

ERITRODERMIE PARANEOPLAZICĂ ÎNTR-UN CAZ DE CANCER PULMONAR

PARANEOPLASTIC ERYTHRODERMA IN A LUNG CANCER PATIENT

MIRCEA TAMPA*,**, CARMEN ELENA DUGAN-OPAIȚ*, CRISTINA MITRAN*,**,
MĂDĂLINA MITRAN*,**, ISABELA SÂRBU**, VASILE BENEĂ*, RODICA TRIFU*,
SIMONA ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Sindroamele paraneoplazice sunt afecțiuni clinice rare ce afectează anumite părți ale corpului, instalându-se ca urmare a acțiunii unor substanțe circulante sintetizate de diverse tumori. Cancerul pulmonar poate fi însoțit de diferite afecțiuni paraneoplazice, cum ar fi sindroame endocrine, neurologice, reumatologice, hematologice și dermatologice. Sindroamele paraneoplazice cutanate reprezintă o categorie de boli dermatologice care pot fi puse în legătură cu un neoplasm intern. Eritrodermia se caracterizează printr-un eritem cutanat generalizat ce poate fi cauzat de o serie de boli precum psoriazisul, alergiile, erupții medicamentoase, diverse boli sistemice, tumori hematologice și, mult mai rar, tumori solide. Descriem cazul unei paciente în vârstă de 80 ani suferind de eritrodermie paraneoplazică asociată unui carcinom bronhopulmonar.

Cuvinte cheie: eritrodermie, sindroame paraneoplazice, cancer pulmonar.

Summary

Paraneoplastic syndromes are rare clinical findings affecting different parts of the body as a result of circulating substances synthesized by different tumors. Lung cancer can be accompanied by various paraneoplastic syndromes, including endocrine, neurologic, rheumatologic, hematologic and dermatologic syndromes. Cutaneous paraneoplastic syndromes are a category of skin diseases that can be related to an internal neoplasm. Erythroderma is characterized by a generalized redness of the skin, which can be caused by a range of conditions such as psoriasis, allergies, drug eruptions, but also systemic diseases like hematological malignancies and, rarely, solid tumors. We report on the case of an 80-year-old woman with a cutaneous paraneoplastic syndrome represented by erythroderma as a result of lung cancer.

Key words: erythroderma, paraneoplastic syndromes, lung cancer

Intrat în redacție: 25.01.2018

Acceptat: 19.02.2018

Received: 25.01.2018

Accepted: 19.02.2018

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", Secția Dermatologie, București.
"Victor Babeș" Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department, Bucharest.

** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

Introducere

Tulburările paraneoplazice cuprind semne și simptome ce apar în cadrul unor boli tumorale maligne prin afectarea la distanță a diferitelor organe.[1,2] Deși acestea nu sunt expresia clinică a metastazelor, ele sunt cauzate de neoplazie și îi urmează cursul, astfel încât îndepărtarea tumorii va conduce la vindecarea sindromului paraneoplazic, la fel cum o recidivă tumorală va fi însoțită de sindromul respectiv. Severitatea acestor afecțiuni nu corespunde stadiului tumoral. Tumorile pot asocia sindroame paraneoplazice nu doar prin capacitatea lor de a secreta substanțe bogate în peptide, citokine și hormoni, ci și printr-o reacție imună încrucișată ce are loc între celulele normale și cele tumorale. Tumorile care asociază cel mai frecvent afecțiuni paraneoplazice includ cancerul pulmonar, mamar, din sfera ginecologică dar și tumorile țesuturilor hematopoietice și limfoide.[3]

S-a demonstrat faptul că aproximativ 2–20% dintre pacienții care suferă de cancer sunt afectați și de sindroame paraneoplazice, prevalență care este posibil să crească având în vedere faptul că speranța de viață a acestor pacienți tinde să fie mai lungă datorită îmbunătățirii continue a metodelor de diagnostic. Aceste tulburări pot afecta ambele sexe, indiferent de rasă.[4] Sindroamele paraneoplazice apar, de obicei, mai târziu în viață, vârsta medie de debut fiind de 66 ani, persoanele mai tinere rareori prezentând astfel de tulburări.[5]

Caz clinic

Descriem cazul unei paciente în vârstă de 80 de ani, din zona urbană, care se adresează clinicii de dermatologie pentru o erupție eritematoasă generalizată cu o nuanță brun-vioacee, însoțită de prurit intens, al cărei debut a avut loc cu 6 luni înainte de prezentare. De asemenea, pacienta relatează faptul că a urmat un tratament bazat pe corticosteroizi orali, sub care a observat o ușoară îmbunătățire a erupției. Totuși, odată cu reducerea dozei, leziunile au revenit la intensitatea inițială, ceea ce a determinat vizita la clinică. Antecedentele familiale au fost nesemnificative, în timp ce istoricul medical personal a dezvăluit doar o intervenție chirurgicală pentru implantarea unei proteze de șold.

Introduction

Paraneoplastic disorders encompass signs and symptoms which appear as a result of damage to different organs caused by a remote malignancy.[1,2] Although these are not the clinical expression of metastases, they are connected to the primary disease and do follow the course of the malignancy, in a manner that the removal of the tumor will invariably lead to the healing of the paraneoplastic syndrome; however, a relapse of the cancer will be accompanied by the afore mentioned syndrome. The severity of these syndromes does not correspond to the tumor stage. Various tumors associate paraneoplastic syndromes not only through their ability to secrete substances rich in peptides, cytokines and hormones, but also through an immune cross-reaction between normal and tumoral cells. Tumors that most frequently associate paraneoplastic disorders include lung cancers, breast tumors, gynecologic malignancies and tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues.[3]

It has been shown that about 2–20% of patients suffering from cancer are also affected by paraneoplastic syndromes, prevalence which is likely to increase since the life expectancy of these patients tends to be longer due to the continual improvement of diagnostic methods. These disorders can affect both genders regardless of race, with no predilection reported so far.[4] Paraneoplastic syndromes usually display later in life, the average age of onset being 66 years, with younger individuals rarely experiencing such effects.[5]

Clinical case

We report the case of an 80-year-old female patient from the urban area who addresses the dermatology department for a generalized erythematous eruption with a purplish-brown tint, accompanied by intense pruritus. The patient states that the lesions had first occurred 6 months prior to the presentation and that she had followed a treatment based on oral corticosteroids with a slight improvement of the eruption. However, when reducing the dose, the lesions returned to their initial intensity, which prompted her visit to the clinic. Family history was insignificant and previous medical history only revealed a hip replacement surgery.

Examenul clinic a evidențiat o erupție eritematoasă brun-vioacee, cu o distribuție generalizată, respectând gambele (*Fig. 1, Fig. 2*). Intensitatea era mai accentuată la nivelul decolteului, pe toracele posterior preponderent paravertebral și pe fața dorsală a mâinilor, realizându-se o delimitare netă față de fața palmară. Erupția se însoțea de un prurit intens. La auscultația pulmonară s-a putut detecta un murmur vezicular modificat. Pacienta a relatat, de asemenea, instalarea disfoniei cu câteva luni înainte de prezentare.

Din probele de laborator s-a remarcat doar o creștere minimă a VSH, în timp ce biopsia a evidențiat o atrofie epidermică pronunțată cu pigmentarea stratului bazal alături de un edem dermic moderat și un infiltrat cu celule inflamatorii limfocitare (*Fig. 3, Fig. 4*).

Având în vedere faptul că erupția nu s-a ameliorat sub corticoterapia locală și sistemică iar biopsia cutanată a exclus atât eczema cât și limfomul, a fost suspectată natura paraneoplazică.

Radiografia toracică efectuată ulterior a arătat o opacitate pulmonară localizată în segmentul postero-bazal al lobului inferior stâng și

Clinical examination revealed an erythematous purplish eruption with a generalized distribution, sparing the calves (*Fig 1, Fig 2*). The intensity was greater in the cleavage, posterior torso paravertebral and dorsal sides of the hands, with well-defined limits of the dorsal palmar junction. The eruption was accompanied by intense pruritus. On lung auscultation, a modified vesicular murmur could be detected. Moreover, the patient had developed dysphonia several months before presentation.

The blood analysis only showed a minimal increase in ESR while the biopsy revealed marked epidermal atrophy with pigmentation of the basal layer accompanied by moderate dermal oedema and a mild lymphocytic inflammatory cell infiltrate (*Fig 3, Fig 4*).

Since the eruption showed no further improvement under local and systemic corticotherapy and the skin biopsy ruled out both eczema and lymphoma, a paraneoplastic cause was suspected. The chest X-ray that was later performed showed an opacity in the posterior basal segment of the left lower lobe, bilateral opaque subclavicular micronodules and no pleural effusion (*Fig 5, Fig 6*). The patient was



Fig. 1. Aspect clinic. Erupția eritematoasă
Fig. 1. Clinical aspect. Erythematous eruption



Fig. 2. Aspect clinic. Erupția eritematoasă
Fig. 2. Clinical aspect. Erythematous eruption

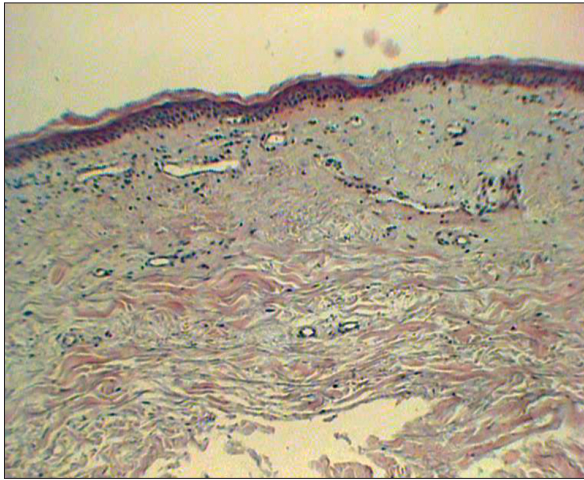


Fig. 3. Aspect histopatologic, 10X, 4X. Atrofie epidermică, infiltrat limfocitar difuz, pigmentarea stratului bazal
Fig. 3. Histopathological aspect, 10X, 4X. Epidermal atrophy, diffuse lymphocytic infiltration, pigmentation in the bottom layer

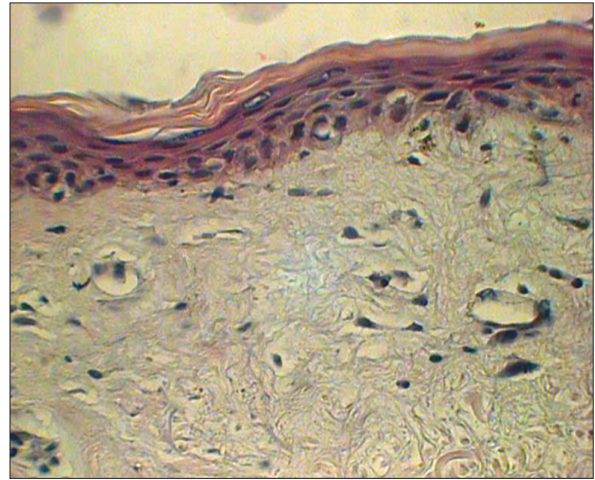


Fig. 4. Aspect histopatologic, 10X, 4X. Atrofie epidermică, infiltrat limfocitar difuz, pigmentarea stratului bazal
Fig. 4. Histopathological aspect, 10X, 4X. Epidermal atrophy, diffuse lymphocytic infiltration, pigmentation in the bottom layer

micronoduli opaci situați subclavicular bilateral, fără revărsat pleural (Fig. 5, Fig. 6). Pacientul a fost consultat ulterior de medicul pneumolog, care a recomandat efectuarea unei tomografii computerizate.

Examenul CT realizat ulterior a evidențiat un proces nodular situat inferior de scizura oblică stângă. Formațiunea avea un contur spiculat și o formă intens neregulată, măsurând aproximativ 46/40 mm în secțiunea axială maximă. Leziunea era, de asemenea, însoțită de mici procese nodulare cu aspect satelit, cea mai mare dintre acestea fiind localizate în lobul inferior stâng și având un diametru de 12 mm. De asemenea, la nivel pulmonar drept s-au putut observa micronoduli și leziuni nodulare mici. S-au pus în evidență și un hil pulmonar stâng cu dimensiuni globale crescute alături de adenomegalii mediastinale, cea mai mare măsurând 38/22 mm. Au putut fi evidențiate și adenopatii axilare izolate cu dimensiuni maxime de aprox 10 mm. Nu s-au decelat acumulări patologice la nivel pleural sau pericardic (Fig. 7). Având acest rezultat, medicul pneumolog a putut stabili diagnosticul de cancer pulmonar.

Pe parcursul internării, pacienta a fost tratată cu corticosteroizi sistemici și topici, ameliorarea leziunilor cutanate fiind minimă. Ulterior, pacienta a refuzat tratamentul oncologic și a fost pierdută din evidență.

referred for a pulmonary consultation and at the pulmonologist's recommendation a CT scan was then executed.

The subsequent CT scan revealed a nodular process that occupied the area inferior to the left oblique fissure. The process had spikes in its contour along with an intensely irregular shape and was measuring about 46/40 mm in its maximal axial diameter. The lesion was also accompanied by small satellite nodules, the largest of which was located in the left lower lobe, measuring 12 mm in diameter. Micronodules could also be detected in the right pulmonary lobes. Left hilar lymph node enlargement was also present and the largest lymphadenopathy was situated infracarinally, measuring 38/22 mm. Isolated axillary lymph node enlargement was also present, with the largest lymph node measuring 10 mm in diameter. No pleural or pericardial effusion could be detected (Fig 7). With this result, the pulmonologist was able to establish the diagnosis of lung cancer.

During hospitalization, the patient was treated with systemic and topical corticosteroids, with minimal improvement of the skin lesions. Afterwards, the patient refused any and all treatment for the tumor and was eventually lost to follow-up.

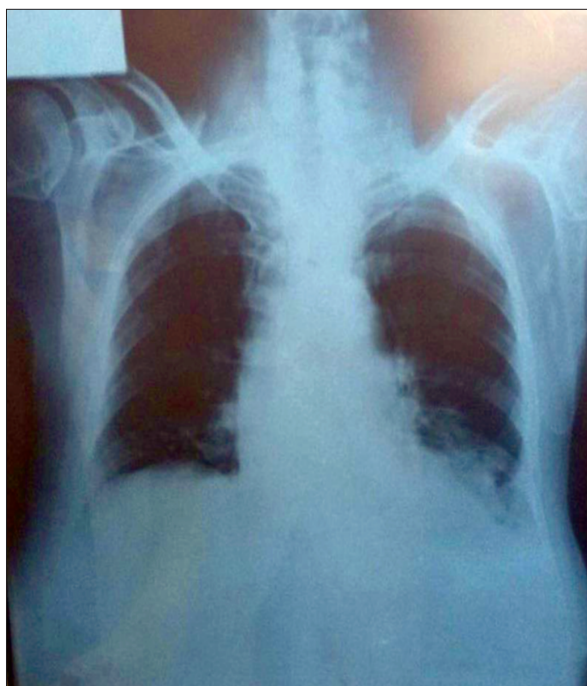


Fig. 5. Radiografia pulmonară, vederile postero-anterioară și laterală. Opacitate la nivelul segmentului bazal posterior stâng și micronoduli subclaviculari opaci bilaterali
Fig. 5. Chest X-ray, PA and LAT view. Opacity in the posterior basal segment of the left lower lobe and bilateral opaque subclavicular micronodules



Fig. 6. Radiografia pulmonară, vederile postero-anterioară și laterală. Opacitate la nivelul segmentului bazal posterior stâng și micronoduli subclaviculari opaci bilaterali
Fig. 6. Chest X-ray, PA and LAT view. Opacity in the posterior basal segment of the left lower lobe and bilateral opaque subclavicular micronodules



Fig. 7. Tomografia computerizată. Proces tumoral la nivelul lobului inferior stâng
Fig. 7. CT scan. Tumoral process in the lower lobe of the left lung

Discuții

Afecțiunile paraneoplazice sunt efecte la distanță produse de anumite tipuri de cancer, acestea neputând fi atribuite nici invaziei locale și nici metastazelor tumorale. Deși rareori se întâmplă să fie letale, ele pot domina tabloul

Discussions

Paraneoplastic disorders are remote effects produced by certain cancers, which can be attributed neither to local invasion nor to metastasis. While seldom lethal, these effects can sometimes dominate the clinical picture.[8] They

clinic.[8] Sindroamele paraneoplazice au fost menționate pentru prima dată în 1890 de un medic specialist francez, M. Auchè, care a relatat implicarea sistemului nervos periferic la pacienții neoplazici.[9]

Cele mai frecvente tulburări paraneoplazice sunt reprezentate de anumite sindroame endocrine (sindromul Cushing, sindromul secreției inadecvate de vasopresină, hipercalemia, hipocalcemia), sindroame neurologice și neuromusculare (neuropatia senzitivă și encefalomyelonevrita, encefalita limbică, neuropatii periferice), sindroame hematologice (eritrocitoză, anemie), starea de hipercoagulabilitate (tromboza venoasă, coagularea intravasculară diseminată) și sindroame cutanate.[8] Dermatozele paraneoplazice cuprind un grup larg de afecțiuni cutanate și muco-cutanate dependente de o malignitate internă dar fără a fi legate în mod direct de aceasta. Sindroamele paraneoplazice cutanate pot fi clasificate, în funcție de specificitate și frecvența asocierii cu anumite tipuri de cancer, în dermatoze paraneoplazice obligatorii, facultative și excepționale.[5]

Sindroamele cutanate obligatoriu paraneoplazice sunt afecțiuni cutanate care se asociază aproape constant cu anumite neoplazii. Din această categorie fac parte următoarele dermatoze: acrokeratoza Bazex (carcinomul căilor respiratorii superioare), acanthosis nigricans (adenocarcinom gastric, carcinom bronhogenic), keratoderma palmară "tripe palms" (adenocarcinom gastric, carcinom bronhogenic), papilomatoza cutanată floridă (adenocarcinom gastric), osteoartropatia hipertrofică (carcinom bronhogenic), eritemul necrotic migrator (glucagonom), eritema gyratum repens (carcinom bronhogenic), pemfigus paraneoplazic (limfom, leucemie) și hipertricoza lanuginosa (diverse carcinoame).[6, 7]

Sindroamele cutanate facultativ paraneoplazice includ sindroame care sunt relativ frecvent asociate cu diverse neoplasme. Acestea sunt reprezentate de hipocratismul unghial (carcinom bronhogenic), semnul Leser-Trélat (carcinom gastric, carcinom bronhogenic), ihtioza dobândită (boala Hodgkin), pitiriazis rotunda (carcinom hepatocelular), hiperkeratoza palmară dobândită (diverse tumori solide), dermatomiozita (leucemie, limfom), sindromul Sweet

were first mentioned in 1890 by a French specialist, M. Auchè, who reported the involvement of the peripheral nervous system in neoplastic patients.[9]

The most common paraneoplastic disorders are represented by endocrine syndromes (Cushing syndrome, inappropriate antidiuresis, hypercalcemia, hypocalcemia), neurologic and neuromuscular syndromes (sensory neuropathy and encephalomyeloneuritis, limbic encephalitis, peripheral neuropathies), hematologic syndromes (erythrocytosis, anemia), the hypercoagulable state (venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation) and cutaneous syndromes.[8]

Paraneoplastic dermatoses encompass a wide group of cutaneous and mucocutaneous disorders which are related to an internal malignancy in the sense that, although dependent on its evolution, they are not directly linked to the tumor. Paraneoplastic dermatoses can be classified, according to specificity and the frequency of association to certain cancers, in obligate, facultative and exceptional paraneoplastic dermatoses.[5]

Obligate paraneoplastic dermatoses are cutaneous disorders which are almost constantly associated with certain malignancies. Pertaining to this category are the following cutaneous afflictions: acrokeratosis Bazex (upper airways carcinomas), acanthosis nigricans (gastric adenocarcinoma, bronchogenic carcinoma), tripe palms (gastric adenocarcinoma, bronchogenic carcinoma), florid cutaneous papillomatosis (gastric adenocarcinoma), hypertrophic osteoarthropathy (bronchogenic carcinoma), necrolytic migratory erythema (glucagonoma), erythema gyratum repens (bronchogenic carcinomas), paraneoplastic pemphigus (lymphoma, leukemia), acquired hypertrichosis lanuginosa (various carcinomas).[6, 7]

Facultative paraneoplastic disorders involve syndromes which are rather frequently but not constantly associated with various neoplasms. These are represented by nail clubbing (bronchogenic carcinoma), the sign of Leser-Trélat (gastric carcinoma, bronchogenic carcinoma), acquired ichthyosis (Hodgkin disease), pityriasis rotunda (hepatocellular carcinoma), acquired palmar filiform hyperkeratosis (various

(leucemie, limfom), pyoderma gangrenosum (leucemie, limfom), sindromul unghiilor galbene (cancer mamar), eritromelalgia (neoplasme mieloproliferative), reticulohistiocitoza multicentrică (limfom), sindromul fasciitei palmare cu poliartrită (cancer ovarian), pruritul generalizat fără leziuni cutanate (boala Hodgkin, limfom). [6, 7]

Sindroamele cutanate excepțional paraneoplazice sunt dermatoze care rareori se asociază cu o malignitate internă. Printre acestea se numără pemfigoidul bulos (tumori solide), epidermoliza buloasă dobândită (limfom), dermatoza buloasă cu depozite liniare de IgA (limfom Hodgkin), sindromul Raynaud (limfom, tumori solide), sindromul sclerodermiform (limfoame), urticaria cronică (cancer ovarian, limfom), vitiligo (melanom), eczema craquelé (adenocarcinom gastric), eritem inelar centrifug (carcinom bronhogenic). [6, 7]

Deși cele mai multe neoplasme sunt capabile să asocieze fenomene paraneoplazice, s-a demonstrat faptul că tumorile pulmonare asociază cel mai frecvent astfel de afecțiuni [10], aproape 10% dintre pacienții cu cancer pulmonar suferind, de asemenea, și de un sindrom paraneoplazic. [11] Nu s-a stabilit nicio legătură între severitatea sindroamelor paraneoplazice și stadiul tumorii primare. Ocazional, aceste tulburări se pot dezvolta înaintea depistării afecțiunii maligne, în timp ce în alte cazuri ele se pot instala în stadiile tardive ale bolii sau ca un semn de recidivă tumorală.

Carcinomul bronhogenic poate asocia o gamă largă de afecțiuni paraneoplazice, cele mai frecvente dintre acestea fiind reprezentate de sindroamele endocrine, neurologice și osteo-articulare. Sindroamele endocrine întâlnite în cancerul pulmonar includ hipercalcemia asociată malignității, sindromul secreției inadecvate de vasopresină, sindromul Cushing, ginecomastia, hipoglicemia, hipercalcitoninemia, hipertiroidismul și sindromul carcinoid. Sindroamele neurologice întâlnite în neoplasmele pulmonare pot fi împărțite în două subgrupe, respectiv sindroame ale sistemului nervos central și sindroame ale sistemului nervos periferic. Exemple de afecțiuni aparținând primei categorii sunt reprezentate de encefalomielită, mielopatia necrotizantă, encefalita limbică și retinopatia

solid tumors), dermatomyositis (leukemia, lymphoma), erythroderma (lymphoma, various tumors), Sweet syndrome (leukemia, lymphoma), pyoderma gangrenosum (leukemia, lymphoma), yellow nail syndrome (breast cancer), erythromelalgia (myeloproliferative neoplasms), multicentric reticulohistiocytosis (lymphoma), palmar fasciitis and polyarthritits syndrome (ovarian cancer), generalized pruritus without skin lesions (Hodgkin disease, lymphoma).[6, 7]

Exceptional paraneoplastic disorders are syndromes that are infrequently associated with an internal malignancy. Such are the cases of bullous pemphigoid (solid tumors), acquired epidermolysis bullosa (lymphoma), linear IgA dermatosis (Hodgkin lymphoma), Raynaud syndrome (lymphomas, solid tumors), sclerodermiform syndrome (lymphomas), chronic urticaria (ovarian cancer, lymphoma), vitiligo (melanoma), eczema craquelé (gastric adenocarcinoma), erythema annulare centrifugum (bronchogenic carcinoma).[6, 7]

While most neoplasms are capable of associating various paraneoplastic phenomena, it has been shown that lung tumors most commonly associate this type of disorders[10], with almost 10% of lung cancer patients also suffering from a paraneoplastic effect.[11] No connection has been demonstrated between the severity of the paraneoplastic syndromes and the extent of the primary tumor. Occasionally, these disorders will develop before the detection of the malignancy, while in other cases they may appear in the late stages of the disease or as a sign of relapse.

A broad range of paraneoplastic disorders has been shown to be associated with bronchogenic carcinoma, the most frequent of which are endocrine, neurologic and skeletal effects. Endocrine syndromes include humoral hypercalcemia of malignancy, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone production, Cushing's syndrome, gynecomastia, hypoglycemia, hypercalcitonemia, hyperthyroidism and carcinoid syndrome. Neurologic syndromes found in lung malignancies can be divided into two subgroups, namely syndromes of the central nervous system and syndromes of the peripheral nervous system. Examples of pathological

asociată cancerului. Sindroame paraneoplazice cu implicarea sistemului nervos periferic sunt reprezentate de neuropatia senzorială subacută, neuropatiile autonome, pseudo-obstrucția gastrointestinală cronică, sindromul Guillan-Barré, nevrita brahială, miastenia gravis și sindromul miastenic Eaton-Lambert. Sindroamele osteo-articulare includ osteoartropatia hipertrofică și hipocratismul digital. [1, 12]

Dermatozele paraneoplazice întâlnite cel mai frecvent la pacienții cu cancer pulmonar includ acrokeratoza Bazex, acantosis nigricans, keratodermia palmară "tripe palms", semnul Leser-Trélat și eritema gyratum repens.[1]

Acrokeratoza paraneoplazică sau sindromul Bazex se asociază întotdeauna unei neoplazii, cel mai adesea cu localizare la nivelul tractului aerodigestiv superior sau pulmonar.[13] Dintre tipurile histologice de cancer pulmonar, carcinomul cu celule scuamoase asociază cel mai frecvent sindromul Bazex, urmat de adenocarcinom.[14] Acrokeratoza paraneoplazică este observată aproape exclusiv la bărbații cu o vârstă medie de 55 de ani, care relatează un abuz de alcool și tutun în trecut. Leziunile sunt eritemato-scuamoase, psoriaziforme: plăci imprecis delimitate de culoare roșie-vioacee, acoperite de scuame de grosimi variabile, mai mult sau mai puțin aderente; leziunile sunt nepruriginoase și nedureroase. Topografia este limitată la extremități, nas și urechi. Tratarea tumorii ameliorează semnificativ leziunile cutanate. Deși fiziopatologia sindromului nu este clară, în prezent se atribuie un rol factorilor de creștere.[6]

Acanthosis nigricans este o afecțiune ce poate fi împărțită în două categorii: acanthosis nigricans malign sau paraneoplazic și acanthosis nigricans benign, care poate fi idiopatic, familial, indus de medicamente (acid nicotinic) sau în contextul hiperinsulinemiei. Toți pacienții adulți cu acanthosis nigricans instalat spontan, indiferent de sex, ar trebui să fie investigați suplimentar, având în vedere posibilitatea depistării unei malignități interne. Deși adenocarcinoamele gastrice asociază cel mai frecvent acanthosis nigricans, reprezentând 55-61% din totalul adenocarcinoamelor ce sunt însoțite de acest sindrom, s-a raportat, de asemenea, un număr semnificativ de cazuri de carcinom pulmonar cu celule mici asociind

conditions pertaining to the first category are encephalomyelitis, necrotizing myelopathy, limbic encephalitis and cancer associated retinopathy. Examples of pathological conditions related to the peripheral nervous system are subacute sensory neuropathy, autonomic neuropathies, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction, Guillan-Barré syndrome, brachial neuritis, myasthenia gravis, Eaton-Lambert myasthenic syndrome. Skeletal syndromes include hypertrophic osteoarthropathy and digital clubbing. [1, 12]

Paraneoplastic dermatological disorders most commonly encountered in lung cancer patients include acrokeratosis Bazex, acanthosis nigricans, tripe palms, the sign of Leser-Trélat and erythema gyratum repens. [1]

Acrokeratosis paraneoplastica or Bazex syndrome is always associated with a malignancy, most often located in the upper aerodigestive tract or in the lungs.[13] Among the histological types of lung cancer, squamous cell carcinoma most commonly associates Bazex syndrome, followed by adenocarcinoma. [14] Acrokeratosis paraneoplastica is almost exclusively observed in male patients around the age of 55 who report alcohol and cigarette abuse in the past. The lesions are erythematous-squamous, psoriasiform: poorly defined plaques of purplish-red color, covered in scales of various thickness and adhesiveness, nonpruritic and painless. The topography is limited to the extremities, nasal ridge and ears. Treatment of the malignancy greatly improves the cutaneous lesions. Although the pathophysiology of the syndrome is still not clear, attributing a role to growth factors is currently taken into consideration. [6]

Acanthosis nigricans is a condition that can be divided into two groups: malignant or paraneoplastic acanthosis nigricans and benign acanthosis nigricans, which can be idiopathic, familial, drug induced (nicotinic acid) or associated with hyperinsulinemia.[15] All adult patients with new-onset acanthosis nigricans, regardless of gender, should go through a detailed examination for internal malignancy. Although gastric adenocarcinomas most frequently associate acanthosis nigricans, representing 55-61% of all adenocarcinomas that

acanthosis nigricans. [16] Aspectul clinic caracteristic din acanthosis nigricans este reprezentat de plăcile cenușii care se întunecă treptat până ajung la o culoare aproape neagră, fiind localizate în axilă, fețele interne ale coapselor, regiunea anogenitală, pliurile de piele de la nivelul foselor cubitală și poplitee și regiunea cervicală posterioară. De asemenea, la nivelul acestor plăci se pot întâlni papiloame și keratoze seboreice.[6] Patogeneza din acanthosis nigricans paraneoplazic, deși încă neclară, se presupune că implică un nivel crescut de *factor de creștere transformant* (TGF) care vizează epidermul prin intermediul *receptorului factorului de creștere epidermal* (EGFR). [17]

Hiperkeratoza palmară "tripe palms", cunoscută și sub numele de acanthosis palmaris sau pahidermatoglia dobândită, se definește printr-o îngroșare de culoare gălbuie a tegumentului de la nivelul palmelor și plantelor care conduce la dermatoglife accentuate. Studiile arată faptul că majoritatea cazurilor de hiperkeratoză palmară, respectiv 94%, sunt cauzate de cancer[18], astfel încât specialiștii sunt determinați să efectueze investigații mai detaliate atunci când se confruntă cu această afecțiune, cu scopul depistării unor eventuale afecțiuni maligne. În 77% din cazuri, acanthosis palmaris a fost observat în asociere cu acanthosis nigricans. Cancerul responsabil de cele mai multe cazuri de hiperkeratoză palmară, respectiv 54%, este reprezentat de carcinomul bronhogenic, în timp ce asocierea hiperkeratozei palmare cu acanthosis nigricans s-a întâlnit mai frecvent în cancerul gastric (35% din cazuri) dar și în cel bronhogenic (11% din cazuri).[6,18] Fiziopatologia acanthosis palmaris este încă neclară, dar se atribuie un rol efectelor proliferative ale TGF- α secretate de tumoră. [6, 19]

Semnul lui Leser-Trélat se referă la apariția bruscă a numeroase keratoze seboreice sau creșterea rapidă a numărului și dimensiunii celor preexistente. Acest sindrom poate fi însoțit, ocazional, de alte afecțiuni paraneoplazice cutanate, precum acanthosis nigricans.[6] Adenocarcinoamele gastrice par să asocieze cel mai frecvent semnul Leser-Trélat[16], fiind urmate de carcinoamele pulmonare cu celule mici.[20] Patogeneza acestui sindrom nu este pe deplin înțeleasă, dar se acceptă implicarea mutațiilor genelor FGF3 și PIK3CA.[21]

associate this syndrome, a significant number of non-small-cell lung carcinoma cases associating acanthosis nigricans has also been reported.[16] The most important clinical aspect of acanthosis nigricans is represented by gray plaques that slowly darken to an almost black color, located in the axilla, inner thighs, anogenital region, folds of skin behind the elbows and knees and the back of the neck. Papillomas and seborrheic keratoses are also typical in paraneoplastic acanthosis nigricans.[6] The pathogenesis of paraneoplastic acanthosis nigricans, although unclear, is believed to involve an increased level of *transforming growth factor* (TGF) targeting the epidermal tissue via *epidermal growth factor receptor* (EGFR). [17]

Tripe palms is also known as palmar hyperkeratosis, acanthosis palmaris or acquired pachydermatoglyphia and it is defined by a yellowish thickening of the palms and soles which leads to pronounced dermatoglyphics.[6] Studies show that most cases of tripe palms, specifically 94%, are related to cancer[18], prompting medical specialists to do a detailed examination for internal malignancies when encountering this ailment. In 77% of cases acanthosis palmaris was observed in association with acanthosis nigricans. The most commonly observed underlying cancer in patients with palmar hyperkeratosis alone was bronchogenic carcinoma, adding to a total of 53% of cases, while patients that associated acanthosis palmaris and acanthosis nigricans most often suffered from gastric cancer (35% of cases) followed by bronchogenic carcinoma (11% of cases).[6,18] The pathophysiology of tripe palms is still not clear, but it is thought to involve the proliferative effects of TGF- α secreted by the tumor. [6, 19]

The sign of Leser-Trélat expresses the sudden onset of multiple seborrheic keratoses or the rapid increase in number and size of preexisting ones. This syndrome is sometimes associated with other paraneoplastic diseases, such as acanthosis nigricans.[6] Gastric adenocarcinomas seem to associate the sign of Leser-Trélat most frequently[16], followed by non-small-cell lung carcinomas.[20] The pathogenesis of this syndrome is poorly understood, with a role being attributed to mutations of FGF3 and PIK3CA.[21]

Eritema gyratum repens este o dermatoză rară care însoțește de obicei neoplasmele intratoracice, deși a fost descrisă și în absența vreunei malignități detectabile.[22] Erupția constă în benzi eritematoase concentrice de 2 până la 3 cm lățime, care creează un aspect dantelat, respectând în general fața, scalpul și extremitățile. Aceste leziuni se află în continuă schimbare, lăsând în urma lor o descuamare fină. Ocazional acestea pot deveni pruriginoase.[6] Un studiu ce a inclus 49 de cazuri de eritema gyratum repens a arătat faptul că 84% dintre cazuri au fost determinate de o malignitate internă, carcinomul bronhogenic fiind cel mai frecvent cancer care a determinat apariția acestui sindrom.[23] Fiziopatologia implicată în această afecțiune este încă neclară, dar se suspectează implicarea unui mecanism imun, deoarece în membrana bazală a pielii acestor pacienți au fost detectate depuneri de imunoglobulină și complement. [24]

Eritrodermia sau dermatita exfoliativă se caracterizează prin eritem și descuamare ce afectează cel puțin 90% din suprafața corpului. [25] Aceasta poate fi însoțită de alte simptome precum febră, frisoane și prurit. Cel mai frecvent apare ca exprimare a exacerbării unor boli dermatologice preexistente, precum dermatita atopică și psoriazis, sau în contextul unor reacții cutanate post-medicamentoase. Dintre medicamente, cel mai adesea pot cauza eritrodermie antibioticele (penicilina, sulfonamidele), allopurinolul, dapsona, blocanții canalelor de calciu, cimetidina, sărurile de aur și litiul.[26] Deși mult mai rar, o tumoră malignă poate fi detectată în aproximativ 10% din cazurile de eritrodermie.[6] Cancerele hepatice, de colon, sân, prostată și tiroidiene asociază cel mai adesea eritrodermia ca manifestare cutanată paraneoplazică, în timp ce eritrodermia determinată de cancerul pulmonar este, în realitate, o descoperire rară.[27] Mecanismele implicate în patogeneza dermatitei exfoliative paraneoplazice sunt încă insuficient înțelese, dar se suspectează o natură imună. Astfel, se vorbește despre un turn-over epidermic accelerat determinat de prezența infiltratului limfocitic bogat ce apare în urma interacțiunii complexe dintre proteinele de semnalizare precum interleukinele 1, 2, 8 și moleculele de adeziune celulară precum *molecula de adeziune celulară vasculară* (VCAM) și *molecula de adeziune*

Erythema gyratum repens is a rare dermatosis that usually accompanies intrathoracic neoplasms, although it has also been reported in the absence of any detectable malignancy. [22]

The eruption consists of 2 to 3 cm wide erythematous concentric strips that create a lacy aspect, generally respecting the face, scalp and extremities. These lesions are constantly shifting, leaving behind a thin desquamation. Occasionally pruritus is reported. [6] A review that included 49 cases of erythema gyratum repens showed that 84% of the cases were related to an internal malignancy, with bronchogenic carcinoma being the most common cancer that associated this syndrome. [23] The pathophysiology involved in this syndrome is still unclear, although an immune mechanism is taken into consideration since complement and immunoglobulin deposits were detected in the basal membrane of both healthy and affected skin. [24]

Erythroderma or exfoliative dermatitis is characterized by erythema and scaling affecting at least 90% of the body surface.[25] It may be accompanied by other symptoms like fever, chills and pruritus. It is most often caused by an exacerbation of a previous dermatologic disease like atopic dermatitis, psoriasis or a drug reaction. The most common drugs that can be related to erythroderma are antibiotics (penicillin, sulfonamides), allopurinol, dapsone, calcium channel blockers, cimetidine, gold salts and lithium.[26] Although infrequent, a malignant tumor can be detected in about 10% of erythroderma cases.[6] It has been shown that liver, colon, breast, prostate and thyroid cancer most often associate erythroderma as a paraneoplastic cutaneous manifestation, while erythroderma related to lung cancer is actually a very rare finding.[27] The mechanisms related to the pathophysiology of exfoliative dermatitis caused by internal malignancies are still insufficiently understood, although they are believed to be of an immune nature. Thus, an accelerated epidermal turnover occurs as a result of the lymphocytic infiltrate that is caused by a complex interaction between signaling proteins such as interleukins 1, 2, 8 and cell adhesion molecules like *vascular cell adhesion molecule*

intercelulară (ICAM). [28] Se iau în considerare, de asemenea, și un răspuns imun cauzat de celulele tumorale, precum și o reacție încrucișată între antigenele tumorale și cele cutanate normale. [29]

Eritrodermia paraneoplazică este un indicator foarte rar al cancerului pulmonar, în literatură fiind descrise doar câteva astfel de cazuri. Gupta et al au descris cazul unui pacient în vârstă de 53 de ani, admis pentru eritem, îngroșare și descuamare a pielii asociate cu prurit intens, având o durată de 3 luni. Investigațiile clinice și paraclinice au condus la depistarea cancerului pulmonar situat în lobul inferior drept. [30] Adramanantena et al au prezentat cazul unui pacient în vârstă de 81 de ani care a fost internat pentru alterarea stării generale și eritrodermie. După ce s-a diagnosticat cancerul pulmonar, s-a instituit chimioterapie, răspunsul tumoral fiind favorabil, eritrodermia cedând de asemenea în intensitate. Cu toate acestea, recurența eritrodermiei la 2 luni după finalizarea chimioterapiei a anunțat recidiva tumorală. [31] O combinație rară de multiple manifestări paraneoplazice cutanate reprezentate de eritrodermie, ihtioză dobândită și keratodermie palmo-plantară a fost raportată la un bărbat în vârstă de 56 de ani care a fost diagnosticat cu cancer pulmonar cu celule mici. După o pneumonectomie stângă, manifestările cutanate au cedat. Totuși, recidiva tumorală a avut loc un an mai târziu cu consecințe fatale. [32] Similar cu cazul de față, Chirag et al au prezentat cazul unui pacient în vârstă de 55 de ani, admis pentru eritrodermie cu o durată de 7 luni. Pacientul nu a răspuns la corticoterapie și, prin urmare, suspiciunea unei afecțiuni neoplazice a dus la diagnosticarea cancerului pulmonar cu celule scuamoase. [33]

În cazul pe care îl expunem, pacienta a prezentat o erupție eritematoasă generalizată însoțită de prurit intens, având debutul cu 6 luni înainte de prezentare. Având în vedere aspectele clinice, lipsa răspunsului la corticoterapie și rezultatul histopatologic, am considerat necesară o colaborare cu medicul pneumolog. În urma investigațiilor ulterioare, s-a constatat faptul că pacienta suferea, de fapt, de cancer pulmonar, astfel încât, în cele din urmă, s-a putut stabili diagnosticul de eritrodermie paraneoplazică.

(VCAM) and *intercellular adhesion molecule* (ICAM). [28] However, an immune response brought about by the tumor cells or an antigenic cross-reaction between carcinoma and the tegument are also taken into consideration. [29]

Paraneoplastic erythroderma is a very rare indicator of lung cancer, with only a handful of such cases having been described in the literature. Gupta et al described the case of a 53-year-old male patient admitted for erythema, thickening and scaling of the skin associated with intense pruritus with 3 month duration. Clinical and paraclinical investigations have led to the diagnosis of lung cancer in the right lower lobe. [30] Adramanantena et al presented the case of an 81-year-old male patient who was admitted with general malaise and erythroderma. After being diagnosed with lung cancer, chemotherapy was instituted and there was a favorable tumoral response along with the fading of erythroderma. However, the tumor relapse was announced by the recurrence of erythroderma 2 months after the completion of chemotherapy. [31] A rare association of multiple paraneoplastic cutaneous disorders: erythroderma, acquired ichthyosis and palmo-plantar keratoderma was reported in a 56-year-old male patient, who was diagnosed with non-small cell lung cancer. After a left pneumonectomy, all cutaneous manifestations ceased. Still, the tumor recurrence occurred a year later and the outcome was fatal. [32] Similarly to the case we are describing, Chirag et al presented the case of a 55-year-old male patient admitted for erythroderma with 7 month duration. The patient had no response to corticotherapy and therefore the suspicion of an internal malignancy led to the diagnosis of squamous cell lung cancer. [33]

In the case we are reporting, the patient presented for a generalized erythematous eruption accompanied by intense pruritus that had occurred 6 months prior to the presentation. Taking into account the clinical aspects, the lack of response to corticotherapy and the histopathological findings, we went looking for collaboration with the pneumologist. Following further investigation it was found that the patient was in fact suffering from lung cancer so that ultimately, the diagnosis of paraneoplastic erythroderma was established.

Concluzii

Prin acest caz dorim să subliniem importanța recunoașterii sindroamelor dermatologice precum și stabilirea cauzelor acestora. Astfel, când etiologia este neclară, ar trebui efectuate investigații suplimentare cu scopul depistării unei eventuale afecțiuni maligne. Acest mod de abordare ar putea duce la stabilirea mai rapidă a unui diagnostic cert, lucru care ar putea contribui la obținerea unor rezultate mai bune. Eritrodermia paraneoplazică este o manifestare foarte rară a cancerului pulmonar, dar care totuși nu trebuie trecută cu vederea, mai ales în cazurile în care se dovedește a fi rezistentă la tratamentul convențional.

Conclusion

This case aims to underline the importance of recognizing dermatological syndromes and establish their causes. Whenever the etiology is unclear, further examination for internal malignancies should always be performed, since it might lead to an earlier diagnosis that could contribute to a better outcome. Paraneoplastic erythroderma is a very rare tell-tale sign of lung cancer that nevertheless should not be overlooked, especially in cases resistant to conventional treatment.

Bibliografie/Bibliography

1. Nobuhiro Kanaji, Naoki Watanabe, Nobuyuki Kita, Shuji Bandoh, Akira Tadokoro, Tomoya Ishii, Hiroaki Dobashi, Takuya Matsunaga. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3): 197–223.
2. Hanafusa T, Igawa K, Takagawa S, Yahara H, Harada J, Tani M, Sawada Y, Katayama I. Erythroderma as a Paraneoplastic Cutaneous Disorder in Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun; 26(6): 710-3.
3. Lorraine C. Pelosof, David E. Gerber. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep; 85(9): 838–854.
4. Luigi Santacroce, Laura Diomede, Lodovico Balducci. Paraneoplastic Syndromes. *Medscape*, 23rd December 2017.
5. P M Candler, P E Hart, M Barnett, R Weil, J H Rees. A Follow up Study of Patients with Paraneoplastic Neurological Disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1411-1415.
6. Jean-Hilaire Saurat, Edouard Grosshans, Paul Laugier, Jean-Marie Lachapelle. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles*. Editions Masson, 4th Edition, 2004. ISBN-10: 2294009797
7. Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, Landthaler M. Braun-Falco's *Dermatology*. Springer, 3rd Edition, 2009. ISBN: 978-3-540-29312-5.
8. Raphael Rubin, David S. Strayer, Emanuel Rubin. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, 2011. ISBN-10: 1605479682.
9. Auché M. Des Nevrites Peripheriques chez les Cancereux. *Rev Med*. 1890. 10:785-807.
10. McClelland. Paraneoplastic Syndromes Related to Lung Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2010 Jun; 14(3): 357-64.
11. Stephen G. Spiro, Michael K. Gould, Gene L. Colice. Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests and Paraneoplastic Syndromes. *Chest Journal*, September 2007, Volume 132, Issue 3, Supplement: 149S–160S.
12. Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR. Lung Cancer: Perspectives and Prospects. *Ann Intern Med*. 1970; 73: 1003–1024.
13. El Sayed F, Dhaybi R, Ammoury A, El Haddad B, Bazex J. Le Syndrome de Bazex ou Acrokératose Paraneoplasique. *Revue de la littérature. J Méd Lib* 2006; 54(1): 28-31.
14. Bologna JL. Bazex Syndrome: Acrokeratosis Paraneoplastica. *Semin Dermatol*, 1995; 14: 84–89.
15. Schwartz R.A. Acanthosis Nigricans. *J. Am. Acad. Dermatol*, 1994, 31(1): 1-19.
16. James S.M. Yeh, Stephanie E. Munn, Tim A. Plunkett, Peter G. Harper, Deborah J. Hopster, Anthony W. du Vivier. Coexistence of Acanthosis Nigricans and the Sign of Leser-Trélat in a Patient with Gastric Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, February 2000, Volume 42, Issue 2, Part 2, Pages 357–362.
17. Thomas B. Fitzpatrick et al. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. Mc. Graw-Hill Medical Pub. 5th edition, 2005. ISBN-10: 0-07-144019-4.

18. Cohen PR, Grossman ME, Almeida L, Kurzrock R. Tripe Palms and Malignancy. *J Clin Oncology*. 1989 May; 7(5): 669-78.
19. Fabroni C, Gimma A, Cardinali C, Lo Scocco G. Tripe Palms Associated with Malignant Acanthosis Nigricans in a Patient with Gastric Adenocarcinoma: a Case Report and Review of the Literature. *Dermatol Online J*, 2012 Nov 15; 18(11): 15.
20. Heaphy MR Jr, Millns JL, Schroeter AL. The Sign of Leser-Trélat in a Case of Adenocarcinoma Adenocarcinoma of the Lung. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Aug; 43(2 Pt 2): 386-90.
21. Gilles Safa, Laure Darrieux. Leser-Trélat Sign without Internal Malignancy. *Case Rep Oncol*. 2011 Jan-Apr; 4(1): 175-177.
22. Morita A, Sakakibara N, Tsuji T. Erythema Gydatum Repens Associated with Hypereosinophilic Syndrome. *J Dermatol*, 1994; 21: 612-614.
23. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema Gydatum Repens: a Paraneoplastic Eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1992 May; 26(5 Pt 1): 757-62.
24. Marina Gore, Michael E Winters. Erythema Gydatum Repens: A Rare Paraneoplastic Rash. *West J Emerg Med*. 2011 Nov; 12(4): 556-558.
25. Hebra F, Kaposi M, Tay W. On Diseases of the Skin, Including the Exanthemata. Nabu Press, 2010. ISBN-10: 1176490060.
26. Burns D, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 8th Edition, 2010. ISBN-10: 1405161698.
27. Lomholt H, Thestrup-Pedersen K. Paraneoplastic Skin Manifestations of Lung Cancer. *Acta Derm Venereol*. 2000 May; 80: 200-2.
28. Sigurdsson V, de Vries IJ, Toonstra J, Bihari IC, Thepen T, Bruijnzeel-Koomen CA, van Vloten WA. Expression of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and P-selectin on Endothelium in Situ in Patients with Erythroderma, Mycosis Fungoides and Atopic Dermatitis. *J Cutan Pathol*, 2000 Oct; 27(9): 436-40.
29. John N, Ahern E, Chakraborty A. Paraneoplastic Rash as the Presenting Feature of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. Age Ageing. 2007 Jul; 36(4): 468-9.
30. Aditya Gupta, Sachin Gupta, Omar Abdul Aziz Awad, Rosa Maria Estrada-y-Martin. Case in Point: Exfoliative Dermatitis: A Presenting Sign of Lung Cancer. *Modern Medicine Network*, Sep 1, 2005, Vol 5.
31. Andriamanantena D, Boye T, Gervaise A, Vieu C, Splingard B, Dot JM, Veran Y, Margery J. An Unusual Paraneoplastic Manifestation in Lung Cancer: Eosinophilic Erythroderma. *Rev Pneumol Clin*. 2009 Feb; 65(1): 32-5.
32. Monia Youssef, Melek Kechida, Saoussen Cheikhmohamed, Adnene Moussa, Jameleddine S. Multiple Paraneoplastic Syndromes Revealing Non-small-cell Lung Carcinoma. *Pan Afr Med J*. 2014 Nov 3; 19: 237.
33. Chirag J. Vamja, Vasudha A. Belgaumkar, Nitika S. Deshmukh, Sunil N. Tolat. Erythroderma: a Marker for Visceral Malignancy: Rare Case Report. *International Journal of Research in Dermatology* April-June 2017, 3(2): 293-295.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Mircea Tampa
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", Secția Dermatologie, București.
Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București.

Correspondance address:

Mircea Tampa
"Victor Babeș" Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department, Bucharest.
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.