

Objawy dermatologiczne towarzyszące nowotworom układu pokarmowego

Dermatologic symptoms associated with gastrointestinal neoplasia

Beata Młynarczyk-Bonikowska¹, Jacek Muszyński², Sławomir Majewski³

¹Zakład Diagnostyki Chorób Przenoszonych Drogą Płciową Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Zakład Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł. Dermatol 2017, 104, 31–39
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66220>

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

objawy dermatologiczne,
nowotwory układu
pokarmowego, zespoły
paraneoplastyczne.

KEY WORDS:

dermatologic symptoms,
gastrointestinal neoplasia,
paraneoplastic syndromes.

Nowotwory układu pokarmowego należą do najczęściej występujących chorób i są również jedną z najczęstszych nowotworowych przyczyn zgonów na świecie. Obecność charakterystycznych zmian skórnych pozwala na szybsze rozpoznanie i leczenie, a tym samym zwiększenie prawdopodobieństwa wyleczenia. W artykule przedstawiono najważniejsze skórne zespoły paraneoplastyczne, które mogą współistnieć z nowotworami przewodu pokarmowego, w tym rakiem jelita grubego, żołądka i przetyku oraz trzustki. Uwzględniono zespoły uwarunkowane genetycznie, takie jak zespół Cowden, zespół rodzinie występujących licznych znamion atypowych – czerniak lub rak trzustki, zespoły Clarke Howela-Evansa, Peutza-Jeghersa, Muira-Torrego, Gardnera, zespoły nabyte, takie jak rogowacenie ciemne złośliwe, zespół *tripe palms*, Lesera-Trelat, Bazexa, *hypertrichosis lanuginosa*, *erythema gyratum repens*, zespół rakowiaka, zespół glukagonoma, a także przerzuty nowotworowe do skóry oraz nowotwory w niektórych przypadkach zapalenia skórno-mięśniowego.

ABSTRACT

Gastrointestinal tumors are among the most common neoplastic causes of death worldwide. Presence of characteristic skin lesions can allow faster diagnosis and therapy and this way can increase the probability of a cure. In the paper we present the most important paraneoplastic syndromes that can coexist with gastrointestinal malignancy including colon, gastric, esophagus and pancreatic cancers. We take into account genetic syndromes such as Cowden syndrome, familial atypical multiple mole melanoma syndrome (FAMMM) (melanoma/pancreatic cancer), Clarke Howel-Evans, Peutz-Jeghers, Muir-Torre, Gardner syndromes and acquired syndromes such as acantosis nigricans maligna, tripe palms, Leser-Trelat, Bazex, hypertrichosis lanuginosa, erythema gyratum repens, carcinoid and glucagonoma syndrome. We also include cutaneous metastases and coexistence of neoplasia in some cases of dermatomyositis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Beata Młynarczyk-Bonikowska
Zakład Diagnostyki
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82a
02-008 Warszawa
tel.: +48 22 502 13 13
e-mail: beata.mlynarczyk-bonikowska@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Wiele chorób układu pokarmowego przez dłuższy czas przebiega bezobjawowo lub ma niespecyficzne objawy, co utrudnia rozpoznanie, opóźnia leczenie i może prowadzić do bardzo poważnych konsekwencji. W rozpoznaniu mogą okazać się pomocne współistniejące niekiedy objawy skórne [1]. W artykule omówiono zmiany skórne i choroby skóry, które mogą towarzyszyć nowotworom układu pokarmowego. Poznanie tych zależności może znacznie ułatwić rozpoznanie i przyspieszyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Rak jelita grubego jest w Polsce drugą w kolejności przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych po raku płuc u mężczyzn, a trzecią po raku płuc i sutka u kobiet. Również raki żołądka i trzustki są wymieniane wśród najczęstszych przyczyn zgonów nowotworowych. Rak przełyku występuje nieco rzadziej, jednak również charakteryzuje się wysoką śmiertelnością [2]. Problemem w przypadku tych czterech nowotworów jest zbyt późne rozpoznanie. Nie we wszystkich przypadkach współistnieją objawy skórne, które świadczą o występowaniu danego nowotworu, ale w przypadku pojawienia się są one niewątpliwie ważnym sygnałem, którego nie należy zlekceważyć. Zespoły paraneoplastyczne można podzielić na uwarunkowane genetycznie i nabyte [3].

ZESPOŁY UWARUNKOWANE GENETYCZNIE

Zespoły uwarunkowane genetycznie są rzadkie, najczęściej dziedziczone autosomalnie dominująco, nie zawsze z pełną penetracją, i wiążą się z mutacjami w różnych genach chroniących przed rozwojem nowotworów. Dokładne poznanie patogenezy tych zespołów może mieć znaczenie w zrozumieniu mechanizmów prowadzących do rozwoju nowotworów złośliwych, także tych pojawiających się sporadycznie. Ryzyko występowania nowotworów złośliwych u chorych z objawami genetycznie uwarunkowanych zespołów paraneoplastycznych jest na tyle wysokie, że konieczne jest wykonywanie odpowiednich badań przesiewowych.

Rodzinny zespół znamion atypowych związanych z czerniakiem. Związek z rakiem trzustki

Rodzinny zespół znamion atypowych związanych z czerniakiem (ang. *familial atypical multiple mole melanoma syndrome* – FAMMM) jest dziedziczony autosomalnie dominująco i wiąże się z mutacją w genie *CDKN2A* (ang. *cyclin-dependent kinase inhibitor-2A9p21,3*). Powyższy gen koduje m.in. p16 – białko hamujące aktywność kinazy CDK4 uczestniczącej w fosforylacji pRb (ang. *retinoblastoma protein*). Typowe objawy FAMMM to liczne znamiona (powyżej 50),

znamiona atypowe oraz czerniak, występujący u chorego lub w rodzinie, a także inne nowotwory, szczególnie rak trzustki i guzy mózgu. Penetracja zależy od cech genetycznych konkretnej rodziny oraz położenia geograficznego [4].

U pacjentów wskazane jest unikanie ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe oraz ocena dermatoskopowa znamion co 3–6 miesięcy (do rozważenia fotografia całego ciała co 6 miesięcy), a także usuwanie chirurgiczne podejrzanych znamion z badaniem histopatologicznym. Zalecane jest zbadanie także krewnych pacjenta (pierwszego i drugiego stopnia) oraz konsultacja i badanie genetyczne w celu potwierdzenia zespołu. Poza znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia czerniaka u osób z FAMMM duże znaczenie ma zwiększone (około dwudziestodwukrotnie) ryzyko wystąpienia raka trzustki. W przypadku potwierdzonej mutacji *CDKN2A* pacjent dodatkowo powinien znajdować się pod opieką gastroenterologa w celu przeprowadzenia badań w kierunku raka trzustki [4, 5].

Nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp (*tylosis*) współwystępujące z rakiem przełyku (zespół Clarke Howela-Evansa)

Zespół nadmiernego rogowacenia skóry dłoni i stóp (*tylosis*) współwystępujący z rakiem przełyku (ang. *Clarke Howel-Evans syndrome*) jest dziedziczony autosomalnie dominująco. Wiąże się z nadmiernym rogowaceniem dłoni i stóp, zwykle występującym już w dzieciństwie, leukoplakią błony śluzowej jamy ustnej, rogowaceniem mieszkowym oraz znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka przełyku [6]. Ryzyko zależy od konkretnej mutacji, jednak w niektórych rodzinach opisywano wystąpienie nowotworu do 65. roku życia nawet u 95% osób. Ten bardzo rzadki zespół opisano u pojedynczych rodzin w Wielkiej Brytanii, USA, Niemczech, Hiszpanii i Finlandii. Mutacje występowały w *locus* 17q25, a dalsza identyfikacja wskazuje na region promotorowy genu *RHBDF2*. Wykazano, że modyfikacja *RHBDF2* prowadzi m.in. do zwiększonej aktywacji receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), która może mieć udział w patogenezie raków przełyku [7, 8].

Zespół Peutza-Jeghersa

Zespół Peutza-Jeghersa (ang. *Peutz-Jeghers syndrome* – PJS) jest dziedziczony autosomalnie dominująco i związany z mutacjami w genie dla kinazy treoninowej *STK11*, *locus* 19p13 – delecją lub mutacją punktową [9, 10]. U chorych opisano występowanie plam soczewicowatych czerwieni wargowej, błony śluzowej jamy ustnej, a niekiedy również zlokalizowanych wokół ust, oczu, na dłoniach i stopach. Zmiany są mnogie, mają zwykle średnicę kilku milimetrów

i zabarwienie ciemnobrązowe lub ciemnogrnatowe. W obrębie przewodu pokarmowego występują liczne polipy typu *hamartoma*. Zmiany występują głównie w jelicie cienkim, mogą jednak dotyczyć również jelita grubego [11]. Polipy są łagodne i stosunkowo rzadko złośliwieją, ale mogą prowadzić do niedrożności przewodu pokarmowego, niekiedy z koniecznością leczenia chirurgicznego, oraz do krwawienia. Pierwsze objawy PJS u 60% chorych pojawiają się do 12. roku życia. U osób z tym zespołem stwierdza się zwiększoną częstość występowania niektórych nowotworów złośliwych, w tym przewodu pokarmowego, jąder, sutka, jajników, gruczolakoraka szyjki macicy i raka trzustki. Nowotwory pojawiają się u 20% u chorych z PJS do 40. roku życia, a u 76% do 75. roku życia. Szacuje się, że zachorowanie na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego i innych narządów jest w tej grupie od dziewięciokrotnie do osiemnastokrotnie częstsze niż w populacji ogólnej. W przypadku podejrzenia zespołu wskazane jest wykonanie badań genetycznych. U osób z PJS zaleca się okresowe wykonywanie badań przesiewowych w kierunku nowotworów, których ryzyko jest zwiększone [12, 13].

Zespół Cowden

Zespół opisany po raz pierwszy w 1963 roku [14], nazwany od nazwiska pacjentki Rachel Cowden, wiąże się z mutacją w genie *PTEN* (ang. *tumour suppressor phosphatase and tensin homologue locus*) 10q23, dziedziczną autosomalnie dominującą [15]. Pacjenci mają liczne łagodne guzki typu *trichilemmoma* zlokalizowane najczęściej na twarzy, brodawkowate grudki umiejscowione na błonie śluzowej jamy ustnej, skórze twarzy, dłoni i podeszew stóp oraz nadmierne rogowacenie dystalnych części kończyn. Jednocześnie stwierdza się makrocefalię i występowanie mnogich polipów hamartomatycznych w przewodzie pokarmowym oraz *hamartoma* w narządach wewnętrznych, w tym sutkach, tarczycy, jajnikach. Spośród chorych 70-80% ma polipy, najczęściej jelita grubego, rzadko cienkiego. U około 30% występują tłuszczaki. Zwiększona częstość występowania nowotworów złośliwych dotyczy zwłaszcza raka sutka i tarczycy, a także jelita grubego, nerki, trzonu macicy i czerniaka [12, 16-18].

Zespół Bannayana-Rileya-Ruvalcaby

Zespół Bannayana-Rileya-Ruvalcaby, podobnie jak zespół Cowden, wiąże się z mutacją w genie *PTEN*, niekiedy obserwuje się współwystępowanie obu zespołów w rodzinach z tą mutacją lub występowanie objawów obu zespołów u tego samego chorego. Do objawów zespołu Bannayana-Rileya-Ruvalcaby zalicza się: opóźnienie umysłowe, makrocefalię,

mnogie tłuszczaki i naczyniaki oraz plamy soczewicowate w obrębie narządów płciowych. U blisko połowy chorych występują mnogie, łagodne polipy, zwłaszcza w dolnym odcinku przewodu pokarmowego. Podobnie jak w zespole Cowden większe jest prawdopodobieństwo zachorowania na niektóre nowotwory, szczególnie raka sutka i tarczycy. Częstość występowania nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego nie jest zwiększona. W obu zespołach wskazane jest wykonywanie okresowych badań przesiewowych [18, 19].

Zespół Muira-Torrego

Zespół Muira-Torrego (ang. *Muir-Torre syndrome* – MTS) wiąże się ze współistnieniem co najmniej jednego łagodnego lub złośliwego nowotworu wywodzącego się z gruczołów łojowych z rakiem jelita grubego lub rzadziej innymi nowotworami złośliwymi narządów wewnętrznych [20, 21]. Zespół jest najczęściej odmianą zespołu Lyncha, w którym pojawiają się mutacje w genach odpowiedzialnych za naprawę źle sparowanych nukleotydów w podwójnym łańcuchu DNA (tzw. *mismatch repair* – MMR). W wyniku niewystarczającego działania tych mechanizmów naprawczych u chorych powstaje tzw. niestabilność mikrosatelitarna. Mutacje dotyczą genów: *MSH2* (ang. *human mutS homolog 2*) w *locus* 2p21 (najczęstsza mutacja, znajdująca w 90% przypadków MTS1), *MSH6*, *MLH1* (ang. *human mutL homolog 1*) w *locus* 3p21.3, *PMS2* (ang. *postmeiotic segregation 2*). Powyższy typ MTS (MTS1) jest dziedziczony autosomalnie dominującą. Rzadko, głównie u biorców przeszczepów, opisywano również odmianę sporadyczną zespołu. Nie współistnieje polipowatość jelit i raki nie rozwijają się z polipów [22, 23].

Druga odmiana zespołu – MTS2 – odpowiada za około 35% nowotworów związanych z zespołem Muira-Torrego, jest dziedziczona autosomalnie recesywnie z mutacjami w obu kopiach genu kodującego glikozylazę *MYH* (ang. *mutY homolog*) – 1p34.1, odpowiedzialną za wycinanie uszkodzonych nukleotydów z łańcucha DNA. W tej odmianie zespołu nie stwierdza się niestabilności mikrosatelitarnej DNA. Nowotwory mogą występować później niż w MTS1 i współistnieje polipowatość jelit, lecz o łagodniejszym przebiegu niż u chorych z omówionym poniżej zespołem Gardnera [24, 25].

U większości (68%) pacjentów z zespołem Muira-Torrego występują gruczolaki łojowe, jednak u części stwierdza się nabłoniaki łojowe (27%) oraz raki z gruczołów łojowych (30%). Stwierdzane są również rogowiaki kolczystokomórkowe (u ok. 20%), raki podstawnokomórkowe i torbiele łojowe. W przeciwieństwie do sporadycznie występujących powyższych zmian w populacji ogólnej, u pacjentów z MTS dość częsta jest lokalizacja poza głową i szyją. Zmia-

ny mają zwykle charakter niebolesnych guzków lub grudek, różowych lub cielistych. Zmiany łagodne rosną powoli, natomiast raki mogą powiększać się szybciej i nierzadko pojawiają się owrzodzenia na ich powierzchni [22, 26].

Współistniejący rak jelita grubego występuje częściej w jego górnej części, powyżej zagięcia śledzionowego, w odróżnieniu od raków sporadycznych, które częściej dotyczą dystalnej części jelita. Istnieją również doniesienia o łagodniejszym przebiegu i rzadszym występowaniu przerzutów. Do innych współistniejących nowotworów należą m.in.: rak jajnika, macicy, jelita cienkiego, dróg żółciowych, trzustki, płuc, sutka i mózgu [26].

Występowanie co najmniej jednego gruczolaka łojowego u pacjenta powinno być wskazaniem do wykonania barwienia immunohistochemicznego w kierunku produktów genów *MSH2*, *MLH1* i *MSH6* związanych z zespołem Muira-Torrego. Brak wybarwienia oznacza wyłączenie genów przez mutacje i w pewnych kombinacjach jest w 100% diagnostyczne dla MTS. Można też wykonać badania genetyczne. U pacjentów z potwierdzonym zespołem wskazane są coroczne badania w kierunku nowotworów narządów wewnętrznych, w tym kolonoskopia. Raki z gruczolów łojowych wymagają usunięcia z marginesem zdrowej tkanki oraz dokonania oceny lokalnych węzłów chłonnych w celu wykluczenia możliwych przerzutów. W przypadku biorców przeszczepów przeciwwskazane są inhibitory kalcyneuryny ze względu na dodatkowe zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów, a zalecany jest sirolimus [27].

Zespół Gardnera

Zespół Gardnera jest odmianą rodzinnie występującej polipowatości gruczolakowatej jelit, wiążącej się z mutacją w genie *APC* (ang. *adenomatous polyposis coli*, locus 5q21-q22), dziedzicznej autosomalnie dominująco. Mnogie polipy przewodu pokarmowego stwierdzane od dwunastnicy do odbytnicy współistnieją z łagodnymi guzami lub guzkami: włókniakami, mięśniakami, kostniakami, umiejscowionymi najczęściej w obrębie twarzoczaszki, oraz torbielami naskórkowymi. U 12–18% chorych z zespołem Gardnera występują tzw. desmoidy (guzy desmoidalne) – guzy dotyczące głębszych tkanek miękkich, w tym ścian lub wnętrza jamy brzusznej i klatki piersiowej [28, 29].

Ryzyko wystąpienia raka jelita grubego powstałego z przemiany złośliwej polipów u osoby z zespołem Gardnera wynosi w ciągu całego życia 100%. Stwierdza się również zwiększone ryzyko rzadko występującego w populacji ogólnej raka dwunastnicy. Także ryzyko rozwoju raka żołądka, tarczycy i gruczolaków nadnerczy jest zwiększone. Większość (około 90%) chorych ma wrodzony przerost siatków-

ki. Często opisywane są również nieprawidłowości rozwojowe zębów, np. dodatkowe zęby.

Ważne jest wczesne rozpoznanie zespołu. Chorym zaleca się coroczne profilaktyczne badania endoskopowe przewodu pokarmowego, a w przypadku braku możliwości usunięcia wszystkich polipów z powodu zbyt dużej ich liczby (co niestety po pewnym czasie następuje u wszystkich chorych) – subtotalną lub całkowitą profilaktyczną kolektomię, a następnie coroczną kontrolę endoskopową pozostałego odcinka przewodu pokarmowego [30].

Zespół Cronkhita-Canady

Jest to rzadki zespół (szacowana częstość występowania 1 na milion populacji) o nie do końca poznanej patogenecie. Mimo podobieństwa do niektórych zespołów uwarunkowanych genetycznie nie zidentyfikowano odpowiedzialnego genu – prawdopodobnie jest nabyty. Zespół Cronkhita-Canady jest nieco częstszy u mężczyzn, średni wiek występowania to około 59 lat. U chorych opisywane są rozsiane przebarwienia skóry dotyczące zwłaszcza dłoni, głowy, szyi, twarzy, przedniej powierzchni tułowia oraz fałdów, niekiedy występują odbarwienia. Pojawiają się również łysienie, nie tylko głowy, oraz przebarwienia i zmiany troficzne paznokci. Zmiany w jamie ustnej obejmują głównie język, opisywane są także przebarwienia, obrzęk oraz zanik brodawek [31]. Polipowatość przewodu pokarmowego dotyczy głównie jelita grubego, ale zmiany stwierdza się również w jelicie cienkim i żołądku. Polipy często przypominają polipy młodzieńcze, u około 40% pojawiają się tzw. polipy ząbkowane. Występuje biegunka, redukcja masy ciała, wyniszczenie. Życiowe ryzyko raka jelita grubego wynosi u tych chorych 12–15% [32].

ZESPOŁY NABYTE

Wyróżniamy nabyte zespoły paraneoplastyczne, w których nowotwory narządów wewnętrznych stwierdza się u większości chorych (np. rogowacenie ciemne złośliwe, zespół *tripe palms*, zespół Lesera-Trelata, zespół Bazexa, *hypertrichosis lanuginosa*, zespół glukagonoma, *erythema gyratum repens*) lub tylko u niektórych chorych (np. zapalenie skórnomięśniowe, *pityriasis rotunda*). Inny podział obejmuje zespoły z nadmiernym rogowaceniem (rogowacenie ciemne złośliwe, zespół *tripe palms*, zespół Lesera-Trelata, zespół Bazexa, *pityriasis rotunda*) i pozostałe jednostki. Zespoły *tripe palms* i Lesera-Trelata bywają przez niektórych autorów uważane za odmianę rogowacenia ciemnego złośliwego, jednak częściej są traktowane jako odrębne zespoły o zbliżonej patogenecie. Niekiedy opisuje się współwystępowanie tych zespołów. Ich patogeneta nie jest do końca poznana. Sugerowany jest udział czynników

wzrostu wydzielanych przez guzy, w połączeniu z predyspozycjami osobniczymi danego pacjenta. W przypadku zespołu glukagonoma i zespołu rakowiaka czynnikami wywołującymi są wydzielane przez guzy hormony lub cytokiny o działaniu innym niż czynniki wzrostu. Nie w pełni poznana jest również patogeneza zespołu Bazexa i *erythema gyratum repens*. Sugeruje się m.in. udział odpowiedzi układu odpornościowego na nowotwór i występowanie reakcji krzyżowej z innymi tkankami. Zmiany skórne w nabytych zespołach paraneoplastycznych zwykle korelują z przebiegiem nowotworu, tzn. ustępują w przypadku leczenia i pojawiają się ponownie przy nawrocie złośliwego guza [3, 8].

Rogowacenie ciemne

Różne postaci tego zespołu mogą mieć charakter wrodzony lub nabyty, związany z endokrynopatią (najczęściej z otyłością, cukrzycą i opornością na insulinę) lub z nowotworami złośliwymi (tzw. rogowacenie ciemne złośliwe). Około 60% (55–61%) nowotworów złośliwych występujących u chorych z rogowaceniem ciemnym (*acanthosis nigricans* – AN) stanowi rak żołądka. Rzadziej współlistnieją inne gruczolakoraki przewodu pokarmowego lub inne nowotwory złośliwe [33].

Zmiany skórne w przebiegu *acanthosis nigricans* są umiejscowione głównie w okolicy szyi i karku, pach, pachwin, zgięć łokciowych i kolanowych. Może być zajęta także błona śluzowa jamy ustnej, gardła i przelyku, zwłaszcza w postaci złośliwej. Obserwuje się nadmierne rogowacenie i brodawkowaty przerost naskórka, którym towarzyszy ciemne przebarwienie. Skóra podobna jest do mchu. W porównaniu z postaciami łagodnymi, rozwijającymi się powoli, w postaci towarzyszącej nowotworom złośliwym zmiany występują nagle, a ich rozległość i nasilenie są większe i często współlistnieją z nowotworami. Zespół pojawia się średnio około 40. roku życia, z tą samą częstością u obu płci [34].

Papillomatosis florida cutis verruciformis jest uznawana za nietypową odmianę rogowacenia ciemnego. Zmiany skórne mają charakter hiperkeratocytynych grudek przypominających brodawki wirusowe, a umiejscowione są najczęściej na dłoniach i stopach. Podobnie jak w przypadku typowego, paraneoplastycznego *acanthosis nigricans* zmianom towarzyszy świąd, a najczęstszym współlistniejącym nowotworem jest rak żołądka [8].

Istnieją sugestie, że w patogenezie rogowacenia ciemnego złośliwego uczestniczą substancje wydzielane przez komórki nowotworowe, takie jak insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1* – IGF-1), transformujący czynnik wzrostu α (ang. *transforming growth factor- α* – TGF- α), czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor* –

FGF) oraz hormon stymulujący melanocyty α (ang. *melanocyte-stimulating hormone- α* , MSH- α) [34].

Zespół *tripe palms*

Anglojęzyczna nazwa tego zespołu wiąże się z podobieństwem zmian na dłoniach pacjentów do kosmków jelitowych. Obserwuje się rozsiane, bardzo liczne, żółtawe ogniska nadmierne rogowacenia oraz znacznie wzmożone pobrudzowanie dłoni. Zespół jest częstszy u mężczyzn. U 75% pacjentów z *tripe palms* współlistnieją *acanthosis nigricans*, u 30% *papillomatosis florida cutis verruciformis*, a u 10% zespół Lesera-Trelata. Najczęstszym nowotworem złośliwym u chorych ze współwystępującym *acanthosis nigricans* jest rak żołądka, a w pozostałych przypadkach rak płuc. Stwierdzano również inne nowotwory, w tym raka pęcherza, sutka, jajnika i szyjki macicy. Z patogenezą mogą mieć związek podobne czynniki jak w rogowaceniu ciemnym złośliwym [8, 35].

Objaw Lesera-Trelata

Nagle pojawienie się dużej liczby brodawek łojotokowych z towarzyszącym świądem skóry jest rewelatorem nowotworów złośliwych, najczęściej gruczolakoraków przewodu pokarmowego. Zespół występuje z taką samą częstością u obu płci. Zmiany mają zwykle wygląd typowych brodawek łojotokowych, dobrze odgraniczonych, brodawkowatych zmian o zabarwieniu od różowego i cielistego poprzez różne odcienie brązu do czarnego. Zmiany pojawiają się prawdopodobnie w związku z działaniem czynników wzrostu wydzielanych przez nowotwory, w tym EGF, IGF-1 i TGF- α , jednak dokładna patogeneza zespołu nie jest poznana. Objaw należy odróżnić od licznych brodawek łojotokowych, które pojawiały się u pacjenta stopniowo, przez wiele lat. Taki przebieg nie ma związku z nowotworami złośliwymi. Odmienny charakter ma również stan zapalny brodawek łojotokowych, który może wystąpić u chorych w trakcie chemioterapii nowotworów – *pseudo-sign* Lesera-Trelata [36, 37].

Zespół Bazexa

Zespół Bazexa (*acrokeratosis Bazex*, *acrokeratosis paraneoplastica*) charakteryzuje się zmianami łuszczykopodobnymi oraz nadmiernym rogowaceniem naskórka dystalnych części kończyn oraz nosa i małżowin usznych. Niekiedy zmiany skórne rozprzestrzeniają się na proksymalne części kończyn lub tułów. Towarzyszą im zmiany paznokciowe, w tym rogowacenie podpaznokciowe, onycholiza i dystrofia. Zespół jest częstszy u mężczyzn (wg niektórych danych stanowią oni 94% opisywanych przypadków) i przeważnie współlistnieją z rakiem krtani, rzadziej jamy ustnej, gardła, przelyku i płuc,

a rzadko z innymi nowotworami, m.in. rakiem jelita grubego [38, 39]. Patogeneza nie jest dokładnie poznana. Sugeruje się zarówno udział czynników wzrostu pochodzenia nowotworowego, jak i krzyżowej reakcji układu odpornościowego, np. przeciwciał przeciwnowotworowych z antygenami naskórka. Obecność u chorych z HLA A3 i B8 sugeruje istnienie predyspozycji genetycznych do tego zespołu [34].

Hypertrichosis lanuginosa

Długie, cienkie, jasno zabarwione włosy pojawiają się na twarzy, małżowinach usznych, mogą występować na skórze całego ciała z wyłączeniem dłoni i podeszew. Dodatkowo mogą współistnieć inne objawy, w tym zapalenie kącików ust i zapalenie języka. Zmiany są częstsze u kobiet, u których najczęściej współistnieją z rakiem jelita grubego. U mężczyzn z tym zespołem rak jelita grubego jest drugim co do częstości występowania współistniejącym nowotworem, a na pierwszym miejscu jest rak płuc. Wśród współistniejących nowotworów wymienia się m.in. raka sutka i trzustki. Rzadko *hypertrichosis lanuginosa* występuje u osób bez nowotworów w przebiegu endokrynopatii lub jako zmiany polekowe (np. po cyklosporynie A) [40].

Patogeneza zmian nie jest w pełni poznana. Pacjenci nie mają nieprawidłowości hormonalnych i biochemicznych mogących wyjaśnić wystąpienie zespołu. Sugeruje się udział czynników wzrostu wydzielanych przez nowotwory, w tym FGF i β -kateniny, które działają na mieszki włosowe [34].

Erythema gyratum repens

Jest to rzadki zespół, który współistnieje najczęściej z rakiem płuc (32%), rzadziej przelyku (8%), sutka (6%) lub jelit. Zmiany skórne zwykle pojawiają się przed zdiagnozowaniem nowotworu, średnio 7 miesięcy wcześniej. U 10–30% chorych nie stwierdza się nowotworów złośliwych [41]. Opisywano pojawienie się zmian po stosowaniu leków, np. po leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C interferonem i rybawiryną, natomiast w niektórych przypadkach nie udało się uchwycić żadnej przyczyny. Charakterystyczne, często bardzo rozległe zmiany skórne obejmują tułów i kończyny, zwykle z oszczędzeniem twarzy, dłoni i stóp. Mają charakter koncentrycznie ułożonych, girlandowatych lub festonowatych rumieni, ze złuszczeniem, które przypominają słoje drzewa. Typowe jest szybkie powiększanie się zmian, około 1 cm w czasie 24 godzin. Przebieg jest przewlekły i koreluje z przebiegiem choroby nowotworowej. Patogeneza tego zespołu nie jest do końca poznana. Stwierdzone u chorych metodą bezpośredniej immunofluorescencji złożony składnik C3 dopełniacza, a nie-

kiedy również przeciwciał w *sublamina densa* świadczą o udziale reakcji immunologicznej [42].

Zespół rakowiaka

Są to okresowo występujące, a następnie utrwalone zmiany rumieniowe dotyczące twarzy, szyi i górnej części klatki piersiowej (okolice dekoltu). Nawrotom zmian towarzyszy uczucie gorąca oraz objawy ogólne, w tym napadowa duszność i wodnista biegunka. Przyczyną powyższych objawów jest rzadki, wolno rosnący guz, zwykle umiejscowiony w wyrostku robaczkowym lub jelicie cienkim, rzadziej w płucach, wywodzący się z komórek neuroendokrynnych Kulchitsky'ego. Guz wydzielają różne substancje, w tym serotoninę, histaminę, kortykotropinę, dopaminę, substancję P, kalikreinę, neurotensynę, tachykininy i prostaglandyny, które odpowiadają za występowanie objawów. W przypadku umiejscowienia nowotworu w przewodzie pokarmowym objawy zespołu rakowiaka mogą świadczyć o pojawieniu się przerzutów do wątroby [43]. Rakowiaki są nowotworami złośliwymi w 55–60% przypadków. Częstość ich występowania wynosi rocznie 1–2/milion mieszkańców [44].

Zespół glukagonoma

Zespół glukagonoma lub rumień nekrolityczny wędrujący jest reakcją na znacznie zwiększone stężenie glukagonu we krwi. Źródłem nadmiernej ilości hormonu jest zwykle guz trzustki wywodzący się z komórek α , złośliwy w 50–80% przypadków. Rzadko opisywano podobne objawy u osób z zapaleniem trzustki lub marskością wątroby. Szacowana częstość występowania zespołu wynosi 0,1 na milion mieszkańców rocznie [44]. Zmiany rumieniowe, rumieniowo-obrzękowe z pęcherzykami, pęcherzami i nadżerkami mogą występować w dowolnej lokalizacji na skórze, często dotyczą jej dużych powierzchni. U chorych ponadto często stwierdza się zapalenie języka, zajady oraz rozlane łysienie. Zespół wiąże się również z insulinooporną cukrzycą, wyniszczeniem i redukcją masy ciała, niedokrwistością i zmniejszonym stężeniem aminokwasów we krwi. Pacjenci mają zwiększoną skłonność do zakrzepów żylnych i w konsekwencji do zatorów. Patogeneza zespołu nie jest w pełni poznana. Sugeruje się, że kataboliczne działanie glukagonu prowadzi do niedoboru aminokwasów i cynku, co jest przyczyną występujących zmian. Sugestie te potwierdza fakt, że dożyłne wlewy aminokwasów i cynku mogą poprawić stan chorego. Zaobserwowano również korzystne działanie somatostatyny, jednak całkowite ustąpienie zmian można uzyskać tylko przez usunięcie nowotworu. Inny możliwy czynnik wywołujący objawy to stwierdzany u tych chorych niedobór niacyny [45].

Zapalenie skórno-mięśniowe

Dokładny opis tej układowej choroby będącej odmianą zapalenia wielomięśniowego przekracza ramy tego artykułu. Rumieniowe i obrzękowe zmiany skórne w przebiegu ostrego i podostrego zapalenia skórno-mięśniowego (ang. *dermatomyositis* - DM) dotyczą często twarzy, zwłaszcza powiek (objaw okularowy), oraz górnej części klatki piersiowej (w okolicach dekoltu) i szyi (objaw szala). Charakterystyczna jest również obecność zmian grudkowych i rumieniowych nad drobnymi stawami rak (objaw Gottrona) i wybroczyny w okolicy wałów paznokciowych. W przebiegu choroby występuje nadwrażliwość na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Przewlekła postać zapalenia skórno-mięśniowego może się wiązać z obecnością zmian poikilodermicznych (przebarwień, odbarwień i telangiektazji) i zmian twardzinopodobnych. Zapalenie mięśni dotyczy najczęściej pasa barkowego i biodrowego, ale również np. mięśni przewodu pokarmowego lub oddechowych.

Dorośli pacjenci z zapaleniem skórno-mięśniowym mają zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Stwierdzono, że ryzyko jest wyższe u osób powyżej 45. roku życia i u mężczyzn. Częstość występowania nowotworów może zależeć od grupy badanej, w piśmiennictwie oceniana jest na 7-30%. Najczęstszymi nowotworami są rak jajnika, płuc, jelita grubego, żołądka, trzustki i chłoniaki nieziarnicze [46], a w innej badanej grupie na pierwszym miejscu znajdują się raki nosogardzieli [47]. Dzieci z zapaleniem skórno-mięśniowym nie mają zwiększonego ryzyka nowotworów. Stwierdzono, że u osób ze współistniejącym nowotworem częściej występują przeciwciała przeciw p155 [48], TIF-1 (ang. *transcription intermediary factor 1*) i NXP-2 (ang. *nuclear matrix protein 2*) [49], a rzadziej przeciw Jo-1. Objawami klinicznymi wskazującymi na współistnienie nowotworu są zaburzenia połykania i zmiany martwicze skóry. Odwrotną korelację wykazują takie objawy, jak śródmiąższowa choroba płuc i zapalenie stawów [47, 50].

Przerzuty do skóry

Zwykle występują u chorych, u których już zdiagnozowano nowotwór. Częstość występowania szacuje się bardzo różnie, maksymalnie do nieco ponad 10% [51]. Są pierwszym zauważalnym objawem u około 0,8% wszystkich pacjentów z nowotworami złośliwymi. Zmiany mają zwykle postać pojedynczych lub mnogich guzków o zabarwieniu zbliżonym do koloru skóry, różowych lub fioletowych. Opisano również m.in. owrzodzenia na powierzchni zmian naciekowych lub guzków, zmiany o układzie przypominającym półpasek, zmiany

przypominające różę, zmiany twardzinopodobne. Obraz może wymagać różnicowania z wieloma chorobami dermatologicznymi. Pomocne w rozpoznaniu jest badanie histopatologiczne, a niekiedy także pewne markery immunohistochemiczne. U kobiet najczęstszym źródłem przerzutów do skóry jest rak sutka i jelita grubego, a u mężczyzn rak płuc i jelita grubego. Na kolejnych miejscach wymieniane są takie nowotwory, jak u obu płci czerniak, u mężczyzn rak jamy ustnej, a u kobiet rak jajnika [52]. Rak jelita grubego rzadko daje przerzuty do skóry, ale ze względu na dużą częstość występowania statystycznie jest dość często identyfikowany jako źródło przerzutów do skóry.

Guzek siostry Mary Joseph (guzek św. Józefy) to rzadki, lecz bardzo charakterystyczny przypadek guzka przerzutowego do skóry okolicy pępka. Objaw po raz pierwszy opisał w 1928 roku dr Mayo, natomiast po raz pierwszy zauważyła siostra Mary Joseph, oddziałowa i instrumentariuszka pracująca w jego klinice. U kobiet najczęstszym źródłem przerzutów jest rak jajnika, natomiast u mężczyzn gruczolakorak żołądka. Inne nowotwory mogące dawać przerzuty o tej charakterystycznej lokalizacji to rak jelita grubego i trzustki. Biopsja guzka może uchronić pacjentów przed zwiadowczą laparotomią. Rokowanie jest często niepomyślne [51, 52].

WNIOSKI

Skórne objawy nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego mają istotne znaczenie ze względu na możliwość wcześniejszego rozpoznania nowotworu, a w przypadku zespołów uwarunkowanych genetycznie często można podjąć działania profilaktyczne przed pojawieniem się nowotworu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Shah K.R., Boland C.R., Patel M., Thrash B., Menter A.: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 189.e1-21.
2. Didkowska J., Wojciechowska U.: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> dostęp z dnia 15.07.2016/.
3. Jabłońska S.: Skórne zespoły paraneoplastyczne: rewelatory skórne nowotworów narządów wewnętrznych. [w:] *Dermatologia*. Medipress 1997, 2, 8-15.
4. Soura E., Eliades P.J., Shannon K., Stratigos A.J., Tsao H.: Hereditary melanoma: update on syndromes and management: genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 395-407.
5. Whelan A.J., Bartsch D., Goodfellow P.J.: A familial syndrome of pancreatic cancer and melanoma with a mutation

- in the CDKN2 tumor-suppressor gene. *N Engl J Med* 1995, 333, 975-977.
6. **Clarke C.A., Howel-Evans A.W., McConnell R.B.:** Carcinoma of oesophagus associated with tylosis. *Br Med J* 1957, 5024, 945.
 7. **Risk J., Evans K., Jones J., Langan J., Rowbottom L., Mcronald F. i inni:** Characterization of a 500 kb region on 17q25 and the exclusion of candidate genes as the familial tylosis oesophageal cancer (TOC) locus. *Oncogene* 2002, 21, 6395-6402.
 8. **Schadt C.R.:** The cutaneous manifestations of gastrointestinal malignancy. *Semin Oncol* 2016, 43, 341-346.
 9. **Hemminki A., Markie D., Tomlinson I., Avizienyte E., Roth S., Loukola A. i inni:** A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998, 391, 184-187.
 10. **Jenne D.E., Reimann H., Nezu J., Friedel W., Loff S., Jeschke R. i inni:** Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet* 1998, 18, 38-43.
 11. **Peutz J.L.A.:** Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van den tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huid en slijmvliezen. *Ned Maandschr v Geneesk* 1921, 10, 134-146.
 12. **Cauchin E., Touchefeu Y., Matysiak-Budnik T.:** Hamartomatous tumors in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Tumors* 2015, 2, 65-74.
 13. **van Lier M.G., Westerman A.M., Wagner A., Looman C.W., Wilson J.H., de Rooij F.W. i inni:** High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011, 60, 141-147.
 14. **Lloyd K.M., Denis M.:** Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963, 58, 136-142.
 15. **Nelen M.R., van Staveren C.G., Peeters E.A.J., Hasel M.B., Gorlin R.J., Hamm H. i inni:** Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997, 6, 1383-1387.
 16. **Eng C.:** Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000, 37, 828-830.
 17. **Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K.M., Swisher E.:** Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013, 105, 1607-1616.
 18. **Rahvar M., Kerstetter J.:** Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease. *J Gastrointest Oncol* 2016, 7, Suppl. 1, S44-S54.
 19. **Marsh D.J., Kum J.B., Lunetta K.L., Bennett M.J., Gorlin R.J., Ahmed S.F. i inni:** PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999, 8, 1461-1472.
 20. **Muir E.G., Bell A.J., Barlow K.A.:** Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg* 1967, 54, 191-195.
 21. **Torre D.:** Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol* 1968, 98, 549-551.
 22. **Lynch H.T., de la Chapelle A.:** Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348, 919-932.
 23. **Ponti G., Manfredini M., Pellacani G., Tomasi A.:** Role of microsatellite instability, immunohistochemistry and mismatch repair germline aberrations in immunosuppressed transplant patients: a phenocopy dilemma in Muir-Torre syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2016, 54, 1725-1731.
 24. **Schwartz R.A., Flieger D.N., Saied N.K.:** The Torre syndrome with gastrointestinal polyposis. *Arch Dermatol* 1980, 116, 312-314.
 25. **Russell A.M., Zhang J., Luz J., Hutter P., Chappuis P.O., Berthod C.R. i inni:** Prevalence of MYH germline mutations in Swiss APC mutation-negative polyposis patients. *Int J Cancer* 2006, 118, 1937-1940.
 26. **John A.M., Schwartz R.A.:** Muir-Torre syndrome (MTS): an update and approach to diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 558-566.
 27. **Levi Z., Hazazi R., Kedar-Barnes I., Hodak E., Gal E., Mor E. i inni:** Switching from tacrolimus to sirolimus halts the appearance of new sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome. *Am J Transplant* 2007, 7, 476-479.
 28. **Gardner E.J., Stephens F.E.:** Cancer of the lower digestive tract in one family group. *Am J Hum Genet* 1950, 2, 41-48.
 29. **Lyons L.A., Lewis R.A., Strong L.C., Zuckerbrod S., Ferrell R.E.:** A Genetic study of Gardner syndrome and congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Hum Genet* 1988, 42, 290-296.
 30. **Juhn E., Khachemoune A.:** Gardner syndrome: skin manifestations, differential diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11, 117-122.
 31. **Cronkhite L.W., Canada W.J.:** Generalized gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onchotopia. *N Engl J Med* 1966, 252, 107-118.
 32. **Yashiro M., Kobayashi H., Kubo N., Nishiguchi Y., Wakasa K., Hirakawa K.:** Cronkhite-Canada syndrome containing colon cancer and serrated adenoma lesions. *Digestion* 2004, 69, 57-62.
 33. **Schwartz R.A.:** Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31, 1-14.
 34. **Silva J.A., Mesquita K.C., Igreja A.C., Lucas I.C., Freitas A.F., Oliveira S.M. i inni:** Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013, 88, 9-22.
 35. **Cohen P.R., Grossman M.E., Almeida L., Kurzrock R.:** Tripe palms and malignancy. *J Clin Oncol* 1989, 7, 669-678.
 36. **Yamamoto T.:** Leser-Trélat sign: current observations. *Exp Rev Dermatol* 2013, 8, 541-546.
 37. **Schwartz R.A.:** Sign of Leser-Trélat. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35, 88-95.
 38. **Moore R.L., Devere T.S.:** Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin* 2008, 26, 17-29.
 39. **Sarkar B., Knecht R., Sarkar C., Weidauer H.:** Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998, 255, 205-210.
 40. **Slee P.H., van der Waal R.I., Schagen van Leeuwen J.H., Tupker R.A., Timmer R., Seldenrijk C.A. i inni:** Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol* 2007, 157, 1087-1092.
 41. **Rongioletti F., Fausti V., Parodi A.:** Erythema gyratum repens is not an obligate paraneoplastic disease: a systematic review of the literature and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 112-115.
 42. **Caux F., Lebbe C., Thomine E., Benyahia B., Flageul B., Joly P. i inni:** Erythema gyratum repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 1994, 131, 102-107.
 43. **Leventhal J.S., Braverman I.M.:** Skin manifestations of endocrine and neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2016, 43, 335-340.
 44. **Ramage J., Davies A., Ardill J., Bax N., Caplin M., Grossman A. i inni:** Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005, 54 (Suppl 4), iv1-iv16.

45. **Pipkin C.A., Lio P.A.:** Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. *Dermatol Clin* 2008, 26, 1-15.
46. **Hill C.L., Zhang Y., Sigurgeirsson B., Pukkala E., Mellemkjaer L., Airio A. i inni:** Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001, 358, 96-100.
47. **Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L.:** Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001, 144, 825-831.
48. **Trallero-Araguás E., Rodrigo-Pendás J.Á., Selva-O'Callaghan A., Martínez-Gómez X., Bosch X., Labrador-Horrillo M. i inni:** Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 523-532.
49. **Fiorentino D.F., Chung L.S., Christopher-Stine L., Zaba L., Li S., Mammen A.L. i inni:** Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1gamma. *Arthritis Rheum* 2013, 65, 2954-2962.
50. **Wang J., Guo G., Chen G., Wu B., Lu L., Bao L.:** Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol* 2013, 169, 838-847.
51. **Nashan D., Muller M.L., Braun-Falco M., Reichenberger S., Szeimies R.M., Bruckner-Tuderman L.:** Cutaneous metastases of visceral tumours: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009, 135, 1-14.
52. **Fernández-Antón Martínez M.C., Parra-Blanco V., Avilés-Izquierdo J.A., Suárez Fernández R.M.:** Cutaneous metastases of internal tumors *Actas Dermosifiliogr* 2013, 104, 841-853.

Otrzymano: 5 IX 2016 r.

Zaakceptowano: 6 I 2017 r.