

**А.С. Дворников\*<sup>1,2</sup>, П.А. Скрипкина<sup>1,2</sup>,  
С.К. Дворников<sup>1,3</sup>, А.П. Ракша<sup>1,3</sup>, О.В. Минкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> — Кафедра дерматовенерологии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> — Кафедра патологической анатомии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## **ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННАЯ ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРИОБРЕТЕННЫМ ВИТИЛИГО: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

**A.S. Dvornikov\*<sup>1,2</sup>, P.A. Skripkina<sup>1,2</sup>, S.K. Dvornikov<sup>1,3</sup>,  
A.P. Raksha<sup>1,3</sup>, O.V. Minkina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> — The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Department of dermatology, Medical faculty, The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> — Department of Pathological Anatomy, Medical faculty, The Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## **TUMOR-ASSOCIATED LOCALIZED SCLERODERMA IN CONJUNCTION WITH ACQUIRED DISSIMINATED FORM OF VITILIGO: A CLINICAL CASE**

### **Резюме**

Представляем клинико-лабораторное наблюдение пациентки 62 лет с сочетанными дерматологическими опухоль-ассоциированными нозологиями: локализованной формой склеродермии, приобретенной диссеминированной формой гипомеланоза (витилиго). Первичное обращение пациентки в медицинское учреждение дерматологического профиля было обусловлено последовательным возникновением жалоб: появлением участков измененной кожи в области левой молочной железы, позднее возникновением высыпаний на коже в зоне декольте, а также в области передней поверхности живота. При дальнейшем обследовании у пациентки верифицирована злокачественная опухоль левой молочной железы, в связи с чем проведено соответствующее (комплексное) лечение в условиях медицинского учреждения онкологической службы. По истечении 1,5 лет после секторальной мастэктомии пациентка вновь обратилась к врачу-дерматологу с жалобами на возобновившуюся активность склеродермического процесса в области левой молочной железы. На фоне активизации дерматологических симптомов у пациентки диагностирован рецидив опухолевого роста в левой молочной железе.

Данное клиническое наблюдение является многоцелевым: во-первых, оно наглядно демонстрирует важность соблюдения принципа онкологической настороженности в повседневной практике специалистов разного профиля, что позволит улучшить раннюю диагностику и, соответственно, лечение основного заболевания; во-вторых, наше наблюдение свидетельствует о неожиданном выявлении паранеоплазийного профиля непопулярных в этой категории, но часто встречающихся в популяции дерматозов.

**Ключевые слова:** локализованная склеродермия, опухоль-ассоциированная форма локализованной склеродермии, аутоиммунные заболевания, приобретенное витилиго, онконастороженность, паранеоплазия.

### **Abstract**

We are presenting the clinical and laboratory case of management of 62 years old patient with combined dermatological tumor-associated diseases: localized form of scleroderma, acquired disseminated form of hypopigmentation (vitiligo). The patient initial visit in a medical dermatological facility

\*Контакты/Contacts. E-mail: n\_bylova@mail.ru

was due to the emergence of a consistent following complaints such as the sudden appearance of altered skin sites in the left breast and some later the occurrence of rashes on the skin on the chest area and on the anterior surface of the abdomen. Upon further examination of the patient have been verified malignant tumor of the left breast, therefore appropriate (complex) treatment have been conducted in a medical institution of oncology service. After 1.5 years after the sectoral mastectomy the patient appealed to the dermatologist again with a complaints to the renewed activity of scleroderma process on the skin of the left breast. On the background of activation of dermatological symptoms the patient have been diagnosed recurrent tumor in the left breast. This clinical case is a multipurpose: first of all, it is demonstrates the importance of the principle of oncological vigilance in multidisciplinary daily medical practice which would improve early diagnosis and, consequently, treatment of the underlying disease; secondly, the present clinical case suggests an unexpected paraneoplastic contour of the diseases which are unpopular in this category previously, but generally frequent in the population.

**Key words:** *localized scleroderma, tumor-associated form of localized scleroderma, autoimmune diseases, acquired vitiligo, cancer alertness, paraneoplastic diseases.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65

## Введение

Склеродермия (локализованная, бляшечная форма) и витилиго относятся к заболеваниям с довольно характерными клиническими проявлениями, и, как правило, не представляют трудностей для первичной диагностики. Однако выявление различных иммунологических, ферментативных и других биохимических нарушений у пациентов с данными нозологиями означает, что в патологический процесс вовлекаются висцеральные органы и системы, а, следовательно, и дерматологические проявления самым тесным образом могут быть связаны с нарушениями их функционирования. Несмотря на то, что причины появления обоих заболеваний до настоящего времени точно не определены, на протяжении многих десятилетий их возникновение связывали не только с распространенной теорией генетической предрасположенности, но и с различными другими аутоиммунными заболеваниями: аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, красной волчанкой; с заболеваниями печени инфекционного или токсического генеза, а также с воздействием многообразия прочих инфекционных и токсических агентов, нервно-психических стрессов. Например, согласно недавним исследованиям около 20% пациентов только с витилиго имеют, как минимум одно коморбидное аутоиммунное заболевание [13]. Распространенность локализованной склеродермией по данным литературы составляет от 0,3 до 3 случаев на 100 000 человек [8]; заболеваемость витилиго в мире — от 0,1 до 4% [5, 17]. Несмотря на то, что оба заболевания встречаются в популяции довольно часто, вероятность сочетанного представления диссеминированных форм этих дерматологических нозологий у одного пациента невелика и является, вероятно, клиническим маркером некой глобальной аутоиммунной дисфункции, выявление которой первостепенно и кардинально меняет алгоритм диагностической тактики.

В патогенезе обоих заболеваний выделяют различные гипотезы обменных, сосудистых, иммунных

нарушений, изменения регуляции вегетативной нервной системы и нейроэндокринные расстройства. Однако в последние два десятилетия к традиционно популярным этиопатогенетическим аспектам добавился еще один: заболевания с аутоиммунным профилем в большей степени сопровождаются какой-либо онкологической патологией по сравнению с общепопуляционной онкозаболеваемостью [9, 16]. Несмотря на то, что причины этого процесса до конца не выяснены, предполагается, что потенцирующая взаимосвязь «онкология — аутоиммунное заболевание» может быть двунаправленным процессом [12]. Например, хронический воспалительный процесс и воздействие на организм в целом от протекающего аутоиммунного заболевания, а также от специфического лечения, могут послужить стартом для малигнизаций; и наоборот, противоопухолевые иммунные реакции, направленные на злокачественные образования могут стать перекрестно-активными в результате аутоиммунной реакции. Некоторые исследователи полагают, что при злокачественных образованиях в кровь и тканевую жидкость выделяются биологически активные вещества, стимулирующие не только прогрессирование злокачественного процесса, но и способствующие возникновению других клинических симптомов, в том числе и кожных, так называемых, паранеопластических дерматозов [4]. По некоторым литературным данным, в клинической картине почти у 60% больных злокачественными новообразованиями возникают так называемые паранеопластические симптомы [6]. Разнообразные паранеоплазии кожного покрова в 20-35% случаев являются первыми, а иногда и единственными признаками злокачественной опухоли [3]. Описано более 70 заболеваний кожи и ее придатков, наблюдаемых у онкологических больных [7]. Среди них выделяют так называемые облигатные (черный акантоз, круговидная эритема Гаммела, акрокератоз Базекса, приобретенный гипертрихоз пушковых волос, мигрирующая эритема, карциноидный синдром и др.), факультативные (дерматомиозит, генерализованный кожный зуд, буллезные дерматозы, мигрирую-

ший тромбофлебит, первичный системный амилоидоз кожи, панникулит Вебера-Крисчена, синдром Пейтца-Егерса-Турена) и вероятные (острые/подострые фигурные эритемы, приобретенный ихтиоз, эритродермия, опоясывающий лишай, ладонно-подошвенная кератодермия, синдромы Коудена и Гарднера, гангренозная пиодермия, множественные кератоакантомы) паранеопластические дерматозы [6]. Настороженность в отношении опухоль-ассоциированной формы локализованной склеродермии, как паранеопластического процесса, была установлена при обращении больных, у которых данный дерматоз появился в возрасте старше 50 лет, особенно если процесс быстро прогрессировал, носил сочетанный характер, сопровождался отягощенным онкологическим анамнезом, и, особенно, если сочетался с дерматозами, сопровождающимися вторичным иммунодефицитным состоянием (приобретенное витилиго, опоясывающий лишай) [2, 10]. По-видимому, в ситуации склеродермического процесса патофизиологические взаимоотношения «склеродермия — опухоль» детерминируются, прежде всего, недостаточностью регуляторной функции нейрогуморальной системы и эфферентной исполнительной деятельности иммунобиологического надзора [4].

Практикующим врачам в повседневной профессиональной деятельности приходится сталкиваться с нестандартными, зачастую труднообъяснимыми клиническими историями. В настоящей работе рассматривается одно из таких наблюдений, а именно, особая сочетанная форма двух дерматологических заболеваний — локализованная склеродермия/диссеминированное витилиго, опухоль-ассоциированные.

## Клинический случай

Пациентка М., 62 лет обратилась с жалобами на внезапное появление множественных чётко-очерченных сливных белесоватых пятен на коже в области груди, живота, субъективно не причиняющих беспокойства (**Фото 1, 2**). Из анамнеза стало известно, что в течение 15 лет, предшествующих настоящему обращению, пациентка наблюдалась в районной дерматологической клинике с диагнозом «Локализованная склеродермия, бляшечная форма», получала традиционные лечебные рекомендации с единственным клиническим проявлением заболевания: одиночная крупная бляшка на коже в области левой молочной железы.

На момент осмотра клиническая картина представлена солитарным очагом цвета «слоновой кости» в виде бляшки с выраженным пальпаторным



**Фото 1.** Бляшечная склеродермия и приобретенное витилиго с новообразованием молочной железы (дерматозы сочетанные с новообразованием молочной железы).

**Photo 1.** Patch scleroderma, acquired vitiligo and mammary neoplasm (dermatosis observed together with mammary neoplasm).



**Фото 2.** Бляшечная склеродермия и приобретенное витилиго в сочетании с новообразованием молочной железы (единичная гладкая уплотненная бляшка цвета слоновой кости на коже левой молочной железы, появившаяся более 15 лет назад; белесоватые макулы на коже передней поверхности туловища возникли около 2 лет назад).

**Photo 2.** Patch scleroderma, acquired vitiligo in combination with mammary neoplasm (solitary glabrous and solid ivory white plaque on the skin in the region of the left breast which appeared more than 15 years ago; whitish maculas on the skin in the region of the front surface of the body which appeared about 2 years ago).

уплотнением в центральной части, воскови́дным оттенком, визуализируется выраженная сглаженность кожного рисунка в пределах очага. По периферии бляшки наблюдался воспалительный венчик роста розовато-фиолетового цвета (косвенное клиническое свидетельство активности патологического процесса). В месте поражения кожа плохо собиралась в складку, отсутствовало потоотделение, визуализировалось нарушение (отсутствие) роста vellusных (пушковых) волос. Очаг продолговатой формы до 5 см в диаметре. Также на коже груди и живота визуализировались сливные и солитарные макулы яркого белесоватого цвета неправильной формы с четкими границами, при пальпации кожа в данных очагах собиралась в складку, кожный рисунок в пределах макул не изменен, высыпания от 1 до 10 см в диаметре. Дополнительно: наследственность по онкопатологии отягощена; аллергоанамнез без особенностей.

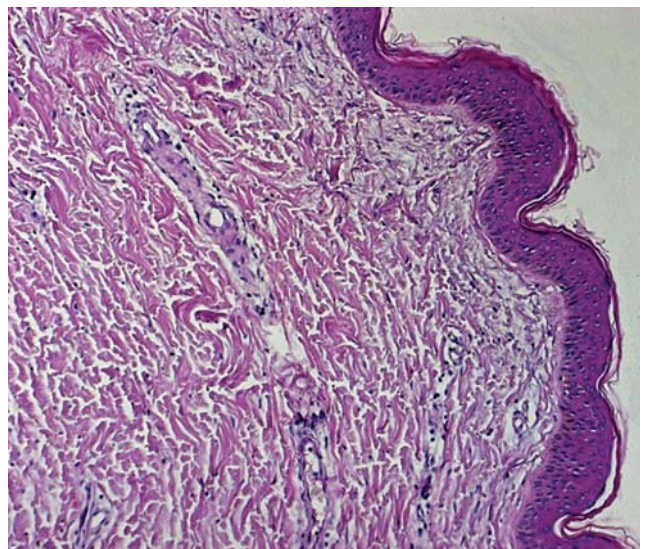
При обращении пациентки проведен биопсийный забор материала (кожа, подлежащие ткани) из нескольких участков патологически изменённой кожи (давно существующий очаг по типу бляшки и вновь возникшие макулезные высыпания) с последующим патоморфологическим исследованием. При гистологическом исследовании в части исследуемых образцов изменения были представлены истонченным эпидермисом с умеренно выраженным гиперкератозом при наличии небольшого количества неравномерно рассеянных «светлых клеток» — меланоцитов, признаков наличия в них характерного пигмента не выявлено, что соответствует структурным изменениям характерным для витилиго (второй образец биопсийного материала, **Фото 3**).

При исследовании других кожных фрагментов определялась артофия эпидермиса с некоторой вакуолизацией клеток базального слоя и неравномерным накоплением меланина, сосочки сглажены, а сосочковый слой сужен. Однако, наибольшие изменения выявлены в истонченной дерме, где определялись пучки гипертрофированных и склерозированных компактно расположенных коллагеновых волокон. Придатки кожи и воспалительные изменения не определялись, имела место редукция сосудистого русла с появлением обширных аваскулярных полей, что характерно для поздней склеротической стадии локализованной склеродермии (первый образец, **Фото 4**).

Учитывая одновременное наличие двух дерматозов: локализованной склеродермии и приобретенного витилиго, которое появилось в возрасте старше 50 лет, а также данные семейного анамнеза, пациентка была направлена к онкологу для расширенно-

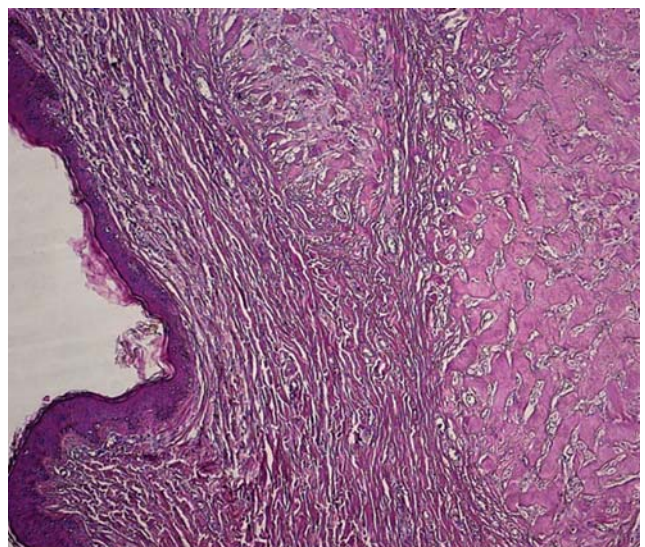
го обследования в рамках онко-скрининга. Диагностирована злокачественная опухоль левой молочной железы, проведена секторальная мастэктомия.

Однако спустя 1,5 года пациентка вновь обратилась в дерматологическую клинику с жалобами на возникновение множественных очаговых изменённой кожи в области передней поверхности туловища, чувство уплотнения кожи в очагах высыпаний, стянутости, онемения, болезненности. С учетом предшествующего анамнеза пациентка повторно была направлена к онкологу: диагностирован рецидив злокачественного новообразования молочной железы.



**Фото 3.** Витилиго. Окраска гематоксилином и эозином.×200

**Photo 3.** Vitiligo. H&E stain.×200



**Фото 4.** Локализованная склеродермия. Окраска гематоксилином и эозином. ×100

**Photo 4.** Localized scleroderma. H&E stain. ×100

## Заключение

Неоплазия («plasia» образование, формирование) — это образование новой ткани. Паранеоплазия (синоним — парагенезис) — совместное образование чего-то (элементов, клетки, ткани и т.д.). С позиции лексикологии (от греческого «para») — «пара-» означает «рядом с чем-то». Вероятно, термин «паранеопластический» был предложен (в 1948 году) для того, чтобы обратить внимание на процессы, которые сочетаются с онкологическими заболеваниями («параонкологический»). Однако в дерматологической практике часто не разграничивается понятие «сопутствие явлению» и принцип «совместного образования», т.е. совместного формирования двух и более заболеваний. Поэтому применение термина «паранеопластический» вполне правомерно только при диагностическом подтверждении с указанием, что есть «возле» — либо «сопутствие», либо «совмещение». Оба варианта «паранеоплазии» имеют место у дерматологических больных. Для организации эффективного лечения и прогноза очень важно признать, что вариант «совмещения» дерматологических и опухолевых заболеваний в клиническом развитии является ведущим, что есть паранеоплазия. Поэтому, отпадает необходимость поиска других неологизмов. Термин «паранеопластический» применим в случае «совместного образования», а не сопутствия, например дерматоза и злокачественной висцеральной опухоли. Не без оснований можно предполагать, что локализованная склеродермия служит более ранним, чем системная склеродермия, «патогенетическим сигналом» висцеральной склеродермии и/или висцерального типа/уровня онкогенеза/онкологического заболевания.

Объективная тенденция роста числа онкологических заболеваний во многих странах мира влияет в целом на распространение паранеопластических феноменов в общем и склеродермии, её опухоль-ассоциированной формы в частности [1, 4, 15]. При дебюте склеродермии у пациентов в возрасте после 50 лет, атипичной клинической картине заболевания, сочетанном характере дерматоза следует исключать системный склеродермический процесс и злокачественный опухолевый рост. Клинические проявления при редкой форме или атипичном течении склеродермии можно использовать в качестве клинических маркеров для раннего распознавания опухолевого процесса.

На наш взгляд, необходимо проведение дальнейших исследований, как клинических, так и лабораторных, для изучения подобных сложных взаимосвязей и опосредованности визуально-доступных и скрыто-протекающих патологических состояний, что позволит количественно оценивать степень риска развития онкологической патологии, идентифици-

ровать уникальные клинические фенотипы, связанные с раком, определять биологическую связь между опухоль-ассоциированными процессами, а также определять оптимальные стратегии для скрининга и лечения основного заболевания.

Локализованная склеродермия, протекающая в сочетании с дерматозами с неуточненной этиологией или аутоиммунным профилем, диктует тщательность расширенного клинико-диагностического поиска для исключения системного склеродермического и злокачественного опухолевого процесса.

Ⓐ

## Список литературы/References:

1. Болотная Л.А., Сербина И.М. Паранеопластические дерматозы. *Международный медицинский журнал «Дерматология»*. 2008; 3: 86-90.  
Bolotnaya L.A., Serbina I.M. Paraneoplastic dermatoses. The international medical Journal "Dermatology". 2008; 3: 86-90.
2. Дворников А.С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2): 419-420.  
Dvornikov A.S. Scleroderma as a disease associated with malignant disorders. *Herald of new medical technologies*. 2011; 18(2): 419-420.
3. Кузнецова Н.П., Чащин А.Ю. К вопросу о паранеоплазиях кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2003; 5: 6-8.  
Kuznetsova N.P., Chashchin A.Y. To the issue of skin paraneoplastic disorders. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2003; 5: 6-8.
4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Санкт-Петербург. Издание второе, дополненное. Часть I., 2015, 223 с.  
Merabishvili V.M. The statistics of a cancer (traditional methods, new information technologies): A Guide for Physicians. St. Petersburg. Second Edition, Revised. Part I., 2015, 223 p.
5. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Комплексный поэтапный метод лечения витилиго у детей и подростков. *Педиатрия*. 2010; 89(4): 49-54.  
Usovetskiy I.A., Sharova N.M., Korotkiy N.G. A comprehensive phased treatment of the vitiligo in children and adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2010; 89(4): 49-54.
6. Фицпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии. СПб.: Невский диалект. 1999, 512 с.  
Fitzpatrick D.E., Elling D.L. *Secrets of Dermatology*. St. Petersburg: Nevsky Dialect. 1999, 512 p.
7. Черникова Л.И. К вопросу о паранеоплазиях кожи. Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции. Сборник научных трудов, посвящен 90-летию со дня рождения профессора Б.А. Задорожного. Под редакцией проф. А.М. Дашука. Харьков. 2013, 3 с.  
Chernikova L.I. To the issue of skin paraneoplastic disorders. Actual questions of dermatology, Venereology and HIV / AIDS infection. Collection of scientific works, dedicated to the 90th birthday of Professor B.A. Zadorozhny. Edited by prof. A.M. Daschuk. Kharkiv. 2013, 3 p.

8. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А. и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. Лечебное дело. 2015; 4: 45-52. Shostak N.A., Dvornikov A.S., Klimentko A.A. et al. Localized scleroderma in general medical practice. Journal of Medicine. 2015; 4: 45-52.
9. Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M. et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. Annals of the rheumatic diseases. 2001; 60(5): 433-441.
10. Bonilla-Abadía F., Muñoz-Buitrón E., Ochoa C.D. et al. A rare association of localized scleroderma type morphea, vitiligo, autoimmune hypothyroidism, pneumonitis, autoimmune thrombocytopenic purpura and central nervous system vasculitis. Case report. BMC Res Notes. 2012; 20(5): 689.
11. Dancey A.L., Waters R.A. Morphea of the breast. Two case reports and discussion of the literature. Journal of Plastic Reconstr Aesthet Surg. 2006; 59(10): 1114-1117.
12. Franks A.L., Slansky J.E. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer research. 2012; 32(4): 1119-1136.
13. Gill L., Zarbo A., Isedeh P., Jacobsen G. et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 74(2): 295-302.
14. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. Science. 2014; 10(343): 152-157.
15. Reynolds T.D., Knights S.E. Recurrent metastatic breast cancer presenting with paraneoplastic scleroderma. BMJ Case Rep. 2014; doi: 10.1136/bcr-2014-203575.
16. Tomer Y., Sherer Y., Shoenfeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer (review). Oncology reports. 1998; 5(3): 753-761.
17. Topal I.O., Gungor S., Kocaturk O.E. et al. Nail abnormalities in patients with vitiligo. Anais brasileiros de dermatologia. 2016; 91(4): 442-445.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/  
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 06.02.2017г.

### Классификационные критерии системной склеродермии (EULAR/ACR 2013)

Параметры (Items)	Варианты признаков (Subitems)	Баллы
Утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов		9
Утолщение кожи пальцев	Отек пальцев	2
Все пальцы дистальнее пястно-фаланговых суставов		4
Дигитальная ишемия	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиоэктазии		
Капилляроскопические изменения		2
ЛАГ и/или интерстициальное поражение легких		2
Феномен Рейно		2
Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)		3

Пациенты, набирающие в сумме 9 баллов и более, классифицируются как имеющие достоверную ССД. Чувствительность 91%, специфичность 92%.