spôsobené edémom mäkkých tkanív, zhrubnutím cievnych stien, bunkovou infiltráciou a proliferáciou fibroblastov s tvorbou kolagénového tkaniva.

Ak sa teda nájde paličkovatenie prstov, treba urobiť röntgenologické vyšetrenie pľúc, ktoré môže zachytiť karcinóm v začiatočnom štádiu. Je to dôležité z hľadiska prognózy ochorenia a stratégie liečby, i keď iba relatívne malé percento pacientov s pľúcnym karcinómom má symptómy HOA. Pri sledovaní výskytu paličkovitých prstov v závislosti od histologického nálezu sa roku 1998 publikovali v práci Sridara a spol. (1998) výsledky prospektívnej štúdie, v ktorej sa potvrdil nižší výskyt prejavov HOA u mužov a v prípadoch s histologicky overeným malobunkovým karcinómom. Podľa Baughmana a spol. (1998) môže byť paličkovatenie prstov paraneoplastickou manifestáciou karcinómu pľúc bez závislosti od histologického typu nádoru. Prejavy HOA pozorovali Fietz a spol. (1998) u 10 % pacientov s veľkobunovým karcinómom, vyskytli sa však podľa Fujishitu a spol. aj prípady HOA v súvislosti malobunkovým karcinómom pľúc. V našom prípade išlo o pacienta s HOA, u ktorého sa histologicky potvrdil adenokarcinóm s metastázami do periférnych lymfatických uzlín. Tento typ karcinómu patrí spolu s karcinómom z dlaždicových buniek a veľkobunovým pľúcnym karcinómom do jednej skupiny tzv. NSCLC (non small cell lung carcinoma). V uvedenej skupine je adenokarcinóm svojím 40 % výskytom najčastejší, pričom zo všetkých typov pľúcnych karcinómov postihuje najviac ženy a nefajčiarov.

V liečbe HOA je prvoradá terapia základného ochorenia. Po eliminácii nádoru, korekcii srdcovej chyby alebo úspešnej terapii infekčnej endokarditídy nasleduje dramatická regresia prejavov tohto syndrómu. Stratégia terapie pri HOA v súvislosti s karcinómom pľúc sa riadi nielen histologickým nálezom, ale aj štádiom nádorového postihnutia. V prípadoch, kde je operatívna liečba vylúčená, aplikuje sa spravidla kombinovaná chemoterapia. Tak sa postupovalo aj u nášho pacienta s pokročilým adenokarcinómom pľúc, u ktorého sa kombinovaná chemoterapia doplnila o paliatívnu radioterapiu. Vplyvom tejto liečby sa kĺbové ťažkosti pacienta zmiernili. Lokálna radioterapia, ako referujú Yeo a spol.

(1996), pomáha pri ovplyvnení bolesti aj v prípadoch rezistentných proti konvenčnej liečbe (morfin, NSA a steroidy). Pri medikamentóznom ovplyvnení bolesti u pacientov s HOA a pľúcnym karcinómom Speden a spol. (1997) okrem nesteroidových antireumatik s úspechom použili pamidronát.

Literatúra

Altman R.D., Tenenbaum J.: Hypertrophic osteoarthropathy. In: Kelley et al.: Textbook of Rheumatology, Philadelphia, WB Saunders Company 1993, 1942 s.

Bauhman R.P., Gunther K.L., Buchsbaum J.A., Lower E.F.: Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. Clin. Exp. Rheumatol., 16, 1998, č. 1, s. 21–26.

Fietz T., Schneider P., Knauf W. U., Thiel E.: Clubbed fingers and arthralgia as a reversible paraneoplastic syndrome in non-small-cell bronchial carcinoma. Dtsch. Med. Wschr., 123, 1998, č. 11, s. 1507–1511.

Fujishita T., Mizushima Y., Yoshida Y., Kitagawa M., Kobayashi M.: A case of small cell carcinoma of the lung associated with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Tumori, 82, 1996, s. 259–261.

Hojo S., Fujita J., Yamadori I., Ezaki T., Watanabe S., Yamanouchi H., Miyawaki H., Yamaji Y., Nishioka M., Takahara J.: Hepatocyte growth factor and digital clubbing. Intern. Med., 36, 1997, č. 1, s. 44–46.

Hirakata Y., Kitamura S.: Elevated serum transforming growth factor beta 1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. Europ. J. Clin. Invest., 26, 1996, č. 9, s. 820–823.

Jajic Z., Kovacic K., Jajic I., Jajic I.: Scintigraphy in the early diagnosis of the secondary hypertrophic osteoarthropathy syndrome. Reumatizam, 45, 1997, č. 1, s. 1–4.

Marie P.: De l'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumonique. Rev. Med., 1890, č. 10, s. 1–36.

Martinez-Lavín M.: Hypertrophic osteoarthropathy. In: Klippel J.H., Diepe P.A. (Eds.): Rheumatologia. St Louis, Mosby 1994.

Morgan B., Coakley F., Finlay D.B., Belton I.: Hypertrophic osteoarthropathy in staging skeletal scintigraphy for lung cancer. Clin. Radiol., 51, 1996, č. 10, s. 694–697.

Schumacher R.: Articular manifestation of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. Arthritis rheum., 19, 1976, s. 629–635.

Speden D., Nicklason F., Francis H., Ward J.: The use of pamidronate in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA). Aust. N. Z. J. Med., 27 1997, č. 3, s. 307–310.

Sridar K.S., Lobo C.F., Altman R.D.: Digital Clubbing and lung cancer. Chest, 114, 1998, č. 6, s. 1535–1537.

Von Bamberger E.: Über Knochenveränderung bei chronischen Lungen und Hertzkrankheiten. Z. Klin. Med., 18, 1890–1891, s. 193–217.

Yeo W., Leung S.F., Chan A.T., Chiu K.W.: Radiotherapy for extreme hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with malignancy. Clin. Oncol., 8, 1996, č. 3, s. 195–197.

Received July 15, 1999.
Accepted March 10, 2000.