

# Kožní paraneoplázie

Kateřina Švarcová<sup>1</sup>, Alena Machovcová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup>Klinika pracovního lékařství 1. LF UK a VFN Praha

Paraneoplázie představují heterogenní skupinu příznaků a chorob, které se nepravidelně vyskytují u některých nádorů a u nichž není vždy zcela jasný patofyziologický vztah mezi nádorem a paraneoplastickým projevem. Paraneoplázie jsou obvykle vyvolány nepřímo látkami, které nádor uvolňuje, autoimunitními mechanismy a jinými nepřesně popsány pochody.

**Klíčová slova:** kožní projevy, paraneoplázie, solidní tumory a hematologické malignity.

## Skin paraneoplastic syndromes

Paraneoplasias represent heterogeneous group of symptoms and diseases that can be irregularly found in association with some tumors and there is not always clear pathophysiological relationship between the neoplasm and the paraneoplastic sign. Paraneoplasia is usually caused indirectly by substances released by the tumor or by autoimmune mechanism and other unclear processes.

**Key words:** skin changes, paraneoplastic syndromes, solid tumours and hematological malignancies.

## Úvod

Skupina kožních paraneoplázií zahrnuje vzácné nemetastazující charakteristické kožní projevy, u kterých byla zjištěna těsná souvislost s přítomností solidních tumorů nebo hematologických malignit. S těmito malignitami mají paraneoplázie paralelní vztah, to znamená, že při odstranění nebo léčbě tumoru dochází k regresi či zlepšování projevů na kůži, při recidivě tumoru nebo jeho metastazování se kožní projevy znovu objeví. Rozpoznání kožních paraneoplázií má tedy zásadní význam pro včasnou diagnózu a léčbu nádoru. Kožní změny mohou v některých případech předcházet manifestaci solidního tumoru či hematologické malignity, jindy se objevují současně se vznikem malignity, někdy až v dalším průběhu onemocnění. Obligátní paraneoplázie mají velkou pravděpodobnost spojení s tumorem, fakultativní paraneoplázie bývají spojeny s tumorem nepravidelně.

Patogeneze paraneoplázií není přesně známa, někdy je zřejmě podmíněna sekrecí růstových faktorů nádorem (např. acanthosis

nigricans, získaná hypertrichosis lanuginosa), jindy ne zcela známými imunitními mechanismy (erythema gyratum repens, Bazexův syndrom, paraneoplastický pemphigus) (1).

## Obligátní paraneoplázie

**Acanthosis nigricans maligna** je typická vznikem symetricky ztlustělé sametové kůže žlutohnědé až šedočerné barvy s hyperkeratotickými papulami v intertriginózních lokalitách, na krku, extenzorových plochách končetin, v oblasti prsních bradavek, někdy i na sliznicích rtů a úst. Typický náhlý vznik v dospělosti a rychlé šíření je nejpravděpodobněji paraneoplastickým příznakem. Je nutné odlišit benigní formu, která vzniká v dětství nejčastěji v oblasti axil nebo i v dospělosti u obézních pacientů s hyperhidrózou, diabetem. Acanthosis nigricans se vyskytuje u adenokarcinomů gastrointestinálního traktu (70–90 %), nejčastěji žaludku (50–80 %), vzácněji u karcinomu plic, dělohy, vaječníků, prostaty, lymfomů, sarkomů. Přítomný je výrazný pruritus, někdy se objeví současná alopecie,

Leser-Trélatovo znamení (viz dále). V léčbě se osvědčila externa s obsahem kyseliny salicylové, urey, kalcipotriol, retinoidy místně i celkově (1, 2).

**Acanthosis nigricans palmaris (angl. tripe palms)** – se vyskytuje v 75 % současně s acanthosis nigricans. Jedná se o difúzně ztlustělou drsnou kůži dlaní nažloutlé barvy s typicky rozbrázděným povrchem a s malými hyperkeratotickými papulemi barvy kůže, někdy se vyskytuje i na ploskách. Objevuje se u karcinomů plic a žaludku.

**Leser-Trélatův syndrom** je charakterizován eruptivním vznikem četných rychle se zvětšujících seborrhoických veruk na trupu, končetinách, později i v obličeji, obtěžujících pacienta výrazným pruritem. Asi ve 20 % bývá spojen s acanthosis nigricans. Leser-Trélatův syndrom se vyskytuje spolu s karcinomy žaludku a střev, prsu, plic, ovarii, dělohy, ledvin, jater a slinivky břišní. Při léčbě tumorů projevy asi v polovině případů regredují.

**Ichthyosis acquisita** – získaná ichtyóza je provázena výraznou suchostí kůže s olupováním

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Kateřina Švarcová, katerina.svarcova@fnmotol.cz

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 72–75

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2016

**Obr. 1.** *Dermatomyositis – projevy v obličeji***Obr. 2.** *Dermatomyositis – projevy v dekoltu***Obr. 3.** *Erythrodermie***Obr. 4.** *Pyoderma gangrenosum*

rhomboidních šupin, vyskytujících se hlavně na extenzorových stranách končetin, někdy až charakteru ichtyoziformní erythrodermie. Typicky se nachází ve spojitosti s Morbus Hodgkin (70 %) a s ne Hodgkinskými lymfomy. Symptomatická léčba zahrnuje hydrataci kůže spolu s odstraňováním nánosů šupin preparáty se salicylovou kyselinou, ureou atd. (1, 2).

**Hypertrichosis lanuginosa acquisita** je typická rychlým vznikem jemných lanuginózních nepigmentovaných vlasů zpočátku v obličeji a na uších, postupně po celém těle s výjimkou dlaní a plosek, genitálu a pubické oblasti. Vlasy mohou být dlouhé i několik centimetrů. Současně bývá přítomná glossitis s červeným zbarvením přední části jazyka a hypertrofií papil, subjektivně doprovázená změnami chuti. Nejčastěji se nachází u karcinomů tlustého střeva a konečníku, žaludku, močového měchýře, plic a u karcinomů prsu. Je třeba vyloučit ostatní příčiny získané hypertrichózy, například porfyrie, AIDS, anorexii, tyreotoxikózu a užívání léků (cyklosporin, fenytoin, minoxidil).

**Acrokeratosis paraneoplastica Bazex** je vzácná dermatóza, u které pacienti výrazně obtěžují erytemoskvamózní až hyperkeratotická několik centimetrů velká ložiska na prstech rukou, nohou, boltcích, nose, loktech a kolenou, současně i dystrofické změny nehtů. Projevy většinou nesvědčí. Primární nádor je nejčastěji nalezen v oblasti horních cest dýchacích a jícnu, někdy se ale vyskytuje i u karcinomu prostaty, plic, prsu, liposarkomu. Zlepšení nastává pouze při léčbě základního onemocnění, místní léčba nepřináší úlevu (1, 3).

**Erythema gyratum repens** patří mezi vzácné migrující erytémy, nesvědčí. Migrující erytémy se rychle šíří (až 1 cm za den) centrifugálním směrem v horní části trupu a končetin. Klinicky se jedná o 1–3 cm široké pruhovité, polycyklické plazivé linie až prstence s límečkem šupin, které vytvářejí bizarní tvary podobné letokruhům. Často se objevuje jako první projev malignity u karcinomů plic, jícnu, žaludku, prsu, dělohy, prostaty, u neendokrinních tumorů syntetizujících polypeptidy. Léze většinou mizí několik týdnů po odstranění tumoru (2, 4, 5).

**Erythema necrolyticum migrans** (glukagonomový syndrom) se vyskytuje prakticky u každého karcinomu pankreatu. Objevuje se i u chronické kalcifikující pankreatitidy. Umožňuje stanovit brzkou diagnózu tumoru a jeho rozpo-

znání dává dobrou šanci na vyléčení. Někdy se ale vyskytne až v době metastazování primárního tumoru. Klinicky se tvoří periferně se šířící erytémy, makulopapuly a puchýře, které se postupně mění v bolestivě erodované léze s krustami. Projevy se vyskytují v intertriginózních oblastech, v obličeji, někdy i na trupu a končetinách, šířením vznikají anulární a circinární ložiska s mokváním, někdy mylně považovaná za kandidózy. Z ostatních doprovodných onemocnění se objevují často flebotrombózy, záněty v dutině ústní, infekční koutky, které doprovází hubnutí, bolesti břicha, průjem a laboratorně v krevním obraze normocytární anémie (3, 5, 6).

## Fakultativní paraneoplázie

**Dermatomyositis** jako zánětlivá myopatie doprovází maligní tumory asi v 10–25 % případů. Popsána byla u karcinomů ovarii, plic, pankreatu, žaludku, kolorektálního karcinomu a ne Hodgkinských lymfomů. Na obličeji se vyskytuje heliotropní erytém s periorbitálními otoky, erytém a otoky bývají na šiji, ramenou, v dekoltu, nad velkými i drobnými klouby, někdy s lividními papulemi (Gottronovy papuly) a periunguálními teleangiektáziemi (obr. 1 a 2). Kožní projevy doprovází symetrická proximální svalová slabost a bolestivost končetin, artralgie, Raynaudův fenomén (4, 5).

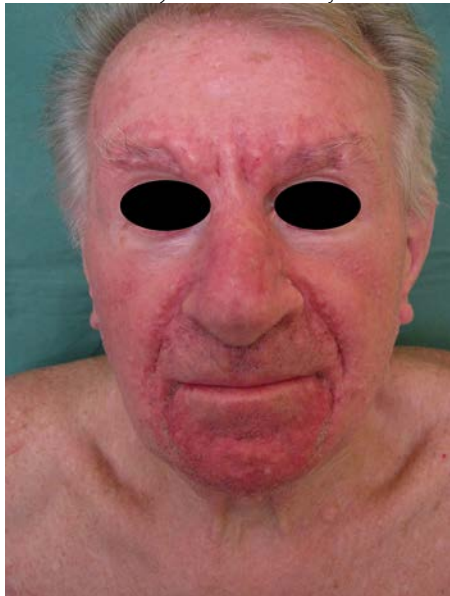
**Pemphigus paraneoplasticus** se projevuje svědivými a bolestivými polymorfními projevy. Vyskytují se puchýře s erozemi, papuly nebo ložiska na zarudlé spodině. Lokalizace projevů je typicky na trupu a sliznicích, zejména v dutině ústní s přesahem do hypofaryngu a jícnu. Onemocnění může postihovat spojivky, anorektální oblast nebo bronchiální epitel, kde může vyvolat intrapulmonální krvácení. Objevuje se u ne Hodgkinských lymfomů, thymomů, sarkomů a Castlemanova tumoru (5).

**Sweetův syndrom** (akutní febrilní neutrofilní dermatóza) se spojuje s myeloproliferativními onemocněními, s tumory urogenitální oblasti a dalšími malignitami. Projevuje se vysokou horečkou a náhle vznikajícími edematózními zarudlými noduly a ložisky s pustulami nebo puchýři lokalizovanými v oblasti hlavy, krku a horních končetin. V krevním obraze se zjišťuje neutrofilie. Subjektivně si pacienti stěžují na pálení, bolesti projevů a na bolesti kloubů (5, 6).

**Cutis verticis gyrata** je typická vznikem nadbytečných kožních záhybů ve křtici v okcipitální oblasti, vyskytuje se u karcinomů a leukemií.



Obr. 5. Scleromyxoedema – obličej



Obr. 6. Scleromyxoedema – ruce



Obr. 7. Generalizovaný herpes zoster



**Erythrodermie** znamená generalizovaný, většinou silně svědící erytém se zánětlivou infiltrací kůže a olupováním (obrázek 3). Jako paraneoplázie se vyskytuje u maligních lymfomů, chronické lymfatické leukemie, u karcinomů plic, prsu, jater.

**Pyoderma gangrenosum** doprovází maligní onemocnění vzácně. Vyskytuje se asi v 7 % u hematologických malignit, méně často u solidních

tumorů. Patří do skupiny neutrofilních dermatóz charakterizované rychle progredujícími bolestivými lividními noduly, pustulami a nekrotickými vředy s likvidními podminovanými nebo plihými okraji. Léze jsou mnohočetné a splývají. Typický výskyt je na bérkách, projevy byly popsány i jinde na těle včetně sliznic (obr. 4) (2, 3, 6, 7).

**Scleromyxoedema** je onemocnění charakterizované ukládáním mucinu v kůži, projevující se tvorbou drobných tuhých voskově se lesknoucích papul. Výskyt lézí je symetrický na hřbetech rukou a extenzorových stranách končetin a v oblasti glabely, kolem úst, může postihovat i celý kožní povrch (obr. 5, 6). Pohmatově je kůže tuhá s omezenou hybností. Později se mucin ukládá i v jiných orgánech, může způsobovat omezení příjmu potravy, dysfagii, proximální svalovou slabost nebo periferní neuropatie. Skleromyxedém se vyskytuje u mnohočetného myelomu, u lymfomů, leukemií. U 80 % pacientů se zjišťuje monoklonální gamapatie (3, 4, 5, 7).

U **amyloidosis** v klinickém obraze dominují nesvědící hladké papuly a ložiska v oblasti víček, méně na končetinách a trupu. Občas se vyskytuje purpura, ekchymózy, buly, noduly nebo alopecie. Jedná se o ukládání amyloidu do tkání. Vyskytuje se u mnohočetného myelomu, endokrinních neoplázií včetně tumoru štítné žlázy.

**Herpes zoster generalisatus** se spojuje s maligními lymfomy, morbus Hodgkin a karcinomy prsu. Projevu se bolestivými výsevy herpeticky uspořádaných puchýřků na erytmovém podkladě zpočátku v průběhu senzitivních nervů, postupně generalizované (obr. 7) (4, 8, 9, 10).

**Pruritus** jako necharakteristický příznak se vyskytuje u onkologických onemocnění. Svědění je záchvatovité, intermitentní nebo trvalé, většinou generalizované. Terapií neovlivnitelné svědění doprovází hematologické malignity, tumory pankreatu, žaludku, ledvin a metastatický proces v játrech či ledvinách.

**Generalizovaná hyperpigmentace kůže** s difuzním hnědavým zbarvením kůže se pozoruje u tumorů produkujících adrenokortikotropní hormon, např. u primárních nádorů hypofýzy nebo metastáz nádorů do hypofýzy, u karcinomů plic, pankreatu, thymomů, vzácně u metastazujícího maligního melanomu.

**Bloomův syndrom** se řadí mezi genodermatózy a vyskytuje se u leukemií a karcinomů gastrointestinálního traktu. Děti se rodí s kongenitálním erytémem a teleangiektáziemi

v oblasti obličeje, a na předloktcích, trpí cheilitidou. Doprovodná je zvýšená citlivost na světlo a mentální retardace.

**Thrombophlebitis migrans (Trousseauův syndrom)** se objevuje u karcinomů gastrointestinálního ústrojí, slinivky břišní, urogenitálního ústrojí a plic. Jedná se o stěhovavé povrchové záněty kratších úseků jedné nebo více žil současně na různých částech těla v atypických lokalizacích (4, 8).

**Livedo reticularis** charakterizuje lividní síťovitě mramorová kůže na končetinách a hýždích, objevující se zejména v chladu. Vyskytuje se při kryoglobulinémiích, jako paraneoplastický projev u hematologických malignit.

**Erythema annulare centrifugum** vykresluje na kůži zarudlá pomalu rostoucí ložiska s vyvýšenými okraji a propadlým středem, někdy s olupováním. Někdy připomíná kopřivku. Popsán byl u lymfomů, karcinomů prsu, plic a trávicího traktu.

**Dermatitis herpetiformis** se jako paraneoplastický projev vyskytuje vzácně u lymfomů v gastrointestinální oblasti. Jedná se o intenzivně svědící eroze a puchýřky na extenzorech končetin, ve křtici a na hýždích.

Pro **Flush syndrom** je charakteristické záchrvatovité zarudnutí doprovázené návaly horka v obličeji a na krku, pocením, palpitacemi, zvracením, bolestmi hlavy, břicha, průjmů. Typický je pro gastrointestinální nádory, karcinoid žaludku, nádory plic (většinou postižení jednostranné) a nádory štítné žlázy.

**Mucinosis follicularis** se vzácně spojuje s hematologickými malignitami. Vyznačuje se ohraničenými kruhovitými alopetickými lehce se šupícími ložisky se zvýrazněnými ústími vlasových folikulů, ve kterých se nacházejí rohové zátky. Ložiska se vyskytují v obličeji a ve křtici.

**Reticulohistiocytosis multicentrica** se vyskytuje nejčastěji u tumorů prsu, ovarií, žaludku, čípku děložního nebo ve spojení s hematologickými malignitami. Na kůži rukou a obličeje, někdy na kolenou, ramenou, kyčlích, loktech, kotnících a nohou se objevují symetrické růžověhnědé až šedé papuly. Velikost projevů je od několika mm do 2 cm. Typicky se vyskytují kolem nehtů (coral bead sign). Při splývání projevů v obličeji vzniká obraz facies leontina. Projevy se vyskytují i na sliznicích v dutině ústní. Doprovodné kloubní potíže připomínají revmatoidní artritidu, pacienti trpí bolestmi svalů, mají lymfadenopatii (5, 10).

***Xanthogranuloma necrobioticum*** se popisuje v asociaci s hematologickými a lymfoproliferativními onemocněními. Jedná se o ulcerující červenooranžové až žlutavé tuhé ostře ohraničené noduly a ložiska, které se vyskytují v oblasti očí, na krku nebo na trupu.

***Pityriasis rotunda*** je vzácné kožní postižení s výskytem mnohočetných okrouhlých hyper

nebo hypopigmentovaných olupujících se ložisek na trupu. U třetiny pacientů se spojuje s maligním onemocněním jater, žaludku, jícnu, prostaty nebo krve.

## Závěr

Kůže často odráží systémové změny, které lze využít ke včasné diagnostice onemocnění

jiných orgánů. V případě typických kožních paraneoplastických projevů vede jejich rozpoznání k včasné diagnóze maligních onemocnění solidních orgánů nebo krve. Vzhledem k tomu, že některé paraneoplastické projevy předcházejí manifestaci nádoru, nebo signalizují recidivu nebo metastazování, je jejich znalost lékařem nezbytná.

## LITERATURA

1. Ramos-e-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia, Clinics in Dermatology 29, Elsevier 2011: 541–547.
2. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Eighth Edition, The McGraw-Hill Companies 2012: 1880–1890.
3. Török L. Kožní projevy při chorobách vnitřních orgánů. J.A. Barth Verlag Heidelberg Leipzig a ČSL J.E. Purkyně Praha 1998: 228 s.
4. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. Vydání, Praha: Galén, Karolinum, 502 s.
5. Chung VQ, et al. Clinical and pathological findings of paraneoplastic dermatoses, J Am Acad Dermatology, Vol. 54, N. 5, May 2005: 745–762.
6. Cetkovská P, Pizinger K, Štork J. Kožní změny u interních onemocnění. 1. vydání, Praha: Grada Publishing, 2010, 240 s.
7. Silva JA, Mesquita KC, Igreja ACSM, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM, Costa IMC, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates, An Bras Dermatol. 2013; 88(1): 9–22.
8. Viktorinová M, Ditrichová D. Specifické a nespecifické dermatomy vnitřních onemocnění – část 2, Dermatol. praxi 2008; 2(3): 144–148.
9. Viktorinová M, Ditrichová D. Kožní projevy interních chorob. Interní medicína pro praxi 5/2005: 242–249.
10. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 2. ed. New York: Mosby 2008: 675–679.