

Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα.

Ν. Χατζηγιάννης*, Κ. Τόσιος**, Στ. Παπανικολάου***

Οι κακοήθεις νεοπλασίες συχνά συνοδεύονται από χαρακτηριστικές εκδηλώσεις στο δέρμα, τους βλεννογόνους και άλλα σημεία του σώματος. Οι εκδηλώσεις αυτές ονομάζονται παρανεοπλασματικές και τις περισσότερες φορές ακολουθούν χρονικά την ανίχνευση του νεοπλάσματος, ενώ σπανιότερα η ανίχνευσή τους μπορεί να είναι ταυτόχρονη ή και να προηγείται της εύρεσης του νεοπλάσματος. Η σχέση τους με την εξέλιξη της νεοπλασίας καθιστά τις παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις δείκτη αδράνειας ή υποτροπής της νόσου.

Η κλινική τους εικόνα δεν είναι πάντα διαγνωστική και μπορούν να εμφανίζονται μέσα από ευρύ φάσμα βλαβών. Οι συχνότερα εμφανιζόμενες παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα είναι η παρανεοπλασματική πέμφιγα, η κακοήθης μελανίζουσα ακάνθωση, η αμυλοείδωση της γλώσσας και το ουλωτικό πεμφιγοειδές με αντισώματα έναντι της επιλιγκρίνης.

Η συμπτωματική θεραπεία των εκδηλώσεων αυτών έχει μέτρια αποτελέσματα, σε αντίθεση με την επιτυχημένη αντινεοπλασματική θεραπεία, η οποία βελτιώνει σε αρκετές περιπτώσεις τη βαρύτητα των εκδηλώσεων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σημεία και συμπτώματα που προκαλούν τα κακοήθη νεοπλάσματα είναι κατά το πλείστον τοπικά και ποικίλλουν ανάλογα με το είδος του νεοπλάσματος, τον βαθμό κακοήθειας και το στάδιο εξέλιξής του. Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να είναι γενικά, να μην αποδίδονται στην ανάπτυξη του όγκου

Λέξεις κλειδιά: Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις, Στοματική κοιλότητα.

* Μεταπτυχιακός φοιτητής Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπ. Αθηνών.

** Λέκτορας, Εργαστήριο Βασικών Ιατροβιολογικών Επιστημών, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπ. Αθηνών.

*** Καθηγητής Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή Πανεπ. Αθηνών.

και στις μεταστάσεις του, αλλά να παίρνουν τη μορφή νεοπλασματικών συνδρόμων¹.

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και είναι ελάχιστα κατανοητά. Εξάλλου, η έναρξη και η κλινική τους πορεία δεν μπορούν να προβλεφθούν. Ορισμένες από τις εκδηλώσεις αυτές είναι στερεότυπα σύνδρομα, που οφείλονται στην απελευθέρωση πεπτιδικών ορμονών ή κυτταροκινών με ειδική βιολογική δραστηριότητα. Άλλες εκδηλώσεις οφείλονται είτε στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, είτε σε προϊόντα διάσπασης του κυττάρου².

Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις διακρίνονται σε γενικά σημεία και συμπτώματα όπως ο πυρετός, η ανορεξία και η απώλεια βάρους και διάφορα σύνδρομα σχετιζόμενα με ποικίλα συστήματα και όργανα του ανθρώπου. Στην τελευταία κατηγορία συναντώνται ενδοκρινικά, νευρολογικά, αιματολογικά, δερματικά και αρκετά ακόμα σύνδρομα¹. Στη στοματική κοιλότητα παρουσιάζονται κυρίως εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους. Η κλινική τους εικόνα ποικίλει και προέρχεται από όλο το φάσμα των στοιχειωδών κλινικών βλαβών. Οι πιο συχνά συναντώμενες είναι:

- Η παρανεοπλασματική πέμφιγα
- Η κακοήθης μελανίζουσα ακάνθωση
- Η αμυλοείδωση της γλώσσας
- Το ουλωτικό πεμφιγοειδές των βλεννογόνων.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

Ο όρος πέμφιγα αναφέρεται σε μία ομάδα δερματοβλεννογόνιων πομφολυγωδών νοσημάτων, τα οποία χαρακτηρίζονται από ακανθόλυση³. Συγκεκριμένα, παρατηρείται καταστροφή της ακανθωτής στιβάδας του επιθηλίου από αυτοαντισώματα που έχουν σαν στόχο τους μεσοκυττάριους συνδέσμους, δηλαδή τα δεσμοσώματα⁴. Διακρίνονται τέσσερις κύριες μορφές πέμφιγας: η κοινή, η βλαστική, η φυλλώδης και η ερυθρηματώδης⁴. Ο πιο συχνός τύπος πέμφιγας είναι η κοινή πέμφιγα, η οποία συχνά εντοπίζεται και στο στόμα^{3,4}.

Η παρανεοπλασματική πέμφιγα (Π.Π.) είναι μία σχετικά πρόσφατη περιγραφείσα νόσος. Προσβάλλει κυρίως ασθενείς που πάσχουν από λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική αναιμία⁵ και σπανιότερα από όγκο του Castleman⁶, με τον τελευταίο να παρουσιάζεται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους⁷. Ο Anhalt και συν.^{4,8} παρουσίασαν το 1990 για πρώτη φορά τη συγκεκριμένη παθολογική κατάσταση μέσα από μεγάλη σειρά ασθενών, οι οποίοι πληρούσαν συγκεκριμένα ιστοπαθολογικά και ανοσοπαθολογικά κριτήρια. Τα κριτήρια αναγνώρισης της παρανεοπλασματικής πέμφιγας είναι^{9,10}.

- Έντονου βαθμού στοματίτιδα και πολύμορφες δερματικές βλάβες.
- Ιστοπαθολογικά ευρήματα λειχηνοειδούς αντίδρασης που συνδυάζονται συχνά με ενδοεπιθηλιακές σχισμές.
- Ανίχνευση εναποθέσεων IgG και C₃ συμπληρώματος στα μεσοκυττάρια

διαστήματα του επιθηλίου ή γραμμοειδώς στην περιοχή της βασικής μεμβράνης με άμεσο ανοσοφθορισμό.

- Εύρεση κυκλοφορούντων αυτοαντισωμάτων τα οποία συνδέονται με επιθηλιακούς και άλλους ιστούς.
- Εύρεση μέσω ανοσοκαθίζησης, αυτοαντισωμάτων που στρέφονται ενάντια σε συστατικά των δεσμοσωμάτων και των ημιδεσμοσωμάτων του επιθηλίου με μοριακό βάρος 460, 250, 230, 210, 190 και 130 KDa.

Τα δύο πρώτα σε συνδυασμό με την εύρεση μίας ταυτόχρονα αναπτυσσόμενης εσωτερικής νεοπλασίας θεωρούνται κύρια κριτήρια, ενώ τα υπόλοιπα αποτελούν δευτερεύοντα κριτήρια¹¹. Η διάγνωση απαιτεί την εύρεση όλων των κυρίων κριτηρίων και τουλάχιστον δύο δευτερευόντων⁹.

Χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα της πέμφιγας είναι το «σημείο Nikolsky», το οποίο συνίσταται στην αποκόλληση της φαινομενικά υγιούς επιδερμίδας μετά από τριβή του δέρματος⁴, και συναντάται και στην παρανεοπλασματική πέμφιγα⁸. Τα σημεία και συμπτώματα της Π.Π. εμφανίζονται απότομα και συχνά παρουσιάζουν ποικιλομορφία⁵. Κλινικά παρατηρούνται φυσαλίδες και πομφόλυγες οι οποίες ρήγνυνται γρήγορα και καταλείπουν διαβρώσεις ή ελκώσεις με αιμορραγικές εφελκίδες στο ερυθρό κράσπεδο των χειλέων⁴. Ο βλεννογόνος του στόματος από την άλλη μεριά, εμφανίζει πολλαπλές ερυθματώδεις περιοχές με διάχυτες ανώμαλες ελκώσεις⁵. Στο δέρμα εμφανίζονται επίσης

φυσαλίδες και πομφόλυγες, βλατίδες και ερυθματώδεις κηλίδες⁴. Οι βλάβες επεκτείνονται στους οφθαλμούς παρουσιάζονται ως επιπεφυκίτιδα με διαβρώσεις-ελκώσεις που σχηματίζουν τελικά ουλές⁴.

Η ιστοπαθολογική εικόνα περιλαμβάνει ακανθολυτικές διεργασίες με σχηματισμό ενδοεπιθηλιακών χασμάτων στην υπερβασική περιοχή⁴. Παρατηρείται επίσης υδρωπική εκφύλιση των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου, όμοια με τις αντίστοιχες βλάβες του ομαλού λειχήνα^{4,5}. Εξέταση με τη μέθοδο ανοσοφθορισμού αποκαλύπτει εναπόθεση πολυκλωνικής IgG στον μεσοκυττάριο χώρο του πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, αλλά παράλληλα ανευρίσκεται και το κλάσμα C_{3c} του συμπληρώματος, διάχυτα κατανεμημένο στην περιοχή της βασικής μεμβράνης⁴.

Η κλινική εικόνα της Π.Π. μιμείται αρκετές δερματοβλεννογόνιες νόσους. Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από την κοινή πέμφιγα, το πολύμορφο ερύθημα, τον διαβρωτικό λειχήνα και τον οξύ ερυθματώδη λύκο¹². Η πρόγνωση της Π.Π. είναι κακή με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Η θεραπεία συνίσταται στη συστηματική χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως η αζαθειοπρίνη και η πρεδνιζολόνη⁵, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα¹¹. Βελτίωση της κλινικής εικόνας μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσα από την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υποκείμενης νεοπλασίας¹¹.

ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ

Η μελανίζουσα ακάνθωση είναι σπάνια νόσος του δέρματος, η οποία προσβάλλει σε ορισμένες περιπτώσεις και τους βλεννογόνους. Ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες⁴.

α. Η καλοήθης μελανίζουσα ακάνθωση που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία και πιθανότατα μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο και έχει καλή πρόγνωση.

β. Η κακοήθης μελανίζουσα ακάνθωση είναι σπανιότερη μορφή και συνοδεύεται συνηθέστερα από καρκίνο στον γαστρεντερικό σωλήνα ή κακώθες λέμφωμα.

γ. Η μελανίζουσα ψευδοακάνθωση, η οποία εκδηλώνεται σε παχύσαρκα άτομα, σε θέσεις του σώματος που υφίστανται τριβές.

Η δερματική μορφή της νόσου αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1890 από τον Pollitzer, ενώ ο ίδιος το 1909 επιβεβαίωσε τη σχέση της νόσου με τον γαστρικό καρκίνο. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των τριών μορφών της νόσου γίνεται σχετικά εύκολα. Η μελανίζουσα ακάνθωση μπορεί να εμφανιστεί, επιπλέον, σε ασθενείς με γιγαντισμό, μεγαλακρία, σύνδρομο Stein - Leventhal, σύνδρομο Crouzon, σύνδρομο Bloom, υποθυρεοειδισμό και ινσουλινάντοχο σακχαρώδη διαβήτη^{4,13}. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί μετά από παρατεταμένη χορήγηση κορτικοστεροειδών, διαιθυλστυλβεστρόλης ή νικοτινικού οξέος¹³.

Το υποκείμενο κακώθες νόσημα που

συνοδεύει τη μελανίζουσα ακάνθωση είναι στο 61%¹⁴ των περιπτώσεων το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, ενώ έχουν αναφερθεί και άλλοι τύποι καρκίνου σε διάφορα σημεία του σώματος, όπως ο καρκίνος του πνεύμονα¹⁵ και του μαστού¹³ και σε λεμφώματα¹³. Η εξαιρετικά σπάνια συσχέτιση της μελανίζουσας ακάνθωσης με άλλους παρανεοπλασματικούς δείκτες, όπως το σημείο Leser-Trélat¹⁶, το οποίο χαρακτηρίζεται από την ξαφνική εμφάνιση ταχέως αυξανόμενων σμηγματοροϊκών κερατώσεων¹³, αποτελεί ισχυρή ένδειξη υποκείμενης νόσου.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμμετρικών υπερχρωματικών περιοχών με υπερκεράτωση, βλατίδες του δέρματος και ακροχορδονώδεις αλλοιώσεις¹³. Κυρίως εμφανίζεται σε παρατριμματικές περιοχές, όπως η μασχάλη, ο τράχηλος, η πρωκτογεννητική περιοχή και η θηλαία άλω του μαστού¹³. Στοματικές εκδηλώσεις παρατηρούνται σε ένα ποσοστό 25-50% των ασθενών, κυρίως στους ασθενείς με κακώθη μορφή μελανίζουσας ακάνθωσης⁴. Οι βλάβες εμφανίζονται ως διάχυτες θηλωματώδεις περιοχές, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στην παρειά, το άνω χείλος και τη γλώσσα^{5,16}, ενώ πιο σπάνιες εντοπίσεις αποτελούν η υπερώα και τα μεσοδόντια ούλα¹⁷. Οι στοματικές βλάβες σπάνια εμφανίζονται υπερχρωματικές, ενώ το φαιό χρώμα των δερματικών βλαβών οφείλεται κύρια στην υπερακάνθωση και όχι στην αύξηση του ποσού της μελανίνης¹⁷. Ιστοπαθολογικά παρατηρείται θηλωμά-

τωση, υπερακάνθωση και υπερκερατίωση. Σπανιότερα σημειώνεται αύξηση του ποσού της μελανίνης στη βασική στιβάδα του επιθηλίου⁴.

Η αιτιολογία της κακοήθους μορφής της μελανίζουσας ακάνθωσης είναι άγνωστη⁵. Εικάζεται ότι παράγεται από το νεόπλασμα ένα πεπτίδιο με λειτουργία κυτοκίνης, ικανό να προσβάλει τα επιθηλιακά κύτταρα^{5,14}. Επίσης, έχει αναφερθεί¹⁷ ότι εκκριτικά προϊόντα των νεοπλασμάτων, όπως ο EGF και ο TGF-α βοηθούν στην εμφάνιση της νόσου μέσα από την ενεργοποίηση των μελανοκυττάρων, των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών.

Περίπου το 20% των περιπτώσεων της νόσου αναγνωρίζονται πριν βρεθεί η νεοπλασία, ενώ οι περισσότερες ανακαλύπτονται ταυτόχρονα ή και μεθυστερα⁵. Η έγκαιρη ανίχνευση των δερματοβλεννογόνιων βλαβών είναι κεφαλαιώδους σημασίας¹⁷, ενώ η κλινική εικόνα της κακοήθους μορφής της νόσου μπορεί να βελτιωθεί¹⁵ ή και να εξαφανιστεί¹⁷ μετά τη θεραπεία της υποκείμενης νεοπλασίας. Για την αντιμετώπιση των βλαβών του στόματος μεμονωμένα χρησιμοποιούνται σε ορισμένες περιπτώσεις στοματικά ρετινοειδή¹⁷.

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΓΛΩΣΣΑΣ

Ο όρος αμυλοείδωση αναφέρεται στις παθολογικές καταστάσεις που προκύπτουν από την μεσοκυττάρια εναπόθεση αμυλοειδούς σε διάφορους ιστούς και όργανα⁴. Το αμυλοειδές, μι-

κροσκοπικά, εμφανίζεται με την απλή χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης ως ελαφρό ροζ, άμορφο, ομοιογενές υλικό⁴. Η προσθήκη ιωδίου του προσδίδει καστανό χρώμα το οποίο αλλάζει σε κυανό υπό την επίδραση οξέων⁴. Οι ιδιότητες αυτές χαρακτηρίζουν και το άμυλο και αυτό το γεγονός οδήγησε τον Virchow στα μέσα του 19ου αιώνα να περιγράψει το αμυλοειδές με αυτή την ονομασία⁵.

Αργότερα, διαπιστώθηκε ότι το αμυλοειδές είναι ουσία πρωτεϊνικής κυρίως φύσης με μικρή συμμετοχή υδατανθράκων και ελάχιστη παρουσία βλεννοπολυσακχαριτών⁴. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζει ινιδιακή σύσταση και αποτελείται κυρίως από κλάσμα ανοσοσφαιρινών ελαφρών πεπτιδικών αλυσίδων, τα οποία είναι ανάλογα με αυτά που συνθέτουν το λεύκωμα Bence - Jones. Επιπλέον, ένας δεύτερος τύπος αμυλοειδούς συντίθεται από μία Α-πρωτεΐνη με ακαθόριστη προέλευση⁴. Η αμυλοείδωση ενδέχεται να έχει τοπική ή και συστηματική εντόπιση⁵. Η συστηματική αμυλοείδωση παρουσιάζεται με τις ακόλουθες μορφές^{18,19}.

- Πρωτοπαθής.
- Σχετιζόμενη με μυέλωμα.
- Δευτεροπαθής, ως αποτέλεσμα χρόνιων φλεγμονών.
- Σχετιζόμενη με αιμοκάθαρση.
- Κληρονομούμενη με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο.

Η πρωτοπαθής και η σχετιζόμενη με μυέλωμα μορφή συχνότερα εμφανίζονται σε ηλικιωμένους ενήλικες, με ελαφρά προτίμηση στις γυναίκες. Τα αρχι-

κά συμπτώματα δεν είναι ειδικά και περιλαμβάνουν κόπωση, παραισθησία, οίδημα και ορθοστατική πίεση⁵. Η δευτεροπαθής αμυλοείδωση είναι το αποτέλεσμα της παρουσίας μιας χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, όπως η οστεομυελίτιδα, η φυματίωση ή η σαρκοείδωση⁵. Στη σχετιζόμενη με αιμοκάθαρση αμυλοείδωση, η μη αποβαλλόμενη από τη διαδικασία διάλυσης πρωτεΐνη αθροίζεται στο πλάσμα και δημιουργεί εναποθέσεις στα οστά και τις αρθρώσεις⁵. Τέλος, η κληρονομούμενη αμυλοείδωση είναι σπάνια αλλά σοβαρή μορφή της νόσου. Παρουσιάζεται συχνότερα στους πληθυσμούς της Πορτογαλίας και Ιαπωνίας με συμπτωματολογία που περιλαμβάνει πολυνευροπάθειες, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακές αρρυθμίες, νεφροπάθεια⁵ κ.α.

Η εμπλοκή της στοματικής κοιλότητας είναι σπάνια, με πιο συχνή εντόπιση τη γλώσσα²⁰ και τα χείλη⁵. Η αμυλοείδωση της γλώσσας αναφέρεται συχνά ως πρώτο σημείο του πολλαπλού μυελώματος²¹ και εμφανίζεται στο 12-40% αυτών των ασθενών⁵. Κλινικά εκδηλώνεται με τη μορφή μακρογλωσσίας, ενώ μπορεί επίσης να πάρει τη μορφή κίτρινων οζιδίων ή λευκών επηρμένων βλαβών²⁰. Μεμονωμένες εναποθέσεις αμυλοειδούς είναι πολύ σπάνιες²², ενώ ακόμη σπανιότερα η αμυλοείδωση της γλώσσας μπορεί να πάρει τη μορφή πετεχειών, εκχυμώσεων και αιμορραγικών φυσαλίδων²⁰.

Η διήθηση των υπογνάθιων αδένων από αμυλοειδές είναι συχνή, όταν συνυπάρχει διόγκωση της γλώσσας, και

μπορεί να αποτελέσει αίτιο ξηροστομίας^{19,20}. Όταν παρατηρείται σημαντική αγγειακή διήθηση, ενδέχεται να παρουσιαστεί χωλότητα στους μύες του στοματογναθικού συστήματος⁵. Έχουν αναφερθεί από αρκετούς συγγραφείς περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν μία τριάδα συμπτωμάτων, η οποία περιλαμβάνει μακρογλωσσία, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα και πολλαπλό μυέλωμα²². Γενικά, η πρόγνωση των ασθενών με συστηματική αμυλοείδωση που συσχετίζεται με πολλαπλό μυέλωμα είναι κακή²².

Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της αμυλοείδωσης θεωρείται από μερικούς συγγραφείς ότι βελτιώνεται μετά από επιτυχή αντιμετώπιση του αιματολογικού νοσήματος^{20,23}, κάτι που αμφισβητείται από άλλους¹⁸. Ανεξαρτήτως της αιτιολογίας πρέπει να πραγματοποιείται πάντα βιοψία σε υποψία αμυλοείδωσης και περαιτέρω έλεγχος όταν βρίσκεται αμυλοειδές ελαφρών αλυσίδων.

ΚΑΛΟΗΘΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΕΙΔΕΣ ΤΩΝ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

Το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων αποτελεί ένα χρόνια αυτοάνοσο υποεπιθηλιακό φυσαλιδώδες νόσημα κυρίως των βλεννογόνων, στο οποίο οι βλάβες επουλώνονται με τον σχηματισμό ουλής²⁴. Απαντάται συχνότερα σε άτομα άνω των 50 ετών και μάλιστα σε γυναίκες⁴ με αναλογία 2:1 προς τους άντρες⁵. Έχουν επίσης περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις στην παιδική και εφηβική ηλικία με εντόπιση στα ούλα⁴. Παρ' ότι επικρατεί η εντόπιση των

βλαβών στους βλεννογόνους, προσβάλλεται επίσης το δέρμα σε ποσοστό 10% - 25% με συχνότερες εντοπίσεις στην κεφαλή, τον τράχηλο και το άνω μέρος του κορμού²⁴. Οι εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα μπορεί να αποτελούν το πρώτο σημείο και περιλαμβάνουν πομφόλυγες που εντοπίζονται σε οποιοδήποτε μέρος του βλεννογόνου που ρήγνυνται και καταλείπουν εξελκώσεις⁴. Οι βλάβες εμφανίζουν υφέσεις και εξάρσεις, και τελικά προκαλούν ινώδη ατροφία του βλεννογόνου⁴. Συχνά η νόσος εντοπίζεται και στα ούλα και αποδίδεται με τον κλινικό όρο «αποφλοιωτική ουλίτιδα»⁴. Ιστολογικά παρατηρείται ο σχηματισμός υποεπιθηλιακής φυσαλίδας ή πομφόλυγας, οίδημα και μη ειδική φλεγμονώδης διήθηση του χορίου από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα⁴. Με την τεχνική του άμεσου ανοσοφθορισμού ανιχνεύονται ανοσοσυμπλέγματα, κυρίως IgG και συμπληρώματος C₃ κατά μήκος της βασικής μεμβράνης⁴.

Πρόσφατα, έχει αναγνωριστεί ένας υπότυπος του ουλωτικού πεμφιγοειδούς που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της επιλιγκρίνης²⁴. Η επιλιγκρίνη είναι ισότυπος της λαμινίνης και αποτελεί συστατικό στοιχείο της βασικής μεμβράνης σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς^{25,26}. Ο συγκεκριμένος τύπος πεμφιγοειδούς είναι σπάνιος και αντιστοιχεί στο 5% των περιστατικών. Εμφανίζεται συνηθέστερα με ταυτόχρονη διπλή εντόπιση στο δέρμα και τα

ούλα²⁶. Έχει αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως παρανεοπλασματική εκδήλωση σε περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα^{26,27}, του ενδομητρίου²⁶, του στομάχου²⁸ και σε μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα των βρόγχων²⁶.

Το καλόηθες πεμφιγοειδές των βλεννογόνων έναντι της επιλιγκρίνης θεωρείται πιο αντιπροσωπευτική παρανεοπλασματική εκδήλωση από την πέμφιγα¹³. Μία πιθανή αιτιολογία της νόσου είναι, ότι κατά τη γένεση της νεοπλασίας η προκληθείσα φλεγμονή και η ακόλουθη απελευθέρωση και έκθεση απομονωμένων αντιγόνων προκαλεί δευτερογενή αυτοάνοση απόκριση²⁶.

Οι βλάβες που εμφανίζονται στον στοματικό βλεννογόνο στο πεμφιγοειδές με αντισώματα έναντι της επιλιγκρίνης έχουν την εικόνα πολλαπλών επίπονων φυσαλίδων και διαβρώσεων²⁸ με εντόπιση την παρειά^{24,28}, την υπερώα^{24,26,27}, το έδαφος του στόματος²⁶ και το άνω χείλος²⁷. Η θεραπεία του παρανεοπλασματικού πεμφιγοειδούς είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή με κυκλοφωσφamide, πρεδνιζόνη, βήτα μεθαζόνη, αζαθειοπρίνη και δαψόνη με αμφίβολα όμως αποτελέσματα^{26,27,28}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έχουν περιγραφεί πολλά παρανεοπλασματικά σύνδρομα, τα οποία εμφανίζουν νευρολογικές, ενδοκρινικές, αιματολογικές, ρευματικές, νεφρικές, δερματοβλεννογόνιες και άλλες εκδη-

λώσεις¹². Οι εκδηλώσεις αυτές δεν έχουν σαφή αιτιολογία και μπορούν να σχετίζονται με διάφορες κακοήθειες. Η μελανίζουσα ακάνθωση συνοδεύει πολλές φορές καρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ τα πομφολυγώδη νοσήματα συνυπάρχουν συχνά με τη νόσο του Hodgkin¹. Επίσης, το 15% των περιπτώσεων αμυλοείδωσης συνοδεύεται από πολλαπλό μυέλωμα και άλλα λεμφώματα¹.

Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις εξ' ορισμού δεν μπορούν να προηγούνται της ανάπτυξης του όγκου. Κλινικά, ωστόσο, η αρχική εμφάνιση των παρανεοπλασματικών σημείων και συμπτωμάτων ενδέχεται να προηγείται, να ακολουθεί ή και να είναι ταυτόχρονη με τη χρονική στιγμή που ανιχνεύεται το νεόπλασμα²⁹. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα ενδέχεται να είναι το πρώτο σημείο μίας υποκείμενης νεοπλασίας. Το γεγονός αυτό τα καθιστά χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στα χέρια του κλινικού, ενώ η ταυτόχρονη εξέλιξή τους με τη νεοπλασματική εξεργασία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αδράνειας ή υποτροπής της νεοπλασίας²⁹. Η μεμονωμένη αντιμετώπιση των παρανεοπλασματικών σημείων δίνει φτωχά αποτελέσματα, ενώ μερικοί συγγραφείς θεωρούν συνολικά αμφίβολη την πρόγνωση¹⁸. Έχουν αναφερθεί πλήρεις υφέσεις των παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων στη στοματική κοιλότητα και το δέρμα μετά από επιτυχή αντιμετώπιση του καρκίνου με εγχείρηση, ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία¹³. Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στις σχέ-

σεις μεταξύ των εκδηλώσεων και των κακοηθειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στη μελανίζουσα ακάνθωση, το σύνδρομο είναι ασύνηθες και συνήθως συσχετίζεται με καρκίνο. Σε άλλες περιπτώσεις οι αλλοιώσεις, όπως για παράδειγμα οι πομφολυγώδεις βλάβες, είναι αρκετά συνήθεις για να συσχετίζονται με καλοήθεις βλάβες ή καρκίνους¹³.

Έχουν προταθεί οι εξής μηχανισμοί για την παθογένεια των δερματοβλενογόνων παρανεοπλασματικών εκδηλώσεων³⁰.

- Παραγωγή, απελευθέρωση ή αύξηση από το νεόπλασμα δραστικής ουσίας όπως οι κυτοκίνες, οι οποίες άμεσα ή έμμεσα προκαλούν τις βλάβες.
- Μειωμένη παραγωγή ειδικών ουσιών προκαλούμενη από το νεόπλασμα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παρανεοπλασματική εκδήλωση.
- Φυσιολογική ή ανώμαλη αντίδραση του οργανισμού στη νεοπλασία, η οποία σχετίζεται αιτιολογικά με την εκδήλωση.

Εκτός από τις στοματικές παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που ήδη αναφέρθηκαν, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν άτυπες εκδηλώσεις όπως αυτή που αναφέρεται από τους Nicolatou-Galitis και συν., στην οποία η πρώτη εκδήλωση ενός Hodgkin λεμφώματος σε παιδί ήταν διόγκωση των ούλων¹². Διαγνωστικοί δείκτες υποκείμενων νεοπλασιών θα μπορούσαν ακόμα να θεωρηθούν οι στοματικές εκδηλώσεις ορισμένων κληρονομικών παθήσεων, στις

οποίες παρατηρείται αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης νεοπλασιών όπως η νόσος του Cowden (σύνδρομο πολλαπλών αμαρτωμάτων), η νόσος του Recklinghausen (νευροϊνωμάτωση) και το σύνδρομο Peutz - Jeghers¹³. Στη νόσο του Cowden παρατηρούνται μικρές φυσαλίδες στην παρεία και τη γλώσσα⁵, στη νευροϊνωμάτωση διακρίνονται πολλαπλά νευροϊνώματα⁴, ενώ στο σύνδρομο Peutz - Jeghers η κλινική εικόνα περιλαμβάνει την ύπαρξη μελαγχρωματικών κηλίδων στο ερυθρό κράσπεδο και το βλεννογόνο των χειλέων⁴.

Από τα όσα αναφέρθηκαν γίνεται άμεσα αντιληπτή η μεγάλη σημασία της κλινικής εξέτασης του στόματος, διότι οι στοματικές βλάβες μπορούν να δείξουν τον δρόμο προς την πρώιμη διάγνωση της υποκείμενης νεοπλασίας. Η υψηλού βαθμού κακοήθεια που συνήθως παρουσιάζουν οι σχετιζόμενες με τις παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις νεοπλασίες, καθιστά την αναγνώριση των σημείων αυτών μια εξαιρετικά σημαντική προσφορά του κλινικού στην υγεία του ασθενή.

SUMMARY

Paraneoplastic manifestations in the oral cavity.

N. Hatziyannis, K. Tosios, St. Papanicolaou.

Malignant diseases in many cases are accompanied by secondary mucocutaneous manifestations, which are called paraneo-

plastic. Clinically, the initial appearance of the paraneoplastic signs and symptoms may precede, follow or coincide with the detection of the neoplasm. The parallel activity of the paraneoplastic manifestation with the course of the tumour is a useful marker of remission or recurrence of the malignant disease.

The best well-known paraneoplastic manifestations in the oral cavity are paraneoplastic pemphigus, anti-epiligrin cicatricial pemphigoid, amyloidosis of the tongue and malignant acanthosis nigricans. Beside the treatment and prognosis, the clinical oral examination is important because it can lead to the detection of the internal malignancy.

Key words: Paraneoplastic manifestations, Oral diseases.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γρηγόρας Γ: Επιτομή Παθολογικής Ανατομίας. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα 2002, σελ. 492-494.
2. McPhee S, Μουτσόπουλος Χ: Παθολογική Φυσιολογία. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000, σελ. 162-163.
3. Sklavounou A, Laskaris G: Paraneoplastic pemphigus: a review. Oral Oncol. 1998, 34: 437-440.
4. Αγγελόπουλος Α, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε: Σύγχρονη Στοματική & Γναθοπροσωπική Παθολογία. Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2000, σελ. 648-745.
5. Neville BW, Damn DD, Allen CM, Bougot JE: Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1995, p. 559-600.
6. Wolff H, Kunte C, Messer G, Pappersberger K, Held E, Lohrs U, Plewig G, Meurer M: Paraneoplastic pemphigus with fatal pulmonary involvement in a woman with a

- mesenteric Castleman tumour. *Br J Dermatol.* **1999**, 140: 313-316.
7. **Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, Mascaro JM Jr, Nousari HC:** Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* **2002**, 147: 725-732.
 8. **Van der Waal RI, Pas HH, Anhalt GJ, Schulten EA, Jonkman MF, Nieboer C:** Paraneoplastic pemphigus as the presenting symptom of a lymphoma of the tongue. *Oral Oncol.* **1998**, 34: 567-570.
 9. **Allen CM, Camisa C:** Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. *Oral Dis.* **2000**, 6: 208-214.
 10. **Van der Waal RI, Pas HH, Nousari HC, Schulten EA, Jonkman MF, Nieboer C, Stoof TJ, Starink TM, Anhalt GJ:** Paraneoplastic pemphigus caused by an epithelioid leiomyosarcoma and associated with fatal respiratory failure. *Oral Oncol.* **2000**, 36: 390-393.
 11. **Ahmed AR, Avram MM, Dincan LM:** Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 23-2003. A 79-year-old woman with gastric lymphoma and erosive mucosal and cutaneous lesions. *N Engl J Med.* **2003**, 349: 382-391.
 12. **Nicolatou-Galitis O, Papadaki T, Moshovi M, Kamma JJ, van Vliet-Constantinidou C, Tsoumakas C, Kattamis A, Tzortzatos-Stathopoulou F:** Gingival overgrowth as the initial paraneoplastic manifestation of Hodgkin's lymphoma in a child. A case report. *J Periodontol.* **2001**, 72: 107-112.
 13. **Μπακογιάννης Χ:** Επιπτώσεις των κακοηθών νεοπλασιών και της θεραπείας τους στα διάφορα συστήματα. Πρακτικά 21ου ετήσιου πανελληνίου συνεδρίου. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα **1995**, σελ. 86-95.
 14. **Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Caballero-Mendoza E, Berumen Campos J, Orozco-Topete R, Angeles-Angeles A:** Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral Pathol Med.* **1999**, 28: 278-281.
 15. **Nomachi K, Mqri M, Matsuda N:** Improvement of oral lesions associated with malignant acanthosis nigricans after treatment of lung cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* **1989**, 68: 74-79.
 16. **Scully C, Barrett WA, Gilkes J, Rees M, Sarner M, Southcott RJ:** Oral acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat and cholangiocarcinoma. *Br J Dermatol.* **2001**, 145: 506-507.
 17. **Tyler MT, Ficarra G, Silverman S Jr, Odom RB, Regezi JA:** Malignant acanthosis nigricans with florid papillary oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **1996**, 81: 445-449.
 18. **Touart DM, Sau P:** Cutaneous deposition diseases. Part I. *J Am Acad Dermatol.* **1998**, 39: 149-171.
 19. **Soames JV, Southam JC:** Oral Pathology. 3d edition. Oxford Press. New York **1998**, p. 239-317.
 20. **Van der Waal RI, Van de Scheur MR, Huijgens PC, Starink TM, van der Waal I:** Amyloidosis of the tongue as a paraneoplastic marker of plasma cell dyscrasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* **2002**, 94: 444-447.
 21. **Flick WG, Lawrence FR:** Oral amyloidosis as initial symptom of multiple myeloma. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* **1980**, 9: 18-20.
 22. **Van der Wal N, Henzen-Logmans S, van der Kwast WA, van der Waal I:** Amyloidosis of the tongue: a clinical and postmortem study. *J Oral Pathol.* **1984**, 13: 632-639.
 23. **Sanchorawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, Berk J, Quillen K, Skinner M:** An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cells