

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.5-003.821-036.1

DOI: 10.17816/pmj371111-117

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ УЗЛОВАТО-БЛЯШЕЧНОГО АМИЛОИДОЗА КОЖИ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Е.Н. Бородина*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера

CASE OF CUTANEOUS NODULAR-PLAQUE AMYLOIDOSIS DEVELOPMENT

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, E.N. Borodina*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Амилоидоз кожи – редкое заболевание, представляющее собой мезенхимальный диспротеиноз и характеризующееся отложением амилоида в дерме. В целом имеет доброкачественное течение, однако узловато-бляшечный вариант при прогрессировании может переходить в системную форму, имеющую неблагоприятный прогноз, поэтому при наличии данного диагноза необходима регулярная динамическая оценка соматического статуса.

Приведено описание случая узловато-бляшечного амилоидоза кожи. У 64-летней женщины на наружной поверхности нижних конечностей симметрично были обнаружены множественные узлы диаметром 1–2 см, плотной консистенции, розовато-синюшного цвета, сливающиеся в бугристые бляшки неправильной формы размерами до 6,0 см с эскорирированной, покрытой эрозиями, изъязвлениями, серозно-геморрагическими корочками, мелкопластинчатым шелушением поверхностью. Также определялись очаги лихенификации, депигментации и рубцово-атрофических изменений кожи. На основании клинических данных и гистологического исследования был установлен диагноз узловато-бляшечного амилоидоза кожи. Проведенное лабораторно-инструментальное обследование и консультации смежных специалистов (терапевт, невролог) позволили в настоящее время исключить системность процесса.

Описанием данного случая мы хотели обратить внимание на уникальный дерматоз – единственный вариант амилоидоза кожи с потенциально системным поражением, требующий особого наблюдения и контроля.

Ключевые слова. Амилоид, узловато-бляшечный амилоидоз кожи, гистологическое исследование.

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Бородина Е.Н., 2020

тел. +7 (342) 226 18 94

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Бородина Е.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1].

Cutaneous amyloidosis is a rare disease that represents mesenchymal dysproteinosis and is characterized by amyloid deposition in the dermis. Generally, it has a benign course, but nodular-plaque option with progression can go into systemic form with unfavorable prognosis, therefore, a regular dynamic assessment of somatic status is necessary. A case of nodular-plaque amyloidosis of the skin is described. On the body of a 64-year old woman, on the outer surface of the lower extremities, symmetrically there were found multiple pinkish-cyanotic nodes 1–2 cm in diameter, having a dense consistency, which merged into irregularly-shaped tuberculous plaques up to 6 cm in size with excoriated surface, covered with erosions and ulcerations, serohemorrhagic crusts, scaled desquamation. Foci of lichenification, depigmentation and cicatricial-atrophic changes in the skin were also determined. On the basis of clinical data and histological study, cutaneous nodular-plaque amyloidosis was diagnosed. Laboratory and instrumental research and consultations of related specialists (neurologist, therapist) allowed to exclude the systematic process.

Describing this case, we would like to draw attention to a unique dermatosis, the only variant of cutaneous amyloidosis with potentially systemic lesion that requires special monitoring and control.

Key words. Amyloid, cutaneous nodular-plaque amyloidosis, histological study.

Амилоидоз – достаточно редкая патология, поэтому каждый наблюдаемый случай достоин описания. Термин «амилоидоз» был введен Рудольфом Вирховым, который в 1854 г. при окрашивании амилоидных отложений в патологическом материале головного мозга отметил изменение цвета на светло-голубой при добавлении йода и фиолетовый при добавлении серной кислоты, что характерно для растительной целлюлозы и крахмала (греческое слово *amylon* означает «содержащий крахмал») [16]. Амилоидоз представляет собой внеклеточный мезенхимальный диспротеиноз [14]. Он возникает в результате дезинтеграции ферментных, эндокринных и иммунных механизмов, что приводит к образованию особого клона клеток – амилоидобластов, которые продуцируют амилоид. Кроме того, нарушается процесс расщепления и выведения компонентов амилоида из организма, что способствует его отложению по ходу коллагеновых и ретикулярных волокон кровеносных сосудов и внутренних органов [1, 11].

Амилоид – это фибриллярный белок трехмерной β -складчатой конфигурации, который соединяется с полисахаридами плазмы крови, гликозаминогликанами ткани

(хондроитинсульфат, хондроитин, гепарин, гиалуроновая кислота), фибрином, кератином и иммунными комплексами [1, 10, 12]. Выделяют несколько типов амилоида: производное легких цепей иммуноглобулинов (AL), производное белка острой фазы α -глобулина (AA), ассоциированный с кератином амилоид (AK). В пораженной коже, как правило, обнаруживают амилоид АК, при узловато-бляшечном амилоидозе – АК и AL [7, 8, 13].

Единой классификации амилоидоза не существует. Различают системный и локализованный (местный) амилоидоз [5, 7, 14]. В системном амилоидозе выделяют первичный, вторичный, сформировавшийся вследствие различных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева, реже синдром Шегрена, болезнь Рейтера, псориазический артрит, болезнь Бехчета, неспецифический язвенный колит, болезнь Ходжкина, дерматомиозит, системная красная волчанка, системная склеродермия, туберкулез, лепра, сифилис), наследственный и ассоциированный с миеломой амилоидоз [2, 5, 7]. Системный амилоидоз характеризуется отложением амилоида в различных органах и тканях, что может сопровождаться нарушением общего состояния, артралгиями, миалгиями, неврал-

гиями, в том числе с развитием туннельного карпального синдрома, аритмией, кардиомегалией, сердечной недостаточностью, гломерулопатией, почечной недостаточностью, недостаточностью коры надпочечников, гепатомегалией, спленомегалией, кровотечениями из пищевода, желудка, кишечника, кишечной непроходимостью, синдромом мальабсорбции, деменцией, образованием плотных отеков, поражением кожи и слизистых: при этом язык увеличивается в 3–4 раза (макроглоссия), становится малоподвижным, плотным, по его краям обнаруживают точечные кровоизлияния; на коже появляются полиморфные высыпания в виде петехий, пурпуры, особенно периорбитально, эхиозов, папул, узлов, склеродермоподобных и пойкилодермических изменений, пахидермии, алопеции; наиболее часто наблюдаются полупросвечивающие узелки восковидного янтарного цвета, плоские или полушаровидные, с гладкой поверхностью, локализующиеся преимущественно на лице, при слиянии образующие бляшки, напоминающие ксантомы [4, 10, 14, 15]. При системном вторичном амилоидозе кожа, как правило, не поражается [5, 14].

Если патологический процесс затрагивает только какой-то определенный орган, развивается локализованный (местный) амилоидоз. Локализованный амилоидоз кожи может возникать первично или вторично, на фоне предшествующих дерматозов: атопический дерматит, красный плоский лишай, трофические язвы, хроническая пиодермия [3, 9]. Выделяют три основных клинических варианта: узелковый, пятнистый и узловато-бляшечный амилоидоз. Узелковый амилоидоз характеризуется образованием многочисленных плоских или полушаровидных блестящих полупрозрачных папул

величиной от булавочной головки до горошины, располагающихся в большинстве случаев симметрично на передней поверхности голени, реже на бедрах и коже полового члена. Папулы тесно прилегают друг к другу, но не сливаются и остаются разделенными узкими бороздками здоровой кожи. Окраска папул коричнево-красная или буровато-синюшная, поверхность гладкая или покрыта мелкими грязно-серыми чешуйками [6, 9]. Некоторые папулы связаны с волосяным фолликулом и имеют коническую форму с роговыми шипиками в центре. Кожа в зоне расположения папул уплотнена, плохо собирается в складку. Субъективно процесс сопровождается выраженным зудом, что способствует появлению эскориаций, геморрагических корочек и лихенификации [3].

При пятнистом амилоидозе формируются гиперпигментированные пятна буровато-коричневого цвета овальной формы с четкими границами, которые могут локализовываться на любом участке кожного покрова, но чаще на спине, в межлопаточной области; зуд менее значительный, чем при узелковом амилоидозе. При усилении инфильтрации могут появляться мелкие папулы и лихенификация, очаги при этом приобретают сетчатый рисунок или напоминают поверхность, покрытую рябью [9].

Узловато-бляшечный амилоидоз встречается редко; патологический процесс представлен единичными или множественными плотными узлами 1–2 см в диаметре, которые при слиянии образуют бугристые бляшки, покрывающиеся бородавчатыми разрастаниями и роговыми наслоениями [5, 9]. Преимущественная локализация – разгибательная поверхность голени. Беспокоит мучительный зуд. При регрессе развивается атрофия кожи, напоминающая анетодермию. Хотя узловато-бля-

шечный вариант относят к локализованному (местному) амилоидозу кожи, примерно у 5–10 % больных заболевание прогрессирует и переходит в системную форму [5, 7, 13, 14].

Амилоидоз кожи дифференцируют с веррукозным красным плоским лишаем, микседематозным лишеном, лишаем Видаля, узловатой почесухой Гайда, бородавчатым туберкулезом кожи, поствоспалительной гиперпигментацией [3, 6]. Диагноз устанавливают на основании клинических и гистологических (включая гистохимические) данных. Гистологическая картина локализованного кожного амилоидоза характеризуется отложением амилоида в дерме, вокруг сосудов, выводных протоков сальных и потовых желез, волосяных фолликулов в виде аморфных розовых (при окрашивании гематоксилином и эозином) глыбок или кристаллов, более крупных при узловато-бляшечном варианте. Вокруг них располагается умеренное количество фибробластов и плазматических клеток. Воспалительной реакции, как правило, нет, лишь иногда обнаруживают незначительный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат. Эластические волокна в местах отложения амилоида отсутствуют. В эпидермисе определяется акантоз и гиперкератоз [8, 13, 14]. Также используют специальные методы, в том числе исследование в поляризационном микроскопе после окрашивания конго рот, молекулы которого откладываются и выравниваются перпендикулярно продольной оси амилоидных фибрилл, заметно увеличивая их анизотропию и проявляясь в виде светло-зеленого двойного лучепреломления [7, 10].

Лечение кожного амилоидоза представляет большие трудности. Применяют длительно препараты хингаминового ряда (делагил, резохин, хлорохин, плаквенил), сис-

темные ретиноиды (неотигазон), унитиол. Наружно используют окклюзионные повязки с кортикостероидными мазями или обкалывание очагов глюкокортикоидами, деготь, ихтиол, кальципотриол, компрессы с 50 % раствором димексида, электрофорез с лидазой, лазеротерапию [8, 14].

Прогноз зависит от типа заболевания. При системном амилоидозе продолжительность жизни составляет от 5 месяцев (при ассоциации с миеломой) до 2 лет и более, неблагоприятным является поражение сердца и почек. Локализованный кожный амилоидоз в целом протекает доброкачественно, однако узловато-бляшечный амилоидоз требует регулярного наблюдения для исключения системности процесса [5, 7, 14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 64 года, поступила в стационар ГБУЗ ПК КККВД 19.11.2019 г. с жалобами на зудящие высыпания на голенях и бедрах. *Anamnesis morbi*: впервые изменения кожи возникли в 2011 г., пациентка ни с чем не связывает их появление. Было проведено клинико-лабораторно-инструментальное исследование, в том числе гистологическое, на основании которого установлен диагноз амилоидоза кожи. Назначенное лечение: хлороквин по 250 мг два раза в день, пентоксифиллин по 100 мг два раза в день, наружно мази с глюкокортикостероидами под окклюзию один раз в день в течение месяца – привело к полному регрессу высыпаний. До конца 2019 г. кожа оставалась чистой. В октябре 2019 г. аналогичные высыпания появились вновь, пациентка самостоятельно начала терапию указанными выше препаратами, однако эффекта не последовало, что заставило ее обратиться к дерматовенерологу в ГБУЗ ПК КККВД.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II ст., узловой зоб I ст., эутиреоз. Перенесенные заболевания: остеомиелит в 14 лет. Туберкулез, гепатиты, венерические заболевания, гемотрансфузии отрицает.

Объективно: состояние удовлетворительное, рост 165 см, масса тела 70 кг, индекс массы тела 26 (избыток массы). Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке, пульс 78 уд. в мин, АД 140/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги. Симптом сотрясения поясничной области отрицательный с обеих сторон. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Физиологические отправления, со слов, не нарушены.

Status localis: кожный патологический процесс носит распространенный, симметричный характер с локализацией в ягодичной области и на наружной поверхности бедер и голеней, представлен полиморфными высыпаниями в виде узлов диаметром 1–2 см плотной консистенции розовато-синюшного цвета, некоторые из них сливаются с образованием бугристых бляшек неправильной формы с четкими границами, размерами до 6,0 см, поверхность элементов эксфолированная, покрыта эрозиями, изъязвлениями с неровным дном и подрывными краями с обрывками эпидермиса, серозно-геморрагическими корочками, незначительным мелкопластинчатым шелушением (рис. 1, а). В ягодичной области наблюдаются очаги лихенификации (рис. 1, б), на обеих нижних конечностях определяются участки депигментации и рубцово-атрофических изменений кожи.

При лабораторном обследовании общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови в пределах нормальных показателей.



а



б

Рис. 1. Клинический случай: а – образование бугристых бляшек на наружной поверхности нижних конечностей; б – поражение ягодичной области

Гистологическое исследование: эпидермис утолщен с акантозом и гиперкератозом. Субэпидермально определяется скудная периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. В дерме фрагментация коллагеновых волокон. При окраске на конго рот – положительная реакция. Заключение: амилоидоз кожи (рис. 2).

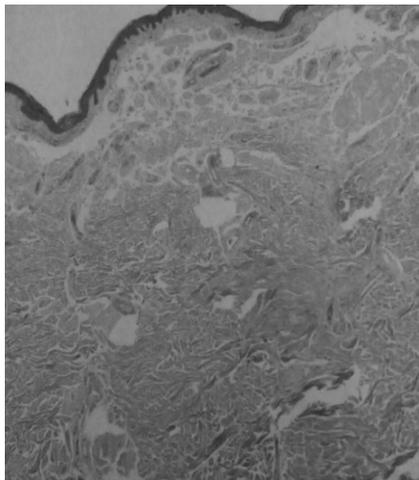


Рис. 2. Гистологическая картина амилоидоза кожи

ЭКГ: синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: эхографических признаков структурных изменений не выявлено.

МРТ головного мозга: на серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях, визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Боковые желудочки мозга обычных размеров и конфигурации. III, IV желудочки, базальные цистерны не изменены. Хиазмальная область без особенностей, ткань гипофиза имеет обычный сигнал. Субарахноидальное пространство не изменено. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка расположены обычно. Изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. Патологических образований в мостомозжечковых углах не определяется. На диффузионно-взвешенных изображениях признаков острой ишемии и зон патологической целлюлярности в веществе мозга не отмечается. Заключение: данных за патологические изменения головного мозга не получено.

Заключение терапевта: гипертоническая болезнь II ст., риск 3, узловой зоб I ст., эутиреоз.

Заключение невролога: данных за неврологическую патологию нет.

На основании данных анамнеза, клинической картины и гистологического исследования кожи поставлен диагноз: узловато-бляшечный амилоидоз кожи.

Было назначено лечение: бетаметазон по 1,0 мл внутримышечно один раз в неделю № 4, никотиновая кислота по 50 мг три раза в день, наружно – компрессы с 50 % раствором димексида один раз в день, окклюзионные повязки с клобетазолом один раз в день в течение месяца.

На фоне проводимой терапии отмечался регресс высыпаний: узлы и бляшки значительно уменьшились в размерах, приобрели уплощенный вид, очаги лихенификации разрешились полностью, эрозий нет, корочки отходят, изъязвления эпителизируются.

В дальнейшем пациентке рекомендовано находиться под регулярным динамическим наблюдением дерматовенеролога и терапевта для исключения системного характера амилоидоза, а при неблагоприятных обстоятельствах – для коррекции курса проводимой терапии.

Выводы

Представлено клиническое наблюдение редкого варианта уникального, до конца не изученного заболевания – узловато-бляшечного амилоидоза кожи. Он характеризуется образованием преимущественно на разгибательной поверхности голеней зудящих единичных или множественных плотных узлов 1–2 см в диаметре, которые при слиянии образуют бугристые бляшки, покрывающиеся эскориациями, роговыми наслоениями или бородавчатыми разрастаниями. Амилоид – это белок, состоящий из тонких неразветвленных фибрилл, который соеди-

няется с полисахаридами плазмы крови, гликозаминогликанами ткани, фибрином, кератином и иммунными комплексами. Выделяют несколько типов амилоида. При всех локализованных кожных вариантах определяется ассоциированный с кератином амилоид (АК), и только при узловато-бляшечном амилоидозе кожи помимо этого обнаруживают производное легких цепей иммуноглобулинов (AL), характерное для первичного системного амилоидоза. Узловато-бляшечный амилоидоз – единственный кожный амилоидоз с потенциально системным поражением, которое развивается при прогрессировании процесса у 5–10 % пациентов, поэтому требуется регулярное динамическое клинико-лабораторное наблюдение для контроля соматического статуса.

Примечательно также отсутствие значимого эффекта от повторного применения препаратов хингаминового ряда, что отражает сложности в лечении данного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Акимов В.Г.* Проявления на коже нарушенного обмена веществ. Справочник поликлинического врача 2011; 12: 13–17.
2. *Бадюкин В.В.* Вторичный амилоидоз у больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология 2001; 4: 84–90.
3. *Галлямова Ю.А., Верхогляд И.В.* Изменения кожи при амилоидозе. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2006; 2: 45–52.
4. *Ермилов В.В., Нестерова А.А.* Старческий локальный амилоидоз при возрастной макулярной дегенерации и болезни Альцгеймера. Геронтология 2014; 1: 14–22.
5. *Заборова В.А., Груша Я.О., Саркисова И.А., Рамеев В.В., Козловская Л.В.* Амилоидная болезнь (кожные и системные проявления). Российский журнал кожных и венерических болезней 2007; 6: 8–13.
6. *Карташова М.Г., Прокофьев А.А., Лобанова Т.А., Бобров М.А.* Вторичный местный амилоидоз кожи по типу амилоидного лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней 2011; 3: 17–23.
7. *Прохоренков В.И., Карачева Ю.В., Гужей Т.Н., Наумова А.С.* Клинический случай сочетания папулезной и опухолевидной формы AL-амилоидоза кожи и миеломной болезни. Клиническая дерматология и венерология 2012; 10 (3): 35–40.
8. *Рамеев В.В., Козловская Л.В.* Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия 2012; 44: 6–15.
9. *Тлиш М.М., Сычева Н.Л., Шавилова М.Е.* Дерматологические проявления амилоидоза. Клиническая медицина 2019; 97 (1): 59–64.
10. *Breathnach S.M.* Amyloid and amyloidosis. J Am Acad Dermatol 1988; 18 (1): 1–16.
11. *Merlini G., Bellotti V.* Mechanisms of disease: molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349: 583–596.
12. *Molina-Ruiz A.M., Cerroni L.* Cutaneous deposits. Am J Dermatopathol 2013; 36 (1): 1–48.
13. *Noren P., Westermarck P., Cornwell G.* Immunofluorescence and histochemical studies of localized cutaneous amyloidosis. Br J Dermatol 1983; 108: 277.
14. *Pepys M.* Amyloidosis. Annu Rev Med 2006; 57: 223–241.
15. *Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R.* Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. Arch Intern Med 2006; 166: 1805–1813.
16. *Sipe J.D., Cohen A.S.* Review: history of the amyloid fibril. J Struct Biol 2000; 130: 88–98.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 09.10.2019