ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ:

дерматологические «маркеры» опухолей

2

ФАКУЛЬТАТИВНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Т.В. Красносельских, 2021

ФАКУЛЬТАТИВНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Дерматозы, относимые к этой группе, не обязательно ассоциированы со злокачественными новообразованиями, но среди пациентов с онкопатологией встречаются чаще, чем в общей популяции

- Дерматомиозит у взрослых
- Приобретенный ихтиоз
- Кожный зуд
- Вторичная гипертрофическая остеоартропатия
- Эруптивный себорейный кератоз (синдром Leser–Trelat)

Т.В. Красносельских, 2021

ДЕРМАТОМИОЗИТ

Мультифакториальное заболевание из группы воспалительных миопатий, характеризующееся распространенными пятнисто-папулезными высыпаниями и тяжелым поражением поперечно-полосатых мышц с нарушением двигательной функции

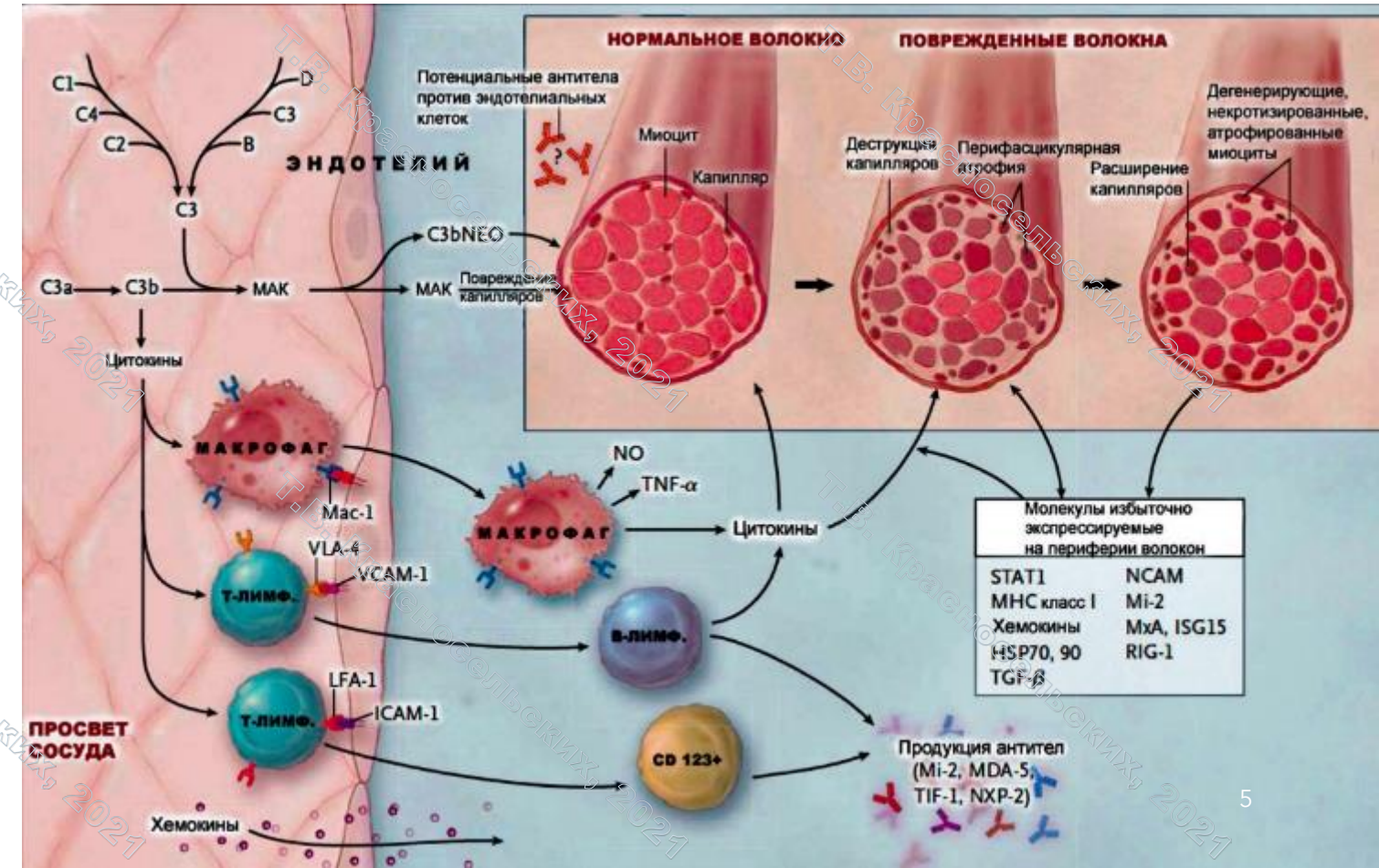
- Описан в 1883 г. немецким врачом E. Wagner
- Распространенность – 0,96 на 100000 населения
- Два пика заболеваемости – 5–15 и 45–65 лет, м : ж = 1 : 2
- Различают ДМ: идиопатический (первичный), паранеопластический (вторичный, опухолевый), ювенильный (детский), ДМ/полимиозит в сочетании с другими ДБСТ (overlap-синдромы) и амиопатический (существующие более месяца и подтвержденные гистологически типичные для дерматомиозита изменения кожи без поражения мышц)

Т.В. Красносельских, 2021

Паранеопластический дерматомиозит

- 20–40% всех случаев дерматомиозита
- Чаще всего ассоциирован с раком легкого, молочной железы, поджелудочной железы, толстой кишки, реже – яичников, шейки матки, простаты, онкогематологическими заболеваниями

- Аутоиммунное повреждение стенок капилляров и мелких артериол скелетных мышц и кожи (иммунокомплексный васкулит) → множественные микроинфаркты в мышечной ткани → некроз и дегенерация мышечных волокон. Имеются данные о прямом цитотоксическом действии CD8+ лимфоцитов на мышцы



Кожные проявления ДМ

Симптом «очков»: симметричная стойкая пурпурно-лиловая, реже ярко-красная периорбитальная эритема (цвета гелиотропа или свежего солнечного загара)

Т.В. Красносельских, 2021

В 70% сл. отмечается периорбитальный отек и отек кожи лица, который чаще имеет мягкую, тестоватую консистенцию

Т.В. Красносельских, 2021

V-симптом и **симптом «шали»** – симметричная сливная зудящая эритема, имеющая лиловый оттенок, с телеангиэктазиями, локализующаяся преимущественно в верхней части груди, спины («зона декольте»), коже дельтовидных областей, разгибательной поверхности плеч, предплечий, на шее

Т.В. Красносельских, 2021

Симметричные сливающиеся эритемы (**симптом Готтрона**) и папулы розово-фиолетового цвета (**папулы Готтрона**) на дорзальной поверхности межфаланговых и пястно-фаланговых суставов

Т.В. Красносельских, 2021

Со временем центр папул несколько западает, на поверхности могут появиться умеренное мелкопластинчатое шелушение и телеангиэктазии

Т.В. Красносельских, 2021

Симптом Готтрона — розово-фиолетовая, иногда шелушащаяся эритема и бляшки в области разгибательных поверхностей суставов (чаще межфаланговых, пястнофаланговых, локтевых, коленных, голеностопных)

Т.В. Красносельских, 2021

Симптом «кобуры»: сливная эритема с фиолетовым оттенком на латеральной поверхности бедер

Т.В. Красносельских, 2021

Симптом «руки механика»: утолщение, шелушение и трещины кожи ладоней и подушечек пальцев

Эритема и шелушение волосистой части головы, диффузная нерубцовая алопеция

Т.В. Красносельских, 2021

- Диффузная околоногтевая эритема, отек задних ногтевых валиков, телеангиэктазии
- Петехии и микронекрозы заднего ногтевого валика

- Утолщение, шероховатость, серовато-желтая окраска эпонихиума
- Нарастание эпонихиума на область лунулы со стороны заднего ногтевого валика
- Попытка отодвинуть эпонихиум вызывает резкую боль

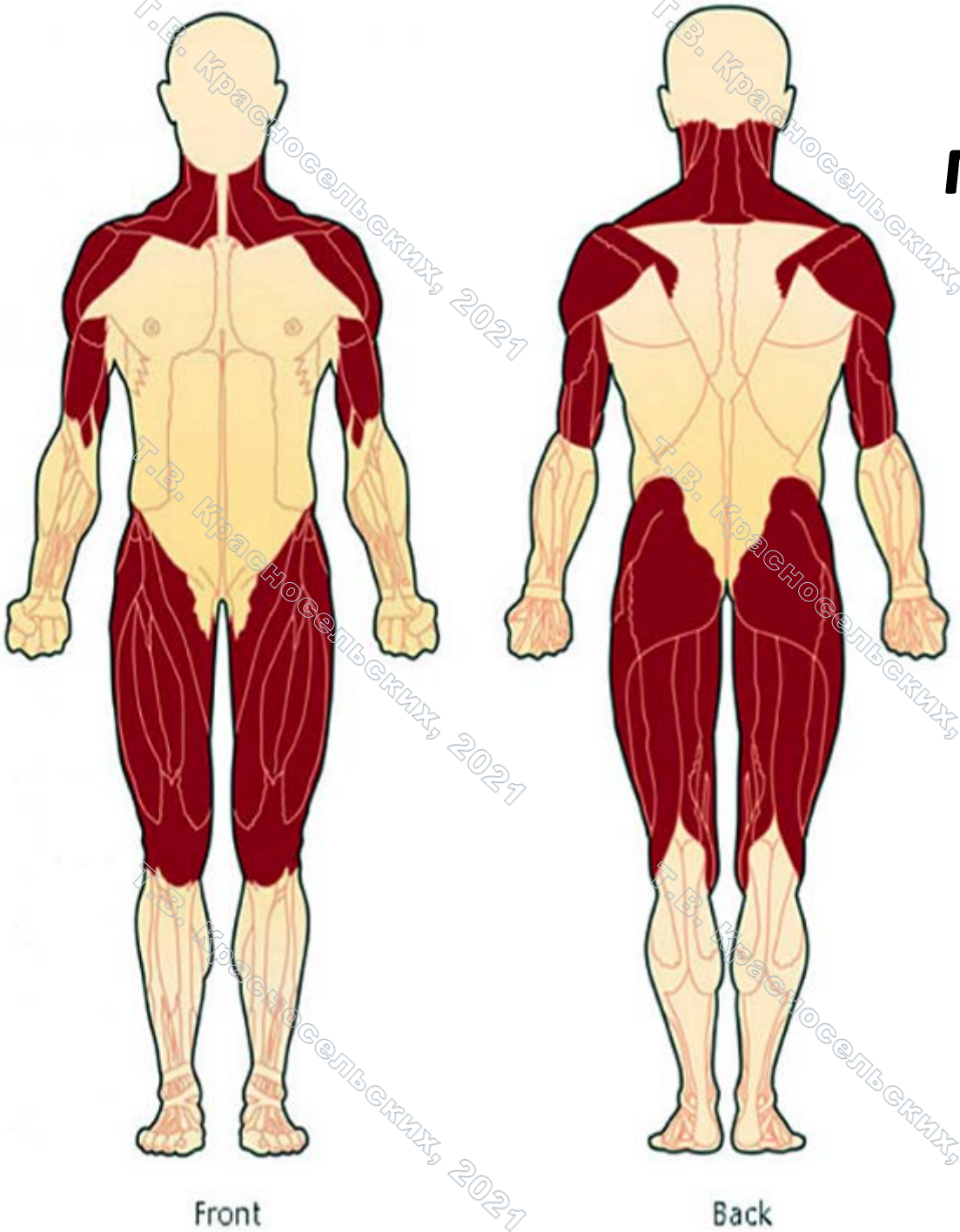
Т.В. Красносельских, 2021

Кальциноз мягких тканей

Пойкилодермия

Т.В. Красносельских, 2021

Поражения мышц при ДМ



- У 60% пациентов поражение кожи и мышц появляется одновременно (дерматомиозит), в 30% сл. высыпания предшествуют миозитам (амиопатический ДМ) и у 10% пациентов мышцы поражаются раньше кожи (полимиозит)
- **Скелетно-мышечный синдром:** генерализованное поражение поперечно- полосатых мышц, на ранних этапах – нарастающая слабость мышц плечевого пояса и проксимальных отделов нижних конечностей, миалгии, отеки мышц; позже миосклероз, контрактуры, атрофии проксимальных отделов конечностей
- Боль в мышцах при давлении или спонтанная

Т.В. Красносельских, 2021

Симптомы поражения скелетных мышц:

- **Симптом «расчески», симптом «рубашки»:** затруднения при действиях, связанных с поднятием рук (причесывание, застегивание пуговиц)
- **Симптом «лестницы», симптом «утиной походки»:** затруднение при подъеме по ступенькам, посадке в транспорт
- Затруднение при вставании с низкого стула или кровати
- **«Плаксивое» выражение лица:** поражение мимических мышц

Т.В. Красносельских, 2021

Висцерально-мышечный синдром:

- Поражение дыхательных мышц, включая диафрагму, межреберные мышцы (одышка, высокое стояние и вялость дыхательных экскурсий диафрагмы, гиповентиляция легких и высокий риск пневмонии)
- Поражение мышц глотки, гортани, пищевода, языка (дисфония, дисфагия, поперхивание, гастроэзофагеальный рефлюкс)
- Поражение миокарда (миокардит, миокардиодистрофия, интерстициальный отек)

Т.В. Красносельских, 2021

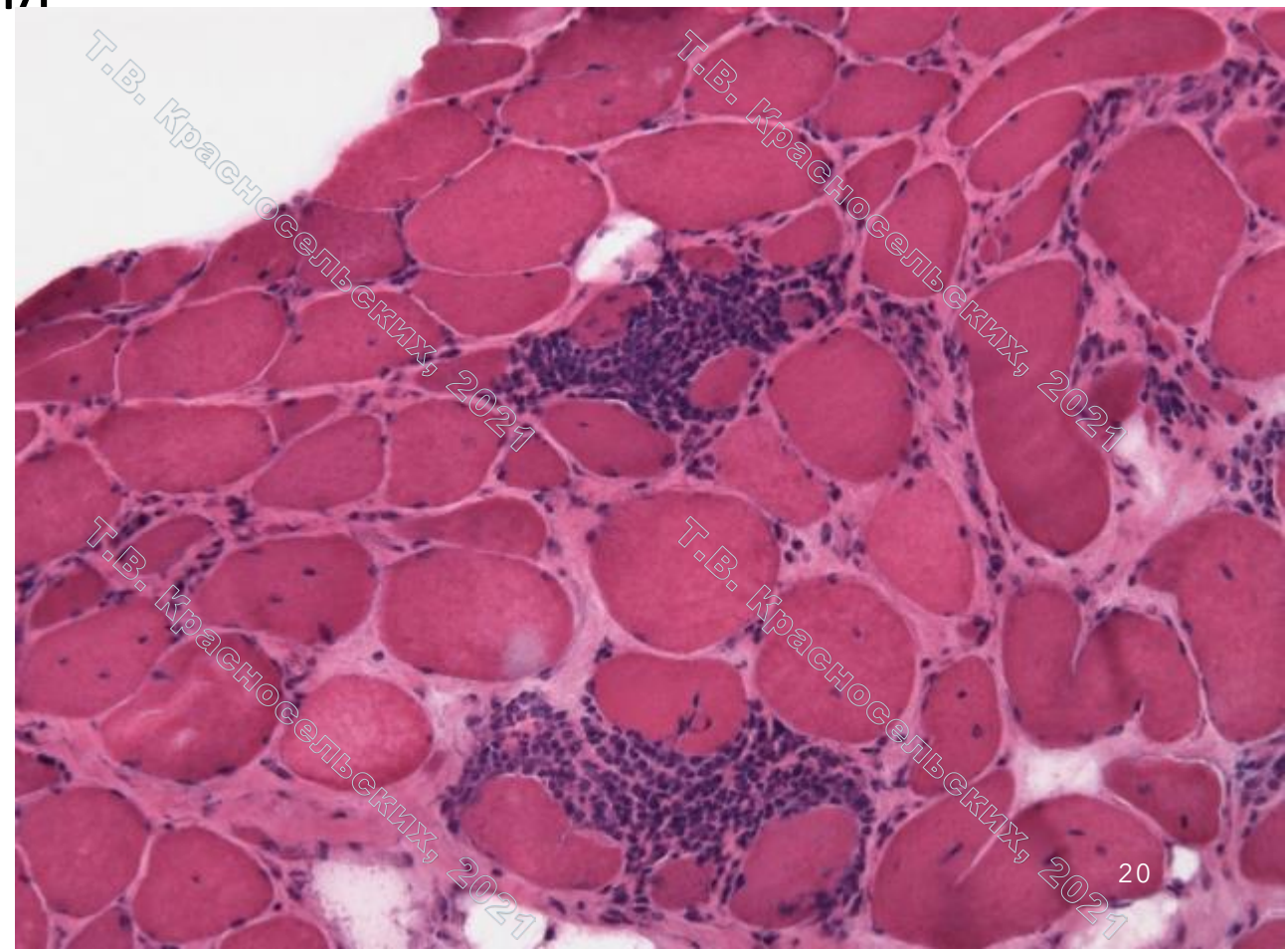
Системные проявления ДМ:

- **Общие симптомы:** лихорадка, недомогание, снижение веса
- **Поражение суставов:** артралгии, симметричный недеструктивный ревматоидоподобный артрит мелких суставов кистей, лучезапястных, реже – коленных и локтевых
- **Поражение сердца и сосудов:** с. Рейно, аритмия, миокардит, перикардит, медленно прогрессирующая дилатационная кардиомиопатия
- **Поражение легких**: быстропрогрессирующий синдром фиброзирующего альвеолита, интерстициальный легочный фиброз
- **Поражение почек:** протеинурия, нефротический синдром, острая почечная недостаточность на фоне миоглобинурии
- Синдром Шёгрена (сухость слизистых оболочек)

Т.В. Красносельских, 2021

Диагностическое значение имеет **патоморфологическое исследование** биоптатов мышц, вовлеченных в патологический процесс:

- Периваскулярный и межфасцикулярный отек и лимфоплазмоцитарная инфильтрация мононуклеарами
- Мышечные волокна отечны, разволокнены, утрачивают поперечнополосатую исчерченность → истончаются, гомогенизируются и некротизируются преимущественно на периферии пучков (**перифасцикулярная атрофия**)



Т.В. Красносельских, 2021

Диагностика

- ↑СОЭ >20 мм/ч, ↑С-реактивного белка >5 мг/л
- Биохимическое исследование: ↑КФК (до 50 раз), ↑альдолазы, ↑ЛДГ, ↑АЛТ, ↑АСТ, ↑креатинина и мочевины
- Миоглобинурия
- АНФ (у 40-80% пациентов), РФ (<50% пациентов)
- Определение **аутоантител** к антигену **Mi-2**, **MDA-5**, **Jo1**; **TIF-1γ и NXP-2 (ассоциированы с паранеопластическим ДМ)**
- Электронейромиография (ЭНМГ) мышц (выраженность поражения мышц, исключение неврологической патологии, мониторинг терапии)
- МРТ мышц (выявление мышечного воспаления, уточнение места биопсии)
- КТ легких, исследование функции внешнего дыхания, рентгенологическое исследование пищевода с бариевой взвесью, ЭКГ и др.
- **При постановке диагноза и ежегодно в течение первых 3 лет:** онкомаркеры (PSA, CA-125), ФГДС, колоноскопия, УЗИ малого таза, маммография и др.

Лечение

- Удаление опухоли
- Препараты первой линии – системные ГКС в начальной дозе 1-2 мг/кг/сут
- Иммунодепрессанты (метотрексат – препарат выбора, циклоспорин, азатиоприн)
- Наружно: фотозащита, ГКС, ТИК, противозудные

Т.В. Красносельских, 2021

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИХТИОЗ
(ichthyosis acquisita)

Ихтиоз приобретенный (от греч. *ιχθυός* – рыба) (=ихтиозиформное состояние), – не является самостоятельным заболеванием кожи (в отличие от наследственного ихтиоза), а представляет собой синдром, сопутствующий различным системным заболеваниям и проявляющийся диффузным нарушением кератинизации по типу ретенционного гиперкератоза

Ретенционный гиперкератоз – утолщение рогового слоя эпидермиса вследствие замедленной эксфолиации роговых чешуек

Т.В. Красносельских, 2021

Может возникать у лиц зрелого возраста на фоне:

- Хронических заболеваний ЖКТ (синдрома мальабсорбции)
- Аутоиммунных заболеваний (СКВ, ДМ)
- Эндокринных заболеваний (СД, гипотиреоз)
- Хронического гипо- и авитаминоза А, РР
- Болезней почек
- Приема лекарственных препаратов – циметидина, никотиновой кислоты, антипсихотических

Т.В. Красносельских, 2021

20-50% всех случаев приобретенного ихтиоза наблюдаются на фоне злокачественных новообразований, среди которых 75% составляют опухоли кровеносной и лимфатической систем:

- лимфогранулематоз
- грибовидный микоз
- анапластическая крупноклеточная лимфома
- множественная миелома
- саркома Капоши
- полицитемия
- миелодиспластический синдроме

Также приобретенный ихтиоз может наблюдаться при карциноме бронхов, гортани, пищевода, желудка, мочевого пузыря, яичников, шейки матки, меланоме

Диффузный приобретенный ихтиоз при лимфоме Ходжкина

- ПИ появляется в зрелом возрасте, чаще внезапно
- Кожа очень сухая, шершавая, может быть эритематозна
- Шелушение симметричное
- Может беспокоить сильный зуд
- Излюбленная локализация – разгибательные поверхности верхних (локти) и нижних конечностей (особенно голени), ягодицы, боковые поверхности туловища и нижняя часть живота, но высыпания могут быть диффузными

Т.В. Красносельских, 2021

- Чешуйки могут быть мелкими и крупными, тонкими и толстыми, ромбовидных очертаний
- Цвет чешуек варьирует от белого до грязно-серого и коричневого
- Чешуйки прикреплены в центре и неплотно прилегают по краям, отделены друг от друга трещинообразными бороздками
- Могут наблюдаться трещины в мелких кожных складках, особенно в зимнее время

Т.В. Красносельских, 2021

- На коже голеней чешуйки самые темные и толстые, полигональной формы, плотно прикрепленные
- ПИ может сочетаться с
  – гиперлинеарностью ладоней и подошв
  – ладонно-подошвенной кератодермией
  – фолликулярным гиперкератозом (keratosis pilaris)
  – сухостью и шелушением волосистой части головы, диффузной алопецией
- ПИ обостряется в холодном и сухом климате и регрессирует в теплом и влажном

Т.В. Красносельских, 2021

- Диагноз затруднений не вызывает, но в большинстве случаев приобретенный ихтиоз появляется уже после появления опухоли
- Лечение симптоматическое, малоэффективно без радикальной терапии опухоли

- Наружно применяют **кератолитические средства:**

– 2-10% мочевину
– 2-5% салициловую кислоту
– 8% молочную кислоту 2 р/сут

в форме мази, крема

смягчающие и увлажняющие средства:

– крем с эргокальциферолом
– мазь с 0,5% ретинола
– кремы типа «вода в масле» 2-3 р/сут

Т.В. Красносельских, 2021

КОЖНЫЙ ЗУД
(pruritus cutaneous)

Зуд – особое неприятное субъективное ощущение, возникающее в результате стимуляции кожи (реже – слизистых оболочек) каким-либо раздражителем и вызывающее двигательную реакцию расчесывания, трения или сбрасывания, целью которой является устранение пруритогена

- На связь кожного зуда со злокачественными новообразованиями впервые указал J.-F. Darier в 1896 г.
- Распространенность кожного зуда при онкологических заболеваниях неизвестна, по некоторым данным – 10-29%
- У 5-20% больных, страдающих генерализованным зудом, он носит паранеопластический характер

Т.В. Красносельских, 2021

- Паранеопластический кожный зуд обычно бывает **хроническим** (продолжается свыше 6 недель)
- Зуд неясной этиологии, не сопровождающийся первичными высыпаниями на коже, существующий непрерывно или возникающий ежедневно на протяжении не менее 2 недель, следует рассматривать как признак не менее серьезный, чем лихорадка неясного генеза
- **По течению:**
  – постоянный
  – рецидивирующий
  – интермиттирующий
- **По распространенности:**
  – распространенный (у 80% больных)
  – локализованный (у 20%)
- **По интенсивности** (оценивается степенью выраженности травмы кожи при расчесывании):
  – биопсирующий
  – небиопсирующий (зуд-парестезии и мигрирующий зуд)

Патогенез паранеопластического кожного зуда:

- Попадание в кровоток токсичных продуктов цитолиза опухолевых клеток
- Продукция опухолью медиаторов зуда (гистамина и др.)
- Аллергические реакции на туморспецифические антигены
- Повышенная активность протеаз и распад белков
- Гистаминолиберация

Кожный зуд может быть вызван нарушением функции пораженного опухолью внутреннего органа:

- Холестазом в результате обструкции опухолью желчевыводящих путей (при раке головки поджелудочной железы или желчного протока)
- Уремией
- Железодефицитным состоянием
- Приобретенным ихтиозом или ксерозом кожи
- Непосредственным поражением головного или спинного мозга при опухолях соответствующей локализации

Т.В. Красносельских, 2021

Причины распространенного (генерализованного) паранеопластического кожного зуда:

- **Гематологические и лимфопролиферативные заболевания**
  – лимфогрануломатоз (у 15–50% пациентов, часто является первым проявлением заболевания, вначале локализуется в области нижних конечностей, затем становится распространенным, усиливается в ночное время, сопровождается жжением кожи и потливостью, интенсивный, длительный и резистентен к терапии, кроме специфической)
  – неходжкинские лимфомы (у 10–30%, усиливается при прогрессировании заболевания)
  – истинная полицитемия (у 50% больных – аквагенный зуд)
  – другие (хронический лимфолейкоз, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрёма, эссенциальный тромбоцитоз, системный мастоцитоз)
- **Аденокарцинома и плоскоклеточный рак различных органов:** прямой кишки (у 50% больных), гениталий (25%), легкого, поджелудочной железы, шейки матки, гортани, молочной железы, желудка, простаты
- **Саркома костей**
- **Опухоли головного мозга**

Т.В. Красносельских, 2021

Аквагенный паранеопластический кожный зуд

Ощущение распространенного дискомфорта, покалывания кожи, **не сопровождающееся какими-либо высыпаниями**, которое возникает при контакте с водой

- Чаще провоцируется приемом горячей ванны или душа, но у части больных возникает при контакте с водой любой температуры
- Обычно начинается спустя несколько минут после контакта с водой и продолжается 15-60 мин после прекращения контакта
- Иногда появляется вскоре после горячей ванны на фоне быстрого снижения температуры кожи (интенсивность зуда можно уменьшить путем предупреждения быстрого охлаждения)
- У всех больных со стойким аквагенным зудом необходимо исключить наличие истинной полицитемии (зуд может на несколько лет предшествовать появлению других симптомов)
- Иногда при истинной полицитемии зуд ограничен областью головы, шеи или конечностей
- У некоторых больных истинной полицитемией зуд возникает в холодную погоду или при пребывании в холодной постели

Т.В. Красносельских, 2021

Причины локализованного паранеопластического кожного зуда:

- Не всегда связан с определенной локализацией опухоли, но существует возможность их топографической связи
- Наиболее часто наблюдается в области наружных половых органов и аногенитальной зоне, обычно мучительный
  – Зуд ануса – при карциноме кишечника, особенно прямой кишки
  – Зуд мошонки и промежности – при раке предстательной железы
  – Зуд вульвы и влагалища, клитора – при раке шейки и тела матки (ранний симптом)
- Зуд верхних конечностей может иметь нейропатический генез (давление опухоли спинного мозга в зоне С5-С7)
- Зуд лица унилатеральный или в области ноздрей – при опухолях головного мозга
- Зуд ладоней и подошв – при холестазе из-за обструкции желчевыводящих путей

Т.В. Красносельских, 2021

- У 1/3 больных видимых изменений на коже нет
- Клинические проявления являются результатом самоповреждения кожи
- **Объективный признак интенсивности зуда** – экскориации (круглые и линейные, поверхностные и глубокие, достигающие уровня дермы → рубцы)
- Длительное и интенсивное расчесывание ограниченных участков кожи приводит к появлению застойной эритемы, отрубевидного шелушения, стойкой инфильтрации кожи, трещин, лихенификации, дисхромии
- Осложнения: импетигинизация, пустулизация, экзематизация, кандидозная опрелость

Т.В. Красносельских, 2021

Т.В. Красносельских, 2021

- У больных с длительным, интенсивным кожным зудом ногтевые пластинки стачиваются, уплощаются, приобретают характерный «полированный» вид (особенно со свободного края), становятся ломкими, что является **объективным признаком интенсивности зуда**
- В результате постоянного расчесывания может происходить обламывание волос

Т.В. Красносельских, 2021

Обследование пациента с зудом неясного генеза

- Клинический анализ крови, СОЭ
- Общий анализ мочи
- Биохимические исследование: АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, холестерин, креатинин, общий белок и белковые фракции, ЩФ, мочевина, мочевая кислота, железо и железосвязывающая способность сыворотки
- Анализ кала на скрытую кровь, яйца гельминтов
- Исследование на онкомаркеры
- Рентгенография или КТ органов грудной клетки
- УЗИ органов брюшной полости, малого таза, щитовидной железы
- ФГДС
- Колоноскопия
- ПЭТ/КТ
- Для исключения гематологических и лимфопролиферативных заболеваний выполняют биопсию лимфоузла, стернальную пункцию

Часто причина зуда выясняется только в процессе длительного динамического наблюдения

Т.В. Красносельских, 2021

Симптоматическая терапия зуда неясного генеза

- **Наружная терапия:** средства, содержащие ментол, фенол, камфору, местные анестетики, эмоленты; при локализованном зуде – крем с капсаицином, ТИК; ТГКС не показаны
- **Системная терапия:**

– H_1-гистаминоблокаторы (с седативным эффектом), в частности, гидроксизин

– антидепрессанты

– системные ГКС коротким курсом (40 мг/сут не более 2 нед.) при мучительном кожном зуде

– при холестатическом паранеопластическом кожном зуде – антагонисты опиоидных рецепторов (налоксон, налтрексон и др.)

– при неходжкинской лимфоме – агонист каппа- и антагонист мю-опиатных рецепторов буторфанол

- **Физиотерапия:** фототерапия (УФ-В)

Адекватное лечение опухоли позволяет устранить кожный зуд, а его повторное появление может означать рецидив заболевания

Т.В. Красносельских, 2021

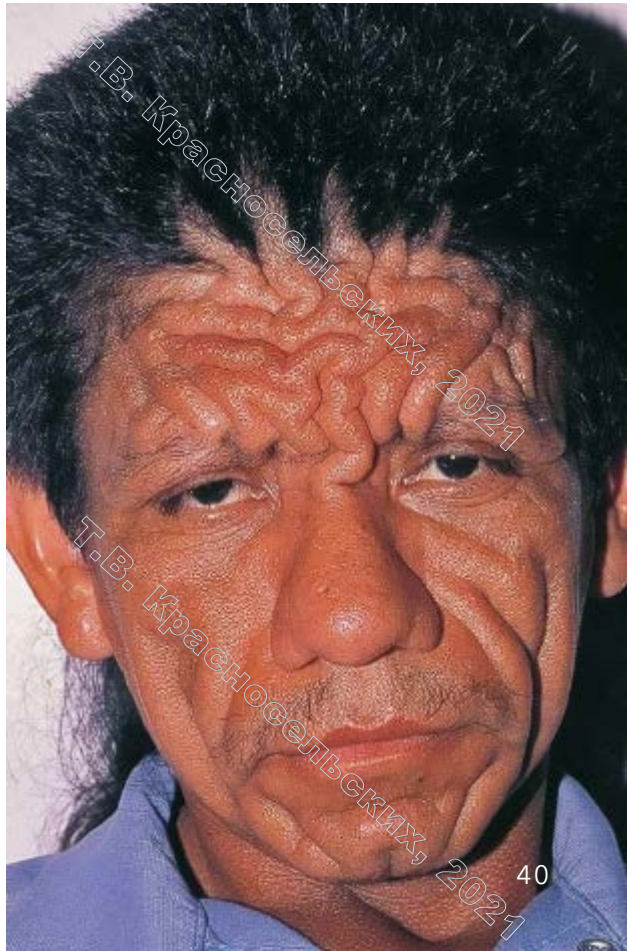
ВТОРИЧНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ

(синдром Бамбергера–Пьера Мари)

Синдром, включающий:

- изменение кожи по типу пахидермии
- периостозы длинных трубчатых костей
- деформацию дистальных фаланг в виде «барабанных палочек»
- ониходистрофию в виде «часовых стекол»
- оссалгии, артралгии, припухлость и тугоподвижность суставов
- вегетативные нарушения (гипергидроз ладоней и подошв, бледность кожи, «приливы» и др.)

- Синдром был описан австрийским врачом E. Bamberger в 1889 г. и французским врачом Pierre Marie в 1890 г.
- Встречается преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 30–75 лет
- Развивается преимущественно на фоне различных заболеваний легких, а также средостения, ЖКТ) онкологического и неонкологического генеза



Т.В. Красносельских, 2021

- В 80% случаев причиной вторичной ГОАП являются злокачественные опухоли легких, среди которых преобладает немелкоклеточный рак
- Вторичная ГОАП выявляется не менее чем у 5% пациентов с бронхогенным раком
- Также развивается при метастатическом поражении легких, лимфоме Ходжкина, мезотелиоме плевры, опухолях тимуса и ЖКТ

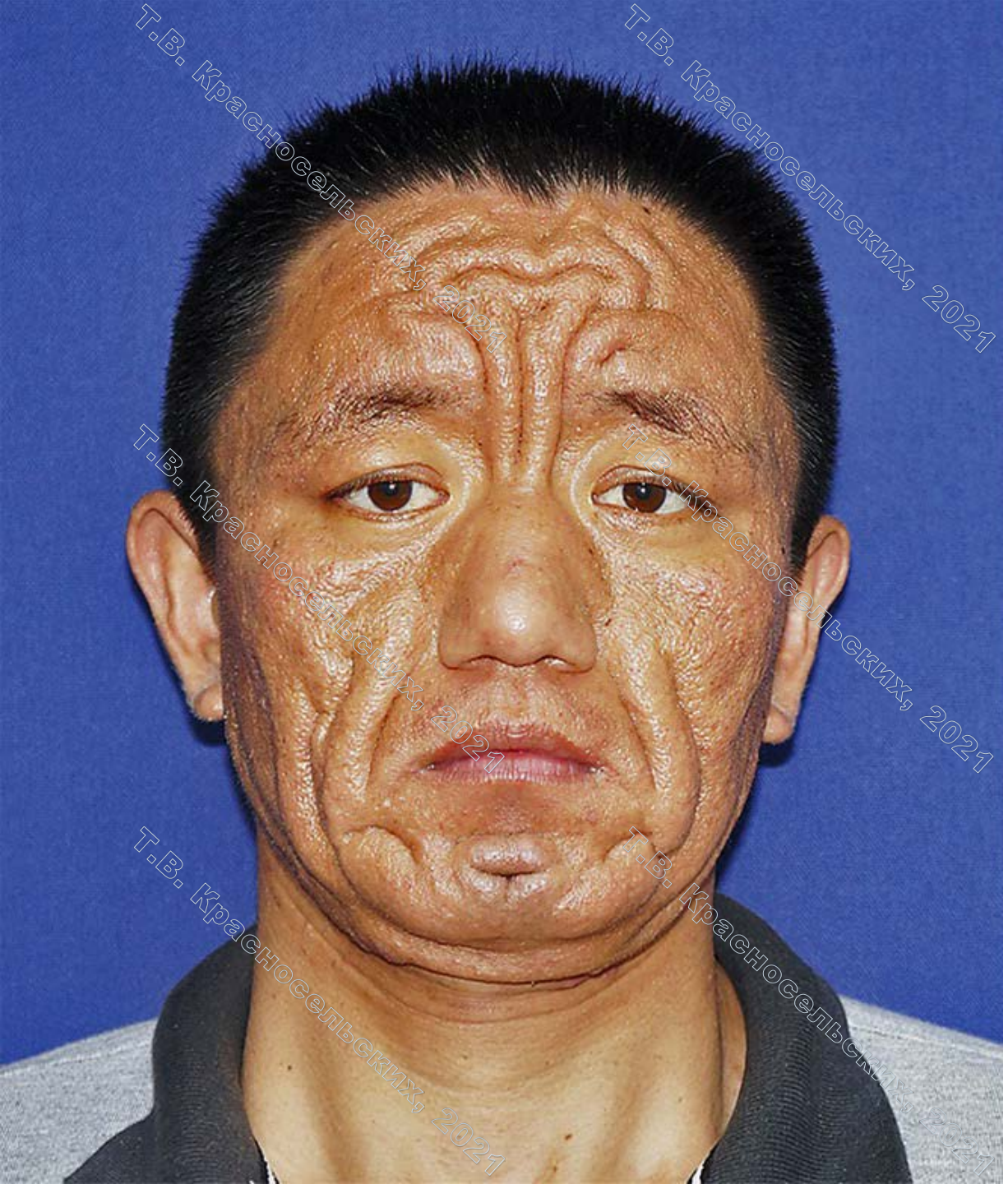
- Наиболее частыми неонкологическими причинами вторичной ГОАП являются

– хронические респираторные заболевания (хронические пневмонии с бронхоэктазами, фиброз легких, саркоидоз, легочные формы туберкулеза и др.)

– хронические заболевания сердца и органов средостения (наиболее часто пороки сердца)

– заболевания органов пищеварительного тракта и печени (НЯК, болезнь Крона, цирроз печени)

Т.В. Красносельских, 2021



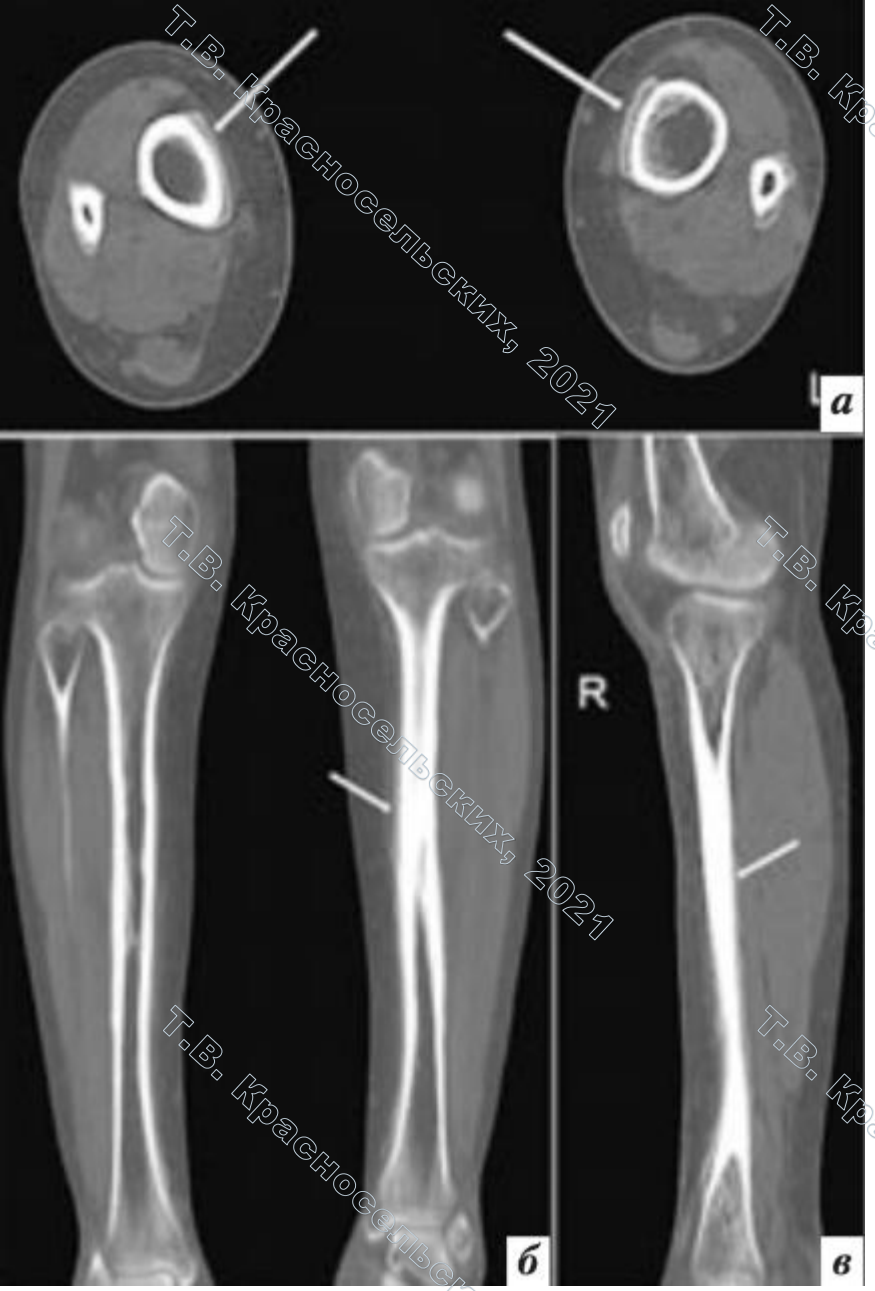
Пахидермия (pachydermia – от греч. παχυς толстый + δέρμα кожа -- толстокожесть) – значительное утолщение кожи волосистой части головы и лба, в меньшей степени – щек, век (→ птоз, конъюнктивит), тыла кистей и стоп, развитие складок, разделенных глубокими бороздами (cutis verticis gyrata – кожа головы складчатая)

Другие симптомы поражения кожи непостоянны: гиперпродукция кожного сала, акне, акроцианоз, гипергидроз, выпадение бровей, склонность к формированию келоидных рубцов и др.

Т.В. Красносельских, 2021

- В дистальных отделах длинных трубчатых костей вокруг диафизов с переходом на метафизы формируется периостальная реакция: надкостничные наслоения в виде футляра толщиной 0,1–1 см
- Процесс всегда множественный, симметричный
- Может сопровождаться болевым синдромом
- Вследствие костных изменений голени и предплечья цилиндрически утолщены, кисти и стопы увеличены в размерах (акромегалия)

Т.В. Красносельских, 2021



КТ голеней: периостальная реакция на всем протяжении диафизов длинных трубчатых костей

Диагностика

- Рентгенологическое исследование, КТ для оценки костных изменений
- **Патоморфологическое исследование:** утолщение дермы, увеличение количества коллагеновых волокон, основного вещества, гиперплазия сальных желез, незначительные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты

Лечение

- Лечение опухоли приводит к регрессу периостита, но не утолщения концевых фаланг
- Косметические реконструктивные операции
- Фоно- или электрофорез ГКС на поврежденную кожу, лазеротерапия
- Препараты, улучшающие трофику тканей
- При артритах – НПВС

Т.В. Красносельских, 2021

ЭРУПТИВНЫЙ СЕБОРЕЙНЫЙ КЕРАТОЗ

(синдром Leser–Trelat)

Синдром, характеризующийся внезапным появлением на коже себорейных кератозов с быстрым увеличением их количества и размера

- Название синдрома связывают с именами немецкого хирурга Edmund Leser и французского хирурга Ulysse Trélat, однако они независимо друг от друга в 1890 г. описали появление у пациентов с онкопатологией вишневых ангиом, а не себорейных кератозов
- В 1900 г. E.V. Holländer первым связал появление множественных себорейных кератозов с наличием злокачественной опухоли
- В англоязычной литературе различают:

– синдром (syndrome) Лезера–Трела – наличие характерных кожных проявлений в сочетании с верифицированной опухолью – и

– симптом (sign) Лезера–Трела – только предполагаемый онкопроцесс, который требует своего поиска

Т.В. Красносельских, 2021

Себорейный (сенильный) кератоз – стойкая доброкачественная эпителиальная опухоль кожи с нарушением дифференцировки и избыточной пролиферацией базалоидных клеток (кератиноцитов вблизи базального слоя), часто развивающаяся у пожилых людей и проявляющаяся коричневыми пятнами, папулами и бляшками с гиперкератозом

- После 50 лет распространенность в популяции достигает 80–100%
- Признак старения кератиноцитов и повышения устойчивости к апоптозу
- Локализуются в основном на закрытых участках
- Суммарное количество элементов обычно не более 20
- Малигнизация -- в 4,4% случаев

Т.В. Красносельских, 2021

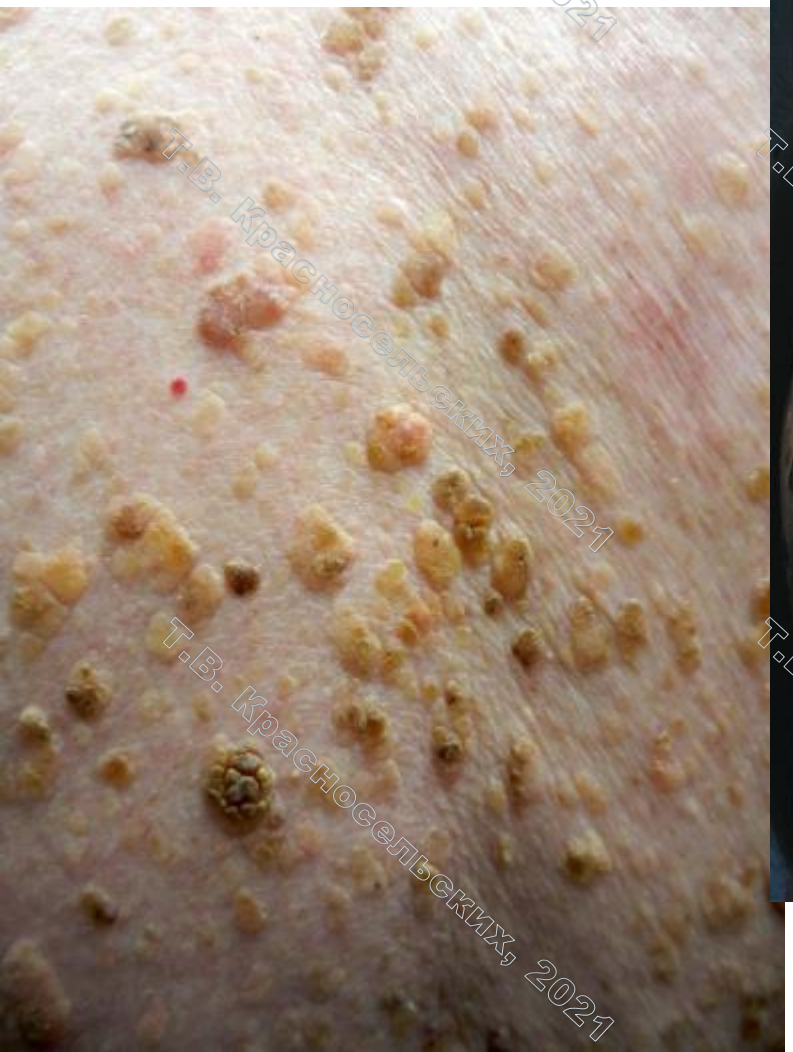
- На ранней стадии СК представляют собой пятна серовато-желтой окраски, круглых или овальных очертаний
- Растут по периферии, постепенно приобретают коричневый или черный цвет, превращаются в папулы и бляшки, как будто приклеенные к коже, размером до 4–6 см и более
- Поверхность папилломатозная, с сальным блеском и плотными кератотическими наслоениями
- Субъективных ощущений нет, кроме случаев, когда СК подвергаются травматизации
- Обычно опухоль растет очень медленно и может окончательно сформироваться в течение нескольких десятилетий

Т.В. Красносельских, 2021

При синдроме Лезера–Трела:

- «Толчкообразное» появление множественных (до нескольких сотен) элементов, напоминающих «капли дождя»
- Периферический рост ранее имевшихся очагов себорейного кератоза
- Высыпания локализуются преимущественно на коже спины, конечностей, шеи и лица
- Элементы на туловище иногда располагаются в виде дуг
- Высыпания часто сопровождаются зудом
- По периферии некоторых элементов может наблюдаться эритематозный венчик
- В 1/3 случаев – сочетание с acanthosis nigricans, приобретенной пахидермоглифией
- Клинических и патоморфологических отличий от обычных себорейных кератозов нет

Т.В. Красносельских, 2021



Т.В. Красносельских, 2021

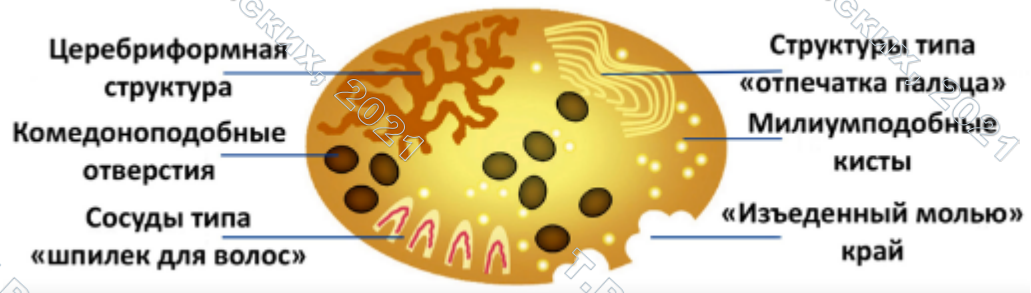
- Синдром Лезера–Трела в 70% сл. сочетается со злокачественными новообразованиями
- Среди опухолей, описанных у пациентов с синдромом Лезера–Трела, 32–48% составляют опухоли ЖКТ (чаще всего – аденокарцинома желудка, рак толстой и прямой кишки), 20-21% – лимфопролиферативные заболевания (синдром Сезари, грибовидный микоз, другие лимфомы и лейкозы), также известны случаи сочетания с раком легких, мочевого пузыря, почек, яичников, меланомой
- Изредка синдром может возникать на фоне беременности, ВИЧ-инфекции, приема некоторых лекарств (цитарабин, ингибиторы ФНО-α), при инсулинорезистентности, сахарном диабете II типа, акромегалии

- Возраст больных – старше 60 лет, м : ж = 1 : 1, но известны случаи развития синдрома у пациентов в возрасте 20-25 лет

Т.В. Красносельских, 2021

Диагностика

- Клиническая картина
- Дерматоскопия
  (6 основных признаков):



- Патоморфологическое исследование: акантоз, папилломатоз, гиперкератоз, роговые псевдокисты (инвагинации рогового слоя), скопление пигмента в клетках базального слоя
- Онкопоиск

Лечение

- СК не разрешаются самостоятельно после удаления опухоли, но прекращается появление новых элементов
- По желанию пациента СК могут быть удалены любым деструктивным методом (лазеротерапия, криодеструкция, электрокоагуляция и др.)
- Рекомендовать удаление СК следует при их локализации в складках и на участках, где они подвергаются трению, травматизации, а также если высыпания сопровождаются зудом, жжением

Т.В. Красносельских, 2021

ВЕРОЯТНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Т.В. Красносельских, 2021

ВЕРОЯТНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Дерматозы этой группы лишь в отдельных случаях ассоциированы со злокачественными новообразованиями, но роль последних в их развитии необходимо учитывать, особенно

- у пациентов пожилого возраста
- при атипичных проявлениях дерматоза
- при торпидном к терапии, рецидивирующем течении

Т.В. Красносельских, 2021

ВЕРОЯТНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

- Эритема кольцевидная центробежная Дарье
- Буллезный пемфигоид
- Паранеопластический склеродермоподобный синдром
- Пиодермия гангренозная

Т.В. Красносельских, 2021

КОЛЬЦЕВИДНАЯ ЦЕНТРОБЕЖНАЯ ЭРИТЕМА ДАРЬЕ
(erythema annulare centrifugum)

Дерматоз из группы стойких фигурных эритем, характеризующийся персистирующими шелушащимися эритематозными высыпаниями с кольцевидными, дугообразными или фестончатыми очертаниями

- Заболевание впервые описал французский дерматолог J.-F. Darier в 1916 г.
- В 30% сл. ассоциирована с хроническим лимфолейкозом, острым миелолейкозом, лимфомой Ходжкина, множественной миеломой, раком легких, предстательной железы, молочной железы, яичника, печени, прямой кишки и др.
- Чаще встречаются непаранеопластические варианты ЕАС (инфекционно-аллергического и токсико-аллергического генеза, на фоне аутоиммунных, эндокринных заболеваний, беременности) или этиологию установить не удается

Т.В. Красносельских, 2021

- Начало острое
- Высыпания локализуются чаще всего на коже нижних конечностей, но могут поражаться верхние конечности, туловище, лицо
- Ладони и подошвы не поражаются
- Одинаково часто встречаются ограниченные и распространенные формы
- Отдельные элементы могут регрессировать через 1–2 нед или длительно сохраняться в одних и тех же локализациях, в то же время новые высыпания продолжают появляться
- Заболевание длится от 1–1,5 месяцев до нескольких лет (в среднем 9–11 месяцев) с периодами длительных ремиссий и рецидивов, особенно в осенне-зимний период

Т.В. Красносельских, 2021

- Несколько круглых эксцентрически (центробежно) растущих (на 2-5 мм/сут) отечных пятен→бляшек, достигающих 3-10 см, желтовато-розового цвета, не шелушащихся
- Центральная часть бляшек разрешается и слегка пигментируется
- Периферическая часть приподнята в виде плотного валика шириной 4-6 мм («залегающий в коже шнур»)
- Может беспокоить зуд, жжение

Т.В. Красносельских, 2021

- По мере роста кольцевидные элементы как бы разрываются с образованием дуг, очагов с полициклическими, фестончатыми очертаниями
- Через некоторое время в центральной части старых очагов могут появляться новые высыпания

Т.В. Красносельских, 2021

- Может наблюдаться шелушение по внутреннему краю колец в виде белой каймы (атипичная форма ЕАС)
- По периферии очага периодически появляются быстро разрешающиеся везикулы

Т.В. Красносельских, 2021

Диагностика

- Диагноз ставят методом исключения других причин фигурной эритемы
- Возможно выявление эозинофилии в периферической крови
- Патоморфологические признаки неспецифичны
- Ежегодный онкопоиск в течение 5 лет

Лечение

Терапия малоэффективна:

- Антигистаминные препараты
- Системные ГКС приводят к ремиссии, но при их отмене возникает рецидив
- Наружно: топические ГКС, кальципотриол в сочетании с фототерапией

Т.В. Красносельских, 2021

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

Приобретенный аутоиммунный хронический дерматоз, в основе которого лежит продукция аутоантител к белкам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230), приводящая к образованию субэпидермальных напряженных стойких пузырей на эритематозной и/или неизмененной коже

- В 1953 г. канадский дерматолог W.F. Lever на основе клинических и патоморфологических признаков отдифференцировал буллезный пемфигоид (pemphigoid) от истинной акантолитической пузырчатки (pemphigus). До Левера БП описывали как доброкачественную хроническую пузырчатку
- Болеют чаще пациенты в возрасте 50–70 лет (средний возраст начала – 65 лет). Среди лиц старше 80 лет заболеваемость достигает 15–33 случая на 100 тыс. нас. соответствующего возраста
- В 15-20% сл. БП возникает как паранеопластическое заболевание

Т.В. Красносельских, 2021

Патогенез

Образование IgG-аутоантител к двум антигенам:
- гликопротеину с Mr 230 кД (**BP230**, BPAg1) – компоненту внутренней пластинки полудесмосом
- трансмембранному гликопротеину с Mr 180 кД (**BP180**, BPAg2).

↓

Циркулирующие IgG связываются с антигенами на базальной мембране и активируют каскад системы комплемента

↓

Высвобождение медиатора воспаления лейкотриена B4 из тучных клеток

↓

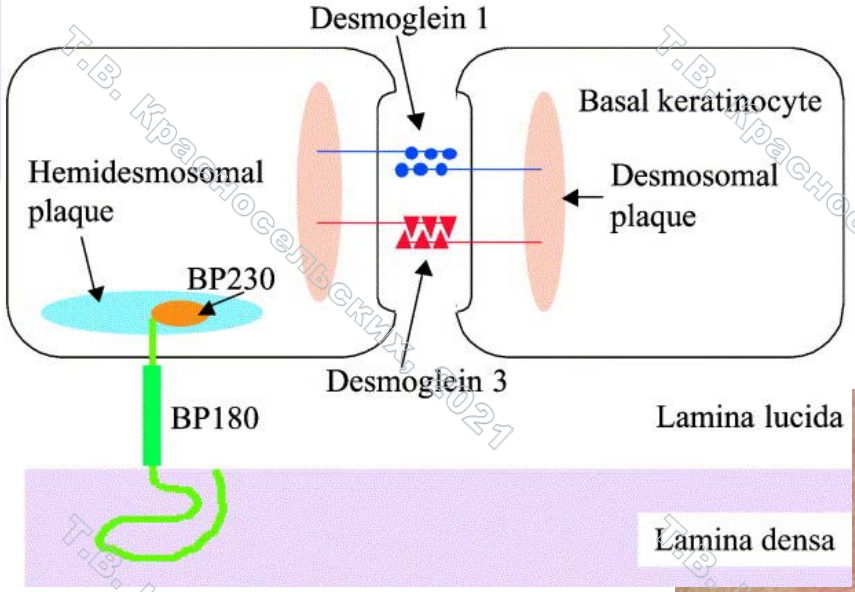
Хемотаксис эозинофилов, нейтрофилов и макрофагов, которые высвобождают протеолитические ферменты

↓

Разрушение верхних слоев базальной мембраны, разделение эпидермиса и дермы

↓

Формирование субэпителиального пузыря (**эпидермолиз**)



Т.В. Красносельских, 2021

- Известны случаи ассоциации БП с лимфопролиферативными заболеваниями, раком желудка, молочной железы, шейки матки, предстательной железы, щитовидной железы, гортани, мочевого пузыря, почек, легких, меланомой, плоскоклеточным раком и др.
- При сочетании БП со злокачественным новообразованием характерных особенностей в его клинических проявлениях не выявлено

Т.В. Красносельских, 2021

- Поражение может быть ограниченным или распространенным (более типично)
- Локализованный БП: 5–30% сл., может прогрессировать в распространенное поражение
- Излюбленные локализации: нижняя часть живота, конечности, пахово-бедренные и подмышечные складки, шея

Т.В. Красносельских, 2021

Небуллезная (продромальная) стадия БП

- Сильный зуд
- Неспецифические высыпания – эритематозные, уртикарные, папулезные, элементы, напоминающие МЭЭ, везикулы, экскориации
- Стадия может продолжаться несколько месяцев и даже лет без лабораторных признаков БП

Т.В. Красносельских, 2021

Буллезная стадия БП

- Напряженные пузыри разной величины возникают на не измененной на вид коже и/или на фоне отечной эритемы
- Выраженный зуд
- Пузыри имеют серозное или серозно-геморрагическое содержимое из-за повреждения поверхностных капилляров дермы при субэпидермальной отслойке
- При вскрытии пузырей образуются эрозии, не имеющие тенденции к периферическому росту, покрывающиеся серозными и серозно-геморрагическими корками
- Эрозии сравнительно быстро эпителизируются, оставляя пигментацию
- При отсутствии лечения течение хроническое с периодами спонтанных ремиссий и обострений разной длительности (месяцы, годы)

Т.В. Красносельских, 2021

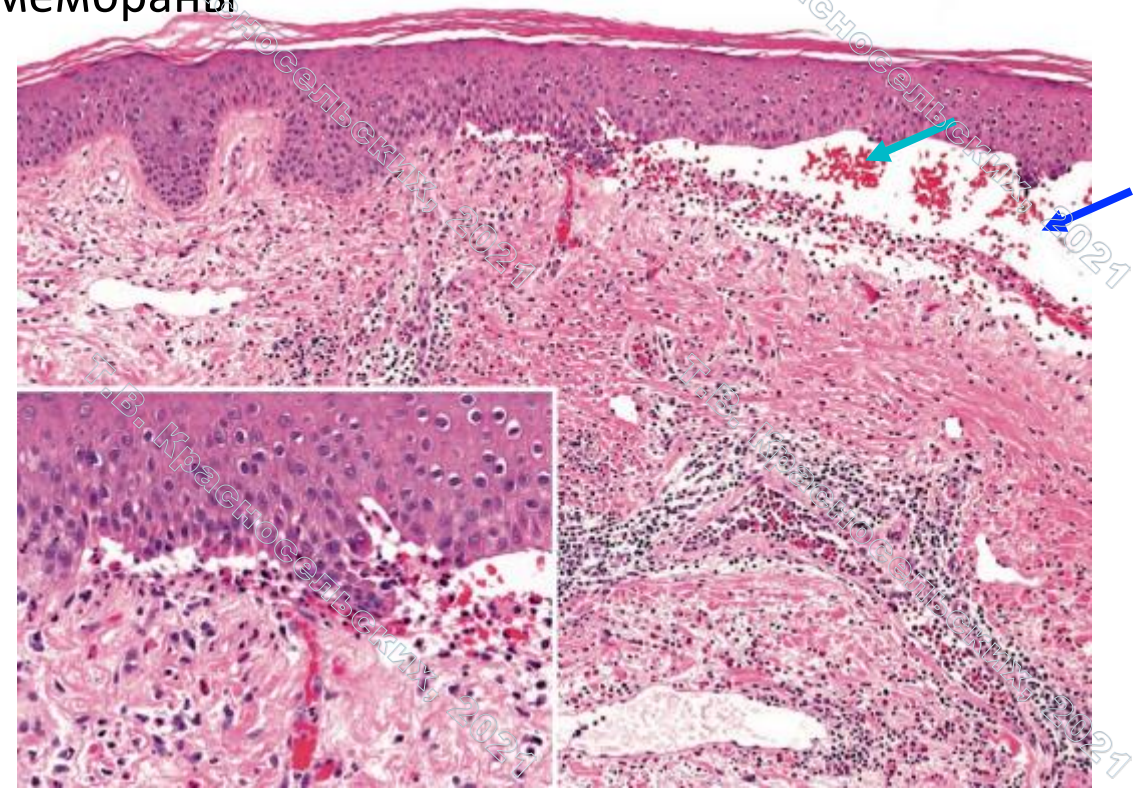
- Слизистая оболочка рта поражается у 10–25% пациентов, обычно при распространенных высыпаниях на коже
- На слизистой оболочке твердого неба, щек или десен – мелкие напряженные пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым
- Пузыри на слизистой оболочке рта сохраняются в течение нескольких дней из-за глубины залегания и толстой покрышки

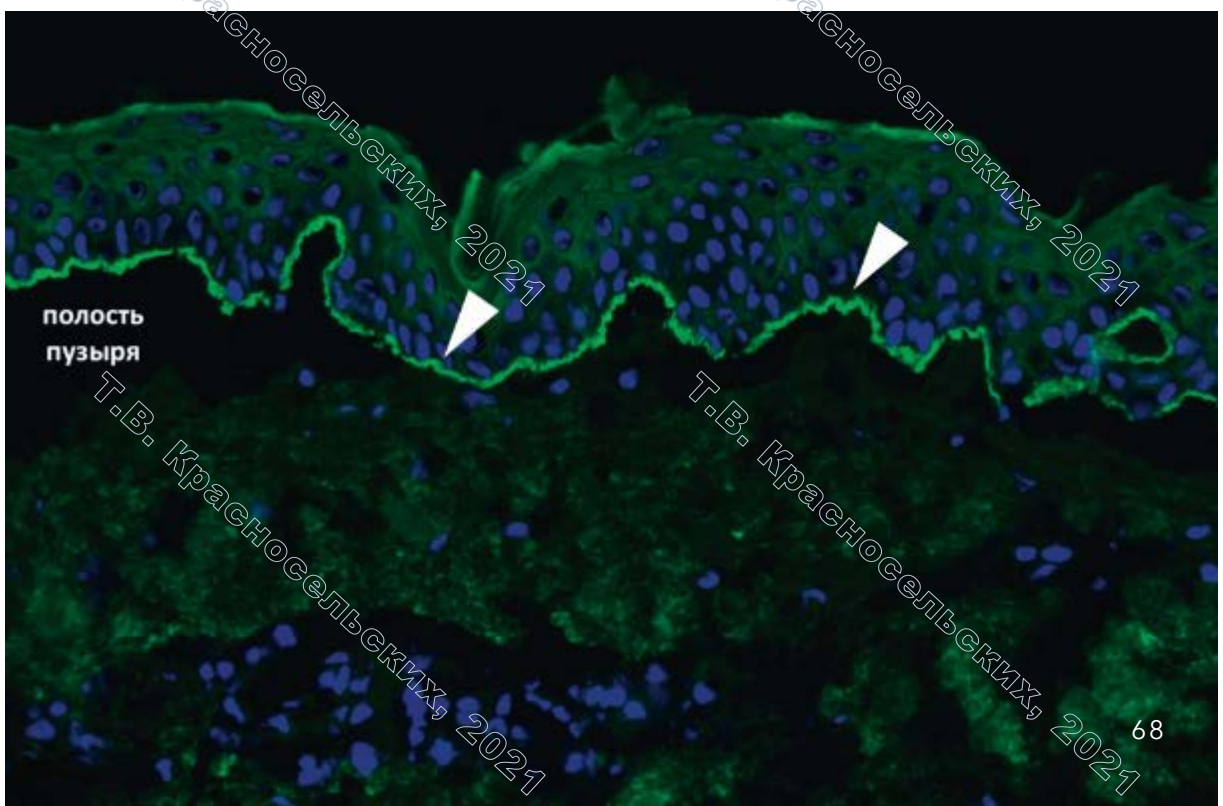
- При вскрытии пузырей образуются болезненные эрозии, эпителизирующиеся быстрее, чем при пузырчатке

Т.В. Красносельских, 2021

Диагностика

1. Симптом Никольского на неизмененной коже рядом с очагом поражения отрицательный, краевой – может быть слабоположительным вследствие перифокальной субэпидермальной отслойки
2. В мазках-отпечатках со дна свежей эрозии – большое количество эозинофилов (20-30% и более), акантолитические клетки отсутствуют
3. Патоморфологическое исследование биоптата – субэпидермальная полость, содержащая многочисленные эозинофилы
4. ПИФ: гомогенное полосовидное отложение IgG и С3 компонента комплемента в зоне базальной мембраны





Т.В. Красносельских, 2021

Лечение

- **Системные ГКС:** преднизолон 40–60 мг/сут п/о до достижения клинического эффекта (обычно на 2–3 нед), затем дозу постепенно снижают до поддерживающей – 10–15 мг/сутки. Если в течение 3–6 мес на поддерживающей терапии не произойдет рецидива, ГКС можно постепенно отменить. В случае рецидива дозу ГКС повышают до первоначального уровня
- При необходимости уменьшения дозы ГКС:

— плазмаферез 8 процедур в течение 4 нед. + преднизолон п/о 0,5 мг/кг/сут **или**
— азатиоприн 100 мг/сут в течение 3–4 нед + преднизолон п/о 0,5 мг/кг/сут **или**
— микофенолата мофетил 1000 мг 2 р/сут перорально в течение 6 нед + преднизолон п/о 0,5 мг/кг/сут **или**
— метотрексат 5–15 мг/нед п/о или в/м + клобетазол 0,05% мазь или крем наружно в течение 15 нед, затем — метотрексат 10 мг/нед в виде монотерапии в течение 4–12 мес. **или**
— циклофосфамид п/о 50–100 мг/сут **или**
— дапсон, начиная с 50 мг/сут с повышением дозы на 50 мг/сут каждую неделю, до 1,5 мг/кг) **или**
— ритуксимаб 375 мг/м^2 в/в 1 раз в неделю – 4 нед. **или**
— в/в иммуноглобулин (400 мг/кг/сут в течение 5 сут). Цикл повторяется каждые 3 нед до достижения контроля над заболеванием

- **Наружная терапия:** пузыри вскрывают проколом и дренируют, оставив покрышку; на эрозии – хлоргексидин 0,05–0,2%, мирамистин 0,01% или бриллиантовый зеленый 1%; клобетазол 0,05% мазь, крем — 1 р/сут

Т.В. Красносельских, 2021

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (паранеопластический склеродермоподобный синдром, ПНСС)

Особый вариант индуцированной склеродермии, которая развивается на фоне злокачественной опухоли, но клинически доминирует, особенно в начальном периоде заболевания

Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с ПСС – 3–11%

Выделяют ***три основных варианта ПНСС***:

I вариант:

- характеризуется преимущественным поражением периартикулярных тканей с преобладанием индуративных изменений в области кистей (+ пальмарный фиброз), предплечий, голеней с развитием стойких контрактур, артралгиями, миалгиями и оссалгиями → нарастающее ограничение движений
- склеродактилия, маскообразность лица, синдром Рейно и висцеральные и сосудистые проявления отсутствуют
- морфологически в участках поражения выявляют пролиферацию фибробластов
- чаще всего ассоциирован с раком яичников, матки, молочной

Контрактуры мелких суставов кистей у пациентки с аденокарциномой щитовидной железы

Т.В. Красносельских, 2021

II вариант (более редкий):

- клиническая картина ПНСС практически не отличается от идиопатического ПСС, но характерны быстрое прогрессирование, высокая активность и торпидность к терапии, плохой прогноз
- преобладает периферическая симптоматика
- признаки ПНСС предшествуют проявлениям опухоли на 1–1,5 года
- молодой возраст больных (35–45 лет)
- чаще всего ПНСС ассоциирован с раком молочной железы, яичников с множественными метастазами, лимфобластной лимфосаркомой
- наблюдается особая «злокачественность» и галопирующее течение опухолевого процесса (летальный исход через 1,5–2 года)

Синдром Рейно, склеродактилия и изъязвления кончиков пальцев у пациентки с аденокарциномой кишечника, метастазировавшей в яичник

Т.В. Красносельских, 2021

III вариант *(псевдосклеродермический):*

- нет нарушений микроциркуляции и висцеральных проявлений
- сходство с ПСС ограничивается преимущественно общей симптоматикой (нарастающая слабость, снижение массы тела и обусловленная этим некоторая маскообразность лица)
- полиартралгии, миалгии, нейродистрофические изменения, отклонения лабораторных показателей

Т.В. Красносельских, 2021

Клинико-лабораторные особенности ПНСС по сравнению с идиопатическим ПСС:

- Минимальная разница во времени между выявлением ПНСС и злокачественной опухоли
- Наличие онкопатологии в личном или семейном анамнезе пациента
- Позднее начало заболевания (после 50 лет)
- Развитие симптомов ПСС у мужчины
- Внезапное начало и быстрое прогрессирование с диффузным утолщением кожи туловища и конечностей или многоочаговой морфеа при отсутствии склеродактилии
- Выраженные или нетипичные для ПСС общие симптомы (недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела)
- Отсутствие феномена Рейно или асимметричный феномен Рейно, не отвечающий или плохо реагирующий на сосудорасширяющие препараты
- Значительное поражение внутренних органов при ПНСС не развивается
- Результаты капилляроскопии ногтевого ложа при ПНСС противоречивы: изменения капилляров могут отсутствовать или не отличаться от таковых при идиопатическом ПСС
- Часто отсутствуют антицентромерные антитела и анти-Scl70, но обнаруживаются антитела против РНК-полимеразы III, может повышаться титр АНФ (существуют какие-то неизвестные аутоантигены?)
- Результаты лабораторных исследований, свидетельствующие о возможной онкопатологии (анемия, гипергаммаглобулинемия, ↑СОЭ и др.)
- Неэффективность стандартного лечения ПСС, но исчезновение симптомов после противоопухолевой терапии и возобновление симптомов при рецидиве опухоли

Т.В. Красносельских, 2021

ПИОДЕРМИЯ ГАНГРЕНОЗНАЯ

Редкое воспалительное заболевание неясной этиологии из группы нейтрофильных дерматозов, проявляющееся пустулезными и узловатыми элементами, которые быстро некротизируются и трансформируются в язвы

- Заболевание не относится к инфекционным дерматозам или васкулитам, а представляет собой нейтрофильную васкулопатию. Описана связь с парапротеинемией и криоглобулинемией
- В 1930 г. L.A. Brunsting, W.H. Goeckerman, и P.A O'Leary описали проявления и назвали дерматоз **pyoderma (ecthyma) gangraenosum**
- В 10–20% сл. ПГ ассоциирована со злокачественными гематологическими заболеваниями (острым миелолейкозом, миелодиспластическим синдромом, истинной полицитемией, миеломной болезнью), иногда возникает при солидных опухолях (раке простаты, толстого кишечника, бронхов, молочной железы)
- У 30–60% больных ПГ выявляют воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), у 1–5% – хр. вирусный гепатит, красную волчанку, ревматоидный артрит, ВИЧ-инфекцию

Т.В. Красносельских, 2021

- Типичная локализация ПГ – кожа голеней, ягодиц и живота, при паранеопластическом варианте высыпания более распространенные, могут появляться на тыльной поверхности кистей
- ПГ начинается с высыпания болезненных сгруппированных пустул на красно-фиолетовом инфильтрированном основании или воспалительных узлов, для паранеопластического варианта ПГ характерно острое начало с появлением пузырей с геморрагически-гнойным содержимым, окруженных фиолетовым инфильтрированным венчиком
- Высыпания могут появляться на местах небольших травм кожи (феномен патергии)→ хирургическое лечение приводит к прогрессированию!

Т.В. Красносельских, 2021

Буллезная ПГ у пациента с острым миелолейкозом

Т.В. Красносельских, 2021

- Первичные элементы быстро изъязвляются, язвы (обычно их несколько) резко болезненны независимо от глубины, растут вширь (серпигинируют), сливаются → полициклические очертания
- Края язв ярко-фиолетового или серо-фиолетового («свинцового», gunmetal-colored) цвета, возвышенные, инфильтрированные, образуют валик шириной 1–1,5 см, подрытые (нависающие)
- Дно язв покрыто гнойно-некротическими тканями и вязким гнойным отделяемым; язвы глубокие, могут распространяться за ПЖК до мышц, сухожилий и фасций
- Вокруг язв в пределах инфильтрата могут возникать множественные, мелкие стерильные пустулы и участки некроза; может наблюдаться венчик эритемы вокруг очага

Т.В. Красносельских, 2021

- Затем дно язвы заполняется зернистой грануляционной тканью и происходит медленное рубцевание, начинающееся с краев язвы
- Формируется рубец неправильных очертаний, атрофический, **решетчатый** (с неровным рельефом и неравномерно пигментированный)
- Заболевание склонно к рецидивам

Т.В. Красносельских, 2021

Диагностические критерии

(Su W.P. и соавт., 2004)

Большие критерии:

1. **Язвы:** быстро растущие эксцентрически (1-2 см/сут или на 50% в течение 1 мес.), болезненные, некротические, неправильных очертаний, с фиолетовыми подрытыми краями
2. Исключены специфические причины изъязвления кожи (бактериальные, грибковые инфекции, сифилис, туберкулез)

Малые критерии:

3. Анамнестические указания на патергию или наличие при осмотре решетчатых рубцов
4. Ассоциация с системными заболеваниями (гематологические заболевания, неоплазии, воспалительные заболевания ЖКТ)
5. **Патоморфология:** стерильный нейтрофильный инфильтрат в дерме ± смешанный воспалительный инфильтрат ± лимфоцитарный васкулит
6. Быстрый эффект при лечении системными ГКС (преднизолон 1–2 мг/кг/сут) – уменьшение размера язв на 50% в течение 1 мес.

Для подтверждения диагноза ПГ требуется наличие 2 больших и минимум 2 малых критериев

Т.В. Красносельских, 2021

Обследование пациента с гангренозной пиодермией

- Клинический анализ крови (анемия, лейкоцитоз, ↑СОЭ)
- Общий анализ мочи
- Исследование функции почек и печени
- Анализ на аутоантитела
- Электрофорез белков сыворотки крови (у 10% пациентов – моноклональная гаммапатия) и определение в моче белка Бенс-Джонса (группы моноклональных свободных легких цепей иммуноглобулинов), характерного для лимфопролиферативных заболеваний
- Исследование функции щитовидной железы
- Рентгенография органов грудной клетки
- ЭКГ
- Обследование ЖКТ
- Культуральное исследование материала из очагов поражения для выявления бактерий и грибов (роста патологической флоры нет!)
- Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекцию, сифилис
- Патоморфологическое исследование (только в сомнительных случаях)

Т.В. Красносельских, 2021

Лечение

- «Золотой стандарт» при лечении ГП – преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (быстрое уменьшение боли и рубцевание язв) с последующим снижением дозы
- При резистентности к терапии ГКС рекомендовано назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии:

– циклоспорин 3–6 мг/кг/сут в течение 3–4 мес.
– микофенолата мофетил — 0,5–1 г 2 р/сут
– инфликсимаб — 5 мг/кг в/в

Антибактериальные препараты дают временный положительный эффект:

– дапсон 50—200 мг/сут
– миноциклин — 50–100 мг 2 р/сут
– клофазимин — 200–400 мг/сут и др.

- Наружная терапия: тГКС, такролимус, антисептики, 1% крем с сульфадиазином серебра

На 4 день терапии ГКС + циклоспорин

Т.В. Красносельских, 2021

Необходимо проявлять онкологическую настороженность и тщательно обследовать пациентов, у которых в течении «обычных» хронических дерматозов выявляются следующие клинические и лабораторные изменения:

- Интенсивный зуд, длительный и без ремиссий
- Нарушение общего самочувствия (симптомы интоксикации: слабость, недомогание, снижение аппетита и т. д.)
- Распространенность кожного патологического процесса по сравнению с «классическими» высыпаниями
- Хроническая экзема, осложненная пиодермией, в пожилом возрасте
- Торпидное течение дерматоза на фоне адекватной терапии, присоединение вторичной и микотической инфекций при нормальном уровне сахара крови
- Повышение СОЭ, уровня сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитоз
- Диспротеинемия: ↓альбуминов, ↑γ-глобулинов, ↑α_1-глобулинов, ↑α_2-глобулинов
- Повышение уровня АЛТ, АСТ, сиаловой кислоты, положительный С-РБ

Т.В. Красносельских, 2021