

Felső légúti carcinomához társuló acrokeratosis paraneoplastica Bazex

Association of upper airway carcinoma and acrokeratosis paraneoplastica of Bazex

TAMÁSI BÉLA DR.¹, PÓNYAI KATINKA DR.¹, BUCSI VERONIKA DR.²,
BENCsik BEÁTA DR.², GLASZ TIBOR DR.³, HOLLÓ PÉTER DR.¹, KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹
Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika²
Semmelweis Egyetem II. sz. Pathológiai Intézet³

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr obligát paraneoplasztikus szindrómái közé tartozó acrokeratosis paraneoplastica Bazex és supradiaphragmaticus lokalizációjú neoplasiák társulása ismert, de ritkán megfigyelhető jelenség. Habár a malignus daganatok legfeljebb 8%-ához társul valamilyen paraneoplasztikus tünet, az esetek közel kétharmadában a tünetek megjelenése akár egy évvel is megelőzheti a malignoma klinikai manifestációját, így ezek észlelése kiemelkedő – és gyakran az egyetlen – korai diagnosztikai lehetőség az alapbetegség felismerésében.

A szerzők egy időskorú férfibeteg esetét ismertetik, akinek fél éve jelentkező, psoriasiform tenyéri-talpi, illetve körömtünetek hátterében mesopharyngealis adenocarcinoma igazolódott.

Kulcsszavak:
paraneoplasia - acrokeratosis Bazex -
felső légúti carcinoma

SUMMARY

The association of supradiaphragmatic neoplasms and acrokeratosis paraneoplastica of Bazex, an obligate paraneoplastic syndrome, is well known, though rarely seen. As much as 8% of malignant tumours can coexist with paraneoplastic signs, which may precede the clinical manifestation of the malignancy even by a year in two-third of the cases. Thus, recognition of these signs is an essential and frequently the single early diagnostic tool.

Authors present a case of an elderly man who presented with psoriasiform, both palmoplantar and nail symptoms of six months' duration. Patient evaluation revealed mesopharyngeal adenocarcinoma

Key words:
paraneoplastic syndrome - acrokeratosis
Bazex - upper airway carcinoma

A paraneoplasztikus szindrómákat, valamint a paraneoplasia fogalmát az 1940-es években írták le először, mint olyan, tumorokhoz társuló hematológiai, endokrinológiai vagy egyéb szervrendszeri tüneteket, melyeket nem a daganat vagy metastasis direkt inváziója, vagy térszűkítése okoz, és melyek esetében a paraneoplasztikus tünet és a primer tumor lefolyása párhuzamot mutat (1). A paraneoplasziák mai definíciója ehhez képest lényegében nem változott, azonban a tünetek hátterében álló pathomechanizmus, legalábbis részben, ismertté vált. A paraneoplasztikus tünetek egy része a tumorsejtek által termelt, farmakológiailag, vagy hormonálisan aktív anyagok hatására vezethető vissza, egy része pedig autoimmun reakcióként értelmezhető a tumor-anti-

gének és a szervezet autoantigénjei közötti keresztreakció eredményeképp. Utóbbit támasztja alá egyes neurológiai paraneoplasziás tünetek vizsgálata kapcsán a liquorban észlelt autoantitestek, illetve paraneoplasztikus szövettani mintákban antitest- és komplement-depozíció jelenléte is (2).

A rosszindulatú daganatos megbetegedések kb. 8%-ához társul valamilyen paraneoplasztikus tünet, a leggyakrabban kissejtes tüdőrák, haematológiai malignomák és nőgyógyászati daganatok állnak a háttérben. Az érintett szervrendszereket tekintve leggyakrabban endokrinológiai, neurológiai, haematológiai és dermatológiai tüneteket észlelünk paraneoplasztikus szindrómák kapcsán (1).

Esetismertetés

A 64 éves férfi kórtörténetében gyermekkori tonsillectomia, illetve kezeletlen hypertonia szerepel, krónikus alkohol-abúzus valószínűsíthető. A páciens saját bevallása szerint is fogyaszt rendszeresen alkoholt, illetve dohányzik. Gyógyszert rendszeresen nem szedett, testsúlya nem változott.

Kb. fél éve észlelte először kezein, ill. kézkörmökön, majd később talpain is jelentkező, szubjektív panaszt nem okozó bőrtüneteit. Területi szakrendelésen tünetei első észlelése után azokat ekzema-ként, illetve superficialis mycosisként kezelték. Az ezidáig alkalmazott lokális antifungális, valamint gyulladáscsökkentő kezelések tüneteiben lényegesen nem javítottak. Ambulánsan készült köröm gomba vizsgálata mind KOH-készítményben, mind tenyésztéssel negatív eredményt adott.

Felvételi statusából kiemelendő mindkét oldali kéz ujjain jelentkező livid-erythema, distalis ujjpercek dorsalis felszínén vaskos hyperkeratosis, psoriasiform hámlás, sárgásan elszíneződött és megvastagodott ujjkörmök, körömlemezek morzsalékonysággal, masszív onychodystrophiával és onycholysis, tenyereken vonalas fissurák, valamint talpakon livid-erythema, hyperkeratosis, lábujj-körömökön megvastagodott körömlemez és részleges onycholysis jele. (1., 2., 3., 4. ábra). Az arcon, ill. annak acralis területein bőrtünetet nem észleltek.



1. ábra

Kézujjak körmein masszív onychodystrophia



2. ábra

Tenyereken livid erythema, vonalas fissurák

Fizikális vizsgálata során a mesopharynx hátsó falán észleltek zölddiónyi méretű, exophytikus növekedésű, exulcerált terimét, mely a páciensnek szubjektív panaszt (nyelési nehezítettség, fájdalom) nem okozott, valamint nyakon mindkét oldalon tapintható, fájdalommentes nyirokcsomókat.

Az anamnesztikus adatok, a fizikális vizsgálati lelet, valamint a klinikai kép acrokeratosis paraneoplastica Bazex lehetőségét vetették fel.



3. ábra

Lábujjak körmein részleges onycholysis



4. ábra

Talpakon hyperkeratosis, fissurák

Rutin laboratóriumi leletei közül emelkedett szérumbilirubin, valamint emelkedett SGOT és GGT értékek emelendők ki. Fül-orr-gégészeti vizsgálata során hátsó garatfali terimből szövettani mintavétel történt, melynek feldolgozása során alacsony differenciált planocellularis carcinoma igazolódott. CT vizsgálattal a praevertebralis fasciát áttörő malignus folyamat igazolódott. Nyakon tapintható nyirokcsomók ultrahang vizsgálata során vékonytű-aspirációs mintavétel történt, ennek szövettani feldolgozása rosszul differenciált laphámcarcinoma nyirokcsomó áttétet igazolt.

Intézetünkben történt hospitalizációja során lokális keratolyticus, valamint kortikoszteroid kezelést alkalmaztunk, melynek hatására bőrtünetei minimális regresszióját észleltük, azonban további kivizsgálás és onkológiai ellátás céljából fül-orr-gégészetre irányítottuk. Itt, a staging vizsgálatok eredményeinek ismeretében, a malignus folyamat kiterjedtsége miatt palliatív chemo-irradiációt terveztek. A tenyéri-talpi bőrtünetek lokális kezelés mellett jelenleg is stagnálnak, az arc továbbra is megkímélt.

Megbeszélés

André Bazex, a toulouse-i egyetem bőrgyógyász professzora 1965-ben publikált esetismertetésében tenyéri keratoderma, orron jelentkező follicularis parakeratosis, fejtetői pseudo-tinea és sinus piriformis carcinoma társulását mutatta be (3). A közleményben leírt tumor későbbi szisztémás kezelését és lokális irradiációját követően a bőrtünetek csaknem teljesen regrediáltak. A klinikai kép alapján a cikk szerzője paraneoplasticus dermatosist vélelmezett, és azóta is az ő szerzői nevével illetjük az acralis régiókban jelentkező hyperkeratosis és felső légúti-, illetve felső gasztrointesztinális traktus neoplasiák

társulását. (Szintén az ő nevét viseli a *Bazex-Dupré-Christol szindróma*, amely egy X-kromoszómához kötöten öröklődő, non-melanoma bőrtumорок, atrophoderma follicularis, congenitalis hypotrichosis és hypohydrosis tetrádjával jelentkező genodermatosis).

Az acrokeratosis paraneoplastica Bazex, csakúgy, mint az acanthosis nigricans, a paraneoplasticus pemphigus, az erythema gyratum repens és a hypertrichosis lanuginosa acquisita, a bőr obligát paraneoplasztikus tünetei közé tartozik, azaz hátterében csaknem mindig rosszindulatú daganatos betegség áll (4). Egy bőrtünet paraneoplasztikus eredete felmerül, ha a következő hat kritérium közül minél több teljesül: (I.) megjelenése a neoplasia megjelenéséhez társul, (II.) párhuzamos lefolyás, (III.) a bőrtünet nem lehet genetikai szindróma részjelensége, (IV.) specifikus tumorhoz specifikus dermatosis társul, (V.) gyakori bőrtünet, (VI.) neoplasiahoz való nagyfokú asszociáció (5).

Irodalmi adatok alapján az eddig publikált összes, acrokeratosis paraneoplasticaként diagnosztizált esethez kapcsolódóan leírták malignoma társulását (6, 7). *Bologna és munkatársai* 113 esetet vizsgáltak meg, és primer tumor lokalizációját illetően a következő gyakorisági sorrendet állították fel: oropharynx és larynx (48,6%), tüdő (17,7%), oesophagus (10,6%) és prosztata (1,7%). Emellett az esetek 16%-ában a lokalizáció ismeretlen maradt, illetve beszámoltak sporadikus esetekről is (máj, gyomor, uterus, csontvelő) (8). Emellett olyan neoplasia is állhat a háttérben, amely nem a fenti lokalizációban jelentkezik, de cervicalis, ill. mediastinalis nyirokcsomókba adott áttétet (6, 7). Fordított esetben, a leggyakrabban Bazex-szindrómához társuló oropharyngealis carcinomák társulhatnak egyéb paraneoplasztikus szindrómákhoz is, úgymint paraneoplasticus pemphigus, herpes zoster, Sweet szindróma, dermatomyositis, pyoderma gangrenosum és erythema gyratum repens (9).

Tekintve, hogy a fent említett daganatok prevalenciája férfiakban és az életkorral egyenes arányban magasabb, az acrokeratosis paraneoplastica a 40-50 éves kor feletti férfiak betegsége. A klinikai képben az általában szimmetrikus, bilateralis és acralis (ujjak, orr, fül, ritkábban könyök, térd) elrendeződésű psoriasiform plakkok és a palmoplantaris keratosis a domináló, valamint az esetek háromnegyedében jelentkező onychodystrophia (6). Ismert az acrokeratosis paraneoplastica stádiumbeosztása is, mely szerint az első stádiumban az ujjakon, valamint az orron és fülkagylókon észlelhetőek psoriasiform léziók, ebben a stádiumban a primer daganat általában tünetmentes, ezért diagnosztikai szempontból az első stádium a legjelentősebb. A második stádiumra jellemző a palmoplantaris keratoderma, majd a harmadik stádiumra a parakeratotikus bőrtünetek proximalis, illetve törzsi terjedése (10, 13). Az esetek kétharmadában a bőrtünetek akár 12 hónappal is megelőzhetik a primer tumor által okozott tüneteket, 15-25%-ban pedig szinkron jelentkeznek (10, 11, 12, 14). A diagnózis felállításában a klinikai tünetek döntőek, a paraneoplasztikus tünet által direkt okozott laboratóriumi eltérés nem ismert, a szövettani

kép nem specifikus (5, 13). Differenciáldiagnosztikai szempontból psoriasis vulgaristól (különösen palmoplantaris psoriasistól) és onychomycosistól való elkülönítése fontos, melyben segít a tünetek nagyfokú terápia-rezisztenciája, ugyanis a paraneoplasticus acrokeratosis sem lokális gyulladáscsökkentő-, sem keratolyticus-, sem antifungális kezelésre nem szanálódik. Izolált tenyéri-talpi tünetek esetén acrodermatitis continua Hallopeau és szekunder syphilis lehetősége merülhet fel (13). Az egyetlen, remissziót biztosító terápia a primer tumor megfelelő ellátása. Amennyiben a daganat inoperabilis, illetve terápia-rezisztencia jelentkezik, egyes szerzők szisztémás retinoid származékok adásától a bőrtünetek regresszióját írták le (13, 14). Megjegyzendő, hogy tumor recidíva esetén a bőrtünetek parallel recidívája figyelhető meg (7, 10).

Valdivielso és munkatársai a következő kivizsgálási algoritmust ajánlják Bazex-szindróma gyanúja esetén: a gondos anamnesis-felvétel és fizikális vizsgálat (nyaki nyirokcsomók észlelése) mellett első lépésként rutin laborvizsgálat, tumormarker-meghatározás, széklet-Weber teszt, mellkas röntgen-felvétel elkészítése és fül-orr-gégészeti kivizsgálás javasolt. Ezek negativitása esetén gasztroenterológiai kivizsgálás és képalkotó módszerek következnek, melyek negativitása esetén a páciens háromhavonta történő kontrollálása javasolt fizikális- és gégészeti vizsgálattal, valamint rutin laborvizsgálatokkal kiegészítve (6).

Esetünkben a fizikális vizsgálat és a klinikai kép alapján, valamint – az irodalmi adatok alapján leggyakrabban asszociált – felső légúti tumor szövettani leletének ismeretében II. stádiumú acrokeratosis paraneoplastica Bazex diagnózisát állítottuk fel. Mivel a malignus folyamat felismerése korábban nem történt meg, nem ismert a bőrtünetek- és a tumor megjelenése között eltelt idő. A tünetek stagnálása és a lokális kezelés eddigi hatástalansága jól tükrözi az eddig kezeletlen felső légúti daganat és a bőr paraneoplasticus folyamatának parallel lefolyását. A helyi kezelés mellett az emelkedett májenzim-értékek miatt szisztémás acitretin terápia bevezetése nem volt lehetséges.

Mint láthatjuk, a bőrtünetek helyes, és időben történő értelmezése olyan diagnosztikai eszközt nyújt számunkra egyes daganatok felismerése kapcsán, melyek segítségével jelentős időt megtakarítva mutathatunk rá az életet veszélyeztető alapbetegség jelenlétére. Fontos, hogy több hónapja jelentkező és terápia-rezisztens, acralis-, illetve tenyéri-talpi parakeratotikus bőrtünetek észlelése esetén gondoljunk egy lehetséges paraneoplasztikus szindrómára, valamint végezzük el a páciens fizikális vizsgálatát, amely olykor definitív diagnózist is biztosíthat.

IRODALOM

1. *Peloso, L. C., D. E. Gerber.*: Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic Proceedings, (2010) 85(9), 838-854.
2. *Ferlito, A. és mtsai.*: Paraneoplastic syndromes in patients with primary head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol, (2007) 264(3), 211-22.

3. *Bazex, A., Salvador R., Dupré A., és mtsai.*: Syndrome paranéoplasique á type d'hyperkératose des extrémités: guérison après le traitement de l'épithélioma larynge. Bull Soc F Dermatol Syphiligr, (1965) 72, 82.
4. *Blum, A. és mtsai.*: Obligate paraneoplasias of the skin. Dtsch Med Wochenschr, (2003) 128(42), 2195-9.
5. *Ramos, E. S. M., J. C. Carvalho, S. C. Carneiro.*: Cutaneous paraneoplasia. Clin Dermatol, (2011) 29(5), 541-7.
6. *Valdivielso, M. és mtsai.*: Acrokeratosis paraneoplastica: Bazex syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol, (2005) 19(3), 340-4.
7. *Károlyi, Zs., Erős, N., Kozma, L.*: Acrokeratosis paraneoplastica – Bazex syndroma. Bőrgyógy Vener Szle. (2001) 77(6), 274-276.
8. *Bologna, J. L.*: Bazex syndrome: acrokeratosis paraneoplastica. Semin Dermatol, (1995) 14(2), 84-9.
9. *Mathew, D. G. és mtsai.*: Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol, (2010) 14(2), 41-7.
10. *Koh, W. L., C. C. Ang, S. P. Lim.*: Psoriasiform dermatitis in a case of newly diagnosed locally advanced pyriform sinus tumour: Bazex syndrome revisited. Singapore Med J, (2012) 53(1), e12-4.
11. *Chapireau, D., és mtsai.*: Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, (2010) 48(5), 338-344.
12. *Poligone, B. és mtsai.*: Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Lancet, (2007) 369(9560), 530.
13. *Péter R.*: Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex-szindróma) – inkomplett forma. Bőrgyógy. Vener. Szle., 2000. 76(2), 66-69.
14. *Preis K., Kárpáti S., Kovács J., és mtsai.*: Acrokeratosis paraneoplastica Bazex. Bőrgyógy Vener Szle, (2002) 78(5), 199-200.

Érkezett: 2012. 06. 10.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 06.

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu