

ALEXANDER SALAVA
LT, ihotautien ja allergologian
erikoislääkäri
alexander.salava@hus.fi

ANTTI LAUERMA
professori, toimialajohtaja

ANNAMARI RANKI
professori, ylilääkäri

HYKS Tulehduskeskus, Iho- ja
allergiasairaala
ja Helsingin yliopisto, ihotautien,
allergologian ja sukupuolitautilien
klinikka

LIITEAINEISTO
pdf-versiossa
www.laakarilehti.fi

Sisällysluettelot
SLL 50-52/2016

Paraneoplastiset ihoilmiöt – vihjeitä syöpätaudeista iholla

- Paraneoplastisiksi ilmiöiksi kutsutaan kliinisiä tai biokemiallisia muutoksia, jotka ovat seurausta elimistössä olevasta pahanlaatuisesta kasvaimesta, vaikkakaan eivät suoranaisesti perustu kasvainsolujen tai etäpesäkkeiden invaasioon tai kasvuun.
- Paraneoplastisia ihoilmiöitä on kuvattu yli 50. Ne voidaan jakaa kliinisin perustein aina syövän merkinä ilmeneviin obligatorisiin ilmiöihin ja toisaalta fakultatiivisiin ilmiöihin, joista vain osassa tapauksista potilaalta löytyy maligniteetti.
- Ilmiöiden patofysiologiset mekanismit ovat vielä paljolti tuntemattomia, mutta kasvainsolujen erittämien kasvutekijöiden, hormonien tai sytokiinien oletetaan olevan muissa elimissä ilmenevien oireiden syynä.
- Huolellinen ihostatus ja kliinikon tarkka silmä voivat parhaassa tapauksessa johtaa syöpätaudin varhaisempaan löytämiseen ja potilaan ennusteen paranemiseen tai kohenemiseen.

Paraneoplastiseksi ilmiöksi tai oireistoksi (paraneoplastic syndrome, PNS) kutsutaan kliinisiä tai biokemiallisia muutoksia, jotka ovat seurausta elimistössä olevasta pahanlaatuisesta kasvaimesta. Ilmiöiden patofysiologiset mekanismit ovat vielä huonosti tunnettuja, mutta oletetaan, että kasvainsolujen erittämät kasvutekijät, hormonit tai sytokiinit aiheuttavat muissa elimissä ilmenevät oireet ja muutokset. Pahanlaatuisiin kasvaimiin voi liittyä myös immunologisella tai autoimmuunimekanismilla syntyviä oireita ihossa ja muissa kudoksissa. Paraneoplastisia oireita esiintyy tyypillisesti keski-ikäisillä tai vanhemmilla ihmisillä.

Paraneoplastisia oireita esiintyy tyypillisesti keski-ikäisillä tai vanhemmilla ihmisillä.

Lääketieteen historian ehkä kuuluisimman paraneoplastisen ilmiön kuvasi ranskalaisen sisätautilääkäri Armand Trousseau (1801–1867). Hän havaitsi usealla maha- ja suolikanavan syöpää sairastavalla potilaillaan paikkaa vaihtavan tromboflebiitin (kuva 1), ja hän huomasi myöhemmin itsellään samankaltaiset oireet. Tarkasta havainnointikyvystä huolimatta Trousseau menehtyi mahalaukun syöpään vuonna 1867 (1).

Tämän katsauksen tarkoitus on keskittyä tärkeimpiin iholla nähtäviin paraneoplastisiin

KUVA 1.

Paikkaa vaihtava tromboflebiitti (thrombophlebitis saltans).

Kuva: Alexander Salava



KIRJALLISUUTTA

- 1 Peumery JJ, Armand Trousseau (1801-1867), French physician par excellence. *Hist Sci Med* 2003;37:151-6.
- 2 Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC ym. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol* 2013;88:9-22.
- 3 Curth HO, Acanthosis nigricans and its association with cancer. *Arch Derm Syphilol* 1948;57:158-70.
- 4 Abreu Velez AM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther* 2010;23:662-75.
- 5 Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestation of internal malignancies. *Clin Derm* 2008;28:17-29.
- 6 Zhang N, Qian Y, Feng AP. Acanthosis nigricans, tripe palms, and sign of Leser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: case report and literature review in China. *Int J Dermatol* 2015;54:338-42.
- 7 Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19.
- 8 De La Torre-Lugo EM, Sánchez JL. Erythema gyratum repens. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):e89-90.
- 9 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;28:112-5.
- 10 Gore M, Winters ME. Erythema gyratum repens: a rare paraneoplastic rash. *West J Emerg Med* 2011;12:556-8.
- 11 Fleming JD, Stefanato CM, Attard NR. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). *Clin Exp Dermatol* 2014;39:955-6.
- 12 Zarzour JG, Singh S, Andea A, Cafardi JA. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome): report of a case associated with small cell lung carcinoma and review of the literature. *J Radiol Case Rep* 2011;5(7):1-6.
- 13 Rodrigues IA Jr, Gresta LT, Cruz RC, Carvalho GG, Moreira MH. Bazex syndrome. *An Bras Dermatol* 2013;88 suppl 1:209-11.
- 14 Slee PH, van der Waal RI, Schagen van Leeuwen JH ym. Paraneoplastic hypertrichosis lanuginosa acquisita: uncommon or overlooked? *Br J Dermatol* 2007;157:1087-92.
- 15 Russell P, Floridis J. Hypertrichosis lanuginosa acquisita: a rare dermatological disorder. *Lancet* 2016;387:2035.
- 16 Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:189.e1-21.

ilmiöihin. Nämä ihon vihjeet voivat toimia lääke- rille varhaisena merkinä muun elimen syövästä tai auttaa syövän uusiutumisen toteamisessa (2).

Paraneoplastiset ihoilmiöt

Paraneoplastisista ihoilmiöistä on yleensä käytetty Helen O. Curthin vuonna 1948 tutkimuksessaan acanthosis nigricans malignasta julkaisemia kriteereitä (3). Niiden perusteella paraneoplastista ilmiötä ja syöpätautia tulisi yhdistää taudinkulku, syöpätaudin pitäisi assosioitua tyyppilliseen ihoilmiöön, ja yhteyden pitää olla usein kuvattu. Ihomuutokset eivät myöskään

saa olla yhteydessä perinnöllisiin oireyhtymiin ja niiden tulisi olla väestössä harvinaisia. Paraneoplastisia ilmiöitä ei myöskään pidä sekoittaa syöpätaudin aiheuttamiin suoriin kudosvaikutuksiin, esimerkkinä kolestaattinen ikterus sappitiefsyövässä.

Paraneoplastiset ihoilmiöt ovat heterogeeninen ryhmä iholla nähtäviä muutoksia. Tähän asti on kuvattu yli 50 ilmiötä, jotka voidaan jakaa kliinisin perustein kahteen ryhmään: obligatoriset ja fakultatiiviset. Obligatoriset ihoilmiöt ovat aina merkki syöpätaudista (taulukko 1), kun taas fakultatiivisissa ilmiöissä vain osassa tapauksista

TAULUKKO 1.

Yleisimmät paraneoplastiset ihoilmiöt ja niiden taustalta löytyvät syöpäsairaudet.

Paraneoplastinen ihoilmiö	Syöpäsairaus
OBLIGATORISET	
Acanthosis nigricans maligna	Maha- ja suolikanavan syövät, yleisin mahalakun adenokarsinooma
Leser-Trélat'n merkki	Mahalakun ja paksusuolen syöpä, rintasyöpä
Pachydermatoglyphia (tripe palms), syyllämäiset paksuntumat kämmenissä	Maha- ja suolikanavan syövät, keuhkosyöpä
Erythema gyratum repens	Keuhko-, ruokatorvi- ja rintasyöpä
Acrokeratosis paraneoplastica	Ylempien hengitysteiden ja ruoansulatuskanavan syövät, yleisin kurkunkpään syöpä
Hypertrichosis lanuginosa acquisita, hankinnainen velluskarvoituksen kasvu	Paksusuoli-, keuhko- ja rintasyöpä
Nekrolyttinen migratorinen eryteema	Glukagonooma
Paraneoplastinen pemfigus, paraneoplastinen autoimmuunioireyhtymä (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, PAMS)	Hematologiset syövät
FAKULTATIIVISET (esimerkkejä)	
Figuroivat eryteemat	Keuhkosyöpä, maha- ja suolikanavan syövät
Dermatomyosiitti	Munasarjojen syöpä, keuhkosyöpä
Pyoderma gangrenosum	Hematologiset syövät, myelodysplastinen oireyhtymä
Hankinnainen iktyoosi (kalansuomauti)	Hematologiset syövät, keuhkosyöpä
Hankinnainen palmoplantaarinen keratoderma	Ruokatorven syöpä, hematologiset syövät
Sweetin oireyhtymä (akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi)	Hematologiset syövät
Erythrodermia	Hematologiset syövät, maha- ja suolikanavan syövät, rintasyöpä, keuhkosyöpä
Purppura, ihon leukosytoklastinen vaskuliitti	Hematologiset syövät, munasarjojen syöpä
Pemfigoidi	Hematologiset syövät, ruoansulatuskanavan syövät, keuhkosyöpä, rintasyöpä
Yleistynyt ihon tummuminen (melanoosi)	Metastasoitunut melanooma
Skleromykseeema	Hematologiset syövät, tymooma
Pannikuliitti	Haimasyövät, hematologiset syövät
Yliherkkyys ja rajut paikallisreaktiot hyönteisten pistöksistä	Hematologiset syövät
Paikkaa vaihtavat tromboflebiitit	Maha- ja suolikanavan syövät, gynekologiset syövät, hematologiset syövät
Yleistynyt kutina	Hematologiset syövät

- 17 Stavropoulos PG, Papafragkaki DK, Avgerinou G, Papafragkakakis H, Katsavou A, Katsambas AD. Necrolytic migratory erythema: a common cutaneous clue of uncommon syndromes. *Cutis* 2013;92(5):E1-4.
- 18 Compton NL, Chien AJ. A rare but revealing sign: necrolytic migratory erythema. *Am J Med* 2013;126:387-9.
- 19 Steele HAL, George BJ. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes associated with hematologic malignancies. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:1076-83.
- 20 Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* 2011;29:607-12.
- 21 Poot AM, Siland J, Jonkman MF, Pas HH, Diercks GF. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2016;174:912-5.
- 22 Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S ym. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148:1165-72.
- 23 Di Rollo D, Abeni D, Tracanna M, Capo A, Amerio P. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:525-37.
- 24 Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363-7.
- 25 Shah U, Kritharis A, Evens AM. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum with posttransplant lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* 2015;94:893-4.
- 26 Word AP, Cayce R, Pandya AG. Beware of underlying malignancy: acquired ichthyosis. *Am J Med* 2014;127:202-4.
- 27 Wohltmann WE, MacAlpine DM, Hodson DS. Palmoplantar keratoderma as the initial sign in a peripheral T-cell lymphoma. *Dermatol Online J* 2010;15:16(5):3.
- 28 Raza S, Kirkland RS, Patel AA, Shortridge JR, Freter C. Insight into Sweet's syndrome and associated-malignancy: a review of the current literature. *Int J Oncol* 2013;42:1516-22.
- 29 Eitawansy SA, Agrawal A, Modi A ym. Exfoliative erythroderma as a paraneoplastic presentation of adenocarcinoma of the gallbladder. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(2):E26-9.
- 30 Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašku V, Hercogová J, Lotti T. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther* 2010;23:597-605.

potilaalta löytyy taustalta maligniteetti. Erityisen tärkeitä lääkärille ovat obligatoriset ihoilmiöt, sillä niiden ilmetessä potilaalta on aina etsittävä syöpätautia aktiivisesti ja toistuvasti.

Ihoilmiöihin liittyvien maligniteettien seulonkatutkimuksista ei ole olemassa konsensus-ta tai suosituksia. Itse käytämme taulukossa esitettyjä seulonkatutkimuksia, joihin tarvittaessa lisätään suunnattuja jatkotutkimuksia (taulukko 2).

Paraneoplastisten ihoilmiöiden hoito perustuu pääsääntöisesti niitä aiheuttavan maligniteetin hoitoon. Usein ihomuutokset parantuvat syöpätaudin onkologisen hoidon jälkeen. Joitakin oireenmukaisia hoitoja on käytetty, mutta niiden tehosta ei ole hyvää näyttöä (4).

Obligatoriset paraneoplastiset ihoilmiöt

Acanthosis nigricans maligna

Potilasesimerkki 1. Potilas oli 71-vuotias nainen, jolle noin vuosi sitten oli ilmestynyt molempien kainaloiden ja kaulan alueelle diffuusia hyperpigmentaatiota ja viime kuukausien aikana iho oli muuttunut ryppyiseksi ja paksuntuneeksi (kuva 2). Iho-oireet häiritsivät potilasta kosmeettisista syistä. Ithokoepalan histologisessa tutkimuksessa epidermis todettiin papillomatoottiseksi ja pinnalla oli parakeratoosia. Potilas ei ollut obeesi, ja diabetes suljettiin pois verensokerin paastoarvon mittauksessa.

Kliininen kuva ja tutkimustulokset sopivat äkillisesti ilmaantuneeseen acanthosis nigricansiin. Iho-oireiden lisäksi potilaalla oli esiintynyt noin 6 kuukauden ajan painon tunnetta ylävatsalla ruokailun jälkeen ja hän oli laihtunut muutamien kilon, vaikka ei ollut muuttanut ruokatuksiaan.

Potilaalla todettiin mahalaukun täyhystyksessä adenokarsinooma. Hoitona olivat leikkaus ja liitännäissolunsalpaajakas. Leikkaushoidon jälkeen potilaan ihomuutokset vaalenivat muutamien kuukauden kuluessa eikä jälkiseurannassa todettu viitteitä syövän uusiutumisen. Potilaan paraneoplastinen ilmiö oli ollut acanthosis nigricans maligna.

Acanthosis nigricans maligna (ANM) on yleisin ja eniten tutkittu paraneoplastinen ihoilmiö. Taivepaikoissa ilmenevää tummaa akantoosia esiintyy hyvänlaatuisena muotona, joka ei ole yhteydessä syöpäsairauksiin, ja malignina muotona, jonka taustalta löytyy yleensä maha- tai suolikanavan syöpä. Hyvänlaatuista muotoa ta-

vataan ylipainoisilla potilailla, diabeetikoilla sekä idiopaattisesti nuoruudessa alkavana muotona. Maligni muoto taas ilmaantuu uutena oireena aikuisiässä. Ilmiön patofysiologiaa ei täysin ymmärretä, mutta tutkimuksissa on tullut esille viitteitä syöpäsolujen tuottamista ihon soluihin vaikuttavista sytokiineista (transformoiva kasvutekijä TGF α , melanosyyttejä stimuloiva hormoni MSH α) (5). TGF α on rakenteeltaan samankaltainen kuin epidermaalinen kasvutekijä EGF, joka stimuloi epidermaalisia soluja, ja MSH α stimuloi dermaalisia melanosyyttejä.

Acanthosis nigricans -ihomuutokset alkavat yleensä diffuusilla hyperpigmentaatiolla kainalo- ja nivustaipeissa, mutta joillakin potilailla muutoksia nähdään myös kynnärtaiveissa, niskassa tai rintojen alla. Taudinkulussa iho paksuntuu ja muuttuu samettimaiseksi (kuva 2). Myöhemmin ilmaantuu ihopöimujen suuntaista syyllämäistä paksuntumista ja yksittäisiä varsiluomia. Malignissa muodossa potilailla voi lisäksi esiintyä syyllämäistä, mahalaukun pintaa muistuttavaa paksuntumista kämmenissä (tripe

KUVA 2.

Acanthosis nigricans maligna kainalotaiveissa.

Kuva Dr. Didier Bessis, Université de Montpellier



- 31 Vassallo C, Passamonti F, Cananzi R ym. Exaggerated insect bite-like reaction in patients affected by oncohaematological diseases. *Acta Derm Venereol* 2005;85:76-7.
- 32 Turan E, Gurel MS, Erdemir AT. Leser-Trélat sign: a paraneoplastic process? *Cutis* 2014;94(5):E14-5.
- 33 Fink AM, Filz D, Krajnik G, Jurecka W, Ludwig H, Steiner A. Seborrheic keratoses in patients with internal malignancies: a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1316-9.
- 34 Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol* 2011;29:541-7.
- 35 Rowe B, Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain* 2016;20:19-23.
- 36 Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther* 2010;23:590-6.
- 37 Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013;88:665-9.

palms, pachydermatoglyphia) tai limakalvoilla, kuten huulissa. Samalle potilaalle voi ilmaantua myös äkillisesti rokkomaisesti seborrooisia keratooseja eli rasvaluomia (Leser-Trélat'n merkki) (6).

Acanthosis nigricans maligna on yhdistetty suureen määrään erilaisia syöpäsairauksia, mutta 90 %:ssa tapauksista se liittyy suoliston maligniteetteihin (7). Se ilmaantuu yleensä samanaikaisesti syöpätaudin kanssa ja pahenee, mikäli syöpätauti leviää. Se voi myös toimia kliinisenä merkinä syövän metastasoinnista tai uusiutumisesta.

Erythema gyratum repens

Erythema gyratum repens -ilmiössä (EGR) nähdään iholla vartalolle painottuen rengasmaisia kuvioksi sulautuvia punoituksia, eryteemoja, jotka vaihtavat paikkaa päivien aikana. Polysyklisistä renkaista koostuva kokonaiskuva voi muistuttaa puun vuosirenkaita tai itämaisia ornamentteja (kuva 3). Eryteemojen alueella voi esiintyä hilseilyä, mutta yleensä muutokset eivät oireile. Kämmenissä ja jalkapohjissa ei yleensä nähdä muutoksia.

Ilmiön patofysiologiaa ei ole selvitetty, mutta viitteitä immunologisista mekanismeista on

TAULUKKO 2.

Esimerkkejä seulontatutkimuksista, kun potilaalla todetaan paraneoplastinen ihoilmiö.

Hyvä anamneesi ja kliininen status, imusolmukkeiden palpaatio

Laboratoriotutkimuksia

B-TVK, B-La, P-ALAT, P-AFOS, P-Bilit, P-Gluk, P-PSA-suh (miehillä), PAPA-koe (naiset), F-Hb kolmesti, tarvittaessa muita kasvainmerkkiaineita (esim. S-CEA, S-CA-19-9, S-CA-12-5, S-CA-15-3, S-NSE)

Kvantamistutkimuksia

Thoraxin natiivikuva, mammografia (naiset), vatsan kaikukuvaus (jos syöpäepäily on vahva, koko vartalon TT-tutkimus säästää aikaa jo seulontavaiheessa)

Tarvittaessa jatkotutkimuksia

Gastro- ja kolonoskopia, imusolmukkeiden kaikukuvaus, gynekologinen kaikukuvaus, keuhkojen tietokonetomografia

KUVAT 3A JA 3B.

Erythema gyratum repens.

Kuvat: Iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto



- 38 Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z; Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFS). *Acta Derm Venereol* 2015;95:261–5.
- 39 Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland CR, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(2):211.e1–33.
- 40 Yuste-Chaves M, Unamuno-Pérez P. Cutaneous alerts in systemic malignancy: part I. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:285–98.

tullut esille. Ihon tyvikalvon alueella on mm. todettu immuunikomplekseja ja tauti yleensä parane immunosuppressiossa (8).

Erythema gyratum repens on yhdistetty useimmiten keuhko- (32 %), ruokatorvi- (8 %) ja rintasyöpään (6 % tapauksista). Viime vuosina on kuitenkin myös raportoitu tapauksia, joissa taustalta ei ole löydetty syöpäsairautta (9). Erythema gyratum repens on harvinainen ilmentymä, mutta yli 80 %:ssa tapauksista ihomuutokset ilmaantuvat ennen syöpätautia ja ne voivat olla ensimmäinen kliininen merkki syöpätaudista (10).

Acrokeratosis paraneoplastica

Acrokeratosis paraneoplastica (AP) eli Bazexin oireyhtymä on paraneoplastinen ihoilmiö, jota on useimmin (80 %) raportoitu ylempien hengitysteiden ja nielun syöpäsairauksissa (11). Potilaille ilmaantuu äkillisesti hilseileviä punoittavia läiskiä nenänselkään, korvien heliksien alueelle

sekä raajojen distaaliosiin ja sormenpäihin (kuva 4). Taudinkulussa nähdään myös kämmenten ja jalkapohjien ihon paksuntumista (hyperkeratoosi). Kliininen kuva muistuttaa ihon psoriaasia, mutta tyyppipaikat eroavat selvästi (12). Paraneoplastinen akrokeratoosi voi levitä keskihakuisesti raajojen distaaliosista myös käsivarsiin, sääriin ja polviin.

Vaste paikallisiin kortikosteroidihoitoihin ja muihin paikallishoitoihin on huono. Paraneoplastisen akrokeratoosin on todettu ilmaantuvan yleensä ennen syöpäsairauden oireita (13).

Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Hypertrichosis lanuginosa acquisita -ilmiössä (HLA) potilaalle kasvaa äkillisesti hentoa utukarvoitusta (lanugokarvoitus) kasvojen alueelle, tyypillisesti poskiin ja suun ympärille (kuva 5). Hennot karvat ovat pitkiä ja pigmentittömiä ja niitä voi esiintyä myös kaulan ja korvien alueella.

KUVAT 4A JA 4B.

Acrokeratosis paraneoplastica (Bazexin oireyhtymä).

Kuvat: Dr. Didier Bessis, Université de Montpellier



SIDONNAISUUDET

Alexander Salava, Antti Lauerma:
Ei sidonnaisuuksia.
Annamari Ranki: Member of the Independent Data Monitoring Committee for Millennium's SGN-35 phase III CTCL trial; Advisory Board member (ImmunoQure AG).

Hypertrichosis lanuginosa acquisita on erotettava hyperandrogenismin tai lääkeaineiden (kortikosteroidit, siklosporiini, spironolaktoni ym.) aiheuttamasta karvojen liikakasvusta (hypertrikoosi). Näissä liikakarvoitus on yleensä paksumpaa ja tummempaa, ns. terminaalikarvoitusta.

Taudin patofysiologia on epäselvä, mutta viitteitä liiallisesta androgeenituotannosta ei ole todettu. Ilmentymä on yleisempi naisilla, ja se on yhdistetty kolorektaali-, keuhko- ja rintasyöpiin (14). Hypertrichosis lanuginosa acquisitan on raportoitu useimmiten ilmaantuvan selvästi ennen syöpätaudin oireita (keskimäärin 2,5 vuotta ennen diagnoosia) (15).

Nekrolyyttinen migratorinen eryteema

Potilasesimerkki 2. Potilas oli 51-vuotias aikaisemmin terve nainen, jolle oli ilmaantunut kolmen edeltäneen kuukauden aikana kroonista vetistä ripulia ja painonlaskua. Noin kahden kuukauden ajan potilaalle oli tämän lisäksi kehittynyt rengasmaisia, hilseileviä ja osittain vetistä eryteemoja pakara-alueille, nivustaipeisiin ja alaraajoihin (kuva 6). Paikoin eryteemojen keskellä nähtiin tarkkarajaisia eroosiopintoja. Ihomuutokset eivät olleet rauhoittuneet paikallisilla

kortikosteroidivoiteilla ja sisäisellä kefaleksiinikuurilla.

Ihokoepalan histologisessa tutkimuksessa nähtiin dermiksessä epäspesifinen perivaskulaarinen lymfocyttäärinen tulehdussolureaktio sekä epidermiksessä parakeratoosia ja pinnalla vakuolisoituneita soluja. Erotusdiagnoosina harkittiin ihon autoimmuunirakkulatauteja ja märkärakkulaista psoriaasista, mutta tutkimuksissa ei tullut esille näihin viittaavaa.

Kvantamistutkimuksissa todettiin ohutsuolikasvain, jonka biopsialöydös sopi harvinaiseen maha-suolikanavan endokriiniseen kasvaimen glukagonoomaan. Kirurgisen hoidon jälkeen potilaan ihomuutokset paranivat täysin.

Potilaan paraneoplastinen ihoilmiö oli ollut nekrolyyttinen migratorinen eryteema.

Nekrolyyttinen migratorinen eryteema (NME) liittyy maha-suolikanavan ja haiman harvinaisiin endokriinisiin kasvaimiin, glukagonoomiin (16). Ihottuma koostuu rengasmaisista hilseilevistä eryteemoista, joita esiintyy useimmiten polvien ja taipeden alueella (kuva 6). Renkaat saattavat sulautua ja muodostaa polysyklisiä kuvioita (17). Joissakin tapauksissa iholla nähdään rakkuloita ja karstamaisia muutoksia. Glukagonia erittävän kasvaimen metabolisista vaikutuksista johtuen muita oireita ovat sekundaarinen diabetes, painon lasku, anemia, ripuli, tromboemboliat ja stomatiitti.

Ihoilmentymän patofysiologia ei ole selvitetty. Nekrolyyttinen migratorinen eryteema ja painonlasku edeltävät yleensä syöpätaudin muita oireita (18).

Paraneoplastinen pemfigus

Paraneoplastinen pemfigus (PP) on henkeä uhkaava ihon autoimmuunirakkulatauti, jossa muodostuu vasta-aineita ihon epidermiksen eli orvaskeden rakenteita kohtaan. Paraneoplastisessa pemfiguksessa esiintyy myös keuhkomuutoksia 30–40 %:ssa tapauksista, toisin kuin tavanomaisessa pemfiguksessa (19,20).

Tauti alkaa yleensä kivuliailla haavaumilla suun limakalvoilla ja taudin edetessä vartalolle ja raajoihin ilmaantuu tarkkarajaisia plakkimaisia eryteemoja, joiden päällä voi esiintyä rakkuloita. Ihomuutokset voivat muistuttaa pemfigusta, pemfigoidia, monimuotoisen punavihoituksen kokardimuotoisia ihomuutoksia, kään-teishyljintäreaktiota tai jopa punajäkälää.

KUVA 5.

Hypertrichosis lanuginosa acquisita.

Kuva: Iho- ja allergiasairaan kuva-arkisto



Toisin kuin muissa pemfigus-ryhmän taudissa, paraneoplastisessa pemfiguksessa vastaaineet kohdistuvat sekä epidermiksen solujen välisiä sidoksia (desmoglein 1 ja 3) että epidermiksen tyvikalvon rakenteita kohtaan (21). Immunofluoresenssitutkimuksessa nähdään IgG- ja C3-kertymiä intraepidermaalisesti ja/tai tyvikalvossa.

Paraneoplastinen pemfigus on vahvimmin yhdistetty hematologisiin maligniteetteihin (80 % tapauksista). Kahdella kolmasosalla potilaista on syöpätauti jo diagnosoitu iho- ja limakalvomuutosten ilmaantuessa (22).

Fakultatiiviset paraneoplastiset ihoilmiöt

Potilasesimerkki 3. Potilas oli 62-vuotias mies, jolle oli kehittynyt melko äkillisesti vartalolle ja raajoihin oireettomia rengasmaisia ja figuroivia, osittain laajemmiksi kuvioiksi sulautuvia, hennosti hilseileviä eryteemoja (kuva 7). Ihomuutoksia oli yritetty hoitaa paikallisesti III ryhmän kortikosteroidivoiteilla ilman minkäänlaista vastetta. Ihokoepalan histologisessa tutkimuksessa todettiin dermiksessä epäspesifinen perivaskulaarinen lymfocytaarinen tulehdussolureaktio, joka osittain työntyi epidermikseen.

Ihotautilääkärin läheteellä tehdyssä röntgenkuvauksessa todettiin keuhkovarjostuma ja imusolmukesuurentumia. Keuhkokasvaimen biopsialöydös sopi levyepiteelikarsinomaan. Leikkaushoito ei taudin levinneisyyden vuoksi ollut mahdollinen. Potilas sai solunsalpaajahoidoja, mutta menehtyi kahden vuoden kuluttua syöpädiagnoosista. Paraneoplastiset figuroivat eryteemat iholla olivat vähentyneet onkologisten hoitojen aikana jaksoittaisesti, mutta eivät olleet kokonaisuudessaan parantuneet.

Kirjallisuudessa on kuvattu yli 40 paraneoplastista ihoilmiötä, joissa nähdään vain osassa tapauksista yhteys syöpätautiin. Kliinisessä työssä yleisimmät ovat figuroivat eryteemat, joissa potilaalle ilmaantuu uutena oireena iholle rengasmaisia, joskus hilseileviä eryteemoja. Vaste tavanomaisiin hoitoihin (esim. kortikosteroidivoiteet) on yleensä huono ja histologinen kuva on epäspesifinen. Ihokoepalan tutkimisesta on kuitenkin hyötyä erotusdiagnoosien poissulkemiseksi (mm. ihopsoriaasi, lupus erythematosus).

Fakultatiivisten paraneoplastisen ilmiöiden ryhmään kuuluu myös aikuisiän dermatomyosiitti, jossa nähdään suurten proksimaalisten li-

hasten lihasheikkouden ohella sinipunervaa ihomuutosta kasvoilla, niskassa, kaulalla ja hartioissa (aurinkoalueet) sekä silmäluomissa (heliotrooppi-ihottuma). Tyypillisesti rystysten päällä esimerkiksi kädenselissä on punertavia ja juostemaisia kyhmyjä (ns. Gottronin papulat) (Liitekuva 1). Aikuisilta dermatomyosiittipotilailta on suljettava pois piilevän maligniteetin mahdollisuus ja heitä on seurattava sen varalta, sillä sairauteen liittyy selvästi suurentunut munasarjasyövän (23), rintasyövän, haimasyövän ja bronkogeenisen syövän riski (24). Syöpä voi ilmaantua ennen dermatomyosiittia, samanaikaisesti tai 2–3 vuoden kuluessa myosiitin ilmaantumisesta.

Toinen esimerkki on pyoderma gangrenosum, jossa iholle ilmaantuu spontaanisti nopeasti kas-

KUVA 6.

Nekrolyyttinen migratorinen eryteema, glukagonoomaoireyhtymä.

Kuva: professori Raimo Suhonen



Paraneoplastinen figuroiva eryteema.

Kuva Iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto



vavia märkiviä haavaumia. Tauti on tulehdussellisten suolistosairauksien lisäksi harvemmin (7 % tapauksista) yhdistetty myös hematologisiin maligniteetteihin (25).

Esimerkkejä muista fakultatiivisista paraneoplastisista ilmentymistä ovat hankinnainen iktyoosi (Liitekuva 2) (26), hankinnainen palmoplantaarinen keratoderma (Liitekuva 3) (27), akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatiitti eli Sweetin oireyhtymä (28), erythrodermia (Liitekuva 4) (29) ja ihon leukosytoklastinen vaskuliitti (30).

Mikäli potilaalle alkaa ilmaantua tavanomaista voimakkaampia ihoreaktioita hyönteisten pistoksista, jopa osittain rakkulaisia paikallisreaktioita, saattaa kyse olla piilevästä hematologisesta maligniteetistä tai lymfoomasta (Liitekuva 5) (31).

Nykykirjallisuudessa ristiriitainen paraneoplastinen ilmiö Leser-Trélat'n merkki (LTM) tarkoittaa seborrooisten keratoosien ilmaantumista äkillisesti ja laaja-alaisesti potilaalle, jolla niitä ei aikaisemmin ole ollut (32). Sebor-

roiset keratoosit ilmaantuvat yleensä rokkomaisesti ja painottuvat vartalolle, etenkin selkään ja rintakehälle. Kutina ja yksittäisten keratoosien tulehtuminen on yleistä. Potilaista 2/3:lla on myös jokin muu paraneoplastinen ihoilmiö, usein acanthosis nigricans maligna. Koska seborrooiset keratoosit ovat yleisiä ja niiden laaja-alainen esiintyminen ei ole harvinaista väestössä, on Leser-Trélat'n merkkiä pidetty ristiriitaisena paraneoplasiana (33). On tärkeää huomioida, että se tarkoittaa äkillistä rokkomaisesti kehittyvää taudinkuvaa potilaalla, jolla ei aikaisemmin juuri ole ollut seborrooisia keratooseja. Merkki on yhdistetty suoliston adenokarsinoomiin (32 % tapauksista), hematologisiin maligniteetteihin (21 % tapauksista) ja rintasyöpään (34).

Paraneoplastinen kutina

Uutena oireena ilmaantuva krooninen ja hoitoresistentti kutina ilman iholöydöksiä voi olla paraneoplastisten ilmiö. Paraneoplastinen kuti-

na on melko harvinainen muihin kutinan syihin verrattuna, ja se liittyy useimmiten hematologisiin maligniteetteihin kuten lymfoomiin ja polysytemia veraan (35). Hodgkinin lymfooman yhteydessä alkoholinkäytön on kuvattu pahentavan kutinaa (36). Polysytemia verassa

Huomiota kannattaa kiinnittää uutena oireena alkaneisiin ihomuutoksiin.

on tapausselostuksissa raportoitu kutinan hankaloituneen vesikontaktissa (aquagenic pruritus) tai kuumuudessa, esimerkiksi suihkussa tai saunassa (37).

Kutina itsessään on epäspesifinen oire ja sen taustalla on yleensä jokin ihotauti, esimerkiksi dermatografismi tai ihon kuivuus (asteatoosi), yleissairaudet tai lääkeaineet. Maligniteettien aiheuttamassa kutinassa potilaalla on yleensä myös muita oireita (esim. painonlasku, suurentuneet imusolmukkeet). Paraneoplastinen kutina on erotettava kolestaattisesta kutinasta, joka perustuu syöpäkasvaimen tai etäpesäkkeen suoraan vaikutukseen kohde-elimessä (38).

Lopuksi

Tutkimalla ihon ja limakalvot perusteellisesti lääkäri voi löytää vihjeitä systeemisairauksien ohella myös piilevistä syöpätaudeista. Huomiota kannattaa kiinnittää tässä katsauksessa esitettyihin uutena oireena alkaneisiin ihomuutoksiin. Potilailla on usein myös muita syöpätautiin viittaavia oireita, kuten äkillistä toimintakyvyn heikentymistä, väsymistä, laihtumista tai anemiaa (39).

Mikäli potilaalla todetaan paraneoplastinen ihoilmiö, syöpäsairauden mahdollisuus on pidettävä mielessä ja tarvittaessa määrättävä tutkimuksia syövän löytämiseksi (40). Onkologisia potilaita hoitaville lääkäreille ihoilmiöt voivat olla merkki syövän uusiutumisen tai metasta-soitumisesta, ja niihin kannattaa kiinnittää huomiota syöpäpotilaiden seurannassa. Hyvä ihostatus ja kliinikon tarkka silmä voivat parhaassa tapauksessa johtaa syöpätaudin varhaisempaan löytämiseen ja parantaa potilaan ennustetta. ●

Kiitämme Dr. Didier Bessista (Montpellierin yliopisto) ja professori Raimo Suhosta (Mikkeli) kliinisistä kuvista.

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

Paraneoplastic skin manifestations – signs of malignancies on the skin

ALEXANDER SALAVA
M.D., Ph.D., Specialist in
Dermatology and Allergology
Skin and Allergy Hospital,
Inflammation Center, Helsinki
University Hospital

**ANTTI LAUERMA,
ANNAMARI RANKI**

Paraneoplastic skin manifestations – signs of malignancies on the skin

Paraneoplastic skin manifestations are cutaneous clinical or biochemical abnormalities associated with the presence of malignancies without direct association with tumour invasion or metastasis. In this article we review the clinical manifestations and current knowledge of the pathophysiology of the most frequent and highly correlated conditions. Recognition of a cutaneous paraneoplastic syndrome may help the clinician to establish an earlier diagnosis and thus lead to a better prognosis for the patient.

LIITEKUVA 1.

Dermatomyosiitti, sorminivelien dorsaalipinnoilla Gottronin papuloita.

Kuva: Iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto



LIITEKUVA 2.

Hankinnainen iktyoosi.

Kuva: Alexander Salava



LIITEKUVA 3.

Hankinnainen palmoplantaarinen keratoderma.

Kuva: professori Raimo Suhonen



LIITEKUVA 4.

Erythrodermia.

Kuva: Iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto



LIITEKUVA 5.

**Tavanomaista voimakkaampia ihoreaktioita hyönteisten pistoksista
MALT-lymfoomaa sairastavalla potilaalla.**

Kuva: Iho- ja allergiasairaalan kuva-arkisto

