

# Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 616.529.1-092:612.017.1

Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Гурковская Е.П., Николаева К.И., Лесная О.Д.

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 620028, Екатеринбург

*Рассмотрены патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение паранеопластической пузырьчатки. Ключевые слова: обзор; паранеопластическая пузырьчатка; плакины; облитерирующий бронхиолит.*

*Для цитирования:* Уфимцева М.А., Бочкарев Ю.М., Гурковская Е.П., Николаева К.И., Лесная О.Д. Паранеопластическая пузырьчатка. *Клин. мед.* 2017; 95(3): 278—280. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-278-280>

*Для корреспонденции:* Уфимцева Марина Анатольевна — д-р мед. наук, доц., и.о. зав. каф. кожных и венерических болезней; e-mail: [mail-m@mail.ru](mailto:mail-m@mail.ru)

**Ufimtseva M.A., Bochkarev Ju.M., Gurkovskaya E.P., Nikolaeva K.I., Lesnaya O.D.**

### PEMPHIGUS ACANTHOLYTICUS PARANEOPLASTIC: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Ural State Medical University, 620028, Yekaterinburg, Russia

*The article describes the clinical observation of a rare severe dermatosis, paraneoplastic acantholytic pemphigus, associated with colon cancer with reference to pathogenesis, clinical variations and difficulties of diagnostics of this condition.*

*Keywords:* pemphigus paraneoplastic; pemphigus acantholyticus; colon cancer.

*For citation:* Ufimtseva M.A., Bochkarev Ju.M., Gurkovskaya E.P., Nikolaeva K.I., Lesnaya O.D. Pemphigus acantholyticus paraneoplastic: literature review and case report. *Klin. med.* 2017; 95(3): 278—280.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-3-278-280>

*For correspondence:* Marina A. Ufimtseva – MD, associate professor, head of the department of dermatology and venereology USMU. E-mail: [mail-m@mail.ru](mailto:mail-m@mail.ru)

*Conflict of interests.* The authors declare no conflict of interests.

*Acknowledgements.* The study had no sponsorship.

Received 04.05.16  
Accepted 20.09.16

Паранеопластическая пузырьчатка (ПНП) — это редкий тяжелый аутоиммунный пузырьный дерматоз, характеризующийся полиморфными высыпаниями на коже и слизистых оболочках, сопутствующий новообразованиям. Манифестация дерматоза может предшествовать подтверждению неоплазии, возникать в то же время или после этого. Летальность при этом заболевании весьма высока, что обусловлено инфекционными осложнениями, облитерирующим бронхиолитом, ассоциированными новообразованиями [1—5].

Ассоциированные новообразования включают лимфогрануломатоз и неходжкинские лимфомы, Т-клеточные лимфомы, тимому, хроническую лимфоцитарную лейкемию, опухоль Кастанелана, макроглобулинемию Вальденстрема, а также солидные опухоли внутренних органов [1, 2, 6].

Цель и задачи настоящего исследования — изучение клинической картины ПНП у пациентов с ассоциированными неоплазиями.

### Материал и методы

Проведен анализ литературы, посвященной ПНП; использованы поисковые системы PubMed, Google Scholar, BioMed Central (всего 95 статей).

В патогенезе ПНП основная роль отводится синтезу противоопухолевых антител, что ведет к образованию

аутоантител, которые связываются с белками эпителия — десмоглеинами и плакинами. Последние индуцируют антиплакиновые аутоантитела — иммуноглобулины класса G (IgG), взаимодействие которых с аутоантигенами обуславливает возникновение воспалительной инфильтрации, акантолиза и некроза кератиноцитов с последующим формированием пузыря [1, 2].

Клиническая картина дерматоза характеризуется полиморфизмом высыпаний. У больных отмечаются эритема, пузыри, эрозии, папулы, вегетирующие бляшки, пустулы, папулосквамозные элементы. Характерно эрозивное поражение слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ, глаз, носоглотки, пищевода, трахеи, бронхов и гениталий. В начальной стадии заболевания на коже верхней части туловища, головы, шеи и проксимальных отделов конечностей образуются зудящие пузыри, которые легко вскрываются с формированием эрозий. Встречается также сливная эритема на коже верхней части груди или спины, а также лишеноидные или папулосквамозные элементы. Пузыри и лишеноидные элементы на ладонях и подошвах — характерный признак ПНП [2]. М. Moustafa и соавт. [7] сообщают о случае образования на кончиках пальцев рук пузырей с последующим изъязвлением и потерей ногтевых пластин у 68-летнего мужчины с фолликулярной лимфомой. Z. Su и соавт. [5] описали 43-летнего больного ПНП с фолликулярной

дендритно-клеточной саркомой. Авторы отмечают, что заболевание началось с образования болезненных эрозий в полости рта, пузырей и эрозий на красной кайме губ, отечности век и гиперемии конъюнктивы. Пациент лечился самостоятельно средствами народной китайской медицины, заболевание прогрессировало: пузыри появились на спине, шее, груди, кистях и стопах. Госпитализирован в тяжелом состоянии: имели место распространенные пузырьные высыпания, озноб, лихорадка, кашель с мокротой, дисфагия, кахексия [5]. С. Kitagawa и соавт. [3] описали 67-летнюю больную ПНП с осложнениями в виде облитерирующего бронхиолита.

При патоморфологическом исследовании у больных ПНП обнаруживаются акантолиз в эпидермисе с образованием супрабазальных щелей, дискератотичные кератиноциты, вакуольная дистрофия клеток базального слоя и экзоцитоз клеток воспалительного инфильтрата. Может выявляться очаговый спонгиоз. Нередко между эпидермисом и дермой образуется субэпидермальную щель. Инфильтрат чаще плотный и полосовидный, может опускаться в ретикулярную часть дермы, представлен лимфоцитами с небольшой примесью эозинофилов и нейтрофилов [2].

Помимо кожных проявлений, имеются данные о поражении при ПНП дыхательной системы в виде облитерирующего бронхиолита, частота возникновения которого у японцев выше, чем у европейцев. Предполагают наличие в сыворотке больных ПНП антиэпиплакиновых аутоантител, что приводит к поражению респираторного тракта. В норме в эпителии легких обнаружено наличие эпиплакинов с использованием антиэпиплакиновых аутоантител, причем количество эпиплакинов в эпителии бронхов значительно больше, чем в эпителии альвеол. В пораженном бронхиальном эпителии обнаружено наличие акантолиза и отложение IgG [8]. Т. Nata и соавт. [9] сообщают, что иницирующим фактором вовлечения дыхательной системы является повреждающее воздействие вирусов, бактерий, табачного дыма и других химических соединений, находящихся в воздухе.

Описано поражение нервной системы у больных ПНП в виде миастении. В сыворотке таких больных, как и при не связанной с ПНП миастении, обнаруживаются аутоантитела к ацетилхолиновым рецепторам, ацетилхолинэстеразе, коннектину (белок скелетных мышц), риадиноновым рецепторам и креатинфосфокиназе скелетных мышц. Авторы указывают, что наличие миастении не влияет на выживаемость больных ПНП [10].

Исследователи выделяют следующие диагностические критерии ПНП: патогистологические признаки — супрабазальный акантолиз, супрабазальный акантолиз в сочетании с вакуольной дегенерацией клеток базального эпителия, изменения в зоне дермоэпителиального сочленения; прямая реакция иммунофлюоресценции — отложение IgG и/или комплемента C3 на поверхности кератиноцитов или вдоль базальной мембраны и на поверхности кератиноцитов; непрямая реакция иммунофлюоресценции — обнаружение циркулирующих IgG-аутоантител; иммуноблот — циркулирующие антитела

к различным протеинам (десмоглеинам и плакинам); иммуноферментный анализ — циркулирующие IgG-антитела к десмоглеину-1 и десмоглеину-3 [6, 11]. А. Root и соавт. [12] сообщают, что наиболее чувствительными и специфичными методами для выявления аутоантител к белкам эпителия являются иммуноблоттинг и иммунопреципитация. V. Mahajan и соавт. [4] указывают, что существуют большие и малые критерии диагноза. Наличие трех больших или двух больших и трех малых признаков является достаточным для установления диагноза ПНП. К большим признакам относятся полиморфные кожно-слизистые высыпания, сопутствующее новообразование и обнаружение специфичных аутоантител в сыворотке методом иммунопреципитации, к малым признакам — гистологическое подтверждение акантолиза, обнаружение IgG и/или комплемента C3 вдоль базальной мембраны и на поверхности кератиноцитов в прямой реакции ИФА, обнаружение циркулирующих IgG ИФА [4].

Лечение ПНП эффективно лишь при удалении доброкачественной неоплазии — полное разрешение высыпаний наблюдается через 6—18 мес [3]. При сопутствующем злокачественном процессе прогноз, как правило, неблагоприятный. С разным успехом применяются цитостатики, плазмаферез, иммуноферез, анти-CD20-моноклональные антитела (ритуксимаб), кортикостероиды [13]. М. Zeng и соавт. [14] сообщают об эффективном использовании стереотаксической радиохирургии при лечении опухоли Каствемана в верхнем переднем средостении с сопутствующей ПНП у 49-летнего мужчины. Пациент получал метилпреднизолон (60 мг в сутки внутривенно) до лучевой терапии, кожные элементы регрессировали. После окончания радиохирургического лечения как осложнение лучевого воздействия на коже появились эритема и волдыри, которые регрессировали в течение последующей недели [14]. Т. Nigano и соавт. [15] сообщают, что, несмотря на положительный эффект использования кортикостероидов и/или иммунодепрессантов в лечении кожных проявлений ПНП с сопутствующей фолликулярной лимфомой, достичь ремиссии облитерирующего бронхиолита не удалось. Авторы отмечают, что эффективным методом лечения таких пациентов является трансплантация легких [15].

Приводим клиническое наблюдение.

**Б о л ь н о й А.**, 55 лет, госпитализирован в сентябре 2014 г. с жалобами на болезненные эрозии на коже и слизистой оболочке полости рта. За время болезни масса тела уменьшилась на 20 кг.

Болен с июня 2014 г., когда появились эрозии на конъюнктиве и слизистой оболочке гениталий. В мае 2014 г. отмечал появление боли летучего характера в крупных суставах конечностей, по поводу которых принимал нестероидные противовоспалительные препараты с временным эффектом. Дерматолог по месту жительства поставил диагноз: болезнь Рейтера (?). При исследовании методом полимеразной цепной реакции отделяемого из конъюнктивы и уретры ДНК *Chlamidia trachomatis* не обнаружена. Назначен доксициклин моногидрат (100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 дней), отмечен не-

значительный положительный эффект. В августе 2014 г. пациент отметил резкое ухудшение самочувствия: повышение температуры тела до фебрильной, появление распространенных буллезных высыпаний на коже волосистой части головы, туловища, на конъюнктиве, слизистой оболочке полости рта, гениталий. Госпитализирован в инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом: токсико-аллергический дерматит. Терапия включала преднизолон (внутривенно 120 мг/сут в течение 3 дней), в последующие дни преднизолон (45 мг/сут *per os*). Выписан из стационара через неделю с положительным эффектом, продолжая прием преднизолона в той же дозе. В сентябре 2014 г. вновь наблюдалось появление множественных пузырей, в связи с чем госпитализирован с диагнозом: токсико-аллергический дерматит.

Общее состояние больного при поступлении тяжелое. Пациент астенического телосложения, подкожная жировая клетчатка слабо выражена. При пальпации в правой подреберной области определяется объемное образование размером 4×3 см плотной консистенции.

Кожный процесс распространенный, симметричный с вовлечением кожи век, волосистой части головы, туловища и конечностей, а также слизистых оболочек полости рта и гениталий. На коже высыпания представлены множественными округлыми и овальными эрозиями, покрытыми серозно-геморрагическими корочками, единичными пузырями с вялой покрывкой, заполненными серозной жидкостью. На красной кайме губ эрозии обнаженные, ярко-красные, болезненные. В полости рта ярко-розовые эрозии расположены на слизистой оболочке губ, щек, языка (см. рисунок на вклейке). Симптом Никольского положительный.

Исследование содержимого пузыря — клетки Тцанка обнаружены, эозинофилы не обнаружены. При исследовании сыворотки крови антитела к HIV 1, HIV 2, HbSAg, антител к HCV не обнаружены. Антитела к Herpes simplex типа 1, 2, цитомегаловирусу содержимого пузыря не обнаружены.

Исследование отделяемого из глаз и уретры: ДНК *Chlamidia trachomatis* не обнаружена.

Гистологическое исследование биоптата кожи спины: внутриэпидермально надбазально локализуется полость, содержащая гранулоциты и акантолитические клетки. В поверхностных отделах дермы рыхлые, преимущественно периваскулярные смешанно-клеточные инфильтраты. Заключение: акантолитическая пузырчатка. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузно-очаговые изменения в правой доле печени, диффузные изменения в поджелудочной железе; ультразвуковые признаки объемного образования в брюшной полости (опухоль толстой кишки?); жидкость в брюшной полости.

Больному назначены преднизолон (45 мг/сут), инъекции дипроспана (1 мл внутримышечно 1 раз в неделю), а также адекватная наружная обработка элементов. Лечение дало положительный эффект. В октябре 2014 г. пациент выписан для дообследования.

В дальнейшем по месту жительства проведено компьютерно-томографическое исследование органов брюш-

ной полости. Заключение: объемное образование (рак?) брыжейки тонкой кишки; метастазы в печени; асцит. Выполнена лапаротомия, диагностирован рак толстой кишки T4N+ M+, канцероматоз органов брюшной полости, асцит. Больной признан неоперабельным.

В ноябре 2014 г. больной умер вследствие основного заболевания и его осложнений.

### Заключение

Мы привели наблюдение в связи с редкой встречаемостью этого тяжелого дерматоза, прогноз которого обусловлен своевременностью диагностики, лечения и настороженностью врачей смежных специальностей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Silva J.A., Mesquita K.C., Igreja A.-C.S.-M., Lucas I.-C.R.-N., Freitas A.F., Oliveira S.M. et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88(1): 9—22.
- Самцов А.В., Белоусова И.Э. Паранеопластическая пузырчатка. В кн.: Самцов А.В., Белоусова И.Э. *Буллезные дерматозы*. СПб.: КОСТА; 2012: 46—55. [Samcov A.V., Belousova I.E. Pemphigus-paraneoplastic. In: Samcov A.V., Belousova I.E. *Bullous-dermatosis*. St. Petersburg: Kosta. 2012; 46—55]. (in Russian)
- Kitagawa C., Nakajima K., Aoyama Y., Fujioka A., Nakajima H., Tarutani M. et al. A typical case of paraneoplastic pemphigus without detection of malignancy: effectiveness of plasma exchange. *Acta Derm. Venereol.* 2014; 94(3): 359—61.
- Mahajan V.K., Sharma V., Chauhan P.S., Mehta K.S., Sharma A.L., Abhinav C. et al. Paraneoplastic pemphigus: A paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome or autoimmune multiorganopathy. *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012; 2012: 207126. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/207126>
- Su Z., Liu G., Liu J., Fang T., Zeng Y., Zhang H. et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma: report of a case and review of literature. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(10): 11983—94.
- Ohzono A., Sogame R., Li X., Teye K., Tsuchisaka A., Numata S. et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(6): 1447—52.
- Moustafa M.A., Seningen J.L., Jouni H., Singh P.P., el-Azhary R.A., Witzig T.E. A skin rash and what lies beneath: Paraneoplastic pemphigus, an atypical presentation of follicular cell lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2013; 88(9): 822—3.
- Tsuchisaka A., Numata S., Teye K., Natsuaki Y., Kawakami T., Takeda Y. et al. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136(2): 399—408.
- Hata T., Nishimoto S., Nagao K., Takahashi H., Yoshida K., Ohyama M. et al. Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J. Immunol.* 2013; 191(1): 83—90.
- Wang R., Li J., Wang M., Hao H., Chen X., Li R. et al. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172(4): 968—75.
- Powell J.G., Grover R.K., Plunkett R.W., Seiffert-Sinha K., Sinha A.A. Evaluation of a newly available ELISA for envoplakin autoantibodies for the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J. Drugs Dermatol.* 2015; 14(10): 1103—6.
- Poot A.M., Siland J., Jonkman M.F., Pas H.H., Diercks G.F. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 2015; @. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14282>
- Gissi D.B., Bernardi A., D'Andrea M., Montebugni L. Paraneoplastic pemphigus presenting with a single oral lesion. *BMJ Case Rep.* 2013; doi: 10.1136/bcr-2012-007771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604422>
- Zeng M., Zhang M., Hu W., Kong Q., Sang H., Xu X. A case of paraneoplastic pemphigus associated with castelman's disease. *An. Bras. Dermatol.* 2013; 88(6): 11—4.



*К статье М.А. Уфимцевой и соавт.*



**Клинические проявления ПНП у больного А.**

**а** — эрозии и корки на коже верхней части груди, веках и красной кайме губ;  
**б** — эрозии и корки на красной кайме губ;  
**в** — эрозии на слизистой оболочке языка.