

# A bőr obligát paraneoplasiái

A. Blum ■ S. Röhm ■ S. Großmann ■ M. Röcken

Kommentár: Dr. Baló-Banga J. Mátyás

**A**BŐR PARANEOPLASIÁS SZINDRÓMÁI a belszervek malignus folyamataihoz társuló bőrbetegségek heterogén csoportját képezik. Megkülönböztetünk úgynevezett obligát paraneoplasiákat, amelyek nagyon nagy valószínűséggel társulnak neoplasiákkal, és malignomákkal ritkábban társuló, úgynevezett fakultatív paraneoplasiákat.<sup>10,14,15</sup> Ismerünk emellett számos olyan genodermatosiszt, amely mellett változó egybeesési aránnyal léphetnek fel belszervi malignomák.

Kórélettani szempontból a paraneoplasiák esetében nem daganatáttétről van szó, hanem olyan bőrbetegségekről, amelyeket vagy közvetlenül a daganatból felszabaduló mediátorok (pl. peptidek, hormonok) váltanak ki, vagy tumorantigének indukálta immunológiai elhárítási reakciók, amelyek a bőr struktúráival szembeni keresztreakció formájában jelentkeznek („molekuláris mimikri”). További mechanizmus lehet a tumorantigénből és antitestből összetevődő immunkomplexeknek a bazális membránban való lerakódása.<sup>10,15</sup>

A lefolyás esetenként nagyon eltérő. A bőrbetegség olykor megelőzi a klinikailag diagnosztizálható daganatot, máskor azzal egyidejűleg lép fel. Így a bőr paraneoplasiája elősegítheti a malignoma korai felismerését és kezelését. A daganat és a paraneoplasia egyidejű fellépése esetén a bőrbetegség gyógyulása a hatásos kezelés jele lehet. A bőr-

## Főbb tézisek:

1. A bőr paraneoplasiái a belső szervek malignus daganatainak felléptével függenek össze. Kórélettanilag a daganatokból felszabaduló mediátorok, peptidek és hormonok hatásával, tumorantigének kiváltotta immunológiai elhárító reakciókkal vagy tumorantigénekből és antitestekből álló immunkomplexek lerakódásával magyarázhatók.
2. A bőr paraneoplasiái olykor megelőzik a rosszindulatú daganat megjelenését, máskor azzal egyidejűleg lépnek fel. Jelentősen hozzájárulhatnak a daganatos betegség korábbi felismeréséhez és korai kezeléséhez. A bőrbetegség gyógyulása a daganat hatásos kezelését jelezheti, a progresszió viszont a tumor recidívájára utal. Mindig a daganat keresése és kezelése áll az előtérben. Különböző külső és belső kezelési módszerekkel gyakran enyhíthetők a bőrgyógyászati panaszok, de ezek az alapbetegséget érdemben nem befolyásolják.

betegség kiújulása vagy romlása a tumor recidívájára vagy áttétképződésre mutat. Ebben az értelemben a paraneoplasiás tünetek daganatjelző tulajdonságúak. A bőr legfontosabb paraneoplasiás betegségeinek ismerete tehát jelentős tényezője a daganatok korai felismerésének.

Ebben a cikkben az obligát paraneoplasiák (1. táblázat) és genodermatosisok, valamint a velük társuló malignomák ismertetésére kerül sor (2. és 3. táblázat). A jelen közlemény folytatásaként, lapunk következő számában a bőr fakultatív paraneoplasiáival foglalkozunk.

## Acanthosis nigricans maligna

Kifejezetten acanthosis nigricans maligna mellett szól a nyak, a hónalj és a végtagok feszítő oldalának egyidejű hiperpigmentációja, amely barnásfekete maculák, papulák és verrucosus felszínű plakkok formájában jelentke-

het (1a ábra).<sup>9-11,15</sup> Ritkábban keletkeznek sötéten pigmentált papulák az ajkak (1b ábra), a szemhéjak és a mamilák területén, valamint anogenitálisan, amikor a bőr florid papillomatosisáról beszélünk. Ez a maximálisan kifejlett változat szinte mindig malignoma fennállására utal. Az acanthosis nigricans maligna mellett esetenként Leser-Trélat-szindróma észlelhető (lásd a bőr fakultatív paraneoplasiáiról szóló cikket).<sup>15</sup>

Az acanthosis nigricans malignát el kell különíteni az acanthosis nigricans benignától, amely endokrin eltérésekkel és fejlődési rendellenességekkel társulhat, valamint a pseudoacanthosis nigricanstól, amely gyakran lép fel elhízott személyeken, és a testsúly csökkenésével visszafejlődhet.

Az acanthosis nigricans maligna keletkezéséért olyan, a tumorsejtekben termelődő, keringő növekedési faktorokat tesznek felelőssé, amelyek elősegítik a keratinocyták proliferációját. A jelek szerint a transzformáló növekedési faktor  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) hat az epidermális növe-

kedési faktor (EGF) receptorára. A benignus formák kialakulásában valószínűleg az inzulinszerű növekedési faktor-1 receptora játszik szerepet.<sup>9-11,15</sup>

### Pacaltenyér (tripe palms)

Az acanthosis nigricans maligna egyik fajtájaként írták le a pacaltenyérnek (*tripe palms*) nevezett jelenséget: a tenyér kifejezett tekervényszerű hyperkeratosisát (2. ábra).<sup>5,10,15</sup> Klinikailag a kéz tenyéri felszíne a szarvasmarha gyomrának (olaszul: *tripa*) nyálkahártyájára emlékeztet. Ez az elváltozás csaknem kizárólag férfi betegeken fordul elő.

### Acrokeratosis Bazex

A betegség diszkrét, bíborvörös, erythematosus, psoriasiform-hyperkeratosisos beszűrődés képét mutatja, amely részben cornu cutaneumhoz lehet hasonló. Legtöbbször szimmetrikusan helyezkedik el az acrákon (fül, orr, kéz- és lábujjak) (3. ábra).<sup>6,10,15</sup> A kísérő dyskeratosis és köröm-dystrophia klinikailag nem különíthető el a psoriasis kiváltotta növekedési zavartól.

### Erythema gyratum repens Gammel

Klinikailag policiklikus, koncentrikus elrendezésű, főleg széli hámlást mutató, gyorsan változó erythema észlelhető (4. ábra).<sup>1,4,10,15</sup> Megjelenése polírozott fadarab éreztére emlékeztet. Az érintett betegek között kétszer

**1. táblázat.** A bőr obligát paraneoplasziái és a hozzájuk társuló malignomák

Obligát paraneoplasia	Malignomák/további betegségek
<i>Acanthosis nigricans maligna</i>	Gyakori: gasztrointesztinális adenocarcinoma Ritka: tüdőrák, nőgyógyászati daganat, lymphoma
<i>Pacaltenyér (tripe palms)</i>	Gyakori: bronchus-carcinoma Ritka: gyomor-carcinoma
<i>Acrokeratosis paraneoplastica Bazex</i>	Gyakori: felső gasztrointesztinális és légzőszervi carcinoma
<i>Erythema gyratum repens Gammel</i>	Gyakori: hörgőrák Ritka: adenocarcinoma (emlőben, gyomor-bél traktusban), hemato-onkológiai betegségek, vesesejt-carcinoma
<i>Hypertrichosis lanuginosa acquisita</i>	Gyakori: tüdőrák, vastagbélrák
<i>Paraneoplasziás pemphigus</i>	Gyakori: hemato-onkológiai betegségek Ritka: Castleman-tumor
<i>Erythema necrolyticum migrans</i>	Gyakori: glucagonoma Ritka: májműködési zavar

Sabir S, 1999<sup>10</sup> és Wolff H, 2001<sup>15</sup> nyomán

annyi a férfi, mint a nő. A betegeken esetenként palmoplantaris hyperkeratosis látható. Patogenetikailag gyulladásozó folyamat állhat a háttérben.<sup>1,4,10,15</sup>

### Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Klinikailag a lanugo szőrzet gyors növekedése észlelhető elsősorban az arcon, de ez a nyakra, a törzsre és néha a felső végtagra is kiterjedhet (5. ábra).<sup>7,10,15</sup> Ez a jelenség elkülönítendő az androgéntermelő daganatok kiváltotta szőrnövekedéstől, amelynek során az erősebb terminális szőr növekszik, valamint a hirsutismustól. A hypertrichosis lanuginosa acquisitát eddig túlnyomórészt nőknél írták le.

A szőrnövekedést kiváltó növekedési faktorokat nem ismerjük. Az androgének a folyamatban nem szerepelnek.

### Paraneoplasziás pemphigus

A szájnálkahártyán kifejezett, tartós és nagyon fájdalmas erosiók találhatók, amelyek az ajakról az ínyen, a buccalis tájon és a szájadlason át a nyelőcsőre, a légcsőre és a hörgőkre terjedhetnek. Érintett lehet a kötőhártya és az anogenitális nyálkahártya is. Főleg az arcon, a seborrhoeás területeken és az acrákon erythema exudativum multiforme jellegű kiütések és a későbbi lefolyás során erythematosus, részben pörkösödő erosiók jelennek meg (6. ábra).<sup>2,10,15</sup> A száraz köhögés



**Kommentár: Dr. med. habil. Baló-Banga J. Mátyás** • MH Központi Honvédkórház, Budapest

**A** paraneoplasziás dermatosisok felismerése életmentő lehet a beteg számára. Blum, Röhm, Grossman és Röcken összefoglaló cikke jól példázza az „iskolázott” (gyakran évtizedes tapasztalatokon nyugvó) bőrgyógyászati megtekintés lehetőségeit – és tegyük hozzá: felelősségét is – korunk egyre inkább elgépiesedő orvoslásában. A cikk a bőr obligát paraneoplasziáinak ismertetése mellett táblázatos formában és meglehetősen vázlatosan foglalkozik az autoszomális domináns, illetve recesszív öröklődésű szindrómákkal, amelyek gyakran társulnak daganatokkal.

E bőrbetegségek gyanúja két igen nehéz feladat elé állítja a klinikus bőrgyógyászt. Egyrészt a tünetek pontos elemzésével és néhány célzottan kért, egyszerű vizsgálattal el kell végeznie az elkülönítő kórismézést, amelynek végén eljuthat a felsorolt obligát paraneoplasziák biztos diagnózisához. A második, nehezebb feladat ezután kezdődik: a háttérintézmények, a progresszív betegellátás nyújtotta változó lehetőségek mellett kell elvégeztetnie a belszeri daganatkutatást, s ehhez a beteget (a társszakmák képviselőivel együtt) sok esetben meg kell győznie arról, hogy a költséges és olykor kellemtelen vizsgálódás indokolt. A feladat hálátlan: a sikeres daganatkezelés nyomán tünetmentesé váló beteg tudatában gyakran elhomályosul, hogy életét, egészségét a bőrgyógyásznak is köszönheti, hiszen az adekvát terápiát már biz-

tosan nem ő hajtja végre. A következőkben néhány esetismertetésünk példáján próbálom igazolni a fenti gondolatsort.

### **Acanthosis nigricans maligna**

Az acanthosis nigricans maligna elkülönítendő a „benignus” formától. Ez olykor felléphet nikotinsavészterekkel történő kezelés kapcsán (az így kezelt dyslipoproteinaemiás betegek 20%-ánál), de ezek a terápiák már háttérbe szorultak. Gyakrabban találkozunk a kórképpel diabetesben, elsősorban az inzulinrezisztens kórformákban. Az A típust az inzulinreceptor hiánya vagy gátolt funkciója jellemzi, ez többnyire hyperandrogenismushoz társul. A B típusú kórképben az inzulinreceptor ellen termelődött autoantitestek hatására alakul ki az inzulinrezisztencia, többnyire autoimmun szindrómákban szenvedő nők esetében. Itt említendő még a Lawrence–Seip-szindróma (lipatrophia totalis), amely veleszületett (Seip) vagy szerzett (Lawrence) betegség inzulinrezisztens diabéteszsel, hyperlipidaemiával, lipatrophia totalissal és benignus acanthosis nigricanssal.<sup>2</sup>

Az úgynevezett pseudoacanthosis nigricans mérsékelt pigmentfelszaporodással jár az axilláris és más testhajlati régiókban, elsősorban elhízott személyeken, erős dörzsölődés érvényesülésekor. Ritkábban fehér bőrű egyéneken vagy meleg környezetben (pl. a trópusokon) dolgozókon is fellép, de ilyenkor a folyamat sohasem érinti a nyálkahártyákat és a tenyéri-talpi régiót.

Acanthosis nigricans malignában szenvedő betegünk<sup>1</sup> 22 éves élsportoló (súlyemelő) volt, aki az 1980-as évek hazai gyakorlata szerint anabolikumokat kapott teljesítményfokozás céljára. Bőrvörösség és viszketés kíséretében a kórfolyamat lappangva, szubfebrilitással, nyi-

rokcsomó-duzzanattal és hepato-splenomegáliával kezdődött, majd 3 hónap alatt sötétbarna-fekete elszíneződés és follicularis papulák alakultak ki a törzs jelentős részén. A beteget belgyógyászati javallat alapján hydroxyurea-tartalmú készítménnyel kezdték kezelni. Közben alopecia totalis és leukonychia lépett fel, amely valamennyi kézkörömre ráterjedt. További 2 hónappal később három nagy nyirokcsomót távolítottak el a retroperitoneumból, a szövettani vizsgálat „relatív hyperplasiát” igazolt. Eközben a fiatalember általános és bőrállapota folyamatosan romlott, 30 kg-ot fogyott. Vérében eosinophilia és a basophil leukocyták számának jelentős emelkedése volt megfigyelhető. Két hónap múlva CT-vel igazolt, 6×6 cm-es tumort távolítottak el a retroperitoneumból. Ennek szövettani vizsgálata Castleman-lymphomát igazolt. A következő 6–8 hónapban teljes remisszió következett be, a durván, egyenetlenül megfeketedett bőr lehámlott, a leukonychia és a vér eosinophiliája eltűnt, a haj és a szőrzet visszanőtt. A kontrollvizsgálatok során a mérsékelt basophil leukocytaszaporulat hosszasan fennállt, de a beteg külleme, testsúlya normalizálódott.

A diagnosztika fontos elemei tehát a vércukorvizsgálatok (vércukorprofil, orális glükóztolerancia-teszt [oGTT]), a glikált hemoglobin [HbA<sub>1c</sub>] meghatározása), a képalkotó diagnosztika, valamint a tumormarkerek – a karcinembrionális antigén (CEA) és az  $\alpha$ -fötóproteín, szükség szerint a  $\beta_2$ -mikroglobulin – vizsgálata.

### **Erythema necrolyticum migrans**

Az obligát paraneoplasziák további, sokrétű differenciáldiagnosztikát felvonultató képviselője az erythema necrolyticum migrans (glucagonoma szindróma). Ez a ritka kórkép, ame-

lyen serpiginosus, körkörös erythemák megjelenését értjük hólyagképződéssel és felületes necrosis-sal, a pancreas  $\alpha_2$ -sejtjeinek tumorához (glucagonoma) csatlakozik. Az eddigi esetszámok száma nem éri el az ötvenet.<sup>3</sup>

A bőrtünetek jellegzetes lokalizációjuk: a törzs alsó részén, a combok proximális harmadán és az anogenitalis tájékon jelentkeznek. A diagnosztikus vizsgálatok során kórjelző a koplaláskor is magas vércukorszint, a csökkent glükóztolerancia, a magas glukagonszint és a rendkívüli mértékben csökkent cinkszint kimutatása. A vérben a szabad aminosavak és a zsírsavak szintje is igen alacsony. A Westergreen-érték igen magas lehet.

A bőrszövetekben jellegzetesek a keratinocyták necrosisok a hám felső rétegeiben, valamint a granulocyták infiltrációja. A *Staphylococcus* okozta pyodermitis és az acrodermatitis enteropathica (primer cinkhiány) szindrómától elkülönítendő „pseudoglucagonoma szindróma” hasonló megjelenésű, de glukagonszint-emelkedéssel nem járó kórkép.<sup>4</sup>

A folyamat 70 éves nőbetegünk esetében a pancreas insulinomájának felismerésével kezdődött, amelyet sikeres sebészi eltávolítás, majd a tünetek regressziója és 5 évig tartó teljes remisszió követett. Ezután a bőrtünetek újra jelentkeztek. A glucagonoma szindrómát a hisztológiai és a laboratóriumi vizsgálatok is alátámasztották, a tumorkutatás azonban negatív eredménnyel zárult. Havonta, összesen négy ciklusban adott dacarbazin-kezeléssel ismét 4 évig tartó remissziót sikerült elérni, majd a tünetek ismét jelentkeztek. Ekkor a dacarbazin-kezelést már csupán egy évig tartó remisszió követte, és a recidíva hátterében a hasi ultrahangvizsgálat, valamint a CT szolid máj-metastasiszt igazolt. Octreoscan vizsgálattal a tumor „receptorpozitív” bizonyult. A tartós hatású somatostatintanalóggal végzett kezelés a nekrolitikus

migráló erythema teljes eltűnéséhez vezetett, és a beteg állapota ismét rendeződött. A hasi CT a májajtat jelentős regresszióját mutatta. Folyamatos észlelés mellett a beteg negyedik éve tünetmentes. Az eset azt bizonyítja, hogy még a viszonylag előrehaladott és a sebész számára hozzáférhetetlen esetekben is érdemes palliatív kemoterápiával próbálkozni. A beteg életét eddig 14 évvel hosszabbítottuk meg.<sup>5</sup>

#### **Autoszomális domináns öröklődésű genodermatosisok**

Az autoszomális domináns öröklődésű genodermatosisok közül a Muir–Torre-szindróma is a kivétel nélkül mindig rosszindulatú daganathoz társuló paraneoplasziák közé sorolható. A diagnózis kritériumai legalább egy faggyúmirigy-eredetű tumor a bőrön és legalább egy belső szervi daganat jelenléte. A bőrtumortokat fontos jeleknek kell tekinteni, mivel megelőzhetik a viscerális daganatok kialakulását. Egy nemrég ismertetett esetünkben a 62 éves férfi beteg bőréről plasztikai sebészeti osztályon a törzs három különböző régiójából távolítottak el egy-egy növedéket.

Ezek egyike epitheliomának, a másik kettő pedig faggyúmirigy-adenomának, valamint ráknak bizonyult az igen alapos szövettani vizsgálatok során. A bőrtumorok nyomán megkezdett részletes daganatkutatás a proximális colon panaszt még nem okozó daganatára derített fényt. Az eltávolított bélszakasz hisztológiai vizsgálata adenocarcinómát igazolt. Esetünk a második hazai közlés. Az érintett családok szűrésének igen nagy jelentősége van. A Muir–Torre-szindróma elsősorban a Gardner-szindrómától különítendő el. Ezért is fontos, hogy minden kimetszett bőrképlet szövettani vizsgálatára sor kerüljön, ha mégoly banálisnak látszanak is.<sup>6</sup>

A Gorlin–Goltz-szindrómában, melynek klasztrikus tünettriádját nagyszámú bazálsejtes rák, a „hasadt bordák” és mandibularis cysták alkot-

ják, kimutatták a 9-es kromoszóma  $P_{53}$  tumor-suppresszor génjének deléciós mutációját, amely szerepet játszhat a fokozott környezeti (UV fény, ill. arzén indukálta) carcinogenesisben. A cikk 2. táblázatában említett genodermatosis, a dysplasiás naevus szindróma (B-K Mole-szindróma) sok vitát váltott ki. A hererák fokozott incidenciája eddig nem volt ismert. A szindróma szerintem obligát tumort jelez, de nem paraneoplasztikus.

#### **Autoszomális recesszív öröklődésű genodermatosisok**

Az autoszomális recesszív öröklődésű genodermatosisok, amelyek daganatokkal társulhatnak, intenzív genetikai és molekulárbiológiai kutatások tárgyát képezik. Több ilyen kórképről, köztük a Bloom-szindrómáról, a Fanconi-anaemiáról és a Werner-szindrómáról (progeria) sikerült kimutatni a DNS-hibajavítás (repair) bizonyos hibáit, amelyek kromozómatorésekhez és nagyfokú genetikai instabilitáshoz vezettek. Mindez hozzájárulhat ahhoz, hogy az ilyen esetekben a környezeti carcinogenesis fokozottan érvényesül.<sup>7</sup>

#### **Irodalom:**

1. Baló-Banga JM, Rácz I, Szalai F, Kelemen E, Petrányi M, Flautner L, Kelényi G, Pintér E. Ein mit Castleman Hämartom einhergehender paraneoplastischer Symptomenkomplex. *Z Haut* 1989;65:761
2. Brockow K, et al. Acanthosis nigricans: A marker for hyperinsulinaemia. *Pediatric Dermatology* 1995;12:323–326
3. Török L. A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége. *Medicina*, Budapest, 2001
4. Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndromes. *Int J Dermatol* 1997;36:81–89
5. Berecz M, Müzes G, Baló-Banga JM, Becker K, Hársing J, Horváth A. Recurrent glucagonoma syndrome successfully treated by long-acting somatostatin analogue. *20th World Congr Dermatol Abstr No. P1035. Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S569
6. Vajda A, Scharrer K, Baló-Banga JM. Faggyúmirigy-eredetű multiplex daganat colon carcinómával – Muir–Torre-szindróma. *Orv Hetil* 2003;144:985–989
7. Baló-Banga JM, Preisz K. UV-induced DNA-damage and related disorders. In: Horkay I, szerk. *Photodermatology Photobiology. TEMPUS S-JEP Interdisciplinary course*, Debrecen, 1997