

Najczęstsze wybrane nabyte skórne zespoły paraneoplastyczne

The most common selected acquired cutaneous paraneoplastic syndromes in internal malignancy

GRAŻYNA KAMIŃSKA-WINCIOREK, LIGIA BRZEZIŃSKA-WCISŁO

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Abstract

Cutaneous manifestations associated with internal malignancies are referred to as paraneoplastic syndromes. The ideal paraneoplastic marker is one that is only seen with a tumor, disappears when the tumor is treated and may reappear should a recurrence or metastasis occur. It is very important to early recognize paraneoplastic cutaneous manifestations as they can provide an opportunity for diagnosis and treatment of neoplasm.

The paraneoplastic syndromes divided into two main groups: acquired and genetic conditions.

There are presented the most common, select acquired skin paraneoplastic syndromes as manifestations of internal malignancies. In the group of acquired paraneoplastic syndromes there are diseases which are almost always associated with internal malignancy, such as acanthosis nigricans and its clinical forms (with sign of Leser-Trélat), paraneoplastic acrokeratosis Bazex, hypertrichosis lanuginosa acquisita, paraneoplastic pemphigus, erythema gyratum repens, necrolytic migratory erythema, diffuse plane xanthomas and necrobiotic xanthogranuloma.

There are also several disease entities having weaker associations with internal malignancies, mainly dermatomyositis, pyoderma gangrenosum, Sweet syndrome, bullous pemphigoid, superficial migratory thrombophlebitis, acquired ichthyosis, erythroderma, follicular mucinosis, flushing syndrome. Also zoster, pruritus, panniculitis and erythema annulare centrifugum may suggest malignancy.

Key words: *paraneoplastic syndromes, cutaneous signs of neoplasm.*

Streszczenie

Objawy skórne, związane z obecnością nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych lub układowych, noszą nazwę skórnych zespołów paraneoplastycznych. Do cech modelowego markera paraneoplastycznego należy jego występowanie tylko w przypadku obecności nowotworu, ustępowanie pod wpływem leczenia przeciwnowotworowego oraz ewentualne, ponowne pojawienie się, świadczące o obecności wznowy lub przerzutów nowotworu. Rozpoznanie tych zespołów pozwala na wczesne wykonanie dokładnych badań diagnostycznych, doprowadzających często do wykrycia nowotworu oraz podjęcia odpowiedniej, celowanej terapii przeciwnowotworowej, w efekcie której ustępują również zmiany skórne. Skórne zespoły paraneoplastyczne dzielą się na dwie główne grupy: dziedziczne – uwarunkowane genetycznie lub mające charakter nabyte.

W pracy omówiono wybrane, najczęściej występujące skórne zespoły paraneoplastyczne ze wskazaniem współistniejących nowotworów złośliwych. W grupie rewelatorów skórnych, będących zawsze lub prawie zawsze objawem istniejącego nowotworu złośliwego narządów wewnętrznych, znajdują się rogowacenie ciemne i jego poronne formy kliniczne z objawem Leser-Trélat, acrokeratosis Bazex, hypertrichosis lanuginosa acquisita, pęcherzyca paraneoplastyczna, erythema gyratum repens, rumień nekrolityczny wędrujący, xanthogranuloma necrobioticum oraz xanthomatosis plana generalisata.

Do zespołów paraneoplastycznych, które tylko w części przypadków towarzyszą złośliwym nowotworom narządowym zalicza się: zapalenie skórno-mięśniowe, piodermię zgorzeliową, zespół Sweeta, pemfigoid, wędrujące zapalenie zakrzepowe żył powierzchownych, rybią łuskę nabytą, erythrodermię, zwyrodnienie śluzowate mieszków włosowych oraz flushing. Ponadto pojawienie się półpaśca, śwιάdu i kilku

Adres do korespondencji: dr med. Grażyna Kamińska-Winciorek, Katedra i Klinika Dermatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel. +48 32 259 15 81, faks +48 32 256 11 82, e-mail: gagakaminska@wp.pl

innych jednostek chorobowych może nasuwać podejrzenie rozwoju nowotworu złośliwego.

Słowa kluczowe: nabyte skórne zespoły paraneoplastyczne, objawy skórne w przebiegu nowotworów złośliwych.

(PDiA 2004; XXI, 3: 136–143)

Wprowadzenie

Skórne zespoły paraneoplastyczne (rewelatory skórne) są specyficzną konstelacją zmian w obrębie skóry lub/i błon śluzowych, w przebiegu nowotworów narządów wewnętrznych lub nowotworów układowych [1]. Do cech modelowego markera paraneoplastycznego należy jego występowanie tylko w przypadku obecności nowotworu, ustępowanie pod wpływem leczenia przeciwnowotworowego oraz ewentualne ponowne pojawienie się, świadczące o obecności wznowy lub przerzutów nowotworu [2].

Pomimo nieswoistego w stosunku do nowotworu obrazu histologicznego, stwierdzenie rewelatora skórno-ego powinno nasuwać podejrzenie współistnienia nowotworu złośliwego, mimo braku jego objawów klinicznych [3].

Rozpoznanie zespołów paraneoplastycznych pozwala na wczesne wykonanie dokładnych badań diagnostycznych, doprowadzających często do wykrycia nowotworu oraz podjęcia odpowiedniej, celowanej terapii przeciwnowotworowej, w efekcie której ustępują również zmiany skórne.

Skórne zespoły paraneoplastyczne dzielą się na dwie główne grupy: dziedziczne – uwarunkowane genetycznie lub mające charakter nabyty [2, 4].

Do grupy jednostek chorobowych dziedzicznych w sposób autosomalny – dominujący, związanych z występowaniem nowotworów złośliwych zalicza się: *nevusoid basal cell carcinoma*, zespoły: *Carney*, *Cowden*, *Gardner*, *Peutz-Yeghers*, *Muir-Torre*, *Howel-Evans*, *multiple endocrine neoplasia MEN2B* oraz zespół znamion dysplastycznych [2]. W grupie charakteryzującej się dziedziczeniem autosomalnym recesywnym znajdują się zespoły: *Bloom*, *Werner*, *Chediak-Higasi*, *ataxia-telangiectasia*, wrodzona dyskeratoza oraz anemia *Fanconiego* [2].

Wczesne rozpoznanie tych jednostek chorobowych uwarunkowanych genetycznie, przyczynia się do podjęcia profilaktyki przeciwnowotworowej i monitorowania przebiegu klinicznego poszczególnych zespołów [2].

Cel pracy

Celem pracy było omówienie najczęstszych skórnych zespołów paraneoplastycznych w aspekcie ich obrazów klinicznych, częstości występowania oraz rodzaju nowotworów złośliwych, którym one towarzyszą.

Omówienie wybranych skórnych zespołów paraneoplastycznych w aspekcie obrazów klinicznych i częstości występowania

Podjęmowane w piśmiennictwie próby usystematyzowania skórnych zespołów paraneoplastycznych ze względu na ich niejednolite znaczenie diagnostyczne, mają charakter orientacyjny i zależą przede wszystkim od doświadczeń klinicznych poszczególnych autorów.

W grupie nabytych skórnych zespołów paraneoplastycznych znajdują się jednostki chorobowe, których wystąpienie zawsze lub prawie zawsze związane jest z obecnością nowotworów narządów wewnętrznych.

W grupie rewelatorów skórnych, będących zawsze objawem istniejącego nowotworu złośliwego narządów wewnętrznych, znajdują się: rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*) i jego poronne formy kliniczne z objawem *Leser-Trélat*, *acrokeratosis Bazex*, *hypertrichosis lanuginosa acquisita* [2, 5].

Do grupy zespołów paraneoplastycznych, które prawie zawsze towarzyszą nowotworom narządów wewnętrznych należy: pęcherzyca paraneoplastyczna (*pemphigus paraneoplasticus*), *erythema gyratum repens*, rumień nekrolityczny wędrujący (*erythema necrolyticum migrans*, *necrolytic migratory erythema*), *xanthogranuloma necrobioticum* oraz *xanthomatosis plana generalisata*.

Do zespołów paraneoplastycznych, które tylko w części przypadków towarzyszą złośliwym nowotworom narządowym zalicza się: zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*), piodermię zgorzelinową (*pyoderma gangraenosum*), zespół Sweeta (*dermatitis acuta febrilis neutrophilica*), pemfigoid (*pemphigoid bullosus*), wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis superficialis migrans*).

Ponadto wg Braun Falco [2] na uwagę zasługują również jednostki chorobowe, które mogą być markerem paraneoplastycznym dosyć często (*ichthyosis acquisita*, *erythrodermia*, *mucinosi follicularis*, *flushing syndrome*), rzadko (*zoster*, *pruritus*, *panniculitis*) oraz bardzo rzadko (*erythema annulare centrifugum*) [2].

Stwierdzenie zespołów paraneoplastycznych, które stanowią objaw już istniejących nowotworów, upoważnia do podjęcia nawet eksploratywnych zabiegów chirurgicznych, w przypadku niemożności wykrycia nowotworu metodami diagnostycznymi [5].

Rogowacenie ciemne (*acanthosis nigricans*, AN) charakteryzuje się obecnością rozszianych, aksamitnych zgrubień z typową hiperpigmentacją w obrębie skóry, od jasnobrązowych do czarnych, brodawkujących, często przerosłych wykwitów. Zmiany chorobowe najczęściej zajmują zgięcia stawowe i fałdy skórne: doły pachowe i łokciowe, pachwiny, brodawki sutkowe, boczne powierzchnie szyi, kark, pępek oraz okolice anogenitalne [2]. W pierwszym okresie obserwuje się najczęściej hiperpigmentację. Skóra często nazywana jest *brudną*. Następnie dochodzi do wysiewu wielu ciemnych, drobnych grudek, które zlewają się, tworząc rozległe ogniska o aksamitnej, przebarwionej powierzchni.

W 1994 r. Schwartz [6] zaproponował kliniczny podział rogowacenia ciemnego na 8 grup [6]. Wyróżnił on postać: łagodną (młodzieńczą) (AN *benigna*), rzekomą (*pseudoacanthosis nigricans*) – związaną z otyłością, objawową – typ A (*Hair AN*) – cechującą się hiperandrogenizmem, opornością insulinową, zmianami skórnymi oraz typ B (w cukrzycy, schorzeniach autoimmunologicznych), złośliwą (AN *maligna*), akralną, jednostronną oraz wywołaną lekami (doustne środki antykoncepcyjne, diethylstilbestrol, glukokortykosteroidy, insulina, kwas nikotynowy w wysokich dawkach). Rogowacenie ciemne można również uznać za nowy, skórny marker w ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry, jak i również powszechnie występujący w zespole Downa [7].

Typ złośliwy rogowacenia ciemnego charakteryzuje się nagłym początkiem, szybko postępującym przebiegiem z towarzyszącym świądem oraz większym nasileniem hiperkeratozy oraz hiperpigmentacji [5]. Ogniska chorobowe zajmują przede wszystkim błony śluzowe oraz miejsca przejść skóry w błony śluzowe. Najczęściej mają charakter brodawkujących wyrosli, zlokalizowanych wokół ust oraz okołopowiekowo. Podobne zmiany mogą zajmować również gardło i przełyk [5]. Już w początkowym okresie choroby obecność izolowanych zmian w obrębie błon śluzowych jamy ustnej, powinna nasuwać podejrzenie nowotworu narządów wewnętrznych. Cairo i wsp. [8] opisali przypadek bezobjawowych raków pęcherza moczowego i płuc u pacjenta ze zmianami typu rogowacenia ciemnego zlokalizowanego tylko w obrębie jamy ustnej [8].

Wystąpienie AN u dorosłych osób, w 100% wiąże się z obecnością nowotworu złośliwego narządów wewnętrznych i zmusza do wnikliwej diagnostyki w kierunku gruczolakoraków żołądka w 2/3 przypadków [2, 9, 10], złośliwych guzów szyszynki, nowotworów płuc [4, 10], jajnika [4] oraz gruczołu piersiowego [4, 5]. Opisywano również występowanie AN w przebiegu raków macicy, prostaty [4], pęcherza moczowego [11], a także mięsaków i rozrostów w układzie hematologicznym [9].

W 1984 r. Gross i wsp. [12] dokonali przeglądu 247 przypadków *acanthosis nigricans*, potwierdzając w ok. 40% współistnienie raka żołądka, następnie wątroby, macicy, sutka oraz jajników [12]. Pawlik [13] opisała u 2 pacjentów zmiany skórno-słuzówkowe o typie rogowacenia ciemnego, które o 2 lata wyprzedziły kliniczne objawy nowotworu złośliwego żołądka [13].

Acanthosis nigricans może występować również w postaci trzech poronnych (niepełnoobjawowych) odmian klinicznych, do których należy: 1) *papillomatosis florida cutis verruciformis*, 2) *tripe palmar syndrome* oraz 3) objaw Leser-Trèlat [2, 4, 5]:

1) ***papillomatosis florida cutis verruciformis, florid cutaneous papillomatosis (palmar filiform hyperkeratosis)*** – ogniska mają charakter nasilonych, bujających, brodawkowatych wykwitów, charakteryzujących się brązową hiperpigmentacją i szorstką, aksamitną powierzchnią. Lokalizują się głównie w obrębie odsiebnych części kończyn, rąk, a także warg, w jamie ustnej i na nosie [5]. Nawarstwienia rogowe typu szpikulców, mogące przypominać kolce kaktusa, noszą nazwę *palmar filiform hyperkeratosis* [5]. Zespół ten w 100% przypadków towarzyszy nowotworom żołądka, jelit oraz płuc [2, 5]. Bottoni i wsp. [9] u 80-letniego pacjenta opisał ogniska typu *acanthosis nigricans* oraz *papillomatosis florida cutis et oris*, ze szczególnym nasileniem zmian w obrębie błony śluzowej jamy ustnej i spojówek, których pojawienie się na rok wyprzedziło rozpoznanie drobnokomórkowego raka płuc [9];

2) ***tripe palmar syndrome, tripe palms syndrome*** jest szczególną odmianą rogowca, w której występują głębokie, nieregularne pobruzdowania, głównie w obrębie powierzchni dłoniowej rąk oraz palców. Niektórzy autorzy używają terminu *wzmożenie rysunku linii papilarnych* [14].

W przypadku występowania objawów wyłącznie związanych z *tripe palms syndrome* należy poszukiwać raków płuc (w 53% przypadków nowotworów złośliwych). Podczas jednoczesnego wystąpienia tego zespołu z pełnoobjawowym rogowaceniem ciemnym stwierdza się raki żołądka (w 35%) oraz płuc (w 11% przypadków nowotworów) [5, 10, 14, 15]. Zespół może towarzyszyć również złośliwym nowotworom pęcherza moczowego, nerek, gruczołu krokowego [5, 10] oraz piersiowego [5]. Möhrenschrager i wsp. [10] opisali przypadek współistnienia *tripe palms syndrome* oraz *acanthosis nigricans* u pacjentki z rakiem pęcherza moczowego w stadium T₂N₀M₀ [10];

3) **objaw Leser-Trèlat** definiuje nagły wysiew licznych brodawek łojotokowych, który może być oznaką nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych. Ze względu jednak na dość powszechne występowanie

tego schorzenia u osób dorosłych, ustalenie rozpoznania należy uczynić rozważnie. Wielu autorów uważa, że towarzyszący masywnemu wysiewowi brodawek łojotokowych świadek, jest typową cechą diagnostyczną [5]. Rewelator ten najczęściej występuje u chorych po 60. roku życia i zmiany skórne pojawiają się na rok przed lub w ciągu roku po wykryciu nowotworu [16]. Przypadki nowotworów narządów wewnętrznych w 100% przypadków, podobnie jak w rogowaceni ciemnym, mają związek z rozwojem najczęściej gruczolakoraków żołądka oraz rozrostów w obrębie układu krwiotwórczego, sutka, płuc [17] i nerkach [18, 19]. Według Jabłońskiej [5] ze względu na trudności w precyzyjnym odróżnieniu tego zespołu od rozległych brodawek łojotokowych, jego związek z nowotworami szacuje się na jedynie 40% [5].

Acrokeratosis Bazex jest schorzeniem opisanym po raz pierwszy w 1965 r. przez Bazex jako rewelator skóry w przebiegu raka krtani [20]. W większości przypadków dotyczy mężczyzn. Początkowo zmiany skórne mają charakter złuszczonej, zrogowaciałych ognisk, barwy czerwono-fioletowej, w obrębie palców rąk, pałuchów, małżowin usznych, grzbietu nosa [2, 5, 21]. Następnie obejmują centralną część twarzy, małżowinę uszną, ręce i stopy. Charakterystycznym objawem towarzyszącym jest świadek [5].

Typowymi nowotworami, występującymi w 100% przypadków tego rewelatora są raki kolczystokomórkowe, najczęściej górnych dróg oddechowych, języka [22], błony śluzowej jamy ustnej, czasem płuc oraz przełyku [2, 4, 5, 15]. Opisany jako pierwszy w literaturze przypadek wystąpienia tego zespołu we wczesnej postaci raka okrężnicy opisali Hsu i wsp. [23]. W doniesieniach Atila i wsp. [24] opisano związek wystąpienia *acrokeratosis Bazex*, równocześnie z czterema nowotworami: rakiem płuc, gruczolakorakiem prostaty, niezróżnicowanym rakiem pęcherza moczowego oraz wielogniskowymi nabłonkami podstawnokomórkowymi [24]. Rubisz-Brzezińska i wsp. [21] opisała współistnienie *acrokeratosis Bazex* i zespołu *Leser-Trèlat* u pacjenta z potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym krtani [21].

Hypertrichosis lanuginosa acquisita charakteryzuje się gwałtownym wzrostem włosów typu zarodkowego w obrębie skóry głowy, twarzy, małżowin usznych, z oszczędzeniem dłoni, podeszew oraz okolic narządów płciowych [2, 5]. Pojawienie się jasnych, cienkich, dochodzących do długości 3–4 cm włosów, jest zazwyczaj złym objawem prognostycznym, świadczącym już o wystąpieniu przerzutów [2, 5]. Czasem u pacjentów obserwowano objawy suchości i pieczenia języka oraz obec-

ność czerwonych, brodawkowatych wykwitów na jego powierzchni [2, 3]. Zespół ten w 100% przypadków [2], związany jest z rakami, najczęściej o charakterze przerzutowym [2], m.in. jelita grubego, trzustki oraz płuc [4], czasem z mięsakiem Ewinga [25].

W grupie nabytych zespołów paraneoplastycznych, niezwiązanych z zaburzeniami rogowacenia, towarzyszących prawie zawsze nowotworom narządów wewnętrznych, znalazły się: pęcherzyca paraneoplastyczna (*pemphigus paraneoplasticus*), rumień nekrolityczny wędrujący (*erythema necrolyticum migrans*) oraz *erythema gyratum repens*.

Pęcherzyca paraneoplastyczna (*pemphigus paraneoplasticus*, PNP) jest stosunkowo rzadkim zespołem skórno-słuzówkowym. Charakteryzuje się wystąpieniem krwotocznych, bolesnych nadżerek w obrębie błon śluzowych oraz polimorficznych zmian skórnych, mogących przypominać liszaj płaski, rumień wielopostaciowy oraz pęcherzycę zwykłą. W obrębie płytek paznokciowych stwierdza się zniekształcenia. Bolesne nadżerki dotyczą spojówek, rogówki, okolic narządów płciowych oraz wałów paznokciowych. Ogniska chorobowe mogą zajmować również skórę tułowia, kończyn, dłoni i stóp.

Anhalt i wsp. [26] jako pierwsi wyodrębnili pęcherzycę paraneoplastyczną, którą definiuje spełnienie 5 kryteriów diagnostycznych [26]. Pęcherzyca paraneoplastyczna nasuwa podejrzenie współistnienia nowotworów hematologicznych (chłoniaki, najczęściej rozrosty limfocytarne typu B [2, 27], przewlekła białaczka limfocytowa [28, 29]) oraz guza Castelmanna [30], grasiczaka [31], rzadziej gruczolakoraków płuc, raków odoskrzelowych i mięsaków [2, 32, 33]. Musiałowicz i wsp. [33] opisali niezwykle rzadki przypadek współistnienia pęcherzycy paraneoplastycznej o typowych cechach klinicznych, histologicznych i immunologicznych w przebiegu złośliwego guza mezenchymalnego typu mięsaka wrzecionowatokomórkowego, o niejasnym kierunku różnicowania [33].

Erythema gyratum repens Gammel najczęściej rozpoczyna się między 40. a 60. rokiem życia [34]. Charakterystyczną cechą ognisk rumieniowych, szerzących się obwodowo, może być powierzchowne złuszczenie i tendencja do tworzenia interesujących, koncentrycznych figur (koła, spirale) [2]. Mogą one przypominać słoje drzewa [35] lub skórę zebry [2]. W nazwie tego zespołu zawiera się jego cecha kliniczna – tendencja do pełzania. Ogniska chorobowe mogą powiększać się odśrodkowo od ok. 0,2–0,5 cm [35], a nawet 1,0 cm/dobę [34]. Często ich powstawaniu towarzyszy uporczywy świadek [2]. Najczęściej w zespole tym stwierdza się zło-

śliwe nowotwory płuc [5, 15, 36], gruczołów piersiowych [5] oraz żołądka i przełyku, czasem szyjki macicy [4]. Według Ameen i wsp. [37] rozwój zmian skórnych o charakterze *erythema gyratum repens*, z towarzyszącymi objawami nabytej rybiej łuski u pacjenta ze stwierdzonym rakiem nerki, może być związany z sekrecją TGF alfa [37]. Lomholt i wsp. [15] opisali dwa przypadki *erythema gyratum repens* u pacjentów z rozpoznaniem rakiem płuc, z towarzyszącą dodatkowo erythrodermią oraz w jednym przypadku ze współistnieniem *tripe palms syndrome* [15]. W doniesieniach literaturowych opisano jedynie 50 przypadków tego rewelatora w przebiegu litych raków płuc [15]. Związek występowania tego markera paraneoplastycznego w nowotworach narządów wewnętrznych waha się od 85 do 90% [5, 36] do 100% [2].

Rumień nekrolityczny wędrujący, zespół *glucagonoma* (*erythema necrolyticum migrans*) jest nabytym zespołem związanym z nowotworem wywodzącym się z komórek alfa wysp trzustkowych, produkujących glukagon [2]. Oprócz charakterystycznych zmian skórnych rumieniowo-obrzękowych z centralnymi pęcherzami i nadżerkami, z tendencją do ustępowania z pozostawianiem przebarwień, mogą wystąpić dodatkowe objawy. Należy do nich zapalenie języka, kącików ust, czasem brzegów powiek [2, 5] oraz łysienie i *paronychia* [4]. Charakterystyczne jest spleźanie naskórka, obwodowe szerzenie się zmian z zajmowaniem rozległych powierzchni [5]. Zespół najczęściej dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, a wskaźnik kobiety:mężczyźni wynosi 3:1 [2]. Pierwszym objawem schorzenia jest najczęściej łatwe męczenie oraz niezamierzony spadek masy ciała [2]. Typowe zmiany skórne, mające charakter brązowo-czerwonych plam, powiększają się obwodowo, ustępując z pozostawieniem centralnego przejaśnienia. W obrębie brzegów stwierdza się często drobne pęcherzyki, z formowaniem pęcherzy, z towarzyszącym złuszczeniem i tworzeniem strupów. Najczęściej lokalizują się w okolicach zgięciowych, wokół ust oraz narządów płciowych. W badaniach dodatkowych stwierdza się zwiększone wartości glukagonu w surowicy, cukrzycę oraz anemię [2]. W 80–90% przypadków zespół ten jest markerem *glucagonoma*, rzadziej może towarzyszyć przewlekłemu zapaleniu trzustki, wątroby oraz rakom jelita grubego [2].

***Xanthogranuloma necrobioticum* oraz *xanthomatosis plana generalisata*.** Braun Falco [2] podkreśla konieczność diagnozowania pacjentów ze zmianami typu *xanthogranuloma necrobioticum* oraz *xanthomatosis plana generalisata* w kierunku gammapatii [2]. Dotychczas opisano tylko 100 przypadków *xanthogranuloma necrobioticum*, a większość z nich prawie w 100% związana

była ze szpiczakiem, chorobą Hodgkina i innymi złośliwymi rozrostami układu krwiotwórczego [2]. Zmiany chorobowe charakteryzują się powstawaniem ksantomatycznych plam i guzków podskórnych, z tendencją do rozpadu i tworzenia zanikowych blizn, w obrębie skóry powiek, szyi, karku, tułowia i proksymalnych części kończyn [38].

Kępki żółte płaskie (*xanthomatosis plana generalisata*) najczęściej towarzyszą gammapatiom monoklonalnym [2], przewlekłej białaczce szpikowej lub rozrostom limforetikularnym [39].

Do skórnych zespołów paraneoplastycznych, które w części przypadków towarzyszą nowotworom narządowym należą: zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis*), piodermia zgorzelinowa (*pyoderma gangraenosum*), zespół Sweeta (*dermatitis acuta febrilis neutrophilica*), pemfigoid (*pemfigoid bullosus*), wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis superficialis migrans*) oraz zwyrodnienie śluzowate mieszków włosowych (*mucinosis follicularis*).

Dotychczas w literaturze szeroko opisywano związki pomiędzy występowaniem zapalenia skórno-mięśniowego (*dermatomyositis*) lub wielomięśniowego (*poliomyositis*), a nowotworami narządów wewnętrznych. W badaniach klinicznych Chen i wsp. [40] występowanie nowotworów narządów wewnętrznych odnotowano u 13% pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym [40]. Najczęściej stwierdzanymi guzami są raki nosogardzieli [41]. Do grupy pacjentów, w której stwierdza się nowotwory narządowe, należą najczęściej mężczyźni, z pierwotnie idiopatyczną postacią zapalenia skórno-mięśniowego oraz podwyższonymi wartościami fosfokinazy kreatynowej [40]. Badania, które należy wykonać w grupie dorosłych pacjentów z zapaleniem skórno-mięśniowym, mają na celu wykluczenie przede wszystkim raków nosogardła, z uwzględnieniem guzów płuc [5, 15] i układu pokarmowego u mężczyzn [3] oraz u kobiet nowotworów sutków, jajników, rzadziej trzonu macicy [2, 3]. Istnieją pewne rozbieżności w oszacowaniu procentowej częstości występowania tego rewelatora w nowotworach narządów wewnętrznych – od 10–15% [2] do 20–40% [5].

Pyoderma gangraenosum (PG) jest schorzeniem stosunkowo rzadko występującym w grupie przewlekłych wrzodziejących zmian skórnych [2]. Polegają one na powstawaniu głębokich, dobrze odgraniczonych, szybko szerzących się owrzodzeń, poprzedzonych niekiedy naciekiem zapalnym lub odczynem pęcherzowym. Choroba może przebiegać tak ekspansywnie, że nieleczona doprowadza do zajęcia przez zmiany martwicze nie tylko skóry, ale również mięśni, nerwów, naczyń, powięzi,

a czasem nawet kości. Często stwierdza się gorączkę, bóle stawowe i ogólne złe samopoczucie [2].

Mechaniczne urazy, szczenięcia, interwencja chirurgiczna mogą być czynnikami wywołującymi schorzenie. W ok. 50% przypadków *pyoderma gangraenosa* towarzyszy schorzeniom narządów wewnętrznych, tj. wrzodzącemu zapaleniu jelita grubego, chorobie Crohna, reumatoidalnemu zapaleniu stawów, przewlekłemu aktywnemu zapaleniu wątroby, a także paraproteinemii, szpiczakowi, białaczce. W literaturze opisuje się związek występowania tego schorzenia wraz z nowotworami narządów wewnętrznych w ok. 10–20% przypadków [2]. Może ono towarzyszyć szpiczakom, chłoniakom ziar niczym i niezianiczym, a także białaczkom szpikowym i limfatycznym, które są najczęściej rozpoznawanymi rozrostami nowotworowymi [2, 42–45]. Opisano również współistnienie guzów litych – raka okrężnicy, pęcherza moczowego, nadnerczy, sutka, oskrzeli i jajnika [46].

Zespół Sweeta (*dermatosis acuta febrilis neutrophilica*) dotyczy przede wszystkim kobiet w średnim wieku, a wskaźnik kobiety: mężczyźni wynosi 5: 1 [2]. Może być następstwem ostrej infekcji górnych dróg oddechowych wywołanej przez *Yersinia*, ale w ostatniej dekadzie stwierdzono, że większość wcześniej nazywanych idiopatycznymi przypadkami zespołu Sweeta, jest jednak związana z wczesną fazą białaczki [2].

U pacjentów stwierdza się gorączkę, leukocytozę, nacieki neutrofilowe w zmienionej chorobowo skórze. Zmiany skórne mają najczęściej charakter rumieniowo-obrzękowy, mogą jednak przybierać wygląd soczystych, blaszkowato-grudkowych ognisk, aż po zmiany plamisto-rumieniowe oraz krostkowe. Najczęściej zlokalizowane są na twarzy, szyi, klatce piersiowej oraz kończynach [2, 34].

Braun Falco [2] związek pojawienia się zespołu Sweeta w nowotworach określa raczej jako rzadki [2]. Część autorów uważa jednak, że może on towarzyszyć złośliwym rozrostom hematologicznym w 20% przypadków [47], głównie białaczkom i chłoniakom [2]. Opisano przypadki tego zespołu w przebiegu białaczki włochatokomórkowej, szpiczaka, ostrej i przewlekłej białaczki mieloblastycznej i limfoblastycznej [48–50], jak i również w litych guzach gruczołu piersiowego, krokowego, macicy i pochwy, jelita grubego oraz żołądka.

Pemphigoid (*pemphigoid bullosus*) u osób starszych można traktować jako marker paraneoplastyczny, typowy dla raków narządów wewnętrznych (w 15–20% przypadków) [2].

Wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (*thrombophlebitis superficialis migrans*) jest nawracającym zapaleniem żył o różnorodnej, zmiennej lokalizacji,

najczęściej na podłożu schorzeń ogólnoustrojowych, w tym również nowotworów złośliwych. Najczęściej dotyczy mężczyzn młodych lub w średnim wieku. Zazwyczaj występuje w obrębie powierzchni prostowników kończyn. Żyła jest zmieniona zapalnie i z powodu wzmożonego napięcia w jej obrębie, porównywana jest do powrozu (struny). Pacjent poza bólem lub okresowo występującą gorączką nie skarży się na inne dolegliwości. Zazwyczaj zmiany goją się w ciągu 2–3 tyg., ale przebieg schorzenia ma charakter przewlekły. Powyższe zmiany skórne często mogą nasuwać podejrzenie raków – najczęściej trzustki, płuc [15] lub gruczołu krokowego, a także białaczek i chłoniaków [2]. W ocenie występujących zaburzeń naczyniowych, w aspekcie rozwoju nowotworu złośliwego, może być przydatne kryterium Bradford-Hill [51]. Według Braun Falco związek współistnienia nowotworu szacuje się na 30–40% [2].

Rybia łuska nabyta (*ichthyosis acquisita*) charakteryzuje się suchością i złuszczeniem skóry. Zmiany skórne pojawiają się po raz pierwszy po 20. roku życia [4]. U osób dorosłych często towarzyszy może rozrostom limforetikularnym, chorobie Hodgkina, rzadziej innym chłoniakom [2, 5, 52]. Może występować w raku płuc, szyjki macicy, mięsaku Kaposiego [4], a także w raku prostaty [53].

Uogólnione zapalenie skóry (*erythrodermia*) może być markerem w przebiegu nowotworów wywodzących się z układu hematologicznego (ziarnica złośliwa, białaczki ostre i przewlekłe), rzadziej innych guzów [15, 54]. Najczęściej pojawia się nagle, w obrębie uprzednio niezmienionej skóry [2, 4]. Lomholt i wsp. [15] opisał dwóch pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym oraz gruczolakorakiem płuc, u których pierwszym markerem skórnym była erythrodermia, mogąca towarzyszyć nowotworom w 10–15% [15]. Również w doniesieniach Penven i wsp. [55] erythrodermię opisano jako pierwszy objaw skórnego rozwijającego się raka oskrzeli, który o 3 mies. poprzedził wystąpienie zmian typu *erythema gyratum repens*, nabytej rybiej łuski, hiperkeratozy małżowin usznych oraz eozynofili.

Zwyrodnienie śluzowate mieszków włosowych (*mu cinosis follicularis*) dość często towarzyszy chłoniakom T-komórkowym (szczególnie *mycosis fungoides*), chorobie Hodgkina oraz innym schorzeniom limfoproliferacyjnym [2].

Wśród czynników wywołujących zespół rakowiaka (*flushing syndrome*), do których należą niektóre leki, pokarmy, substancje chemiczne, czynniki fizyczne i emocjonalne, często podłożem mogą być mediatory reakcji

(kininy, serotonina, prostaglandyny, VIP) produkowane przez guzy (rakowiaka, raka trzustki) [2]. Do głównych objawów należy napadowe pojawienie się purpurowego rumienia w obrębie twarzy i szyi oraz biegunka, kurczowe bóle brzucha, niewydolność prawokomorowa serca, astma i obrzęki [56].

Półpasiec (*herpes zoster*) o ciężkim przebiegu, najczęściej w postaci rozsianej lub zgorzelinowej u młodych osób, może być rzadko występującym markerem w przebiegu chłoniaków [2] i raków przewodu pokarmowego [57].

Świąd (*pruritus*) rzadko towarzyszyć może rakom, najczęściej o charakterze przerzutowym, chłoniakom i białaczkom [2, 58].

Nawracające zapalenie tkanki podskórnej (*panniculitis recurrens febrilis nonsuppurativa Christian-Weber*) charakteryzuje się powstawaniem bolesnych guzów podskórnych, rzadko pojawia się w rakach trzustki [39, 59], białaczkach, chłoniakach oraz guzach przerzutowych [2].

Rumień obrączkowy odśrodkowy (*erythema annulare centrifugum*) jest rzadkim skórny zespołem paraneoplastycznym, mogącym towarzyszyć złośliwym nowotworom sutków, płuc, układu pokarmowego [2] oraz chłoniakom [60]. Zmiany skórne w obrębie tułowia i kończyn mają charakter nieregularnych, obrączkowato-lukowatych rumieni, z typowym, powierzchownym złuszczeniem i centralnym przejaśnieniem.

Wnioski

1. Rozpoznanie skórnych markerów paraneoplastycznych ma olbrzymie znaczenie we wczesnym wykrywaniu, rozpoznawaniu oraz leczeniu nowotworów narządów wewnętrznych.
2. W przypadku uporczywie utrzymujących się zmian skórnych, niereagujących na standardowe leczenie, zwłaszcza u osób po 40. roku życia, należy wykonać badania diagnostyczne w kierunku nowotworów narządów wewnętrznych.
3. Mimo braku odchyłań w badaniach dodatkowych, sugerujących złośliwe rozrosty w obrębie narządów wewnętrznych, wskazana jest okresowa kontrola pacjenta z podejrzeniem skórny zespół paraneoplastyczny i dalsza obserwacja w takim kierunku.

Piśmiennictwo

1. Kurzok R, Cohen PR: Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med*, 1995, 99 (6): 662-71.
2. Braun Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf WH: *Dermatology*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York 2000.

3. Chodorowska G: Paraneoplazje w dermatologii. *Przegl Dermatol*, 1980, 67 (3): 387-92.
4. Trznadel-Budźko E, Stec J, Kaszuba A i wsp.: Skórne rewelatory narządów wewnętrznych. *Przegl Wojsk-Med*, 2000, 42 (1): 74-82.
5. Jabłońska S: Skórne zespoły paraneoplastyczne: rewelatory skórne nowotworów narządów wewnętrznych. *Medipress – Dermatologia*, 1997, 8-15.
6. Schwartz RA: Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*, 1994, 31: 1-14.
7. Munoz-Perez MA, Camacho F: Acanthosis nigricans: a new cutaneous sign in severe atopic dermatitis and Down syndrome. *JEADV*, 2001, 15: 325-7.
8. Cairo F, Rubino I, Rotundo P, et al.: Oral acanthosis nigricans as a marker of internal malignancy. A case report. *J Peridontol*, 2001, 72 (9): 1271-5.
9. Bottoni U, Dianzani C, Pranteda G, et al.: Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, 14 (3): 205-8.
10. Möhrenschrager M, Vocks E, Wessner DB, et al.: Tripe palms and malignant acanthosis nigricans: cutaneous signs of imminent metastasis in bladder cancer? *J of Urol*, 2001, 1629-30.
11. Gohji K, Hasunuma Y, Gotoh A, et al.: Acanthosis nigricans associated with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Dermatol*, 1994, 33: 433.
12. Gross G, Pfister H, Hellenthal B, et al.: Acanthosis nigricans maligna: clinical and virological investigation. *Dermatologica*, 1984, 3: 265-72.
13. Pawlik H: Acanthosis nigricans maligna jako zespół paraneoplastyczny. *Przegl Dermatol*, 1979, 66 (1): 67-71.
14. Cohen PR, Grossman ME, Almeida L, et al.: Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol*, 1989, 7: 669-678.
15. Lomholt H, Thestrup-Pedersen K: Paraneoplastic skin manifestations of lung cancer. *Acta Derm Venereol*, 2000, 80 (3): 200-2.
16. Holdiness MR: On the classification of the sign Leser-Trèlat (editorial). *J Am Acad Dermatol*, 1988, 19: 754-7.
17. Heaphy MR Jr, Millns JL, Schroeter AL: The sign of Leser-Trèlat in a case of adenocarcinoma of the lung. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43 (2): 386-90.
18. Holdiness MR: Sign of Leser-Trèlat. *Int J Dermatol*, 1986, 25: 564-72.
19. Vielhauer V, Herzinger T, Korting HC: The sign of Leser-Trèlat: a paraneoplastic cutaneous syndrome that facilitates early diagnosis of occult cancer. *Eur J Med Res*, 2000, 29, 5 (12): 512-6.
20. Bazex A, Salvador R, Dupre A, et al.: Syndrome paraneoplasique a type d'hyperkeratose des extremités: guérison apres le traitement de l'epithelioma larynge. *Bull Soc Fr Dermatol Syph*, 1965, 72: 182.
21. Rubisz-Brzezińska J, Żebracka T, Musiałowicz D: Współistnienie dwu zespołów paraneoplastycznych – acrokeratosis Bazex oraz zespołu Leser-Trèlat – w przypadku raka płaskonabłonkowego krtani. *Przegl Dermatol*, 1983, 70: 205.
22. Buxtorf K, Hubscher E, Panizzon R: Bazex syndrome. *Dermatol*, 2001, 202 (4): 350-2.
23. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, et al.: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. *J Gastroenterol*, 2000, 35 (6): 460-4.
24. Atilla M. K, Yılmaz Y, Bekerecioglu M, et al.: Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica in association with simultaneous multiple genitourinary tumors. *Urology*, 2000, 56 (1): 153.

25. Perez-Losada E, Pujol RM, Domingo P, et al.: Hypertrichosis lanuginosa acquisita preceding extraskelatal Ewing's sarcoma. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 26 (2): 182-3.
26. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al.: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1729-33.
27. Bouloc A, Joly P, Saint-Leger E, et al.: Paraneoplastic pemphigus with circulating antibodies directed exclusively against the pemphigus vulgaris antigen desmoglein. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43 (4): 714-7.
28. Marzano AV, Grammatica A, Cozzani E, et al.: Paraneoplastic pemphigus. A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*, 2001, 145 (1): 127-31.
29. Sapadin AN, Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus with a pemphigus vegetans-like plaque as the only cutaneous manifestation. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 39 (5): 867-71.
30. Caneppele S, Picart N, Bayle-Lebey P, et al.: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's tumour. *Clin Exp Dermatol*, 2000, 25 (3): 219-21.
31. Leyn J, Degreef H: Paraneoplastic pemphigus in a patient with a thymoma. *Dermatol*, 2001, 202 (2): 151-4.
32. Allen CM, Camisa C: Paraneoplastic pemphigus: a review of the literature. *Oral Dis*, 2000, 6 (4): 208-14.
33. Musiałowicz D, Hashimoto T, Jarząbek-Chorzelska M i wsp.: Pęcherzyca paraneoplastyczna towarzysząca mięsakowi wrzeczionowatokomórkowemu – złożony zespół autoimmunologiczny z przeciwciałami skierowanymi przeciw plakinom i desmogleinom. *Przegl Dermatol*, 2000, 2 (87): 139-47.
34. Jabłońska S, Chorzelski T: Choroby skóry. PZWL, Warszawa 2001.
35. Gammel JA: Erythema gyratum repens, skin manifestations in a patient with carcinoma of the breast. *Arch Dermatol*, 1952, 66: 495-505.
36. Eubanks L, E, McBurney E, Reed R: Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci*, 2001, 321 (5): 302-5.
37. Ameen M, Chopra S, Darvay A, et al.: Erythema gyratum repens and acquired ichthyosis associated with transitional cell carcinoma of the kidney. *Clin Exp Dermatol*, 2001, 26 (6): 510-12.
38. Protas-Drozd F, Placek W, Uchańska G, et al.: Necrobiotic xanthogranuloma. *Przegl Dermatol*, 2002, 2: 113-7.
39. Jabłońska S: Choroby skóry. PZWL, Warszawa 1980.
40. Chen YJ, Wu CY, Shen JL: Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2001, 144 (4): 825-31.
41. Ang P, Sugeng MW, Chua SH: Classical and amyopathic dermatomyositis seen at the National Skin Centre of Singapore: a 3-year retrospective review of their clinical characteristics and association with malignancy. *Ann Acad Med Singapore*, 2000, 29 (2): 219-23.
42. Asai M, Aragane Y, Kawada A: Pyoderma gangrenosum associated with biphenotic acute leukemia. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 44 (3): 530-1.
43. Beele H, Verhaege E, Stockman A, et al.: Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leukemia. *Dermatol*, 2000, 200 (2): 176-8.
44. Błaszczak M, Jabłońska S: Pyoderma gangraenosum: współistniejące schorzenia ogólnoustrojowe i możliwości terapeutyczne. *Przegl Dermatol*, 2001, 88 (6): 487-94.
45. Zabel M: Pyoderma gangrenosum with IgG-paraproteinemia in plasmocytoma. *Hautarzt*, 1976, 27 (12): 603-5.
46. Cole HGH, Nelson RL, Peters MS: Pyoderma gangrenosum and adrenocortical carcinoma. *Cutis*, 1989, 44: 205-8.
47. Cohen PR, Talpaz M, Kurzok R: Malignancy associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol*, 1988, 6: 1887-97.
48. Fernandez-Jimenez MC, Herraiz R, Ojeda E, et al.: Sweet's syndrome an accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol*, 2000, 79 (100): 585-7.
49. Morgan KW, Callen JP: Sweet's syndrome in acute myelogenous leukemia presenting as a periorbital cellulitis with infiltrate of leukemic cells. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45 (4): 590-5.
50. Yoon TY, Ahn GB, Yang TH, et al.: Sweet's syndrome with abscess-like lesions in a patient with acute myelogenous leukemia. *J Dermatol*, 2000, 27 (12): 794-7.
51. Naschitz JE, Kovaleva J, Shaviv N, et al.: Vascular disorders preceding diagnosis of cancer: distinguishing the causal relationship based on Bradford-Hill guidelines. *Angiology*, 2003, 54 (1): 11-7.
52. Estines O, Grosieux-Dauger C, Derancourt C, et al.: [Paraneoplastic acquired ichthyosis revealing non-Hodgkin's lymphoma]. *Ann Dermatol Venereol*, 2001, 128 (1): 31-4.
53. Drappier JC, Mahe E, Memin A, et al.: [Cutaneous lymphangitic carcinomatosis and acquired ichthyosis associated with prostatic carcinoma]. *Ann Dermatol Venereol*, 2003, 130 (3): 345-7.
54. Momm F, Pflieger D, Lutterbach J: Paraneoplastic erythroderma in a prostate cancer patient. *Strahlenther Onkol*, 2002, 178 (7): 393-5.
55. Penven K, Verneuil L, Domp Martin A, et al.: [An association of paraneoplastic syndromes in a patient]. *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129 (8-9): 1042-5.
56. Kvols LK: Therapy of malignant carcinoid syndrome. *Endocrinol Metab Clin Nort Am*, 1989, 18: 557-68.
57. Yamamoto M, Mine H, Akazawa K: Gastrointestinal cancer and herpes zoster in adults. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50 (52): 1043-6.
58. Stadie V, Marsch WC: Itching attacks with generalized hyperhidrosis as initial symptoms of Hodgkin's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003, 17 (5): 559-61.
59. Meier SB, Reinhart WH: [Nodular panniculitis – a paraneoplastic syndrome in pancreatic carcinoma]. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2002, 91 (27-28): 1169-72.
60. Ural AU, Ozcan A, Avcu F, et al.: Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of CD 30 positive anaplastic large cell lymphoma – association with disease activity. *Haematologia (Budap)*, 2001, 31 (1): 81-4.