

# ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ

## Кожни прояви



доц. д-р Стоян  
Павлов, ум

Отделение по  
Кожни и Венерически  
болести, УМБАЛ „Св.  
Марина“, гр. Варна

**П**аранеоплазиите са много често първата проява на подлежащия малигнен тумор.

Въпреки че са сравнително редки, те трябва да се разпознават както от дерматолози, така и от лекари от други специалности. Така ще се допринесе за ранната диагностика на злокачественото заболяване и значително ще се увеличи шансът за благоприятно терапевтично повлияване както на неоплазмата, така и на паранеопластичните прояви. През 1976 г. *Curth* предлага шест критерия за идентифициране на паранеопластичните дерматози:

- Началната проява на дерматозата трябва да е близка по време с диагностицирането на неоплазмата.
- Двете заболявания се развиват паралелно.
- Кожните паранеопластични симптоми не са част от генодерматоза.
- Отделната паранеопластична дерматоза се съчетава с определен вид неоплазма.
- Кожното заболяване е рядко срещано в общата популация.
- Налице е висока степен на асоциация с неоплазията<sup>[1]</sup>.

**Ключови думи:**  
паранеопластичен  
синдром,  
паранеопластична  
дерматоза

По правило излекуването от туморното заболяване води и до преминаване на съпровождащите го пара-

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИТЕ СИНДРОМИ СА РЕДКИ, КЛИНИЧНО ХЕТЕРОГЕННИ ПРИДОБИТИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**, характеризиращи се с подлежаща неоплазия. Първи *von Hebra* през 1868 г. лансира идеята, че някои нарушения в кожната пигментация могат да се асоциират с окултна неоплазма<sup>[1]</sup>. Те обединяват различни клинични синдроми и отделни симптоми, обусловени от развитието на злокачествения тумор в резултат от продукцията на сигнални молекули (хормони, цитокини) от туморните клетки или от имуноен отговор спрямо тумора. Паранеопластичните синдроми не включват клинични прояви, предизвикани директно от инфилтрация на тъканите с туморни клетки или метастази. Счита се, че паранеопластичен синдром може да бъде открит в 1 до 7.4% от болните с неоплазма<sup>[2]</sup>. Паранеопластичните синдроми ангажират различни органи и системи и манифестират съответната симптоматика: ендокринна, неврологична, дерматологична, ревматологична или хематологична. Най-често те се асоциират с дребноклетъчен белодробен карцином, овариални тумори, малигнени хематологични заболявания. Навременната диагностика на паранеопластичните заболявания води до откриването на окултна неоплазма и е от значение както за прогнозата, така и за преживяемостта.

неопластични кожни промени. Към кожните паранеопластични прояви спадат *Acanthosis Nigricans*, *Tripe Palms*, *Leser-Trélat* синдрома, нарушения на кератинизацията и окосмяването като придобитата ихтиоза, придобитата *Hypertrichosis Lanuginosa*, *Pityriasis Rotunda*, *Palmoplantar Keratoderma*, Синдром на *Vazex*, някои ануларни еритеми – *Erythema Gyratum Repens*, аутоимунни и системни възпалителни заболявания (паранеопластичен пемфигус, герматомиозум)<sup>[4]</sup>.

Според честотата на асоциация с неоплазма паранеопластичните синдроми се подразделят на облигатни и факултативни. При облигатните паранеопластични дерматози неоплазии се откриват в 90-100% от болните, а при факултативните – в 25-30% (Табл. 1).

## Acanthosis Nigricans

*Acanthosis Nigricans* (AN) е рядко вродено или придобито вторич-

но кожно заболяване, протичащо с потъмняване (хиперпигментация) и удебеляване (хиперкератоза) на кожата, ангажиращо симетрично гънките: в подмишницата (аксилата), слабините и задната част на врата. За първи път AN е описан от *Paul Gerson Unna* при пациент с „разпространена хиперпигментация и папиломатозна хипертрофия на кожата“. Предложеният от *Unna* термин *Acanthosis Nigricans* е използван през 1891 г. от *Pollitzer* и *Janovsky* в техния „*International Atlas of Rare Skin Diseases*“<sup>[4,5]</sup>. В наши дни заболяването се подразделя на доброкачествен и злокачествен (паранеопластичен) AN. Злокачественият AN е дермадром на висцерална неоплазма. Доброкачественият AN, т.нар. „*Pseudoacanthosis Nigricans*“, се свързва с редица вродени и придобити заболявания<sup>[6,7]</sup>. Паранеопластичният AN се манифестира със задебелена и хиперпигментирана кожа в областта на тила, шийните, аксиларните и субмамари гънки. Развива и своеобразна хиперплазия на епитела, която в съчетание с хиперпигментацията придава „кадифен“ изглед на кожата. Повечето случаи на доброкачествен AN се срещат при хора с инсулинова резистентност или други немалигнени ендокринни заболявания. При паранеопластичния AN най-чест е стомашният аденокарцином. Когато характерната за AN хиперкератоза ангажира дланите и ходилата и придаде хипертрофичен релеф и рисунък на кожните гребени, подобен „шкембе“ (*Tigre Palms*), можем да открием подлежаща неоплазия в 90% от случаите. Паранеопластичният AN по правило протича по-тежко от бенигнния вариант на заболяването. Около половината от пациентите имат и лигавично засягане. По устните и букалната лигавица,

таблица 1

ОБЛИГАТНИ И ФАКУЛТАТИВНИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИ ДЕРМАТОЗИ<sup>[1]</sup>

Неоплазия	Облигатни паранеопластични дерматози
Гастроинтестинален тракт	<i>Acanthosis nigricans maligna</i> <i>Necrolytic migratory erythema</i> <i>Leser-Trelat's syndrome</i> <i>Trousseau's syndrome</i>
Миелопролиферативни и лимфопрлиферативни заболявания	<i>Paraneoplastic pemphigus</i>
Разни	<i>Acquired hypertrichosis lanuginosa</i> <i>Acrokeratosis paraneoplastica of Bazex</i> <i>Erythema gyratum repens</i>
Неоплазия	Факултативни паранеопластични дерматози
Долни дихателни пътища и гастроинтестинален тракт	<i>Paraneoplastic dermatomyositis</i>
Горен отгел на гастроинтестинален тракт	<i>Acquired palmo-plantar keratoderma</i>
Миелопролиферативни и лимфопрлиферативни заболявания	<i>Sweet syndrome</i> <i>Puoderma gangrenosum</i>
Разни	<i>Pytiriasis rotunda</i> <i>Multicentric reticulohistiocytosis</i> <i>Anti-laminina 332 bullous pemphigoid</i>

могат да се открият фини папиломатозни участъци, доста по-слабо пигментирани от съответстващите им кожни промени. Подобно ангажиране на лигавицата се описва в близо половината от случаите на малигнен AN<sup>[8]</sup>. Характерната кожна и лигавична хипертрофия при AN, може да се дължи на туморна продукция на растежни фактори, например TGF- $\alpha$  (*Transforming Growth Factor- $\alpha$* ) и EGF (*Epidermal Growth Factor*). Симптоматичната терапия на AN с кератолитици или с локални кортикостероиди е с незадоволителен и краткотраен ефект. Радикалното отстраняване на съпровождащия тумор, за сметка на това, води до бързо подобрение, а понякога и до напълно преминаване на промените<sup>[3]</sup>.

## Dermatomyositis

*Dermatomyositis* (DM) е възпалителна системна миопатия, водеща до

слабост на проксималните мускулни групи, придружена и от множество кожни прояви. Класическата находка включва хелиотропен еритем (лилаво оцветяване и телеангиектазии по горните клепачи, понякога съпроводена от оток), фациален еритем, постепенно разпростиращ се и по шията, тила, деколтето и раменете, т.нар. папули на *Gottron* еритем и залющване по екстензорните повърхности на интерфалангеалните стави, наподобяващи псориазис. Според различни проучвания 10-25% от случаите с дерматомиозит са паранеопластични, като някои автори приемат още по-висок процент (15-50%)<sup>[9,10]</sup>. За паранеопластичен се приема миозит/дерматомиозит, ако злокачествено заболяване е диагностицирано до три години от началото на миозита/дерматомиозита<sup>[11]</sup>. Най-чести са асоциациите с рак на млечната жлеза, на яйчниците, белия дроб и простатата<sup>[12]</sup>.

## Синдром на Bazex

През 1965 г. *Bazex* за първи път описва пациент с този синдром, засегнати са предимно мъже, на средна възраст около 40 години<sup>[13]</sup>. *Bazex Syndrome, s. Acrokeratosis Paraneoplastica (BS)* се представя с еритемни и еритемо-ливидни псориазиформени промени по акрите. Ангажирани са ушните миди, носът и бузите, гланите, ходилата и коленете. С течение на времето по гланите и ходилата се образуват хиперкератотични плаки, разпростирани се и до върховете на пръстите, оформят се дистрофични, задебелени и трошливи нокти<sup>[14]</sup>. Промените са асоциирани с карцином на горните дихателни пътища и горните отдели на храносмилателния тракт (ларинкс, фаринкс, трахея, бронхи и/или хранопровод), като неоплазмата се открива обикновено едновременно с индикативните акрални хиперкератотични плаки. При пациенти с BS очаквано се намират и метастази в шийните лимфни възли<sup>[15,16]</sup>.

## Sweet Syndrome (Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis)

Описан е за първи път от *R. D. Sweet* през 1964 г. при осем жени на възраст между 32 и 55 год., като кожните промени са се повлияли благоприятно от кортикостероидна терапия<sup>[17]</sup>. Sweet Syndrome (SS) се проявява с внезапната поява на еритемни, плътни папули и инфилтрирани плаки или възли по лицето, крайниците и горната половина на трункуса. След време, повърхността им може да се покрие с везикуло-пустозен обрив<sup>[18]</sup>.

При някои от болните се оформят и улцерации, наподобяващи язвите при *Pyoderma gangraenosum*, описват се и редица хистопатологични и етиопатогенетични сходства между двете заболявания<sup>[19,20]</sup>. Характерните промени по кожата се придружават от фебрилитет, общо неразположение и неутрофилия. Кожната биопсия демонстрира плътен неутрофилен инфилтрат, без характерните белези на типичен васкулит. SS се описва обикновено в три клинични варианта:

- *Класически (идиопатичен)*, асоциира се с болест на Crohn или с инфекция на горните дихателни пътища.
- *Паранеопластичен*.
- *Ятрогенен* (след приложение на гранулоцитно стимулиращ клонален растежен фактор).

Паранеопластичният вариант придружава обикновено хемопатии – остра миелогенна левкемия и по-рядко солидни тумори и съставлява 15-20% от случаите<sup>[20]</sup>. Наличието на анемия при паранеопластичния вариант, най-често асоцииран с миелопрлиферативно заболяване, позволява отграничаването му от idiопатичния. Кожните промени се повлияват благоприятно от системно приложение на кортикостероиди, прилагат се също калиев йодид, колхицин и гапсон<sup>[18]</sup>.

## Pyoderma Gangrenosum

*Pyoderma Gangrenosum (PG)* е неутрофилна, улцеративна дерматоза, описана през 1908 г. и отново през 1916 г. от *Louis Brocq*<sup>[21]</sup>. Образуваните язви са силно болезнени, пурулентни,

заобиколени от ливидно еритемно хало. В класическата си форма PG ангажира крайниците и е асоциирана с болест на Crohn, с ревматоиден артрит или моноклонална парапротеинемия (миелома). При до 20% от болните с пиодерма гангренозум се открива IgA парапротеинемия. PG може да се съчетае и с някои солидни тумори, както и с Неходжкинов лимфом. Описан е и idiопатичен вариант на заболяването. Повърхностната PG, известна още като булозна или атипична форма, обхваща често кожата на главата и тила и също се асоциира със злокачествени хематологични заболявания<sup>[12]</sup>.

В терапевтичен план кожните лезии се повлияват от системна кортикостероидна и имunosупресивна терапия (азатиоприн, циклофосфамид, мофетил мукофенолат, циклоспорин), сулфони (гапсон), такролимус и др. За първи път през 2002 г., за лечение на PG се включва TNF- $\alpha$  инхибитор (infliximab), последват съобщения за приложението на etanercept, adalimumab, IL-инхибитори (anakinra), IL-12/IL-23 антагонисти (ustekinumab). Включването на тези биологични терапевтични средства зависи от отговора към конвенционалната кортикостероидна и имunosупресивна терапия<sup>[21]</sup>.

## Erythema Gydatum Repens

*Erythema Gydatum Repens (EGR)* е рядка дерматоза, описана през 1952 г. от *Gammel* при болна, която девет месеца след появата на характерния ануларен обрив е диагностицирана с аденокарцином на млечна жлеза<sup>[22]</sup>. Клинично се представя с разпространен ануларен, полицикличен, серпигиозен ери-

тем с фина десквамация по ръбове-те, който бързо се разпространява периферно по трункуса и краиците със скорост 1 cm/24 h и се придружава от лек до умерен сърбеж. Дланите и ходилата по правило остават незасегнати. В резултат се оформя специфичен за EGR кожен рисунък, наподобяващ шарките на напречно отрязано гърво. Подлежаща неоплазма се диагностицира в 77-82% от случаите. Най-често се открива белодробен карцином (32%), последван от рак на хранопровода (8%) и рак на млечната жлеза (6%). Има описани асоциации с карцином на колон, стомах, пикочен мехур, простата, матка и панкреас, както и с мултиплен миелом<sup>[23]</sup>.

## Pemphigus Paraneoplasticus/ Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome

Pemphigus ParaNeoplasticus (PPN) е рядка, аутоимунна булозна дерматоза, описана за първи път от *Anhalt и сътр.* през 1990 г. Наблюдава се пиково между 45 и 70 год. Възраст, но може да засегне всяка възрастова група. PPN обединява следните четири симптома: ерозии по устните и оралната мукоза, акантолиза в епидермиса и мехури по кожата (обикновено плоски, по типа на пемфигус фолиацеус, типично е локализирането им по длани и ходила, и периунгвално), циркулиращи аутоантитела (срещу дезмоглеин-1 и дезмоглеин-3), наличие на неоплазма<sup>[24,25]</sup>. В до 84% от описаните случаи се съчетава с В-клетъчен лимфом или с други злокачествени хематологични заболявания (Неходжкинов лимфом, хронична лимфоцитна левкемия, болест

на Castleman, тимома). През 2001 г. *Nguyen и сътр.* предлага термина „паранеопластичен аутоимунен мултиорганен синдром“, тъй като аутоантителата се свързват с тъкани от различни органи. Най-често е засегнат белият гроб – с аутоимунен бронхиолит и дихателна неостатъчност<sup>[25]</sup>. Обикновено неоплазмата предхожда изявата на PPN, но при 30% от случаите кожните прояви са довели до диагностицирането на окултна неоплазма<sup>[1]</sup>.

## Leser-Trelat's syndrome

Синдромът на Leser-Trélat (LTS) носи името на двамата европейски хирурзи от края на 19 век – *Edmund Leser и Ulysse Trélat*, описали асоциация между множествени ангиоми, но не и на себорейни кератози със злокачествен тумор<sup>[26]</sup>. През 1900 г. *Holander* е първият, който свързва внезапната поява на множествени себорейни кератози с придружаваща неоплазия, но феноменът остава обвързан с имената на *Leser и Trélat*<sup>[23]</sup>. Близко половината от злокачествените тумори, асоциирани с еруптивни себорейни кератози са аденокарциноми. От тях 32% са аденокарциноми на гастроинтестинален тракт, най-често стомашен карцином, последвани от карцином на дебелото черво и ректума. Лимфопролиферативните заболявания съставляват 21% от случаите на LTS, има и съобщения за карцином на пикочния мехур, бъбречни тумори, рак на простатата, белодробен карцином, малигнен меланом. Описани са и немалигнени състояния, които макар и рядко, могат да се асоциират с еруптивна поява на множествени, сърбящи себорейни кератози, напри-

мер бременност<sup>[23,27]</sup>. Това дава основание на някои автори, да разграничат знак на Leser-Trélat (внезапна проява на множествени себорейни кератози) и синдром на Leser-Trélat при асоциацията им с неоплазма<sup>[26]</sup>.

## Заклучение

Необходимо е при диагностициране на кожни промени, суспектни за паранеопластична дерматоза, пациентите да преминат през стандартизирана скринингова програма за откриване на неопластично заболяване. Прилагането на мултидисциплинарен подход и добротото познаване както на морфологичните промени по кожата, така и на съпътстващите лабораторни промени, са от първостепенна важност за ранното диагностициране на висцералната неоплазма. ■

## Книгопис:

1. D. Didona, L. Fania, B. Didona, R. Erming, M. Herti, and G. Di Zenzo, "Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 6, Mar. 2020.
2. L. W. J. Baijens and J. J. Marni, "Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature," *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, vol. 263, no. 1, pp. 32–36, Jan. 2006.
3. L. C. Pelissot and D. E. Gleber, "Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 85, no. 5, p. 598, 2010.
4. M.-L. Popa, A. C. Popa, C. Tanase, and A.-A. Gheorghisan-Galateanu, "Acanthosis nigricans: To be or not to be afraid," *Oncol. Lett.*, vol. 17, no. 5, p. 4133, May 2019.
5. A. Das et al., "Acanthosis nigricans: A review," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 19, no. 8, pp. 1857–1865, Aug. 2020.
6. J. Kubicki-Wolkowicz, S. Opatko-Szmich, M. Lisk-Habib, M. Nowata, and P. Poterock, "Malignant acanthosis nigricans associated with prostate cancer: a case report," *BMC Urol.*, vol. 14, no. 1, 2014.
7. M. R. Wick and J. W. Patterson, "Cutaneous paraneoplastic syndromes," *Semin. Diagn. Pathol.*, vol. 36, no. 4, pp. 211–228, Jul. 2019.
8. S. H. C. Anderson, M. Hudson-Pascock, and A. F. Muller, "Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy," *Br. J. Dermatol.*, vol. 141, no. 4, pp. 714–716, 1999.
9. E. T. Koh, A. Sew, B. Ong, P. Ratnagopal, H. Tja, and H. H. Chng, "Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 52, no. 12, pp. 857–861, 1993.
10. M. Nishi-Chaves and P. Usunuma-Pinto, "Cutaneous Acanthosis in Systemic Malignancy. Part I," *Actas Dermosifiliograficas (English Ed.)*, vol. 104, no. 4, pp. 285–298, May 2013.
11. A. G. S. Oldroyd et al., "A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies," *Rheumatology (United Kingdom)*, vol. 60, no. 6, pp. 2615–2628, Jun. 2021.
12. R. H. Thiers, R. E. Sahn, and J. P. Carlin, "Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy," 2009.
13. L. A. Doumlechev and P. V. Draginov, "Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies," *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 35, p. 4372, 2009.
14. B. Roy and S. R. Lipner, "A Review of Nail Changes in Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex Syndrome)," *Ski. appendage Disord.*, vol. 7, no. 3, pp. 153–172, Apr. 2021.
15. M. Valdivielso Ramos, L. Longo, R. Suárez, M. Huerta, and P. Lázaro, "Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 19, no. 3, pp. 340–344, May 2005.
16. S. R. Humphrey, A. S. Hassan, R. Chandran, B. Wilson, and B. George, "Acute onset of acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome)," *JAMA Dermatol.*, vol. 151, no. 6, pp. 677–678, Jun. 2015.
17. R. B. SWEET, "AN ACUTE FEBRILE NEUTROPHILIC DERMATOSIS," *Br. J. Dermatol.*, vol. 76, no. 8–9, pp. 349–356, Aug. 1964.
18. P. R. Cohen, "Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 2, no. 1, 2007.
19. I. M. Sanchez et al., "Clinical Features of Neutrophilic Dermatoses Variants Resembling Necrotizing Fasciitis," *JAMA Dermatol.*, vol. 155, no. 1, p. 79, Jan. 2019.
20. G. S. da Fonseca, A. F. D. A. Pinto, S. C. F. Silveira, J. H. do A. Silva, V. A. da Silva, and L. R. de Oliveira, "Sweet's syndrome during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia – case report and mini review," *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, vol. 43, no. 3, pp. 374–376, Jul. 2021.
21. M. M. Hobbs and A. G. Ortega-Layza, "Pyoderma gangrenosum: From historical perspectives to emerging investigations," *Int. Wound J.*, vol. 17, no. 5, p. 1255, Oct. 2020.
22. J. A. Garmel, "ERUPCIÓN GIBRUM REFINO: Skin Manifestations in Patient with Carcinoma of Bladder," *AMA. Arch. Derm. Syphilol.*, vol. 66, no. 4, pp. 494–495, Oct. 1952.
23. J. A. da Silva et al., "Manifestações cutâneas paraneoplásicas: Conceitos e atualizações," *An. Bras. Dermatol.*, vol. 88, no. 1, pp. 9–22, Jan. 2013.
24. V. C. Browne, G. Choi, E. M. Capitoli, and R. Khazay, "A Case of Severe Refractory Pemphigus Vulgaris in a Patient With Stable Esophageal Malignancy," *Cutis*, vol. 13, no. 4, p. e14576, Apr. 2021.
25. S. Vassileva, K. Drenovska, and K. Manuelyan, "Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases," *Clin. Dermatol.*, vol. 32, no. 3, pp. 364–375, 2014.
26. G. Pirelli, G. Lippa, L. Lusa, A. Giannelli, and S. Seidenari, "Leser-Trélat syndrome in patients affected by six multiple metachronous primitive cancers," *J. Heredit. Oncol.*, vol. 3, p. 2, 2010.
27. M. Ramos-e-Silva, J. C. Carvalho, and S. C. Carneiro, "Cutaneous paraneoplasia," *Clin. Dermatol.*, vol. 29, no. 5, pp. 541–547, Sep. 2011.