

Ихтиоз, развившийся на фоне лимфогранулематоза

Молочков В.А.¹, Прокофьев А.А.¹, Сухова Т.Е.¹, Бобров М.А.²

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии (зав. – проф. В.А. Молочков);

²патологоанатомическое отделение (зав. – проф. И.А. Казанцева) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Статья посвящена приобретенному ихтиозу (ichthyosis acquisita), который развивается как паранеопластический дерматоз, в 70% случаев связанный с лимфогранулематозом (болезнью Ходжкина). Реже приобретенный ихтиоз ассоциирован с неходжкинскими лимфомами, саркомой Капоши, лейкомиосаркомой, раком молочной железы, легких, яичников и шейки матки. Патогенез его связывают с высвобождением трансформирующего фактора роста α , ответственного за пролиферацию восприимчивых к нему эпителиальных клеток. Заболевание проявляется в более позднем возрасте, чем вульгарный ихтиоз, и имеет сходные с ним клинические и гистологические признаки. Процесс может быть генерализованным, и регресс высыпаний, включая полный, происходит после радикального удаления опухоли, а рецидив сыпи и зуда может указывать на рецидив онкологического заболевания. Представлено клиническое наблюдение приобретенного ихтиоза, развившегося на фоне лимфогранулематоза.

Ключевые слова: приобретенный ихтиоз; лимфогранулематоз.

ICHTHYOSIS DEVELOPING IN ASSOCIATION WITH LYMPHOGRANULOMATOSIS

Molochkov V.A., Prokofyev A.A., Sukhova T.E., Bobrov M.A.

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

The paper discusses acquired ichthyosis (ichthyosis acquisita), developing as paraneoplastic dermatosis, associated in 70% cases with lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease). Associations of acquired ichthyosis with non-Hodgkin's lymphomas, Kaposi's sarcoma, leiomyosarcoma, breast cancer, lung cancer, ovarian cancer, and cancer of the cervix uteri are rare. The pathogenesis is assumed to be associated with release of transforming growth factor- α responsible for proliferation of epithelial cells susceptible to it. The disease manifests at a later age than ichthyosis vulgaris and has similar clinical and histological signs. The process can be generalized, and the efflorescence regresses, sometimes completely, after radical removal of the tumor, while relapses of efflorescence and itching can indicate a relapse of cancer. A clinical case with acquired ichthyosis, developing in the presence of Hodgkin's disease, is presented.

Key words: acquired ichthyosis; Hodgkin's disease.

Ихтиозы – группа заболеваний кожи, характеризующихся диффузным нарушением кератинизации по типу гиперкератоза [1].

Среди них особое место занимает приобретенный ихтиоз, который чаще всего развивается как паранеопластический дерматоз, в 70% случаев связанный с лимфогранулематозом (болезнью Ходжкина) [2]. Реже приобретенный ихтиоз ассоциирован с неходжкинскими лимфомами, саркомой Капоши, лейкомиосаркомой, раком молочной железы, легких, яичников и шейки матки [3–5].

Патогенез паранеопластического ихтиоза связывают с высвобождением трансформирующего фактора роста α , ответственного за пролиферацию восприимчивых к нему эпителиальных клеток [6, 7].

Сведения об авторах:

Молочков Владимир Алексеевич – заслуженный деятель науки, доктор мед. наук, профессор; Прокофьев Александр Александрович – младший научный сотрудник (alex-prok3@mail.ru); Сухова Татьяна Евгеньевна – доктор мед. наук, старший научный сотрудник; Бобров Максим Александрович – научный сотрудник.

Corresponding author:

Molochkov Vladimir Alekseevich, MD, PhD, D.Sc., prof. (vlmolochkov@yandex.ru).

Заболевание проявляется в более позднем возрасте, чем вульгарный ихтиоз, и имеет сходные с ним клинические и гистологические признаки.

Гистологически при приобретенном ихтиозе выявляют ретенционный гиперкератоз (с истончением или полным отсутствием зернистого слоя), обусловленный дефектом синтеза кератогиалина.

Клинически приобретенный ихтиоз характеризуется поражением кожи в виде наслоений чешуек разных размеров и цвета (от белесоватых до серо-черных), в результате чего кожа становится сухой, шершавой на ощупь, в очагах поражения также может встречаться эритема. Излюбленная локализация – разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, боковые поверхности туловища и низ живота, однако в отличие от последнего развитию приобретенного ихтиоза предшествует зуд, нередко интенсивный и неукротимый. Кроме того, при нем поражаются складки и иногда ладони и подошвы. Процесс может быть генерализованным, регресс высыпаний, включая полный, происходит после радикального удаления опухоли [3], а рецидив сыпи и зуда может указывать на рецидив онкологического заболевания [8, 9].

Если опухоль неизлечима, то ихтиоз можно контролировать использованием эмолиентов, примене-



Рис. 1. Больная Г. Приобретенный ихтиоз. Клиническая картина (а, б).

нием местных и системных кортикостероидов или ретиноидов [3].

Приводим клиническое наблюдение приобретенного ихтиоза на фоне лимфогранулематоза.

Больная Г., 77 лет, находилась на лечении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ с 14.08. по 02.09.13 с жалобами на зудящие высыпания по всему кожному покрову, сопровождающиеся лихорадкой.

Больна около полутора месяцев, когда впервые появился интенсивный зуд в области конечностей. Через несколько дней зуд распространился на кожу туловища, появилась гиперемия и сухость кожи в области конечностей, стала повышаться температура тела до 38–38,3°C, в связи с чем самостоятельно принимала сумамед, амоксилав, эффекта не было. За последующие 2 мес похудела на 10 кг. За это время сухость и шелушение кожных покровов распространились по всему телу. В связи с этим обратилась к дерматологу по месту жительства,

который назначил лечение антигистаминными препаратами и мазью синаflan, также без эффекта. С 31.07 по 13.08.13 находилась на обследовании в ЦНИКВИ с предполагаемым диагнозом лимфомы кожи и после ее исключения была направлена в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии МНИКИ.

Страдает ишемической болезнью сердца, стенокардией II функционального класса, атеросклерозом аорты, гипертонической болезнью II стадии, хроническим панкреатитом, кистами почек, хроническим холециститом, хроническим гастритом, дивертикулезом толстой кишки.

При осмотре: кожный процесс носит характер эритродермии, кожные покровы гиперемированы, сухие, покрыты плотно сидящими чешуйками серо-желтого цвета (рис. 1, а, б). Шейные лимфатические узлы увеличены до 1–1,5 см в диаметре, плотноэластической консистенции, безболезненные.

При лабораторном исследовании крови на RW, ВИЧ-инфекцию, маркеры гепатитов В и С получены отрица-

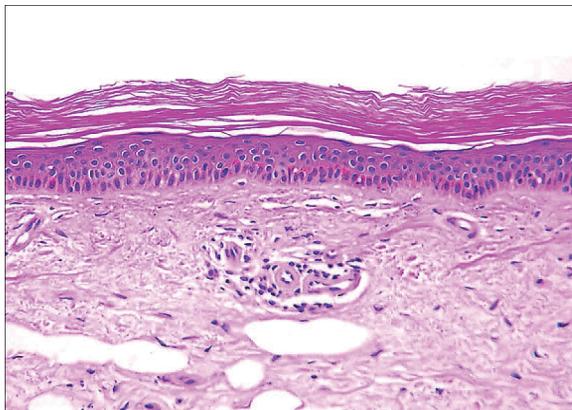


Рис. 2. Та же больная. Гистологическая картина ихтиоза. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

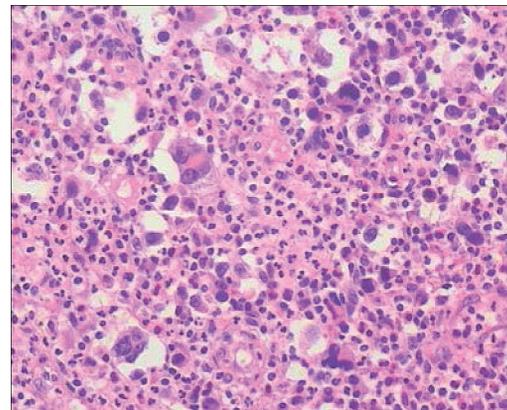


Рис. 3. Та же больная. Гистологическая картина лимфогранулематоза. Клетки Рида–Штернберга и лакунарные клетки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

тельные результаты. Общий анализ крови: гемоглобин 93 г/л, эритроциты $3,49 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $415 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $9,5 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 77%, эозинофилы 1%, лимфоциты 12%, моноциты 6%, анизоцитоз ++, пойкилоцитоз ++; СОЭ по Вестергрену 140 мм/ч, клетки Сезари не обнаружены. Общий анализ мочи без патологии. Ревмопробы: антистрептолизин О 400 АЕ, С-реактивный белок 192 мг/л, ревматоидный фактор 32 МЕ/мл. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 40,20 с, протромбиновая активность по Квику 57%, международное нормализованное отношение 1,43, фибриноген по Клауссу 6,44 г/л. Биохимический анализ крови: билирубин общий 12 мкмоль/л, холестерин общий 3,9 ммоль/л, общий белок 72 г/л, креатинин 103 мкмоль/л, мочевины 4,5 ммоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 24 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза 23 ЕД/л, фосфатаза щелочная 118 ЕД/л, γ -глутамилтранспептидаза 34 ЕД/л. Анализ крови на гормоны: тиреотропный гормон 0,5 мкЕД/мл, свободный тироксин 12,5 пмоль/л, раково-эмбриональный антиген 2 нг/мл, онкомаркер СА 19-9 4,3 МЕ/мл, СА 15-3 20,8 МЕ/мл, СА 125 21,3 МЕ/мл. Посев крови – роста нет.

На ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 68–70 в 1 мин, нормальное направление электрической оси сердца, изменение левопредсердного компонента, изменения в миокарде желудочков. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки легкие без свежих очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок обогащен по смешанному типу в прикорневых отделах, деформирован за счет пневмосклероза. Корни легких структурны, не расширены, тяжисты. Диафрагма расположена обычно, куполы четкие. Синусы свободные. Аорта умеренно уплотнена, развернута. Сердце в поперечнике не увеличено, погружено в диафрагму.

УЗИ лимфатических узлов шеи, над- и подключичных областей: щитовидная железа расположена обычно, не увеличена, правая доля размером $44 \times 19 \times 16$ мм, левая доля – $43 \times 15 \times 17$ мм, контуры ее ровные, четкие, экзогенность средняя, структура однородная. Узлов и зон измененной структуры не выявлено. На шее с обеих сторон определяются единичные неувеличенные и неизмененные лимфатические узлы. В нижней трети шеи слева наблюдается конгломерат гипозоженных лимфатических узлов общим размером до 17×15 мм. УЗИ брюшной полости: печень расположена обычно, крупная, правая доля 154 мм, левая доля 47 мм, контуры ее ровные, четкие, экзогенность средняя, структура однородная, внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Очаговых образований не определяется. Сосудистый рисунок сохранен. Желчный пузырь неправильной формы, с перетяжкой в теле, не увеличен, стенка его не утолщена, просвет анэхогенный, достоверно камней не определяется. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ее ровные четкие, экзогенность повышена, структура диффузно-неоднородная, вирусного протока не расширен. Селезенка средних размеров, структурно не изменена. Почки расположены типично, средних размеров, паренхима средней экзогенности и толщины, дифференцировка на слои сохранена, чашечно-лоханочная система не расширена, камней не определяется. В почках обнаружены единичные кисты, справа размером до 17 мм, слева – до 13 мм. В проекции надпочечников достоверно дополнительных образований не лоцируется. Свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве не определяется.

Заключение: диффузные изменения поджелудочной железы. Вариант развития желчного пузыря. Кисты почек. В забрюшинном пространстве паравазально (вдоль аорты и нижней полой вены, в супраренальном отделе брюшной арты) определяются увеличенные лимфатические узлы без четкой дифференцировки размером до 19×17 мм.

При гистологическом исследовании кожи эпидермис с очаговыми изменениями по типу плоского себорейного кератоза. Выраженный распространенный ортокератоз с пластинчатым отшелушиванием. Дерма склерозирована, капилляры верхней дермы эктатически расширены, по ходу их лимфоцитарные инфильтраты с примесью плазматических клеток (рис. 2).

Для исключения лимфогранулематоза произведена биопсия шейных лимфатических узлов с гистологическим исследованием: обнаружены клетки Рида–Штернберга и лакунарные клетки (рис. 3), с диагнозом лимфогранулематоза большую перевели в гематологический стационар. На фоне полихимиотерапии винкристином, прокарбазином и преднизолоном исчез зуд, произошел частичный регресс высыпаний.

Особенностью представленного случая явилось не только возникновение интенсивного зуда до появления клинической картины ихтиоза, но и частичный регресс высыпаний с исчезновением зуда после полихимиотерапии по поводу лимфогранулематоза.

Важно учитывать, что выявление приобретенного ихтиоза является показанием к обследованию больного, в том числе ребенка, для исключения злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. *Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматологических синдромов*. Пермь; 2004. [Elkin V.D., Mitryukovskiy L.S., Sedova T.G. *Elected dermatology. Rare dermatoses and dermatological syndromes. Illustrated manual on the diagnosis and treatment of dermatological syndromes (Izbrannaya dermatologiya. Redkie dermatozy i dermatologicheskie sindromy. Illyustrirovannyi spravochnik po diagnostike i lecheniyu dermatologicheskikh sindromov)*. Perm; 2004].
2. Nguyen V.Q., Elston D., Raugi G., Khan S., Levin W., Meffert J., et al. Dermatologic manifestations of paraneoplastic syndromes. Medscape. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/1095113-overview#a1> Last accessed 17.07.13.
3. Okulicz J.F., Schwartz R.A. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42(2): 95–8.
4. Rizos E., Milionis H., Pavlidis N., Elisaf M. Acquired ichthyosis: a paraneoplastic skin manifestation of Hodgkin's disease. *Lancet Oncol.* 2002; 3(12): 727–7.
5. Schwartz R.A., Williams M.L. Acquired ichthyosis: a marker for internal disease. *Am. Fam. Physician.* 1984; 29: 181–4.
6. Hueso L., Requena C., Alfaro-Rubio A., Serra-Guillén C. Paraneoplastic Ichthyosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99(4): 317–8.
7. Yeh J.S., Munn S.E., Plunkett T.A., Harper P.G., Hopster D.J., du Vivier A.W. Coexistence of acanthosis nigricans and the sign of Lesser-Trélat in a patient with gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 42(2, Pt 2): 357–62.
8. Lucker G.P., Steijlen P.M. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133(2): 322–5.
9. Inuzuka M., Tomita K., Tokura Y., Takigawa M. Acquired ichthyosis associated with dermatomyositis in a patient with hepatocellular carcinoma. *Br. J. Dermatol.* 2001; 144(2): 416–7.

Поступила 27.05.14
Received 27.05.14