

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ ДЕРМАТОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ

В оглядовій статті розглянуто епідеміологічні та клініко-морфологічні особливості паранеопластичних дерматологічних синдромів у хворих на рак стравоходу. Підкреслено необхідність подальшого вивчення даної проблеми для покращення діагностики раку стравоходу, отримання своєчасного лікування та оцінки прогнозу ефективності терапії.

Ключові слова: паранеопластичний дерматологічний синдром, рак стравоходу, клінічні особливості.

В обзорной статье рассматриваются эпидемиологические и клинко-морфологические особенности паранеопластических дерматологических синдромов у больных на рак пищевода. Подчеркнута необходимость дальнейшего исследования этой проблемы для улучшения диагностики рака пищевода, получения своевременного лечения и оценки прогноза эффективности терапии.

Ключевые слова: паранеопластический дерматологический синдром, рак пищевода, клинические особенности.

This review paper considers epidemiological and clinicopathologic features of paraneoplastic dermatological syndromes in patients with esophageal cancer. The necessity of further study of this problem for improvement of esophageal cancer diagnostics, timely treatment, and assessment of the therapy efficiency forecast is stressed.

Key words: paraneoplastic dermatological syndrome, esophageal cancer, clinical features.

Рак стравоходу займає восьме місце серед злоякісних пухлин усіх локалізацій у світі. Зокрема, у 2008 році у країнах Європейського Союзу зафіксовано 33 013 нових випадків цього захворювання [1]. Згідно повідомлення Європейського канцер-реєстру результати дослідження EURO CARE-4 виявили, що річне виживання при раку стравоходу становить близько 35%, а п'ятирічне – близько 10%, а тривалість життя чітко корелює з клінічною стадією захворювання та способом лікування [2].

Загальновідомо, що в основі підвищення ефективності лікування онкологічних захворювань, зокрема і раку стравоходу, лежить її своєчасна діагностика, підвищення онкологічної грамотності та настороженості, передусім серед лікарів первинної ланки медичної допомоги. Онконастороженість повинна ґрунтуватись на знаннях про тривалий безсимптомний перебіг ранніх стадій, передракових станів та проблем їх ранньої діагностики. Зокрема знання паранеопластичних дерматологічних синдромів (ПДС), в тому числі при раку стравоходу, часто дозволяє вибрати своєчасний та вірний діагностичний алгоритм.

Австрійський дерматолог Фердинанд фон Гебра вперше у 1861 році висловив гіпотезу про те, що пігментація шкіри може свідчити про наявність вісцеральної пухлини. З того часу описано понад 50 дерматологічних патологічних станів, які можуть бути потенційними маркерами раку будь-якої локалізації [3]. Основними клінічними особливостями паранеопластичних уражень шкіри є: 1) одночасне або практично одночасне виникнення дерматозу та симптомів пухлини; 2) статистична достовірність кореляції обох процесів; 3) зникнення дерматологічного паранеопластичного синдрому після хірургічного видалення пухлини або після успішного хіміо- чи променевого лікування; 4) відновлення ПДС у випадку рецидивування або метастазування пухлини [4].

Нижче буде розглянуто клініко-морфологічні особливості паранеопластичних уражень шкіри, що найчастіше зустрічаються при раку стравоходу.

Акрокератоз Базекса

Bazex та його колеги у 1965 році описали клінічну картину ураження шкіри в онкологічних хворих, назвавши його «псоріоформним акрокератозом ракової етіології». За даними авторів цей паранеопластичний процес зустрічається здебільшого серед чоловіків віком близько 40 років [3]. Storck (1976) вважає, що акрокератоз Базекса у 100% випадків вказує на рак внутрішніх органів. Шкірні прояви часто випереджують діагноз пухлинного процесу на 2-6 місяців у 65-70% пацієнтів [6]. Близько 80% випадків поєднуються з пухлинами верхніх відділів шлунково-кишкового та дихального трактів (ротова порожнина, гортань, глотка, трахея та стравохід), зазвичай плоскоклітинним раком [7]. У ретроспективному аналізі виявлено, що серед хворих з акрокератозом Базекса рак стравоходу складає 10.6% [3].

Клінічна картина акрокератозу Базекса характеризується появою на кінчиках пальців рук та ніг, носа, на краю вушної раковини застійної еритеми з фіолетовим відтінком, псоріазоподібних вогнищ, що супроводжуються свербіжем. Висип розташований симетрично, інколи охоплює долоні та підшви. Спостерігається поступова генералізація висипання. Виникають дистрофія нігтів, пароніхії. Зміни на шкірі обличчя можуть мати екземоподібний характер або нагадувати червоний вовчак, у той час, як ураження кистей та стіп схоже на псоріатичний висип. При акрокератозі Базекса часто зустрічаються гіпотрихоз, фолікулярна атрофія, невуси, дрібні пігментні плями.

Гірляндоподібна повзуча (мігруюча) еритема Гаммеля

Вперше описана у 1952 році Gammel у пацієнтки з аденокарциномою молочної залози, що була виявлена дев'ять місяців після виникнення висипу. Середній вік хворих еритемою Гаммеля становить 63 роки, при чому у чоловіків діагностують вдвічі частіше, ніж у жінок [8]. Wysocki описує, що вік хворих з даним захворюванням складає 45-75 років [5]. У пацієнтів з еритемою Гаммеля злоякісну пухлину виявляють у 82% випадків, а рак стравоходу складає 8% у загальній структурі хворих з цією патологією [6]. Діагностування еритеми Гаммеля випереджає маніфестування пухлини у 80% хворих, в середньому від 4 – до 9 місяців [3].

Для клінічної картини характерним є наявність еритемних плям у вигляді гірлянд, що швидко змінюють свою форму, дещо підвищуються над поверхнею шкіри та розповсюджуються зі швидкістю до 1 см на добу. На краю еритеми може виникати облямівка з лусочок чи у вигляді смуг з везикуляцією, іноді пігментацією. Часто уражається вся поверхня тіла, нерідко супроводжується сильним свербіжем. У виражених випадках висип створює чудернацькі фігури, що нагадують шкіру зебри або деревні візерунки, які, як зазначалося вище, щоденно змінюють форму. Патогістологічна картина неспецифічна, спостерігаються помірний гіперкератоз, паракератоз, акантоз та периваскулярна мононуклеарна інфільтрація у дермі.

Долонно-підшвова кератодермія

Dobson та його колеги (1965) вперше помітили взаємозв'язок цієї патології із пухлинами внутрішніх органів, проте багато авторів ставлять під сумнів паранеопластичну природу долонно-підшової кератодермії (Beap, Gilbertsen) [5]. На даний час не існує статистичних даних щодо поширення долонно-підшової кератодермії як паранеопластичного прояву раку стравоходу [8].

Клінічна картина характеризується наявністю на долонях та підшвах вогнищ надмірного лущення. Шкіра у місцях ураження гіперемована, ділянки патологічного процесу чітко відмежовані від здорових. Після відлущування шкіра стає витонченою, зморщеною, легко виникають тріщини, особливо у місцях природніх складок. Патогенез долонно-підшової кератодермії пов'язують з хромосомою 17q24 [9].

Синдром Лессера-Трелата

У третині всіх випадків синдром Лессера-Трелата асоціюється з аденокарциномами шлунково-кишкового тракту [3]. Gaduputi V. та його колеги описали унікальний клінічний випадок поєднання даного синдрому з плоскоклітинним раком стравоходу. Досі в літературі описано лише два таких випадки [10,12].

Клінічна картина характеризується раптовою появою множинних елементів (себорейні невуси, себорейні бородавки, кератоз), кількість яких постійно зростає, іноді вони супроводжуються свербіжем. Розміри елементів висипу коливаються в межах від кількох міліметрів до одного сантиметра і більше, можуть зливатися; форма – округла чи овальна, з гладенькою або горбистою у вигляді цвітної капусти поверхнею. Колір цих утворів сірий, коричневий, інколи – чорний. Місцями локалізації висипу є тіло (близько 76%), кінцівки (38%), обличчя (21%) та шия (13%).

Цікавим є те, що регресія шкірного ураження після видалення пухлини спостерігається лише у половини всіх пацієнтів [11].

В літературі також зустрічаються описи поодиноких випадків поєднання інших дерматологічних паранеоплазій та раку стравоходу. Наприклад, Cho JH та його колеги спостерігали 68-річного чоловіка із клінічними симптомами **паранеопластичного пемфігуса**, у якого в процесі дообстеження (ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та біопсія) діагностували плоскоклітинний рак стравоходу. Як зазначають автори, в літературі зустрічаються лише чотири аналогічні випадки [13]. Виділено 5 діагностичних критеріїв паранеопластичного пемфігуса: 1. Наявність болючих міхурів та ерозії слизових оболонок, поліморфного висипу (папули, міхурі, ерозії) на шкірі тулуба, кінцівок, долонь та підшв і злякисної пухлини; 2. Інтраепідермальний акантоліз, некроз кератиноцитів, вакуолізація базальних кератиноцитів; 3. Депонування IgG та C3 компонента комплементу в епідермальних міжклітинних просторах та лінійне відкладення C3 у базальній зоні при прямій реакції імунофлюоресценції; 4. Наявність сироваткових аутоантитіл, прикріплених до клітин простого, циліндричного та перехідного епітелію; 5. Наявність сироваткових аутоантитіл до епідермальних антигенів 250, 230, 210 і 190 кД в реакції імунопреципітації [14].

Паранеопластичний пемфігус демонструє резистентність до лікування та свідчить про поганий прогноз, а рівень смертності становить 75-80% [13].

Рідко зустрічається **паранеопластична пігментно-папілярна дистрофія шкіри (acanthosis nigricans)** при раку стравоходу. Sarbia M. та колеги описують дану паранеоплазію у 69-річного хворого, у якого діагностували рак стравоходу. На фоні проведеної хіміотерапії (хірургічне лікування не проводилося через наявність метастазів у печінку) спостерігався частковий пухлинний регрес та позитивна динаміка щодо уражень шкіри [15]. Для acanthosis nigricans характерними є поєднання пігментації, папіломатозу шкіри та гіперкератозу шкірних складок. Шкірні зміни локалізуються у пахових складках, ліктьових і колінних згинах, на шкірі потилиці, у ділянках статевих органів, ануса, пупка, під пахвами, інколи – на підборідді, навколо очей, рота.

Надзвичайно рідко з раком стравоходу асоціюються **паранеопластичні васкуліти** [16].

Протягом останніх років зростає інтерес до паранеопластичних синдромів, зокрема тих, що супроводжуються ураженням шкіри та слизових оболонок. Враховуючи той факт, що ураження шкіри доволі часто виникають за декілька місяців, а навіть і рік, до прояву самої пухлини, пацієнт “має шанс” своєчасно отримати адекватне радикальне лікування. ПДС при раку стравоходу є ще недостатньо вивченими, а особливо цікавим залишається питання їхнього прогностичного значення у ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010.
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO CARE Working Group EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009; 45(6): 931–91.
3. Silva JA, Mesquita KdC, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol 2013; 88(1): 9-22.
4. Болотная Л. А. Паранеопластические дерматозы / Л. А. Болотная, И. М. Сербина // Международный медицинский журнал. – 2008. - № 3. - С. 86 – 90.
5. Дедкова Е.М. Паранеопластические заболевания / Е.М. Дедкова, А.С. Рабен// М.: Медицина, 1977. — С. 136.
6. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous manifestations of internal malignancies: an overview. Dermatol Clin 2008; 26: 1-15.
7. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin 2009;59:73-98.
8. Ehst BD, Minzer-Conzetti K, Swerdlin A, et al. Cutaneous manifestations of internal malignancy. Curr Probl Surg 2010; 47: 384-445.
9. Ilhan M, Erbaydar T, Akdeniz N, et al. Palmoplantar keratoderma is associated with esophagus squamous cell cancer in Van region of Turkey: a case control study. BMC Cancer 2005; 5: 90.
10. Gaduputi V, Chandrala C, Tariq H, et al. Sign of Leser-Trélat associated with esophageal squamous cell cancer. Case Rep Oncol Med 2014; 825929.
11. Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trélat. Clinics in Dermatology 1993; 11(1): 141–148.
12. Chiba T, Shitomi T, Nakano O, et al. The sign of Leser-Trelat associated with esophageal carcinoma. American Journal of Gastroenterology 1996; 91(4): 802–804.
13. Cho JH, Kim NJ, Ko SM, et al. A case report of paraneoplastic pemphigus associated with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res Treat 2013; 45(1): 70-3.
14. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990; 323: 1729-1735.
15. Sarbia M, Ringelhan M, Siveke J, et al. Paraneoplastic acanthosis nigricans of the esophagus: a case report. Z Gastroenterol 2012; 50(7): 680-3.
16. Mita T, Nakanishi Y, Ochiai A, et al. Paraneoplastic vasculitis associated with esophageal carcinoma. Pathol Int 1999; 49(7): 643-7.

Н.В.МАЛЯРСЬКА, І.Б. МУШИНСЬКА

ХРОНІЧНА ІШЕМІЯ МОЗКУ: ВІД АСТЕНІЇ ДО ДЕМЕНЦІЇ.

В статті представлено інформацію про розвиток та прогресування такої недуги – як хронічна ішемія мозку, яка є соціально-економічною проблемою, приводить до старіння населення світу, знижує якість життя пацієнта, а тому потребує чітких критерії діагностики.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, астения, тривога, деменція.