

Prípad paraneoplastickej dermatózy

MUDr. Monika Heizerová, PhD.¹, MUDr. Lucia Kolláriková¹, MUDr. Monika Štítňa¹, MUDr. Katarína Kubranská²

¹Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

²Rádiologická klinika UNB, Bratislava

Kožné paraneoplázie sú nemalígne kožné zmeny asociované s malígnymi neopláziami, ktorých klinická manifestácia má úzky súvis s priebehom malignómu. Relatívne jednoduchá a v praxi relevantná klasifikácia sa riadi pravdepodobnosťou asociácie určitej dermatózy s tumorom. Rozlišujú sa obligátne a fakultatívne paraneoplázie. Pri obligátnych je takmer 100 % pravdepodobnosť nálezu tumoru. Presný patomechanizmus paraneoplastických kožných symptómov nie je známy. V kazuistike opisujeme prípad 68-ročnej pacientky s výraznými prejavmi paraneoplastickej dermatózy.

Kľúčové slová: paraneoplastická dermatóza, paraneoplázia, malignita.

Case of paraneoplastic dermatosis

Cutaneous paraneoplastic syndroms are benign skin changes associated with malignant tumors whose clinical manifestation shows a close correlation with the course of malignancy. A relatively simple and in practice relevant classification is characterized by the probability of association of specific dermatosis with tumor. Distinction is made between obligate and facultative paraneoplasia. There is 100 % probability of finding the tumor in the obligate paraneoplasia. Exact pathomechanism of paraneoplastic cutaneous symptoms is not known. The case report describes a 68-years old woman patient with significant signs of paraneoplastic dermatosis.

Key words: paraneoplastic dermatosis, paraneoplasia, malignancy.

Úvod

Kožné paraneoplázie sú nemalígne kožné zmeny asociované s malígnymi neopláziami, ktorých klinická manifestácia má úzky súvis s priebehom malignómu. Paraneoplastické syndrómy môžu predstavovať jediný klinický prejav malígneho ochorenia, s možnosťou skorého odhalenia a liečby tumoru, čo môže v konečnom dôsledku ovplyvniť dobu prežívania pacienta.

Kazuistika

Opisujeme prípad 68-ročnej pacientky hospitalizovanej na Dermatovenerologickej klinike LF UK a UNB v Bratislave v januári 2012. Rodinná anamnéza bola bez pozoruhodností. V osobnej anamnéze bol uvádzaný stav po tonzilektómii v detskom veku a v roku 1986 stav po konizácii krčka maternice. Pacientka pravidelne neužívala žiadne lieky, neudávala žiadnu precitlivosť na lieky, potraviny ani iné látky, abúzy boli negatívne a vitálne funkcie boli v norme. Vznik prvých kožných prejavov pacientka udávala v decembri 2011 v oblasti laktov v zmysle drobných postupne sa zväčšujúcich a splyvajúcich ložísk červenej farby s ošupovaním na povrchu. Nález postupne progredoval s tvorbou kožných prejavov podobného charakteru na horných končatinách, trupe a v gluteálnej oblasti. V ambulantnej liečbe boli ordinované celkové antibiotiká, antimykotiká, antihistaminiká a lokálne kortikosteroidné a antimykotické externá bez efektu, s progresiou kožných prejavov. Z ambulantne zrealizovaných vyšetrení: mykologické vyšetrenie s negatívnym

výsledkom, bakteriologické vyšetrenie steru z kože s nálezom *Serratia odorifera*, *Citrobacter koseri* a *Klebsiella oxytoca*, sérologické vyšetrenie na *B. burgdorferi* negatívne, ORL vyšetrenie s nálezom v norme a USG vyšetrenie abdomenu s nálezom hepatopatie, miernej steatózy pečene, cholecystolitiázy a chronickej cholecystitídy. V januári 2012 bola pacientka pre neúspech ambulantnej terapie odoslaná na hospitalizáciu na našu kliniku s cieľom doriešenia kožného nálezu.

Lokálny nález pri prijatí: patologický kožný nález lokalizovaný s maximom na trupe, horných končatinách, gluteálnej oblasti, s prechodom na stehná, na krk, kde boli prítomné makulózne eflorescencie, okrúhleho, aj nepravidelného tvaru, veľkosti 1 – 1,5 cm, miestami väčších rozmerov, splyvajúce, s mierne vyvýšeným okrajom, na povrchu lamelózne a golierikovitě suché ošupovanie, s hladkým povrchom, niektoré v centre s exsudatívnym charakterom (obrázky 1 a 2).

Výsledky rámci zrealizovaných vyšetrení: FW 60/77, z biochemických parametrov mierne elevované hodnoty glykémie a kreatinínu, CRP, C3, C4 a znížená hodnota sérového železa. Z vyšetrených onkomarkerov: mierne zvýšená hladina B2MG, CYFRA, CA125, NSE, v krvnom obraze len mierne elevované hodnoty Leu, Tr, Ly, Mo, alfa 2-globulínu, ANA IgG pozit. ++++. CT vyšetrenie hrudníka (natív + kontrast): viaceré pľúcne infiltráty v oboch pľúcnych krídlach, viaceré v subpleurálnej lokalizácii rôznej denzity, výraznejšie zahustenie až ložiskového charakteru vpravo v S2 veľkosti asi 40 x 26 mm – môže ísť o zápalové infiltráty,

Dermatol. prax, 2012, 6(3): 123–125

Obrázok 1. Kožný nález pri prijatí



Obrázok 2. Kožný nález pri prijatí



vpravo v zahustení nemožno jednoznačne vylúčiť tumoróznou infiltráciu. Mediastínium normálnej šírky, zobrazujú sa v ňom ojedinelé lymfatické uzliny do veľkosti asi 27 x 13 mm. Mierne degeneratívne zmeny zobrazeného skeletu. RTG hrudníka potvrdilo nález v strednom pľúcnom poli vľavo nehomogénneho zatienu až ložiskového charakteru. USG vyšetrenie štítnej žľazy: kraniálne od štítnej žľazy sa zobrazuje v strednej čiare semicirkulárny tumorózny útvar veľkosti asi 51 x 27 mm, dĺžky asi 80 mm, nehomogénnej štruktúry – so záverom tumorózne ložisko nejasnej etiológie. Parenchým štítnej žľazy homogénnej štruktúry, primeranej echogenity a bez ložiskových zmien. Pľúcne vyšetrenie na základe výsledku CT vyšetrenia pľúc s diagnostickým záverom susp. bronchopneumónie l. dx., susp. tumor pulmonum l. dx. Histologické vyšetrenie vzorky kože: histologický obraz najbližšie odpovedá spongiózne dermatitíde typu chronického ekzému. Opakované prehodnotenie histopatologického preparátu so záverom, ktorým nemožno vylúčiť paraneoplastickú dermatózu, respektíve subaktívny lupus erythematosus.

Vo februári 2012 pacientka absolvovala CT vyšetrenie krku (natív + kontrast): v oblasti krku sa zobrazuje pomerne homogénne sa sýtiaci, dobre ohraničený tumor, s kalcifikačnou zložkou, celkovo veľkosti približne 53 x 49 x 45 mm (AP x KK x LL). Tumorózna masa siaha dorzálnie od *ramus mandibulae* viac vľavo, pod koreň jazyka, dorzálnie zasahuje až k vzduchovému stĺpcu hypofaryngu vo výške epiglottis, kaudálne siaha až k štítnej chrupke, tesne nalieha na jej ventrokranálny okraj. Deštruuje *corpus*, *cornua minora* a tiež priláhlú časť *cornua majora ossis hyoidei* – najskôr ide o primárny tumor jazyčky (obrázky 3, 4, 5). V zachytenej časti horného mediastína sa zobrazuje niekoľko lymfatických uzlín, jedna väčšia veľkosti asi 12 x 10 mm.

Pacientka bola následne odoslaná do starostlivosti Národného onkologického ústavu (NOÚ) v Bratislave, kde bol v rámci zrealizovaných vyšetrení a na základe PET vyšetrenia nález metastáz vylúčený, histologické vyšetrenie tumorózneho ložiska štítnej žľazy so záverom tyreoidálny tumor nízko diferencovaný, pôvodný nález infiltrátov na pľúcach zregredovaný. Pacientka je v súčasnosti objednaná na chirurgické doriešenie tumoru štítnej žľazy v NOÚ.

Diskusia

Je náročné sformulovať dostatočnú definíciu pre všetky kožné paraneoplázie. Pod pojmom paraneoplázia by sa mali označovať iba kožné fenomény, ktoré sa nedajú odvíjať priamo od priebehu nádoru. Priame tumorózne infiltráty kože ako aj kožné manifestácie geneticky pod-

mienených tumorózných syndrómov by nemali byť označované ako paraneoplázie. Presný patomechanizmus paraneoplastických kožných symptómov nie je známy. V princípe sa diskutuje o troch patomechanizmoch. Predpokladá sa, že čiastočne ide o prejav alergickej kožnej reakcie na cudzorodé tumorózne antigény, o syndróm v rámci zápalových mechanizmov uvoľňovaním mediátorov, peptidov alebo hormónov z tumoru, alebo ide o tumorom indukovanú poruchu keratinizácie (8). Kožné paraneoplázie sú heterogénnou skupinou ochorení. Niektoré sú vo vzťahu k charakteru prejavov ako aj asociácii k tumoru typické a iné sa často nedajú odlíšiť od neparaneoplastických foriem. Typická je rezistencia na terapiu ako aj čiastočne protichodný diagnostický výsledok. Niektoré paraneoplastické prejavy sú natoľko charakteristické, že ich možno využiť v diagnostike, iné sú vzácne a súvislosť s nádorom potvrdí až ich regresia po adekvátnej onkologickej liečbe. Konkrétny paraneoplastický syndróm nesúvisí len s jedným konkrétnym nádorom a jeden nádor sa prejavuje aj viacerými paraneoplastickými príznakmi. Odhaduje sa, že asi 8 – 10 % nádorov sa prejaví paraneoplastickými príznakmi (5). Predovšetkým autoimunitne sprostredkované paraneoplázie ako dermatomyozitída alebo paraneoplastický pemphigus pretrvávajú aj napriek odstráneniu základného tumoru (8).

Relatívne jednoduchá a v praxi relevantná klasifikácia sa riadi pravdepodobnosťou asociácie určitej dermatózy s tumorom. Rozlišujú sa obligátne a fakultatívne paraneoplázie. Pri obligátnych je takmer 100 % pravdepodobnosť nálezu tumoru. Pri fakultatívnych paraneopláziách sa asociácia s tumorom častejšie predpokladá, ale s 3 – 30 % nie je zďaleka obligátna.

Obligátne kutánne paraneoplázie

Acanthosis nigricans maligna – typické sú hnedo-čierne hyperpigmentácie na krku a akách, papilomatózne zmeny na perách, očných mihalniciach a mamilách, ako aj genitálne a análne. V patogenéze sa diskutuje okrem iného o interakcii transformujúceho rastového faktora na keratinocytoch. Príležitostne sa vyskytuje spolu s Leser-Trélat syndrómom.

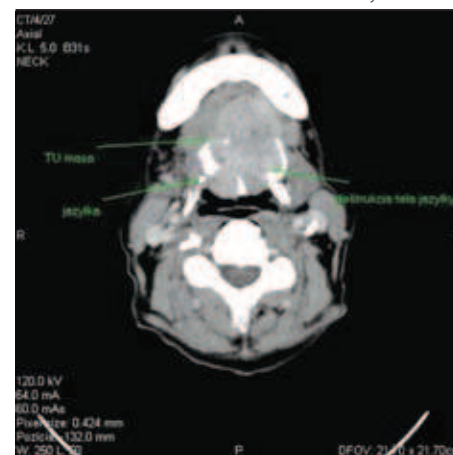
Tripe palms – výrazné hyperkeratózy na dlaniach, klinické prejavy pripomínajú sliznicu kravského žalúdka (taliansky – tripa). Patogenéza nie je známa, nie sú známe rastové faktory indukujúce masívnu hyperkeratózu.

Acrokeratosis Bazex – psoriaziformné hyperkeratózy na ušniciach, na chrbte nosa, dorzách rúk, zriedkavo aj na kolenách a dorzách

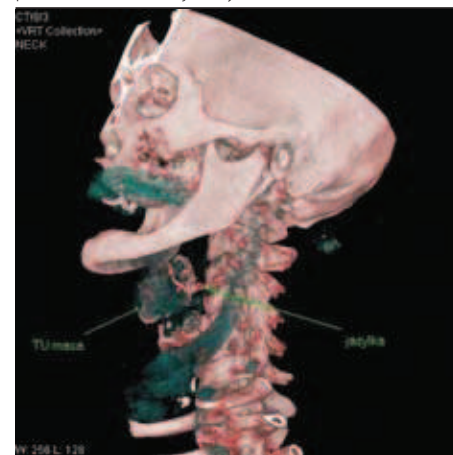
Obrázok 3. V koronárnej rovine MPR rekonštrukcia po i. v. podaní jódovej kontrastnej látky pomerne homogénne nasýtená TU masa



Obrázok 4. VRT rekonštrukcia TU masy



Obrázok 5. Klasická transverzálna rovina po podaní kontrastnej látky



nôh. Osobitým znakom sú psoriaziformné paronýchie a nechtové dystrofie. V patogenéze sa uvažuje o imunologickej poruche.

Erythema gyratum repens – paralelne prebiehajúce ošupujúce sa erytémy so zvýrazneným lemom, s rýchlosťou šírenia do periférie až 1 cm za deň, vytvárajúce bizárne tvary, pripomínajúce kožu zebry alebo letokruhy, nesvrbiace (7). V patogenéze sa uplatňujú granulózne IgG a C3 depozity na bazálnej membráne bronchov a postihnutej koži (2, 4).

Tabuľka 1. Obligátne kutánne paraneoplázie (1, 6)

Paraneoplázie	Typické kožné prejavy	Tumor
Acanthosis nigricans maligna	Plošná papilomatóza, hyperkeratóza, pigmentácia slizníc a intertriginózných oblastí	Väčšinou adenokarcinóm GIT-u Koincidencia: takmer 100 %
Acrokeratosis Bazex	Erytematoskvamózne a hyperkeratotické zmeny na akračoch, dystrofia nechtov	Karcinómy HCD, horných častí GIT-u, metastázy cervikálnych a mediastinálnych lymf.uzlín Koincidencia: takmer 100 %
Erythema gyratum repens (Gammelov syndróm)	Figurované erytémy	Adenokarcinómy prsníka a GIT-u, karcinóm bronchov Koincidencia: takmer 100 %
Glukagonómový syndróm (erythema necroliticum migrans)	Výsev papúl a pluzgierov v rôznom štádiu vývoja na trupe, intertriginózne, na končatinách, glossitis, stomatitis, nechtová dystrofia	Karcinóm pankreasu, bronchov Koincidencia: takmer 100 %
Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Generalizovaná hypertrichóza typu lanuga	Tumory GIT-u, bronchov, prsníka, močového mechúra, maternice, ojedinele aj iných orgánov Koincidencia: takmer 100 %
Paraneoplastický pemphigus	Pluzgiere a erózie na erytematóznych plochách, chronický priebeh	Non-Hodgkinove lymfómy, chronická lymfatická leukémia thymómy, Castelmannov tumor, sarkómy Koincidencia: takmer 100 %
Tripe palms	Vráskavá alebo rozbrázdnená koža dlaní, príležitostne sú postihnuté aj stupaje	Adenokarcinóm GIT-u, karcinóm pľúc

Hypertrichosis lanuginosa acquisita – hustý rast jemných lanuginózných vlasov na tvári. Asociované abnormality zahŕňajú glossitídu, často bolestivú (3). V patogenéze androgény nezohrávajú žiadnu úlohu, tumorom produkované a indukované rastové faktory nie sú známe.

Erythema necroliticum migrans – charakteristické sú akralne a periorificiálne erytematoskvamózne a erózie kožné lézie so zvýrazneným lemom. Súčasne sa môže vyskytnúť stomatitída, glossitída a vulvitída. Osídlenie so *Staphylococcus aureus* a *Candida albicans* môžu diagnostiku predĺžovať. V patogenéze je typický katabolický metabolický stav s nedostatkom zinku a konkrétnych aminokyselín (8).

Paraneoplastický pemphigus – obligátnym hlavným symptómom je hemoragická cheilitída a stomatitída. Navyše sa môžu objavovať kožné

prejavy pripomínajúce erythema exsudativum multiforme, lichen ruber, systémový lupus erythematosus ako aj autoimunitné pluzgiernaté dermatózy. Nápadná je výrazná rezistencia na terapiu imunosupresívami. Poškodenie kože a slizníc je v patogenéze prejavom chybné riadenej imunitnej reakcie, pravdepodobne stimulovanej epidermálnymi skrížene reagujúcimi tumorovými antigénmi (8).

Prehľad obligátnych kutánných paraneoplázií je v tabuľke 1.

Fakultatívne kutánne paraneoplázie

Existuje rada dermatóz, pri ktorých boli kazuisticky opisované ako paraneoplastické syndrómy, ako napríklad erythema elevatum et diutinum pri B-bunkovom lymfóme, palmoplantárna hyperkeratóza pri plazmocytóme, erythrodermie pri karcinóme obličiek, retikulohistiocytóza pri karcinóme prsníka, pityriasis lichenoides chronica pri lymfóme, pseudosklerodermia pri karcinóme pľúc, lineárna IgA dermatóza pri karcinóme močového mechúra a iné. Štatisticky hodnotiteľné prípady sú iba pri dermatomyozitíde a bulóznom pemphigoide.

tárna hyperkeratóza pri plazmocytóme, erythrodermie pri karcinóme obličiek, retikulohistiocytóza pri karcinóme prsníka, pityriasis lichenoides chronica pri lymfóme, pseudosklerodermia pri karcinóme pľúc, lineárna IgA dermatóza pri karcinóme močového mechúra a iné. Štatisticky hodnotiteľné prípady sú iba pri dermatomyozitíde a bulóznom pemphigoide.

Záver

Kožné paraneoplázie sú veľmi heterogénnou skupinou ochorení. Niektoré sú natoľko charakteristické, že stanovenie diagnózy je možné pohľadom. Iné sú od neparaneoplastickej formy klinicky neodlíšiteľné. Kožné paraneoplázie predstavujú signál, ktorého rozpoznanie u niektorých pacientov umožňuje včasnú terapiu základnej neoplázie.

Literatúra

- Brand CU. Paraneoplastische Dermatosen im Kopfbereich. Praxis 2001; 90: 1829–1834.
- Gore M. Erythema Gyrum Repens: A Rare Paraneoplastic Rash. West J Emerg Med 2011; 12(4): 556–558.
- McLean D. Cutaneous manifestations of Internal Malignant Disease. Can Fam Physician 1987; 33: 2357–2365.
- Serrao V. Erythema gyratum repens as the initial manifestation of lung cancer. EJD 2008; 18(2): 197–198.
- Šándorová M. Paraneoplastické syndrómy. Onkológia 2010; 5(6): 348–351.
- Thiers BH. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. Ca Cancer J Clin 2009; 59: 73–98.
- Viktorinová M. Špecifické a nespecifické dermatomy vnútorných onemocnení – Časť 2. Dermatol prax 2008; 4: 183–187.
- Wolff H. Kutane Paraneoplasien. Hautarzt 2001; 52: 159–172.

MUDr. Monika Heizerová, PhD.
Dermatovenerologická klinika
LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
monikaheizerova@gmail.com



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
č e r s t v á k á v a