

# Extragenitálny lichen sclerosus a lokalizovaná sklerodermia ako paraneoplastický syndróm, 2 kazuistiky

## Extragenital Lichen Sclerosus and Scleroderma Circumscripta as a Paraneoplastic Syndroma, 2 Case Reports

Pappová, T.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>1</sup>, Kozárová, A.<sup>1</sup>, Bukovinská, Z.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Paraneoplastické prejavy môžu byť prvým prejavom doposiaľ neznámej malignity alebo môžu signalizovať jej progresiu. Autori popisujú kožné paraneoplastické prejavy prostredníctvom 2 klinických prípadov. V prvom prípade sa jedná o náhlu progresiu dlhodobo stabilizovanej lokalizovanej sklerodermie v súvislosti s novodiagnostikovaným hepatocelulárnym karcinómom (HCC). V druhom prípade prezentujeme pacientku s karcinómom prsníka a rozvojom extragenitálneho lichen sclerosus (LS), nielen s typickými sklerotickými ložiskami, ale aj s prítomnosťou hemoragických búl.

**Kľúčové slová:** lichen sclerosus, lokalizovaná sklerodermia, malignita

### Abstract

Paraneoplastic syndromes may be present as the first sign of an unknown malignancy, or may indicate its progress. The authors describe two clinical cases with cutaneous paraneoplastic manifestations. In the first case, the authors present a patient with sudden progression of long-term stabilized localized scleroderma in the connection with newly diagnosed hepatocellular carcinoma (HCC). The second case describes a female patient with breast cancer and the development of extragenital lichen sclerosus (LS), not only with typical sclerotic lesions, but also with the presence of hemorrhagic bullous.

**Key words:** lichen sclerosus, scleroderma circumscripta, malignity

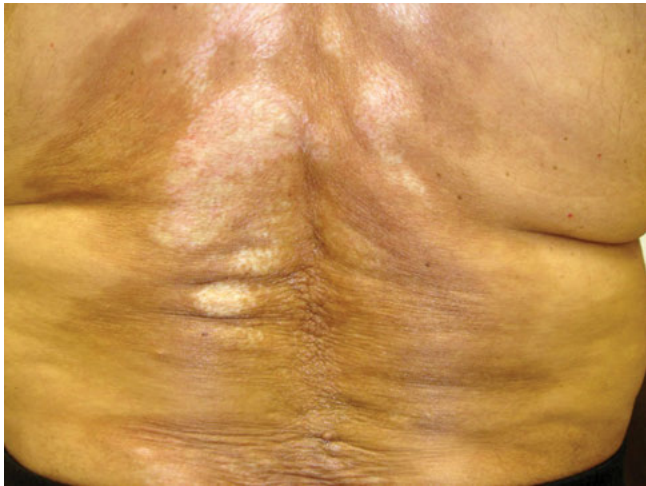
### Úvod

Paraneoplastické syndrómy patria medzi zriedkavé symptómy vznikajúce v dôsledku prítomnosti nádoru v tele. Za tieto prejavy sú zodpovedné nádorom produkované substancie ako hormóny, cytokíny, biologicky aktívne proteíny a ich prekursori, ale aj zmenený imunitný systém s tvorbou protilátok, ktoré vedú k skríženým imunitným reakciám medzi malígnym a zdravým tkanivom. Paraneoplastické syndrómy môžu postihnúť rôzne orgánové systémy, najčastejšie endokrinný, neurologický, dermatologický, reumatologický a hematologický systém. Doposiaľ najviac prejavov bolo popísaných v súvislosti s malobunkovým nádorom pľúc, karcinómom prsníka, gynekologickými a hematologickými malignitami. Predpokladá sa, že u 8 % pacientov s malignitou sa prejavia paraneoplastické syndrómy, táto incidencia však neustále stúpa v dôsledku zlepšujúcich sa diagnostických metód a dlhšieho prežívania pacientov [9, 10].

### Kazuistika 1

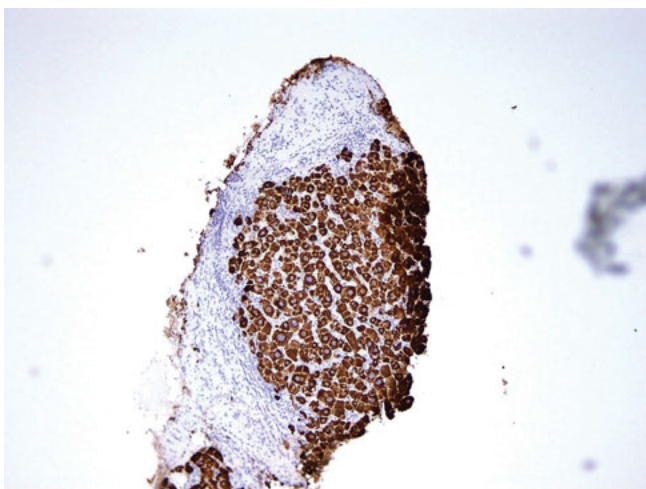
68-ročný pacient bol hospitalizovaný na našom pracovisku pre náhlu progresiu, pôvodne 20 rokov stabilizovanej lokalizovanej sklerodermie s novotvorbu sklerotických ložísk s *lilac ringom*. V súvislosti so sklerodermiou bol pacient v minulosti preliečený na boreliózu deoxymikoínom po dobu 28 dní. Pacient bol sledovaný internistom a diabetológom pre arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus 2. typu, doposiaľ kompenzovaný diétnymi opatreniami. Za posledný rok absolvoval 2x MR vyšetrenie pre malouzlovú cirhózu pečene s podozrením na dysplastické noduly vysokého stupňa a možným rozvojom HCC v segmente VII pravého laloka heparu. Okrem uvedeného nálezu bola opakovane potvrdená splenomegália a portálna hypertenzia s podozrením na trombózu *vena portae*. V klinickom obraze dominovali viacpočetné, tuhé ložiská morfeje s postihnutím cervikraniálnej, torakálnej a lumbosakrálnej oblasti s rozsiahlou hyperpigmentáciou v okolí a naznačeným

*lilac ringom* (Obr. 1). V biochemickom profile boli zvýšené parametre poukazujúce na hepatopatiu (GMT, celkový a konjugovaný bilirubín), pričom hepatotropné vírusy (HCV, HAV, HBV, EBV, CMV) rovnako ako infekcia spôsobená *Borrelia burgdorferi* vyšetrowané PCR metódou boli negatívne. V krvnom obraze bola prítomná anémia ľahkého stupňa a trombocytopenia ťažkého stupňa.

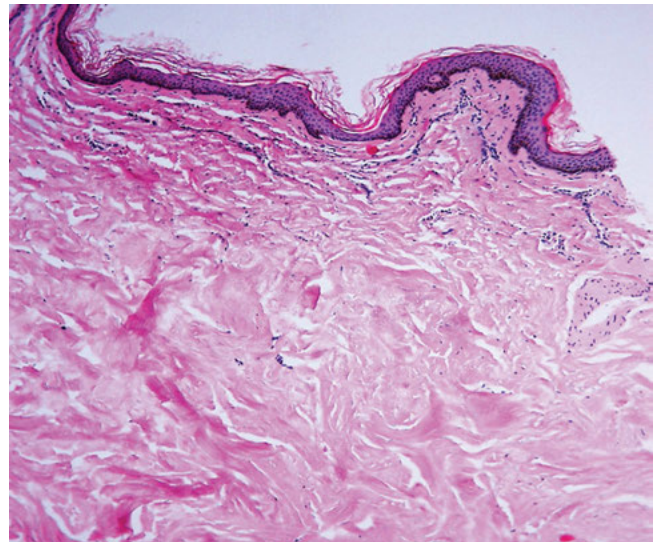


**Obr. 1** • Rozsiahle prejavy morfeje s naznačeným *lilac ringom*

Aj napriek negativite AFP ako špecifického onkomarkeru pre HCC histologický obraz excízie heparu vykazoval obraz vysoko stupňového dysplastického uzla a okrajovo zachytené štruktúry skorého HCC (Obr. 2). Histologické vyšetrenie sklerodermického ložiska kože potvrdilo klasickú histomorfológiu inveterovanej sklerodermie (Obr. 3). Na vylúčenie systémového postihnutia pri sklerodermii bol realizovaný klírens kreatinínu, echokardiogram, spirometria a reopletizmografia rúk a nôh s chladovým testom. Uvedené vyšetrenie nepreukázali systémové postihnutie.



**Obr. 2** • Histologický obraz z excízie heparu. Cytoplazmatická pozitivita abnormálnych hepatocytov pri použití protilátky HepPar1 (HepPar1+, zväčšenie 150x)



**Obr. 3** • Histologický obraz morfeje z lumbosakrálnej oblasti. Skleróza retikulárnej dermy (HE, zväčšenie 100x)

#### Kazuistika 2

53-ročná pacientka s hypopigmentovanými makulami lokalizovanými na trupe, inguinách, predkoleniach a ramenách, s ojedinelou drobnouškvrnitou hyperpigmentáciou, klinicky klasifikovanými ako lokalizovaná sklerodermia, bola hospitalizovaná spádovým pracoviskom pre progresiu lézií v súvislosti so zistenou aktívnou boréliovou infekciou. Pacientka bola preliečená kryštalickým penicilínom 21 dní s čiastočným zlepšením. O rok neskôr bol pacientke diagnostikovaný duktálny invazívny karcinóm ľavej prsníka s následnou chemoterapiou a rádioterapiou. Pacientka podstúpila abláciu ľavej prsníka aj s exenteráciou lymfatických uzlín z ľavej axily, pričom v 9 z 12 LU boli verifikované metastázy. Vyšetrenie PET CT bolo negatívne. Počas tohto roku kožný nález progredoval a pacientka bola hospitalizovaná na našej klinike. Pri fyzikálnom vyšetrení v klinickom obraze dominovali hypopigmentované makuly s atrofiou, klinicky prehodnotené ako extragenitálny LS (Obr. 4) a rozsiahle hemoragické buly v mieste aplikácie rádioterapie (Obr. 5). Histologické vyšetrenie buly potvrdilo bulóznou formu LS (Obr. 6). Z vyšetrených onkomarkerov mal CEA stúpajúcu tendenciu a CA 19-9 bol výrazne zvýšený.

#### Diskusia

Malignita v súvislosti so systémovou sklerodermiou bola popísaná jednak ako priamy dôsledok fibrotizujúceho postihnutia vnútorných orgánov, ale aj ako pôvod paraneoplastického prejavu vo forme systémovej sklerodermie, najmä v asociácii s rakovinou pľúc, pečene, močových ciest a hematologickými malignitami [6, 8]. V súčasnosti sú dostupné publikácie o náhlom vzniku morfeje pred diagnostikou malignity alebo v úzkom časovom rozpätí, najmä v súvislosti s nádorom pľúc a prsníka [1, 3, 4, 7]. Tieto nové poznatky podporujú možnú paraneoplastickú etiológiu morfeje.



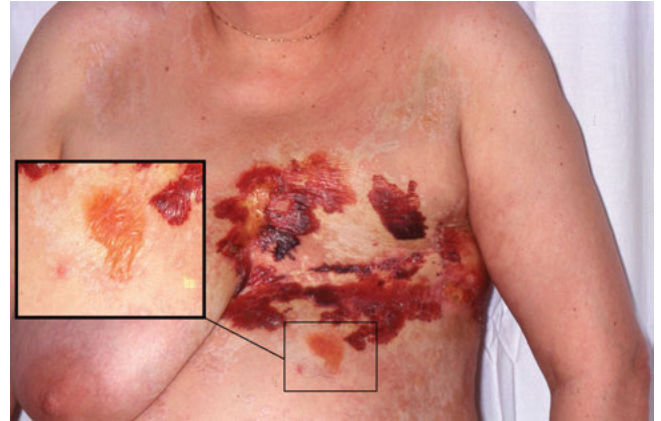


**Obr. 4 •** Hypopigmentované atrofické ložiská a hyperpigmentované lézie na chrbte

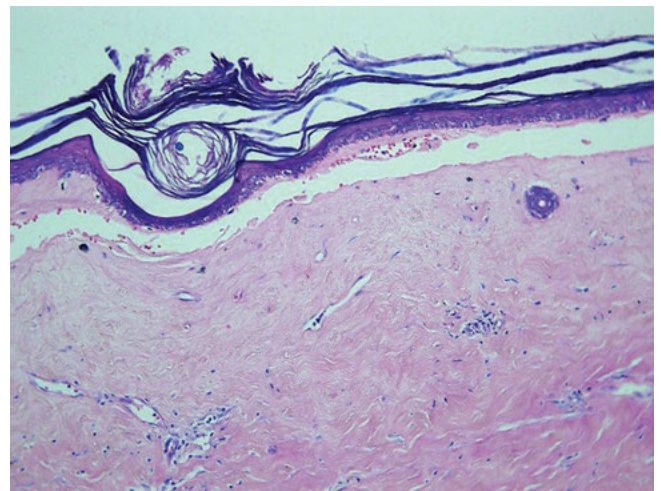
U prezentovaného pacienta sa systémová forma sklerodermie nepotvrdila, a teda je nepravdepodobné, aby lokalizovaná forma mohla viesť k vzniku HCC. Progresia sklerotických zmien na koži s absenciou systémového postihnutia pri novodiagnostikovanom HCC tak predostiera možnosť paraneoplastického prejavu.

Etiopatogenéza LS nie je dostatočne objasnená. Súčasnú publikáciu sa prikláňajú predovšetkým k autoimunitnému podkladu, čo podporuje aj koincidencia s mnohými inými autoimunitnými ochoreniami ako autoimunitná tyreoiditída, alopecia areata, vitiligo či perniciózna anémia [5]. Lokalizácia LS môže byť ovplyvnená Koebnerovým fenoménom, pričom lézie vznikajú predominantne v mieste predchádzajúcej traumy, dlhodobého trenia alebo v jazvách. Rádioterapia taktiež spôsobuje traumatizáciu a sklerotizáciu kože. Existuje niekoľko publikácií, ktoré dokumentujú vznik prejavov LS po radiačnej terapii [11, 12, 13]. Snáď najodvážnejšie tvrdenie v etiológii popísal Here Curth v roku 1973, kedy u pacienta došlo k zmierneniu klinických prejavov LS pri resekcii nádoru a opätovnému vzplanutiu prejavov pri recidíve malignity. Here Curt vyslovil podozrenie na paraneoplastický prejav LS [2].

Podobne aj u našej pacientky bola bulózna forma LS histologicky verifikovaná z miesta, kde bola aplikovaná rádioterapia. Avšak diseminované ložiská mimo radiačného poľa, vzniknuté v čase diagnostiky nádoru, klinicky hodnotené tiež ako LS, poukazujú aj na možný paraneoplastický pôvod extragenitálneho LS. Náhla progresia kožného nálezu



**Obr. 5 • a –** rozsiahle hemoragické bulózne prejavy v mieste aplikácie rádioterapie; b – detail buly



**Obr. 6 •** Histologický obraz buly, Subepidermálny pľuzgier, atrofia epidermis a homogenizácia kolagénu (HE, zväčšenie 100x).

vo forme bulóznych prejavov môže signalizovať recidívu karcinómu prsníka. Túto hypotézu podporuje aj prítomnosť onkomarkerov so stúpajúcou tendenciou.

#### Záver

V etiopatogenéze LS aj morfeje sa čoraz väčší dôraz kladie na autoimunitné procesy. Keďže niektoré paraneoplastické prejavy vznikajú autoimunitným mechanizmom s tvorbou protilátok a následnou skříženou imunitnou reakciou medzi nádorovým a zdravým tkanivom, je pravdepodobné, že spomínané prípady môžu dokazovať aj paraneoplastický pôvod daných ochorení.

#### Literatúra

1. Beenekli M, Yalcin B et al.: Disseminated Morphea in Small Cell Lung Cancer. *Acta Derm Venereol*, 1998, 78, 1,71-72.
2. Curth HO: Lichen sclerosus et atrophicus [Comment]. *Arch Dermatol*, 1973, 108, 433.
3. Davis DA, Cohen PR et al.: Localized scleroderma in breast cancer patients treated with superevoltage external beam radiation: Radiation port scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1996, 35, 6, 923-927.

4. Desmond BL, Blattner CM, Young J: Generalized morphea as the first sign of breast carcinoma: a case report. *Dermatology Online Journal*, 2016, 22, 2, 10.
5. Fistarol SK, Itin PH: Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus. *Am J Clin Dermatol*. 2013, 14, 1, 27-47.
6. Forbes AM, Woodrow JC et al.: Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. *British journal of rheumatology*. 1989, 28, 1, 65-69.
7. Omid J, Roxann P et al.: Paraneoplastic generalized progressive bullous morphea. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015, 72, 5 S1, p. AB57.
8. Onishi A, Sugiyama D et al.: Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *Arthritis & Rheumatism*, 2013, 65, 7, 1913-1921.
9. Pelosof L, Gerber DE: Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.*, 2010, 85, 9, 838–854.
10. Šandorová M: Paraneoplastické syndrómy. *Onkológia*, 2010, 5, 6, 348-351.
11. Tournillac I, Dandurand M, Guillot B: Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol*. 1998, 125, 2, 121-123.
12. Vujovic O: Lichen sclerosus in a radiated breast. *CMAJ*, 2010, 182, 18, E860.
13. Yates VM, King CM, Dave VK: Lichen sclerosus et atrophicus following radiation therapy. *Arch Dermatol*, 1985, 121, 1044-1047.