

# Romatolojik ayırıcı tanıda onkolojik değerlendirme

## Oncologic evaluation in rheumatologic differential diagnosis

Ahmet Çayakar

Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak

### Özet

Pratik hayatta belirgin bir sebeple izah edilemeyen ağrı kuruluğu, lokomotor sistemde ağrı ya da şişlik, kas güçsüzlüğü, ateş yüksekliği, kilo kaybı, Raynaud fenomeni, lenfadenopati, splenomegali, cilt sertliği ve döküntü gibi durumlarda romatolojik ayırıcı tanıya gidilmektedir. Onkolojik geçmişi temiz olan bir kişide var olan yakınmaların okült bir kanserin immün sistemde yaptığı disorganizasyon nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği fikri birçok klinisyen için kafa karıştırıcı bir durumdur. Anamnezinde kanser öyküsü olan kişideki romatolojik şikayetler lokomotor sistemdeki primer tümörün rekürrensi, metastaz ya da geçmişteki tedavilerin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Takipte artiküler ya da periartiküler yapının boyutunda hızlı artış gözlenmesi, düzensiz sınıra sahip olup etrafı yapılarla invazyon göstermesi, agresif periost reaksiyonu ve deri ülserasyonu varlığı maligniteyi çağrıştıran özelliklerdir. Uygulanan radyoterapi, çeşitli kemoterapötik ajanlar ve hematolojik kök hücre naklinin romatizmal etkileri bahsedilmeye değer konulardır. Tıbbi geçmişinde malignite açısından bir özellik belirtmeyen hastalarda ise kas-iskelet sistemindeki yeni gelişen bir lokal kanser, metastaz ya da paraneoplastik sendrom romatizmal hastalık şeklinde prezente olabilir. Romatolojik paraneoplastik sendromların başlıcaları karsinomatöz poliartrit, bağ dokusu hastalıkları benzeri durumlar, Jaccoud arthropatisi, sekonder Raynaud fenomeni, vaskülit, palmar fasiit ve poliartrit, hipertrofik osteoartropati, remitting seronegatif simetrik sinovitis ve pitting ödem, tümöre bağlı osteomalazi, refleks sempatik distrofi ve eozinofilik fasiittir. Unutulmaması gereken önemli konulardan biri, mevcut semptomların aslında halihazırda var olan ve önceden tanısı atlanmış malignite ile ilişkili bir romatizmal hastalıktan kaynaklanmış olabileceğidir. Mevcut bilgiler ve şüphelilik ile romatizmal yakınmaların altında malignitenin yatabileceğini bilmek, klinisyene gizli tümörü erken tanıya ve etkin tedavi imkanı tanıyabilecektir. Bu sebeple, 50 yaş üstü hastalarda hızlı ve şiddetli bir biçimde atipik belirtiler oluştuğunda primer romatolojik tanı koyulmadan önce malignite varlığı ekarte edilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Kanser ve romatoloji, romatolojik paraneoplastik sendromlar, karsinomatöz poliartrit, kırıldak ve kemik tümörleri, kemik metastazi

### Summary

Rheumatological differential diagnosis has been established in cases such as dry mouth, pain or swelling in the locomotor system, muscle weakness, fever, weight loss, Raynaud's phenomenon, lymphadenopathy, splenomegaly, skin stiffness and rash, which cannot be explained with an explicit reason. The idea that existing symptoms in a person with a clean oncological history may have been caused by disorganization of an occult cancer in the immune system is confusing for many clinicians. Rheumatologic complaints in a person with a history of cancer may be the primary tumor recurrence in the locomotor system, metastasis or a complication of previous treatment. Rapid increase in the size of the articular or periarticular structure in the follow-up, irregular boundary invasion of the surrounding structures, aggressive periosteal reaction and the presence of skin ulceration are the characteristics evoking malignancy. Radiotherapy, various chemotherapeutic agents and the rheumatic effects of hematological stem cell transplantation are worth mentioning. In patients whose medical histories do not indicate any malignancy, a newly developed local cancer, metastasis or paraneoplastic syndrome in the musculoskeletal system may present as a rheumatic disease. Rheumatic paraneoplastic syndrome is mainly characterized by carcinomatous polyarthritis, connective tissue diseases, Jaccoud's arthropathy, secondary Raynaud's phenomenon, vasculitis, palmar fasciitis and polyarthritis, hypertrophic osteoarthropathy, remitting seronegative symmetric synovitis and pitting edema, tumor-associated osteomalacia, reflex sympathetic dystrophy and eosinophilic fasciitis. One of the important issues to remember is that the current symptoms may have been due to a rheumatic disease associated with malignancy which is already present and has been unnoticed. Knowing that malignancy may be the underlying reason for rheumatic complaints through current knowledge and skepticism, the clinician may be able to make effective treatment of occult tumor with earlier diagnose. Therefore; if atypical symptoms occur rapidly and severely in patients over 50 years of age, the presence of malignancy should be ruled out before the primary rheumatologic diagnosis is established.

**Keywords:** Cancer and rheumatology, rheumatologic paraneoplastic syndromes, carcinomatous polyarthritis, cartilage and bone tumors, bone metastasis

### İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ahmet Çayakar. Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak.  
e-posta: ahmetcayakar@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Ocak / January 2, 2019, Kabul tarihi / Accepted: Mart / March 4, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org  
doi:10.2399/raed.19.69188  
Karekod / QR code:

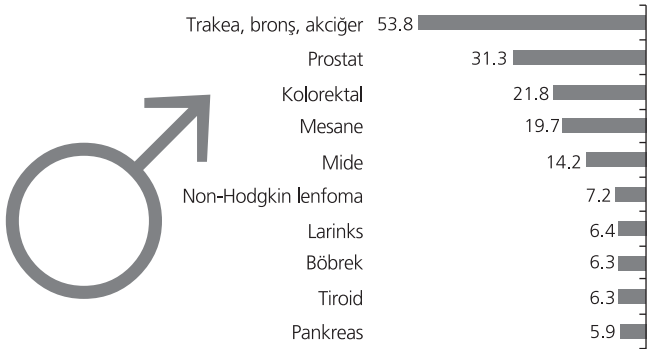


'Tümör' için 'carcinoma' kelimesini kullanan Hipokrat'ın (MÖ 460–370) yaşadığı yıllar nomenklatur için yapılacak yolculuğun ilk rotasını oluşturmalıdır. Bu ifadenin tümörün büyürken oluşturduğu parmaklı uzantılar nedeniyle Latince 'yengeç: *scrab*' kelimesinden türetildiği ve Celcus (MÖ 50–28) döneminde de Yunancaya 'cancer' şeklinde aktarıldığı düşünülmektedir.<sup>[1]</sup> O dönemlerde 'rheuma' kelimesi de 'akan salgı' anlamına gelmekteydi. Galen'in (MS 130–210), hayvanlar üzerindeki anatomik çalışmalarını insanlara uyarlaması sonucu dolaşım sistemini beyin, kalp ve karaciğerde yerleşen üç ruhun yönettiği fikri ortaya çıkmıştı. Ona göre, kötü salgı beyinden akarak eklemelere yerleştiğinde zamanla hastalık tablosu ortaya çıkarmaktaydı.<sup>[2]</sup> 'Oncos: şişlik' sözcüğünü tümörü tanımlamak için kullanan ilk kişi de yine kendisi olmuştur. 16. yüzyıla gelindiğinde eklem iltihabının 'arthron: eklem' sözcüğünden esinlenilerek 'artrit' şeklinde telaffuz edildiği görülür. Eklem problemleri için 'rheumatism' kelimesinin kullanımı ise ancak 17. yüzyıla gelindiğinde Fransız Guillaume de Baillou (1538–1616) öncülüğünde gerçekleşmiştir.

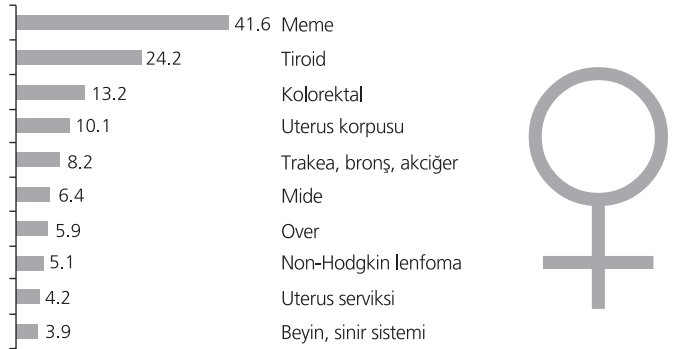
Kanser ülkemizde her yıl yaklaşık 160.000 kişide tanı alarak ölüm nedenleri arasında ikinciliğe yerleşmiş ve

önemli bir halk sağlığı sorununa dönüşmüştür. İnsidansı Sağlık Bakanlığı verilerine göre ortalama 100.000'de 210 civarındadır. Kaba bir hesaplama, şu anda ülkemizde 1.400.000 kanser hastası bulunduğu tahmin edilebilir. Gelecekte nüfus artışı ve yaşlanmaya ek olarak risk etmenlerinin çoğalmasıyla hastalık yükünde artış beklenmektedir. **Şekil 1**'de, Türkiye'deki hastalık sıklığı ve yaş gruplarına göre en sık görülen kanser türleri belirtilmiştir.<sup>[3]</sup> Romatizmal hastalıklara bakıldığında ise sayılarının 100'ü aştığı ve Amerikan verilere göre de toplumda görülme sıklığının %3–10 arasında olduğu görülmektedir.<sup>[4]</sup> Bu patolojilerin çoğunluğu, kronik seyirli olup atak ve remisyonlar şeklinde kas-iskelet sistemini etkiler. Kimisinde ise sistemik hastalık tablosu ön plana çıkmaktadır. Ülkemizdeki romatizmal hastalıkları bir bütün olarak değerlendirdiğimizde, kabaca toplumumuzun %3–5'ini etkilediğini söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalarda; Sjögren sendromu sıklığı %0.7–1.5 arasında, romatoid artrit (RA) sıklığı %0.5 ve genel spondiloartropati sıklığı ise %1 oranında saptanmaktadır. Dünyadaki diğer bölgelere göre daha sık görülen ailesel Akdeniz ateşi %0.02–0.8 arasında ve Behçet hastalığı ise %0.02–0.42 oranında tanı almaktadır.<sup>[5]</sup>

100.000 kişideki insidans



100.000 kişideki insidans



Erkek (%)	15–24 yaş	25–49 yaş	50–69 yaş	>70 yaş	Kadın (%)	15–24 yaş	25–49 yaş	50–69 yaş	>70 yaş
Beyin	8.3	5.1	-	-	Beyin	7.6	2	2.2	-
Tiroid	8	9.2	2.1	-	Tiroid	31.6	23.6	9.4	2.1
Larinks	-	-	3.5	1.9	Larinks	-	-	-	-
Akciğer	-	11.1	25.6	19.1	Akciğer	-	2.3	6.3	6.7
Mide	-	5.5	6	6.1	Mide	-	2.2	3.5	6.1
Kolorektal	3	10	9.4	9.6	Kolorektal	3.4	4.6	8.6	12.6
Pankreas	-	-	2.3	2.4	Pankreas	-	-	-	3.4
Karaciğer	-	-	-	1.8	Böbrek	-	-	-	-
Böbrek	-	4.6	2.9	2.0	Mesane	-	-	-	3.2
Mesane	-	4.6	8.3	9.9	Meme	4.5	34.6	24.7	15.1
Testis	24.8	8.7	-	-	Over	5.5	3.4	4.1	2.6
Prostat	-	-	13.2	18.3	Uterus/serviksi	-	3.6	10.8	3.7
Lenfoma	16.3	7.7	2.5	-	Lenfoma	14.8	2.1	2.5	3.7
Lösemi	11.7	-	-	-	Lösemi	3.6	-	-	-
Yumuşak doku	5.4	-	-	-	Yumuşak doku	4	-	-	-
Kemik	7.7	-	-	-	Kemik	3.1	-	-	-

Şekil 1. Türkiye'deki kanser sıklığı ve türleri.

Pratik hayatta belirgin bir sebeple izah edilemeyen ağrı kuruluşu, lokomotor sistemde ağrı ya da şişlik, kas güçsüzlüğü, ateş yüksekliği, kilo kaybı, Raynaud fenomeni, lenfadenopati, splenomegali, cilt sertliği ve döküntü gibi durumlarda romatolojik ayırıcı tanıya gidilmektedir. Bu süreçte uygulanması gereken ilk aşama, enfeksiyon ve tümörler açısından iyi bir değerlendirme yapılmasıdır. Onkolojik geçmişi temiz olan bir kişideki var olan yakınmaların okült bir kanserin immün sistemde yaptığı disorganizasyon nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği fikri birçok klinisyen için kafa karıştırıcı bir durumdur. Anamnezinde kanser öyküsü olan kişideki romatolojik şikayetler lokomotor sistemdeki primer tümörün rekürrensi, metastaz ya da geçmişteki tedavilerin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir.<sup>[6]</sup> Tıbbi geçmişinde malignite açısından bir özellik belirtmeyen hastalarda ise kas-iskelet sistemindeki yeni gelişen lokal kanser, metastaz ya da paraneoplastik sendrom yine romatizmal bir hastalık şeklinde prezente olabilir.<sup>[7]</sup> Unutulmaması gereken önemli noktalardan biri, mevcut semptomların aslında halihazırda var olan ve önceden tanısı atlanmış malignite ile bağlantılı bir romatizmal hastalıktan kaynaklanıyor olabileceğidir<sup>[8]</sup> (**Tablo 1**). Bu grup hastaların yapılacak olan laboratuvar analizlerinde akut faz yanıtı yüksekliği ve romatoid faktör (RF) varlığı ayırt edici olamamaktadır.<sup>[9]</sup> Kontrol grubu olarak indifferansiyel artrit, Raynaud fenomeni ve solid tümörü olan kişilerin kullanıldığı paraneoplastik sendromlu kişilerdeki otoantikör profillerini karşılaştıran çalışmalarda, antinükleer antikörlerin (ANA) da benzer sıklıkta saptandığı gözlenmiş ve paraneoplastik artrit ayırıcı tanısında yardımcı olamadığı anlaşılmıştır.<sup>[10]</sup>

Öncelikle ekstraselüler matriks içine gömülü hücrelerden oluşmuş kıkırdak ve kemik dokularından bahsetmek histopatolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Fetal aşamada, mezenkimal orijinli hiyalin kıkırdak geçici bir iskelet oluşturmakta ve zamanla encondral kemikleşmeyle yerini kemik dokusuna bırakmaktadır. Epifizlerin büyüme plağındaki kıkırdak doku ise adölesan döneme kadar uzun kemiklerin biçimlerini ve büyümelerini kontrol ederek varlığını sürdürmektedir. Kıkırdak dokusunun ana hücresi *kondrosit* olup kan damarı, sinir ve lenf yapısı yokluğu nedeniyle ancak difüzyon yoluyla beslenmesini sürdürür. Matriksinde %70 su içerdiğinden dolayı esnek yapıda olup kollajen varlığı ile gerilimi ve proteoglikanlar sayesinde de esnekliğini sağlar. Erişkin iskeleti %80 sıkı dizilimli, boşluk içermeyen *kortikal (kompakt)* kemikten ve %20 oranında labirente benzer yapıdaki bol boşluklu *trabeküller (süngerimsi)* kemikten oluşmaktadır. Kemik dokusunun hücresel yapılarını ise mezenkimal kaynaklı olan ve mitoz yeteneğine sahip *osteoprogenitör hücre*, matriks içinde laküna adı verilen boşluklarda bulunan *osteosit*, matriksin organik kısımlarının

sentezini yapan *osteoblast* ile kemiğin absorpsiyonu ve yeneden modellenmesinde sorumlu olan çok çekirdekli *osteoklastlar* şekillendirir. Sert yapıda olan matriksin %90'ını kollajen lifler yapmaktadır. Proteoglikan, glikoprotein ve osteokalsin ise bu liflere hidroksiapatit kristalleri şeklindeki kalsiyum ve fosforu bağlamakla görevlidir. *Kemik iliği* kortikal kemiğin %10'u ve trabeküler kemiğin ise %75'inden fazlasında bulunmaktadır. Kemik iliği kavitesi ile kortikal kemiğin kanal sistemlerini *endosteum* döşerken, *periosteum* tüm kemikleri dıştan çevreleyerek beslenme ve gelişime destek sağlamaktadır. Periost aynı zamanda, hasarlanmada osteoblast haline dönüşerek yeni kemik yapımıyla tamir sürecine de katkı da sunabilmektedir.<sup>[11]</sup>

Romatolojik ayırıcı tanıdaki onkolojik değerlendirmemizde öncelikle lokal kanserlerden, ardından geçmişteki onkolojik tedavinin kafa karıştırıcı yan etkilerinden ve son olarak da paraneoplastik sendromların zorluklarından bahsedilecektir.

**Tablo 1.** Romatolojik hastalık ve malignite ilişkisi.

Hastalık	Malignite ilişkisi
Romatoid artrit	Lenfoma, lenfoproliferatif hastalık, miyelodisplastik sendrom, akciğer, melanom
Polikondrit	Lenfoma, miyelodisplastik sendrom
Polimiyaljiya romatika	Multipl miyelom, akciğer, kolon, böbrek
Kriyoglobulinemi	Lenfoma, monoklonal gammopati
Sistemik lupus eritematozus	Lösemi, lenfoproliferatif hastalık, akciğer, tiroid, jinekolojik tümör
Piyojenik artrit	Kolon
Sjögren sendromu	Lenfoma, lenfoproliferatif hastalık, multipl miyelom, tiroid
Gut	Miyeloproliferatif hastalık, tümör lizis sendromu
Skleroderma	Akciğer, meme, mesane, karaciğer, özofagus, deri, karsinoid tümör
Paget	Osteosarkom
Dermatomiyozit/ Polimiyozit	Lenfoma, lenfoproliferatif hastalık, akciğer, meme, kolon, mide, pankreas, böbrek, over, serviks, nazofarinks, malign melanom
Amiloidoz	Multipl miyelom
Poliarteritis nodoza	Lösemi, solid tümör
Eozinofili fasiit	Lenfoproliferatif hastalık, miyeloproliferatif hastalık, meme, solid tümör
Kutanöz vaskülit	Lenfoproliferatif hastalık, miyeloproliferatif hastalık, miyelodisplastik sendrom, malign melanom, solid tümör
Eritema nodozum	Lenfoproliferatif hastalık, pankreas

## Primer Kas-İskelet Sistemi Tümörleri

Artiküler ya da periartiküler yapıları etkileyen neoplaziler inflamatuvar artriti taklit edebilir. 20 yaş üstü bireylerdeki primer kemik ve eklem tümörlerinin tüm kanserler içindeki oranı, %0.2 olması nedeniyle az olarak düşünülebilir ancak gençlerde bu oran %5'lere kadar artış göstermektedir.<sup>[12]</sup>

### Bening Kıkırdak Tümörleri

**Pigmente villonodüler sinovit (PVNS):** Eklem, fasya, bursa ve tendon gibi yapıları çevreleyen sinovyal dokunun benign ve ileri derecede proliferasyon gösteren bir hastalığıdır. En sık 30–40 yaşlarında sıklıkla diz, kalça ve ayak bileğini tutan monoartrit ile karşımıza çıkar.<sup>[13]</sup> Kliniğinde eklem şişliği, hareket kısıtlılığı ve ısı artışı söz konusu olup görüntüyle uyumsuz, beklenenden az ağrı tariflenmesi uyarıcı olmalıdır. Artrosentez yapılır ise %50 oranında hemorajik olduğu görülür ve histopatolojisinde dağılmış dev hücreler, histiyositler ile hemosiderin yüklü hücreler saptanır. Düz grafi bulguları nonspesifik olup kan ve hemosiderin birikiminden dolayı eklem yumuşak doku dansitesi artabilir. Kemiğe invazyon gösterirse yaptığı erozyon neticesi kistik görünümlere yol açarak gut ile karıştırılabilir. Manyetik rezonansın (MR) normal çalışma prensibinde T1 ağırlıklı kesitlerde yağ dokusu hiperintens yani parlak, su ve inflamasyon ise hipointens yani koyu görünür. T2 ağırlıklı kesitlere gelindiğinde ise yağ ile birlikte hepsi hiperintens olarak algılanmaktadır. PVNS'de T1 ağırlıklı kesitlerde hemosiderin yüklü nodüllerin koyu görünmesi önemli bir özelliktir. Lokalize alt tipinde sinovyal yüzeyin bir kısmında genelde sapsız bir lezyon vardır. Daha az villus proliferasyonu ve daha açık bir renk söz konusudur. Diffüz formunda ise bütün sinovyumun tutulduğu koyu renkli kaba villuslu diffüz nodüller izlenir. Parmaklarda ağrısız nodüler şişlik yaparak ganglion ile karıştırılabilen tendon kılıfının dev hücreli tümörü de bu gruptandır.

**Sinovyal kondromatozis:** Kalsifikasyon sonrası eklem içine salınan nodüller oluşturabilen multipl kıkırdak metaplazisi odaklarıdır. Ayrıca, tendon yatağı ve bursalardan da gelişebildiği belirtilir. Diz başta olmak üzere kalça, ayak bileği ve dirsek bölgeleri etkilenir. Monoartriti taklit ederek hareket aralığında kilitlenme ve efüzyon yapabilen bu hastalıkta direkt grafide kondroid cisimciklerdeki kalsifikasyona bağlı olarak oluşan 'dut görüntüsü' tipik olarak kabul edilir. Histopatolojide diferansiye kümeleşmiş büyüme paternindeki kayıp, nekroz varlığı ve periferdeki hücrelerin iğsi hal alması kondrosarkom lehine geçişi işaret etmektedir.

**Sinovyal hemanjiyom:** %60'ı diz eklemine yerleşir. Bursalardan da gelişebilmektedir. Diffüz ya da lokalize

olabilmekle birlikte eklem içi kanama ya da kilitlenme olmadıkça genelde sessiz bir kliniği vardır. Klippel-Trenaunay sendromunda deri, kemik ve kaslarda multipl şekilde bulunur.<sup>[14]</sup>

**Sinovyal fibrom, lipom ve kondrom** da diğer anılması gereken tümörlerdir.

### Malign Kıkırdak Tümörleri

**Sinovyal sarkom:** Eklemli tutan en sık primer malign neoplazidir. Tüm yumuşak doku sarkomlarının %10'unu oluşturur. Sıklıkla gençlerde alt ekstremitelerde diz ve ayak bileğinin periartiküler dokularından gelişir. Olguların %30'unda direkt grafide yumuşak doku kalsifikasyonu bulunabileceği bildirilmektedir. Radyografideki yumuşak doku kalsifikasyonu varlığında aklımıza ayrıca sarkoidoz, skleroderma, dermatomiyozit, kalsifik tendinit ve paratiroid problemleri de gelebilmelidir. Yapılacak sinovyal biyopsi ile tüberküloz, sarkoidoz, amiloidoz, hemakromatozis, PVNS ve lipom ile ayırıcı tanı sağlanmış olur.<sup>[15]</sup>

### Bening Kemik Tümörleri

Çapın 6 cm'den özellikle de 3 cm'den küçük olması, 6 aylık takiplerde ebatla çok az değişiklik gözlenmesi, incelme veya genişleme olsa dahi korteksin sağlam olması, agresif periost reaksiyonu izlenmemesi, etraf yumuşak dokulara yayılım olmaması ve sınırlarının iyi tanımlanması benignite lehine özellikleridir. Tümör matriksinin mimarisine göre grafilerde berrak (*kistik*) yapıdan başlayarak radyoopasitesi giderek artan fibröz, kondroid ve osteoid karakterlerde gözlenebilirler. *Berrak olanlar*; basit kemik kisti, anevrizmal kemik kisti, dev hücreli tümör ve eozinofilik granülozomdur. *Fibröz olanlar*; fibröz displazi ve fibrosantomdur. *Kondroid olanlar* ise enkondrom, osteokondrom, kondroblastom ve kondromiksoid fibromdur. *Osteoid yapıya sahip olanlar* arasında da osteom, osteoid osteoma ve osteoblastom gelmektedir. **Şekil 2'**de benign ve malign kemik tümörleri detaylı bir şekilde listelenmiş ve sık görüldükleri yaş dağılımları aktarılmıştır.<sup>[16]</sup>

*Basit kemik kisti*, sıklıkla humerus ve femur gibi uzun tubüler kemiklerin proksimal uçlarında gelişmekle birlikte yetişkinlerde kalkaneus ve iliumda da gözlenebilir. Direkt grafide lezyonun normal kemiğe geçişi net olarak incedir. *Anevrizmal kemik kisti (AKK)*, uzun tubüler kemiklerin metafizinden gelişerek kortikal yüzeyde genişleme ve balonlaşma yapar. MR'da kanla dolu kaviteler net olarak seçilmektedir. Vertebralarda öncelikle posterior elemanları tutar. Benigndir ancak bazen malign tümörleri uyurabileceği de belirtilmektedir. *Dev hücreli tümör*, epifizde iyi sınırlı ekspansil osteolitik lezyon olarak gelişir.

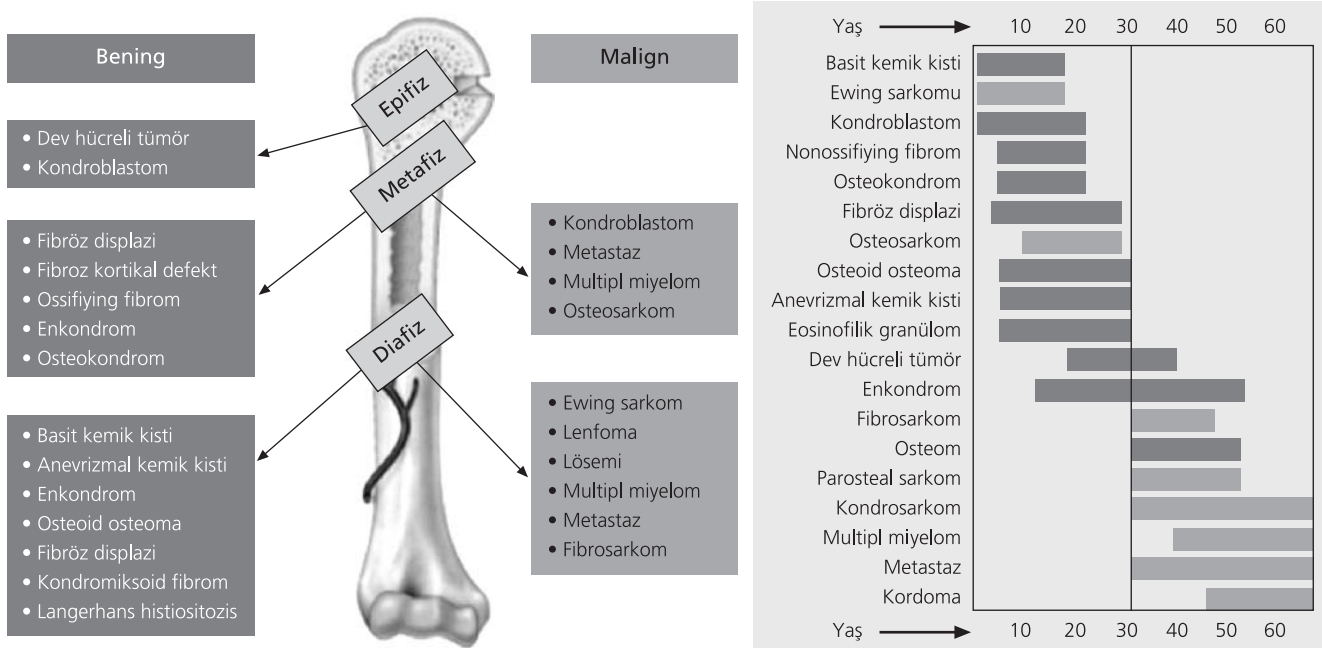
En sık distal femur ve proksimal tibia da gözüktür. Subkondral kemik içine doğru uzanan ince trabeküler patern (*sabun köpüğü*) tipiktir. Vertebralarda geliştiğinde radyolojik olarak plasmositom ile karışabilmektedir. İskeleti olgunlaşmış kişilerde gelişmesi AKK'den ayırt ettirici bir özelliktir. Prognozu tahmin edilememekle birlikte %50–60 rekürrens ve %10–15 oranında malign tranformasyon gösterebildiği belirtilmektedir. *Eozinofilik granülom*, kafatasında iyi sınırlı zımba deliği gibi lezyonlar yapar. Uzun kemiklerde metafiz ya da diafizden de gelişebilir. Endosteal çentiklenme ile birlikte yaygın ve kalın periost reaksiyonu yapabilmektedir. Sintigrafide %30 oranında tutulum göstermeyebileceği bilinmelidir.

*Fibröz displazi* normal kemiğin yerini anormal fibröz doku ve trabeküler patern almıştır. Tek ya da multipl radyolüsent lezyonlar şeklindedir. Sisli bir görünüme ya da sklerotik kenara sahip olabilir. Sıklıkla femur, tibia, kafatası, mandibula ve kaburgalarda gelişir. McCune-Albright sendromu ünilateral, multipl irregüler cafe-au-lait maküller lezyonlar ve endokrinopatiji içermektedir. *Fibrosantom* (*fibröz kortikal defekt*), özellikle çocuklarda dizin metafizyel bölgesinde gelişen ve spontan olarak regrese olabilen bir lezyondur. Buzlu cam manzarası vardır ancak kalsifikasyon içermez.

*Kondrom* sıklıkla dizde gelişir. *Enkondrom*, sıklıkla el ve ayak kısa tubüler kemiklerinin diafizinden kaynaklanır. Ancak, uzun kemiklerde metafizden de gelişebilir. İyi sınırlı eksantrik radyolüsen alan şeklinde izlenip lobüle

kontur ve noktalı keskin sınırlı kalsifikasyon da olabilmektedir. %1 oranında malignleşebildiği bildirilmektedir. Ollier hastalığı (*enkondromatozis*) ünilateral, nonherediter, multipl asimetrik yerleşimli birçok enkondrom içermesiyle bilinir ve malignleşme olasılığının daha fazla olduğu söylenir. Mafucci sendromu ise bir çeşit konjenital mesodermal displazidir ve ek olarak yumuşak doku hemanjiyomu varlığı söz konusudur. *Osteokondrom*, sıklıkla femur ya da tibia gibi uzun tubüler kemiklerin metafizinden gelişen kortikal ve medüller elemanlar içeren sapsı bir lezyondur. Omurganın posterior yapılarını da tutabilir.<sup>[17]</sup> MR ile normalde 1 cm'den küçük kalsifikasyonlar içeren kırıkda şapka saptanması önemli özelliğidir. Malignleşerek kondrosarkoma dönüşebilme potansiyeli vardır. Puberte sonrasında boyut artışı, açıklanamayan ağrı gelişmesi, kalsifikasyonun zayıflaması ve irregüler olması malignite açısından uyarıcı olmalıdır. *Kondroblastom*, epifizden kaynaklanan ve eksantrik, lobüle ve düzgün kontürlü bir lezyondur. Marjinal skleroz ile sınırlı olup noktasal kalsifikasyon içerir.

*Osteom* paranasal sinüs, kafatası ve mandibula gibi membranöz kemik oluşumu olan yerlerden gelişir. Genelde 1 cm'den küçük, yuvarlak ve düzgün şeklindedir. Malign dönüşüm potansiyeli taşımaz. Gardner sendromunda multipl osteoma ek olarak yumuşak doku tümörleri ve kolon polipleri bulunmaktadır.<sup>[18]</sup> *Osteoid osteom*, 1 cm'den küçük, yuvarlak ve keskin çizgili radyolüsent merkez (*nidus*) içerir. Etrafında geniş reaktif skleroz ala-



Şekil 2. Kemik tümörleri.

nı bulunması karakteristiktir. Sıklıkla femur, tibia ve vertebraların posterior spinöz çıkıntılarında gelişir. Palpasyonla hassasiyet olabilir. Geceleri olan ve aspirin ile geçen ağrı tariflenmesi tipiktir ancak eklem yerleşimi söz konusu olduğunda bu özellik pek gözükmez. Çapı 1.5 cm'den büyük olanlar *osteoblastom* olarak isimlendirilir.

*Hemanjiyom* en sık çocuk ve genç erişkinlerde kafatasında ve torakolumber vertebraların korpusunda belirgin veya kalınlaşmış vertikal trabekülleri olan ekspansil veya radyolüsent lezyonlar şeklinde gözlenir. Ancak dizde yerleşerek rekürren hemartroz yapabilir. *Hemanjiyoperistom* ise kötü sınırlıdır ve osteolitik lezyon şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.<sup>[19]</sup>

### Malign Kemik Tümörleri

Hızlı büyüyen şişlik, ısı artışı, düzensiz sınırlar, deri ülserasyonu ve etraf yapılarına invazyon maligniteyi çağrıştırır. Ekleme yakın, özellikle metafiz ve epifiz kaynaklı tümörler eklem efüzyonu yapabilir. Gençlerdeki malign tümörlerin %80'ini osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom oluşturur. 40 yaş üstü ise neden sıklıkla metastaz, multipl miyelom ve lenfoma olmaktadır. Lokomotor sistemdeki şişlik ve ağrı dışında dev hücreli arteritle karıştırılabilecek baş ağrısı, çene ağrısı, proptozis, tedaviye dirençli otitis media ve diabetes insipidus gözlenebilir.

*Osteosarkom*, sıklıkla femur, tibia, humerus ve mandibulada gelişir. Osteoblastlardan köken alan ve osteoid matriks üretiminin sürdüğü bu tümör sıklıkla 25 yaş altında görülür. Paget hastalığı ve kronik osteomyelit risk faktörüdür. Sedimentasyon ve alkalen fosfataz yüksekliği önemlidir. Yapmış olduğu ışınal, '*Codman üçgeni*' ve '*güneş patlaması manzarası*' olarak tariflenen periost reaksiyonları malignite açısından uyarıcıdır. *Kondrosarkom*, kondroblastlardan kaynaklanan hafif ekspansil, multilobüle osteolitik lezyon şeklindedir. Kortikal kalınlaşma, endosteal erozyon ve dağınık benekli ya da düzensiz kalsifikasyon izlenmesi karakteristiktir. Düşük gradeli kondrosarkomu enkondromdan ayırt etmek güç olabilmektedir. Bu noktada kalsifikasyonun düzensiz olması, silik sınırlı osteolizis ve kortikal kalınlaşma malignite lehine değerlendirilir. *Ewing sarkomu*, nöral orijinli primitif mezenkimal hücrelerden köken alır. 20 yaş altında alt ekstremitte tubüler kemiklerin diafizi, 20 yaş üstünde ise pelvis gibi yassı kemikler etkilenir. '*Soğan zarı manzarası*' şeklindeki periost reaksiyonu tipik olup %20 oranında konstitüsyonel semptomlar yapabilmesi önemli özelliğidir.

Torakolumbar vertebral bölge ağrısı tipik olan *multipl miyelomda*, bilhassa kafatası olmak üzere kemiklerde litik lezyonlar ve ekspansil kitleler izlenebilir. Sklerotik kenar pek beklenen bir özellik değildir. *Akut lösemilerde*, '*granii-*

*lositik sarkom*' denilen tek ya da multipl genişleyen litik lezyonlar gelişebilmektedir. *Lenfomalı* hastaların %20'si hastalıkları süresince herhangi bir kemiğe sekonder invazyon geliştirebilseler de primer kemik lenfomaları şeklinde ortaya çıkmaları daha nadir olup sıklığı tüm lenfomalar içinde %2 kadardır. *Fibrosarkom* periostal yerleştiğinde kortikal erozyon yapar ancak periost reaksiyonu minimaldir. Medüller olanı daha sık görülüp kötü sınırlı ve litik lezyon şeklindedir. *Langerhans hücreli histiositozda*, ekspansil litik lezyonlar ve periostal yeni kemik oluşumları izlenebilir. *Kaposi sarkomu*, el, ayak, kol ve bacaklarda vişne rengi vasküler nodül şeklinde karşımıza çıkabilir. Kemiklerde osteoporoz, kortikal erozyon ve küçük kistler yapabilmekle beraber yeni kemik yapımı ve periost reaksiyonu beklenmez. *Kordoma* ise en sık sakrokoksigeal bölgede gelişir. Geniş yumuşak doku kitlesi bulunan destrüktif ekspansil osteolitik lezyon şeklindedir ve yarısi kalsifikasyon içermektedir.<sup>[20]</sup>

### Metastazlar

Primer kemik tümörlerine kıyasla 25 kat daha fazla görülürler. Kemik dokusu, bazı özelliklerinin onu metastazlar için ayrıcalıklı hale getirmesi nedeniyle akciğer ve karaciğerden sonra en sık tutulan üçüncü bölge konumundadır.<sup>[21]</sup> Kan akımının yavaşlığı, kemik iliğinin geniş kapiller ağı içerisindeki bazal membransız endotel hücrelerinin geniş pencerelerle birbirinden ayrılması ve varolan mitojenik hücrelerin kanser hücrelerini stimüle etmesi büyüme için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Dolayısıyla, kırmızı iliğin yoğun olarak bulunduğu lumber, torasik ve servikal vertebralar, pelvis, kaburgalar, sternum, femur, humerus ve kafatası en sık etkilenen bölgelerdir. Sorumlu kanserlerin büyük bir bölümünü akciğer, meme ve prostat kanseri oluşturur. Ayrıca *multipl miyelom*, *böbrek ve tiroid* malign neoplazmi da kemik metastazı yapabilmektedir. Bunların çoğunluğu multipldir ancak akciğer, böbrek ve tiroid kanser metastazı soliter de seyredebilir. Ağrı teorik olarak periostal gerilme, sinir kökü kompresyonu, refleks kas spazmı ve lokal sitokinlerden kaynaklanabilse de metastazların büyük bir kısmı ağrısızdır.

*Osteolitik metastazlar* iyi sınırlı ya da silik ve düzensiz kenarlı olabilir. Bu lezyonların trabeküler kemiğin %50'si kaybolana kadar grafilerde görülmeyeceği bilinmelidir. En sık meme, akciğer, tiroid, böbrek, sürrenal ve gastrointestinal sistem tümörleri ile non-Hodgkin lenfoma ve multipl miyelom bu şekilde metastaz yapar.<sup>[22]</sup> Daha erken saptanabilen *osteoblastik metastazlar* trabeküler yapının belirsiz olduğu ya da tamamen kaybolduğu artmış dansite alanlarıdır. Nodüler tarzda ya da sınırları düzensiz irregüler şekilde olabilirler. Büyüklük arttıkça yakın metastazlar

birleşip diffüz skleroza neden olabilir. Prostat, meme, akciğer, mesane, gastrointestinal sistem tümörleri, medullablastom ve nöroblastom blastik metastaz yapmaktadır. *Mikst* özellikte yayılım sergileyenler ise meme ve gastrointestinal sistem tümörleridir. Ayrıca, nadiren de olsa meme, prostat, nöroblastom, lenfoma ve gastrointestinal tümörlerde periost reaksiyonu gelişebildiği bildirilmektedir. Vertebra metastazlarının %5–10'unda spinal kord kompresyonu klinik açısından önemlidir.<sup>[23]</sup>

Ekstremitelere olan metastazların gut, osteomyelit, tenosinovit ya da akroosteolizisi uyurabileceği bilinmelidir. Eklemlere olan metastazlar ise en sık diz bölgesine akciğer ve meme kanseri aracılığıyla olmaktadır. Bu durumda sıklıkla hemorajik efüzyon izlenmekte ve sitolojik inceleme ile hastaların yarısına tanı koyulabilmektedir. Falanks metastazları sonrası direkt sinovyumun etkilenmesi, periartiküler tutulum ya da reaktif sinovit gelişimi sonrası ağrı ve şişliğin ortaya çıkması küçük eklem tutulumu yapan romatizmalarla karışabilmektedir. Teknesyum difosfat aracılığıyla osteoplastik reaksiyon varlığını saptamayı amaçlayan kemik sintigrafisi, kötü çözünürlüğü nedeniyle periartiküler ve kemik ayrımında zorluk yaratmaktadır. Bu tetkik litik lezyonların bulunduğu multipl miyelom ve hızlı büyümenin söz konusu olduğu akciğer kanseri ya da malign melanomda işe yaramamaktadır.

Kanser hastalarında patolojik kırık sıklığı kabaca %8 olarak hesaplanmakta ve neredeyse yarısından meme kanseri sorumlu tutulmaktadır. Risk blastik metastazlarda da artmakla birlikte özellikle osteolitik lezyonların büyüklüğü kemik çapının yarısından fazlasını aştığında fraktür gerçekleşmektedir. Yerleşim yerleri sıklıkla femur ve humerus gibi uzun kemikler, kaburga ya da vertebralar olmaktadır. Genel olarak kemik metastazlarında tamamen iyileşme şansı olmayacağı söylenebilir ancak germ hücreli tümör, yüksek gradeli lenfoma, papiller ve foliküler tiroid kanserlerinde belirgin iyileşme görülebilmektedir.

### Onkolojik Tedavi Komplikasyonları

İlk kez 1993 yılında kemoterapiden aylar sonra artropati gelişebildiği ve yaklaşık %5 oranında görüldüğü raporlanmıştır.<sup>[24]</sup> Sorumlu kanserler olarak lenfoma, meme, akciğer ve overin adının geçtiği bu durumda, ekstremitelerin küçük ya da büyük eklemlerinde gezici ve geçici karakterde kendini sınırlayıcı bir artrit söz konusudur. Son yapılan çalışmalarda *post-kemoterapötik artralji* oranının %30'lar civarında olduğu ve kemoterapi esnasında da görülebileceği belirtilmektedir.<sup>[25]</sup> Günümüzde bu spektrumda yeni RA gelişimi ya da varolan hastalıkta alevlenme, reaktif artrit ya da vaskülit gelişimi ile RF ve ANA pozitifliği saptanması yer alır. Patofizyolojisinde uygula-

nan kemoterapinin direkt mineral metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin ve hastayı erken menapoza sokmasının, androjen blokajının ve araya giren steroid tedavilerinin timik hiperplaziye yol açtığı, bu durumun da T hücre aktivasyonu ve otoantikör oluşumuyla self toleransı kırarak fonksiyonları otoimmünite lehine çevirdiği düşünülmektedir. Bu noktada gelişen menapoz nedeniyle ortaya çıkan osteoporozla bağlı fraktürlerin metastaz ile karışabileceği de akılda tutulmalıdır. Yine, artralji yan etkisi bilinen *tamoksifen* tedavisinin antiöstrojen etkiler ile gonadal atrofiye sebep olduğu ve T hücreleri aktive ettiği belirtilmektedir. Ayrıca, literatürde malign timoma tedavisi sonrası sistemik lupus eritematozus (SLE) geliştiği de bildirilmiştir. Mesane kanserinde intravezikal uygulanan *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), 2–4 hafta içinde ayak bileği ve dizin tutulduğu ılımlı oligoartrit ve çok nadiren vertebral osteomyelit yapabilmektedir. *Granülosit ve makrofaj koloni stimulating faktör* (GM-CSF) uygulanması sonrası saatler ya da günler içerisinde akut simetrik inflamatuvar artropati gelişebilir. *İnterferon* alfa ve gama tedavilerinin hepatit C alevlenmesi ve sonrasında artralji ya da SLE benzeri sendrom geliştirebildiği bilinmelidir. Malign melanom ve böbrek kanserinde kullanılan *interlökin-2* tedavisi ise romatoid artrit, reaktif artrit, psoriatik artrit, spondilit, miyozit ve skleroderma alevlenmesine neden olabilmektedir.<sup>[26]</sup> Bleomisin, vinblastin ve sisplatin kullanımı sonrası epitel hasarıyla *Raynaud fenomeni*, bleomisin ve gemitabin kullanımıyla da *skleroderma benzeri* durum gelişebilmektedir. 5-Fluorourasil kullanımı ile *digital iskemi* ve nekroz bildirilmiştir. Kemoterapi sonrası gelişen hiperürisemi *sekonder gut* için tetikleyici olabilir.<sup>[27]</sup> Sıklığı gittikçe artan küratif tedavi yöntemi olan *hematopoetik kök hücre nakli* sonrası da artrit gelişebilmektedir. Sıklıkla kronik *graft-versus-host hastalığı* (GVHD) olup immüsupresif tedavisi kesilenlerde ve engraftman sonrası immün rekonstrüksiyon döneminde yani post-transplant 2. ve 6. aylar arasında kendi kendini sınırlayıcı inflamatuvar poliartrit gelişebilir. Ayrıca; gecikmiş T hücre rekonstrüksiyonu ya da self reaktif T hücrelerin yetersiz regülasyonu nedeniyle SLE, skleroderma ve RA gelişebildiği de belirtilmektedir.<sup>[28]</sup>

Son zamanlarda tümör immün biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla immün kontrol noktası blokajı ile kanser tedavisinde standartlar değişmeye başlamıştır. *İmmün check-point inhibitörleri* denen ilaçlar ile sitotoksik T lenfositlerin tümörü yok etmesini önleyen inhibitör reseptör veya ligandlar bloke edilerek T lenfositlerin aktifleşerek tümöre saldırması sağlanmaya çalışılmaktadır. Hedef bölgeler olarak sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4 veya CD152) ve programlanmış hücre ölümü

proteini 1 (PD1 veya CD279) seçilmektedir. CTLA-4 için ipilimumab, PD1 reseptörü için nivolumumab ve pembrolizumab, PDL-1 ligandı için ise atezolizumab ve avelumab birçok kanserin (*maligın melanom, Hodgkin lenfoma, küçük hücre dışı akciğer ve böbrek kanseri gibi*) tedavisinde rutin kullanıma girmiştir.<sup>[29]</sup> Bu ilaçların yan etkileri çoğunlukla aşırı artmış immünite ile ortaya çıkar ve bunlar arasında en sık görüleni halsizliktir. Artrit, ilaç uygulanmasından sonraki 2 hafta ile 1 yıl arasında gelişebilir. Seronegatif RA benzeri, bel ağrısının eşlik edebileceği büyük eklemleri tutan oligoartrit ya da psoriatik artrit kliniklerinde olup ağır seyredebilir. Ayrıca; endokrinopati, sıkka sendromu, miyopati, vaskülitler (*dev hücreli vaskülit ve izole organ vaskülitleri dabil*), polimiyaljiya romatika (PMR), eozinofilik fasiit, sarkoidoz, skleroderma ve dijital nekroz gibi çeşitli klinik etkiler gün yüzüne çıkabilir. *Radyoterapide* boyuna uygulandığında hipotiroidi ve kemiklerde osteonekroz ve lokalize skleroderma gelişimi için riski arttırabilmektedir.<sup>[30]</sup> Kserostomi ve Sjögren sendromu ayırıcı tanısında radyoterapi öyküsü önemli bir yer tutmaktadır.

## Paraneoplastik Sendromlar

Paraneoplastik sendrom, tümörün direkt lokal kitle ya da metastaz etkilerinden bağımsız olarak periferik dokularda oluşan klinik belirti, semptom ve disfonksiyonlara verilen isimdir.<sup>[31]</sup> Genel olarak, kanserli kişilerin %1'inden azında, hastanede yatan ileri evredeki hastaların ise %15'inde gelişir. Bu sorunların büyük kısmını endokrinolojik ve nörolojik olaylar oluşturur %70'e yakını öncül bulgu şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>[32]</sup> İlgili tümörün tanısından 2 yıl öncesine kadar uzanabilen romatolojik paraneoplastik bulgular ise eklem, kemik, fasya, kas ve damarları etkileyen patolojilerdir. Salgılanmış olan peptid yapıdaki hormon, enzim, fetal proteinler ve sitokin gibi etki gösteren solubl faktörlerin, etkilerine ek olarak tümör hücrelerine karşı gelişmiş olan immün yanıt sonrası ortaya çıktıkları düşünülmektedir.<sup>[33]</sup> Sağlıklı dokularda neredeyse inaktif durumda olan genlerin tümörleşme süreci sayesinde aşırı ekspresyonuyla sentezlenen lokal ürünlerin, gelişen tümöral nekroz sonrasında anormal yapıdaki zengin damarsal ağ vasıtasıyla sistemik dolaşıma geçerek antijen rolü oynadığı tezi üzerinde durulmaktadır. Zaman içinde üretilen antikörlerin da immün kompleks oluşturarak semptomları gün yüzüne çıkardığı düşünülür. Genel olarak, tümör hücreleri vücuttan uzaklaştığında paraneoplastik sendroma dair tüm semptomların gerilediği belirtilmektedir. **Tablo 2'**de eklem ve periartiküler dokulardaki romatolojik paraneoplastik sendromlar sunulmuştur.<sup>[34]</sup>

Aslına bakılırsa genel etkilerden *anoreksiya* en sık gözlenen paraneoplastik sendrom olarak kabul edilebilir. Tümör hücrelerinin konak mononükleer hücrelerini uyarak eski ismi '*kaşeksin*' olan tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interferonlar ve interlökin ((IL)-6 sentezlemesi sorumludur. Sıklıkla akciğer, pankreas ve böbrek kanserlerde gözlenen bu durumun neticesinde %10'dan fazla ağırlık kaybı gerçekleştiğinde kişilerin yaşam beklentilerinin kılalacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Diğer sık görülen bir bulgu olarak onkolojik *ateş* söylenebilir. Isı merkezi tümör hücreleri tarafından direkt üretilen antijenlere, inflamasyona, konağın lökosit ve mononükleer hücreler tarafından salgılanan interferon alfa, TNF alfa, IL-1 ve IL-6 gibi pirojen sitokinlere duyarlıdır. Uyarımlar sonrası hipotalamusta prostoglandin E2

**Tablo 2.** Paraneoplastik sendrom ve malignite ilişkisi.

Paraneoplastik sendrom	Malignite ilişkisi
Karsinomatóz poliartrit	Lenfoma, lösemi, multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom, akciğer, meme, prostat, over, mesane
Eritromelalji	Miyeloproliferatif hastalık, astrositom
Palmar fasiit ve poliartrit	Miyeloproliferatif hastalık, akciğer, kolon, pankreas, mide, over
İmmün kompleks hastalığı	Lenfoma
Hipertrofik pulmoner osteoartropati	Lenfoma, akciğer, böbrek, özofagus, mezotelyoma, timus, rabdomiyosarkom, nazofarinks
Polimiyaljiya romatika benzeri	Multipl miyelom, böbrek, solid tümör
Tümöre bağlı osteomalazi	Hemanjiyoperistom, hemanjiyom, sarkom, ossifiye fibrom, dev hücreli tümör
Lupus benzeri	Lösemi, lenfoproliferatif hastalık, meme, over, mezotelyoma
Remitting seronegatif simetrik sinovit ve pitting ödem	Lenfoma, mide, pankreas, prostat, endometrium
Skleroderma benzeri	Multipl miyelom, akciğer, meme, mide, melanom, karsinoid tümör
Jaccoud artropatisi	Akciğer
Vaskülit	Akciğer, meme, kolon, prostat, böbrek, mesane
Pannikülit	Hematolojik tümör, pankreas
Raynaud fenomeni	Lenfoma, lösemi, multipl miyelom, akciğer, meme, pankreas, böbrek, over, ince bağırsak
Omuz-el sendromu	Lenfoma, akciğer, meme, mide, beyin, over, serviks, mesane, hemanjiyoperistom
Dijital nekroz	Lenfoproliferatif hastalık, akciğer, mide, over



sentezi artırılmakta ve ısı ayarı yükseltilmektedir.<sup>[35]</sup> Bu açıdan en ön planda Hodgkin lenfoma ve böbrek kanseri bulunur. Ancak; atrial mikroma, metastazlar, hipotalamik tümör, feokromasitoma, akut lösemi, melanom, sarkomlar, akciğer, karaciğer, pankreas, kemik ve sürrenal bez neoplazmaları da bu kategoride sayılabilir. Tümör hücrelerinin kemik iliği infiltrasyonu, basınç atrofisi gelişmesi, destrüksiyona bağlı endosteal erozyon sonucu kemik yıkımı ve oluşumu arasındaki denge bozulmaktadır. Ek olarak, aktive edilen osteoklast ve makrofajların da osteolizis sürecine katkıda bulunmasıyla yaygın osteopeni oluşmaktadır. Aylarca süren heparin tedavisi, yüksek dozda steroid uygulamaları ve mide-bağırsak rezeksiyonları sonrası da risk belirgin artmaktadır. Bu durumun radyolojik bulguları olan kemik yoğunluğundaki azalma ve kortikal incelleme, mineral yoğunluğun en az %30'u kayb olduğunda konvansiyonel grafilerde gözlenebilmektedir. Klinikte doğal olarak mikromimarideki bozulma ve düşük kemik kitlesiyle fraktür açısından uygun ortam yaratan genelleştirilmiş osteopeni, multipl miyelomun tek radyolojik bulgusu olabilmektedir. Önemli olan sendromlara aşağıda ayrıntılı bir şekilde tek tek değinilmektedir.

### Karsinomatöz Poliartrit

Malignite ile seronegatif poliartrit arasındaki ilişki; artrit başlangıcı ile malignite tanısı arasının kısa olması (*maksimum 2 yıl*), altta yatan kanserin tedavisi ile artrit düzelme elde edilmesi ve tümörün rekürrensi sonrası artrit tekrarlamasıyla kurulmaktadır. İleri yaştaki hastalarda asimetrik şekilde ön planda diz ve ayak bileği olmak üzere el, el bileği, omuz ve kalça gibi eklemlerin tutulduğu, gürültülü başlayan bir klinikte akıllara her zaman altta yatan bir malignite olabileceği getirilmelidir.<sup>[36]</sup> En sık saptanan kanserler lenfoma, lösemi, multipl miyelom, miyelodisplastik sendrom (MDS), akciğer, meme, mesane, prostat ve over gibi solid tümörlerdir. Patogenezle ilgili kesin bir açıklama mevcut değildir ancak yapılan son çalışmalarda özellikle epitelyal tümörlerde sitrüline vimentinin antijen rolü oynadığı ve T hücre cevabını indüklediği anlaşılmıştır. Yapılacak değerlendirmede açıklanamayan anemi, organomegali ya da lenfadenopati varlığı, laktat dehidrogenaz (LDH) enzim yüksekliği, RF negatifliği ve romatoid nodülün yokluğu bu konuda şüpheleri artırmalıdır.<sup>[37]</sup> Malignitelere bağlı olarak neredeyse %40 oranında RF pozitifliği saptanabilmektedir.<sup>[38]</sup> Ayırıcı tanıda ilk sırada olan RA'nın 2010 ACR/EULAR tanı kriterlerinde puanlama öncesinde belirtilen koşulda sinovit bulgularının başka bir hastalık ile açıklanamaması vurgusuna dikkat edilmelidir. PMR açısından uyumlu kliniğe sahip ancak yaşı 50'nin altında olan kişilerde, asimetrik tutulum ve umulmadık akut faz yanıtı varlığında,

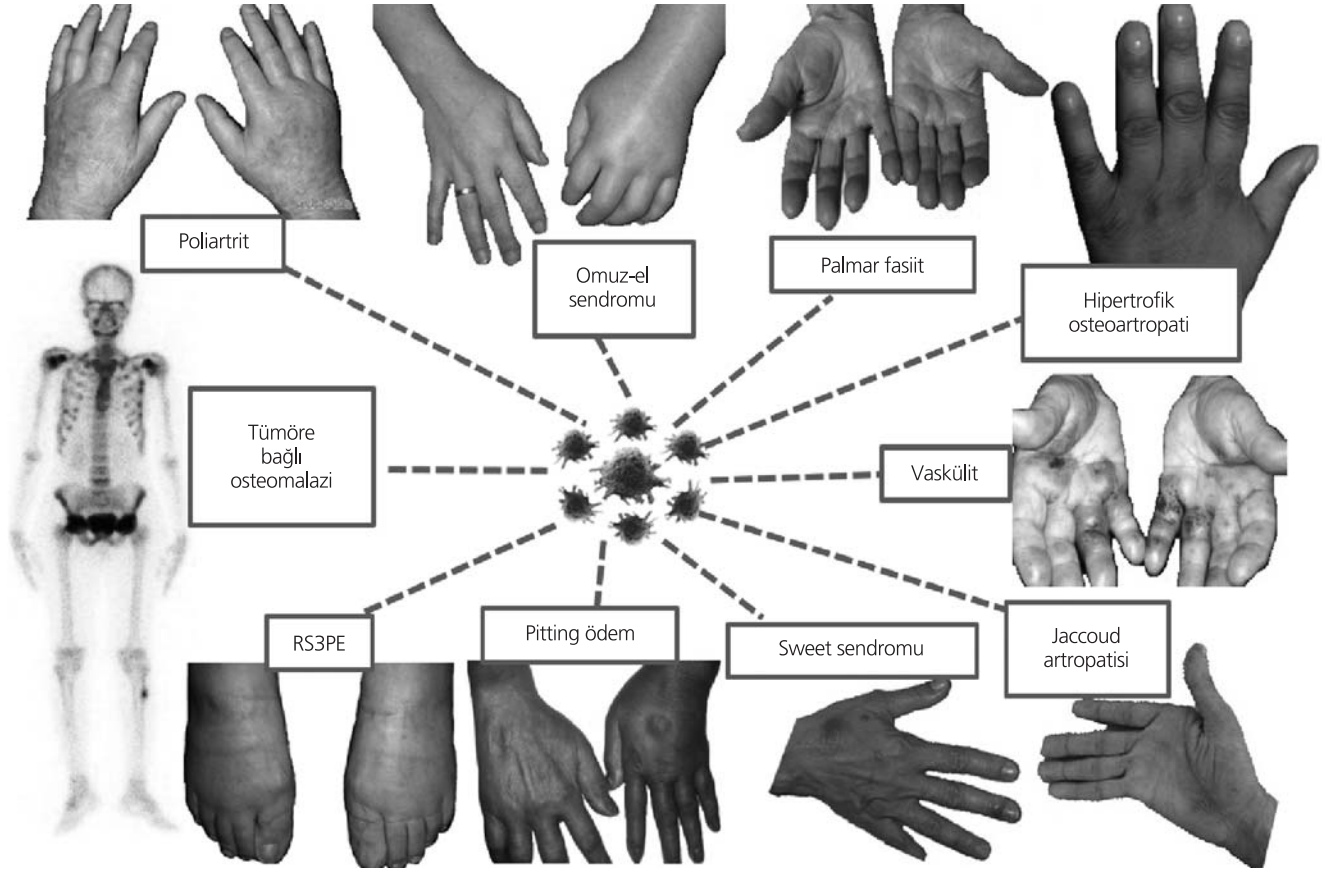
kötü steroid cevabı ve derin anemi söz konusu ise malignite düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır.<sup>[39]</sup>

### Palmar Fasiit ve Poliartrit

Refleks sempatik distrofiye benzer şekilde el bileğinde ve interfalangeal eklemlerde ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı ve vazomotor dengesizlik gelişerek hızlıca fleksiyon kontraktürü ve palmar fasiite bağlı palmar nodül gelişmesidir. Genelde bilateral gerçekleşen bu durumda romatoid artrit ile karışabilen simetrik artrit gözlenir (**Şekil 3**). Daha az şiddette olmak üzere omuz, diz ve dirsek de tutulabilmekte ve olguların %20'sinde plantar fasiit de eşlik edebilmektedir.<sup>[40]</sup> İlk olarak over kanseri ile ilişkili olarak 1982 yılında tanımlanmıştır. Ayrıca; akciğer, pankreas, mide ve kolon malign neoplazmalarında da görülebilir. Histopatolojik değerlendirmesinde fasyada artmış mononükleer hücre, fibroblast infiltrasyonu ve fibrozis görülür. Bazı hastalarda dokuda immün globulin depozitleri saptanmış ve serum solubl IL-2 reseptör seviyelerinde artış kaydedilmiştir. ANA pozitifliği görülebilmekle beraber sklerodermadan farklı olarak kollajen depolanması izlenmez ve kapilleroskopi normaldir. Varlığı, kötü prognoza işaretir çünkü genelde metastaz yapmış ileri evre ve unrezektabl olgularda ortaya çıkar.<sup>[41]</sup> Ancak; steroid tedavisine ve altta yatan kanserin kemoterapi ya da rezeksiyon ile tedavisine iyi cevap verir. Sinovyal sıvı analizi yapılır ise inflamatuvar özellik saptanan bu durumda olguların %50'sinde sedimentasyon değerinin normal olarak saptanabileceği belirtilmektedir.

### Remitting Seronegatif Simetrik Sinovit ve Pitting Ödem (RS3PE)

İlk olarak 1985 yılında tanımlanmış olan bu sendromda yaşlı erkeklerde gelişen el ve ayak sırtında gode bırakan ödem ve ani başlangıçlı poliartrit söz konusudur. Malignitenin öncü bulgusudur, düşük doz kortikosteroidde iyi yanıt verir ve varolan tümörün tedavisi ile kaybolur. Bazı olgu serilerinde altta malignite saptanma oranı %7-31 arasında hesaplanmıştır.<sup>[42]</sup> İlişkili kanserlerin başında non-Hodgkin lenfoma, mide, prostat, pankreas ve endometrium adenokanserleri gelmektedir. Patofizyolojisinde tümör hücreleri tarafından salgılanan çok işlevli bir sitokin olan IL-6 ve vazodilatör etkisi ön planda olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üzerinde durulur. Geriatrik popülasyonda gelişen RA, PMR, nefrotik sendrom, hipoalbuminemi ve konjestif kalp yetmezliği ayırıcı tanıları içerisinde değerlendirilmelidir. RA ile ayırımında RF ve anti CCP negatifliği, erkek cinsiyet ve çekilecek olan radyografilerde erozyona rastlanmaması önemli özelliklerdir.



Şekil 3. Paraneoplastik romatolojik sendromlar.

### Hipertrofik Osteoartropati

Bilateral, simetrik, hızlı gelişen ve ciddi çomak parmakla birlikte femur ve tibia gibi uzun kemiklerin distal uçlarında periost proliferasyonu, sinovit ve yumuşak doku hipertrofisi ile karakterizedir. Patogenezde fibroblast growth faktör (FGF) ve von Willebrand faktörünün ön planda olduğu endotel ve trombosit aktivasyonu üzerinde durulmaktadır. Akciğer kanseri olan hastaların %3–10'unda bulunabileceği ve %1 olguda ise ilk belirti olarak ortaya çıkabileceği belirtilmektedir.<sup>[43]</sup> Ayrıca mezotelyoma, lenfoma, böbrek, böbrek, timus ve özofagus malignitelerinde görülebilir. Elevasyonla hafifleyen alt ekstremitte ağrıları NSAİ ve kortikosteroidlere cevap vermektedir ve alta yatan tümörün rezeksiyonu ile gerilmesi beklenmektedir.

### Tümöre Bağlı Osteomalazi

FGF 23 denen ve fosfat ve D vitamini regülasyonu sağlayan maddenin fazla salgılanması sonrası geliştiği düşünülmektedir. Neticede 25-OH vitamin D hidroksilasyonu ve renal tübüllerde fosfat reabsorpsiyonu sekteye uğramaktadır.<sup>[44]</sup> Laboratuvar bulgusu olarak hipofosfate-

mi belirleyicidir ve kliniğinde kemik ağrısı, fraktür ve kas güçsüzlüğü söz konusudur. Ayrıca yürüme bozukluğu, ensefalopati ve hemoliz bulguları da gelişebilir. Genelde küçük ve lokalizasyonu zor olan bir mezankimal tümör bu duruma sebep olmaktadır. Bu grupta sıklıkla hemanjiyoperistom, hemanjiyom, sarkom, osifiye fibrom ve dev hücreli tümör bulunmaktadır.

### Pannikülit

Pankreas kanserinde ve hematolojik malignitelerde eritema nodozum benzeri lezyona ek olarak sistemik ağrılı ve tekrarlayıcı nodüler pannikülit de görülebilmektedir. Pannikülit 1–5 cm arasında olup ayırıcı tanısında eritema nodozum, lupus profundus, kutanöz poliarteritis nodoza (PAN) ve Weber-Christian hastalığı yer almaktadır. Kitlenin obstrüksiyon yaparak pankreatite neden olduğu ve intraosseöz yağ nekrozunun bulunduğu artrit de geliştirebilmektedir. Teoriye göre; sistemik dolaşımdaki pankreatik enzimler periartiküler ya da kemik iliğindeki adipositlere etki ederek trigliseridleri serbest yağ asitlerine çevirir. Bunlar da ekleme geçerek sinovite sebebiyet verirler.<sup>[45]</sup> Radyografide saptanan bulgular multipl oste-

olitik lezyon, güve yeniği şeklindeki destrüksiyon, periost reaksiyonu ve eklem aralığı kaybı olup bu konudaki en spesifik ve öncü bilgileri MR sunabilmektedir. Sıklıkla el ve ayak bileği, metakarpofalangeal ve diz eklemlerinin tutulduğu poliartrit kliniği hakimdir. Sinovyal sıvı değerlendirilir ise lipid içeriğinin yoğun olduğu gözükür. Aday olan orta yaşlı alkol kullanan erkek hastada beklenenin aksine %70 oranında ciddi karın ağrısı bulunmamaktadır.

## Vaskülit

Gözlem çalışmalarında maligniteli hastaların %2.3–8'i vaskülit ile ilişkilendirilmektedir. En sık saptananı lökositoklastik vaskülit olup Henoch-Schönlein vaskülit (HSV), PAN, eozinofilik granülomatöz polianjit (EGPA), mikroskopik polianjit (MPA) ve granülomatöz polianjit (GPA) de bu gruba dahildir.<sup>[46]</sup> Sebep olan maligniteler arasında hematolojik nedenler solid olanlara göre daha ön plandadır. Nitekim, yapılan çalışmalarda sıklık; lenfoma, lösemi, MDS, multipl miyelom, malign histiyositoz ve primer amiloidoz gibi malignitelerde 1/1.800, solid tümörlerde ise 1/80.000 civarında hesaplanmıştır.<sup>[47]</sup> Solid tümörler arasında da akciğer, meme, prostat, kolon, böbrek, serviks tümörleri, mezotelyoma, sarkom ve melanom ön sıraları oluşturmaktadır. Vaskülit maligniteden aylar önce, eş zamanlı ya da tanı sonrasında gelişebilir. Klinik ve laboratuvar belirtileri nonspesifik olmakla birlikte açıklanamayan anemi varlığı ve lökositoz yerine lökopeni saptanması malignite açısından uyarıcı olmalıdır.<sup>[48]</sup> Klinikte RF, ANA ve ANCA pozitifliği saptanabilen bu durumda sıklıkla eklem ve böbrek etkilenmesi de olmaktadır. Patofizyolojide; maligniteyle ilişkili olabilen viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımı ve kriyoglobulin varlığı dışlandıktan sonra immün kompleks oluşumu, endotel hasarı yapan antikorlar ve lösemik hücrelerin direkt hasarı sorumlu tutulmaktadır. Vaskülit ve malignite tipleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut olmasa da MDS ile PAN arasında ve HSV ve GPA ile solid tümörler arasında anlamlı bir birliktelik mevcuttur. Tüm lösemilerin %2'sini oluşturan tüylü hücreli lösemi de özellikle HSV ve PAN ile ilişkilidir. Lösemilerde splenektomi, vaskülit gelişen olguların neredeyse yarısında başlatıcı bir faktör olarak gözlenmiştir. Blastik hücre infiltrasyonuna bağlı eklem efüzyonu nadir gelişir. Artrit teorik olarak kemik iliğindeki patolojiye sekonder reaktif inflamasyon, immün kompleks depolanmasına bağlı sinovit ve trombositopeniye bağlı hemoraji sonrası gelişmektedir. Çocuk hastalarda artraljinin yetişkinlere kıyasla 3 kat daha oranla, oranla %14 sıklığında gözlendiği bildirilmiştir. Kliniğinde serum LDH yüksekliği, sternum, sırt bölgeleri başta olmak üzere kemik ağrısı ve diz ya da ayak bileğinin ön planda olduğu gezici poliartrit söz konusudur.<sup>[49]</sup> Başlangıçta hastaların yarısında direkt grafiler normal olarak saptana-

bileceği için bu aşamada kemik sintigrafisinin değeri artmaktadır. Lösemi hastalarının özellikle ilaç tedavisi sonrası nötropenik olup immünosupresyon gelişmesiyle septik monoartrit kliniği sergileyebileceği bilinmelidir.

*Sekonder Raynaud fenomeni* özellikleri olarak 50 yaş üstü hasta popülasyonu, asimetrik etkilenim olması, erkek cinsiyet, atak esnasında ağrı hissedilmesi ve doku iskemisi belirtileri varlığı sayılmaktadır.<sup>[50]</sup> Nedenleri arasında romatizmal hastalıklar, hematolojik bozukluklar, paraproteinemi, karsinoid sendrom, feokromasitoma ve kemo-terapatik ilaçlar (*bleomisin, sisplatin, dosetaksel, paklitaksel, karboplatin, gemsitabin ve vinblastin*) düşünülmelidir.<sup>[51]</sup> Malignitelere bağlı *lupus benzeri sendromda* ek olarak poliserozit ve ANA pozitifliği izlenmektedir. *Digital iskemi*; viskozitede olan değişiklik, hiperkoagülabilitate, vazoaktif maddelerin etkisi ve solid tümörler ile ilişkili olarak vaskülit gelişmesi sonrası karşımıza çıkabilmektedir. Bu konuda özellikle özofagus, mide, ince bağırsak ve kolon tümörleri ön plandadır ve yaklaşık yarısı hastalık remisyonuna girdikten sonra gelişmektedir. Akciğer kanseri, atrial miksoma ve özellikle müsin salgılayan tümörler sol kalp kapaklarına yerleşen verrüköz *marantik endokardit* ile vaskülit taklitçisi olabilirler. Anjiyosentrik T hücre lenfomaları da GPA'yı taklit eden nazofarengial *destrüktif lezyonlara* yol açabilmektedirler. Genelde altta yatan malignitenin tedavisi ile paraneoplastik vaskülit kliniğinin gerileyeceği bildirilir. Özellikle eklem yakınmaları ön planda olan ileri yaştaki bir hastada HSV başta olmak üzere vaskülit tanısı konulduğu zaman kanser taraması yapılması şiddetle önerilmektedir.

## Dermatomiyozit (DM) ve Polimiyozit (PM)

Malignite riskinin DM'de 3–6 ve PM'de 1–2 kat arttığını söyleyerek söze başlayabiliriz. Erişkin yaştaki miyozit hastalarının %10–20'sinde, 65 yaş üstü kişilerin ise neredeyse yarısında malignite gelişmektedir. Bunların %80'i DM ile ilişkilidir. Tanı anından itibaren ilk 5 yıl içinde risk belirgin olmakla birlikte hastalık öncesi ve eş zamanlı da kanser tanısı konulabilir. %68'i ilk yıl içinde gözükmektedir. Ön planda olan kanserler akciğer, meme, over, kolon, mide, uterus, prostat, böbrek, melanom, lenfoma, lösemi, safra kesesi, nazofarinks ve larinkstir. Kreatin kinaz (CK) ve kas biyopsisi bulguları belirleyici olmakla birlikte normal CK değerlerinin yanında yüksek aldolaz varlığının malignite olasılığını yükselttiği bildirilmektedir. Tedaviye dirençli ileri yaştaki bir hastada cilt ülserasyonu, ciddi disfaji ve solunum yetmezliği söz konusu ise ve laboratuvar analizlerinde C4 düşüklüğü saptanırsa akla malignite varlığı getirilmelidir.<sup>[52]</sup> Anti-155/140 (*transcription intermediary factor*, TIF-1) antikoru ile risk artarken anti-sentetaz ve anti-Mi2 ile riskin

azaldığı belirtilir.<sup>[53]</sup> *Sklerodermanın* kendisinde %3–5 oranında akciğer, meme ve timus kanserleri ile hematolojik neoplazmlar gelişebilmekle birlikte miyozit tablosuna da eşlik edebilir. Özellikle interstisyel akciğer hastalığı tutulumu olmayan miyozitlerde CA125 ve CA19-9 taramasının hastalığın ilk yıllarında yapılması ve CA 125’de artış trendi gözlenmesinin kanserin erken tanısı için faydalı olacağı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[54]</sup>

### Jaccoud Artropatisi

Tendonlar ve artiküler kapsüldeki persistan sinovit ve periartiküler yumuşak dokulardaki inflamasyon neticesinde fibröz retraksiyon gelişmesidir. Akut romatizmal ateş ve SLE için karakteristik olsa da özellikle akciğer malignitelerinde de gelişebilmektedir.

### Omuz - El Sendromu (Refleks Sempatik Distrofi)

Nedenleri arasında nadiren malignite yer almaktadır. Maligniteye bağlı gelişebildiği ilk kez 1940–50’li yıllarda saptanmıştır. Bunlar özellikle over, serviks, akciğer, lenfoma, meme, mesane, beyin, mide ve hemanjiyoperistom gibi malignitelere aittir. Tutulan tarafın eli vazomotor denge ile ağrılı, şiş ve zamanla sert hale gelir. Omuzda adhezif kapsülite gelişir. Malignite tanısından ortalama 4–6 ay önce saptanabileceği belirtilmektedir.<sup>[55]</sup>

### Eozinofilik Fasiit

İlk kez 1974 yılında saptanan bu durumda ekstremite-lerde ani başlangıçlı miyalji, üst ekstremitte ve gövdede yumuşak doku şişliği ve sonrasında cilt ve altında sertlik gelişmesi karakteristiktir. Sıklıkla kadınlarda görülen bu sendromun laboratuvar değerlendirmesinde eozinofili, sedimentasyon artışı ve hipergamaglobulinemi saptanır.<sup>[56]</sup> Hafif miyozit gözlenebilir ancak CK normaldir. Biyopside perivasküler alanda eozinofili, histiyosit, lenfosit ve plazma hücreleri izlenir. Sklerodermadan farklı yönleri telenjektazi, Raynaud fenomeni ve iç oran tutulumu gözlenmemesidir. Ailesel formun meme kanseri ile olan özel ilgisi dışında genel olarak MDS, akut lösemi, multipl miyelom, miyeloproliferatif hastalıklar, kronik lenfositik lösemi, lenfoma ve akciğer, meme, prostat ve melanom olgularında gelişmektedir.<sup>[57]</sup> Diğer cilt sertliği yapan sebepler olarak GVHD, mikozis fungoides, primer pulmoner hipertansiyon, refleks sempatik distrofi, skleroderm, amiloidozis akıldan tutulmalıdır.<sup>[58]</sup>

*Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatozis)* dermal nötrofilik infiltrat yaparak yüz, boyun ve gövdede vaskülit taklitçisi nodül veya plak, periferik lökositoz, ateş yüksekliği ve %20 oranında poliartrit yapan bir durumdur. SLE, RA, Behçet hastalığı, sarkoidoz ve Sjögren sendromunda

görülebileceği gibi lösemi, lenfoma, meme, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tümörlerinde de gelişebilir. Konstitüsyonel semptomlar yapabilen *multisentrik retikülohistiositoz*, sıklıkla 40–50 yaş civarı kadın popülasyonunda görülür ve distal interfalangeal eklem seçiciliğiyle destrüktif simetrik poliartrit yapabilmektedir. Cilt bulguları arasında pembe, kırmızı ve kahverengi renkte papüller ile deri ve altında nodüler lezyonlar vardır.<sup>[59]</sup> Dört olgudan biri akciğer, mide, meme, over, serviks ve kolon gibi malignitelerle ilişkilidir. *Piyoderma gangrenozum*, seropozitif RA dışında nekrotizan vaskülitler, lösemi ve polisitemia verada da izlenebilir. Dermatolojik açıdan *eksfolyatif dermatit* ve *eritem lenfomada; nekrotizan migratuvar eritem* glukagonomada, *mumlu papül, plak, nodül* ve *purpura* amiloidozda; *akantozis nigrikans* mide başta olmak üzere iç organların adenokanserlerinde ve el ve ayak tabanında, *hiperkeratoz (tylosis)* özofagus kanserinde görülebilmektedir. *Eritema nodosum benzeri lezyon (ENBL)* 6 haftadan uzun sürüyorsa malignite için uyarıcı olmalıdır.<sup>[60]</sup> *Still hastalığında* özellikle ateşli dönemlerde somon renkli döküntü görülmektedir. Diğer hastalıklar dışlanarak tanı konulabilen bu hastalıkta özellikle lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar, akciğer, meme, böbrek, tiroid ve özofagus tümörlerine dikkat sarfedilmelidir.<sup>[61]</sup> *Eritromelalji*, ekstremiteelerde ataklar halinde ortaya çıkan ağrı, kızarıklık ve ısı artışı ile karakterize olup polisitemia vera ve esansiyel trombositoz gibi miyeloproliferatif hastalıklardan bir iki yıl önce belirebilir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte mikrovasküler arteriyovenöz şant varlığı suçlanmaktadır. *Eritroderma* vücudun %90’ından fazlasının eritem ve skuam ile kaplı olduğu inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis ve allopurinol gibi ilaçlar dışında lenfoma, lösemi, tiroid, larinks, özofagus, mide, safra kesesi ve kolon kanserleri de sorumludur.<sup>[62]</sup> *Tromboflebit*, bazı olgu serilerinde %19’lar civarı özellikle münin salgılayan malignitelerle ilgilidir. Akciğer, meme, pankreas, over, karaciğer, cilt ve hematolojik kanserlerde ilk belirti olabileceği belirtilir. Trousseau sendromu denilen gezici yüzeysel tromboflebit pankreas, akciğer, mide ve kolon kanserleri için uyarıcıdır ve üst ekstremitte lokalizasyonu uyarıcı olmalıdır.<sup>[63]</sup> Katastrofik antifosfolipid antikor (AFA) sendromunun altından, oluşturduğu antifosfolipid antikorlar ile malignite çıkabileceği bilinmelidir. Kanser varlığında doku faktörlerinin koagülasyon mekanizmasını aktive etmesi ve fibrinolitik dengesinin bozulması sonucu *protrombotik* durumun ortaya çıkması bilinen bir konudur. Neticede derin ven trombozu, pulmoner emboli ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. Sıklıkla münin salgılayan gastrointestinal sistem adenokarsinomları, pankreas, akciğer, beyin, over ve hepatosellüler kanserli hastaların yaklaşık %15’inde venöz tromboemboli gelişmesi Behçet hastalığı ve AFA sendromu ayırıcı tanısında önem-

li bir durumdur.<sup>[64]</sup> İdiyopatik venöz tromboz ile karşılaşıldığında bilhassa ilk 6 ay yeni gelişecek kanser açısından dikkat edilmesi gerektiği vurgulanır. Lenfoma seyrek olmayarak *otoimmün hemolitik aneminin* sorumlusu olurken meme, over, prostat ve müsin salgısı yapan gastrointestinal sistem tümörleri ise *mikroanjyopatik hemolitik anemi* (MHA) yapılıp *dissemine intravasküler koagülasyonu* (DIC) tetikleyebilirler. Bu durumda skleroderma, vaskülit, SLE, AFA sendromu açısından önemlidir. Tümör hücrelerinin CSF yapımı sonucu mide, meme, akciğer, pankreas kanseri ve lenfomalarda *lökomoid reaksiyon* gözlenebilir. Lenfoma, mukozis fungoides, meme, akciğer, tiroid, hepatosellüler kanser, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tümörleri GM-CSF, IL-3 ve IL-6 üretimi ile *eoziyofili* yapabilir.<sup>[65]</sup> SLE ve Sjögren sendromunda saptanabilen *pansitopeni*, kemik iliği lenfoması, alösemik lösemi ve MDS tarafından da oluşturulmaktadır. Timoma, akciğer, mide, meme, tiroid ve safra yolu kanserleri de SLE ve RA ile birlikte *safiritroid aplazi* oluşturabilir. Hematolojik malignitelerin haricinde akciğer, meme ve gastrointestinal sistem tümörlerinin de *trombositopeni* yapabileceği unutulmamalıdır.

*Testiküller kitle* varlığında kanserlerin ağrısız şişlik yapma özelliği ayırıcı tanıda kolaylık sağlayacaktır ancak yine de Behçet hastalığı, vaskülitlerin, SLE ve sarkoidozun bu bölgeyi tutarak atipik tablolarla karşımıza çıkabileceği bilinmelidir. Multipl miyelomlu hastaların %30'unda ve litik kemik metastazlarında osteoklastları aktive eden lokal sitokinlerin etkisiyle *hiperkalsemi* gelişebilmektedir. Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, kemik dansitesinde azalma, ve patolojik kırık, kusma, renal disfonksiyon ve ensefalopati görülebilen bu tablonun diğer sebepleri arasında en başta skuamöz hücreli kanser, meme, üriner sistem, over ve lenfomaya bağlı aşırı paratiroid hormon related peptid (PTHrP) üretimi gelmektedir. Ayrıca; serum kalsiyumunun Waldenström makroglobulinemisi gibi durumlarda da üretilen paraproteinlere bağlanması, lenfoma ve over germ hücreli tümörlerinde 1-alfa hidrokstilaz aktivitesinde artış sonrası 1,25-dihidroksi kolekalsiferol üretimindeki fazlalık ve nadiren de paratiroid karsinomu başta olmak üzere akciğer ve adenokanserler tarafından aşırı paratiroid hormonu salgılaması bu patolojiden sorumlu olabilmektedir. Multipl miyelomlu hastaların %6-15'inde primer *amiloidoz*, primer amiloidozlu hastaların ise %26'sında multipl miyelom birlikteliği söz konusudur. Açıklanamayan nefropati, kardiyomiyopati, nöropati, anemi ve hepatomegali varlığında akıllara gelmesi gereken amiloidozda diz, dirsek, omuz gibi eklemlerde ağrısız simetrik şişlik ve hareket kısıtlılığı şikayet olarak sunulabilir. Ayrıca; ön planda safra yolları, lenfoma, böbrek, mesane ve uterus gibi solid tümörlerde de kabaca %15 oranında amiloidoz gelişebildiği bildirilmiştir. Yaşlı

kişilere nefrolojik açıdan bakıldığında, *nefrotik sendromların* %10-20'sinin lenfoma, multipl miyelom, mezotelyoma, melanom, meme, pankreas, prostat, böbrek, mide, akciğer ve kolon gibi malignitelere bağlandığı ve genitoüriner sistem tümörlerinin *proteinüri* ya da *hematüri* oluşturabildiği gözlenmektedir.<sup>[66]</sup>

Pulmorenal sendromlarda gözlenen *alveolar hemorajinin* ayırıcı tanısında akciğer kanseri, Kaposi sarkomu, multipl miyelom ve akut lösemiler sayılmaktadır. Akciğer grafisindeki *miliyer patern* her ne kadar ilk planda tüberkülozu akla getirirse de sarkoidoz, başta tiroid olmak üzere hematojen metastazlar ve bronkoalveolar kanserde de oluşabilmektedir. Ayrıca; *sarkoid benzeri reaksiyon* ya da *asimetrik bilateral hiler lenfadenopati* varlığında ayırıcı tanıda lenfoma, testis, meme ve baş-boyun kanserlerinin de düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Bronkoalveolar kanser, 1 cm'den küçük lenfadenopati, karsinoid tümör ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere müsin salgılayan tümörlerde PET tutulumu olmayacağı bilinmelidir. Paraneoplastik *sensorimotor nöropatinin*; lenfoma, timoma, monoklonal gammopati, Waldenström makroglobulinemisi, amiloidoz, akciğer, over ve meme gibi kanserlerin oluşturduğu malignite grubunda yaklaşık %15 oranında geliştiği belirtilmektedir. Bu durum RA, SLE, PAN ve EGPA başta olmak üzere vaskülitler, amiloidoz ve sarkoidoz ayırıcı tanılarında zorluk çıkarabilmektedir.<sup>[67]</sup> Polinöropati, endokrinopati, monoklonal plazma hücre artışı, sklerotik kemik lezyonları ve Castleman hastalığı söz konusu olduğunda *POEMS sendromu* akıllara gelebilir. Tüm plazma hücre bozukluklarının %2'sinde gözlenen bu tabloda SLE ve skleroderma açısından önemli olan beyaz tırnak, Raynaud fenomeni, ciltte kalınlaşma, çomak parmak, hiperpigmentasyon, organomegali, lenfadenopati ve plevral efüzyon görülebilmektedir.<sup>[68]</sup> Timomalı hastalarda SLE, RA ve DM sıklığı artmış olup *miyastenia gravis* gelişebilmektedir. Antikorların nöromusküler kavşakta bulunan proteinleri hedef alması sonucu gelişen bu klasik otoimmün hastalıkta yorulmakla artan ancak dinlenmekle azalan ağrısız kas güçsüzlüğü tipiktir. İlk başvuru esnasında hastaların %87'sinde jeneralize yorgunluk ve güçsüzlük tarif edilmektedir. Olguların %20'sinde sadece pitoz ve diplopi şeklinde oküler bulgular görülebilir. Diğer hastalarda yüz, çığneme, yutma, boyun, gövde ile kol ve bacak kaslarında güçsüzlük gelişmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların %0.5-3'ünde gelişen *Lambert-Eaton sendromu* ise proksimal kavşak kas zaafiyeti ile özdeşleştirilir. Pelvis kaslarının tutulumunda oturma ve merdiven çıkma gibi hareketler güçleşmektedir. Bu durumda klasik miyastenianın tersine kas gücü egzersiz ile artmaktadır. Genelde semptomların ortaya çıkışından 1-2 yıl sonra akciğer malignitesi tanısı konulmaktadır.<sup>[69]</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak; mevcut bilgiler ve şüpheliğimiz ile romatizmal yakınmaların altında malignitenin varolabileceğini bilmemiz gizli tümörlerin erken tanı ve tedavisine imkan tanıyacaktır. Bu sebeple, klinisyenler 50 yaş üstü hastalarda hızlı, şiddetli ve atipik belirtilerin varlığında primer romatolojik bir tanı koymadan önce maligniteyi ekarte etmelidir. İlgi çekici olduğu kadar bir o kadar da karmaşık olan konumuzda patogenezle ilgili cevaplanmayı bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Gelecekte bu alanda yapılacak çalışmaların yardımıyla altta yatan mekanizmaların açığa çıkarılarak hastalık izlem ve tedavi perspektiflerinin daha da netleşeceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Alim NE. Türkiye’de ve dünyada kanser epidemiyolojisi. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018. Available from: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal\\_kanser\\_haftasi\\_2018](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018)
2. Joshi VR. Rheumatology, past, present and future. J Assoc Physicians India 2012;60:21–4.
3. İlater H, Keskinlik B. Türkiye kanser istatistikleri 2015. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; 2018:20–27.
4. Düzgün N. Romatizmal hastalıkların tanı ve sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology & Rheumatology 2002; 2:3–5.
5. Akkoç N. Türkiye’de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. RAED Dergisi 2010;2:1–8.
6. Fam AG. Paraneoplastic rheumatic syndrome. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14:515–33.
7. Özmen Ş, Birlik M, Akar S, Önen F, Akkoç N. Malignite ilişkili romatizmal semptomlar ve paraneoplastik romatolojik sendromlar. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;18:260–72.
8. Egiziano G, Bernatsky S, Shah A. Cancer and autoimmunity: harnessing longitudinal cohorts to probe the link. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:53–62.
9. Gheita TA, Ezzat Y, Sayed S, El-Mardenly G, Hammam W. Musculoskeletal manifestations in patients with malignant disease. Clin Rheumatol 2010;29:181–8.
10. Rugiene R, Dadoniene J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. Clin Rheumatol 2011;30: 373–80.
11. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Kemik ve kırıldak dokusu. Temel histoloji içinde. Çev. Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahışalı B. İstanbul: Barış Kitabevi; 1998: 202–17.
12. Waimann CA, Lu H, Suarez Almazor ME. Rheumatic manifestations of primary and metastatic bone tumors and paraneoplastic bone disease. Rheum Dis Clin North Am 2011;37:527–49.
13. Göksoy T. Malignite ve romatizma. Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi. İstanbul: Yüce Reklam Yayın Dağıtım; 2002: 314–31.
14. Szendroi M, Deodhar A. Synovial neoformations and tumours. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2000;14:363–83.
15. Imboden JB, Hellman DB, Stone JH. Malignitenin romatizmal belirtileri. Current diagnosis and treatment serisi. Romatoloji: tanı ve tedavi. 3. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2014: 419–22.
16. Kaya T. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin değerlendirilmesinde temel radyografik ilkeler. Türk Radyoloji Seminerleri 2017;5:56–69.
17. Buğdaycı O, Cengiz İ, Türel D. Benign ve malign kemik lezyonlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografinin değeri. Nükleer Tıp Seminerleri 2016;1:15–20.
18. Bilynsky BT, Dzhush MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. Exp Oncol 2015;37:82–8.
19. Ciftdemir M, Kaya M, Selcuk E, Yalnız E. Tumors of the spine. World J Orthop 2016;7:109–16.
20. Kaptan H, Kasımcıan O, Cakıroğlu K, Kılıç C. Spinal tümörler. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi 2008;1:59–66.
21. Çetin Z, Büyükberber S. Kemik metastazlarına yaklaşım. İç Hastalıkları Dergisi 2012;19:119–24.
22. Li MH, Holtas S, Larsson EM. MR Imaging of spinal lymphoma. Acta Radiol 1992;33:338–42.
23. An C, Lee YH, Kim S, Cho HW, Suh J-S, Song H-T. Characteristic MRI findings of spinal metastases from various primary cancers: retrospective study of pathologically-confirmed cases. Journal of the Korean Society of Magnetic Resonance in Medicine 2013;17:8–18.
24. Almoallim H, Abdulaziz S, Fallatah E, et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with post-chemotherapy arthritis: a retrospective case series report. Open Access Rheumatol 2017;9:111–6.
25. Kim MJ, Ye YM, Park HS, Suh CH. Chemotherapy-related arthropathy. J Rheumatol 2006;33:1364–8.
26. Alias A, Rodriguez EJ, Bateman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an updated review of rheumatic manifestations of malignancy and anti-neoplastic therapy. Bull NYU Hosp Jt Dis 2012;70:109–14.
27. Elmacı S, Düzgün N. Otoimmün romatolojik hastalıklar ve kanser. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2007;27: 601–9.
28. Imamura R, Inoue H, Kato K et al. Development of rheumatoid arthritis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;30:527–9.
29. Cappelli L, Bingham CO, Shah AA. Rheumatologic complications of checkpoint inhibitor immunotherapy. March 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rheumatologic-complications-of-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>
30. Egiziano G, Bernatsky S, Shah AA. Cancer and autoimmunity: harnessing longitudinal cohorts to probe the link. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:53–62.
31. Bojinca V, Janta I. Rheumatic diseases and malignancies. Maedica (Buchar) 2012;7:364–71.
32. Onat H, Mandel NM. Paraneoplastik sendromlar. Kanser hastasına yaklaşım. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002: 77–85.
33. Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection. Postgrad Med 2002;111:95–102.

34. Andreasen RA, Emamifar A, Bang JC, Moller MB, Hansen IMJ. Severe joint pain as a manifestation of paraneoplastic rheumatic syndrome in a patient with a malignant lymphoma: a case report and review of the literature. *Itch & Pain* 2015;2:e759.
35. Cayakar A. Olgu eşliğinde ateşli hastaya yaklaşım. *İç Hastalıkları Dergisi* 2018;25:19–33.
36. De Figueiredo IR, Alves RV, Castro SG, et al. Rheumatologic diseases as paraneoplastic syndromes - a paradigmatic case. *J Rheum Dis Treat* 2018;4:067.
37. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis* 2014;17:640–5.
38. Wen J, Ouyang H, Yang R, et al. Malignancy dominated with rheumatic manifestations: a retrospective single-center analysis. *Sci Rep* 2018;8:1786.
39. Manzo C. Paraneoplastic syndromes and inflammatory rheumatic diseases: not everything that glitters is gold. The case of polymyalgia rheumatica. *J Med Oncol Ther* 2018;3:21–2.
40. Manger B, Schett G. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome – systematic literature review of 100 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:105–11.
41. Sendur OF. Paraneoplastic rheumatic disorders. *Türk Journal of Rheumatology* 2012;27:18–23.
42. Turan S, Emmungil H. Kolayca atlanabilecek bir tanı: tekrarlayıcı seronegatif pitting ödemli simetrik sinovit sendromu (R3SPE). *RAED Dergisi* 2017;9:39–42.
43. Uzunoglu S, Karagol H, Cicin I, Saynak M. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilişkili paraneoplastik romatolojik sendrom: olgu sunumu ve paraneoplastik romatolojik sendromlara bir bakış. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22:127–33.
44. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:R53–R77.
45. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010 39:417–23.
46. Manger B, Schett G. Rheumatic paraneoplastic syndromes – a clinical link between malignancy and autoimmunity. *Clin Immunol* 2018;186:67–70.
47. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473–80.
48. Racenelli V, Prete M, Minoia C, Favoino E, Perosa F. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun Rev* 2008;7:352–8.
49. Ravindran V, Anoop P. Rheumatologic manifestations of benign and malignant haematological disorders. *Clin Rheumatol* 2011;30:1143–9.
50. Rugiene R, Dadonienė J, Aleknavicius E, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol* 2011;30:373–80.
51. Ciolkiewicz M., Domys6awska I, Cio6kiewicz A, Klimiuk PA, Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2008;118:119–26.
52. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:44–9.
53. Fiorentino D, Casciola-Rosen L. Autoantibodies to transcription intermediary factor 1 in dermatomyositis shed insight into the cancer-myositis connection. *Arthritis Rheum* 2012;64:346–9.
54. Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1279–82.
55. Mekhail N, Kapural L. Complex regional pain syndrome type I in cancer patients. *Curr Rev Pain* 2000;4:227–33.
56. Andras C, Csiki Z, Ponyi A, Illés A, Dankó K. Paraneoplastic rheumatic syndromes. *Rheumatol Int* 2006;26:376–82.
57. Haddad H, Sundaram S, Magro C, Gergis U. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2014;7:90–2.
58. Rovisco J, Serra S, Abreu P, et al. Paraneoplastic scleroderma-like syndrome – case report. *Acta Reumatol Port* 2014;39:87–90.
59. Shah SP, Shah AM, Prajapati SM, Bilimoria FE. Multicentric reticulohistiocytosis. *Indian Dermatol Online J* 2011;2:85–7.
60. Szekanecz E, Andras C, Sandor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2006;6:42–7.
61. Yılmaz S, Karakas A, Cinar M, et al. Adult onset Still's disease as a paraneoplastic syndrome – a case report and review of the literature. *Bull Hosp Jt Dis (2013)* 2013;71:156–6.
62. Rodriguez P, et al. A review of paraneoplastic syndromes in gastrointestinal tumors. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017;32:226–40.
63. Rutherford GC, Dineen RA, O'Connor A. Imaging in the investigation of paraneoplastic syndrome. *Clin Radiol* 2007;62:1021–35.
64. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GYH, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia* 2002;4:465–73.
65. Okutur K, Demir G. Paraneoplazi kavramı. *Türkderm - Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi* 2013;47(Özel Sayı 2):59–64.
66. 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;60:433–40.
67. Koike H, Soube G. Paraneoplastic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:713–26.
68. Elmacı S, Düzgün N. Otoimmün romatolojik hastalıklar ve kanser. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007;27:601–9.
69. Erdem Tilki H. Paraneoplastik kavşak hastalıkları: Lambert-Eaton myastenik sendromu. *Türkiye Klinikleri Neurology - Special Topics* 2014;7:61–8.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

**Bu yazının atf künyesi:** Çayakar A. Romatolojik ayırıcı tanıda onkolojik değerlendirme. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):117–131.