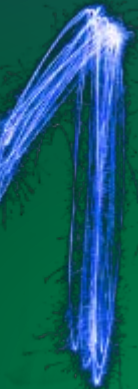




ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ: дерматологические «маркеры» опухолей



Паранеопластический синдром —

неспецифические клинические и лабораторные проявления, возникающие под влиянием злокачественного процесса, но не вследствие прямого воздействия опухоли на ткани и органы (локального роста или метастазирования), а в результате ее опосредованного влияния на гормональные, биохимические и иммунные реакции, происходящие в организме



- Паранеопластические синдромы — большая группа заболеваний, различных как по механизмам развития, так и по клиническим проявлениям
- Обязательной предпосылкой для возникновения ПНС является наличие злокачественного новообразования
- Те или иные проявления ПНС наблюдаются у 8-63% больных со злокачественными неоплазиями
- Паранеопластические синдромы могут предшествовать местным симптомам опухоли, появляться одновременно с ними или возникать после выявления опухолевого процесса
- В большинстве случаев проявления ПНС резистентны к терапии и склонны к рецидивированию

Диагностическое значение паранеопластических синдромов

- Повышают вероятность обнаружения злокачественных опухолей на ранних стадиях
- В отдельных случаях позволяют предположить локализацию и морфологию опухоли, однако строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует
- Многие клинико-лабораторные признаки, рассматриваемые в рамках ПНС, встречаются при неопухолевых заболеваниях и как самостоятельные заболевания и синдромы

Возможные патогенетические механизмы развития паранеопластических синдромов:

- 1) продукция опухолью или высвобождение при разрушении ее клеток биологически активных веществ — гормонов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных протеинов (раково-эмбрионального антигена или α -фетопротеина), энзимов и др.**
- 2) иммунные реакции** в ответ на наличие чужеродного опухолевого антигена или на химически измененные под влиянием опухоли окружающие ткани
- 3) образование эктопических рецепторов к гормонам или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцируемыми опухолью**
- 4) другие механизмы**

Классификация паранеопластических синдромов

(С. Thomas, 1975 и А.С. Рабен, 1975)

- Кожно-слизистый (более 60 паранеопластических дерматозов) — 70% ПНС
- Гастроинтестинальный
- Гематологический
- Эндокринный/метаболический
- Неврологический/нервно-мышечный
- Сосудистый
- Ревматологический
- Кардиореспираторный
- Нефрологический
- Неспецифический (лихорадка, дисгевзия, анорексия) и др.



Паранеопластические дерматозы —
неспецифические реакции кожи,
обусловленные опосредованным
влиянием на нее злокачественных
опухолей, при этом **опухолевые
клетки в коже отсутствуют**



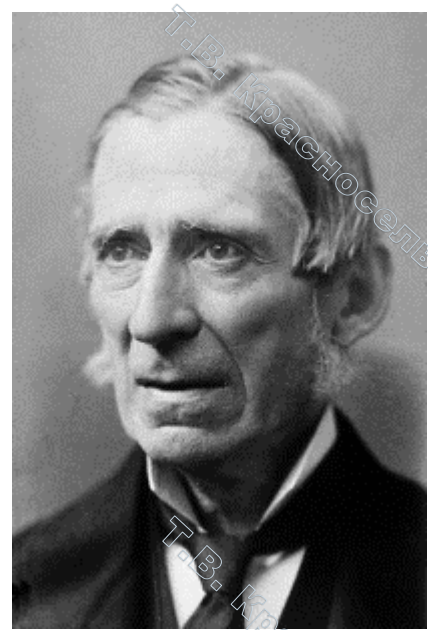
Изменения кожи у больных со злокачественными опухолями внутренних органов могут быть вызваны непосредственным проникновением опухолевых клеток в кожу при:

- метастазировании
- непосредственном прорастании опухоли в подкожную жировую клетчатку и дерму



Такие поражения кожи не относятся к паранеопластическим дерматозам!





Paget, James (1814-1899)

Рак Педжета — односторонняя экзематозная или псориазиформная бляшка в области соска и ареолы, возникающая в результате распространения в кожу подлежащей аденокарциномы протоков молочной железы



Экстрамаммарная болезнь Педжета — аденокарцинома, возникающая либо из апокринных желез, либо при прорастании в кожу рака мочевого пузыря, ануса или прямой кишки

Узел сестры Марии Джозеф — околопупочный узел, свидетельствующий о метастазировании внутритазовой или внутрибрюшной опухоли (чаще всего рака желудка или яичника) в пупок



Sister Mary Joseph
Dempsey
(1856-1939)



Не являются паранеопластическими дерматозами



кожные симптомы,
вызванные нарушением
функции пораженного
опухолью внутреннего органа:

- желтуха
- цианоз
- варикозное расширение вен и др.



Критерии, доказывающие паранеопластический характер дерматоза (постулаты Curth, 1976)

1. Одновременное или почти одновременное возникновение дерматоза и злокачественной опухоли
2. Дерматоз и опухоль развиваются параллельно друг другу («follow a parallel course») — кожный процесс разрешается после радикального удаления опухоли или эффективной химио- или лучевой терапии и возобновляется или прогрессирует при рецидиве или метастазировании опухоли
3. Дерматоз не является частью наследственного синдрома (отсутствует генетическая взаимосвязь между ним и опухолью)
4. Определенный дерматоз ассоциирован с определенной по локализации и морфологии опухолью
5. Дерматоз редко встречается в соответствующей по полу и возрасту контрольной популяции
6. Дерматоз часто встречается на фоне данной злокачественной опухоли



Ollendorff-Curth, Helene
(1899 – 1982)

Наследственные синдромы, при которых имеют место поражения кожи и/или слизистых оболочек и повышен онкологический риск:

- Синдром (болезнь) Кауден (по фамилии семьи Cawden, 1963)
- Синдром Мюира–Торре (E.G. Muir, 1967; D. Torre, 1968)
- Синдром Гарднера (E.J. Gardner, 1951)
- Синдром Пейтца–Егерса–Турена (J.L.A. Peutz, 1921; H. Jeghers, 1949; A. Touraine, 1945)
- Синдром Бёрта–Хога–Дьюба (A.R. Birt, G.R. Hogg, W.J. Dubé, 1977)
- Синдром Хоуэлл–Эванса–Кларка (W. Howel-Evans, C.A. Clarke, 1958)
- Синдром (комплекс) Карни (J.A. Carney, 1985)
- Нейрофиброматоз
- Пигментная ксеродерма



не относятся к паранеопластическим
дерматозам



Классификация паранеопластических дерматозов по частоте связи со злокачественными новообразованиями

- **Облигатные** — в большинстве случаев сочетаются со злокачественной опухолью (14%)
- **Факультативные** — часто сочетаются со злокачественной опухолью (54%)
- **Вероятные** — иногда сочетаются со злокачественной опухолью (32%)





ОБЛИГАТНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИ Е ДЕРМАТОЗЫ

ОБЛИГАТНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

- Злокачественный черный акантоз (acanthosis nigricans maligna)
- Приобретенная пахидермоглифия (acanthosis palmaris)
- Акрокератоз псориазiformный Базекса
- Эритема гирляндобразная Гаммела (erythema gyratum repens)
- Эритема мигрирующая некролитическая (синдром глюкогономы)
- Приобретенный ланугинозный гипертрихоз
- Карциноидный синдром
- Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)
- Паранеопластическая пузырьчатка

Облигатные паранеопластические дерматозы полностью соответствуют критериям Curth

ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ

(acanthosis nigricans, пигментно-сосочковая дистрофия кожи)

- Своеобразное поражение кожи, преимущественно в крупных складках, проявляющееся гиперпигментацией, утолщением кожи, папилломатозными разрастаниями и умеренно выраженным гиперкератозом
- Впервые описан в 1890 г. (S. Pollitzer и V. Janovsky) в клинике профессора P.G. Unna (Гамбург), который и предложил назвать дерматоз «acanthosis nigricans»
- В 1893 г. J. Darier, основываясь на клинических и патоморфологических изменениях кожи, предложил второе название: «dystrophia cutis papillaris et pigmentosa» и первым отметил связь дерматоза с опухолями внутренних органов

ЧЕРНЫЙ АКАНТОЗ



Различают

acanthosis nigricans
benigna:

- наследственный (юношеский)
- ассоциированный с эндокринными заболеваниями, сопровождающимися гиперинсулинемией (резистентность к инсулину, сахарный диабет II типа, метаболический синдром, СПКЯ и др.)
- медикаментозный (ГКС, никотиновая кислота, пероральные контрацептивы, ингибиторы протеаз, азатиоприн, фузидовая кислота)
- псевдоакантоз (пигментация кожи складок у брюнетов со смуглой кожей, ожирением, потливостью) и

acanthosis nigricans maligna — облигатный ПНПД (у лиц без эндокринопатий и наследственной предрасположенности)

Злокачественный черный акантоз

- Составляет 20-25% среди всех случаев AN
- В 90% сл. ассоциирован с интраабдоминальными опухолями (в 60% сл. — с аденокарциномой желудка, реже — печени, поджелудочной железы), также с опухолями яичников, матки, молочной железы, легких
- В 61% сл. AN и рак развиваются одновременно, в 22% — предшествует рак, в 17% — предшествует AN
- Чаще у лиц с темной кожей, м : ж = 2 : 3
- **Патогенез:** предположительно опухоль продуцирует трансформирующий фактор роста- α (TGF- α), структура которого сходна со структурой эпидермального фактора роста (EGF). Связываясь с рецепторами к EGF, TGF- α стимулирует пролиферацию кератиноцитов

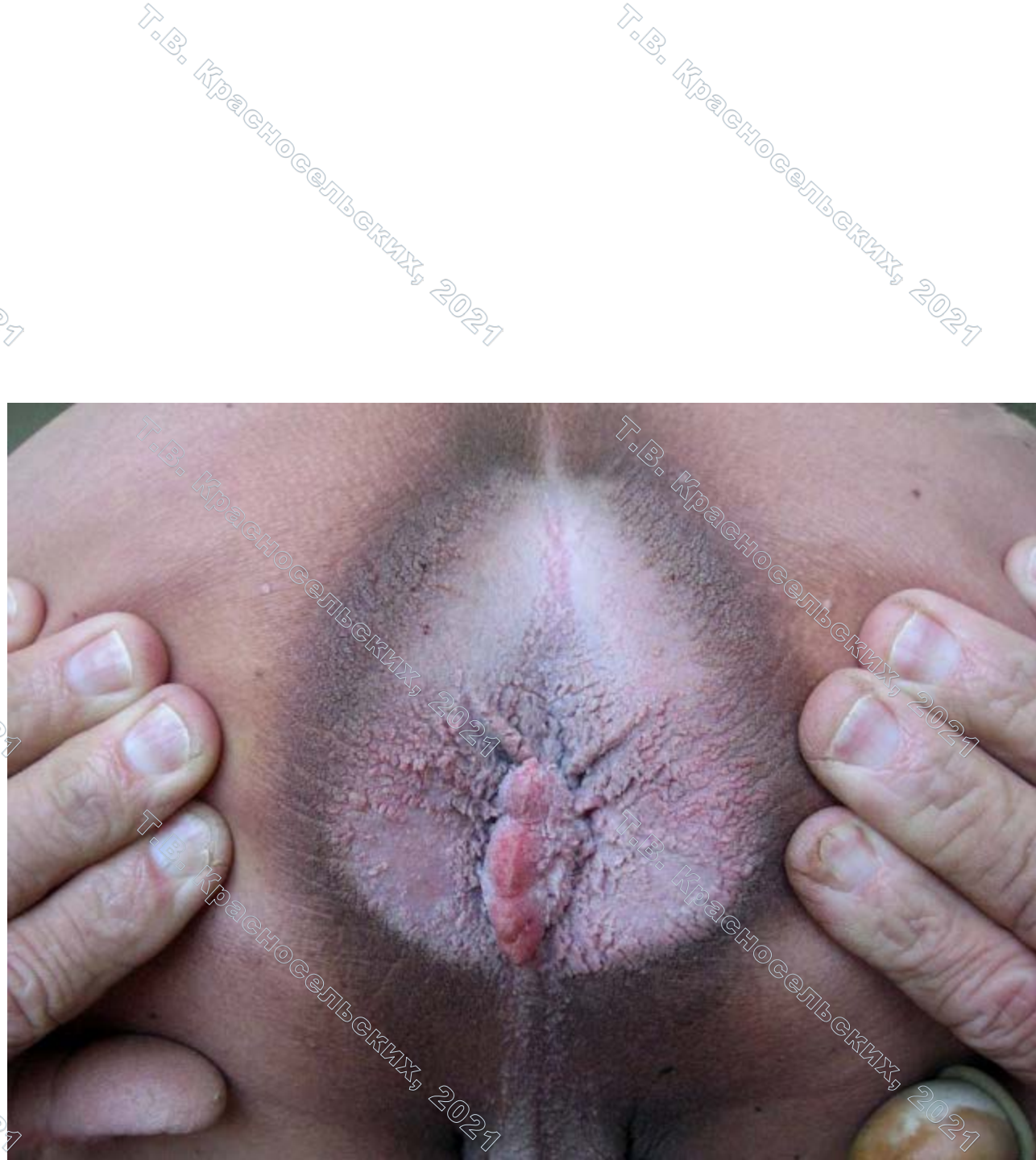
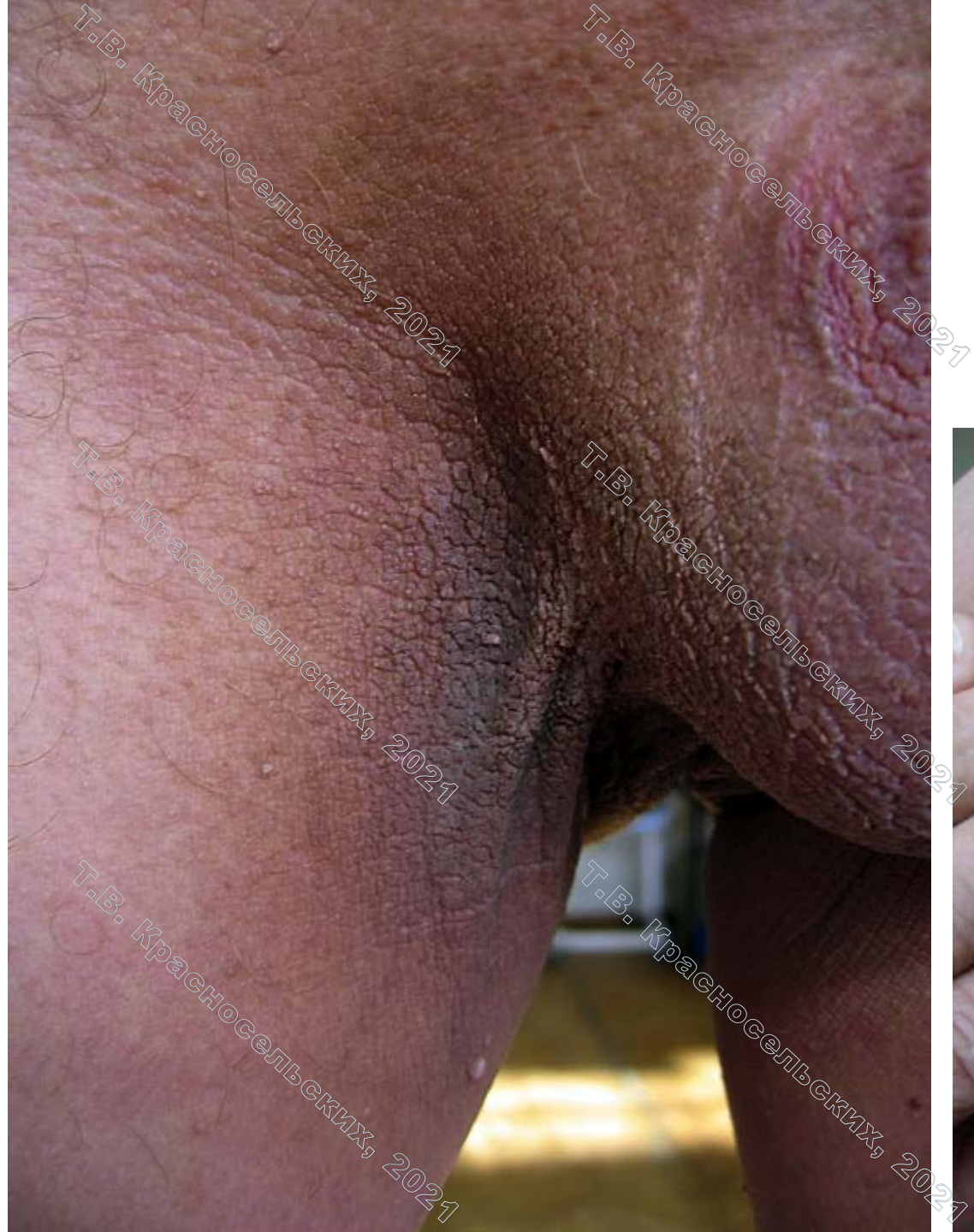


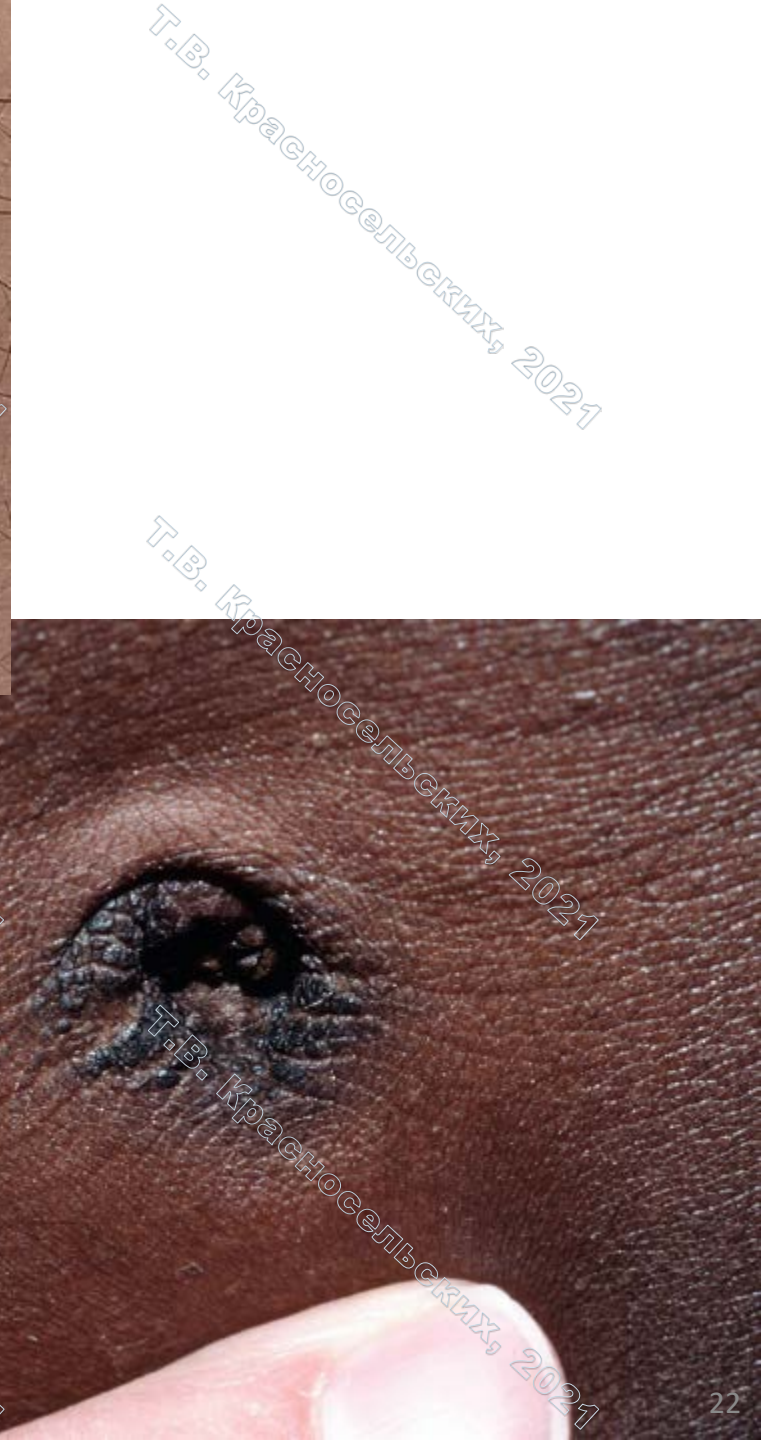
- Чаще всего поражаются подмышечные впадины, задняя и боковые поверхности шеи, паховые складки, аногенитальная область, зона пупка, ареолы, реже — складки под молочными железами, локтевые сгибы, разгибательные поверхности конечностей и др.



- Поражение симметричное, стойкое
- Вначале пигментация желтоватая («грязная» кожа), по мере прогрессирования становится коричнево-черной
- Кожа в очагах утолщается, становится бархатистой из-за мелких папилломатозных разрастаний и складчатой
- Поражение может быть субъективно бессимптомным или сопровождаться мацерацией и зудом







- Часто наблюдаются множественные акрохордоны (мягкие фибромы)





- Поражение может распространяться периорально и периорбитально, на тыл кистей и стоп, на слизистые оболочки рта, гортани и языка

AN на фоне инвазивного рака шейки матки







- На слизистой оболочке рта — зернистые папилломатозные разрастания, напоминающие остроконечные кондиломы





Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021





AN на фоне рака антрального отдела желудка,
инфильтративно-язвенной формы



Клинические и патоморфологические изменения при всех типах черного акантоза сходны

Злокачественный acanthosis nigricans	Доброкачественный acanthosis nigricans
В 80% сл. возникает у пациентов старше 40 лет	Может наблюдаться в подростковом и юношеском возрасте
Поражение быстро прогрессирует	Поражение начинается исподволь, развивается медленно
Поражение более распространенное, поражается слизистая оболочка рта, губы, язык	Поражение менее распространенное, слизистая оболочка рта никогда не вовлекается
Сопровождается развитием большого числа акрохордонов	Появление акрохордонов не характерно
Сопровождается снижением массы тела	Масса тела обычно повышена
Может сочетаться с другими ПНПД — пахидермоглифией и синдромом Leser–Trélat	Такое сочетание не характерно

Диагностика черного акантоза

- Клиническая картина
- Данные анамнеза
- Патоморфологическое исследование (папилломатоз, гиперкератоз, акантоз, увеличение меланина в клетках базального слоя эпидермиса; в верхних слоях дермы — периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат)
- Исключение сахарного диабета (глюкоза и гликированный гемоглобин крови)
- Онкопоиск: исследование крови на раковый эмбриональный антиген (РЭА), α -фетопротеин, эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, УЗИ органов брюшной полости и почек, рентгенологическое исследование ЖКТ и др.

Симптоматическая терапия черного акантоза

- Наружная терапия:
 - крем (гель) с 0,05-0,1% синтетическим ретиноидом
 - кремы с 10% молочной кислотой или с 5-10% мочевиной
 - гель (крем) с 15-20% азелаиновой кислотой и др.
- Наиболее крупные акрохордоны и папилломатозные разрастания могут быть подвергнуты лазерной деструкции или электрокоагуляции
- При отсутствии клинических признаков опухоли пациент должен находиться на диспансерном наблюдении с контрольным обследованием у онколога дважды в год

ПРИОБРЕТЕННАЯ ПАХИДЕРМОГЛИФИЯ (acanthosis palmaris, tripe palms — 1963)

~~Синдром рубцевания ладоней~~





- Подчеркнутые естественные дерматоглифические складки ладоней напоминают складчатую внутреннюю поверхность бычьего желудка или рубчатую вельветовую ткань
- Может наблюдаться зуд, болезненность
- Патоморфологическая картина — как при AN

- Приобретенная пахидермоглифия **более чем в 90%** случаев ассоциирована со злокачественными новообразованиями



- Может быть изолированной, но в 75% случаев сочетается с черным акантозом (вариант AN?)
- Изолированная чаще всего ассоциирована с раком легкого, сочетающаяся с АТ – с раком желудка, легкого, мочеполовой системы
- Как и при AN, имеются данные о патогенетической роли трансформирующего фактора роста-альфа (TGF- α)



Бархатистая поверхность и подчеркнутые складки ладоней у пациентки 73 лет с метастазирующей карциномой легких. Химиотерапия и лучевая терапия не привели к разрешению

АКРОКЕРАТОЗ ПСОРИАЗИФОРМНЫЙ БАЗЕКСА

Хронический дерматоз, характеризующийся эритемато-сквамозными и псориазiformными очагами в акральной локализации

- Описал в 1965 г. французский дерматолог Andre Bazex
- Чаще встречается у мужчин старше 50 лет, злоупотребляющих алкоголем и курением
- Ассоциирован с плоскоклеточными раками верхних дыхательных путей (носоглотки, гортани), пищевода, слизистой оболочки рта, языка, губ, раком предстательной железы, легких, лимфомами и др. опухолями



- Процесс развивается стадийно
- I стадия — появляется застойная эритема с фиолетовым оттенком и незначительным шелушением в области кончика носа, на завитках ушных раковин, дистальных отделов кистей и стоп
- Границы эритемы нечеткие





- Ранними симптомами являются паронихии, подногтевой гиперкератоз, ониходистрофия (продольные и поперечные борозды, онихолизис)





- Постепенно элементы приобретают характер шелушащихся бляшек





- II стадия — формируется ладонно-подошвенный кератоз
- III стадия — распространение процесса на голени, бедра, верхние конечности, туловище и волосистую часть головы



Диагностика

- Клиническая картина

Патоморфологические изменения неспецифичны:

- в эпидермисе — гиперкератоз, акантоз, паракератоз и дискератоз
- в дерме — периваскулярный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью нейтрофилов и эозинофилов

Терапия

- При радикальном удалении опухоли — регресс в 90% сл.
- Наружно: кератолитики (салициловая кислота 5-10%), увлажняющие средства, кальципотриол, ГКС
- При тяжелом течении — системные ГКС, системные ретиноиды (неотигазон), ПУВА-терапия

ЭРИТЕМА ИЗВИЛИСТАЯ (КРУГОВИДНАЯ, ГИРЛЯНДООБРАЗНАЯ) ПОЛЗУЧАЯ ГАММЕЛА (erythema gyratum repens)

Облигатный ПНПД из группы фигурных эритем, характеризующихся кольцевидными или полициклическими эритематозными очагами

- Описана американским дерматологом John A. Gammel в 1952 г. у пациентки, страдавшей аденокарциномой молочной железы с метастазами
- Преимущественно встречается у европеоидов, начинается чаще в возрасте 50-70 лет, соотношение мужчин и женщин 2:1





- Имеет паранеопластический генез в 80-85% случаев
- Чаще всего ассоциирована с раком легких (32%), пищевода (8%), молочной железы (6%)
- Непаранеопластический вариант — при туберкулезе, гиперэозинофильном синдроме, буллезном пемфигоиде, вульгарной пузырчатке, СКВ, лимитированной форме ПСС, НЯК, у беременных
- У некоторых пациентов не удается выявить ассоциированные онкологические и неонкологические заболевания

- Распространенные симметричные высыпания на туловище и проксимальных отделах конечностей
- Лицо, ладони и подошвы не поражаются
- Множественные кольцевидные, гирляндовидные или полосовидные эритемы с четкими границами
- Периферический край эритем отечен и быстро распространяется эксцентрически (до 1 см/сут)
- По внутреннему краю эритематозных колец (по задней кромке ползучей эритемы) — мелкопластинчатое шелушение, образующее «воротничок»
- Сильный зуд
- Изредка на фоне эритемы появляются пузыри





1 сутки



- Высыпания образуют концентрические кольца, напоминающие рисунок «годовых колец дерева», или параллельные полосы, похожие на «шкуру зебры»



Диагностика

- Клиническая картина
- У 60% больных — эозинофилия в периферической крови
- Патоморфологические изменения неспецифичны:
 - в эпидермисе — умеренный гиперкератоз, очаговый паракератоз, умеренный акантоз и очаговый спонгиоз
 - в верхних отделах дермы — периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов





ЭРИТЕМА МИГРИРУЮЩАЯ НЕКРОЛИТИЧЕСКАЯ И СИНДРОМ ГЛЮКАГОНОМЫ

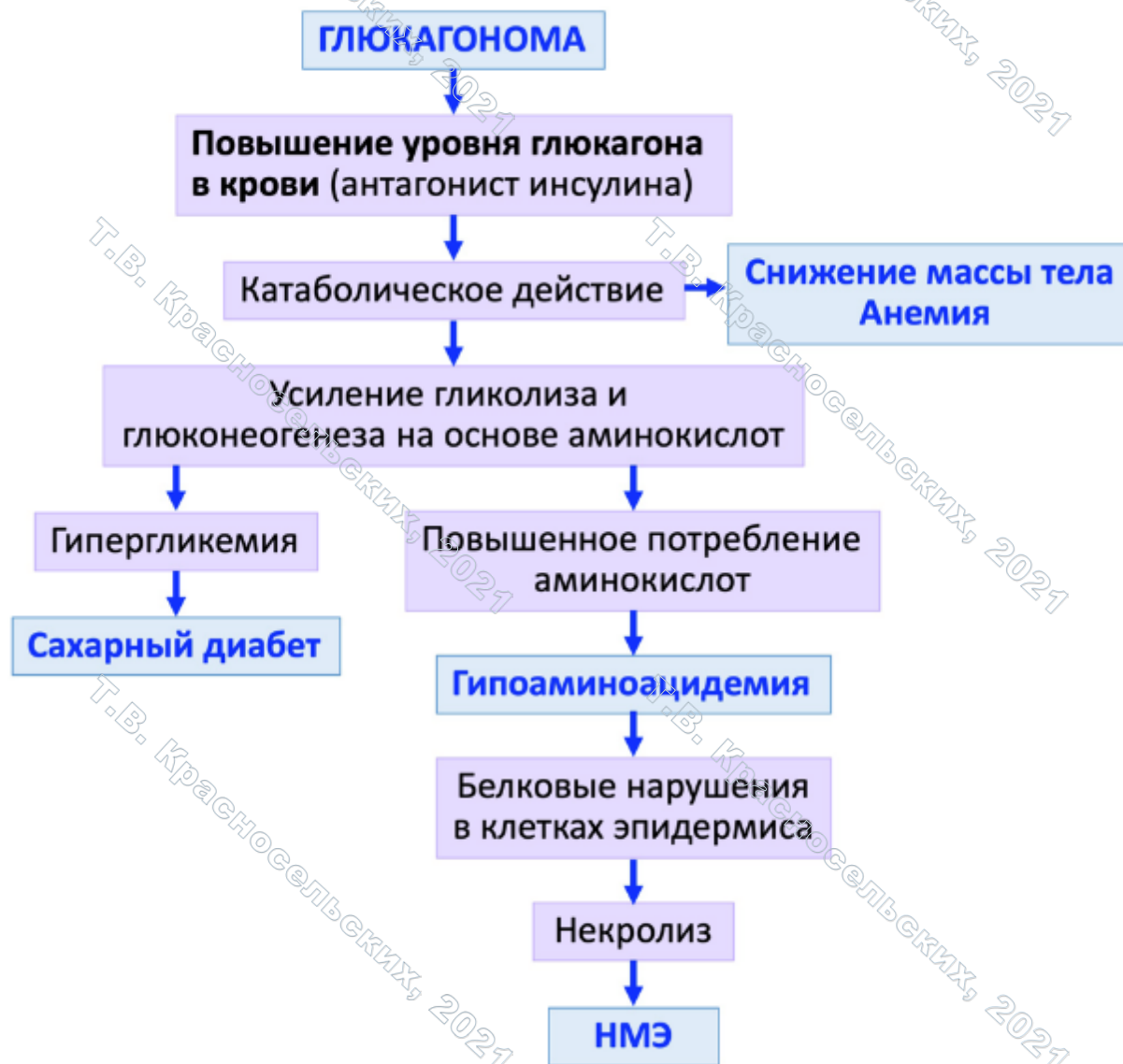
Некролитическая мигрирующая эритема (erythema necrolyticum migrans) — поражение кожи, ассоциированное со злокачественной опухолью из α -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, секретирующих глюкагон (глюкагономой)

«Синдром глюкагономы» (1974) включает:

- некролитическую мигрирующую эритему
- гиперглюкагонемию
- сахарный диабет с поздним дебютом
- снижение массы тела
- тромбозы
- психоневрологические нарушения
- анемию
- гипоаминоацидемию



- **Глюкагонома** — редкая опухоль, в 85% случаев возникает в возрасте 60-70 лет
- НМЭ — практически патогномонична для глюкагономы



- Изредка НМЭ может наблюдаться при отсутствии гиперглюкагонемии (у больных с аденокарциномой тощей и прямой кишки, миелодиспластическим синдромом, на фоне заболеваний печени, панкреатита, целиакии, героиновой наркомании, воспалительных заболеваний кишечника, энтеропатического акродерматита, пеллагры (**синдром псевдоглюкагономы**))

- Первые высыпания — эритематозные пятна с вялыми пузырями в центре, образование мокнущих эрозий (особенно на местах трения), корок (эволюционный полиморфизм)
- Характерен венчик отслаивающегося эпидермиса по краям
- Зуд, жжение, болезненность
- Минимальная травма приводит к новым высыпаниям





- Через 1-2 недели образуются кольцевидные очаги с пигментацией в центре и периферической зоной эритемы, покрытой корками

- Центробежное распространение очагов, слияние с образованием спиралевидных, кольцевидных, дугообразных фигур, отграниченных от здоровой кожи фестончатым краем, формируются крупные серпигинирующие бляшки с очертаниями, напоминающими «географическую карту»



- Высыпания обычно бывают распространенными
- Предпочтительные локализации: интертригинозные участки, а также центрально (в периоральной зоне)





- У 1/3 больных —
ангулярный хейлит,
атрофический глоссит,
стоматит, вагинит,
уретрит
- Могут наблюдаться
ониходистрофия,
диффузная алопеция,
блефарит



Внекожные проявления синдрома глюкагономы

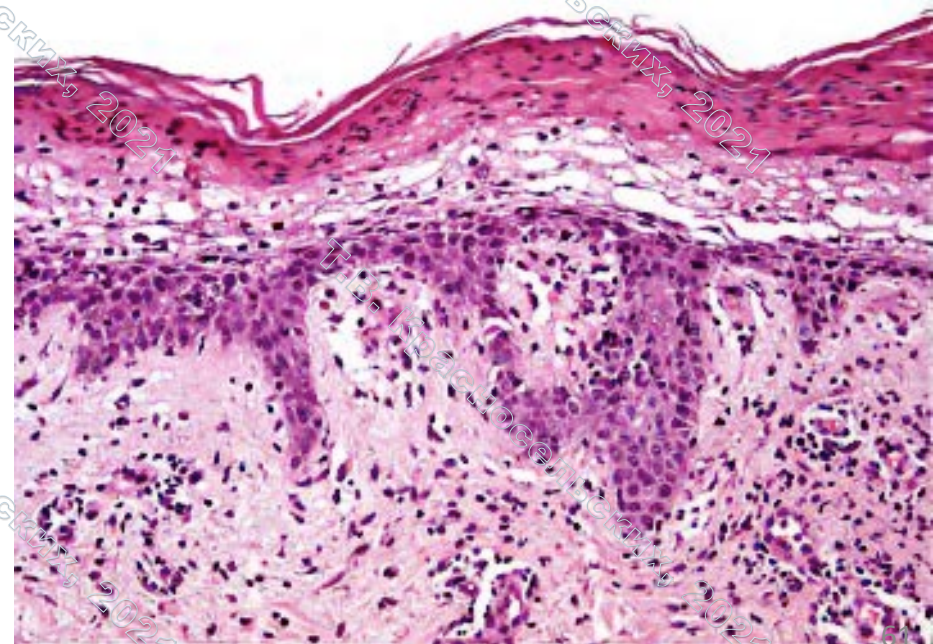
- Снижение массы тела (на 10-25 кг и более) при отсутствии значительной анорексии (90% сл.)
- Инсулинзависимый сахарный диабет (80%)
- Нормохромная нормоцитарная анемия (60%)
- Тромбоз глубоких вен (30-50%), эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии
- Неврологические расстройства (гиперрефлексия, дизартрия, атаксия, атрофия зрительного нерва)
- Нарушения в психоэмоциональной сфере (20%) — депрессия, сонливость, снижение концентрации внимания, снижение когнитивной функции, патологическое возбуждение, психоз, деменция
- Снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, диарея (15%)

- Течение НМЭ циклическое: высыпания появляются, существуют 7–4 дней и самопроизвольно разрешаются, оставляя пигментацию
- Смена обострений и ремиссий продолжается несколько месяцев и лет
- Временной интервал от начала НМЭ до постановки диагноза — в среднем 3-4 года, поэтому глюкогоному в 50% случаев выявляют уже на стадии метастазирования
- Средняя продолжительность жизни больных после постановки диагноза — 2 года



Диагностика

- Гиперглюкагонемия (**более 500 нг/л** при норме 50-150)
- Анемия и ускорение СОЭ
- Биохимическое исследование: ↑ глюкозы, ↓ Zn, ↓ общего белка, ↓ альбумина, ↓ аминокислот, ↓ холестерина, ↓ триглицеридов
- Инструментальные визуализирующие методы исследования — УЗИ органов брюшной полости, селективная ангиография, КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия с меченым индием октреотидом (синтетический аналог соматостатина)
- **Патоморфология:** в свежих высыпаниях — выраженный некролиз клеток поверхностных слоев эпидермиса с образованием пузыря в верхней части шиповатого слоя. В полости — нейтрофилы, лимфоциты, акантолитических клеток нет. Есть сходство с ТЭН, но базальный и нижние отделы шиповатого слоя эпидермиса не поражаются. В дерме — периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат.
- В старых высыпаниях — псориазиформная картина (паракератоз, агранулез, акантоз), иногда — очаговый



Лечение

- Хирургическое лечение, противоопухолевая химиотерапия
- Симптоматическая терапия направлена на снижение катаболического эффекта гиперглюкагонемии: введение смеси аминокислот, коррекция сахарного диабета, препараты цинка, биотин, переливание крови, антикоагулянты для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий, инфекционных осложнений
- Синтетические аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) — тормозят высвобождение глюкагона из опухоли
- Наружно — кремы с ГКС, крем солкосерил и др.

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ЛАНУГИНОЗНЫЙ (ПУШКОВЫЙ) ГИПЕРТРИХОЗ

ПНПД, характеризующийся внезапным ростом длинных тонких пушковых волос, напоминающих волосы плода («злокачественный пушок»)

- Чаще встречается у женщин, начинается в возрасте 40-70 лет
- Ассоциирован чаще с раком легкого, колоректальным раком, раком молочной железы
- Может быть связан с приемом некоторых препаратов (фенитоин, циклоспорин, миноксидил), ВИЧ-инфекцией, гипертиреозом, поздней кожной порфирией
- Признаки вирилизации отсутствуют, уровни вирилизирующих гормонов не повышены



- Внезапный быстрый рост длинных тонких пушковых волос, имеющих характерные признаки волос плода, которые замещают и длинные волосы, и первично пушковые



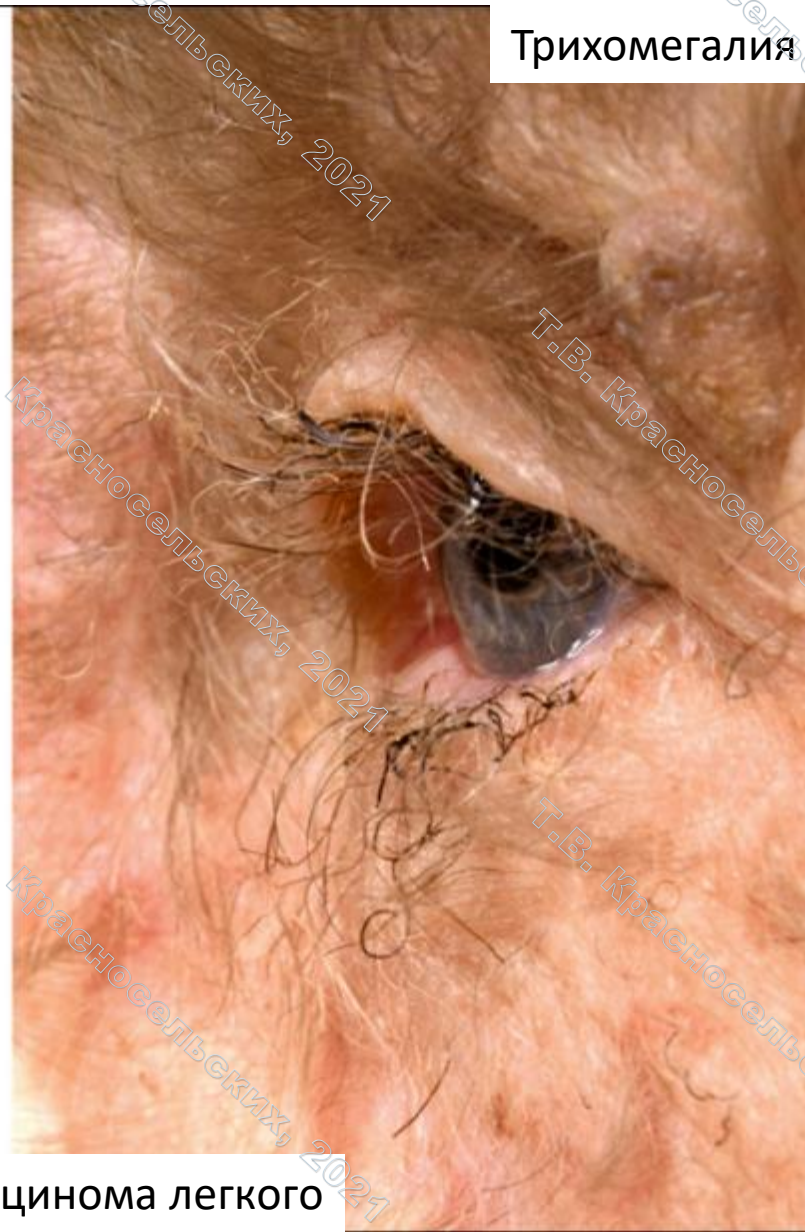
51 год, аденокарцинома легкого

- Наиболее частая локализация — кожа лба, щек, волосистая часть головы на участках существовавшей ранее андрогенетической алопеции
- Может быть распространенное поражение, но в процесс не вовлекаются ладони, подошвы и промежность
- Волосы прямые, тонкие, депигментированные, достигают в длину до 15 см, легко удаляются
- Со временем волосы могут становиться более грубыми

- Отмечается рост волос в области век, носа, ушей
- Пушковый гипертрихоз может сочетаться с черным акантозом, гипертрофией сосочков языка, глосситом, нарушением обоняния и вкусовых восприятий



- К моменту манифестации гипертрихоза в большинстве случаев онкопроцесс носит уже метастатический характер
- У пациентов отмечается снижение веса, недомогание



Трихомегалия



Складчатый язык

75 лет, аденокарцинома легкого



- При патоморфологическом исследовании обнаруживают волосяные фолликулы, расположенные практически параллельно поверхности кожи и имеющие признаки пушковых волос плода

КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

Симптомокомплекс, обусловленный массивным высвобождением непосредственно в системный кровоток биологически активных веществ, выделяемых нейроэндокринными опухолями (карциноидами)

- Карциноиды — гетерогенная группа редких, медленно прогрессирующих опухолей, происходящих из клеток APUD-системы (диффузной нейроэндокринной системы)
- Карциноиды способны синтезировать, накапливать и выделять биологически активные вещества (пептиды, гормоны, нейротрансмиттеры)
- **Более 20** биологически активных веществ могут вызывать КС (серотонин, гистамин, инсулин, антидиуретический гормон, хорионический гонадотропин, вазоактивные интестинальные пептиды (VIP), гормон роста, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон, кальцитонин, гастрин, бомбезин и др.)
- **39%** случаев КС связаны с опухолями **тонкой кишки**, **26% — аппендикса**, **15% — прямой кишки**, **1-5% — других отделов толстого кишечника**, **2-4% — желудка**, **2-3% — поджелудочной железы**, **1% — печени** и **10% — бронхов**
- КС обычно развивается в возрасте 50-60 лет, мужчины и женщины страдают одинаково часто

Сердечно-сосудистая система: фиброз эндокарда, хронический вальвулит трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, гипотонические кризы

Кожа: нестойкая эритема лица («приливы»), выраженный цианоз, телеангиэктазии, генерализованный зуд

Гепатомегалия

Легкие:
бронхоспазм,
кашель, хрипы,
одышка

ЖКТ: диарея, схваткообразные боли в животе, отрыжка, тошнота, рвота

Забрюшинный и тазовый фиброз

Классическая триада признаков карциноидного синдрома:

- «приливы» (нестойкая эритема) — в 85-90% сл.
- диарея — 75% сл.
- клинические проявления хронического вальвулита — 50% сл.



Типичная картина «прилива»

- Внезапно появляется эритема кожи лица, затылка и шеи, которая может распространиться на туловище, верхние конечности
- Ощущение жара, онемения, жжения кожи
- Сопровождается учащением сердечных сокращений, падением АД, головокружением
- Во время приступа может наблюдаться покраснение склер, слезотечение, слюнотечение
- Приступ длится 1-10 минут
- Провоцирует прием пряной, жирной и острой пищи, алкоголя, физическая нагрузка, стресс, но может развиваться спонтанно
- Сначала приливы появляются один раз в несколько дней или недель, затем 1-2 или даже 10-20 р/сут

- При распространении на кожу туловища и конечностей — диссеминированные эритематозные пятна с четкими границами



Атипичная картина «прилива»:

- Стойкая багрово-синюшная эритема и отек лица
- Возможен цианоз носогубного треугольника и акроцианоз верхних конечностей
- Длится несколько часов
- Сохраняются телеангиэктазии
- Формируется гипертрофия кожи лица и верхней части шеи (вплоть до facies leonina)

Метофима,
телеангиэктазии



Диагностика

- Определение **хромогранина А** (ХгА) крови (ранний маркер карциноидных опухолей) — подтверждение диагноза и мониторинг
- ↑серотонина (5-гидрокситриптамина) в крови (>220 нг/мл)
- Определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты — продукта распада серотонина — в суточной моче (>15 мг/сут)
- Инструментальные визуализирующие методы исследования — КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия с меченым индием октреотидом (синтетический аналог соматостатина) УЗИ органов брюшной полости, эхо-КГ

Лечение

- Хирургическое — иссечение первичной опухоли и/или паллиативная резекция метастазов с последующей химиотерапией цитостатиками
- Синтетические аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид) — подавляют секрецию биологически активных веществ в области новообразования
- Симптоматическая терапия: антагонисты серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин), антигистаминные препараты (дифенгидрамин, ранитидин, циметидин), лоперамид (устранение диареи)

СИНДРОМ СВИТА

(острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)

Островоспалительное рецидивирующее заболевание из группы нейтрофильных дерматозов, характеризующееся болезненными папулезными и бляшечными высыпаниями, лихорадкой, артралгией, нейтрофильным лейкоцитозом, а также нейтрофильной инфильтрацией эпидермиса и дермы

- Описал британский дерматолог R.D. Sweet в 1964 г.
- Выделяют 3 клинические формы:
 - **классическую (идиопатическую)**, ассоциированную с инфекцией верхних дыхательных путей или ЖКТ (иерсинии), аутоиммунными заболеваниями, беременностью
 - **медикаментозную** — после приема гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, миноциклина, гидралазина, фуросемида и др.
 - **паранеопластическую** (15-20% сл.) — ассоциированную с миелолейкозом, лимфомами, раком молочной железы, ЖКТ



- Внезапное появление болезненных воспалительных папул и бляшек
- Выраженная интоксикация, лихорадка выше 38°C , головная боль, суставные и мышечные боли
- В крови — нейтрофильный лейкоцитоз, $\uparrow\text{СОЭ}$, $\uparrow\text{ЩФ}$ (40% сл.)
- Излюбленная локализация высыпаний: волосистая часть головы, лоб, брови, задняя и передняя поверхности шеи, верхние конечности (особенно тыльная поверхность кистей и пальцев), нижние конечности
- При паранеопластическом варианте высыпания более распространенные





- Высыпания чаще множественные, иногда — в виде единичного асимметричного очага





- Типичные высыпания — болезненные, отечные, инфильтрированные папулы и бляшки, реже узлы
- Диаметр — 0,5–5,0 см
- Цвет — ярко-красный, лилово-красный или фиолетово-красный
- В течение нескольких дней или недель высыпания увеличиваются в размере, сливаются в круглые или неправильных очертаний плотные бляшки с четкими границами



- Иногда центр бляшек приобретает желтоватую окраску и очертания «мишени»



В месте венепункции

- Изоморфная реакция — появление свежих папулезных высыпаний на местах повреждений кожного покрова (феномен патергии)

- Поверхность бляшек слегка приподнята, неровная — бугристая или с блестящим, неодинаковым по высоте ободком



- В некоторых случаях выраженный отек в области очагов приводит к тому, что они выглядят прозрачными и напоминают полостные элементы

- Изредка на поверхности бляшек появляются мелкие пустулы, везикулы и пузыри





- Высыпания изъязвляются, при этом картина напоминает поверхностную гангренозную пиодермию
- Язвы могут быть единичными или множественными

- Везикулезные и буллезные высыпания часто ассоциированы с острым миелолейкозом



- Высыпания на коже в 33% случаев сочетаются с поражением глаз (конъюнктивит, эписклерит, иридоциклит)
- Поражения слизистой оболочки рта (афты) встречаются у больных с гематологическими заболеваниями
- Высыпания на коже разрешаются самопроизвольно в течение 5-12 недель, но у 30% пациентов возникают рецидивы заболевания, при этом характерно появление высыпаний той же локализации



Критерии диагностики

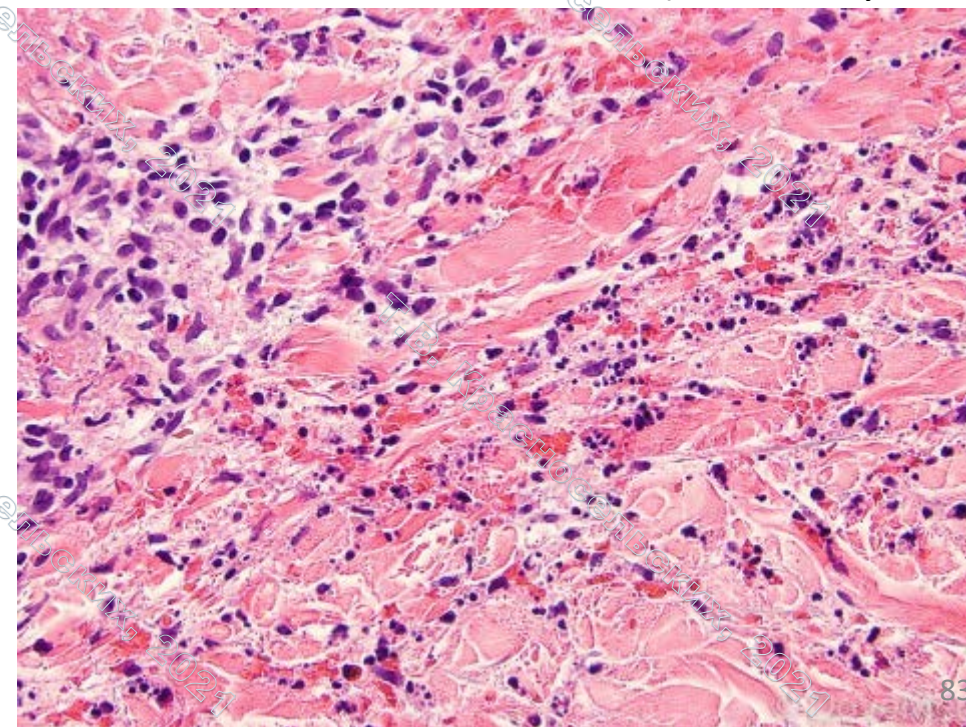
Основные критерии:

1. Внезапное появление на коже болезненных темно-красных папул и бляшек
2. Патоморфология: плотный нейтрофильный инфильтрат в верхней части дермы без признаков лейкоцитокластического васкулита

Дополнительные критерии:

3. Лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$)
4. Ассоциация со злокачественными заболеваниями крови и внутренних органов
5. Отклонение 3 из 4 лабораторных показателей:
 - СОЭ > 20 мм/ч
 - положительный тест на С-реактивный белок
 - число лейкоцитов > 8000 клеток/ мм^3
 - доля нейтрофилов $> 70\%$
6. Положительный эффект при лечении системными глюкокортикостероидами

- Эпидермис не изменен
- В дерме — отек, нейтрофильный инфильтрат, лейкоцитоклазия («ядерная пыль») без васкулита



Для подтверждения диагноза паранеопластического синдрома Свита требуется наличие 2 основных и 2 дополнительных критериев

Лечение

- **ГКС:** преднизолон (метилпреднизолон) 0,5-1 мг/кг/сут, 4-6 недель, затем ГКС в низкой дозе можно назначить еще на 2-3 мес.
- **Препараты второй линии:** дапсон (100-200 mg/day), циклоспорин, метотрексат или НПВС — в виде монотерапии или в сочетании с ГКС
- **Наружная терапия:** ГКС и эпителизирующие средства в форме геля или гидрофильного крема, при присоединении инфекции — противомикробные препараты и 1-2% растворы анилиновых красителей

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА

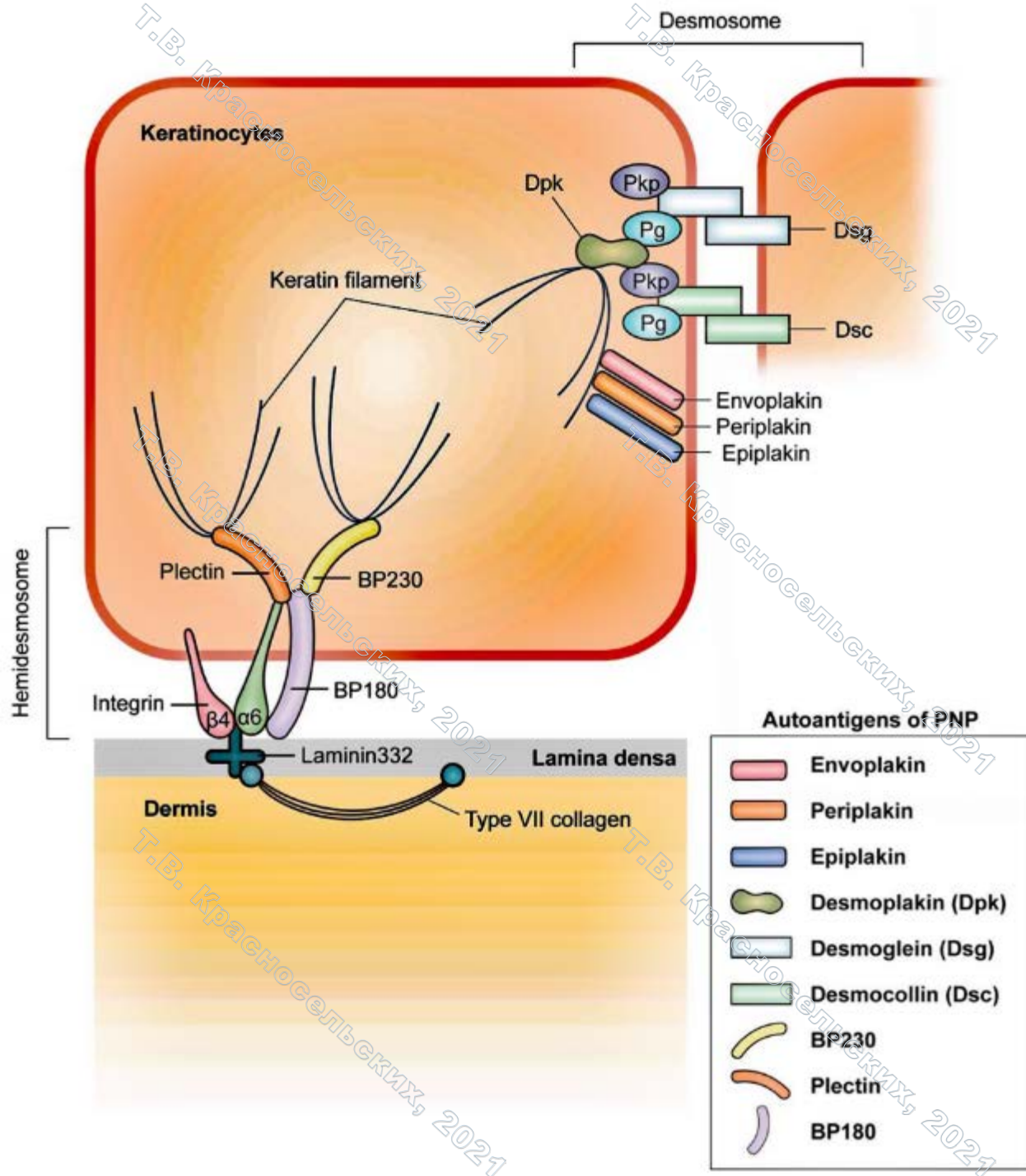
(paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome,

DAMS)

Аутоиммунный буллезный дерматоз, ассоциированный со злокачественными новообразованиями и характеризующийся эрозивными высыпаниями на слизистой оболочке рта и полиморфной сыпью на коже

- Описали в 1990 г. G.J. Anhalt и соавт.
- Составляет 3-5% всех случаев пузырчатки
- Развивается в возрасте 45-70 лет, но может возникать у детей; м : ж = 1 : 1
- Более чем в 65% случаев ассоциирована с лимфопролиферативными заболеваниями (ходжкинской лимфомой, Т- и В-клеточной лимфомами, хроническим лимфолейкозом), реже — с опухолями тимуса, матки и др.
- Дискутируется перекрестная активность между аутоантителами, образующимися на антигены опухоли и эпителиальные антигены





При паранеопластической пузырчатке выявляют циркулирующие антитела не только к Dsg1 (160 кД) и Dsg3 (130 кД), как при листовидной и вульгарной пузырчатке, но и к другим эпидермальным антигенам —

- десмоплакину 1 (250 кД)
- десмоплакину 2 (210 кД)
- энвоплакину (210 кД)
- антигену буллезного пемфигоида 1 (230 кД)
- эпиплакину (>700 кД)
- периплакину (190 кД) и др.

не характерны
для других форм
пузырчатки

- Первоначально возникает хейлит и/или стоматит с образованием длительно не разрешающихся болезненных эрозий и язв, склонных к рубцеванию и резистентных к терапии → дисфагия
- Также поражаются слизистая оболочка носа, глотки, гениталий, наблюдаются конъюнктивит и кератит с рубцовыми изменениями
- Клиническая картина может напоминать синдром Стивенса-Джонсона





- Могут поражаться слизистые оболочки пищевода, трахеи, бронхов
- Самые тяжелые осложнения — облитерирующий бронхиолит, альвеолит, фиброз легких → дыхательная недостаточность



Высыпания на коже **полиморфные**:

- 1. Как при вульгарной пузырчатке** (41% сл.) — вялые пузыри, эрозии, корки (супрабазальный акантолиз), преимущественно в верхней части туловища, на голове, шее и проксимальных отделах конечностей, высыпают волнообразно
- 2. Как при буллезном пемфигоиде** (3% сл.) — напряженные пузыри на фоне кирпично-красной эритемы (эпидермолиз, скудный поверхностный инфильтрат в дерме), преимущественно на конечностях
- 3. Как при многоформной экссудативной эритеме** (56% сл.) — полиморфные, кокардоподобные высыпания
- 4. Лихеноидные**, как при КПЛ и РТПХ (13% сл.) — плоские сиренево-красные или коричневатые шелушащиеся папулы на туловище, конечностях лице и шее
- 5. Характерны папулезные и пузырьные высыпания** на ладонях и подошвах, паронихии, ониходистрофии (в отличие от вульгарной пузырчатки)
- 6. Могут быть псориазiformные и пустулезные высыпания**
- 7. Высыпания сопровождаются зудом**

Разные типы высыпаний могут сочетаться или сменять друг друга в ходе заболевания

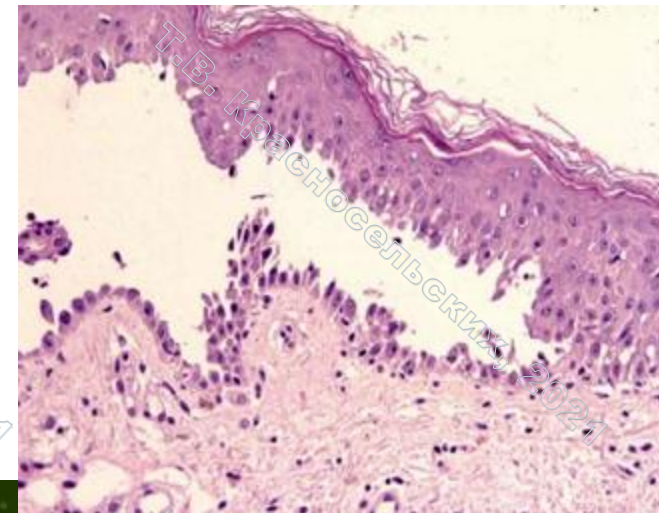






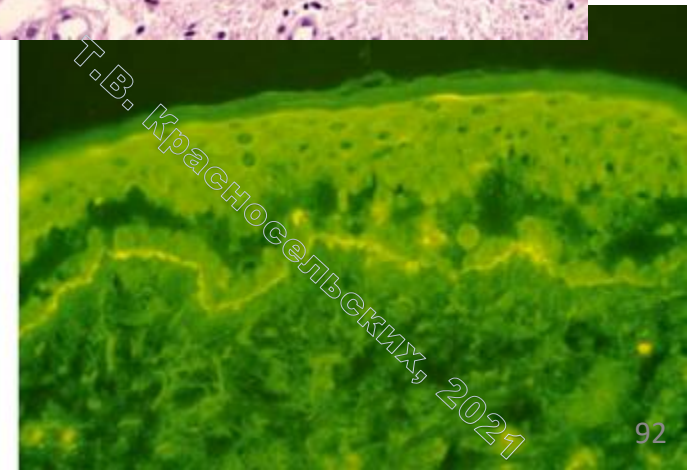
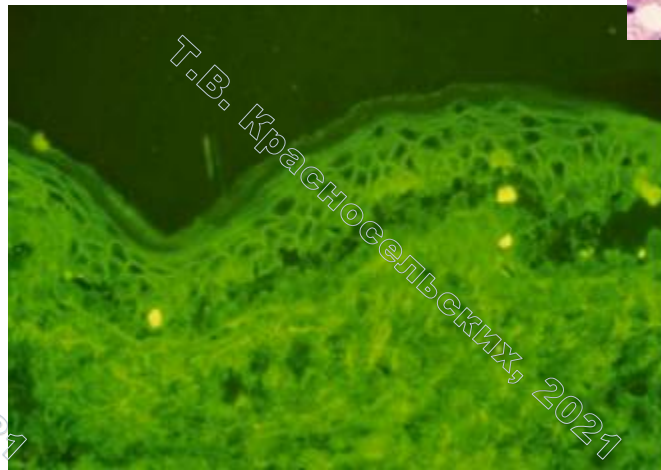
Диагностика

- Симптомы Никольского положительные
- При наличии пузырей в мазках-отпечатках можно обнаружить акантолитические клетки
- Патоморфологическое исследование: супрабазальный акантолиз, дискератоз, вакуолярная дегенерация клеток базального слоя, периваскулярный воспалительный инфильтрат в дерме
- ПИФ: отложение IgG и C3 как в межклеточных пространствах эпидермиса, так и в зоне базальной мембраны (!)
- НИФ: антитела к Dsg1, Dsg3 и другим эпидермальным антигенам



Лечение

- Малоэффективно (ГКС + цитостатики + наружная терапия)
- Летальность 75-85%
- Перспективно применение ГИБП





Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021