

616.5:616.1/.7-006

PARANEOPLASTICKÉ PROJEVY NA KŮŽI

Plk. MUDr. Zdeněk KALOŠ
Dermatovenerologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice, Praha
(primář: plk. MUDr. Zdeněk Kaloš)

K vymezení pojmu paraneoplazie poslouží nejlépe definice Delacrétazova: „Jde o nemetastatické chorobné kožní projevy, které souvisejí s existencí zhoubného orgánového bujení včetně leukémií a retikulóz.“ Primárním důvodem vzniku dermatózy je nádor. Při úspěšném léčení nádoru dochází k ústupu kožních změn, případně recidivám kožních projevů při recidivě zhoubného nádoru. Mluvíme o tzv. paralelismu v průběhu kožních změn a nádoru.

První zprávy o kožních změnách v souvislosti s nádory byly uvedeny ve druhé polovině minulého století. Od začátku tohoto století bylo ve zvýšeném množství upozorňováno na řadu symptomů, které se vyskytují v souvislosti s tumory, ale nejsou vyvolány přímým, to je místním, působením nádoru ani metastázou. Pro tyto chorobné projevy navrhl v roce 1948 Denny-Brown název paraneoplastický syndrom nebo krátce paraneoplazie.

Je nutno mít na mysli skutečnost, že při objevení paraneoplazie nemusí být nádor ještě prokazatelný, jindy je projev současný a konečně může paraneoplazie nádor následovat.

Pokus o dělení paraneoplazií

1. Dermatózy, které jsou paraneoplaziemi obligátně nebo převážně (50-100 %)

1. Erythema gyratum repens

Onemocnění popsal v roce 1952 Gammel. Morfologicky patří k figurovaným erytémům. Vyčleňuje se však z anulárních erytémů etiologií, klinickým obrazem a dynamikou změn klinického obrazu v časovém průběhu. Etiologie je nejasná, jde nejspíše o zánětlivou reakci vyvolanou nádorovými či jinými antigeny.

Klinický obraz začíná kopřivkovými pupeny nebo malými erytémovými, lehce infiltrovanými ložisky s ostrými okraji. Projevy se centrifugálně šíří. Typická je tendence k šíření z okrajů. Charakteristické jsou 1-2 cm široké pruhy girlandovitě uspořádané, erytematózní, hnědočervené barvy, s lehkým olupováním na okraji, lokalizované převážně na trupu a proximálních partiích končetin, čímž dostává kůže zebrovitý vzhled. Diagnosticky je důležitá pře-

devším dynamika změn, projevy mění konfiguraci během hodin či jednoho dne. V 84 % případů bývá udáván výskyt malignity, především adenokarcinomů vnitřních orgánů, zejména plic. V drtivé většině případů se dermatóza objevila před nádorem (3-18 měsíců).

Léčba spočívá především v identifikaci nádorového onemocnění a jeho terapii, po které dochází zpravidla k ústupu erytému.

2. *Acrokeratosis psoriasiformis paraneoplastica*

V roce 1965 popsal Bazex dosud neznámou dermatózu, která má všechny známky paraneoplastického syndromu. V obraze chorobných změn lze rozeznat tři stadia: v prvním stadiu, před objevením se nádorových příznaků, jsou patrné červené až lividní plochy s olupováním na koncích prstů, na zadní straně boltců a na nose, dále psoriasiformní, erytematoskvamózní a hyperkeratotické příznaky.

Ve druhém stadiu se chorobné kožní změny z původní charakteristické lokalizace rozšiřují a specifický charakter projevů se ztrácí. Vznikají zřetelná symetrická ložiska šířící se na boltce, od nosu směrem na horní ret, na bradu a tváře, na dlaně a plosky. V tomto stadiu kožních změn je primární nádor již klinicky patrný a prognóza je mimořádně špatná.

Ve třetím stadiu proces přechází na celý obličej, tvoří se nová ložiska na trupu a na končetinách, nevzniká však erythrodermie.

Jako zvláštní formy pozorujeme pruriginózní uzlíky, buly, hnísavé paronychie, papilomatózně leukomelanodermické plaky, skvrnitě hyperpigmentace s folikulární hyperkeratózou, která ve vlasaté části hlavy připomíná pseudotinea amiantacea, na nehtech subungvální hyperkeratózy, rýhování a ztluštění nehtové ploténky, volné okraje jsou roztržené, může být částečná nebo úplná onycholýza, na nehtových valech jsou zánětlivé nebo verukózní projevy.

Popsané kožní změny byly u všech pozorování spojeny s maligními nádory zejména jícnu, dutiny ústní a jazyka. Průměrný věk pacientů je 60 let, výrazně převažují muži (20:1).

3. *Acanthosis nigricans maligna* (Pollitzer, Darier)

Onemocnění bylo poprvé popsáno v 90. letech minulého století. V souvislosti s výskytem kožních projevů byla brzy prokázána souvislost s výskytem karcinomu trávicího ústrojí.

Základními znaky jsou hyperpigmentace, drsný až papilomatózní povrch kůže a hluboké rýhování. Kožní projevy bývají nejčastěji lokalizovány symetricky v axilách, na krku a šíji, v třísech a genito-

anální krajině, méně pod prsy, na pupku, nad drobnými klouby rukou a na sliznici dutiny ústní včetně rtů. Vyskytuje se u obou pohlaví rovnoměrně, dvě třetiny případů začínají po 40. roce věku. V postižených místech vznikají naředlé až červené hyperpigmentace, nejde však o hyperpigmentace v pravém slova smyslu. Později se zvýrazňují kožní rýhy až do papilomatózních výrůstků připomínajících koutní hřebínky.

Největší výrůstky jsou uprostřed ploch, směrem k periférii projevů ubývá. Histologie není rozhodující pro diagnózu, prokazujeme pouze akantózu. Příčinou onemocnění je adenokarcinom vnitřních orgánů, především žaludku.

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit:

- *Acanthosis nigricans benigna*, která vzniká v raném dětství nebo až v pubertě, proto je často označována jako juvenilní. Lze u ní pozorovat familiární výskyt. Postihuje převážně ženy. Není spojena s endokrinopatií ani s karcinomem.
- *Pseudoacanthosis nigricans* vzniká v souvislosti s obezitou nebo s endokrinopatií u akromegalie, gigantismu nebo Cushingova syndromu. Afekce mizí po odstranění příčiny.
- *Acanthosis nigricans* jako součást geneticky podmíněného syndromu (lipodystrofie, Bloomův syndrom, inzulinorezistentní diabetes apod.).

4. *Hypertrichosis lanuginosa et terminalis* *acquisita* Lyell

Choroba se projevuje náhlým masivním vzrůstem jak lanuginózních vlasů, tak i všech druhů terminálních vlasů, zejména kolem očí, na nose, boltcích, tvářích a na krku, méně již na trupu a končetinách. Chlupy dosahují délky 3-5 cm, mají málo pigmentu a dávají nemocnému opičí vzhled. Onemocnění je velice vzácné, prakticky vždy zjišťujeme karcinom, nejčastěji v plicích, zažívacím traktu, zvláště v tlustém střevě a rektu, dále pak v děloze. Histologicky lze prokázat, že prakticky všechny vlasy jsou v růstové fázi.

Někteří autoři do této skupiny paraneoplazií řadí ještě:

5. *Carcinoid syndrom* (Flush syndrom, Cassidy-Scholteho syndrom)

Vyznačuje se záchvatovitými návaly krve do hlavy, hyperémií trvajících jen několik minut, výjimečně hodiny, a současně krátkodobým zduřením obličeje a jeho pálením. Na kůži obličeje se postupně vytvářejí perzistující erytrocyanoza a telangiektázie. Bývají časté bolesti hlavy, poruchy vidění až poruchy vědomí. Carcinoid syndrom diagnostikujeme nejčastěji mezi 40.-70. rokem života. Vedle kožních příznaků se objevují střevní spazmy a vodnaté průj-

my, záchvaty bronchiálního astmatu. Zjišťujeme maligní neoplazie na sliznici převážně zažívacího traktu, žlučníku, pankreatu. Nositel malignity je tzv. Gelbe-Zellen-Organ (orgán žlutých buněk). Produkuje serotonin (5-hydroxy-triptamin). Má silný vazokonstrikční účinek. Karcinoid metastazuje nezdědka až po letech. V moči nalézáme 5-hydroxyindolactovou kyselinu. Kožní projevy jsou často prvním symptomem.

6. Tylosis palmo-plantaris

Jde o familiálně se vyskytující mozolovité ztlustění kůže dlaní a plosek bez prasklin, čímž se odlišuje od *keratosis palmaris et plantaris*. Spojuje se hlavně s karcinomem jícnu.

II. Fakultativně paraneoplastické dermatózy

A) Relativně časté

Patří sem:

1. Dermatomyositis

Jde o generalizované zánětlivé onemocnění mezenchymální tkáň postihující vedle kůže a přičně pruhovaného svalstva ještě jiné orgány. U dospělých s přibývajícím stářím nalézáme v 10-50 % neoplazie, nejčastěji trávicího systému, ženského genitálu, mamy nebo plic. Ve 13 % případů byl prokázán paralelismus.

2. Erythrodermie

V souvislosti se zhoubným bujením se vyskytuje asi v 5-10 %. Jako nádory přicházejí v úvahu m. Hodgkin, mycosis fungoides, retikulózy a leukémie. Nejedná se pravděpodobně o vlastní paraneoplazii, protože obvykle jsou v kůži neoplastické buňky.

3. Pruritus

Náhle vzniklý pruritus, pro který není vysvětlení, u nemocného staršího padesáti let, který nikdy svědění neměl, by měl být popudem pro cílené pátrání po skryté malignitě. Nalézáme nezávisle na pohlaví zhoubné nádory, především m. Hodgkin, kde je často generalizovaný pruritus výrazným příznakem vedle úbytku váhy a záchvatů potivosti. Často se vyskytují i ohraničené prurity a podle lokalizace se zaměřujeme na vyhledávání malignit na určité lokalizaci. Genitální krajina - ca dělohy, anální krajina - ca rekta, glans penis - ca prostaty, nosní křídlo - tumory mozku. Někdy se vyskytuje paralelismus. Paraneoplastický pruritus nelze prakticky ovlivnit žádným antipruriginózním lékem podaným celkově i místně.

4. Panniculitis nodularis febrilis (Weber-Christian)

Jde o chronické recidivující onemocnění charakterizované bolestivými zánětlivými uzlovitými infiltráty a nekrotizujícími podkožními tukovými tkáněmi, někdy i tukové tkáně vnitřních orgánů. V 5-10 % zjišťujeme karcinom pankreatu.

5. Pachydermoperiostosa (idiopatická generalizovaná osteofytóza) syndrom Touraine-Solente-Golé

Vývojová porucha rozvíjející se až do 20. roku věku, ve 3. deceniu stav již stacionární. Zjišťujeme ztlustělé a zhrubělé záhyby kůže kštic a čela připomínající *cutis verticis et frontis gyrata*, dále nalézáme ztlustělá svislá víčka. Dochází ke zmnožení mazových žláz se zvýšeným mazotokem. Je přítomno zmnožení kostních substancí skeletu, obratlů páneve, zvláště pak dlouhých kostí.

Charakteristické je kyjovité ztlustění prstů s misovitými nehty. Laboratorně zjišťujeme zvýšené vylučování estrogenů močí. V dospělém věku bývá pachydermoperiostóza spojena v 5-10 % s karcinomem plic.

6. Thrombophlebitis migrans (saltans)

V 5-10 % je ve vztahu k malignímu procesu, snad na podkladě odchylné koagulace krve a změněného hemostatického mechanismu. Nejčastěji byla pozorována při karcinomu pankreatu a močového měchýře, zejména u mužů.

B) Relativně vzácné

Nádorové onemocnění zde zjišťujeme asi u 1-2 procent nemocných.

Patří sem:

1. Ichthyosis acquisita

Na rozdíl od vrozené může být získaná ichtyóza i na kloubních ohybech a velkých kožních rýhách. Nejčastěji byla pozorována u m. Hodgkin, méně často u retikulosarkomu, plazmocytomu a lymfosarkomu. Někteří autoři považují tuto paraneoplazii za známku preletálního stadia Hodgkinovy choroby.

2. Lichen planus bullosus

Je to vzácná forma, zřejmě podmíněná degenerací buněk stratum basale. Byl pozorován výskyt retroperitoneálních tumorů.

3. Leserův-Trélatův příznak

Náhly výsev velkého počtu malých svědících seborhoických veruk může ohlašovat vznik maligního nádoru vnitřních orgánů (trávicího ústrojí, krve-tvorného systému).

III. Dermatózy, které nejsou paraneoplastické, které se však u nádorů vnitřních orgánů vyskytují.

Dělíme je na:

1. Projevy, u kterých jsou neoplastické buňky v kůži.
 - a) Primární kožní karcinomy kůže, kožní metastázy a m. Bowen.
 - b) Prekancerózy.
 - c) Mycosis fungoides, retikulózy, mucinosis follicularis.

2. Sekundární onemocnění

Patří sem:

a) Herpes zoster

Vzniká často v souvislosti s maligním onemocněním lymforetikulárního systému. Méně často provází karcinom orgánový (prs, plíce, žaludek, děloha).

b) Amyloidosis

Jde o skupinu onemocnění, jejichž projevy jsou podmíněny ukládáním amyloidu - patologického glykoproteinu. Sekundární systémové amyloidózy přicházejí při plazmocytomu a myelomu.

3. Různé noxy působící na kůži i vnitřní orgány

a) Arzénové keratózy

Po dlouhodobém požívání anorganického arzenu mohou po mnohaleté latenci vzniknout na kůži mnohočetné povrchové bazaliomy (tzv. Arningovy nádory), m. Bowen nebo spinaliom. Byl prokázán vztah mezi požitím arzenu a karcinomy kůže a vnitřních orgánů.

b) Peutzův-Jeghersův syndrom

Jde o spojení polypózy tenkého střeva se skvrnitou pigmentací rtů. Maligní zvrát polypů s metastázami je poměrně řídký.

Závěr

Znalost kožních paraneoplastických syndromů má nesporný význam. Z okruhu zainteresovaných odborníků dermatolog zpravidla první posuzuje

charakter kožních projevů a hodnotí případné souvislosti s vnitřním nádorem. Má tedy možnost dát popud k pátrání po vnitřním nádoru. Názory na mechanismus vzniku paraneoplastických projevů se zatím různí. Uvádějí se tři nejčastější výklady: imunologický spočívá na autoimunitní reakci organismu na nádorové antigeny. Další spočívá na reflexním neurovaskulárním mechanismu. Jiná možnost je, že nádorové buňky produkují aktivní polypeptidy a tím brání syntéze bílkovin. Zcela uspokojivě však nebyla dosud patogenetická závislost mezi tumorem a dermatózou vysvětlena.

Výskyt kožních paraneoplazií je ve srovnání s hojností výskytu orgánových nádorů vzácný. Nejnapadnější zvláštností paraneoplastických projevů, zejména napodobují-li některou známou dermatózu, je něco neobvyklého buď v klinickém obraze, nebo v odpovědi na léčbu. Přítomnost takovýchto zvláštních rysů v průběhu jinak banální dermatózy by měla vždy vyvolat podezření na skrytou malignitu.

Souhrn

Autor poukazuje na souvislost mezi různými dermatózami a zhoubnými nádory vnitřních orgánů. Pokusil se seřadit paraneoplastické projevy na kůži zejména podle kritéria četnosti výskytu. Závěrem uvádí možné náhledy na mechanismus vzniku paraneoplastických kožních projevů.

Literatura

1. DELACRÉTAZ, J.: Editorial - Nouveaux Syndromes paraneoplasiques cutanés. Méd. et Hyg. (Genève), 1967, č. 25, s. 1005-1006.
2. ŠMÍD, P. - KRATOCHVÍLOVÁ, M. - ZÁRUBA, F.: Erythema gyratum repens Gammel. Čs. Dermatol., 65, 1990, s. 392 až 394.
3. ŠTORK, J. - VOSMÍK, F. - ŠTÁVA, Z.: Erythema gyratum repens u zdravého muže. Čs. Dermatol., 70, 1995, s. 92-93.
4. KASTL, J. - HORÁČEK, J.: Dermatomyozitida jako první příznak zhoubného nádoru. Čs. Dermatol., 54, 1979, s. 79 až 82.
5. BELŠAN, I.: Paraneoplastické projevy na kůži. Novinky v medicíně (25), s. 7-37.

Klíčová slova: Paraneoplazie; Zhoubné nádory vnitřních orgánů.

Do redakce došlo 4. 8. 1997