

Rozpoznawanie i leczenie skórnych zespołów paraneoplastycznych

Ana Maria Abreu Velez, Michael S. Howard

STRESZCZENIE

Skóra odgrywa główną rolę w wykrywaniu nowotworów złośliwych narządów wewnętrznych. Oznaki skórne tych chorób stwarzają możliwość wczesnego rozpoznawania i leczenia. Celem pracy jest zwięzły przegląd metod wykrywania, diagnozowania i leczenia wybranych skórnych zespołów paraneoplastycznych. Choroby skóry, które mogą być związane z zespołami paraneoplastycznymi, obejmują: przerzuty do skóry, tripe palms, zespół Sweeta, glucagonoma, chorobę Pageta oraz pozasutkową chorobę Pageta, rogowacenie ciemne, zespół Birt-Hogg-Dubè, zespół znamion podstawnokomórkowych, zespół Bazexa (acrokeratosis paraneoplastica), zespół rakowiaka, chorobę Cowden (zespół licznych hamartoma), zapalenie skórno-mięśniowe, *erythema gyratum repens*, rybią łuskę nabytą, chorobę von Recklinghausena, *pityriasis rotunda*, *pyoderma gangrenosum*, obrzęk Quinckego, zespół żyły głównej górnej, zespół Wernera, rozsiane kępki żółte płaskie oraz zespół żółtych paznokci. Leczenie tych chorób zależy od ich charakteru oraz lokalizacji anatomicznej pierwotnego procesu nowotworowego.

SŁOWA KLUCZOWE

zaburzenia paraneoplastyczne, objawy skórne

Wprowadzenie

Wiele objawów skórnych może być związanych z nowotworami złośliwymi narządów wewnętrznych. Nowotwór może objawiać się w obrębie skóry jako bezpośredni przerzut (np. białaczka skóry, skórny chłoniak T-komórkowy, sutkowa choroba Pageta) lub jako różnorodne dermatozy określane mianem zespołów paraneoplastycznych, które wskazują na obecność choroby nowotworowej.¹⁻⁷ Objawy skórne mogą wystąpić przed rozpoznaniem nowotworu złośliwego, co może być przydatne dermatologom i dermatopatologom we wczesnym rozpoznawaniu nowotworu złośliwego. Ogólnie zespół paraneoplastyczny można rozpoznać, gdy nowotwór złośliwy i zmiany skórne występują jednocześnie i ich przebiegi kliniczne nie są rozbieżne.¹⁻⁷ Uważa się, że odległe objawy skórne powinny być charakterystyczne dla wywołującego je guza oraz że zespoły paraneoplastyczne występują rzadko w porównaniu do procesów nowotworowych.¹⁻⁷ Wreszcie objawy skórne oraz nowotwór złośliwy powinny być ze sobą wyraźnie i bezpośrednio powiązane.¹⁻⁷ Warto zauważyć, że nowotwory narządów wewnętrznych są często trudne do wykrycia i mogą nieznacznie wpływać na parametry fizjologiczne, co utrudnia ustalenie rozpoznania. Badanie tych zespołów w dużej mierze wpłynęło na sposób pojmowania oddziaływania biologii nowotworów narządów wewnętrznych na skórę.

Georgia
Dermatopathology
Associates, Atlanta,
Georgia

Adres do korespondencji
i prośby o przedruki:
Ana Maria Abreu-Velez,
MD, PhD, Georgia
Dermatopathology
Associates, 1534 North
Decatur Road, NE;
Suite 206, Atlanta, GA
30307-1000, e-mail:
abreuvelez@yahoo.com.

Konflikt interesów: brak

Dermatologic Therapy,
Vol. 23, 2010,662-675

Dermatologia po
Dyplomie 2011;2(6):39-53

Przerzuty nowotworów do skóry

Przerzuty do skóry są rzadkie, a ich częstość występowania waha się od 0,7 do 10% u wszystkich chorych na nowotwory złośliwe.^{1,2} Każdy nowotwór złośliwy może dawać przerzuty do skóry. U mężczyzn najczęściej występują przerzuty do skóry nowotworów, takich jak rak płuca, jelita grubego i nerki; u kobiet najczęstsze są przerzuty raka piersi i jelita grubego.^{1,2} Przerzuty do skóry przybierają typowo postać guzków barwy cielistej lub fioletowej, często lokalizują się w anatomicznym pobliżu ogniska pierwotnego, najczęstszymi lokalizacjami są skóra owłosiona głowy, szyja i tułów.^{1,2} W diagnostyce różnicowej przerzutów do skóry należy uwzględnić torbiele tricholemmalne i naskórkowe, guzy przydatków, włókniakonerwiaki oraz tłuszczaki. Przerzuty raka płuca do skóry często wykazują umiarkowane lub słabe zróżnicowanie. W praktyce u mężczyzn niezróżnicowane przerzuty do skóry pochodzą najczęściej z płuc, a u kobiet z piersi i z pozaskórnego czerniaka złośliwego.¹⁻⁷ Zazwyczaj dochodzi do zajęcia układu limfatyczno-naczyniowego, histologicznie przerzuty ograniczają się do skóry właściwej i tkanki podskórnej. Najczęstszym podtypem histologicznym jest gruczolakorak (adenocarcinoma, ACC), a następnie rak kolczystokomórkowy (squamous cell carcinoma, SCC), rak drobnokomórkowy i wielokomórkowy (large cell carcinoma, LCC).¹⁻⁷ Niektóre badania wykazują, że ACC występuje najczęściej, a LCC najrzadziej.¹⁻⁷ Dwa badania japońskie wykazały jednak, że najczęstszy jest LCC, z około 10% przypadków LCC dających przerzuty do skóry.¹⁻⁷ Innymi postaciami raka płuca, rzadko dającymi przerzuty do skóry, są mesothelioma, rakowiaki oskrzela, gruczolakorak oskrzelikowo-pęcherzykowy, rak śluzowo-nabłonkowy, mięsak płuc, wewnątrznaczyniowy guz oskrzelikowo-pęcherzykowy, dobrze zróżnicowane płodowe ACC, pleural epiteloid hemanioendothelioma oraz rak gruczołowo-torbielowy.¹⁻⁷ Przerzutowe ACC płuca są zwykle umiarkowanie zróżnicowane. Czasami stwierdza się dobrze zróżnicowaną strukturę gruczołową lub wewnątrzcytoplazmatyczne złoże mucyny. W takich przypadkach należy wykluczyć pierwotne ogniska nowotworu w żołądku, jelitach, jajnikach, nerkach i piersi. Przerzutowe SCC z płuc są często umiarkowanie lub słabo zróżnicowane. W tych przypadkach należy wykluczyć ogniska pierwotne w górnym odcinku przewodu pokarmowego.¹⁻⁷ Raki drobnokomórkowe są zazwyczaj anaplastyczne i wykazują hiperchromatyczne jądra z niewielką ilością cytoplazmy. Dane kliniczne, badanie immunohistochemiczne (immunohistochemistry, IHC) oraz mikroskopia

elektronowa identyfikująca ziarnistości o dużej gęstości mogą ułatwiać odróżnienie drobnokomórkowego raka płuca od innych histologicznie podobnych raków. Mesothelioma najczęściej dają przerzuty do skóry na drodze bezpośredniego nacieku lub przez pourazowy rozsiew, rzadko jednak są to przerzuty odległe.¹⁻⁷ Te guzy mogą przypominać nowotwory wywodzące się ze śródbłonna naczyń. W niektórych przypadkach mesothelioma może wymagać wykonania mikroskopii elektronowej w celu odróżnienia od ACC. Układ histologiczny przerzutów rakowiaka oskrzela do skóry jest bełczkowaty. Dodatkową wskazówką diagnostyczną może być obecność cech klinicznych zespołu rakowiaka.¹⁻⁷ Leczenie tych zaburzeń zależy od poprawnego rozpoznania i leczenia pierwotnego ogniska nowotworowego. Choroba Pageta i pozaskórną chorobą Pageta mogą również powodować przerzuty do skóry.^{8,9}

Zespół glukagonoma

Zespół glukagonoma wywołwany jest przez guz wytwarzający glukagon i może być klinicznie związany z hiperglukagonemią, nekrolitycznym rumieniem wędrującym (necrolytic migratory erythema, NME), nagłym początkiem cukrzycy, niedokrwistością, utratą masy ciała i biegunką. NME jest chorobą rozległą, z predylekcją do okolicy krocza, brzucha, pachwin, pośladków i kończyn dolnych.¹⁰⁻¹⁸ Często są to obszary suchej skóry, w wyniku czego tworzą się pęknięcia naskórka.¹⁰⁻¹⁸ Zmiany rozpoczynają się nieregularnymi obszarami nasilonego rumienia, powierzchownymi wiotkimi pęcherzykami i pęcherzami, które później pękają i powodują powstawanie nasilonych nadżerek lub wysiękowych, pokrytych strupem blaszek. Inne zmiany skórno-śluzówkowe to zajady, zanikowe zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz łysienie.¹⁰⁻¹⁸ Wszystkie etapy rozwoju zmian mogą występować jednocześnie. Początkowe zmiany mogą być zastrzane przez ucisk lub uraz zajętych okolic. U prawie wszystkich pacjentów z NME stwierdza się guz trzustki wywodzący się z komórek alfa i zwiększone stężenie glukagonu. U około połowy pacjentów w chwili rozpoznania występują przerzuty z komórek alfa do wątroby.¹⁰⁻¹⁸ Cechy histopatologiczne NME są nieswoiste i składają się na nie: martwica naskórka, krosty podnaskórkowe, zlewna parakeratoza, hiperplazja naskórka, zaznaczona łuszczycopodobna hiperplazja warstwy brodawkowatej skóry właściwej, angioplazja warstwy brodawkowatej skóry właściwej oraz ropne

zapalenie mieszków włosowych. Najbardziej charakterystyczną cechą histologiczną są zwakuolizowane, blade i obrzęknięte komórki naskórka z martwicą jego powierzchownych warstw.¹⁰⁻¹⁸ Wyniki badań immunofluorescencyjnych zwykle są ujemne. Patogeneza NME jest nieznana, chociaż sugeruje się kilka mechanizmów, wśród których wymienia się: hiperglukagonemię, niedobór cynku, niedobór kwasów tłuszczowych, hipoaminoacydemię oraz chorobę wątroby.¹⁰⁻¹⁸ Objawy towarzyszące zostały po raz pierwszy przedstawione w 1942 roku, od tego czasu NME został opisany u 70% osób z glukagonoma. NME jest uważany za integralną część „zespołu glukagonoma”, na który składają się hiperglukagonemia, cukrzyca i hipoaminoacydemia.¹⁰⁻¹⁸ NME przy nieobecności glukagonoma może być rozważany jako część „zespołu pseudoglukagonoma”,¹⁰⁻¹⁸ Zespół pseudoglukagonoma występuje rzadziej niż zespół glukagonoma i może być częścią wielu zaburzeń układowych, takich jak choroba trzewna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, rak płuca (włączając raka drobnokomórkowego), guzy, które wydzielają insulinę lub insulinopodobny czynnik wzrostu 2, oraz rak dwunastnicy. Po całkowitym usunięciu guza objawy skórne NME zwykle bardzo szybko ustępują.¹⁰⁻¹⁸

Zespół Birt-Hogg-Dubé

Zespół Birt-Hogg-Dubé (BHD), po raz pierwszy opisany w 1977 roku, jest genodermatozą, charakteryzującą się obecnością na twarzy, szyi i górnej części tułowia niewielkich grudek kształtu kopulastego.¹⁹⁻²² Jest on związany z nowotworami nerek, torbielami nerek i płuc oraz łagodnymi guzami wywodzącymi się z mieszków włosowych. Zaburzenie zostało opisane u ponad 100 rodzin na całym świecie i jest dziedziczone w sposób autosomalny dominujący. U różnych osób wzorzec mutacji i zakres objawów są odmienne. Zespół BHD dotyczy skóry i zwiększa ryzyko pewnych typów guzów. Guzy BHD typowo pojawiają się w 3-4 dekadzie życia.¹⁹⁻²² U osób z zespołem BHD zwiększone jest ryzyko rozwoju łagodnych i złośliwych guzów nerek (odpowiednio oncocytoma i chromofobowy rak nerki), a także prawdopodobnie guzów innych narządów i tkanek. Dodatkowo, u chorych często występują torbiele płuc, które mogą pękać i powodować odmę opłucnej oraz zapać płucną. Mutacje w genie *FLCN*, zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu 17 (17p11.2), powodują zespół BHD.¹⁹⁻²² Mutacje te są często przekazywa-

ne w sposób autosomalny dominujący, ale mogą być to również nowe mutacje u osób z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku tych chorób. Gen *FLCN* koduje białko follikulinę. Prawidłowa funkcja tego białka jest ciągle przedmiotem badań, ale wydaje się, że działa ono supresorowo na komórki guza. Czynniki supresorowe guza w warunkach prawidłowych zapobiegają wzrostowi i niekontrolowanemu podziałom komórek. Mutacje w genie *FLCN* mogą więc oddziaływać na zdolność follikuliny do hamowania wzrostu i podziałów komórkowych, prowadząc do powstawania łagodnych i złośliwych nowotworów. Ostatnie badania wskazują na to, że follikulina działa poprzez ścieżkę mTOR.¹⁹⁻²² Osoby z BHD mają od urodzenia jedną zmutowaną kopię genu *FLCN* w każdej komórce. W ciągu życia rzadkie mutacje mogą powodować inaktywację prawidłowej kopii genu w podgrupie komórek. Gdy do tego dochodzi, komórki tracą funkcjonalną kopię genu *FLCN*, co pozwala im dzielić się w sposób niekontrolowany i prowadzić do rozwoju guzów.¹⁹⁻²² Taka utrata heterozygotyczności jest częstym mechanizmem w nowotworzeniu i jest często wykrywana w nowotworach nerek związanych z BHD. Zespół BHD może być rozpoznawany na podstawie objawów klinicznych lub genetycznych badań molekularnych wykrywających mutacje w genie *FLCN*. Klasyczna triada kliniczna składa się z łagodnych rozrostów w obrębie mieszków włosowych, torbieli płucnych lub samoistnej odmy opłucnowej i obustronnych wieloogniskowych guzów nerek.¹⁹⁻²² Po raz pierwszy skórne objawy BHD zostały opisane jako fibrofolliculoma (nieprawidłowy rozrost mieszków włosowych), trichodyscoma (hamartomatyczne zmiany w obrębie mieszków włosowych na obwodzie, często wykrywane na twarzy) oraz acrochordon. Rozpoznanie zespołu BHD może być postawione u osoby z co najmniej pięcioma zmianami, z których co najmniej jedna jest potwierdzona histologicznie jako fibrofolliculoma. Po drugie, u większości osób (89%) z BHD stwierdza się obecność mnogich torbieli płuc, a 24% przeszło jeden lub więcej epizodów spontanicznej odmy opłucnej. Torbiele mogą zostać wykryte w tomografii komputerowej klatki piersiowej (TK). Guzy nerek w przebiegu BHD mogą mieć różne postaci histologiczne, ale pewne podtypy (włączając guzy chromofobowe, oncocytoma i onkocytarne guzy hybrydowe) są często obserwowane.¹⁹⁻²² Chociaż zespół został odkryty i opisany dzięki zmianom skórnym, obecnie uważa się, że u osób z BHD mogą występować tylko zmiany płucne lub nerkowe, bez żadnych zmian skórnych. Pewne badania genetyczne w kierunku mutacji genu *FLCN* wykryły mu-

tacje u 88% probantów z BHD.¹⁹⁻²² Świadczy to o tym, że albo u niektórych osób z klinicznym rozpoznaniem BHD występują mutacje, które nie są wykrywane dzięki aktualnym technologiom, albo w mniejszej liczbie przypadków za zespół odpowiedzialne są mutacje w innych (dotychczas nieokreślonych) genach. Badania genetyczne mogą być przydatne w potwierdzaniu klinicznego rozpoznania BHD oraz do identyfikacji osób obciążonych rodzinie.¹⁹⁻²²

Zespół znamion podstawnocomórkowych

Zespół znamion podstawnocomórkowych (basal cell nevus syndrome, BCNS) jest rzadkim zaburzeniem dziedziczonym autosomalnie dominująco, charakteryzującym się występowaniem mnogich raków podstawnocomórkowych w skórze, zębówtorczych torbieli naskórkowych w żuchwie i szczęce oraz różnych nieprawidłowości kostnych. Zespół jest wynikiem nieprawidłowości w genie PTCH. Jest udokumentowany od 50 lat, ale rozwój genetyki molekularnej w ostatnich latach istotnie poprawił rozumienie jego patologii. Innymi objawami zespołu są małe zagłębienia w obrębie dłoni i podeszew, dysmorficzna twarz (szeroka nasada nosa, duże guzy czołowe, hiperteloryzm), cysty naskórkowe, zwapnienia wewnątrzczaszkowe, malformacje rozwoju oraz predyspozycja do innych łagodnych i złośliwych guzów.²³⁻²⁹ U osób z BCNS stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju rdzeniaka mózdzku w młodym wieku, u około 5% dochodzi do rozwoju tego nowotworu w pierwszych latach życia. BCNS jest również związany z występowaniem oponiaków, a w pojedynczych przypadkach raka jajnika, raka gruczołów ślinowych i chłoniaka nieziarniczego oraz rhabdomyosarcoma nosogardła.²³⁻²⁹ Najczęściej występują nieprawidłowości skóry, układu kostnego, moczowo-płciowego oraz ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto z BCNS jest związanych wiele różnych rzadziej występujących nowotworów. Częstość występowania jest szacowana na około jeden przypadek na 56 000-164 000 i jest prawdopodobnie istotnie wyższa u osób poniżej 20 roku życia. Zachorowalność oraz przedwczesne zgony związane są pierwotnie z rozwojem raków skóry, jak również innych guzów związanych z zespołem. Aktualny wskaźnik umieralności jest niedostępny, zapadalność na mnogie nowotwory skóry i ich leczenie mogą stanowić problem.²³⁻²⁹ Zespół dotyczy wszystkich ras. U osób pochodzenia afroamerykańskiego rak skóry jest jednak rzadszy (i przebiega z mniejszą liczbą ognisk

w porównaniu z chorymi rasy białej. Mniejsza liczba raków skóry, które są cechą charakterystyczną zespołu, może być spowodowana mniejszą liczbą udokumentowanych przypadków osób pochodzenia afroamerykańskiego w badaniach przeglądowych dotyczących tego zespołu.²³⁻²⁹ U Afroamerykanów obserwowana jest jednak pełna ekspresja cech niezwiązanych z rakiem skóry. BCNS dotyczy w podobnym stopniu kobiet i mężczyzn. Stosunek mężczyzn do kobiet oceniany jest na 1:1,3. Choroba ma charakter wrodzony, a najczęstszymi objawami są raki podstawnocomórkowe (zwykle liczne) lub zębówtorcze torbiele naskórkowe pojawiające się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia.²³⁻²⁹ Inne przypadkowe odkrycia, takie jak rozszczep wargi, lub bezobjawowe cechy, takie jak hiperteloryzm, są niekiedy zauważane wcześniej, ale mogą nie naprowadzić na rozpoznanie aż do momentu wystąpienia bardziej charakterystycznych objawów. Wybrane cechy obserwowane w tym zespole, takie jak torbiele żuchwy, BCC, zwapnienia sierpa mózgu i włókniaki jajników, pojawiają się wraz z wiekiem chorych. Jak wcześniej wspomniano, niektóre cechy mogą być obecne we wczesnym dzieciństwie. Rdzeniak mózdzku, choć jest względnie rzadkim objawem zespołu BCNS, występuje już we wczesnym dzieciństwie, co może być pomocne w stawianiu wczesnego rozpoznania.²³⁻²⁹ Wiele cech zespołu daje raczej oznaki niż objawy. Objawy często mogą być spowodowane miejscowym naciekaniem agresywnych postaci BCC, co prowadzi do dolegliwości bólowych. Przerzuty są niezwykle rzadkie. Objawy neurologiczne mogą być spowodowane rdzeniakiem mózdzku. Objawy ze strony układu moczowo-płciowego wiążą się z obecnością włókniaków jajników, które przebiegają zwykle bezobjawowo, ale mogą powodować ból spowodowany ich skręcaniem. Nieprawidłowości w uzębieniu i występowanie zębówtorczych torbieli naskórkowych (zwanymi również odontogennymi guzami torbielowato-naskórkowymi), objawiają się bólem żuchwy. Mimo wyjaśnienia genetycznych podstaw BCNS rozpoznanie stawia się w dużej mierze na podstawie cech klinicznych. Aby ułatwić pracę lekarza, Kimonis i wsp. zaproponowali następujące kryteria diagnostyczne. Chociaż kryteria te nie są konieczne, pomagają w wyborze badań zarówno diagnostycznych, jak i kontrolnych.²³⁻²⁹ Lekarze muszą pamiętać o tym, że niektóre z wymienionych cech mogą pojawiać się w różnym wieku, dlatego potrzebna jest kontynuacja obserwacji. Rozpoznanie zespołu jest stawiane przy stwierdzeniu dwóch kryteriów dużych, lub jednego dużego i dwóch małych. Kryteria duże to: więcej niż dwa ogniska BCC lub jedno ognisko

u chorego przed 20 r.ż., zębotwórcze cysty naskórkowe w żuchwie (potwierdzone badaniem histologicznym), trzy lub więcej dołków w obrębie dłoni i podeszew, dwublaszkowe zwapnienie w sierpie mózgu, rozszczepione, zrosnięte lub istotnie przemieszczone żebra, krewny pierwszego stopnia z tym zespołem. Na kryteria małe składają się następujące cechy: makrocefalia, wrodzone malformacje twarzy, takie jak rozszczep wargi lub podniebienia, duże guzy czołowe, pogrubienie rysów twarzy, a także umiarkowany lub ciężki hiperteloryzm i inne nieprawidłowości kostne, takie jak deformacja Sprengela, wyraźna deformacja klatki piersiowej oraz syndaktylia, radiologiczne nieprawidłowości, takie jak mostkowanie siodła tureckiego, nieprawidłowości kręgow, defekty rąk i stóp lub rumieniowe zmiany rąk i stóp oraz włókniaki jajników lub rdzeniaka mózdzka.

Zespół Bazexa (acrokeratosis paraneoplastica) lub acrokeratosis neoplastica

Zespół Bazexa jest rzadką, akralną, łuszczycopodobną dermatozą związaną z nowotworami narządów wewnętrznych, najczęściej z rakiem kolczystokomórkowym górnych dróg oddechowych lub górnego odcinka przewodu pokarmowego.³⁰⁻³⁴ Zazwyczaj zespół poprzedza rozpoznanie nowotworu złośliwego. Określenie zespołu Bazexa dotyczy dwóch jednostek chorobowych opisanych przez Bazexa i wsp.: acrokeratosis neoplastica (AN) i zespołu genetycznego składającego się z raków podstawnokomórkowych, atrophodermii mieszkowej, hipotrychozy i zaburzeń wytwarzania potu.³⁰⁻³⁴ Zespół Bazexa charakteryzuje się występowaniem sinawego rumienia oraz złuszczenia rąk, stóp, nosa, obrąbków uszu oraz skóry owłosionej głowy. W stadiach bardziej zaawansowanych zajęte mogą być łokcie, kolana oraz policzki, obecna może być również dystrofia paznokci. U podłoża zespołu Bazexa zawsze leży choroba nowotworowa. Jak wspomniano, najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi są raki kolczystokomórkowe głowy i szyi.³⁰⁻³⁴ Zespół Bazexa wiąże się również z nowotworami przewodu pokarmowego i układu oddechowego. W 63% przypadków zmiany skórne o około rok poprzedzają rozpoznanie nowotworu. Ogólnie odpowiadają na leczenie nowotworu leżącego u podłoża oraz przestają się zmniejszać, jeśli nowotwór utrzymuje się.³⁰⁻³⁴ Patofizjologia acrokeratosis neoplastica nie jest dobrze poznana. Proponowany mechanizm obejmuje reakcje krzyżowe między skórą a antygenami guza,

działanie czynników wzrostu wytwarzanych przez nowotwór oraz niedobór cynku. Ostatnio w piśmiennictwie opisano około 140 przypadków. W jednej pracy przeglądowej na 140 opisanych chorych było tylko 12 kobiet. Pacjenci zgłaszają się z powodu bezobjawowych zlokalizowanych akralnie łuszczycopodobnych lub przebarwionych zmian.³⁰⁻³⁴ Zmiany są odporne na leczenie. W miarę progresji guza zmiany typu AN mogą się rozprzestrzeniać lub zajmować policzki, łokcie, kolana i tułów. W jednej z prac przeglądowych, w której zmiany skórne wyprzedzały rozpoznanie nowotworu złośliwego, obecne były one około rok przed rozpoznaniem. Lekarz powinien zebrać wywiad dotyczący czynników ryzyka nowotworu złośliwego, włączając palenie tytoniu, używanie alkoholu oraz wywiad rodzinny. W bardziej szczegółowo zebrany wywiadzie pacjenci mogą podawać łagodne objawy ogólne, utratę masy ciała oraz inne niecharakterystyczne cechy nowotworów narządów wewnętrznych.³⁰⁻³⁴ Podsumowując, skórne objawy AN często wyglądają następująco: symetryczne, zlokalizowane akralnie, łuszczące się czerwone do sinawych blaszki lub plamy, z możliwym zajęciem palców, dystalnych części rąk, stóp, nosa i obrąbków uszu: izolowane zajęcie obrąbków uszu powinno szczególnie sugerować AN. W zaawansowanej chorobie częste jest zajęcie skóry policzków, tułowia, łokci, kolan, dłoni i podeszew. Często występuje dystrofia paznokci oraz obrzęk policzków z niebiesko-fioletowym zabarwieniem. U osób o ciemnej karnacji możliwe jest występowanie akralnie zlokalizowanych przebarwionych plam, jak również pęcherzy w obrębie rąk i stóp. Do innych odchyłeń w badaniu fizykalnym sugerujących zespół paraneoplastyczny zalicza się rybią łuskę, świąd, objaw Lesera-Trelata, palce pałeczkowate oraz dermatomyositis (DM). Całościowe badanie fizykalne powinno składać się z dokładnego badania głowy i szyi, łącznie z badaniem endoskopowym oraz badaniem miednicy u kobiet.³⁰⁻³⁴ Większość przypadków AN jest związana z rakami kolczystokomórkowymi jednej trzeciej górnej dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego (tj. jamy ustno-gardłowej, płuc lub przełyku). W opisach przypadków odnotowano występowanie raków kolczystokomórkowych grasicy, sromu i skóry. Dodatkowo opisane współistniejące guzy to słabo zróżnicowane nowotwory, ACC z wieloma ogniskami pierwotnymi, raki drobnokomórkowe płuc, chłoniaki złośliwe, raki przewodowe piersi, rakowiaki, szpiczak mnogi, przejściowy rak pęcherza moczowego, dobrze zróżnicowane nowotwory grasicy oraz raki dróg żółciowych.³⁰⁻³⁴

Zespół rakowiaka

Zespół rakowiaka obejmuje wiele objawów występujących wtórnie do rakowiaka.³⁵⁻³⁸ Rakowiaki są niewielkimi, żółtymi, dobrze ograniczonymi guzami, występującymi wzdłuż przewodu pokarmowego, jak również w płucu. Najczęściej zajęte są wyrostek robaczkowy, jelito cienkie i odbytnica. Rakowiaki są guzami neuroendokrynnymi charakteryzującymi się wytwarzaniem serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT). Choć są one klinicznie rzadkie (15 przypadków/1 000 000 osób), stanowią 75% guzów endokrynnych przewodu pokarmowego. Zespół rakowiaka często (u 75% chorych) objawia się okresowym zaczerwienieniem twarzy i tułowia z epizodami trwającymi 10-30 minut. Z zaczerwienieniem wiążą się duszność, świszczący oddech, ból brzucha z nagłą biegunką, oraz zmiany w zastawkach serca i niedociśnienie.^{35,38} Rakowiaki stanowią około 90% guzów przydatków. Innymi udokumentowanymi okolicami występowania rakowiaka są oskrzela, jajnik, trzustka i pęcherzyk żółciowy. Klasycznie, guzy pochodzące z przewodu pokarmowego nie powodują objawów do momentu, kiedy dają przerzuty do wątroby, ponieważ niezajęta, zdrowa wątroba może powodować detoksykację amin, które odpowiadają za wystąpienie objawów. Natomiast rakowiaki wywodzące się z innych okolic (takie jak jajnik i oskrzela) są źródłem objawów przed wystąpieniem przerzutów. Zespół rakowiaka występuje u około 10% pacjentów z rakowiakami i daje objawy, gdy substancje wazoaktywne dostają się do krążenia, unikając degradacji w wątrobie.^{35,38} Najistotniejszym objawem klinicznym wspomnianym wcześniej jest zaczerwienienie (flushing) skóry, zwykle głowy i górnej części klatki piersiowej. Charakterystycznymi cechami zespołu są również biegunka sekrecyjna i skurcze jelit. Jeżeli biegunka jest nasiloną, może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych i odwodnienia. Innymi objawami są nudności i wymioty. Skurcz oskrzeli dotyczy mniejszej liczby pacjentów i często towarzyszy zaczerwienieniu. U około 50% pacjentów występują zmiany w układzie krążenia spowodowane włóknieniem zastawki trójdzielnej i płucnej pod wpływem serotoniny. Wykazano, że zwiększone stężenie serotoniny w krążeniu wiąże się z niewydolnością serca na skutek gromadzenia się złogów włókniaka na wsierdzu. Klinicznie TIPS jest trafnym akronimem angielskich słów „tricuspid insufficiency” (niewydolność zastawki trójdzielnej) i „pulmonary stenosis” (stenozą zastawki płucnej), spowodowane włóknieniem zastawki trójdzielnej lub płucnej. Ból brzucha jest często spowodowany desmoplastycznymi reakcjami w obrębie

krezki jelita lub przerzutami do wątroby.³⁵⁻³⁸ Co ciekawe, powszechnie, choć błędnie uważa się, że serotonina jest przyczyną zaczerwienienia. Zaczerwienienie jest wynikiem wytwarzania przez guz kalikreiny, enzymu katalizującego konwersję kininogenu do lisylobradyny. Ta ostatnia jest następnie przekształcana do bradykininy, jednego z najsilniejszych znanych wazodilatatorów.³⁵⁻³⁸ Innymi składowymi zespołu rakowiaka są zespół pelagopodobny (prawdopodobnie spowodowany przechodzeniem dużych ilości tryptofanu z cyklu syntezy witaminy B₃ (niacyny) do syntezy 5-hydroksyindoli takich jak serotonina) i, rzadko, skurcz oskrzeli. Patogeneza zmian w sercu i skurczu oskrzeli nie jest poznana, ale w ten ostatni jest prawdopodobnie zaangażowane pobudzenie receptorów serotoninowych 5-HT_{2B}. U większości pacjentów zachodzi również zwiększone wydalanie produktu degradacji serotoniny 5-HIAA z moczem.³⁵⁻³⁸ Rozpoznanie często opiera się na wywiadzie klinicznym, pomiarze w surowicy stężenia chromograniny A wydzielanej przez guz i pomiarze stężenia 5-HIAA w dobowej zbiorce moczu. Pacjenci z zespołem rakowiaka zwykle wydzielają więcej niż 25 mg 5-HIAA w ciągu doby. Ze względu na konieczność lokalizacji zarówno zmian pierwotnych, jak i przerzutów, metodą obrazowania z wyboru jest oktreoskan, w którym znakowane ¹¹¹indem analogi somatostatyny są wykorzystane w scyntylografii w celu wykrycia receptorów somatostatyny w guzie. Średnie wskaźniki wykrywania w tej metodzie wynoszą około 89%, w przeciwieństwie do innych metod obrazowania, takich jak tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, z których każda ma wskaźniki wykrywania na poziomie 80%. Zwykle obrazy TK uwiadcniają zmiany przypominające pająka lub kraba w krezce, spowodowane włóknieniem wywołanym uwalnianiem serotoniny. Pozytonowa tomografia emisyjna (która ocenia zwiększony metabolizm glukozy) może również pomóc w lokalizacji pierwotnych zmian rakowiaka lub potwierdzić obecność przerzutów.³⁵⁻³⁸

Choroba Cowden (zespół mnogich hamartoma)

Choroba Cowden jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, w której dochodzi do rozwoju hamartoma w obrębie skóry, błon śluzowych, przewodu pokarmowego, kości, ośrodkowego układu nerwowego i układu moczowo-płciowego. Hamartoma to niewielkie, łagodne zmiany, które najczęściej obserwowane są na skórze i błonach śluzowych. Osoby z zespołem

Cowden wykazują zwiększone ryzyko rozwoju kilku typów nowotworów, włączając nowotwory piersi, tarczycy i macicy. U kobiet z zespołem Cowden zwiększone jest ryzyko rozwoju raka piersi, wynoszące 25-50%, nawet u 75% z nich stwierdza się łagodne zmiany w piersiach, takie jak hiperplazja przewodowa, papilomatoza wewnątrzprzewodowa, gruczolistość, atrofia płacikowa, gruczolakowłókniki oraz zmiany włóknistorbielowate.³⁹⁻⁴¹ U ponad połowy chorych występują gruczolaki pęcherzykowe lub wole wieloguzkowe tarczycy. Innymi nowotworami, które wydają się związane z zespołem Cowden, są raki endometrium i nerek. Innymi oznakami i objawami zespołu Cowden są powiększona głowa, rzadki łagodny guz mózgu zwany chorobą Lhermitte'a-Duclosa oraz glikogenowa akantozja przelyku. U większości chorych charakterystyczne zmiany pojawiają się do 20 roku życia.³⁹⁻⁴¹ Do charakterystycznych objawów skórno-śluzówkowych, które są zawsze obecne, należą mnogie tricholemmoma twarzy zlokalizowane w środkowej części twarzy oraz w okolicy okołoustnej, mnogie grudki na śluzówce policzków, które opalizują dając wygląd kostki brukowej, rogowacenie akralne oraz rogowacenie dłoni i podeszew. Stałymi objawami układowymi są polipy przewodu pokarmowego, guzy tarczycy, zmiany włóknisto-torbielowate piersi oraz torbiele jajników. U 40-50% pacjentów z chorobą Cowden wykazano obecność nowotworów złośliwych; najczęstszym jest ACC piersi, który występuje u 20-30% kobiet z tą chorobą. W mniejszym stopniu z tym schorzeniem związane są raki tarczycy, jelita grubego, prostaty, macicy, szyjki macicy, pęcherza moczowego. Członkowie rodzin pacjentów z tym zespołem powinni być z tego względu oceniani pod kątem obecności zmian chorobowych. Mutacje w genie *PTEN* (homolog fosfatazy i tensyny) powodują zespół Cowden.³⁹⁻⁴¹ *PTEN* jest genem supresorowym guza, co oznacza, że pozwala on kontrolować wzrost i podziały komórkowe. Wrodzone mutacje w genie *PTEN* wykazano u 80% osób z zespołem Cowden. Mutacje te uniemożliwiają białku *PTEN* skuteczną regulację przeżycia komórek i ich podziałów, co może prowadzić do powstawania guzów. Zespół Cowden jest jedną z kilku wrodzonych chorób spowodowanych mutacjami w genie *PTEN*.³⁹⁻⁴¹ W pozostałych 20% przypadków zespołu Cowden przyczyna choroby nie jest znana. Niektóre mogą być powodowane przez mutacje zlokalizowane w regionie DNA regulującym aktywność genu *PTEN*, inne przez mutacje w pewnych podjednostkach dehydrogenazy bursztynianowej, enzymu mitochondrialnego. Mutacje dehydrogenazy bursztynianowej są również dziedziczone w sposób autosomalny dominu-

jący, tak więc jedna kopia zmienionego genu w każdej komórce jest wystarczająca, aby powodować to zaburzenie. W niektórych przypadkach chora osoba dziedziczy mutację od innej chorej osoby. Inne przypadki mogą powstawać z mutacji *de novo*. Przypadki *de novo* występują u osób bez wywiadu rodzinnego w kierunku tej choroby. Oprócz innych objawów, charakteryzują się one licznymi hamartoma.³⁹⁻⁴¹

Zapalenie skórno-mięśniowe

Zapalenie skórno-mięśniowe (DM) jest chorobą zapalną powodującą występowanie miopatii proksymalnej, sinawych (heliotropowych) zmian zapalnych w okolicach okołoczodołowych i na powiekach, plam rumieniowych i wykwitów pokrzywkowych, które szerzą się od twarzy do szyi, a następnie na barki i ramiona, oraz płaskich sinawych grudek na skórze grzbietów rąk (grudki Gottrona).⁴²⁻⁴⁴ Obserwowane są również teleangiektazje okołopaznokciowe, przerost oskórka paznokcia, poikilodermia, łysienie ze złuszczeniem oraz najczęściej w postaciach młodzieńczych DM, zwapnienia skóry. Objawy układowe mogą obejmować symetryczne proksymalne osłabienie siły mięśniowej, gorączkę, brak apetytu, utratę masy ciała oraz zespół Raynaud. U pacjentów z DM powyżej 50 r.ż. ryzyko rozwoju nowotworu jest zwiększone, u 25-30% z nich rozpoznaje się towarzyszący nowotwór złośliwy.⁴²⁻⁴⁴ W badaniu 57 chorych z DM i nowotworem złośliwym autorzy wykazali, że rozpoznanie nowotworu następowało w 39% przypadków przed rozpoznaniem DM, w 34% przypadków po rozpoznaniu DM, jednoczesne rozpoznanie obu chorób miało miejsce w 27% przypadków. Rak jajnika jest częściej obserwowany u pacjentek z DM niż w populacji ogólnej; jednak częstość występowania innych typów nowotworów obserwowanych u pacjentów z DM jest podobna do obserwowanej w populacji ogólnej, więc pacjenci powinni mieć wykonywane badania w kierunku nowotworów stosowne do ich wieku. Większość nowotworów jest rozpoznawana w ciągu dwóch lat od rozpoznania DM, więc chorzy powinni być obserwowani przez co najmniej 3 lata po postawieniu początkowego rozpoznania DM.⁴²⁻⁴⁴

Erythema gyratum repens

Erythema gyratum repens (EGR) jest osutką skórną, charakteryzującą się występowaniem koncentrycznych, rumieniowych, łuszczących się zmian o wyglądzie słojów drzewa. Często zmiany te są swędzące i zajmu-

ją skórę tułowia oraz proksymalne odcinki kończyn, oszczędzając twarz, ręce i stopy.⁴⁵⁻⁴⁸ Czasami może również występować rogowiec dłoni i stóp oraz rybia łuska. W jednym doniesieniu, u 84% pacjentów z EGR stwierdzano nowotwór złośliwy, najczęściej był to rak płuca. Innymi okolicami rozwoju nowotworu złośliwego związanego z EGR są pierś, pęcherz moczowy, macica, przewód pokarmowy oraz gruczoł krokowy.⁴⁵⁻⁴⁸ Zmiany skórne zwykle wyprzedzają wykrycie nowotworu złośliwego, zazwyczaj zmniejszając się lub ustępując po skutecznym leczeniu nowotworu. EGR jest migrującym rumieniem, przybierającym kształt figur lub kształt cykliczny, który jak się uważa ma charakter paraneoplastyczny.⁴⁵⁻⁴⁸ Oprócz innych cech klinicznych, charakterystyczne koncentryczne rumieniowe smugi tworzące obraz słoju drzewa pozwalają na odróżnienie EGR od innych rumieni takich jak erythema annulare centrifugum, erythema chronicum migrans i erythema marginatum. Patogeneza EGR pozostaje nieznana, proponuje się następujące hipotezy: pierwsza głosi, że dochodzi do wytwarzania przeciwciał w obrębie guza, które reagują krzyżowo z endogennymi antygenami skóry.⁴⁵⁻⁴⁸ Druga hipoteza mówi, że produkty guza mogą zmieniać endogenne antygeny skóry, sprawiając że stają się one podatne na rozpoznawanie przez własne przeciwciała. Trzecia hipoteza głosi, że antygeny guza mogą tworzyć kompleksy immunologiczne z przeciwciałami, które są następnie odkładane w skórze. Zaproponowano również mechanizm migracji rumienia.⁴⁵⁻⁴⁸ Model ten opiera się na zjawisku substancji podstawowej. Granulocyty uwalniają czynniki pobudzające proliferację fibroblastów, które wytwarzają substancję podstawową o zwiększonej lepkości. Substancja podstawowa o zwiększonej lepkości hamuje lub odgarnia rozprzestrzenianie się mediatorów zapalnych w tkankach. W EGR powiększający się rumień może być spowodowany zwiększoną ilością mediatorów zapalnych w zrębie, który nie jest w stanie zahamować ich rozprzestrzeniania, w ten sposób dochodzi do zjawiska migracji rumienia. EGR występuje rzadko, przegląd kliniczny z 1992 roku przeprowadzony przez Boyda podawał 49 przypadków opisanych w piśmiennictwie. Aktualnie w piśmiennictwie znajduje się kilka dodatkowych przypadków.⁴⁵⁻⁴⁸ Ze zmianami skórnymi w przebiegu EGR nie wiążą się żadne swoiste powikłania, a zmiany same w sobie nie prowadzą do śmierci. Objawy związane ze zmianami obejmują nasilony świąd, zachorowalność i umieralność są związane z towarzyszącym nowotworem złośliwym. EGR występuje głównie u osób rasy białej, stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 2:1. Zwykle

pojawia się u osób powyżej 40 r.ż., średnio w wieku 63 lat, jednak są doniesienia o chorych od 16 do 75 r.ż.⁴⁵⁻⁴⁸ Pojawienie się EGR często poprzedza wykrycie nowotworu. Zmiany skórne są obecne przeciętnie 9 miesięcy przed rozpoznaniem nowotworu złośliwego (zakres 1-72 miesięcy). W mniejszej grupie pacjentów EGR wystąpił jednocześnie z wykryciem nowotworu lub do 9 miesięcy po nim. EGR daje różne objawy kliniczne o następujących cechach: obraz słoju drzewa wytworzony przez koncentryczne, łagodnie łuszczące się zmiany albo płaski lub uniesiony rumień całkiem szybkie przemieszczanie się zmian (do 1 cm/24 h), nasilony świąd, przebieg zmian skórnych jest odzwierciedleniem przebiegu nowotworu, z ustępowaniem zmian i świądu w ciągu 6 tygodni po ustąpieniu leżącej u podstaw choroby.⁴⁵⁻⁴⁸

Rybia łuska nabyta

Rybia łuska nabyta charakteryzuje się występowaniem romboidalnych łusek uniesionych ponad powierzchnię skóry. Rybia łuska może być wczesnym objawem pewnych chorób układowych (np. trądu, niedoczynności tarczycy, chłoniaka i AIDS).⁴⁹⁻⁵³ Niektóre leki powodują rybią łuskę (np. kwas nikotynowy, triparanol i butyfenony). Łuski mogą być łagodne i zlokalizowane na tułowiu i kończynach dolnych lub pogrubiałe i rozległe. Biopsja skóry ichtiotycznej zwykle nie jest diagnostyczna dla choroby systemowej, jednak są wyjątki. Najwyraźniej jest to widoczne w przypadku sarkoidozy, gdzie gruba łuska może występować na kończynach dolnych, a biopsja typowo przedstawia charakterystyczne ziarniaki. Leczenie rybiej łuski obejmuje usunięcie czynników zaostrzających, jak również stosowanie preparatów nawilżających i keratolitycznych; w niektórych przypadkach może być wskazana profilaktyka zakażeń. W przypadku rybiej łuski wywołanej zaburzeniem układowym wyniki leczenia są najlepsze, jeśli można skorygować proces pierwotny.⁴⁹⁻⁵³ W każdej postaci rybiej łuski dochodzi do uszkodzenia bariery naskórkowej, a wszelkie leczenie zewnętrzne powinno być stosowane z rozwagą ze względu na możliwość zwiększonego wchłaniania i wynikającej z tego toksyczności. Emolient, najlepiej oczyszczona wazelina, olej mineralny lub lotiony zawierające mocznik lub α -hydrokwy (np. kwas mlekowy, glikolowy i pirogronowy) powinny być nakładane dwa razy dziennie, szczególnie po kąpieli, kiedy skóra jest wilgotna. Ręcznikiem można usunąć nadmiar preparatu. Rybia łuska zwykle odpowiada dobrze na keratolityczny glikol propylenowy. Okluzję

należy utrzymywać przez noc. Po zmniejszeniu łuszczenia się skóry leczenie można stosować rzadziej. Innymi przydatnymi preparatami keratolitycznymi są kremy oparte na ceramidach, 6% żel zawierający kwas salicylowy, hydrofilowa wazelina z wodą (w równych częściach) oraz alfa-hydroksykwasy na różnych podłożach. Krem zawierający kalcypotriol również był stosowany z powodzeniem; jednak ta pochodna witaminy D może powodować hiperkalcemię, kiedy jest stosowana na rozległe powierzchnie, szczególnie u dzieci. Co ważne, rybią łuskę należy odróżnić od suchości skóry, która często dobrze reaguje na kremy nawilżające.⁴⁹⁻⁵³ Jak wcześniej zauważono, chociaż stosowanie wybranych środków leczniczych oraz łagodne choroby mogą być związane z rybią łuską nabytą (włączając niedoczynność tarczycy, sarkoidozę oraz niedożywienie), początek rybiej łuski w wieku dorosłym często wiąże się z nowotworem złośliwym.⁴⁹⁻⁵³ Choroba Hodgkina była wykrywana u około 70% pacjentów z rybią łuską nabytą i nowotworem narządów wewnętrznych.⁴⁹⁻⁵³ Rybia łuska nabyta jest również związana z chłoniakami z limfocytów T, szpiczakiem mnogim, a także nowotworami płuca, piersi i szyjki macicy.

Neurofibromatoza (choroba von Recklinghausena)

Neurofibromatoza (NF) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, charakteryzującą się zmianami rozwojowymi układu nerwowego, kości i skóry. NF powoduje łagodne guzy.⁵⁴⁻⁵⁸ NF typu 2 jest często związana ze skoliozą (skrzywieniem kręgosłupa), plamami café au lait, zaburzeniami uczenia się, problemami ocznymi oraz padaczką. Zmianami skórnymi w przebiegu NF są nerwiakowłókniaki, liczne plamy café au lait, piegi okolic pachowych, przebarwienia, olbrzymie owłosione znamiona barwnikowe. W NF typu 1, najczęstszymi guzami układu nerwowego są glejaki nerwu wzrokowego. Występują one u około 15% pacjentów i jeśli nie są leczone, mogą prowadzić do ślepoty. Innymi nowotworami układu nerwowego związanymi z NF są gwiaździaki, schwannoma nerwu przedsionkowego-ślimakowego (nerwiaki nerwu słuchowego), rzadziej wyściółczaki i oponiaki.⁵⁴⁻⁵⁸ W NF typu 2 istnieje bliski związek z nerwiakami słuchowymi. Pacjenci z NF pozostają w grupie ryzyka rozwoju innych guzów pochodzących z grzebienia neuronalnego, takich jak neurofibrosarcoma, pheochromocytoma i rhabdomyosarcoma. NF typu 1 jest spowodowana mutacją genu zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 17, który koduje biał-

ko znane jako neurofibromina, odgrywające rolę w sygnałowaniu śródkomórkowym. Neurofibromina jest negatywnym regulatorem onkogenu *Ras*. Zmutowany gen jest przekazywany w sposób autosomalny dominujący, ale nawet w 50% przypadków NF typu 1 powstaje w wyniku mutacji spontanicznej. Częstość występowania NF-1 wynosi około 1:3500 żywych urodzeń.⁵⁴⁻⁵⁸ Gen dla neurofibrominy został zsekwencjonowany i składa się z 350 000 par zasad. Jednak białko składa się z 2818 aminokwasów, co prowadzi do koncepcji wariantów białka. Na przykład eksony 9a, 23a i 48a wykazują ekspresję odpowiednio w neuronach przodomózgowia, mięśniach oraz dojrzałych neuronach. Badania homologii wykazały, że neurofibromina jest w 30% podobna do rodziny białek aktywujących GTPazę (GAP).⁵⁴⁻⁵⁸ Homologiczna sekwencja mieści się w środkowej części neurofibrominy i jako wykazująca podobieństwo do rodziny GAP, jest rozpoznawana jako negatywny regulator kinazy *Ras*. Dodatkowo, ponieważ neurofibromina jest dużym białkiem, zidentyfikowano inne aktywne domeny. Jedna z takich domen wchodzi w interakcję z białkową cyklazą adenylową, a druga z białkiem pośredniczącym w odpowiedzi na kolapsynę. Wraz z jeszcze nie odkrytym domenami, neurofibromina reguluje wiele szlaków odpowiedzialnych za podziały komórkowe, zaburzenia uczenia się oraz defekty kostne, odgrywa również rolę w rozwoju nerwowym. Jej pochodzenie komórkowe jest niepewne, może wywodzić się z komórek Schwanna, innych komórek okołoneuronowych lub fibroblastów.⁵⁴⁻⁵⁸ Nerwiakowłókniaki mogą występować sporadycznie lub w połączeniu z NF i pojawiają się na każdym odcinku nerwu obwodowego. Nerwiakowłókniaki skóry są spoistymi guzkami różnych rozmiarów, zlokalizowanymi pod skórą. Pojedyncze nerwiakowłókniaki mogą również występować w obrębie głębiej położonych pni nerwowych i widoczne są tylko w trakcie przekrojowych badań obrazowych (np. TK lub rezonans magnetyczny) jako wrzecionowate poszerzenie nerwu.⁵⁴⁻⁵⁸ Charakterystyczną zmianą skórną dla NF typu 1 jest nerwiakowłókniak. Zmiany te składają się z warstw tkanki nerwiakowłókniakowej, która może naciekać i powlekać duże nerwy, naczynia krwionośne oraz istotne dla życia struktury. Usunięcie zmian bez spowodowania istotnego uszkodzenia otaczających nerwów i tkanek, jest trudne, a czasami wręcz niemożliwe.⁵⁴⁻⁵⁸ Kiedy nerwiakowłókniak występuje na kończynie dolnej czy górnej, powoduje zwiększony przepływ krwi, co może przyspieszać wzrost kończyny. Może to być przyczyną różnic długości kończyn. Aby je wyrównać w dzieciństwie, stosuje się leczenie ortopedyczne

(epifizjodezę), mające na celu zatrzymanie wzrostu chrząstki nasadowej kości.⁵⁴⁻⁵⁸ Epifizjodeza może być wykonywana z jednej strony kości w celu całkowitego zahamowania wzrostu kości. Leczenie chirurgiczne musi być również starannie zaplanowane, ponieważ jest nieodwracalne. Klinikczym celem jest uzyskanie kończyn prawie jednakowej długości.⁵⁴⁻⁵⁸ Schwannoma są guzami zewnętrznej osłonki nerwowej, obserwowanymi częściej w NF typu I. W praktyce główną różnicą między schwannoma a izolowanym nerwiakowłóknakiem jest to, że schwannoma można usunąć, oszczędzając nerw, natomiast resekcja nerwiakowłóknaka wymaga poświęcenia nerwu. Złośliwe guzy zewnętrznej osłonki nerwu, neurofibrosarcoma, mogą powstawać w wyniku zmian degeneracyjnych z nerwiakowłóknaków, jest to jednak rzadkie zjawisko.⁵⁴⁻⁵⁸ Ryzyko takiej transformacji w ciągu życia wynosi 8-12%. To opracowanie nie obejmuje objawów NF związanych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, zaburzeń poznawczych i objawów szkieletowych.

Pęcherzyca paraneoplastyczna

Pęcherzyca paraneoplastyczna (PNP) jest akantolitycznym zespołem skórno-śluzówkowym charakteryzującym się występowaniem bolesnych nadżerek błon śluzowych, owrzodzeń oraz polimorficznych zmian skórnych, które postępują do zmian pęcherzowych na tułowiu i kończynach.⁵⁹⁻⁶³ Cechami histologicznymi są powierzchowne zmiany o charakterze wakuolizacji, martwica keratynocytów oraz akantoliza śródnałnkowa. Nowotworami złośliwymi związanymi z PNP są zaburzenia limfoproliferacyjne, takie jak nie Hodgkinowski chłoniak z komórek B, przewlekła białaczka limfocytarna, makroglobulinemia Waldenströma, choroba Hodgkina, chłoniak z komórek T, guz Castlemana oraz grasiczak. PNP charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem śmiertelności (75-80%). Innymi nowotworami związanymi z PNP są mięsak Kaposiego oraz nowotwory piersi, skóry, błon śluzowych, płuc, macicy, szyjki macicy, jajnika, żołądka, wątroby i przewodu pokarmowego. Autorzy jednej z pracy opisali 16 przypadków pęcherzyca związanego z miastenią gravis oraz grasiczakiem, 11 związanych z samą miastenią gravis oraz 8 związanych z zapaleniem grasicy i samym grasiczakiem.⁵⁹⁻⁶³ U prawie połowy (43%) badanych stwierdzono pęcherzycę rumieniowatą, a u jednej trzeciej pęcherzycę zwykłą. Wpływ usunięcia grasicy na przebieg choroby jest różny. Pęcherzyca zwykła i ru-

mieniowata były jednakowo częste w połączeniu z grasiczakiem, każda z nich występowała w 44% przypadków, a pęcherzyca liściasta była obserwowana w 11% przypadków.⁵⁹⁻⁶³ W ponad połowie przypadków grasiczak wyprzedzał pęcherzycę (średnio o 89 miesięcy), w 22% grasiczak diagnozowany był po rozpoznaniu pęcherzyca (średnio po 25 miesiącach); tylko w jednym przypadku choroby zostały rozpoznane jednocześnie. Opisano również związek pęcherzyca, grasiczaka i chorób autoimmunologicznych.⁵⁹⁻⁶³ Miastenia gravis jest jak dotąd najczęstszą chorobą autoimmunologiczną związaną z pęcherzycą. Wśród innych chorób autoimmunologicznych wymienia się czerwono krwinkową aplazję szpiku kostnego, układowy toczeń rumieniowaty oraz pemfigoid pęcherzowy. Pęcherzyca zwykła, pęcherzyca rumieniowata oraz pęcherzyca liściasta występują z niemal równą częstością. Chociaż choroby te w tym opracowaniu są omawiane pod tytułem PNP, być może bardziej precyzyjnym określeniem byłoby skóra paraneoplastyczna autoimmunologiczna choroba pęcherzowa. Autoprzeciwciała w surowicy pacjentów z PNP tworzą kompleks wysokocząsteczkowych protein pochodzących z keratynocytów o względnych masach cząsteczkowych wynoszących 250, 230, 210, 190 i 170 kDa. Wiadomo, że antygen 250 kDa reprezentuje desmoplakinę I, a antygen 210 kDa reprezentuje desmoplakinę II (białka desmosomalne). Antygen 230 kDa jest antygenem pemfigoidu pęcherzowego. Wykrywano również przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi 130 kDa (podobne do obserwowanych w pęcherzyca zwykłej). Desmoplakinę mają również podstawowe znaczenie w kotwiczeniu sieci filamentów pośrednich do desmosomów.⁵⁹⁻⁶³

Łupież okrągły (*pityriasis rotunda*)

Łupież okrągły jest niezwykle chorobą skóry, charakteryzującą się okrągłymi, łuszczącymi się, przebarwionymi zmianami na tułowiu i proksymalnych częściach kończyn.⁴⁹ Ręce, stopy i twarz są zwykle wolne od zmian. Jest on częściej obserwowany u pacjentów o silnej pigmentacji skóry pochodzących z Afryki Południowej lub Karaibów. *Pityriasis rotunda* jest związany z nowotworami złośliwymi narządów wewnętrznych w 6% przypadków, najczęstszymi nowotworami są rak żołądka i nowotwory wątroby.⁴⁹

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum (PG) charakteryzuje się zmianami rozpoczynającymi się jako bolesne krosty lub ru-

mieniowe guzki, które następnie tworzą owrzodzenie z uniesionymi, sinawymi, podminowanymi brzegami oraz krwotocznymi wysiękiem częściowo pokrytym martwiczą tkanką.⁶⁴⁻⁶⁶ Nawet u 50% pacjentów z PG współwystępują m.in. zapalne choroby jelit, uchyłkowość jelit, zapalenie stawów, przewlekłe zapalenie wątroby, zespół Behçeta oraz rozrosty hematologiczne.⁶⁴⁻⁶⁶ Częstość współistniejących nowotworów złośliwych u pacjentów z PG jest niepewna, ale oceniana na 4,5 do 7%.⁶⁴⁻⁶⁶ Atypowa lub pęcherzowa postać PG jest związana z nowotworami hematologicznymi, najczęściej z ostrą białaczką szpikową. Istnieją doniesienia o jej występowaniu w przewlekłej białaczce szpikowej, szpiczaku mnogim (zwykle IgA), makroglobulinemii Waldenströma, chłoniakach ziarniczych i niezziarnicznych oraz guzach litych, takich jak rakowiak, rak jelita grubego, piersi i pęcherza moczowego.⁶⁴⁻⁶⁶

Obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka paraneoplastyczna)

Obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje się nagłym początkiem z obecnością nieswędzących, niebliznowaciejących, ograniczonych obszarów obrzęku, wtórnych do zwiększonej przepuszczalności naczyń.^{67,68} Obrzęk naczynioruchowy jest najbardziej widoczny w tkankach podlegających rozciąganiu, takich jak wargi, oczy, małżowiny uszne i język, może również zajmować krtań, kończyny i narządy płciowe. Obrzęk naczynioruchowy może być sklasyfikowany jako wrodzony obrzęk naczynioruchowy, obrzęk naczynioruchowy spowodowany nabytym niedoborem inhibitora pierwszej składowej ludzkiego dopełniacza (C1-INH), obrzęk naczynioruchowy związany z reakcjami alergicznymi, obrzęk naczynioruchowy lekopochodny oraz idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Obrzęk naczynioruchowy spowodowany nabytym niedoborem C1-INH jest rzadką chorobą. Charakteryzuje się zwiększonym zużyciem C1-INH, które prowadzi do zwiększonej reakcji kaskadowej układu dopełniacza i do zwiększonej przepuszczalności naczyń i obrzęku. Obrzęku naczynioruchowego z niedoboru C1-INH należy spodziewać się u pacjentów z wywiadem nawrotowego obrzęku naczynioruchowego bez pokrzywki w czasie lub po ukończeniu czwartej dekady życia, z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku obrzęku naczynioruchowego i z czynnościowymi stężeniami C1-INH poniżej 50% normy.^{67,68} Obrzęk naczynioruchowy z niedoboru C1-INH jest związany z przewlekłą białaczką limfocytarną, chłoniakiem nie-

ziarnicznym, szpiczakiem mnogim oraz makroglobulinemią Waldenströma. Na podstawie badania przeprowadzonego u 128 pacjentów stwierdzono, że ryzyko wystąpienia nowotworu układu hematologiczno-limfatycznego wynosi 35%, a dla innych nowotworów 8%.^{67,68}

Zespół Sweeta (ostra neutrofilowa dermataza gorączkowa)

Zespół Sweeta charakteryzuje się gorączką, neutrofilią oraz nagłym początkiem rumieniowych, bolesnych guzków i guzków, które zlewają się i tworzą nieregularne, wyraźnie odgraniczone blaszki, początkowo zlokalizowane na skórze twarzy, szyi i kończyn.^{69,70} W obrębie zmian często obserwuje się tworzenie pseudopęcherzyków, zmian pęcherzowych, które spowodowane są nasilonym obrzękiem. Pozaskórnymi objawami zespołu Sweeta są zapalenie stawów, zapalenie spojówek oraz zapalenie nadtwardówki. Histologicznie zespół charakteryzuje się naciekiem zapalnym zawierającym głównie neutrofile, rozproszone w górnych warstwach skóry właściwej.^{69,70} Zespół Sweeta może być idiopatyczny, związany z zakażeniem górnych dróg oddechowych, polekowy, lub związany z nowotworami złośliwymi (paraneoplastyczny), w którym początek lub nawrót zmian skórnych są czasowo związane z obecnością nowotworu. Niektóre badania retrospektywne zostały przeprowadzone, aby ocenić częstość występowania nowotworu złośliwego związanego z zespołem Sweeta. W niektórych pracach wykazano, że wśród 448 zbadanych osób u 96 (21%) stwierdzano jednocześnie nowotwór hematologiczny lub guz lity.^{69,70} Najczęstszym nowotworem hematologicznym była ostra białaczka szpikowa, a spośród guzów litych częste były nowotwory narządów moczowo-płciowych, piersi oraz przewodu pokarmowego. Cechami, które mogą sugerować, że przyczyną zespołu jest nowotwór złośliwy, są brak poprzedzającej infekcji dróg oddechowych, niedokrwistość, nieprawidłowości dotyczące płytek krwi oraz pęcherzowa PG z owrzodzeniem.^{69,70}

Choroba Degosa określana także złośliwą zanikową grudkowatością (malignant atrophic papulosis) jest rzadką chorobą naczyń, która dotyczy śródbłonna małych tętnic i żył, prowadząc do ich zamknięcia (blokada naczynia) oraz zawału tkanki.⁷¹⁻⁷³ Zajęte naczynia krwionośne to również te odżywiające skórę, przewód pokarmowy oraz ośrodkowy układ nerwowy.⁷¹⁻⁷³ Stąd choroba może powodować niedokrwienie jelit (niedokrwienie krezki jelita lub niedokrwienne zapa-

lenie jelit), przewlekłe zmiany skórne, zmiany oczne, udary, zmiany w obrębie rdzenia kręgowego, mnogie zapalenie pojedynczych nerwów (mononeuritis multiplex), padaczkę, bóle głowy lub zaburzenia poznawcze. Opisano również zmiany wysiękowe w opłucnej i osierdziu. Średni czas przeżycia wynosi 2-3 lata, choroba może prowadzić do zgonu, chociaż niekiedy przybiera postać łagodną (Degos' acanthoma), która zajmuje tylko skórę.⁷¹⁻⁷³ Obecnie na świecie żyje mniej niż 50 pacjentów z tą chorobą, w piśmiennictwie opisano mniej niż 200 przypadków. Możliwości terapeutyczne są ograniczone, ograniczają się głównie do leków przeciwplatek, antykoagulantów oraz leków immunosupresyjnych; wyniki leczenia dotyczą danych z opisów przypadków. Sugeruje się, że choroba Degosa nie jest łagodną jednostką nozologiczną, ale końcowym klinicznym i histologicznym punktem kilku różnych układowych chorób naczyń.⁷¹⁻⁷³

Tripe palms

Tripe palms jest zespołem charakteryzującym się występowaniem głębokich pobruzdowań, z pogrubiałą i jednocześnie aksamitną skórą dłoni (a czasami podeszew), przypominającą powierzchnię kosmków jelitowych.⁷⁴ Histologicznie często opisywane są hiperkeratoza, papilomatoza oraz akantozę. W pracy przeglądowej przeprowadzonej u 77 pacjentów z zespołem tripe palms, w ponad 90% przypadków był on związany z nowotworem, a w 77% z rogowaceniem ciemnym.⁷⁴ Najczęstszymi guzami były nowotwory płuc i żołądka. U ponad 40% pacjentów zespół tripe palms był pierwszą oznaką nowotworu, w 30% rozpoznanie zespołu było poprzedzone rozpoznaniem nowotworu.⁷⁴

Zespół żyły głównej górnej

Żyła główna górna drenażuje duży obszar głowy, szyi, górnej części klatki piersiowej i kończyn górnych. Zespół żyły głównej górnej (superior vena cava syndrome, SVCS) jest wywołany stopniową kompresją żyły głównej górnej, prowadzącą do blokady przepływu żylnego.⁷⁵ Najczęstszymi objawami są duszność oraz obrzęk twarzy. Obrzęk twarzy i kończyny górnej oraz poszerzenie żył szyjnych (z sinicą lub bez niej) są zazwyczaj obecne w czasie badania fizykalnego. Najczęstszą przyczyną SVCS jest nowotwór zlokalizowany w śródpiersiu. Rak oskrzelopochodny jest związany z 80% przypadków SVCS, większość przypadków stanowi rak drobnokomórkowy, chłoniaki zlokalizowane w śród-

piersiu są związane z 18% przypadków. Rzadziej, SVCS może być spowodowany przez przerzuty innych nowotworów.⁷⁵ Niezłóżliwe przyczyny SVCS to włóknienie śródpiersia, tętniaki aorty, zapalenie naczyń, zakażenia, łagodne guzy śródpiersia oraz zakrzepy wtórne do obecności wkluc centralnych.⁷⁵

Zespół Wernera związany z nowotworami złośliwymi

Zespół Wernera jest rzadką, autosomalnie recesywną chorobą prowadzącą do przedwczesnego starzenia.⁷⁵⁻⁷⁹ Charakteryzuje się występowaniem zaćmy, niskim wzrostem, przedwczesnym siwieniem włosów, przedwczesnym łysieniem, zanikiem krtani, wysokim głosem, zanikiem mięśni dystalnych, zaburzeniami endokryologicznymi takimi jak cukrzyca, osteoporoza i hipogonadyzm. Do objawów skórnych zespołu Wernera należy suchość skóry, zanik, zmiany twardzinopodobne, dziobiasty nos, hiperkeratoza nad wyrosłami kostnymi oraz przewlekłe owrzodzenia kończyn dolnych. Autorzy niektórych prac opisywali przypadki zespołu Wernera związanego z fibrosarcoma śródpiersia lub mnogimi rakami podstawnokomórkowymi. W dwóch rakach podstawnokomórkowych, ze względu na stwardnienie skóry utrudniające ocenę rozmiaru guza, wykonano kontrolowane mikroskopowo wycięcie (chirurgia Mohsa).⁷⁵⁻⁷⁹

Kępki żółte

Rozsiane płaskie normolipemiczne kępki żółte to duże, żółto-brązowe, blaszkowate zmiany, klasycznie zajmujące powieki, boczne powierzchnie szyi, górną część tułowia, pośladki i zgięcia stawowe. Histologicznie, zmiany zawierają w obrębie skóry właściwej skupiska okołonaczyniowych komórek olbrzymich z piankową cytoplazmą. Rozsiane płaskie normolipemiczne kępki żółte są związane z gammopatią monoklonalną, szpiczakiem mnogim, ziarniniakiem grzybiastym i innymi chorobami limfo- i mieloproliferacyjnymi oraz chorobą Castlemana. Udokumentowany jest również związek zmian z angiokeratomą Fordyce'a.⁸⁰

Zespół żółtych paznokci

Zespół żółtych paznokci (yellow nail syndrome, YNS) jest rzadką chorobą charakteryzującą się zmianami paznokciowymi, obrzękiem limfatycznym, naciekami opłucnej oraz przewlekłymi zakażeniami układu od-

dechowego, takimi jak zapalenie oskrzeli i zapalenie zatok.⁸¹⁻⁸³ Zajęte paznokcie są pożółkłe, pogrubiałe i powoli rosną. Czasami paznokcie nie mają oskórka, a w obrębie proksymalnych fałdów paznokciowych widoczne są zmiany rumieniowe i obrzęk. Zmiany paznokciowe mogą być początkowym objawem, wyprzedzającym inne o lata. YNS jest związany z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak zapalenie tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów oraz nabyty zespół zaburzenia odporności.⁸¹⁻⁸³ Ponadto YNS wiąże się z nowotworami złośliwymi, włączając ziarniniaka grzybiastego, raka krtani, raka pęcherzyka żółciowego, oskrzela, piersi, chłoniaka niezajętego oraz raka endometrium. W kilku opisanych przypadkach, deformacje paznokci ustępowały po skutecznym leczeniu nowotworu.⁸¹⁻⁸³

©2010 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders by Ana Maria Abreu Velez&Michael S. Howard from *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 662-675 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

- Sariya D, Ruth K, Adams-McDonnell R, et al. Clinicopathologic correlation of cutaneous metastases: experience from a cancer center. *Arch Dermatol* 2007;143:613-620.
- Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003;96:164-167.
- Rosen T. Cutaneous metastases. *Med Clin North Am* 1980;65:885-900.
- Brownstein MH, Helwig EB. Metastatic tumors of skin. *Cancer* 1972;29:1298-1307.
- Connor DH, Taylor HB, Helwig EB. Cutaneous metastases of renal cell carcinoma. *Arch Pathol* 1963;76:339-346.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
- Hidaka T, Ishii Y, Kitamura S. Clinical features of skin metastases from lung cancer. *Intern Med* 1996;35:459-462.
- Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1009-1014.
- Dalberg K, Hellborg H, Wärnberg F. Paget's disease of the nipple in a population based cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:313-319.
- Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981;2:347-361.
- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, et al. Color atlas and synopsis of clinical dermatology, 4th ed. New York, NY: McGraw Hill Professional, 2001:493.
- Callen JP. Skin signs of internal malignancy. In: Callen JP, Jorizzo JL, Bologna JL, eds. *Dermatological signs of internal disease*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2003:95-104.
- Braverman IM. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Geriatr Med* 2002;18:1-19, v.
- Berkowitz I, Hodkinson HJ, Kew MC, et al. Pityriasis rotunda as a cutaneous marker of hepatocellular carcinoma: a comparison with its prevalence in other diseases. *Br J Dermatol* 1989;120:545-549.
- Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc* 1973;59:244-250.
- Khair SM, Omura EF, Grizzle WE, Herrera GA, Lee I. Histologic variation in the skin lesions of the glucagonoma syndrome. *Am J Surg Pathol* 1986;10:445-453.
- Braverman IM. "Cutaneous manifestations of internal malignant tumors" by Becker, Kahn and Rothman, June 1942. Commentary: Migratory necrolytic erythema. *Arch Dermatol* 1982;118:784-798.
- van Beek AP, de Haas ER, vanVlotenWA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5):531-537.
- Toro JR, Wei MH, Glenn GM, et al. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigations of Birt-Hogg-Dubé syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports. *J Med Genet* 2008;45:321-331.
- Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-164.
- Linehan WM, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 2007;13:671s-679s.
- Zbar B, AlvordWG, Glenn G, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:393-400.
- Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:98-113.
- Cowan R, Hoban P, Kelsey A, et al. The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumoursuppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer* 1997;76:141-145.
- Albrecht S, Goodman JC, Rajagopalan S, et al. Malignant meningioma in Gorlin's syndrome: cytogenetic and p53 gene analysis. Case report. *J Neurosurg* 1994;81:466-471.
- Seracchioli R, Colombo FM, Bagnoli A, et al. Primary ovarian leiomyosarcoma as a new component in the nevoid basal cell carcinoma syndrome: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1093-1095.
- Yilmaz B, Goldberg LH, Schechter NR, et al. Basal cell nevus syndrome concurrent with adenoid cystic carcinoma of salivary gland. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S64-S66.
- Schulz-Butulis BA, Gilson R, Farley M, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome and non-Hodgkin's lymphoma. *Cutis* 2000;66:35-38.
- Beddis IR, Mott MG, Bullimore J. Case report: nasopharyngeal rhabdomyosarcoma and Gorlin's naevoid basal cell carcinoma syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:178-179.
- Bologna JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:269-280.
- Taher M, Grewal P, Gunn B, Tonkin K, Lauzon G. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) presenting in a patient with metastatic breast carcinoma: possible etiologic role of zinc. *J Cutan Med Surg* 2007;11:78-83.
- Karabulut AA, Sahin S, SahinM, EksioğluM, Ustün H. Paraneoplastic acrokeratosis of Bazex (Bazex's syndrome): report of a female case associated with cholangiocarcinoma and review of the published work. *J Dermatol* 2006;33:850-854.
- Bologna JL. Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. *Semin Dermatol* 1995;14:84-89.
- Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, Lázaro P. Acrokeratosis paraneoplastica: bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:340-344.
- Varas-Lorenzo MJ, Muñoz-Agel F, Espinós-Pérez JC, Bardají-Bofill M. Gastrointestinal carcinoid tumors. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:533-537.
- Goljan E. Pathology. 2009. 2nd ed Mosby Elsevier, Rapid Review series.
- Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:19-26.
- Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, et al. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.

39. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37(11):828-830.
40. Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136-142.
41. Chu EC, Tarnawski AS. PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology. *Med Sci Monit* 2004;10:RA235-RA241.
42. Callen JP. Dermatomyositis and malignancy. *Clin Dermatol* 1993;11:61-65.
43. Callen JP. The value of malignancy evaluation in patients with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:253-259.
44. Chow WH, Gridley G, Mellemkjaer L, et al. Cancer risk following polymyositis and dermatomyositis: a nationwide cohort study in Denmark. *Cancer Causes Control* 1995;6:9-13.
45. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:757-762.
46. Appell ML, Ward WQ, Tyring SK. Erythema gyratum repens. A cutaneous marker of malignancy. *Cancer* 1988;62:548-550.
47. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005;23:301-306.
48. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:757-762.
49. Griffin LJ, Massa MC. Acquired ichthyosis and pityriasis rotunda. *Clin Dermatol* 1993;11:27-32.
50. James W, Berger T, Elston D. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*, 10th ed. Saunders, 2005.
51. Freedberg I, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. USA: McGraw-Hill, 2003.
52. Aram H. Acquired ichthyosis and related conditions. *Int J Dermatol* 1984;23:458-461.
53. van Dijk MR. Ichthyosiform atrophy of the skin associated with internal malignant diseases. *Dermatologica* 1963;127:413-428.
54. Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, et al. cDNA Cloning of the Type-1 neurofibromatosis gene - complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991;11:931-940.
55. Gutmann DH, Giovannini M. Mouse models of neurofibromatosis 1 and 2. *Neoplasia* 2002;4:279-290.
56. Feldkamp MM, Angelov L, Guha A. Neurofibromatosis Type 1 peripheral nerve tumors: aberrant activation of the Ras pathway. *Surg Neurol* 1999;51:211-218.
57. Hannan F, Ho I, Tong JY, Zhu YH, Nurnberg P, Zhong Y. Effect of Neurofibromatosis type I mutations on a novel pathway for adenylyl cyclase activation requiring neurofibromin and Ras. *Hum Mol Genet* 2006;15:1087-1098.
58. Ozawa T, Araki N, Yunoue S, et al. The Neurofibromatosis Type 1 Gene Product Neurofibromin Enhances Cell Motility by Regulating Actin Filament Dynamics via the Rho-ROCK/MLK2- Cofilin Pathway. *J Biol Chem* 2005;280:39524-39533.
59. Hartz RS, Daroca PJ. Clinical-pathologic conference: Cutaneous paraneoplastic pemphigus associated with benign encapsulated thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:400-406.
60. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-1735.
61. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:569-572.
62. Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *Dermatol Clin* 1993;11:473-481.
63. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Ahmed AR. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2003;16:214-223.
64. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409.
65. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37-46.
66. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-186.
67. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, et al. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:274-281.
68. Reinhold U, Bruske T, Schupp G. Paraneoplastic urticaria in a patient with ovarian carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:988-989.
69. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265-282.
70. Chan HL, Lee YS, Kuo TT. Sweet's syndrome: systemic signs and symptoms and associated disorders. *Int J Dermatol* 1994;33:425-432.
71. Degos R, Delort J, Tricot R. Dermatite papulosquameuse atrophiant. *Bulletin la Société française dermatologie de syphiligraphie de ses filiales* 1942;49:148-150.
72. Ball E, Newburger A, Ackerman AB. Degos' disease: a distinctive pattern of disease, chiefly of lupus erythematosus, and not a specific disease per se. *Am J Dermatopathol* 2003;25:308-320.
73. High WA, Aranda J, Patel SB, Cockerell CJ, Costner MI. Is Degos' disease a clinical and histological end point rather than a specific disease? *J Am Acad Dermatol* 2004;50:895-899.
74. Cohen PR, Grossman ME, Almeida L, et al. Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol* 1989;7:669-678.
75. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:531-539.
76. Sato K, Goto M, Nishioka K, et al. Werner's syndrome associated with malignancies: five case reports with a survey of case histories in Japan. *Gerontology* 1988;34:212-218.
77. Salk D, Au K, Hoehn H, et al. Cytogenetics of Werner's syndrome cultured skin fibroblasts: variegated translocation mosaicism. *Cytogenet Cell Genet* 1981;30:92-107.
78. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, et al. Werner's syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:177-221.
79. Hrabko RP, Milgrom H, Schwartz RA. Werner's syndrome with associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1982;118:106-108.
80. Singla A. Normolipemic papular xanthoma with xanthelasma. *Dermatol Online J* 2006;12:3-19.
81. Guin JD, Elleman JH. Yellow nail syndrome. Possible association with malignancy. *Arch Dermatol* 1979;115:734-735.
82. Iqbal M, Rossoff LJ, Marzouk KA, et al. Yellow nail syndrome: resolution of yellow nails after successful treatment of breast cancer. *Chest* 2000;117:1516-1518.
83. Gupta AK, Davies GM, Haberman HF. Yellow nail syndrome. *Cutis* 1986;37:371-374.

K O M E N T A R Z



Dr hab. n. med.

Mariola Pawlaczyk

Kierownik Zakładu Profilaktyki
Chorób Skóry Katedry Biologii
i Ochrony Środowiska Uniwersytetu
Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Badanie przedmiotowe i dokładne oglądanie chorego ma kluczowe znaczenie w rozpoznaniu chorób, a chorób skóry w szczególności, ze względu na łatwość obserwacji występujących na niej wykwitów. Wiele zmian skórnych wskazuje na zaburzenia ogólnoustrojowe, na co już w 1883 roku zwracał uwagę I. Poór, według którego „Wielostronne współdziałanie narządów wewnętrznych ma swe odbicie w skórze, ponieważ także skóra bierze udział w tych schorzeniach”. Twierdzenie to wydaje się szczególnie trafne w odniesieniu do zespołów paraneoplastycznych. Są one grupą chorób związanych z nowotworami złośliwymi narządów wewnętrznych i pod względem patologicznym odzwierciedlają łączność między komórkami nowotworowymi a komórkami gospodarza. Kryteria rozpoznania zaproponowane zostały po raz pierwszy przez Helen O. Curth. Zgodnie z nimi, aby dermatozę można było uznać za zespół paraneoplastyczny, zmiany skórne muszą wystąpić jednocześnie z rozpoznaniem nowotworu narządów wewnętrznych lub nieznacznie wyprzedzać to rozpoznanie. Leczenie procesu nowotworowego powinno przyczyniać się do zaniku zmian skórnych, zaś wznowa skutkować nawrotem dermatozy. Istotne są też zależności statystyczne czy podłoże genetyczne. Stała edukacja lekarzy oraz znajomość wszystkich objawów i chorób skóry, które towarzyszą nowotworom, jest najważniejsza we właściwym ukierunkowaniu procesu diagnostycznego i rozpoznaniu nowotworu, zanim wystąpią objawy kliniczne związane z ekspansją choroby nowotworowej. Zmiany skórne są też wskaźni-

kiem aktywności procesu nowotworowego i pozwalają na monitorowanie efektów terapeutycznych. Swoiste genodermatozy predysponujące do rozwoju nowotworów skóry czy narządów wewnętrznych powinny skłaniać do wykonywania u chorych odpowiednich badań przesiewowych. Patomechanizm odpowiedzialny za występowanie zespołów paraneoplastycznych jest różnorodny, a zmiany skórne w ich przebiegu mogą mieć podłoże zapalne, autoimmunologiczne czy wiązać się z aktywnością hormonalną nowotworów. Wydaje się, że dokładne poznanie defektów genetycznych i podstaw molekularnych pozwoli w przyszłości na wprowadzenie terapii celowanej. Warto wspomnieć, że obok charakterystycznych zespołów paraneoplastycznych w przebiegu nowotworów mogą wystąpić zupełnie nieswoiste objawy, takie jak świąd czy suchość skóry. Uogólniona suchość skóry (xerosis) w odróżnieniu od nabytej rybiej łuski dotyczy wielu chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową i postępującymi w związku z tym zaburzeniami wchłaniania, odwodnieniem i wyniszczeniem. Patogeneza świądu towarzyszącego nowotworom jest bardzo złożona, a zaangażowane są w nią mechanizmy ośrodkowe i obwodowe. Niektóre guzy mają zdolność produkowania takich mediatorów jak histamina czy serotonina. Świąd najczęściej towarzyszy rozrostom układu limfatycznego i krwiotwórczego, a rzadko wiąże się z guzem litym narządów wewnętrznych. Zwalczanie świądu w przebiegu choroby nowotworowej to wielkie wyzwanie dla opieki paliatywnej.

Prezentowany artykuł przedstawia najczęściej występujące zespoły paraneoplastyczne, jednak nie wyczerpuje całkowicie tematu. Mam nadzieję, że skłoni czytelników do dalszego zgłębiania tego niezwykle ciekawego zagadnienia. Istnienie zespołów paraneoplastycznych potwierdza ogromną rolę dermatologów w procesie diagnostycznym chorób ogólnoustrojowych. Już w starożytności uznano przecież dermatologię za matkę medycyny - „dermatologia est mater medicina”.