

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Проф. Л. А. БОЛОТНАЯ, доц. И. М. СЕРБИНА

PARANEOPLASTIC DERMATOSIS

L. A. BOLOTNAYA, I. M. SERBINA

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены сведения об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях наиболее часто встречающихся паранеопластических дерматозов.

Ключевые слова: паранеопластические дерматозы, этиология, патогенез, клиника, диагностика.

The information about the etiology, pathogenesis, clinical manifestations of the commonest types of paraneoplastic dermatosis is presented.

Key words: paraneoplastic dermatosis, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis.

В клинической картине многих злокачественных новообразований нередко возникают синдромы, не связанные непосредственно с локализацией самой опухоли или ее метастазами. Это так называемые паранеопластические синдромы (ПС) — неспецифические неонкологические заболевания, возникающие под влиянием злокачественного процесса, но не вследствие прямого воздействия опухоли на ткани и органы, а в результате ее опосредованного влияния на обменные, биохимические и иммунные реакции, происходящие в организме [1]. По данным различных авторов, ПС наблюдаются у 4–60% больных злокачественными новообразованиями [1, 2]. Как правило, ПС возникают задолго или одновременно с развитием злокачественной опухоли, часто исчезают после удаления новообразования и появляются вновь при рецидивах и метастазах. Выдающийся французский онколог А. Денокс в 1964 г. дал следующее клиническое определение этому процессу: «Опухолевое заболевание является обязательным условием для возникновения паранеопластического синдрома, но непосредственное присутствие опухолевых клеток не обязательно».

В литературе описано более 70 ПС, их объединяют в различные клинические группы: гематологические, эндокринные, нейромышечные и т. д. [1, 2]. Паранеопластические поражения кожи (дерматозы) являются одним из важнейших и частых ПС в клинической практике [3, 4]. В последние годы в связи с увеличением числа случаев запоздалой диагностики злокачественных новообразований возрастает внимание к этой группе дерматозов. Несмотря на то, что первые сообщения о связи неонкологических заболеваний кожи и злокачественных опухолей внутренних органов появились около 140 лет назад (Ф. Герба, 1868), многие практикующие врачи недостаточно осведомлены о подобной взаимосвязи и не совсем ясно представляют себе группу «параонкологических»

заболеваний, которые могут быть ранними признаками опухолевого процесса в организме. Разнообразные кожные симптомы нередко (в 20–35% случаев) являются первыми, иногда единственными признаками злокачественной опухоли еще задолго до ее клинической манифестации [5, 6]. Кожа, как многофункциональный орган, осуществляющий тесную связь организма с внешней средой, чутко реагирует на различные патологические нарушения, в том числе и на системный опухолевый процесс, поражающий организм больного. Описано более 70 заболеваний кожи и ее придатков, наблюдаемых у онкологических больных.

Паранеопластические дерматозы (ПД) представляют собой совокупность доброкачественных заболеваний и симптомов поражения кожи, возникающих под влиянием злокачественных опухолей внутренних органов. Чаще всего пигментация, кератинизация, буллезные высыпания и доброкачественные новообразования. Напоминаая известный дерматоз, ПД всегда имеют особенности клинической картины, отличаются резистентностью к лечению и нередко — распространенностью. Они различны по этиологии, частоте и клиническим проявлениям.

В настоящее время выделяют следующие основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития ПС: 1) воздействие секретируемых опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена или α -фетопротейна) и других протеинов (иммуноглобулинов), а также энзимов; 2) образование аутоиммунных и иммунных комплексов, наличие иммуносупрессии; 3) образование эктопических рецепторов или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцируемые опухолью; 4) «запрещенный контакт», при котором осво-

бождаются энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, что ведет к развитию антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям; 5) другие причины, в том числе генетически обусловленная восприимчивость к развитию аутоиммунных процессов [1, 5, 6].

Основными клиническими признаками паранеопластических поражений кожи являются: 1) одновременное или почти одновременное развитие дерматоза и злокачественной опухоли; 2) статистическая достоверность корреляции обоих процессов; 3) исчезновение доброкачественного поражения кожи после хирургического удаления опухоли или после успешного химио-, лучевого лечения; 4) возобновление дерматоза в случае рецидива или метастазирования основной опухоли [3, 5].

Клинические проявления паранеоплазий кожи весьма разнообразны, что затрудняет создание единой классификации. Большинство авторов выделяют облигатные, факультативные и вероятные ПД в зависимости от частоты их выявления при злокачественных новообразованиях внутренних органов [3]. Облигатными ПД, которые наиболее часто сочетаются с раком внутренних органов, являются черный акантоз (злокачественная форма), круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, приобретенный гипертрихоз пушковых волос, мигрирующая эритема, карциноидный синдром и др. К факультативным паранеоплазиям, которые отличаются меньшей частотой сочетания со злокачественными опухолями, относятся дерматомиозит, генерализованный кожный зуд, буллезные дерматозы, мигрирующий тромбофлебит, первичный системный амилоидоз кожи, панникулит Вебера — Крисчена, синдром Пейтца — Егерса — Турена и т. д. К паранеоплазиям, при которых рак внутренних органов и систем вероятен, относятся острые и подострые фигурные эритемы, приобретенный ихтиоз, эритродермия, опоясывающий лишай, ладонно-подошвенная кератодермия, синдромы Коудена и Гарднера, гангренозная пиодермия, множественные кератоакантомы и проч. Особое внимание должно быть уделено больным пожилого возраста при атипичном и торпидном течении указанных дерматозов с высокой вероятностью их ассоциации со злокачественными новообразованиями. При вероятных паранеоплазиях опухолевые процессы внутренних органов выявляются лишь в отдельных случаях.

По морфологическому принципу различают эритематозные, пруригинозные, везикулобуллезные и пигментные формы паранеоплазий [7]. Группа эритематозных ПД чаще встречается у женщин и включает круговидную ползучую эритему Гаммела, центробежную эритему Дарье, многоформную экссудативную эритему. Ведущим симптомом пруригинозных форм является упорный кожный

зуд, возникновение которого связывают с аутоиммунной реакцией, возникающей в результате цитолиза тканей опухоли. К везикулобуллезным дерматозам относят себорейную и вульгарную пузырчатку, буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга.

Среди ПД наибольшее клиническое значение имеют черный акантоз, круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, герпетиформный дерматит Дюринга, паранеопластический пемфикус, дерматомиозит.

Папиллярно-пигментная дистрофия кожи, или *acanthosis nigricans* (черный акантоз), является классическим ПД [8, 9]. Впервые на связь этого дерматоза с раком внутренних органов указал еще в XIX в. Ж. Дарье. Дерматоз встречается в виде доброкачественной формы у лиц молодого возраста (юношеская форма) на фоне гормональных нарушений и злокачественной (паранеопластической) формы у лиц старше 40 лет и в 60–100% случаев указывает на рак внутренних органов, прежде всего желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочная железа, толстая кишка), реже — легких, матки, молочной железы. Почти у 30% больных дерматоз предшествует клиническим признакам злокачественной опухоли. Черный акантоз является неблагоприятным прогностическим симптомом, так как в большинстве случаев возникает уже в период метастазирования. По разным данным, после проявления первых кожных изменений 50% больных погибают в течение 9 мес, 75% — в течение 1,5 лет и почти 90% — в сроки до 2 лет.

Процесс локализуется преимущественно в подмышечных областях, на задней поверхности шеи, вокруг пупка, заднего прохода и наружных половых органов. Вначале в этих местах кожа грубеет, затем утолщается, образуя бородавчатые гипертрофии с гиперпигментацией, склонные к мацерации. В очагах поражения характерно изменение цвета кожи от желтовато-коричневого до черного, волосы в этих местах обычно выпадают, отмечается зуд различной интенсивности. У 50% больных также поражается слизистая полости рта, конъюнктивы, половых губ, где часто возникают сосочково-пигментные изменения кожи, напоминающие остроконечные кондиломы.

Паранеопластический черный акантоз следует дифференцировать с доброкачественным черным акантозом, который появляется с рождения, в детстве или период полового созревания; с черным псевдоакантозом, возникающим при ожирении, и черным акантозом, сопутствующим некоторым генетическим дерматозам.

Псориазиформный акрокератоз Базекса чаще возникает одновременно с клиническими симптомами рака или предшествует опухолевому процессу на несколько лет [6, 10]. Многочисленные клинические наблюдения показывают, что дерматоз чаще бывает у мужчин 50–60 лет, почти в 100% случаев связан с раком верхних отделов дыха-

тельной и пищеварительной систем, в 60–70% — с раком предстательной железы. В патогенезе заболевания, помимо злокачественных новообразований внутренних органов, определенная роль принадлежит злоупотреблению алкоголем, курению, эндокринным и метаболическим нарушениям, изменениям симпатической нервной системы и иммунным нарушениям.

Кожные изменения при акрокератозе Базекса развиваются постепенно. Вначале появляется застойная эритема с фиолетовым оттенком и шелушением на коже носа, по краям ушных раковин, на кончиках кистей и стоп. Сыпь располагается симметрично, иногда захватывая ладони и подошвы, постепенно становится генерализованной. Возникают дистрофия ногтей, паронихии. Изменения кожи лица могут носить экзематоидный характер или напоминать красную волчанку, в то время как акральные участки поражения (на кистях и стопах) похожи на псориаз. При этом вначале псориазиформные очаги располагаются на тыле кистей и стоп, а позже — в области ладоней, подошв, коленных и локтевых суставов, на спинке носа, завитках ушных раковин. При псориазиформном акрокератозе Базекса также нередки гипотрихоз, фолликулярная атрофия, невусы, базалиомы, милиум, мелкие пигментные пятна.

Гистологические изменения при акрокератозе Базекса не имеют диагностического значения и проявляются гиперкератозом, очагами спонгиоза и смешанным воспалительным дермальным инфильтратом. Диагноз устанавливают на основании клинических и лабораторных данных (анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ кала на скрытую кровь), инструментальных методов исследования (рентгенография органов грудной клетки, компьютерная и магниторезонансная томография органов шеи, грудной и брюшной полости, эзофагогастроуденоскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза, бронхоскопия, риноларингоскопия, маммография, биопсия лимфоузлов). Дифференциальный диагноз проводят с экземой, псориазом, красной волчанкой.

Кольцевидная (ползучая) эритема Гаммела относится к фигурным эритемам и почти в 100% случаев связана с опухолями висцеральных органов (аденокарцинома желудка, карцинома молочной железы, рак легкого, гениталий) [3, 5]. Дерматоз развивается в возрасте 50–60 лет, чаще появляется за несколько месяцев до манифестации злокачественной опухоли, иногда одновременно с ней. Группу повышенного риска составляют мужчины и женщины 40–55 лет. Клинически проявляется быстро развивающимися и мигрирующими гирляндовидными или полосовидными эритемами на лице, затем на туловище и конечностях с мелкопластинчатым шелушением коричневого цвета и резкими границами. Периферический край эритематозных элементов несколько отечен и медленно эксцентрически перемещается. В выраженных случаях высыпания напоминают кожу зебры и со-

провожаются сильным зудом.

Везикулобуллезные дерматозы, развившиеся в пожилом возрасте, относят к группе повышенного онкологического риска. Патогенетические аспекты везикулобуллезных изменений не совсем ясны, но существует гипотеза аутоиммунного генеза. Герпетиформный дерматит Дюринга встречается при всех локализациях и формах злокачественных опухолей, чаще у больных раком гениталий, желудочно-кишечного тракта, легких [11]. Заболевание характеризуется полиморфизмом кожных элементов, одновременно или с небольшим интервалом появляются пузырьки, пузыри, папулы, пустулы, раньше — волдыри, расположенные на ограниченных эритематозных участках. Затем возникают вторичные элементы — эрозии, чешуйки, корочки. Высыпания отличаются сгруппированным (герпетиформным), симметричным расположением, нередко хроническим и рецидивирующим течением, выраженными субъективными симптомами (зуд, жжение и болезненность). Часто наблюдаются общие расстройства: субфебрильная температура, общая слабость, нарушение сна. В крови и содержимом пузырей отмечается эозинофилия. Путем постановки прямого иммунофлюоресцентного теста в зоне базальной мембраны выявляют зернистые отложения IgA.

Выделяют особую форму пузырьчатки — паранеопластический пемфигус, при котором могут сочетаться клинические признаки акантолитической пузырьчатки и многоформной экссудативной эритемы. Предполагают, что такая паранеоплазия связана с продукцией аутоантител против четырех полипептидов кератиноцитов, два из которых идентифицированы как нормальный компонент десмосом и антиген буллезного пемфигоида, в то время как при вульгарной пузырьчатке отмечена продукция аутоантител против трех полипептидов с меньшей молекулярной массой [12]. Паранеопластическая пузырьчатка чаще отмечается при лимфопролиферативных заболеваниях, но возможна и при других опухолях (карцинома почки, рак легкого).

Клинические проявления паранеопластического пемфигуса могут возникать на любом этапе развития опухоли, после ее удаления дерматоз, как правило, полностью регрессирует и появляется вновь при метастазировании. Кожные высыпания представлены напряженными пузырями, крупными бляшками с центральными пузырями, лихеноидными папулами. В верхних отделах грудной клетки и на спине наблюдается сливная эритема. Единственными проявлениями заболевания, отличающимися его от вульгарной пузырьчатки, могут быть лихеноидные папулы, возникающие иногда перед появлением пузырей или одновременно с другими признаками пузырьчатки. Пузыри и лихеноидные папулы на ладонях и подошвах — характерные признаки этого дерматоза. Вульгарная пузырьчатка отличается мономорфным характером высыпаний, первичные элементы представлены пузырями, которые никогда не локализируются на

ладонях и подошвах.

Патоморфологическими критериями паранеопластического пемфигуса являются некроз кератиноцитов, вакуолизация кератиноцитов, интраэпидермальный акантолиз. Встречаются субэпидермальные щели и веррукозные изменения с акантозом и папилломатозом, в дерме «тяжелый» и полосовидный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов. IgG и комплемент в отличие от вульгарной пузырчатки определяются не только между кератиноцитами, но и в области дермоэпидермальной границы. В реакции иммунопреципитации и иммуноблоттинга при паранеопластической пузырчатке сывороточные антитела распознают трансмембранные гликопротеиды поверхности кератиноцитов в составе десмосом (десмоплакин 1 и 2, буллезный пемфигоидный антиген 1, энвоплакин, периплакин, десмоглеин 1 и 3, а также недифференцированный антиген 170-kd). При вульгарной пузырчатке выявляется только десмоплакин 1.

Активно изучаются ассоциативные связи между неопластическими процессами и системной патологией соединительной ткани. Наиболее признанным «родством» в этом аспекте отличается дерматомиозит, в классификации которого даже предусматривается наличие первичного, или идиопатического, и вторичного, или паранеопластического, вариантов [13].

У больных старше 40 лет дерматоз в 20–30% случаев сочетается с раком молочной железы, легкого, желудка и яичников, несколько реже — с болезнью Ходжкина. Дерматомиозит проявляется мышечной слабостью, болями в суставах и мышцах, кожными изменениями в виде отека, эритемы с пурпурным (гелиотропным) оттенком на веках, лбу и щеках, очагов в зоне декольте, спины, надсуставного симптома Готтрона, гиперпигментации, телеангиэктазий, атрофии, кальцификации периартикулярных зон, общими симптомами. Системное поражение мышц приводит к изменениям функционирования различных органов: дисфагии, дистонии, недостаточности вентиляции легких, сердечным симптомам. При паранеопластическом дерматомиозите кожная симптоматика не отличается от традиционного поражения кожи, но уступает по частоте мышечному синдрому (40%) и совместной кожно-мышечной симптоматике (40%). Кроме традиционного поражения проксимальных отделов конечностей (симптомы «рубашки» и «лестницы»), при паранеопластическом дерматомиозите чаще, чем при идиопатическом, поражается гортанно-глоточная мускулатура. Прогностически возникновение дерматомиозита у онкологических

опухолевых маркеров поражения кожи.

Литература

1. Аясова А. В. Паранеопластические синдромы // Нижегородский мед. журн.— 2006.— № 7.— С. 138–

больных — неблагоприятное явление, ускоряющее течение основного заболевания и в ряде случаев само по себе служащее причиной смерти.

Синдром Пейтца — Егерса — Турена характеризуется периоральной пигментацией кожи и слизистой оболочки полости рта (напоминает веснушки), желудочно-кишечным полипозом, часто трансформирующимся в аденокарциному [5]. Появление гиперпигментации по типу лентиго, характерной для данного дерматоза, может способствовать раннему выявлению опухолей пищеварительного тракта.

Паранеопластический зуд наблюдается в 7–10% всех случаев зуда и иногда предшествует клиническим симптомам новообразования [3]. Прямая причинная связь между опухолями и зудом сомнительна. У пациентов с карциномами и распространенным зудом следует вначале рассмотреть другие его причины (аллергический дерматит, медикаменты — опиаты, химиопрепараты). Однако имеются сообщения о локализованном зуде аногенитальной области при карциномах шейки матки, простаты или толстой кишки. Назальный зуд иногда наблюдается при опухолях мозга.

На наш взгляд, необходимо проявлять онконастороженность и проводить тщательное онкологическое обследование в следующих ситуациях: 1) дерматоз появляется у больного старше 50 лет, имеет торпидное течение на фоне адекватной терапии, при нормальном уровне сахара крови присоединяется вторичная и микотическая инфекция; 2) кожный процесс более распространен по сравнению с классическими высыпаниями; 3) больного беспокоит интенсивный зуд, длительный и без ремиссий; 4) имеются жалобы на нарушение общего самочувствия — слабость, недомогание, снижение аппетита и т. д.; 5) при клиническом анализе крови выявляется повышение СОЭ, уровня сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитоз; 6) при биохимическом исследовании крови — диспротеинемия за счет снижения уровня альбуминов, гипергаммаглобулинемия, гиперальфа2-глобулинемия, повышение уровня АСТ, АЛТ, тимоловой пробы, сиаловой кислоты, снижение показателей сулемовой пробы, положительный С-реактивный протеин.

В заключение следует отметить, что своевременная диагностика паранеоплазий кожи способствует выявлению злокачественных новообразований внутренних органов в более ранние сроки, а следовательно — проведению адекватного противоопухолевого лечения. Дальнейшего уточнения требуют вопросы своевременной диагностики и дифференциальной диагностики ПД, поиска

145.

2. Гогин Е. Е., Нешитов С. П., Чуванов М. В. Сложность распознавания паранеопластических синдромов // Тер. архив.— 2008.— № 4.— С. 73–76.

3. *Трапезников Н. Н., Шадыев Х. К.* Паранеопластические дерматозы.— Ташкент: Медицина, 1986.— 122 с.
4. *Anhalt G. J., Stanley J. R.* Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease association with neoplasia // *N. Engl. J.*— 2003.— Vol. 327, № 6.— P. 1729–1755.
5. *Фицпатрик Д. Е., Эллинг Д. Л.* Секреты дерматологии.— СПб.: Невский диалект, 1999.— 512 с.
6. *Молочков В. А, Молочков А. В., Казанцева И. А.* Псориазиформный акрокератоз Базекса у женщины // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.*— 2003.— № 5.— С. 12–14.
7. *Кузнецова Н. П., Чащин А. Ю.* К вопросу о паранеоплазиях кожи // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.*— 2003.— № 5.— С. 6–8.
8. *Бутов Ю. С., Ким Е., Михалева Л. М.* Злокачественная форма черного акантоза, развившегося у больной аденокарциномой желудка // *Рос. мед. журн.*— 2007.— № 4.— С. 31–33.
9. *Lo Scocco G., Caprari E., De Lemia V.* Acanthosis nigricans maligna associata a carcinoma pulmonare // *G. Ital. Dermatol.*— 1999.— Vol. 134, № 4.— P. 365–367.
10. *Viteri A., Munoz A., Barcelo R.* Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) proceeding the diagnosis of metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2005.— Vol. 52, № 4.— P. 711–712.
11. *Чистякова И. А., Дзюева Э. И.* Герпетиформный дерматит Дюринга: особенности клиники и терапии // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2000.— № 2.— С. 28–31.
12. *Самцов А. В., Белоусова И. Э.* Паранеопластическая пузырьчатка, индуцированная саркомой из фолликулярных дендритических клеток, возникшей на фоне опухоли Кацлемея // *Вестн. дерматол. и венерол.*— 2004.— № 1.— С. 37–39.
13. *Главинская Т. А., Клеменова И. А.* Вторичный дерматомиозит. Ретроспективный взгляд на современную проблему // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.*— 2003.— № 5.— С. 8–11.

Поступила 01.09.2008