

Некролитическая эритема: казуистика?

М.М. Тлиш, М.И. Глузмин, Т.Г. Кузнецова

Necrolytic erythema: oddities

M.M. TLISH, M.I. GLUZMIN, T.G. KUZNETSOVA

об авторах: ►

М.М. Тлиш — к.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

М.И. Глузмин — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Т.Г. Кузнецова — асс. кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО КубГМУ, Краснодар

Приведено наблюдение больной с клиническими проявлениями некролитической эритемы, ассоциированной с глюкагономой. Подробно представлены диагностические критерии заболевания. Формирование кожного синдрома при глюкагономе позволяет говорить об его нозологической специфичности.

Ключевые слова: **некролитическая эритема, глюкагонома, диагностика, нозологическая специфичность.**

Powered by monitoring a patient with clinical manifestations of erythema associated with nekroliticheskoyglyukagonomoy. The attention to the diagnostic criteria of the disease. Formation of cutaneous syndrome glyukagonomelets talk about its nosological specificity.

Key words: **nekroliticheskaya erythema glyukagonoma, diagnostic, nosological specificity.**

■ Манифестация кожных паранеопластических синдромов у пациентов среднего и пожилого возраста — первый и часто единственный признак злокачественной опухоли. Некролитическая мигрирующая эритема в 68% случаев является патогномичным симптомом островково-клеточной опухоли из секретирующих глюкагон α -клеток поджелудочной железы — глюкагономы. Чаще заболевание развивается у женщин после 45 лет (в 5 раз чаще, чем у мужчин) [1, 2]. Однако результаты некоторых исследований свидетельствуют об отсутствии гендерных различий, а также об увеличении возраста диагностики заболевания до 60—70 лет [3, 4]. Предполагается, что при данной патологии патогенез кожных проявлений связан с гипоаминоацидемией, выделением цинка активно секретирующей опухолью, недостаточностью эссенциальных жирных кислот или гиперэкспрессией простагландинов, увеличением продукции арахидоновой кислоты в кератиноцитах под влиянием глюкагона [1]. Не исключено, что именно опухоль экспрессирует некий не идентифицированный субстрат, вызывающий кожный синдром. Это мнение основано на факте полного регресса кожных проявлений заболевания после радикальной резекции опухоли. Течение высыпаний циклическое, начинается с появления эритематозных пятен розово-

го цвета с центрально расположенным пузырьком с вялой покрывкой. При разрешении пузырька образуются корки или эрозивные мокнущие поверхности. Через 1—2 нед. начинается разрешение высыпаний с центра, вследствие чего образуются очаги с пигментацией в центре и периферической зоной эритемы, покрытой корками. Очаги имеют тенденцию к неправильному центробежному распространению, сливаются, образуя спиралевидные, кольцевидные, дугообразные фигуры, отграниченные от здоровой кожи фестончатым краем. Постепенно формируются серпегинирующие очаги в виде географической карты. Кожа кончиков пальцев рук красная, блестящая, местами эрозирована. Излюбленной локализацией высыпаний являются сгибательные поверхности конечностей, крупные кожные складки, периоральная область, кожа наружных половых органов и заднего прохода. Высыпания сопровождаются зудом, жжением, болезненностью. У 1/3 больных очаги поражения на коже сопровождаются высыпаниями на слизистых оболочках в виде глоссита, ангулярного хейлита, стоматита. Реже отмечаются признаки блефарита, дистрофии ногтей [2, 5, 6].

Наряду с дерматологическими симптомами имеются признаки изменений в психозмоциональной сфере (депрессивное состояние, сонливость, затруд-

нение концентрации внимания) и неврологические расстройства (атрофия зрительного нерва, дизартрия, атаксия, гиперрефлексия) [1, 2, 4]. Пациенты предъявляют жалобы на снижение массы тела при отсутствии значительной анорексии, боли в животе, тошноту, рвоту, запоры, у 15% больных наблюдаются диарея [1, 2], эпизодическое недержание мочи и кала. Возможно развитие алопеции, сахарного диабета, рецидивирующего немотивированного тромбоза глубоких вен [1, 5, 6].

Достоверным диагностическим критерием заболевания является значительное повышение уровня глюкагона первой и второй фракции — от 510 до 9600 пг/мл (норма 50—150 пг/мл). Для установления диагноза используются ультразвуковое исследование (УЗИ), селективная ангиография, компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография, тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли поджелудочной железы. Паранеопластическую природу поражения кожи позволяет подтвердить повышение уровня раково-эмбрионального антигена, хорионического гонадотропина, развитие гипоаминоацидемии, уменьшение уровня цинка в плазме крови.

Лечение может быть специфическим и симптоматическим. Специфическая терапия заключается в хирургическом удалении опухоли или противоопухолевой химиотерапии. Следует учитывать, что глюкагонома является высокодифференцированной и вялотекущей опухолью, а потому часто оказывается малочувствительной к химиотерапии [7]. Симптоматическая терапия направлена на стабилизацию клинических проявлений и изменений лабораторных показателей, регресс высыпаний, стабилизацию индекса массы тела, профилактику венозных тромбозов и тромбозов, инфекционных осложнений. Больным рекомендуется высококалорийная диета, адаптированная по эссенциальным фосфолипидам, витаминному и минеральному составу. Целесообразно назначение препаратов цинка, смеси аминокислот, раствора глюкозы, кровезаменителей, переливания крови, антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, индукторов интерферона, антикоагулянтов.

В связи с редкостью заболевания и возможными диагностическими ошибками приводим собственное наблюдение.

Больная Д., 64 года, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица, губ, паховых складок, перианальной области, зуд, сухость во рту, выраженное похудание, слабость.

Сопутствующие заболевания: сахарный диабет II типа, тяжелая форма, стадия субкомпенсации; диабетическая ангиоретинопатия и ангиопатия нижних конечностей; сенсорно-моторная полинейропатия конечностей; послеоперационный гипотиреоз, стадия медикаментозной компенсации; ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального

класса; состояние после инфаркта миокарда (2008 г.); гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, хроническая сердечная недостаточность III ФК; состояние после острого нарушения мозгового кровообращения (2008 г.); кисты почек.

Считает себя больной с 2006 г., когда впервые появились высыпания на коже лица, паховых областей. Обратилась к дерматологу по месту жительства, где был поставлен диагноз «кандидоз». Проводилось безуспешное лечение: флюкостат, крем кандид Б. На протяжении 4 лет отмечала периодические непродолжительные ремиссии, сменявшиеся очередными рецидивами. С 2009 г. пациентка похудела на 12 кг, присоединились боли в животе без видимой причины, подавленность.

Высыпания симметричные, локализуются на коже дистальных отделов верхних и нижних конечностей, крупных складок, вокруг естественных отверстий (рис. 1—3). В очагах поражения на фоне бледной разлитой гиперемии с нечеткими границами имеются единичные поверхностные пустулы, эрозии, местами наблюдается средне- и мелкопластинчатое шелушение. Отдельные очаги поражения имеют полициклические очертания и покрыты отслоившимся некротизированным эпидермисом. На коже волосистой части головы волосы разрежены, сухие, тусклые. На слизистой оболочке полости рта — единичные афты, язык отечен, незначительно увеличен. На коже в области уголков рта на фоне незначительной инфильтрации расположены серозные корочки. Ногтевые пластины пальцев кистей и стоп не изменены.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины был поставлен предварительный диагноз: некротическая эритема?



Рис. 1. Мигрирующая некротическая эритема при синдроме глюкагономы у больной Д. Глоссит (умеренно увеличенный мясистый красный язык со сглаженными сосочками)



а



б



в



г



д

Рис. 2. Высыпания в виде очагов бледной эритемы с полициклическими очертаниями, по периферии которой визуализируются эрозии, местами покрытые отслоившимся некротизированным эпидермисом: *а* — на коже складок под молочными железами; *б* — на коже локтевого сгиба; *в* — в перианальной области; *г* — в области промежности, паховых складок, внутренней поверхности бедер; *д* — на коже голени и области голеностопного сустава

Проведены следующие диагностические исследования.

Комплексное УЗИ органов мочеполовой системы: признаки синусных кист обеих почек: в правой поч-

ке — до 19 мм, в левой — до 14 мм. Нельзя исключить хронический пиелонефрит.

УЗИ органов брюшной полости: признаки кист (20, 23 мм), гемангиом (10,9 мм) и диффузных изменений

в паренхиме печени, кист (30 x 22 мм, 7 мм) и диффузных изменений в паренхиме поджелудочной железы.

УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения в паренхиме железы. Состояние после оперативного лечения.

Рентгенография органов грудной клетки: патологических изменений не выявлено.

ЭКГ-исследование: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 85 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Одна предсердная экстрасистола.

Общий анализ крови: гемоглобин 91 г/л, показатель гематокрита 28,9%, эритроциты $3,3 \cdot 10^{12}/л$, среднее содержание гемоглобина в эритроците 27 пг, средний объем эритроцита 87 фл, средняя концентрация гемоглобина в эритроците 315 г/л, ширина распределения эритроцитов по объему 15,0%, тромбоциты $219 \cdot 10^9$ кл/л, средний объем тромбоцитов 10 фл, показатель тромбоцита 0,22%, лейкоциты $4,96 \cdot 10^9/л$.

Биохимия крови: общий белок — 51,2 г/л, активность липазы 23,3 Ед/л, креатинин крови 60,5 мкмоль/л, калий 4,29 ммоль/л, натрий 144,02 ммоль/л, хлор 107,29 ммоль/л, кальций крови 2,24 ммоль/л, фосфор крови 1,49 ммоль/л, мочевины крови 8,03 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы 60,3 Ед/л, триглицериды 0,6 ммоль/л, холестерин 1,7 ммоль/л, амилаза крови 65,5 Ед/л, аланинаминотрансфераза 7,7 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 8,4 Ед/л.

Гликемический профиль: 08.00 — 13.00 — 17.00 — 21.00: 6,09 — 10,04 — 7,87 — 9,84 ммоль/л соответственно.

Гемостаз: фибриноген — 4,5 г/л, активированное частичное тромбиновое время — 32,8 с., протромбиновое время — 15,2 с.

Общий анализ мочи: удельный вес 1020, рН 5.00, лейкоциты 500/мкл, нитриты отриц., белок отриц., глюкоза 3.00 ммоль/л, кетоны отриц., уробилин норма, эритроциты отриц., билирубин 17 мкмоль/л, эпителий плоский умеренно в поле зрения, эпителий переходный единичный в поле зрения, лейкоциты 10—20 в поле зрения, эритроциты 5—10 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 5—10.



Рис. 3. Ангулярный хейлит

МРП на сифилис — отрицательная.

Компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости: объемное образование головки поджелудочной железы (предположительно цистаденокарцинома). Кисты печени. Узелковое образование медиальной ножки правого надпочечника.

Радиоиммунологическое исследование крови: глюкагон — 880 пг/мл. На основании полученных данных нами был поставлен диагноз: некротическая мигрирующая эритема, синдром глюкагономы. Больной рекомендовано оперативное лечение основного заболевания в Краевом онкологическом диспансере Краснодара. При невозможности проведения хирургического вмешательства рекомендована симптоматическая терапия: реополиглюкин 250,0 внутривенно капельно № 10, цинкит по 1 драже 2 раза в день, кетостерил по 6 таблеток 3 раза в сутки, виферон № 3 per rectum по 1 свече 2 раза в день, дипроспан 2,0 мл внутримышечно № 2 через 10 дней, вильпрафен 500 мг 2 раза в день. Наружная терапия: примочки с 2% раствором борной кислоты, CU-ZN спрей со смектитом, крем пимафукорт.

Формирование некротической эритемы при глюкагономе позволяет говорить об ее нозологической специфичности. Таким образом, актуальна и целесообразна рекомендация о включении лиц старше 50 лет с неспецифическими кожными проявлениями в группу скрининга на онкологические маркеры. ■

Литература

1. Кучерявый Ю.А. Глюкагонома: важнейшие аспекты диагностики в гастроэнтерологии и дерматологии. Consilium medicum. Дерматология, 2010; 1: 22—27.
2. Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков. М: Наука, 1995.
3. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2 т. М: Медицина, 2008.
4. Echenique-Elizondo M., Valls A.T., Elorza J.L. et al. Glucagonoma and Pseudoglucagonoma Syndrome. JOP J Pancreas (Online) 2004; 5 (4): 179—85.
5. Bonaventure C., Merle P., Grezard P. et al. Glucagonoma revealed by necrolytic migratory erythema. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 230—2.
6. Echenique-Elizondo M., Elorza J.L., De Delas J.S. Migratory necrolytic erythema and glucagonoma. Surgery 2003; 133: 449—50.
7. Chu Q., Al-Kasspoles M., Smith J. et al. Is glucagonoma of the pancreas a curable disease? Int J Gastrointest Cancer 2001; 29: 155—62.