

MATYJA, Karolina, BERNER, Aleksandra, STENCEL, Katarzyna, PEKAŁA, Maciej, OLSZEWSKA, Anna, STELMASZAK, Karina, MARCZYK, Klaudia, POLAK, Paulina, POLASZEK, Monika and BOGOWSKA, Marta. Paraneoplastic syndromes in dermatology - cutaneous manifestations of internal malignancy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;19(1):214-226. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.19.01.019>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45949>
<https://zenodo.org/record/8362402>

The Journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 28.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 20.09.2023. Published: 26.09.2023.

Paraneoplastic syndromes in dermatology - cutaneous manifestations of internal malignancy

Zespoły paraneoplastyczne w dermatologii - skórne manifestacje toczących się procesów nowotworowych

Karolina Matyja

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o. o., Edukacji 102, 43-100 Tychy

matyja.karolina@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-8073-0477>

Aleksandra Berner

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o. o., Edukacji 102, 43-100 Tychy

aleksandraberner3@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-8252-3782>

Katarzyna Stencel

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp z o o, Edukacji 102, 43-100 Tychy

katarzynastencel196@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-9574-9277>

Maciej Pękała

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o.o. , Edukacji 102, 43-100 Tychy

pekacz15@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6679-649X>

Anna Olszewska

Medical University of Silesia, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice

ania.olszewska12@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0314-5258>

Karina Stelmaszak

Medical University of Silesia, ul. Poniatowskiego 15, 40-055 Katowice

stelmaszak1259@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-3877-2753>

Klaudia Marczyk

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o. o., Edukacji 102, 43-100 Tychy

klaudia.marczyk@poczta.onet.pl

<https://orcid.org/0009-0007-1304-3498>

Paulina Polak

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu, aleja Legionów 10, 41-902 Bytom

polak.gdev@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-0006-8768>

Monika Polaszek

Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka - Centrum Medycyny Ratunkowej,

Fieldorfa 2, 54-049 Wrocław

moonika.polaszek@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-0964-2454>

Marta Bogowska

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, aleje

Jana Pawła II 10, 22-400 Zamość

mbogowska96@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-3134-9940>

Abstract

Introduction: Cutaneous manifestations linked with internal malignancies can exhibit a wide range of appearances. The ideal paraneoplastic marker is one that exclusively appears with a tumor, vanishes upon tumor treatment, and can potentially reemerge with tumor recurrence or metastasis. They are divided into two main categories: acquired and genetic conditions. Among acquired paraneoplastic syndromes a few are strongly correlated with internal malignancies, others have less pronounced associations.

Aim of the study: To review the current literature on the topic of dermatological paraneoplastic syndromes.

Materials and Methods: We reviewed the literature available in PubMed, using the key words: “paraneoplastic syndromes”, “paraneoplastic dermatoses”, “paraneoplastic syndromes in dermatology”.

Results: We presented the most common, selected skin paraneoplastic syndromes. We indicated the types of neoplasms associated with these dermatoses and described their clinical appearance along with potential mechanisms of development.

Summary: Timely recognition of paraneoplastic skin manifestations is crucial as they can provide an opportunity for diagnosing and treating the underlying neoplasm. That’s why dermatologists and clinicians should be familiar with this topic to perform an early diagnosis of the underlying malignancy.

Key words: “paraneoplastic syndromes”, “paraneoplastic dermatoses”, “paraneoplastic syndromes in dermatology”, “cutaneous signs of neoplasm”

Abstrakt

Wprowadzenie: Związane z obecnością procesów nowotworowych objawy skórne znane są jako dermatologiczne zespoły paranowotworowe i mogą przybierać różnorodne postacie. Praktykujący klinicyści powinni być zaznajomieni z dermatozami paraneoplastycznymi, aby ułatwić wczesne diagnozowanie ukrytych nowotworów. Niezauważenie wskaźników skórnych toczących się procesów nowotworowych może prowadzić do opóźnień w diagnozowaniu i leczeniu ich.

Modelowym markerem paraneoplastycznym jest taki, który pojawia się wyłącznie w obecności guza, zanika po jego wyleczeniu i może ponownie pojawić się w przypadku nawrotu lub przerzutów guza. Wczesne rozpoznanie objawów skórnych zespołów

paranowotworowych ma ogromne znaczenie, ponieważ może umożliwić wczesne diagnozowanie i leczenie nowotworów.

Skórne zespoły paraneoplastyczne dzielą się na dwie główne kategorie: nabyte i genetyczne. Wśród grupy nabytych pewne choroby ściśle korelują z określonymi nowotworami. Są to między innymi: acanthosis nigricans, paraneoplastic acrokeratosis Bazex, paraneoplastic pemphigus i erythema gyratum repens. Dodatkowo, istnieją rewelatory skórne o słabszej korelacji z nowotworami, na przykład zespół Sweeta.

W naszej pracy przedstawiliśmy wybrane dermatozy paranowotworowe i omówiliśmy ich przyczyny, częstość występowania i objawy kliniczne

Cel pracy: Celem naszej pracy był przegląd obecnej literatury na temat dermatologicznych zespołów paranowotworowych. Niniejszy artykuł wyczerpująco analizuje najważniejsze zespoły paranowotworowe wraz z ich objawami i diagnozą.

Materiały i metody: Dokonałiśmy przeglądu literatury dostępnej w PubMed, używając słów kluczy: “paraneoplastic syndromes”, “paraneoplastic dermatoses”, “paraneoplastic syndromes in dermatology”, “cutaneous signs of neoplasm”

Wyniki: W naszej pracy omówiliśmy wybrane spośród najczęściej występujących skórnych zespołów paraneoplastycznych. Uwagę poświęciliśmy takim jednostkom jak rogowacenie ciemne, acrokeratosis Bazex, pęcherzyca paraneoplastyczna, erythema geratum repens i zespół Sweeta. W pracy wskazaliśmy na rodzaj nowotworów, którym towarzyszą te dermatozy, opisaliśmy ich obraz kliniczny i możliwe mechanizmy powstawania.

Podsumowanie: Objawy skórne związane z nowotworami są różnorodne. Umiejętność ich rozpoznawania może prowadzić do szybszego wykrycia raka i wczesnego rozpoczęcia odpowiedniej terapii. Dlatego też dermatolodzy i klinicyści powinni być zaznajomieni z tematem dermatologicznych zespołów paraneoplastycznych, aby móc przeprowadzić wczesne diagnozowanie ukrytego nowotworu.

Słowa kluczowe: “paraneoplastic syndromes”, “paraneoplastic dermatoses”, “paraneoplastic syndromes in dermatology”, “cutaneous signs of neoplasm”

I. Wprowadzenie

Zespoły paraneoplastyczne (PS) to grupa objawów klinicznych, których występowanie towarzyszy obecności procesów nowotworów toczących się w obrębie organizmu. Często ustępują one wraz ze skutecznym leczeniem nowotworu i mają tendencję do nawrotów w przypadku wznowy procesu nowotworowego lub pojawienia się przerzutów. Mechanizm powstawania zespołów nie jest do końca poznany. Najczęściej ma on związek z produkcją przez guza substancji biologicznych, jak na przykład hormony, przeciwciała, kompleksy immunologiczne, cytokiny, czynniki wzrostu, które bezpośrednio oddziałują na organizm lub z odpowiedzią autoimmunologiczną organizmu na krążące antygeny nowotworu. [1, 23]

Według różnych danych zespoły paraneoplastyczne mogą pojawiać się u około 7-15% procent pacjentów z chorobą nowotworową. Mogą być one pierwszym objawem toczącego się procesu nowotworowego, rozwijać się w miarę postępu choroby lub być oznaką wznowy. U podłoża PS mogą leżeć guzy lite (najczęściej płuc, przewodu pokarmowego i narządów rodnych) jak i nowotwory hematologiczne. Niektóre z zespołów są ściśle powiązane z występowaniem określonych nowotworów, inne są niespecyficzne i mogą wskazywać na nowotwory różnego pochodzenia [1, 23]. W naszej pracy skupiliśmy się na wybranych zespołach paraneoplastycznych z dziedziny dermatologii, jednak temat ten jest znacznie szerszy i obejmuje zespoły paraneoplastyczne będące m.in. endokrynopatiami, odchyleniami biochemicznymi, zespołami neurologicznymi, zmianami hematologicznymi czy naczyniowymi. Osobną grupą zmian skórnych świadczących o obecności procesu nowotworowego są te o charakterze przerzutów [6].

W codziennej praktyce klinicznej wiedza dotycząca powiązania określonych dermatoz z występowaniem chorób nowotworowych jest bardzo przydatna, gdyż często zmiany te są pierwszym objawem choroby nowotworowej, która sama nie daje jeszcze specyficznych objawów co może wpłynąć na szybką diagnozę, tym samym zwiększając szansę na wyleczenie Pacjenta we wczesnym etapie choroby. [2]

Do typowych cech zespołu paraneoplastycznego należą:

- występowanie tylko w przypadku współistnienia nowotworu,
- zmiany skórne są odporne na stosowane leczenie,

- ustępowanie dermatoz wraz z wycofywaniem się procesu nowotworowego oraz ponowne pojawienie się w przypadku wznowy bądź przerzutów. [3]

W literaturze spisane są także kryteria diagnostyczne dermatoz paraneoplastycznych, których autorką jest Helen Ollendorff-Curth [2, 4, 21]:

- 1) równoczesne lub bardzo zbliżone czasowo występowanie nowotworu i zespołu paraneoplastycznego
- 2) równoległy rozwój bądź regresja dermatozy z nowotworem (wraz z leczeniem nowotworu uzyskujemy regresję zmian skórnych; nawrót zmian skórnych sugeruje nawrót nowotworu)
- 3) statystycznie istotne powiązanie między zmianami skórnymi a występowaniem nowotworu
- 4) określony typ nowotworu wywołuje określoną dermatozę
- 5) dermatoz rzadko występuje w ogólnej populacji

Musi być spełnione co najmniej jedno z wyżej wymienionych kryteriów aby wykazać powiązanie wykwitów skórnych z toczącym się procesem nowotworowym. [2, 22]

Paraneoplastyczne zespoły skórne można także podzielić na dwie główne grupy: dziedziczne (o podłożu genetycznym) i takie o nieustalonej roli czynników genetycznych (nabyte). [3,5] W naszej pracy skupiliśmy się na opisie wybranych zespołów z tej drugiej grupy.

Niektórzy autorzy dokonują podziału skórnych zespołów paraneoplastycznych pod kątem tego, jak często ich występowanie powiązane jest z istnieniem nowotworu złośliwego. Mamy więc rewelatory skórne zawsze powiązane z obecnością procesu rozrostowego (np. malignancy associated acanthosis nigricans, acrokeratosis Bazex), prawie zawsze towarzyszące nowotworom (np. pęcherzyca paraneoplastyczna, erythema geratum repens) i takie, które są z nimi powiązane tylko w części przypadków (np. zespół Sweeta). [2]

II. Cel pracy

Celem naszej pracy było przedstawienie wybranych najczęściej występujących skórnych zespołów paraneoplastycznych pod kątem ich obrazu klinicznego, diagnostyki, powiązania z konkretnymi nowotworami, częstości występowania. Chcieliśmy przedstawić zagadnienie

skórnych zespołów paraneoplastycznych w jak najbardziej interesujący i przydatny w codziennej praktyce klinicznej sposób.

III. Materiały i metody

Dokonałiśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed używając słów kluczy takich jak: “paraneoplastic syndromes”, “paraneoplastic dermatoses”, “paraneoplastic syndromes in dermatology”

IV. Wyniki - opis stanu wiedzy

IVa. Rogowacenie ciemne (malignancy-associated acanthosis nigricans; AN)

Są to zmiany proliferujące, o typie brodawkujących wykwitów barwy od jasnobrązowej do czarnej będących aksamitnymi zgrubieniami z hiperpigmentacją. Lokalizują się najczęściej w obrębie fałdów skórnych, zgięć stawowych (doły pachowe, łokciowe, pachwiny), a także w okolicy brodawek sutkowych, pępka, karku, szyi, narządów płciowych oraz w obrębie twarzy (wargi, powieki) i błony śluzowej jamy ustnej i przełyku. [7,8]

Warto wspomnieć, że wyróżniamy 8 różnych postaci rogowacenia ciemnego, w tym na przykład postać rzekomą związaną z otyłością oraz taką powiazaną z hiperinsulinemią i insulinoopornością. [1, 9] W naszej pracy opisujemy postać złośliwą będącą dermatologicznym zespołem paraneoplastycznym. Zmiany takie początkowo widoczne są jako ogniska hiperpigmentacji, skóra opisywana jest jako “brudna”, następnie dochodzi do progresji zmian z tworzeniem grudek zlewających się w większe ogniska. Wysiew zmian ma nagły początek i szybki przebieg z towarzyszącym świądem. W przypadku zmian o charakterze łagodnym rozwijają się one bardzo powoli, na przestrzeni kilku lat, co jest elementem różnicującym postać złośliwą od postaci łagodnych. [1,9]

AN typu złośliwego w prawie 100% wiąże się z obecnością nowotworu złośliwego i pojawia się głównie u pacjentów powyżej 40. roku życia. Nawet 90% takich zmian jest związanych z rozwojem nowotworów przewodu pokarmowego (zwłaszcza gruczolakoraków żołądka). Opisuje się także powiązania z gruczolakorakiem płuc, złośliwymi nowotworami piersi, nerek, szyszynki, prostaty, jajnika, trzustki, z rakiem wątrobowokomórkowym, rakiem macicy, pęcherza moczowego, z mięsakami i nowotworami hematologicznymi. [1, 10]

Za rozwój wysiewów skórnych mogą być odpowiedzialne czynniki wzrostu produkowane przez nowotwór, na przykład TGF-alfa. [1]

IVb. Acrokeratosis Bazex

Objawia się jako rogowacenie dłoni i stóp, a także nosa i całej twarzy. Pojawia się w późniejszym wieku (po 40.r.ż.) i dotyczy głównie mężczyzn. [2, 11] Początkowo zmiany mają charakter złuszcających się, hiperkeratotycznych, czerwono-fioletowych ognisk lokalizujących się w obrębie uszu, nosa, dystalnych części palców rąk i stóp. Często zajęte jest także łożysko paznokci. Następnie zmiany rozprzestrzeniają się na dłonie, stopy, twarz, kończyny i tułów. Taki postęp zmian najczęściej związany jest z rozwojem leżącego u ich podstaw nowotworu bądź z przerzutami. [1, 11]

W literaturze opisywane jest powiązanie tego rewelatora skórniego z rakami kolczystokomórkowymi, głównie górnych dróg oddechowych. Może współistnieć z rakiem gardła, krtani, płuc oraz nowotworami górnej części przewodu pokarmowego (rak języka, przełyku, żołądka). [11, 12]

Patomechanizm powstawania tych zmian nie jest do końca poznany. Za ich wysiew mogą być odpowiedzialne produkowane przez guza czynniki wzrostu keratocytów, takie jak TGF-alfa. [11]

IVc. Pęcherzyca paraneoplastyczna

Charakteryzuje się występowaniem pęcherzowych, rumieniowo-złuszcających zmian skórnych. Zajęte mogą być także płytki paznokci (obecne zniekształcenia), błona śluzowa jamy ustnej (krwotoczne nadżerki), oczy (spojówki, rogówki) oraz okolice narządów płciowych. Najczęściej jako pierwsze pojawia się bolesne owrzodzenie błony śluzowej warg i jamy ustnej z towarzyszącym zapaleniem, a następnie zmiany rozprzestrzeniają się do opisanych wyżej okolic. [2,14, 15]

W badaniu immunopatologicznym wycinków skórnych wykrywane są związane in vivo przeciwciała (m.in. IgG, IgA, C3, przeciwko desmogleinie 3), co wykorzystywane jest w kryteriach diagnostycznych pęcherzyca paraneoplastycznej.[13, 14, 16]

Jej wystąpienie sugeruje obecność złośliwych rozrostów limforetikularnych, głównie chłoniaków typu B, może także nasuwać podejrzenie przewlekłej białaczki limfocytowej, guza Castelmana, a także rzadziej gruczolakoraków płuc, żołądka, jelita grubego. [1, 2, 15]

Pęcherzyca paraneoplastyczna cechuje się częstym występowaniem powikłań, takich jak nadkażenie zmian prowadzące do sepsy czy krwawienia, i może skutkować zgonem pacjenta.

U patogenezy tego rewelatora skórniego leży odpowiedź immunologiczna organizmu na produkowane przez nowotwór antygeny. Powstają przeciwciała krzyżowe skierowane przeciw antygenom naskórka. [13, 15]

IVd. Erythema gyratum repens

Zmiany skórne mają charakter szerzących się obwodowo ognisk rumieniowych o koncentrycznym układzie z towarzyszącym powierzchownym złuszczeniem. Przebieg jest bardzo szybki, wykwity powiększają się nawet o 1 cm na dobę i kształtem przypominają słoje drzewa. Lokalizują się głównie w obrębie tułowia i kończyn, ich wysiewowi towarzyszy świąd. [1, 2, 18]

Erythema gyratum repens najczęściej wskazuje na obecność złośliwych nowotworów płuc, piersi, żołądka, przełyku, szyjki macicy. [17, 18]

Mechanizmy patogenetyczne stojące za rozwojem tych zmian skórnych nie są dokładnie poznane, prawdopodobnie mają związek z odpowiedzią autoimmunologiczną organizmu na produkowane przez nowotwór antygeny. [1, 2]

IVe. Zespół Sweeta

W tym zespole na skórze pojawiają się czerwone, obrzękowo-naciekowe ogniska wyglądem przypominające rumień wielopostaciowy z nagłym początkiem, często towarzyszącą gorączką, leukocytozą oraz naciekami neutrofilowymi w bioptatach skórnych. Wykwity te umiejscowione są głównie na tułowiu, kończynach, twarzy. [1, 2, 23]

Zespół Sweeta może wskazywać na obecność ostrej białaczki mieloblastycznej, chłoniaków lub innych nowotworów hematologicznych. [23] Opisano także rzadkie przypadki współistnienia z guzami piersi, prostaty, macicy, pochwy, jelita grubego, żołądka. [23] Ten zespół paraneoplastyczny pojawia się częściej u kobiet i według różnych autorów pojawienie się go w przebiegu nowotworów opisywane jest jako rzadkie (w około 20% przypadków). [1, 19, 20]

W patogenezie zespołu Sweeta główną rolę odgrywa uwalnianie cytokin leukocytarnych, co powoduje mobilizację neutrofilii w szpiku kostnym i ich migrację do skóry właściwej. Tłumaczy to także opisywany związek stosowania czynnika GCSF z wysiewem zmian u osób leczonych tym czynnikiem z powodu neutropenii. [2, 20]

Podsumowanie

Zmiany skórne związane z procesami rozrostowymi wewnątrz organizmu mogą występować jako skórne przerzuty nowotworowe i zróżnicowane morfologicznie zespoły paraneoplastyczne. Prawdopodobieństwo powiązania poszczególnych wykwitów z obecnością procesu nowotworowego jest zróżnicowane; niektóre dermatozy częściej

współistnieją z chorobami nowotworowymi niż inne. Zmiany skórne wycofują się wraz z leczeniem choroby leżącej u ich podłoża. Umiejętność rozpoznawania skórnych zespołów paraneoplastycznych jest niezwykle przydatna w codziennej praktyce klinicznej, gdyż zwiększa szanse na wczesną diagnozę nowotworów narządów wewnętrznych, a tym samym możliwość ich leczenia na niższym stopniu zaawansowania. Uwagę lekarzy powinny zwrócić uporczywe zmiany skórne, utrzymujące się pomimo wprowadzonego leczenia.

1. Zgoda pacjenta: nie dotyczy
2. Dane pozyskano z PubMed
3. Ocena etyczna: nie dotyczy
4. Wkład autora:

-Konceptualizacja: Aleksandra Berner, Katarzyna Stencel, Maciej Pękała, Anna Olszewska, Klaudia Marczyk, Karina Stelmaszak, Monika Polaszek, Marta Bogowska, Paulina Polak, Karolina Matyja

-Metodologia: Aleksandra Berner, Maciej Pękała, Monika Polaszek, Marta Bogowska, Paulina Polak

-Oprogramowanie: Katarzyna Stencel, Maciej Pękała, Klaudia Marczyk, Anna Olszewska, Karina Stelmaszak, Aleksandra Berner, Karolina Matyja

-Analiza formalna: Katarzyna Stencel, Anna Olszewska, Monika Polaszek, Marta Bogowska

-Przechowywanie danych: Aleksandra Berner, Katarzyna Stencel, Maciej Pękała, Anna Olszewska, Klaudia Marczyk, Karina Stelmaszak

-Wizualizacja: Karolina Matyja, Katarzyna Stencel, Maciej Pękała, Anna Olszewska, Klaudia Marczyk

-Nadzór: Karolina Matyja, Aleksandra Berner, Katarzyna Stencel, Maciej Pękała, Anna Olszewska, Monika Polaszek, Marta Bogowska, Paulina Polak, Klaudia Marczyk, Karina Stelmaszak

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu

5. Konflikt interesów: nie dotyczy
6. Finansowanie: nie dotyczy
7. Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: nie dotyczy
8. Oświadczenie o świadomej zgodzie: nie dotyczy
9. Oświadczenie o dostępności danych: nie dotyczy

Bibliografia

1. Thomas I, Schwartz RA. Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations. *Clin Dermatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):593-600. doi: 10.1016/j.clindermatol.2005.01.006. PMID: 16325068.
2. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 May;18(5):456-469. doi: 10.1111/ddg.14093. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32311823.
3. Braun Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf WH: *Dermatology*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, New York 2000
4. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma In: R Andrade, SL Gumport, GL Popkin et al. (eds.): *Cancer of the skin*. Philadelphia: WB Saunders, 1976: 1308–9.
5. Trznadel-Budźko E, Stec J, Kaszuba A i wsp.: Skórne rewelatory narządów wewnętrznych. *Przeegl Wojsk-Med*, 2000, 42 (1): 74-82.
6. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. A retrospective study of 7316 cancer patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22(1): 19–26.
7. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Mar;119(3):180-3. PMID: 19514649.
8. Kleikamp S, Böhm M, Frosch P, Brinkmeier T. Acanthosis nigricans, Papillomatosis mucosae und "tripe palms" bei einem Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom [Acanthosis nigricans, papillomatosis mucosae and "tripe palms" in a patient with metastasized gastric carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006 May 26;131(21):1209-13. German. doi: 10.1055/s-2006-941753. PMID: 16721709.
9. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Jul;31(1):1-19; quiz 20-2. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70128-8. PMID: 8021347.

10. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, Costa IM, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013 Jan-Feb;88(1):9-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001. PMID: 23538999; PMCID: PMC3699944.
11. Bologna, Jean L. M.D.; Brewer, Yvelise P. M.D.; Cooper, Dennis L. M.D.. Bazex Syndrome (Acrokeratosis Paraneoplastica) An Analytic Review. *Medicine* 70(4):p 269-280, July 1991.
12. Stone SP, Buescher LS. Life-threatening paraneoplastic cutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2005; 23(3): 301–6.
13. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729–35
14. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259. PMID: 31214197; PMCID: PMC6558011.
15. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):882-894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102.
16. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2007 Aug;34(8):503-11. doi: 10.1111/j.1346-8138.2007.00322.x. PMID: 17683379.
17. Caux F, Lebbe C, Thomine E, Benyahia B, Flageul B, Joly P, Rybojad M, Morel P. Erythema gyratum repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunohistochemistry. *Br J Dermatol*. 1994 Jul;131(1):102-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08465.x. PMID: 8043400.
18. Eubanks LE, McBurney E, Reed R. Erythema gyratum repens. *Am J Med Sci*. 2001 May;321(5):302-5. doi: 10.1097/00000441-200105000-00002. PMID: 11370793.
19. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer*. 1993 Nov 1;72(9):2723-31. doi: 10.1002/1097-0142(19931101)72:9<2723::aid-cncr2820720933>3.0.co;2-f. PMID: 8402496.
20. Suzuki Y, Kuroda K, Kojima T, Fujita M, Iseki T, Shinkai H. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol*. 1995 Sep;133(3):483-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb02684.x. PMID: 8547011.
21. Isabelle Thomas, Robert A. Schwartz, Cutaneous paraneoplastic syndromes: uncommon presentations, *Clinics in Dermatology*, Volume 23, Issue 6, 2005, Pages 593-600, ISSN 0738-081X,

22. Cristina Sardiña González, Clara Martínez Vivero, José López Castro, Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones, *Critical Reviews Oncology/Hematology*, Volume 174, 2022, 103676, ISSN 1040-8428
23. Cunha DG, Campos-do-Carmo G, Marujo JM, Verardino GC. Paraneoplastic Sweet's syndrome. *An Bras Dermatol*. 2018 Jul-Aug;93(4):576-578. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187353. PMID: 30066769; PMCID: PMC6063096.
24. Politi Y, Ophir J, Brenner S. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Acta Derm Venereol*. 1993 Jun;73(3):161-70. doi: 10.2340/0001555573161170. PMID: 8105610.