

Ορμονικές διαταραχές στη νεοπλασματική νόσο

Πολυμέρης Αντώνης, Κατσούλης Γεώργιος
Β' Ενδοκρινολογικό Τμήμα - ΓΝΑ «Αλεξάνδρα»



Αντώνης Πολυμέρης

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Δρ Αντώνης Πολυμέρης
Ενδοκρινολόγος - Επιμελητής Α'
Καρδίτσας 20
Χαλάνδρι 15231
Τηλ 210 6727526
Fax 210 6776585
email: antonispolymeris@gmail.com

Περίληψη

Οι παρατηρούμενες ορμονικές διαταραχές σε διάφορες κακοήθειες, με άλλα λόγια τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, παριστούν συστηματικές βιοχημικές ή ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τη φυσική παρουσία ή τις μεταστάσεις του κακοήθους όγκου. Πρόκειται ουσιαστικά για το αποτέλεσμα της ενδοεπικοινωνίας των καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ξενιστή τους. Αυτή η ενδοεπικοινωνία επιτυγχάνεται με τη σύνθεση και έκκριση πρωτεϊνικών ορμονών ή προδρόμων μορίων πρωτεϊνικών ορμονών ή κυτοκινών ή σπάνια οφείλεται σε μετατροπή προδρόμων στεροειδών σε βιοδραστικά στεροειδή από τον ίδιο τον όγκο. Πολλές από τις ουσίες αυτές παράγονται φυσιολογικά από πολλούς ιστούς σε μικρές ποσότητες και δρουν παρακρινικά. Παρά το γεγονός ότι οι καρκίνοι πολύ συχνά εκκρίνουν πρόδρομες ορμόνες, λόγω της μειωμένης μετατροπής τους σε βιοδραστικές μορφές η συχνότητα των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υποεκτιμάται.

Λέξεις ευρετηρίου: Παρανεοπλασματικά σύνδρομα, χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG), Σύνδρομο Cushing's, κακοήθης υπερασβεστιαμία, υπογλυκαιμία, SIADH, ογκογόνος οστεομαλακία.

Hormonal disorders in neoplastic diseases (Paraneoplastic syndromes)

Polymeris Antonis

Second Department of Endocrinology "Alexandra General Hospital" Athens, Greece

Summary

Malignant diseases are commonly associated with systemic or endocrinological manifestations due to the ectopic secretion of protein hormones, precursor molecules or cytokines. These manifestations are referred as paraneoplastic syndromes.

Rarely, paraneoplastic syndromes are caused by conversion of normal steroid precursor to a biologically active steroid inside the tumor.

Many normal tissues produce small quantities of such substances which act in a paracrine mode. Even though the production of pro-hormones by cancers is a frequent event, the prevalence of paraneoplastic syndromes is underestimated due to the inefficient conversion of pro-hormones to biologically active forms. Moreover, many paraneoplastic syndromes are frequently missed during the diagnostic procedure.

Key words: Paraneoplastic syndromes, chorionic gonadotropin(HCG), Cushing's syndrome, malignant hypercalcaemia, hypoglycemia, SIADH, oncogenic osteomalacia.

Εισαγωγή

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα, παριστούν συστηματικές βιοχημικές ή ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις οι οποίες είναι ανεξάρτητες από τη φυσική παρουσία ή τις μεταστάσεις του κακοήθους όγκου. Πρόκειται ουσιαστικά για το αποτέλεσμα της ενδοεπικοινωνίας των καρκινικών κυττάρων με τα κύτταρα του ξενιστή τους. Νομότοπη έκκριση ορμόνης είναι η σύνθεσή και η έκκρισή της από τον ιστό που φυσιολογικά είναι εντεταλμένος να την παράγει ενώ έκτοπη παραγωγή θεωρείται η σύνθεση και έκκριση μιας ορμόνης μακράν της φυσιολογικής θέσεως παραγωγής της. Όταν η εκκρινόμενη ουσία μεταφέρεται με την συστηματική κυκλοφορία και ασκεί τη δράση της σε απομακρυσμένους ιστούς τότε πρόκειται για ενδοκρινική δράση, ενώ όταν ασκεί τη δράση της σε παρακείμενα από τα κύτταρα που την εκκρίνουν ή και στο ίδιο το κύτταρο που την συνθέτει τότε πρόκειται για παρακρι-

νική ή αυτοκρινική δράση αντίστοιχα. Οι ορμόνες ασκούν δράσεις ενδοκρινικές ενώ οι κυτοκίνες παρακρινικές και αυτοκρινικές. Η ορμόνη που ασκεί παρακρινική ή αυτοκρινική δράση συμπεριφέρεται σαν κυτοκίνη ενώ η κυτοκίνη που ασκεί δράση μακράν του τόπου της παραγωγής της, όπου μεταφέρεται διά της κυκλοφορίας, συμπεριφέρεται σαν ορμόνη.

Η πρώτη περιγραφή παρανεοπλασματικού συνδρόμου έγινε από τον Brown WH το 1928 στο Lancet. Επρόκειτο για γυναίκα με φλοιοεπινεφριδιακή υπερπλασία από όγκο δηλαδή για σύνδρομο Cushing's από έκτοπη παραγωγή ACTH, όπως διαπιστώθηκε αργότερα.¹ Η αναφορά αυτή δημοσιεύθηκε τέσσερα χρόνια πριν από την πρώτη περιγραφή της νόσου του Cushing.

Για την ερμηνεία της αιτιοπαθογένειας των παρανεοπλασματικών συνδρόμων έχουν προταθεί δύο θεωρίες. Η πρώτη το 1968 από τον Pearse,

ο οποίος εισήγαγε την έννοια του συστήματος APUD (Amino Precursor Uptake Deamination) δηλαδή κύτταρα με ενδοκρινική λειτουργία που προέρχονται από την νευρική ακρολοφία και είναι κατεσπαρμένα σε όλους τους ιστούς.² Οι κακοήθειες που προέρχονται από τα κύτταρα αυτά συνθέτουν και εκκρίνουν πεπτιδικές ορμόνες. Δεύτερη είναι η θεωρία των κυτοκινών δηλαδή η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κυτοκινών από τους καρκίνους, ένα μέρος των οποίων εισέρχεται στην κυκλοφορία και ασκεί ενδοκρινικές δράσεις. Στον Πίνακα 1 αναγράφονται οι πρωτεϊνικές ορμόνες και τα πρόδρομα μόρια που κατά καιρούς έχουν αναφερθεί να παράγονται από νεοπλάσματα.

Πρωτεϊνικές ορμόνες και πρόδρομα μόρια που κατά καιρούς έχουν αναφερθεί ότι παράγονται από νεοπλάσματα φαίνονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1

Πρωτεϊνικές ορμόνες και πρόδρομα μόρια παραγόμενα από νεοπλάσματα
• POMC/related peptides
• CRH
• hCG και υπομονάδες α,β
• βαζοπρεσσίνη
• CGF (TGFβ, EGF, IGFII)
• PTH/PTHrP
• EPO/Eosinophilopoietin
• Gastrin and releasing peptide (bombesin)
• Secretin/Glucagon
• Calcitonin
• Renin/Prorenin
• VIP
• SMS
• Endothelin-1
• Hypophosphatemia producing factor

1. Κακοήθης υπερασβεστιαμία

Είναι το συχνότερο παρανεοπλασματικό σύνδρομο. Ο καρκίνος αποτελεί την πρώτη αιτία υπερασβεστιαμίας σε νοσοκομειακούς ασθενείς και την δεύτερη σε συχνότητα αιτία στο γενικό πληθυσμό. Το 20% των καρκινοπαθών ασθενών αναπτύσσουν υπερασβεστιαμία. Στον Πίνακα 2 φαίνονται οι δι-

άφορες κακοήθειες και η συχνότητα με την οποία προκαλούν υπερασβεστιαμία.

Πίνακας 2

Κακοήθης υπερασβεστιαμία	
Τυπος CA	%
CA μαστού	48
CA πνεύμονος	22
CA νεφρού	15
CA ωοθηκών	5
Διάφορα CA	1
Πολλαπλούν μυέλωμα	5
T cell λέμφωμα	1
Άλλες αιματολ. κακοήθειες	1
Δεν περιλαμβάνονται οστικές μεταστάσεις	

Η πρώτη περιγραφή κακοήθους υπερασβεστιαμίας έγινε από τον Fuller Albright το 1941 σε ασθενή με καρκίνωμα νεφρού, υπερασβεστιαμία και υποφωσφοραιμία, ο οποίος θεώρησε ότι ο καρκίνος συνέθετε μια ουσία με δράση παρόμοια με την δράση της PTH (PTH like substance).³ Πολύ αργότερα διαπιστώθηκε ότι οι προσταγλανδίνες είναι ισχυροί διεγέρτες της οστικής απορρόφησης in vitro.⁴ Το 1972 ο Tashijan βρήκε σε ποντίκι με ινοσάρκωμα και υπερασβεστιαμία αυξημένα επίπεδα προσταγλανδίνης E2 και το θεράπευσε επιτυχώς με ινδομεθακίνη, γνωστό αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών.⁵

Το 1974 ο Powell διεπίστωσε ότι η PTH like substance του Albright δεν αντιδρούσε με τις συνήθεις immunoassays της PTH, επρόκειτο δηλαδή για μια ουσία με δράση παραθορμόνης όχι όμως για την ίδια την PTH.⁶ Αργότερα διαπιστώθηκε ότι εκχυλίσματα καρκινωμάτων νεφρών από ασθενείς με υπερασβεστιαμία, περιείχαν αυξημένα ποσά προσταγλανδινών και μάλιστα E και F και ο Brereton τους θεράπευσε με ινδομεθακίνη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μη ανιχνεύσιμη PTH αλλά το νεφρογενές κυκλικό AMP, γνωστός δείκτης της βιολογικής δραστηριότητας της PTH στον νεφρό, είναι αυξημένο. Μη αναμενόμενο είναι το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν χαμηλή 1,25 (OH)D3, πιθανώς λόγω έκκρισης από τον όγκο κάποιου παράγοντα που αναστέλλει την 1α υδροξυλίωση.⁷ Το 1986 έγινε για πρώτη φορά λόγος για την PTHrP, μια πε-

πτιδική ορμόνη από 141 αμινοξέα που παρουσιάζει ομολογία με την PTH στο αμινοτελικό άκρο (N terminal). Το γονίδιο της εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12, ενώ της PTH στο χρωμόσωμα 11. Φυσιολογικά PTHRP υπάρχει στο μαστό που γαλακτοφορεί, στο ενδοκρινές πάγκρεας και στα κερατινοκύτταρα. Σπάνια αναφέρεται και έκκριση φυσιολογικής PTH από καρκινώματα ωθήκης και νεφρού αλλά και σε θύμωμα και σε μυελογενή λευχαιμία με επακόλουθο βέβαια υπερασβεστιαμία παρουσία αυξημένης PTH, όπως στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό.

Οι κακοήθειες του αιμοποιητικού προκαλούν συνήθως υπερασβεστιαμία με άλλους μηχανισμούς. Ο Mundy το 1974 διεπίστωσε σε κύτταρα μυελώματος την παρουσία ενός osteoclast activating factor (OAF).⁸ Από την άλλη μεριά είναι γνωστό ότι τα λευκά αιμοσφαίρια παράγουν λεμφοτοξίνη, TNF και άλλες κυτταροκίνες, παράγοντες που έχουν ισχυρή οστεολυτική δράση και απελευθερώνουν ασβέστιο από τον σκελετό. Τα squamous cell καρκινώματα και άλλες κακοήθειες εκτός από PTHRP παράγουν IL 1α, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), TGFα (transforming growth factor), παράγοντες που συνεργαζόμενοι προκαλούν υπερασβεστιαμία και ταυτόχρονα λευκοκυττάρωση και καχεξία. Σε ασθενείς με Hodgkin's λεμφώματα, Tcell λεμφώματα, λειομυοβλαστώματα και σε μερικούς με non Hodgkin's λεμφώματα έχει διαπιστωθεί αύξηση των επιπέδων της 1,25OH₂D₃, γεγονός που φαίνεται να οφείλεται σε 1α υδροξυλίωση μέσα στην ίδια τη νεοπλασία. Τέλος έχει αναφερθεί σε καρκινώματα μαστού η παρουσία μιας πρωτεΐνης με ισχυρή οστεοκλαστική δράση, της προκαθεψίνης D. Βέβαια τα καρκινώματα του μαστού συνεκκρίνουν και άλλους παράγοντες με οστεοκλαστική δράση όπως TGFα, TGFβ, PTHRP και PGE.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διαφοροδιαγνωσθεί με ασφάλεια η κακοήθης υπερασβεστιαμία από τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, μια πάθηση αρκετά συχνή ιδιαίτερα στη μεγάλη ηλικία. Στην κακοήθη υπερασβεστιαμία συνήθως η PTH είναι χαμηλή, η PTHRP αυξημένη και η 1,25 (OH) D₃ χαμηλή. Κλινικά ο ασθενής με υπερασβεστιαμία εμφανίζει εύκολη κόπωση, διαταραχές συνειδήσεως, αδυναμία, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, ανορεξία, πολουρία, βραδυκαρδία και ηλεκτροκαρδιογραφικά βράχυνση του διαστήματος

QT. Η θεραπεία της κακοήθους υπερασβεστιαμίας στοχεύει αφ' ενός μεν στη θεραπεία της κακοήθειας που την προκαλεί και αφ' ετέρου στην αντιμετώπιση του πολύ αυξημένου συνήθως ασβεστίου του ορού με ενυδάτωση, διούρηση, φωσφόρο, θειικά άλατα, στεροειδή, μιθραμυκίνη, διφωσφονικά, καλσιτονίνη, νιτρικό γάλλιο, αντιπροσταγλανδινικά και τελευταία συζητείται μια ανοσοσφαιρίνη που αναστέλλει τον υποδοχέα του TNF.

2. Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

Το 1957 ο Schwartz περιέγραψε για πρώτη φορά 2 ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο και υπονατριαιμία (<120mEq/Lt), νατριούρηση, υπερογκαϊμία και απρόσφορα υψηλή οσμωτικότητα (Osmolality) ούρων (>100mOsm/kg) και υπέθεσε ότι ο καρκίνος παρήγαγε αργινίνη βαζοπρεσίνη (AVP).⁹ Το 1963 ο Amatruda διεπίστωσε σε εκκύλισμα από καρκίνο πνεύμονος την παρουσία ουσίας με δραστηριότητα αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH like activity).¹⁰ Το 1963 ο Vohrerr και το 1972 ο George το επιβεβαίωσαν.^{11,12} Επιδημιολογικά το 60% των περιπτώσεων SIADH οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (SCCL). Εξ' άλλου το 40% των ασθενών με SCCL αναπτύσσουν SIADH. Επίσης το 41% των ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονος οιοιδήποτε τύπου έχει αυξημένα επίπεδα ADH στον ορό. SIADH αναπτύσσεται ακόμα σε καρκινώματα πεπτικού, καρκινοειδή, λεμφώματα και άλλα. Κυτταρικές σειρές SCCL ασθενών με υπονατριαιμία εκφράζουν ADH ή ANP (Atrial Natriuretic Peptide) ή και τα δύο. Σε 23 κυτταρικές σειρές SCCL το 70% των κυττάρων εξέφραζαν ANP και το 9% ADH. Βέβαια σε πολλές περιπτώσεις δεν ανιχνεύεται ANP και πιθανώς να υπάρχει κάποιος άλλος νατριουρητικός παράγοντας που μερικές φορές είναι ο BNP (Brain Natriuretic Peptide).

Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές συνειδήσεως, σύγχυση και λήθαργο που λόγω της βραδείας εγκαταστάσεως του συνδρόμου εμφανίζονται μόνο σε ποσοστό 27-44% των ασθενών. Για την ανάπτυξη του συνδρόμου είναι αναγκαία η αυξημένη πρόσληψη ύδατος από τον ασθενή, η οποία οδηγεί σε υπερογκαϊμία και αύξηση της έκκρισης του ANP από τον αριστερό κόλπο με τελικό αποτέλεσμα νατριούρηση και υπονατριαιμία. Εάν ο ασθενής δεν καταναλώνει αυξημένες ποσότητες ύδα-

τος, παρα την υπερέκκριση ADH δεν αναπτύσσει σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης (SIADH). Είναι γνωστό ότι η νευροϋπόφυση εκκρίνει σε ίση μοριακή αναλογία ADH με τη νευροφυσίνη της. Έτσι θεωρήθηκε ότι μετρώντας κανείς τη νευροφυσίνη θα μπορούσε να διευκρινίσει εάν η αυξημένη ADH είναι υποφυσιακής ή εξωυποφυσιακής προέλευσης. Όμως στο 40% των περιπτώσεων SIADH που οφείλονται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (SCCL) μαζί με την ADH συνεκκρίνεται και η νευροφυσίνη της, γεγονός που καθιστά τη μέτρησή της άχρηστη. Η θεραπευτική προσέγγιση συνίσταται στην αφαίρεση του όγκου, στη χημειοθεραπεία (στο 80% παρατηρείται βελτίωση και μάλιστα μέσα σε 2 εβδομάδες το νάτριο του ορού φυσιολογικοποιείται) και στη στέρψη ύδατος. Χορηγούνται ακόμα δεμεκκλοκυκλίνη, φαινυτοΐνη, λίθιο και υπέρτονο διάλυμα NaCl με ιδιαίτερη προσοχή λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ωσμωτικού απομυελινωτικού συνδρόμου. Η υποτροπή του όγκου συνοδεύεται σε ποσοστό 60-70% από υποτροπή του SIADH.

3. Σύνδρομο έκτοπης παραγωγής ACTH

Το 15-20% των περιπτώσεων του συνδρόμου Cushing οφείλονται σε έκτοπη παραγωγή ACTH, η οποία με τη σειρά της σε ποσοστό άνω του 50% οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος. Πίνακας 3. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό εμφανίζουν υποκαλιαιμική αλκάλωση (70%), μυϊκή αδυναμία και ατροφία, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, κεντρική παχυσαρκία και ραγάδες. Το σύνδρομο είναι κλινικά εμφανές σε μικρό μόνο ποσοστό (2-8% των περιπτώσεων) λόγω της ταχείας εξελίξεώς του.

Πίνακας 3

Έκτοπη παραγωγή ACTH	%
Νεοπλάσματα	
Ca πνεύμονος-SCCL	50
CA θύμου	10
CA παγκρέατος	10
Φαιοχρωμοκύττωμα/νευροβλάστωμα/παραγαγγλίωμα/γαγγλίωμα	5
Μυελοειδές	5
Βρογχογενές αδένωμα και καρκινοειδές	2
Διάφορα CA και αιμ. κακοήθειες (OMΛ)	18

Διαφορική διάγνωση έκτοπης παραγωγής ACTH από νόσο Cushing

Στην έκτοπη παραγωγή ACTH:

-Η ACTH είναι πολύ υψηλή (>200pg/ml), υπάρχουν πρόδρομες μορφές και η ελεύθερη κορτιζόλη ούρων 24ώρου είναι επίσης πολύ υψηλή (>100μg/ml)

-Υπάρχει στο 70% υποκαλιαιμική αλκάλωση

-Η ACTH και η κορτιζόλη δεν καταστέλλονται συνήθως στην ταχεία μεγάλη αναστολή με δεξαμεθαζόνη (8mg Dex στις 10μμ)

και συνήθως δεν απαντούν στη χορήγηση CRH

-Ο λόγος ACTH από καθετηριασμό των λιθοειδών κόλπων (petrosal sinus sampling) προς ACTH περιφέρειας είναι φυσιολογικός

-Το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδιο σημασμένο με Ίνδιο 111είναι θετικό ιδίως σε καρκινοειδή και SCCL

-Βοήθεια προσφέρει και το PET Scan

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παθοφυσιολογία της υποκαλιαιμικής αλκάλωσης. Ο υποδοχέας της αλδοστερόνης στο νεφρό συνδέει επίσης την κορτιζόλη και την κορτικοστερόνη.

Η 11β υδροξυστεροειδική δευδρογενάση όμως που επίσης εκφράζεται στον νεφρό, είναι ένα ένζυμο που ταχύτατα μετατρέπει ενδογενή την κορτιζόλη σε κορτιζόνη, η οποία δεν συνδέεται με τον υποδοχέα και έτσι δεν ασκεί μεταλλοκορτικοειδική δράση.

Στην έκτοπη όμως παραγωγή ACTH τα πολύ αυξημένα επίπεδα της ACTH αναστέλλουν την δραστηριότητα της δευδρογενάσης με αποτέλεσμα να δρα ανεμπόδιστα η αυξημένη κορτιζόλη, η οποία συνδεδεμένη με τον υποδοχέα της αλδοστερόνης τον οποίο ενεργοποιεί προκαλεί κατακράτηση νατρίου επ' ανταλλαγή ιόντων καλίου.

Θεραπευτικά εφαρμόζεται χειρουργική αφαίρεση του όγκου, αδρεναλεκτομή, χημειοθεραπεία και φαρμακευτική αγωγή με χορήγηση κετοκοναζόλης, αμινογλουτεθιμίδης, μετυραπόνης και μιτοτάνης.

4. Υπογλυκαιμία και καρκίνος

Η υπογλυκαιμία οφείλεται σε κακοήθη ή και καλοήθη νεοπλάσματα συνήθως μεγάλου βάρους. Τα κακοήθη είναι συνήθως μεσεγχυματικοί όγκοι (45% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων που προκαλούν υπογλυκαιμία).

Πίνακας 4

Όγκοι και υπογλυκαιμία	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ	%
Μεσεγχυματικοί*	45
CA ήπατος	23
CA επινεφριδίων	10
CA γαστρεντερικού	8
Αιματ. κακοήθειες	6
διάφορα CA	8
*ινοσάρκωμα,μεσοθηλίωμα,ραβδο/λειομυοσάρκωμα κλπ	

Θεωρήθηκε στο παρελθόν ότι η υπογλυκαιμία σε ασθενείς με κακοήθειες οφειλόταν στην αυξημένη πρόσληψη της γλυκόζης από τον ίδιο τον όγκο ο οποίος λόγω του μεγάλου μεγέθους του καταναλώνει μεγάλες ποσότητες με αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα και υπογλυκαιμία. Το 1963 ο Field και συνεργάτες διεπίστωσαν ότι 10 από 25 νεοπλάσματα ισάριθμων ασθενών με υπογλυκαιμία περιείχαν έναν παράγοντα με δράση παρομοια με της ινσουλίνης (insulin like).¹³ Ο Hyodo το 1974 διεπίστωσε σε ασθενή με υπογλυκαιμία και καρκίνωμα του φλοιού των επινεφριδίων την παρουσία non suppressive insulin like activity soluble in acid ethanol (NSILA-S), μιάς ουσίας που είχε περιγραφεί μερικά χρόνια πριν σε ποντίκια που είχαν παγκρεατομηθεί.¹⁴ Φαίνεται όμως, όπως αργότερα αποδείχθηκε, ότι βιοδραστικότητα αυτή οφείλεται στους IGF1 και IGFII. Φαίνεται μάλιστα ότι ο IGFII είναι η κύρια αιτία υπογλυκαιμίας νηστείας σε ασθενείς με όγκους και υπογλυκαιμία νηστείας, στην οποία συμμετέχει και η αναστολή της αυξητικής ορμόνης από τον IGFII μέσω της γνωστής ανάδρομης αλληλορύθμισης (feedback). Αργότερα, το 1988, διαπιστώθηκε από τον Dourhaday και συνεργάτες η παρουσία, σε ασθενή με λειομυοσάρκωμα, μιας ουσίας μεγαλύτερου μοριακού βάρους από αυτό του IGFII που αποδείχθηκε pro-IGFII, με τις ίδιες μάλιστα ιδιότητες αφού άλλωστε συνδέεται με τον ίδιο υποδοχέα.¹⁵ Πιθανώς μάλιστα ο pro-IGFII δεν συνδέεται με συνδετικές σφαιρίνες (IGFBPs) με αποτέλεσμα να παραμένει ελεύθερος και να ασκεί έτσι εντονότερη βιολογική δράση. Έχει ακόμα αναφερθεί σύνδεση του IGFII με IGFBPs μικρότερου MB, σύμπλεγμα

που περνά ευκολότερα τις μεμβράνες των τριχοειδών με αποτέλεσμα και πάλι εντονότερη βιολογική δράση.¹⁶ Το 1992 ο Wasada και συνεργάτες ταυτοποίησαν σε ασθενή με ιστιοκύττωμα ένα εξόνιο υπεύθυνο για την αυξημένη έκφραση του γονιδίου του IGFII.¹⁷ Σπάνια αναφέρεται έκκριση φυσικής ινσουλίνης από καρκινοειδή των βρόγχων, από ενδοκοιλιακούς όγκους και από Hodgkin's λεμφώματα, κακοήθειες που προέρχονται από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας. Υπάρχει τέλος μια αναφορά από τον Stuart και συνεργάτες το 1986, οι οποίοι διεπίστωσαν σε έναν άνδρα με υπογλυκαιμία και καρκίνωμα παχέος εντέρου, εκτός από αυξημένα επίπεδα IGF και αυξημένο αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης στα μονοκύτταρα, στο ήπαρ και στους μύς του. Φαίνεται ότι το καρκίνωμα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των υποδοχέων της ινσουλίνης με μηχανισμό που ποτέ δεν διευκρινίστηκε.

Φαίνεται εν κατακλείδι ότι η αυξημένη παραγωγή του IGFII και του pro-IGFII είναι η κύρια αιτία της «κακοήθους» υπογλυκαιμίας, στην ανάπτυξη της οποίας συμμετέχει η αναστολή της αυξητικής ορμόνης (μέσω της γνωστής ανάδρομης αλληλορύθμισης-feedback) η οποία οδηγεί σε αναστολή της ηπατικής παραγωγής των συνδετικών σφαιρίνων (IGFBPs) με τελικό αποτέλεσμα αυξημένη βιολογική δράση των αυξητικών παραγόντων IGFII και pro-IGFII.

Θεραπευτικά αφαιρείται ο όγκος και χορηγούνται, σε περίπτωση μη πλήρους ίασης, ανάλογα σωματοστατίνης, γλυκόζη ή γλυκογόνο. Συζητείται η συγχορήγηση αυξητικής ορμόνης και σωματοστατίνης.

5. Υποφωσφοραιμία και καρκίνος (Oncogenic Osteomalacia)

Για πρώτη φορά περιγράφηκε από τον Prader το 1959 σε ασθενή με υποφωσφοραιμία, φωσφατουρία, χαμηλή 1,25OH₂D₃, οστεομαλακία και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση.¹⁸

Οι όγκοι που προκαλούν αυτή την κατάσταση μπορεί να είναι και καλοήθεις. Στην πλειοψηφία τους είναι όγκοι πλειομορφικοί (82%) και πιο συγκεκριμένα αιμαγγειώματα, οστεοβλαστώματα, αιμαγγειοπερικυττώματα κλπ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (11%) το σύνδρομο οφείλεται σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος και στο 7% σε καρκίνωμα προστάτου. Πάντως όλοι οι όγκοι αυτοί

έχουν αυξημένη αγγειοβρίθεια και ιστολογικά εμφανίζουν πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα. Η αναστολή της σύνθεσης της 1,25OHD₃ θεωρήθηκε ως αιτία του συνδρόμου και κάποιοι ερευνητές χορήγησαν θεραπεία με βιταμίνη D.¹⁹

Το 1988 ο Miyauchi αναπαρήγαγε το σύνδρομο με μεταμόσχευση εκκυλίσματος αιμαγγιοπερικυττώματος σε ποντίκι προκαλώντας αναστολή της 1α υδροξυλίωσης.²⁰

Αργότερα διαπιστώθηκε ότι εκκυλίσματα αιμαγγειώματος και παραγαγγλιώματος προκαλούν αναστολή της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου. Οι ασθενείς με τέτοιους όγκους έχουν φυσιολογική PTH και PTHRP ενώ η 1,25OHD₃ βρίσκεται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Έτσι διατυπώθηκε η υπόθεση ότι κάποιος άλλος παράγοντας και μάλιστα πρωτεϊνικός (αφού η δράση του αίρεται με τη χορήγηση πρωτεασών) είναι η αιτία της μείωσης της νεφρικής επαναρρόφησης του φωσφόρου, η οποία οδηγεί σε αναστολή της 1α υδροξυλίωσης με αποτέλεσμα μείωση της 1,25OHD₃.²¹

6. Χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG) και καρκίνος

Η χοριακή γοναδοτροφίνη παράγεται φυσιολογικά από τροφοβλαστικά κύτταρα και βέβαια από τροφοβλαστικά καρκινώματα. Σπάνια ωστόσο έχουν αναφερθεί ασθενείς με μη τροφοβλαστικά καρκινώματα που παρήγαγαν χοριακή γοναδοτροφίνη (HCG) και συγκεκριμένα νεφρού, μαστού, πνεύμονος και μελάνωμα (8 μόνο περιπτώσεις από το 1949 έως το 1972). Το 1973 ο Braunstein ανέπτυξε μια ανοσοαντίδραση (immunoassay) που ξεχώριζε έστω μερικά την HCG από την LH, και με την βοήθειά της διεπίστωσε ότι 6-13% των ασθενών με διάφορες κακοήθειες είχαν μετρητή HCG στο αίμα.²²

Στη συνέχεια διαπιστώθηκε από διάφορους ερευνητές ότι εκκυλίσματα σχεδόν όλων των καρκινωμάτων περιέχουν HCG.²³⁻²⁵ Αργότερα διαπιστώθηκε ότι και εκκυλίσματα φυσιολογικών ιστών περιέχουν HCG, γεγονός που οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης HCG ασκεί παρακρινική δράση. Το 1987 αναπτύχθηκε μια ανοσοραδιομετρική μέθοδος (IRMA) για την HCG με την οποία φάνηκε ότι μικρά ποσά HCG (0,04-0,65 mIU/ml) κυκλοφορούν στο αίμα όλων των φυσιολογικών ενηλίκων, ανδρών και γυναικών. Η πηγή της παραγωγής αυ-

τής της HCG είναι η υπόφυση αφού τα επίπεδά της αυξάνουν μετά από γοναδεκτομή, καταστέλλονται με τη χορήγηση οιστρογόνων ή αγωνιστών GnRH ενώ διεγείρονται με χορήγηση GnRH.²⁶

Το 1991 ο Hammond E και συνεργάτες περιέγραψαν για πρώτη φορά ένα άγνωστο μέχρι τότε κύτταρο στην υπόφυση που ανοσοϊστοχημικά εκκρίνει θετικά για την HCG όχι όμως για την LH ή άλλες πεπτιδικές ορμόνες.²⁷ Φαίνεται πως υπάρχει στην υπόφυση ένας κυτταρικός υποπληθυσμός υπεύθυνος για την σύνθεση και έκκριση αυτών των μικρών ποσοτήτων HCG, η φυσιολογική σημασία της οποίας είναι άγνωστη.

Εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άτομα γοναδεκτομηθέντα έχουν φυσιολογικά 1-3,5 mIU/ml HCG στον ορό. Τα μη τροφοβλαστικά καρκινώματα παράγουν 4-25 mIU/ml HCG και τα τροφοβλαστικά καρκινώματα τεράστιες ποσότητες της τάξης των 20-10000 mIU/ml.²⁸

Η HCG καταβολίζεται στον νεφρό και αποβάλλεται στα ούρα σαν beta core HCG ή gonadotropin peptide, βάρους 10,5 kd, το οποίο είναι ουσιαστικά δύο κομμάτια της HCG (6-40 και 55-92) ενωμένα με δισουλφιδικούς δεσμούς. Τα καρκινώματα (τροφοβλαστικά και μή) εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες beta core HCG το οποίο δεν αναγνωρίζεται από τις συνήθεις ανοσοραδιομετρικές μεθόδους μέτρησης (IRMA) της HCG.

Κλινικά η αυξημένη HCG προκαλεί σε ενήλικες άνδρες υπογοναδισμό και γυναικομαστία και σε παιδιά ισοφυλετική πρώιμη ήβη. Σε γυναίκες προκαλεί αμηνόρροια και λειτουργικές αιμορραγίες. Σε μια ανασκόπηση το 1985 από τον Navarro C και συνεργάτες, οι 35 από τις 36 δημοσιευθείσες περιπτώσεις ισοφυλετικής πρώιμης ήβης αφορούσαν άρρενες και η συνθέστερη αιτία ήταν το ηπατοβλάστωμα (18 από τις 36 περιπτώσεις).²⁹

7. Ερυθροποιητίνη (EPO) και καρκίνος

Πολλές κακοήθειες νόσοι, όπως καρκίνος ήπατος, αιμαγγιοβλάστωμα, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία και άλλες, συνοδεύονται από πολυκυτταραιμία. Ιδιαίτερα το καρκίνωμα του ήπατος σε ποσοστό 10% προκαλεί πολυκυτταραιμία, πιθανώς λόγω παραγωγής ερυθροποιητίνης από την ίδια την κακοήθεια εξαιτίας της κυτταρικής υποξίας μέσα στον όγκο (Goldberg και συνεργάτες, 1987).³⁰

8. Σπάνιες καταστάσεις

• Μεγαλακρία και καρκίνος

Σπάνια και μάλιστα σε καρκινοειδή βρόγχων ή εντέρου και σε όγκους νησιδίων του παγκρέατος έχει περιγραφεί σαν παρανεοπλασματική εκδήλωση η μεγαλακρία. Συνήθως οφείλεται σε έκκριση του υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντα της αυξητικής ορμόνης (GH) του GHRH οπότε προκαλείται υπερπλασία των σωματοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης τα οποία υπερεκκρίνουν GH. Σπάνια περιγράφεται και έκκριση φυσικής GH από τον όγκο. Έκπληξη προκαλεί η σπανιότητα εμφάνισης μεγαλακρίας σε κακοήθειες δεδομένου ότι το 1981 ο Kyle και συνεργάτες είχαν διαπιστώσει ότι εκκυσίματα σχεδόν όλων των ανθρώπινων ιστών περιέχουν μικρά ποσά αυξητικής ορμόνης.³¹

• Προλακτίνη και καρκίνος

Είναι σπάνια και έχει αναφερθεί σε υπερνέφρωμα, καρκίνο μαστού, γοναδοβλάστωμα, βρογχογενές καρκίνωμα, τεράτωμα ωοθήκης, καρκίνο τραχήλου μήτρας και καρκίνο παχέος εντέρου

• Ρενίνη και καρκίνος

Είναι συνήθης σε κακοήθειες του νεφρού αλλά εξαιρετικά σπάνια σε εξωνεφρικούς καρκίνους. Δώδεκα μόνο περιπτώσεις εξωνεφρικών καρκινωμάτων με παραγωγή ρενίνης έχουν αναφερθεί. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό και υποκαλιαιμία. Χαρακτηριστικά ο λόγος προρενίνη/ρενίνη είναι πολύ αυξημένος.

• Γλυκαγόνη και καρκίνος

Η υπερέκκριση γλυκαγόνης προκαλεί χαρακτηριστικά μεταναστευτική νεκρολυτική επιδερμόλυση, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, απώλεια βάρους και αναιμία.

• Γαστρίνη και καρκίνος

Η έκτοπη παραγωγή γαστρίνης είναι και αυτή σπάνια και προκαλεί πολλαπλά έλκη, το γνωστό σύνδρομο Zollinger-Ellison.

9. Μεταβολισμός προδρόμων στεροειδών σε βιοδραστικά στεροειδή από καρκίνο

Κάποιες κακοήθειες, όπως αναφέρθηκε ήδη, έχουν τη δυνατότητα της της 1α υδροξυλίωσης της 25OH D3 και τη μετατροπή της σε δραστική 1,25OH₂D₃. Το 1977 ο Kew περιέγραψε έναν 19χρονο άνδρα με καρκίνο ήπατος και γυναικομαστία και διεπίστωσε ότι ο καρκίνος μετέτρεπε την DHEA (δευδροεπιανδροστερόνη) σε οιστρόνη και οιστραδιόλη.³² Ακόμα 2-3 παρόμοια περιστατικά έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Επίλογος

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα οφείλονται σε παραγωγή πεπτιδικών ορμονών ή προδρόμων μορίων πεπτιδικών ορμονών ή κυταροκινών ή τέλος σε μετατροπή προδρόμων ορμονών σε βιοδραστικές μορφές από καρκίνους. Πολλές από τις ουσίες αυτές παράγονται φυσιολογικά από πολλούς ιστούς σε πολύ μικρές ποσότητες και δρούν παρακρινικά.

Είναι γεγονός ότι η συχνότητα των παρανεοπλασματικών συνδρόμων υποεκτιμάται πρωτίστως λόγω μειωμένης μετατροπής προδρόμων μη δραστικών ορμονών τους σε βιοδραστικές μορφές αλλά και λόγω μη αναγνώρισής τους από τους κλινικούς γιατρούς.

Η διάγνυσή τους όμως είναι εξαιρετικά σημαντική αφ' ενός μεν γιατί μερικές φορές απειλούν άμεσα τη ζωή των ασθενών και αφ' ετέρου γιατί η θεραπεία τους βελτιώνει την ποιότητα της ζωής τους.

Βιβλιογραφία

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded woman. *Lancet* 1928,1022-1023
2. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1968, 170: 71-80
3. Albright F. Case records of the Massachusetts General Hospital No27461. *N Engl J Med* 1941, 225:789-794
4. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: Stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970, 86: 1436-1440
5. Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Levine L et al. Evidence that the bone resorption stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E2: A new model for hypercalcemia of cancer. *J Exp Med* 1972, 136: 1329-1343
6. Powell D, Singer FR, Murray TM et al. Nonpara-

- thyroid hypercalcemia in patients with neoplastic diseases. *N Engl J Med* 1974, 289: 176-181
7. Fukumoto S, Matsumoto T, Yamamoto H et al. Suppression of serum 1,25 dihydroxyvitamin D in humoral hypercalcemia of malignancy is caused by elaboration of a factor that inhibits 1,25 dihydroxyvitamin D production. *Endocrinology* 1989, 124: 2057-2062
 8. Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA et al. Evidence for the secretion of an osteoclast-stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974, 291: 1041-1046
 9. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957, 23: 529-542
 10. Amatruda TT Jr, Mulrow PJ, Gallagher JC et al. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis: Demonstration of antidiuretic like activity in tumor extract. *N Engl J Med* 1963, 269: 544-550
 11. Vohrer H, Massry SG, Utiger RD et al. Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1968, 28: 162-168
 12. George JM, Capen CC, Phillips AS. Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of bronchogenic carcinoma: Patients with the syndrome of antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 1972, 51: 141-148
 13. Field JB, Keen H, Johnson P et al. Insulin like activity of non pancreatic tumors associated with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1963, 23: 1229-1236
 14. Hyodo T, Megyesi K, Kahm CR et al. Adrenocortical carcinoma and hypoglycemia: Evidence of production of non suppressive insulin like activity by the tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 44: 1175-1184
 15. Doughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH et al. Synthesis and secretion of insulin like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988, 319: 1434-1440
 16. Doughaday WH, Kapadia M. Significance of abnormal serum binding of insulin like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non islet cell tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86: 6778-6782
 17. Wasada T, Hizuka N, Yamamoto M et al. An insulin like growth factor II producing histiocytoma associated with hypoglycemia: Analysis of the peptide, its gene expression and glucose transporter isoforms. *Metabolism* 1992, 41: 310-316
 18. Prader VA, Illig R, Vehlinger E et al. Rachitis infolge Knochentumors. *Helv Paediatr Acta* 1959, 14: 554-565
 19. Drezner MK, Feinglos MN. Osteomalacia due to 1 α , 25 dihydroxycholecalciferol deficiency. *J Clin Invest* 1977, 60:1046-1053
 20. Miyauchi A, Fukase M, Tsutsumi M et al. Heman-giopericytoma induced osteomalacia: Tumor transplantation in nude mice causes hypophosphatemia and tumor extracts inhibit renal 25 hydroxyvitamin D 1-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67: 46-53
 21. Econs MJ, Drezner MK. Tumor induced osteomalacia-Unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 1994, 330:1679-1680
 22. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 1973, 78:39-45
 23. Yoshimoto Y, Wolfsen AR, Odell WD et al. Glycosylation, a variable in the production of HCG by cancers. *Am J Med* 1979, 67:414-420
 24. Odell WD, Wolfsen AR, Yoshimoto Y et al. Ectopic peptide synthesis: A universal concomitant of neoplasia. *Trans Assoc Am Physicians* 1977, 90:204-227
 25. Papapetrou PD, Sakarelou NP, Braouzi H et al. Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Cancer* 1980, 45:2583-2588
 26. Stenman UH, Alfthan H, Ranta T et al. Serum levels of human chorionic gonadotropin in nonpregnant women are modulated by gonadotropin-releasing hormone and sex steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64: 730-736
 27. Hammond E, Griffin J, Odell WD. A chorionic gonadotropin-secreting human pituitary cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:747-754
 28. Odell WD. Endocrine /metabolic syndromes of cancer. *Seminars in Oncology*, 1997, 24(3): 299-317
 29. Navarro C, Corretger JM, Sancho A et al. Paraneoplastic precocious puberty. Report of a new case with hepatoblastoma and review of the literature. *Cancer* 1985,56:1725-1729
 30. Goldberg MA, Glass GA, Cunningham JM et al. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84: 7972-7976
 31. Kyle CV, Evans MC, Odell WD et al. Growth hormone like material in normal human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1981,53: 1138-1144
 32. Kew MC, Kirschner MA, Abrahams GE et al. Mechanism of feminization in primary liver cancer. *N Engl J Med* 1977, 296: 1084-1088