

# 6



## Zmiany skórne związane z chorobami trzustki

Ewa Trznadel-Grodzka, Andrzej Kaszuba

### Wprowadzenie

Zapalenie trzustki jest klasyfikowane jako ostre lub przewlekłe – w zależności od czasu trwania objawów. Wśród przyczyn zaburzeń funkcji trzustki wyróżnia się: alkohol, cukrzycę, infekcje powodowane paramyksowirusem, wirusem zapalenia wątroby, kamicej przewodu żółciowego, urazy oraz przyjmowane leki (tiazidy, azatiopryna, sulfonamidy, estrogeny).

Do objawów klinicznych wskazujących na ostre zapalenie trzustki należą: gorączka, nudności, wymioty, tkliwość uciskowa i ból brzucha, spadek ciśnienia tętniczego oraz wzrost poziomu amylazy we krwi.

Szczególnie ostrej fazie zapalenia trzustki często towarzyszą zmiany skórne, zwykle dwójakiego rodzaju: plamica i zapalenie tkanki podskórnej (*panniculitis*). Pierwsze doniesienia w literaturze pochodzą z 1919 r., kiedy Grey Turner opisał plamy koloru niebieskiego na bocznych powierzchniach tułowia u chorych na ostre zapalenie trzustki. Początkowo uznano, iż są one wynikiem martwicy tkanki tłuszczowej, i nazwano je objawem Turnera. W rzeczywistości dochodzi do gromadzenia się krwotocznego

płynu z otrzewnej w tkance podskórnej. Objaw ten występuje u ok. 5% chorych na ostre zapalenie trzustki. Inna lokalizacja zmian krwotocznych to okolica pępka – plama jakby okala pępek. Pierwszy raz została opisana w 1918 r. przez Cullena. Zmiana nie ma charakteru swoistego. Poza ostrym zapaleniem trzustki może towarzyszyć krwawieniu w ciąży pozamaciczej. W przebiegu choroby pojawić się może także sinica marmurkowata (objaw Walzela) w obszarze powłok brzusznych i tułowia. Sporadycznie plamica lub krwawienie występują poniżej więzadła pachwinowego (objaw Foxa).

W bezpośredniej bliskości pępka może być wyczuwalny guz siostry Mary Joseph. Nazwa pochodzi od imienia pielęgniarki, która jako pierwsza (w 1949 r.) zauważyła zależność pomiędzy nowotworem w jamie brzusznej a guzem w okolicy pępka. Jest to przerzut do okołopępkowych węzłów chłonnych z nowotworu narządów jamy brzusznej lub miednicy. Najczęściej guz ten pochodzi z przerzutu raka jajnika, raka żołądka, raka trzustki lub raka jelita grubego. Przerzuty szerzą się często przez ciągłość z nacieku otrzewnej lub poprzez naczynia limfatyczne.

## Zapalenie tkanki podskórnej (panniculitis)

Wyróżnia się 2 postaci zapalenia i martwicy tkanki podskórnej (ryc. 1 A i B): podskórną i guzkową. Etiologia nie jest jasna. Pod uwagę brana jest aktywność: lipazy, kolipazy, fosfolipazy i tripsyny. Enzymy te uwalniane z uszkodzonej trzustki miałyby się uwalniać do krążenia i docierać do tkanki podskórnej. Chorzy na ostre zapalenie trzustki mogą mieć jednak prawidłowy poziom lipazy. Zakłada się także istnienie hipotetycznego czynnika gospodarza, który predysponuje adipocyty/komórki nabłonkowe w tkance podskórnej do uszkodzającego działania enzymów.

### Obraz kliniczny

Martwica tkanki podskórnej w przebiegu zapalenia trzustki najczęściej dotyka chorych pomiędzy 30. a 40. r.ż. Klinicznie wykwity mają charakter guzów lub grudek o średnicy ok. 1–5 cm. Występują szczególnie na ramionach, tułowie, pośladkach, udach i podudziach. Guzy często są bolesne. W ciężkich przypadkach pękają samoistnie i uwalnia się z nich lepki sterylny materiał zawierający wolny i zestryfikowany cholesterol, neutralne tłuszcze. Zmiany goją się samoistnie w ciągu 2–3 tygodni, pozostawiając zagłębione, przebarwione blizny, ale jednocześnie w okolicy powstają nowe wykwity. Chorzy z licznymi wykwitami zapalnymi i martwiczymi często gorączkują, skarżą się na ból brzucha i wymioty. Nierzadko objęte zapaleniem są także małe stawy, gdzie główne zmiany dotyczą błony maziowej.

### Histopatologia

O rozpoznaniu zapalenia i martwicy tkanki podskórnej rozstrzyga wynik badania histopatologicznego. Obecne są ogniska martwicy z „komórkami-widmami” (*ghost like*) pozbawionymi jąder, o grubych cieniach ścian, otoczone naciekiem zapalnym neutrofilów, eozynofiliów, limfocytów, histiocytów i komórek olbrzymich typu ciała obcego. Mogą być obecne zmiany krwotoczne i wtórne zwapnienia. Natomiast cechy zapalenia naczyń są groź-



Ryc. 1 A i B. Zapalenie tkanki podskórnej w przebiegu ostrego zapalenia trzustki.

nym ostrzeżeniem, że zmiany w narządzie ulegają przeistoczeniu w raka trzustki.

Martwica tkanki podskórnej może współwystępować z rakiem trzustki. Dotyczy to jednak osób w podeszłym wieku. Rozpoznanie potwierdzają częsta eozynofilia i nieznaczne podwyższenie lub prawidłowy poziom amylazy i lipazy w surowicy tych chorych.

### Diagnostyka różnicowa

W rozpoznaniu różnicowym zapalenia i martwicy tkanki podskórnej należy wziąć pod uwagę:

- rumień guzowaty,
- guzkowe zapalenie naczyń,
- guzkowe zapalenie okołotętnicze,
- różne formy zrazikowego zapalenia tkanki podskórnej (*cold panniculitis*, zapalenie tkanki podskórnej jeźdźców),
- toczeń głęboki.

## ZMIANY SKÓRNE ZWIĄZANE Z ENDOKRYNNYMI GUZAMI TRZUSTKI

Istnieje wiele guzów trzustki łagodnych i złośliwych, które mają zdolność produkowania i uwalniania różnych hormonów. Hormony te z kolei mają zdolność prowokowania zmian skórnych.

### Glukagonoma

Najczęściej opisywanym w literaturze, ale nie najczęściej występującym guzem trzustki jest *glukagonoma*, który jest guzem z komórek  $\alpha$  trzustki. W przebiegu tzw. zespołu *glukagonoma* pojawia się rumień wędrujący martwiczy (nekrolityczny), który stał się rozpoznawczym markerem skórnym tego zespołu.

**Rumień wędrujący nekrolityczny (ryc. 2 A i B)** został po raz pierwszy opisany przez Beckera w 1942 r. W 1966 r. Mc Gavran zauważył powiązania pomiędzy występowaniem zmian skórnych a guzem *glukagonoma*. Dopiero w 1974 r. Maltinson wprowadził pojęcie zespołu *glukagonoma*. Godna uwagi jest obserwacja, że złośliwe *glukagonoma* nie współistnieją z typowymi skórnymi zmianami pełnego zespołu. Poza tym rzadkie publikacje opisują rumień martwiczy wędrujący u osób bez guza trzustki i zwiększonego poziomu glukagonu w surowicy. U większości chorych początek zespołu *glukagonoma* jest podstępny i następuje do 2 lat przed ustaleniem rozpoznania. W okresie diagnozowania przeważająca liczba pacjentów z *glukagonoma* ma już przerzuty do wątroby i regionalnych węzłów chłonnych. Najczęściej jest on rozpoznawany u kobiet w średnim wieku.

### Manifestacje dermatologiczne

Patogeneza rumienia wędrującego nekrolitycznego nie jest znana. Początkowo zmiany mają charakter rumienia o różnej średnicy. W jego części centralnej pojawia się pęcherz. Po przerwaniu pokrywy tworzy się ognisko martwicy pokryte ciemnym martwiczym strupem. Ognisko goi się ok. 10 dni z pozostawieniem przebarwienia. Czynnym zmianom towarzyszą

ból i świąd. Podstawową lokalizacją są dystalne części kończyn. Następnie zmiany występują w różnych okolicach, szczególnie wokół ust, w okolicach wyprzeniowych, zwłaszcza w kroczu oraz dolnej części brzucha. Aktywny proces zapalny pojawia się cyklicznie co 7-14 dni i bywa bardzo rozległy. Przybywanie pęcherzy, pęcherzyków, martwica naskórka, złuszczenie powodują, że kształty zmian chorobowych stają się nieregularne. Granice często są obrączkowate i pełzające.

### Diagnostyka różnicowa i histopatologia

Podobnie jak z innymi markerami chorób trzustki rumień wędrujący martwiczy nie jest swoisty dla trzustkowego *glukagonoma* i był opisywany w *adenocarcinoma* jelita czczego lub prostaty, w zaawansowanym zaniku kosmków jelita cienkiego, a nawet w zespole mielodysplastycznym. W rozpoznaniu różnicowym w pełni rozwiniętego rumienia pełzającego należy wziąć pod uwagę: pęcherzycę, pemfigoid pęcherzowy, *acrodermatitis enteropatica*, niedobór nasyco-



Ryc. 2 A i B. Rumień wędrujący nekrolityczny.

nych kwasów tłuszczowych i pelagrę. Początkowe wykwity mogą naśladować wyprysk, kontaktowe zapalenie skóry, drożdżycę, łuszczycę, ropne gronkowcowe zapalenie skóry.

Poza rumieniem wędrującym martwiczym chorzy często mają objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i języka. Analogicznie do zmian skórnych powstają pęcherze, a następnie powierzchnie pozbawione nabłonka. Opisane zmiany śluzówkowe zostały wyodrębnione pod nazwą *chronic ulcerative stomatitis*.

Badanie histopatologiczne wczesnych wykwitów na skórze może być pomocne w ustaleniu rozpoznania zespołu *glukagonoma*. Widoczne są: stan gąbczasty, nekroliza górnych warstw naskórka, wakuolizacja keratynocytów, kumulacja neutrofilów w naskórku. Okazjonalnie obserwuje się szczeliny i wewnątrz naskórkowe pęcherze. Brak cech akantolizy. W powierzchniowej warstwie skóry właściwej stwierdzany jest umiarkowany naciek zapalny głównie z monocytów skupiających się wokół naczyń. Te same zmiany opisywane są w pelagrze i *acrodermatitis enteropathica*.

Obecność rumienia nekrolitycznego często zwiększa szansę rozpoznania guza trzustki, bowiem u tego samego chorego i członków jego rodziny może wystąpić rodzinny *glukagonoma*, szczególnie w zespole MEN-1 (liczne nowotwory gruczołów endokrynych).

Innym mniej charakterystycznym objawem związanym z chorobami trzustki może być nawracające zakrzepowe zapalenie żył.

Należy podkreślić, że aż 75-95% chorych na *glukagonoma* cierpi jednocześnie z powodu cukrzycy, stąd mogą się pojawić zmiany skórne współwystępujące z cukrzycą.

### **Insulinoma**

W przypadku tego guza trzustki skargi chorego, jak również objawy kliniczne wynikają z nadmiernej produkcji insuliny. Są to: uczucie głodu, tachykardia, zawroty głowy, osłabienie, drgawki, podniecenie lub depresja.

---

### **Manifestacje dermatologiczne**

---

Objawy skórne są pośrednie i niecharakterystyczne, wynikające z hipoglikemii. U chorych obserwuje się błądliwość i zlewne poty.

### **Gastrinoma**

Guz trzustki produkujący gastrynę jest drugim co do częstości występowania hormonalnie czynnym guzem trzustki. Główną manifestacją kliniczną *gastrinoma* jest zespół Zollingera-Ellisona, zdefiniowany w 1955 r. jako oporna na leczenie choroba wrzodowa z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku i guzem trzustki wywodzącym się z komórek wysp. Pierwsze objawy to: ból brzucha, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności i wymioty.

---

### **Manifestacje dermatologiczne**

---

Objawy skórne występują wtórnie. Nie są charakterystyczne, ale istotne w badaniu klinicznym. Powłoki skóry stają się blade, pokryte potem. Skóra przybiera cechy odwodnienia w postaci utraty elastyczności, wiotkości. Ujęta w fałd odkształca się wolno.

U chorych lub członków ich rodzin z zespołem Zollingera-Ellisona częściej opisywano liczne tłuszczaki.

### **Guz somatostatynowy (somatostatinoma)**

Guz somatostatynowy jest guzem trzustki produkującym somatostatynę. Objawy kliniczne wynikają z działania supresyjnego tego hormonu na czynność endokrynną trzustki i innych narządów. Do klasycznych objawów zalicza się: cukrzycę, kamicę żółciową, biegunki tłuszczowe, bóle brzucha, niestrawność i spadek masy ciała.



### Manifestacje dermatologiczne

Skórną manifestacją *somatostatinoma* jest żółtaczka powodowana przez ucisk lub zamknięcie przewodu żółciowego wspólnego.

### VIPoma (zespół Verner-Morrisona)

Guz wydzielający VIP (VIPoma) to guz trzustki, który wytwarza wazoaktywny hormon jelitowy VIP. Manifestuje się stałą biegunką, obniżonym poziomem potasu i podwyższonym poziomem chlorku, a także achlorhydrią.

### Manifestacje dermatologiczne

Skórnymi objawami są żółtaczka i odwodnienie.

Charakterystyczne dla tej choroby jest współwystępowanie z zespołem MEN lub chorobą Recklinghausena. Tej ostatniej towarzyszą liczne i różnorodne wykwity skórne, np.: plamy typu kawy z mlekiem, włókniaki, nerwiaki, nerwiakowłókniaki.

### Zespół Cushinga

Zmiany chorobowe (ryc. 3-5) są wynikiem nadmiernej produkcji hormonu ACTH (adrenokortykotropowego), podwyższonego poziomu kortyzolu pochodzącego z kory nadnerczy, leczenia glikokortykosteroidami lub obecności guzów wydzielających ACTH, np. guzów trzustki, tarczycy, rakowiaka, grasiczaka. Chorzy z zespołem Cushinga i ze zwiększonym wydzielaniem ACTH przez komórki wyspowe mają nieco łagodniejsze objawy kliniczne w porównaniu z pacjentami cierpiącymi na ten zespół wywołany innymi przyczynami. Zasadnicze objawy zespołu Cushinga to otyłość w obrębie tułowia, zwłaszcza jego górnej części. Kończyny pozostają szczupłe. Twarz ulega wyraźnemu zaokrągleniu (twarz księżycowata).

Zmiany skórne u tych chorych mogą być dominujące. Stanowią pewien stały zespół objawów:



Ryc. 3. Twarz księżycowata w zespole Cushinga.



Ryc. 4. Hirsutyzm pleców i trądzik u kobiety w przebiegu zespołu Cushinga.

- Stały rumień twarzy, symetryczny, wyraźny na policzkach.
- Trądzik steroidowy (brak zaskórników, osutka monomorficzna, dominują jednako- we morfologicznie drobne zapalne grudki lub krosty, brak typowych dla trądziku pospolitego licznych przebarwień i blizn, brak charakterystycznej lokalizacji na twarzy w kształcie litery T lub U); może wystąpić na dekolcie i ramionach.



**Ryc. 5.** Otyłość i rozległe rozstępy u chorej z zespołem Cushinga.

- Rozstępy szerokie, liczne, barwy sinopurpurowej, zwykle w okolicy piersi, brzucha, ramion, pośladków, wewnętrznych powierzchni ud.
- Częste siniaki powodowane uszkodzeniem struktur podporowych ścian naczyń krwionośnych.
- Skłonność do zakażeń ropnych.
- Hirsutyzm – nadmierne owłosienie typu męskiego u kobiet (twarz, okolica nad ustami, broda, szyja, klatka piersiowa, brzuch, uda).
- Znaczne przerzedzenie włosów w okolicy czołowej i ciemieniowej.
- Ogólne ścięczenie skóry.



**Ryc. 6.** Napadowy rumień twarzy i uszu w przebiegu rakowiaka.

### Rakowiak trzustki (karcynoid)

Rakowiak trzustki to guz produkujący prostaglandynę i serotoninę. Główne objawy rakowiaka występują ze strony: płuc, serca, przewodu pokarmowego (w tym trzustki) i skóry.

#### Manifestacje dermatologiczne

U chorych występują epizody rumienia, szczególnie na twarzy, szyi, dekolcie oraz w górnej części klatki piersiowej (**ryc. 6**). Początkowo rumień ma charakter przejściowy i napad nie trwa dłużej niż 10 min. Stopniowo zmiany skórne występują częściej i trwają dłużej. Przybierają bardziej przewlekły charakter. Z tego powodu pojawiają się wyraźne teleangiektazje i sinica. Symptomy te należy różnicować z innymi niż rakowiak przyczynami napadowego rumienia, takimi jak gorące pokarmy, alkohol, stany emocjonalne, nagłe zmiany temperatury, skrajności pogodowe. Rakowiaki mogą się umiejscawiać również w dolnym odcinku jelit z wtórnymi ogniskami w węzłach krezki i wątrobie. Po chirurgicznym usunięciu zajętych tkanek objawy skórne ulegały wyraźnemu ograniczeniu, ale nie ustępowały całkowicie.