

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПУЗЫРЧАТКА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

Зиннатуллина Азалия Фанисовна

ординатор кафедры Дерматовенерологии, Башкирский Государственный Медицинский Университет, РФ, г. Уфа

Мустафина Гульгена Раисовна

научный руководитель, доц., Башкирский Государственный Медицинский Университет, РФ, г. Уфа

PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS: FEATURES OF THE CLINIC AND DIAGNOSIS

Azalia Zinnatullina

Resident of the Department of Dermatovenereology, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa

Gulgena Mustafina

Scientific supervisor, Associate Professor, Bashkir State Medical University, Russia, Ufa

Актуальность

Паранеопластическая пузырчатка представляет собой аутоиммунное заболевание, которое проявляется в виде пузырей на коже и слизистых оболочках и связывается с новообразованиями внутренних органов. Заболевание характеризуется тяжелым состоянием у пациента из-за возникновения аутоантител к белкам различных семейств, таких как плакоглобин, периплакин, энвоплакин, десмоплакин, а также к десмоглеинам 1 и 3 [1, 2]. Патология может возникать как до диагностики онкологического заболевания, так и во время лечения или в период ремиссии [2, 3]. Термин «паранеопластическая пузырчатка» был предложен в 1990 году G.J. Anhalt и соавторами, хотя ранее отечественные дерматологи уже пытались установить связь между злокачественными новообразованиями и кожными проявлениями [4]. Большинство (80%) случаев паранеопластической пузырчатки связано с гематологическими заболеваниями, включая неходжкинские лимфомы, хронический лимфоцитарный лейкоз и болезнь Кастлемана [5], реже – с тимомой, макроглобулинемией Вальденстрема и лимфомой Ходжкина [6–8]. Также болезнь может быть связана с карциномами эпителиального происхождения, саркомами мезенхимального происхождения и злокачественной меланомой [9–11]. После успешного удаления опухоли часто наблюдается быстрый регресс кожных высыпаний и полное выздоровление [3].

Пациенты с паранеопластической пузырчаткой жалуются на болезненные пузыри и эрозии на слизистых оболочках рта, гениталий, красной каймы губ, конъюнктивы глаз, а также различного характера высыпания на коже туловища, конечностей, ладоней и подошв [2]. Диагностика заболевания осложняется из-за разнообразия клинических проявлений и требует тщательного анамнеза и дополнительных методов диагностики [1]. При исследовании кожи методом иммунофлуоресценции определяется отложение IgG и C3-компонента

комплемента в межклеточных пространствах эпидермиса и часто наблюдается гранулярное или линейное отложение комплемента вдоль базальной мембраны эпидермиса [12, 13]. Отложение IgA совместно с IgG встречается крайне редко [13, 14]. Далее следует описание уникального клинического случая с отложением как IgA, так и IgG при паранеопластической пузырчатке.

Описание клинического случая

Пациентка И., 69 лет, была госпитализирована в круглосуточный стационар ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России с предполагаемыми диагнозами «вульгарная пузырчатка» и «буллезный пемфигоид». Из анамнеза известно, что пациентка ощущала себя больной с ноября 2017 года, когда впервые обнаружила сильный зуд в области туловища и конечностей. Обратившись в КВД по месту жительства, она получила диагноз «дерматоз неясной этиологии» и была начата терапия преднизолоном по 30 мг в сутки, с постепенным снижением дозировки и полным прекращением препарата через два месяца. Однако, несмотря на лечение, зуд сохранялся. В январе 2018 года было проведено двукратное микроскопическое исследование соскобов кожи для выявления чесоточных клещей, но клещи не были обнаружены. Тем не менее, было проведено противочесоточное лечение, после которого зуд усилился, что привело к повторной терапии системными глюкокортикоидами без эффекта. В феврале 2018 года, через четыре месяца от начала заболевания, пациентка заметила отек и покраснение лица, а также множественные пузыри на голенях диаметром до 5 см. Ей был поставлен диагноз «синдром Лайелла», и она получила лечение антибактериальными и наружными средствами в отделении интенсивной терапии, что привело к полному регрессу высыпаний и уменьшению зуда. В дальнейшем пациентка периодически отмечала появление пузырей после предшествующего зуда. В апреле 2018 года, при обострении заболевания, был поставлен диагноз «герпетическая инфекция» и начато лечение ацикловиром, которое не дало эффекта. В мае 2018 года пациентка отметила появление новых пузырей в области половых губ.

Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследований При госпитализации высыпания были отмечены на коже области за ушами, туловище, верхних и нижних конечностях, аногенитальной зоне, паховых и субмаммарных складках, а также на слизистой оболочке рта в виде полиморфной сыпи. Везикуло-буллезные высыпания, пузыри с плотными или вялыми покрывками и серозным или серозно-гнойным содержимым наблюдались как на видимо здоровой, так и на отечной гиперемированной коже. На коже за ушами, в субмаммарных складках, нижней части живота, спине и паховых складках отмечались ярко-красные мокнущие эрозии с гнойным отделяемым. Конъюнктивы глаз были гиперемированы и содержали гнойный секрет. Красная кайма губ покрыта геморрагическими корками, в уголках рта отмечались трещины. На слизистой оболочке рта наблюдались многочисленные эрозии и фибриновый налет на фоне гиперсаливации. На ладонной поверхности левой кисти присутствовала "мишеневидная" эритема, на правой кисти обнаружены эрозивно-язвенные дефекты с гнойным валиком, а на коже левого бедра наблюдались множественные язвенные дефекты с густым гнойным отделяемым. Цитологическое исследование эрозий выявило акантолитические клетки. Гистологическое исследование показало наличие крупного супрабазального пузыря с признаками эпителизации в его дне, разрозненные акантолитические клетки и их пласты, нити фибрина, а также эозинофильные и нейтрофильные гранулоциты. РИФ с антителами к IgG, IgA и IgM в биоптате видимо непораженной кожи выявила четкое закрепление IgA, в меньшей степени — IgG в межклеточных промежутках всех слоев эпидермиса в виде «сетки», и слабая фиксация IgM вдоль дермо-эпидермальной границы. Из-за разнообразия иммунной флуоресцентной картины рекомендовалось исключить паранеопластическое происхождение заболевания. Ультразвуковое исследование подчелюстных, глубоких шейных, подмышечных, паховых и бедренных лимфатических узлов выявило изменения по типу лимфопролиферации. При многократном контроле общего анализа крови при поступлении показатели были следующие: лейкоциты — 14,36 тыс./мкл; лимфоциты — 63%; сегментоядерные нейтрофилы — 25%; СОЭ — 30 мм/ч. В ходе лечения отмечался рост общего числа лейкоцитов и лимфоцитов с уменьшением числа нейтрофилов (лейкоциты — 36,12 тыс./мкл; лимфоциты — 81%; сегментоядерные нейтрофилы — 13%; СОЭ — 8 мм/ч). При выписке показатели были следующими: лейкоциты — 41,52 тыс./мкл; лимфоциты — 93%; сегментоядерные нейтрофилы — 4%; СОЭ — 5 мм/ч.

Была проведена консультация врача-гематолога, который рекомендовал дообследование на фоне нарастания лейкоцитоза и лимфоцитоза, чтобы исключить рецидив хронического лимфолейкоза.

Дифференциальная диагностика

Диагностический поиск проводился между вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и паранеопластической пузырчаткой. Наличие множественных болезненных эрозий на слизистой оболочке рта и гениталий, вялых пузырей на коже, акантолитических клеток, супрабазального пузыря и выявление IgG в виде «сетки» в биоптате непораженной кожи указывало на вульгарную пузырчатку. Жалобы на интенсивный зуд с появлением плотных пузырей и эрозивно-язвенных дефектов с гнойным отделяемым наводили на мысль о буллезном пемфигоиде. На основании клинико-anamnestических данных, результатов биопсии кожи, РИФ и консультации врача-гематолога, а также клинико-лабораторных исследований был поставлен диагноз "паранеопластическая IgA/IgG-пузырчатка".

Лечение

В ходе госпитализации пациентка получала преднизолон в дозировке 60 мг/сут (1 мг на килограмм массы тела), цефтриаксон внутривенно капельно в дозе 2 г/сут и наружное лечение водным раствором метиленового синего.

Исходы и результаты наблюдения

Пациентка была выписана с позитивной динамикой, включающей уменьшение гнойных выделений, прекращение появления новых пузырей и эпителизацию основной части эрозий на коже заушной области, в паховых и субмаммарных складках, на спине и на верхних и нижних конечностях, включая кисти. Эритема в виде «мишени» сохранялась на ладонной поверхности левой кисти. Также произошло улучшение состояния аногенитальной области и слизистой оболочки полости рта.

Обсуждение

Сообщаемое количество клинических случаев паранеопластической IgA/IgG-пузырчатки является ограниченным; в имеющейся литературе мы нашли всего четыре публикации. В 1994 году задокументирован случай мужчины 63 лет с раком легкого, у которого наблюдались небольшие бляшки с шелушением, эрозии и корки на туловище и нижних конечностях, при этом слизистая оболочка рта оставалась интактной. Биопсия выявила субкорнеальные акантолитические клетки с многочисленными полиморфноядерными лейкоцитами. Иммунофлуоресцентное исследование (РИФ) кожи зафиксировало антитела IgG и IgA исключительно в верхних слоях эпидермиса [15]. В 2007 году задокументирован случай паранеопластической IgA/IgG-пузырчатки у пациента 79 лет с хроническим лимфоцитарным лейкозом. У больного наблюдались эрозии на слизистых оболочках рта и губах, болезненные эрозии, конъюнктивит, а также везикуло-пустулезная сыпь на коже туловища и конечностей. Гистологическое исследование выявило внутриэпидермальный акантолиз с нейтрофильной инфильтрацией и тельца Сиватта. РИФ показал отложения IgA на поверхности кератиноцитов и IgG вдоль базальной мембраны [16]. В 2014 году представлен случай 69-летнего пациента с паранеопластической IgA/IgG-пузырчаткой, ассоциированной с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой, у которого наблюдались rapidly распространяющиеся пузыри и эрозии по всему кожному покрову, включая слизистую оболочку рта. Гистология показала субэпидермальные пузыри и инфильтрацию дермы атипичными лимфоцитами. РИФ выявил слабые отложения IgG и IgA на поверхности кератиноцитов и линейные отложения IgA вдоль базальной мембраны [17].

В 2016 году сообщается о 63-летнем пациенте с паранеопластической IgA/IgG-пузырчаткой после химиотерапии по поводу неходжкинской В-клеточной лимфомы. У больного наблюдались болезненные эрозии на слизистой оболочке глаз, рта, губ и перианальной области, а также эритематозные очаги на коже туловища и конечностей. Осуществлялась дифференциальная диагностика с синдромом Стивенса-Джонсона. Гистологическое исследование кожи выявило некроз кератиноцитов без пузырей. РИФ показал отложения IgG,

C3-компонента комплемента и IgA на поверхности кератиноцитов, а также C3 в зоне базальной мембраны [18].

Анализ клинических случаев подчеркивает сложности диагностики паранеопластических пузырчаток из-за разнообразия высыпаний и клинико-лабораторных показателей, которые могут варьироваться в зависимости от сопутствующей онкопатологии. Дифференциацию паранеопластической пузырчатки следует проводить с многоформной экссудативной эритемой, синдромом Лайелла, IgA-пузырчаткой и линейным IgA-дерматозом. Многоформная экссудативная эритема и синдром Лайелла характеризуются острым началом с повышением температуры и субэпидермальными пузырями без иммуноглобулинов при РИФ [19]. IgA-пузырчатка характеризуется внутриэпидермальными пузырями и только IgA отложениями при РИФ, без присутствия IgG, что отличает ее от паранеопластической пузырчатки [20]. Линейный IgA-дерматоз показывает субэпидермальный пузырь и отчетливую фиксацию IgA без фрагментов IgG [21].

Одновременные отложения IgG, IgA и IgM в межклеточных промежутках и вдоль базальной мембраны являются признаком паранеопластического процесса, при этом появление IgM предшествует IgG [22, 23]. Для дальнейшей диагностики может проводиться иммуноблоттинг для определения десмоплакина 1 (250 кДа), десмоплакина 2 (215 кДа), периплакина (190 кДа) и энвоплакина (201 кДа) [24]. В описанном случае диагноз был установлен после анализа.

Паранеопластическая пузырчатка возникает на фоне неоплазии, может развиваться как во время терапии основного заболевания, так и во время ремиссии [19, 25]. У пациентки, представленной в данном клиническом случае, признаки паранеопластической пузырчатки проявились в период ремиссии хронического лимфоцитарного лейкоза.

Заключение

Паранеопластическая IgA/IgG-пузырчатка является редким и сложным для диагностики заболеванием, которое по своим клиническим и морфологическим проявлениям может напоминать такие состояния, как вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла и другие. Для диагностики необходимо учитывать клиническую картину заболевания, собирать полный анамнез и проводить всесторонне лабораторное обследование пациентов с буллезными дерматозами, включая цитологические, гистологические, иммунофлюоресцентные и другие методы исследований.

Дополнительная информация

Анализы на антитела к плакинам, десмоглеинам, десмоколинам и C3-компоненту комплемента не выполнялись.

Список литературы:

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729-1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503
2. Kappius RH, Ufkes NA, Thiers BH. Paraneoplastic Pemphigus. 2023 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. Пузырчатка: федеральные клинические рекомендации. М.; 2020. Pemphigus: Federal clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.)] URL: https://cnikvi.ru/docs/klinicheskie-rekomendacii/KP_ (accessed: 28.06.2024).
4. Потеекаев Н.С., Кечкер В.И., Николаева Л.П. Злокачественные новообразования и везикуло-буллезные дерматозы: Труды 1 ММИ. Т. 31. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии. М.; 1964. С. 227-232. [Potekaev NS, Kechker VI, Nikolaeva LP. Malignant tumors

and vesiculo-bullous dermatoses. Proceedings of 1 MMI. Vol. 31. Histochemical and biochemical studies in dermatology. Moscow; 1964. P. 227–232. (In Russ.)]

5. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1102–1104. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04272.x

6. Hartz RS, Daroca PJ. Clinical-pathologic conference: cutaneous paraneoplastic pemphigus associated with benign encapsulated thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(2):400–446. doi: 10.1067/mtc.2003.60

7. Parera GK, Deverex S, Creamer D. PNP with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(1):27–29. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01599.x

8. Dega H, Laporte JL, Joly P, Gabarre J, André C, Delpech A, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Hodgkin's disease. *Br J Dermatol.* 1998;138(1):196–198. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02056.x

9. Wong KC, Ho KK. Pemphigus with pemphigoid-like presentation, associated with squamous cell carcinoma of the tongue. *Australas J Dermatol.* 2000;41(3):178–180. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00434.x

10. Lee IJ, Kim SC, Kim HS, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma arising from Castleman's tumor. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 Pt 2):294–297. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70468-8

11. Schaeppi H, Bauer JW, Hametner R, Metze D, Ortiz-Urda S, Salmhofer W, et al. Localized variant of paraneoplastic pemphigus: acantholysis associated with malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2001;144(6):1249–1254. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04243.x

12. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):725–732. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04992.x

13. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Паранеопластическая пузырчатка: клиническое и иммунопатологическое исследования. Альманах клинической медицины. 2006;9:67–71. [Mahneva NV, Beleckaya LV. Paraneoplastic pemphigus: clinical and immunopathological studies. Almanac of clinical medicine. 2006;9:67–71. (In Russ.)]

14. Anhalt GJ. Making sense of antigens and antibodies in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):763–766. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70161-1

15. Chorzelski TP, Hashimoto T, Nishikawa T, Ebihara T, Dmochowski M, Ismail M, et al. Unusual acantholytic bullous dermatosis associated with neoplasia and IgG and IgA antibodies against bovine desmocollins I and II. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(2 Pt 2):351–355. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70171-7

16. Taintor AR, Leiferman KM, Hashimoto T, Ishii N, Zone JJ, Hull CM. A novel case of IgA paraneoplastic pemphigus associated with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5 Suppl):S73–76. doi: 10.1016/j.jaad.2006.11.023

17. Yashiro M, Nakano T, Taniguchi T, Katsuoka K, Tadera N, Miyazaki K, et al. IgA paraneoplastic pemphigus in angioimmunoblastic T-cell lymphoma with antibodies to desmocollin 1, type VII collagen and laminin 332. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(2):235–236. doi: 10.2340/00015555-1660

18. Otsuka Y, Ueno T, Yamase A, Ito M, Osada S, Kawana S, et al. Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol.* 2016;43(8):944–946. doi: 10.1111/1346-8138.13341

19. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. СПб.: Коста; 2012. С. 46–55. [Samcov AV, Belousova IJe. Bullosusdermatosis. St. Petersburg: Kosta; 2012; P. 46–55].

20. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Современные подходы к диагностике и лечению IgA-пузырчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2011;87(3):89–93. [Camtsov AV, Belousova IE. Current approaches to diagnostics and treatment of IgA pemphigus. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011;87(3):89–93. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1024
21. Знаменская Л.Ф., Чикин В.В., Нефедова М.А. Линеарный IgA-зависимый буллезный дерматоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(6):42–51. [Znamenskaya LF, Chikin VV, Nefedova MA. Linear IgA bullous dermatosis. Vestnik dermatologii i venerologii. 2018;94(6):42–51. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-6-42-51
22. Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. Arch Dermatol. 1993;129(7):883–886.
23. Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, Carvalho RGR, Cunha BM, Santi CG. Paraneoplastic pemphigus: a clinical, laboratorial, and therapeutic overview. An Bras Dermatol. 2019;94(4):388–398. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199165
24. Лепехова А.А., Теплюк Н.П., Болотова И.М. Современные методы диагностики паранеопластической пузырьчатки. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(5):7–16. [Lepekhova AA, Teplyuk NP, Bolotova IM. Modern diagnostic methods of paraneoplastic pemphigus. Vestnik dermatologii i venerologii. 2019;95(5):7–16. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-5-7-16
25. Дифференциальная диагностика кожных болезней: руководство для врачей / под ред. Б.А. Беренбейна, А.А. Студницина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1989. С. 672. [Differencial'naya diagnostika kozhnyh boleznej: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. Berenbejna BA, Studnicina AA. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Medicina; 1989. S. 672. (In Russ.)]