

Клінічний випадок чорного акантозу

Г.І. Макуріна^{1,2}, Т.В. Зубко², Л.О. Чернеда¹

¹ Запорізький державний медичний університет

² Університетська клініка Запорізького державного медичного університету

Резюме

Чорний акантоз (*acanthosis nigricans*) може бути проявом паранеопластичного захворювання. Алгоритм виключення цього стану, діагностики і тактики терапії хворого, які наведені в даній роботі, можуть бути прикладом міждисциплінарного підходу до ведення таких пацієнтів.

Ключові слова: чорний акантоз, паранеопластичні захворювання, інсулінорезистентність.

Вступ

Серед клінічних проявів ураження шкіри нерідко мають місце захворювання, які виникають під впливом розвитку злоякісного новоутворення, але не внаслідок прямої дії пухлини на тканини й органи, а в результаті її опосередкованого впливу на обмінні, біохімічні та імунні реакції – так звані паранеопластичні синдроми [1]. Не існує єдиної класифікації цих захворювань, та увага до них останнім часом зростає. Незважаючи на те, що перші повідомлення про наявність паранеопластичних захворювань шкіри і злоякісних пухлин внутрішніх органів з'явилися близько 140 років тому (Ф. Герба, 1868), не всі практикуючі лікарі достатньо обізнані у такому понятті. До групи паранеопластичних процесів відносять і чорний акантоз [2, 3, 9].

Чорний акантоз, або *acanthosis nigricans* (син.: пігментно-сосочкова дистрофія шкіри, сосочкова меланодермія), належить до гетерогенної групи бородавчастих кератозів і характеризується ворсинчато-бородавчастими розростаннями на тлі гіперпігментації шкіри [5]. За даними Дар'є, у людей старше 40 років в 60–100% випадків дана патологія пов'язана з раком внутрішніх органів, частіше – травного тракту (шлунок, підшлункова залоза, товстий кишківник), рідше – легенів, матки, молочної залози [2, 4]. За різними даними, після появи перших змін шкіри 50% хворих помирає протягом 9 міс, 75% – протягом 1,5 року та майже 90% – у термін до 2 років [2]. *Acanthosis nigricans* передуює онкопатології в 17–31% випадків, виявляють одночасно з нею – у 61% хворих, після діагностики раку – у 22% осіб [4].

Але окрім вказівки на можливий рак внутрішніх органів наявність даної пігментно-сосочкової дистрофії може вказувати, особливо в молодих осіб, на наявність генетичної схильності до розвитку даного захворювання, особливо на тлі порушень з боку ендокринної системи. Чорний акантоз – ураження шкіри, що супроводжує резистентність до інсуліну та може спостерігатись у людей з цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням і синдромом полікістозу яєчників (синдром HAIRAN), зустрічається в 1–3% жінок з гіперандрогенією. Дане захворювання зустрічається майже у 90% дітей з цукровим діабетом 2-го типу [6].

Таким чином, гіперінсулінемію можна розглядати як одну з важливих ланок патогенезу. Підвищення концентрації інсуліну призводить до прямої та непрямої активації рецепторів IGF-1, що сприяє процесу проліферації клітин епідермісу. Вважають, що гіперінсулінемія сприяє зв'язуванню інсуліну з рецепторами фактора росту, подібними до рецепторів інсуліну, що стимулює проліферацію кератиноцитів і фібробластів у дермі. В результаті виникає гіперкератоз, гіперпігментація і папіломатоз. За даними Steven P. Higgins, інші медіатори також причетні до розвитку патологічного ураження шкіри, задіюючи рецептори тирозинкінази: EGFR – рецептор епідермального фактора росту, FGFR – рецептор фактора росту фібробластів, IGF – інсуліноподібний фактор росту та ін. [7].

Існує декілька варіантів перебігу дерматозу: доброякісний, або ювенільний (*acanthosis nigricans benignum*), і злоякісний (паранеопластичний). На даний час прийнято виділяти 5 клінічних варіантів чорного акантозу [2, 5].

Перший варіант – спадкова доброякісна форма чорного акантозу, що може поєднуватись із множинними вадами розвитку (гіпертрихоз, деформація зубів, інфантилізм, складчаста пахідермія), цукровим діабетом та імбецильністю (синдром Мішера); дана форма захворювання зазвичай виникає у дитинстві або під час статевого дозрівання, може мати спадковий характер.

Другий варіант – доброякісна форма чорного акантозу; спостерігається за наявності в людини ендокринних захворювань, що супроводжуються інсулінорезистентністю, інсулінонезалежним цукровим діабетом, синдромом полікістозних яєчників, гіперандрогенією, акромегалією, гіпотиреозом, синдромом Іценка – Кушинга.

Третій варіант – несправжній чорний акантоз, або псевдоакантоз (*pseudoacanthosis*); клінічно проявляється слабо вираженою гіперпигментацією шкірних складок з незначним огрубінням, без папіломатозних розростань; в основі розвитку патології лежить дисфункція залоз внутрішньої секреції. Досить часто розвивається при ожирінні (яке зазвичай супроводжується інсулінорезистентністю), патології яєчників (частіше виникає у брютеток з підвищеною масою тіла). З віком та/або втратою ваги прояви псевдоакантозу, як правило, зникають; інколи подібні зміни виникають в умовах тропічного клімату у людей з нормальною масою тіла.

Четвертий варіант – медикаментозний чорний акантоз, що розвивається на тлі прийому великих доз нікотинової кислоти, довготривалого вживання кортикостероїдних гормонів, оральних контрацептивів, естрогенів, соматотропіну. У літературі описана форма чорного акантозу, при якій висипання локалізуються на ліктях, колінах, пальцях і тильних поверхнях стоп, за відсутності будь-яких інших причин – *acral acanthosis nigricans*.

П'ятий варіант – злоякісний чорний акантоз, що розвивається у дорослих як паранеопластичний синдром і характеризується появою інтенсивної сіро-чорної пігментації та папіломатозних розростань шкіри. В окремих випадках ураження може поширюватись на тил кистей, знаходитись також на слизових оболонках ясен, гортані, маніфестуючи у вигляді гіперпигментації та розростань за типом гострокінцевих кондиллом. Шкірна симптоматика при цьому варіанті має стрімкий перебіг і часто буває передвісником розвитку аденокарцином шлунка та кишківника, раку сечовивідних шляхів і статевих органів, легень, лімфом. Ділянки ураженої шкіри набувають чорного кольору, малюнок шкіри посилюється, особливо у зоні пігментації, з'являються множинні папіломатозні утворення з явищами гіперкератозу. В окремих випадках формується гіперкератоз долонь і стоп.

Диференційна діагностика злоякісного чорного акантозу проводиться з іншими типами чорного акантозу, зумовленими прийомом лікарських препаратів, ендокринопатією, вродженими синдромами. Для злоякісного чорного акантозу характерна поява у віці після 40 років, більш виражений і поширений характер висипу, ураження слизових оболонок, наявність

пахідерматогліфії (потовщення і посилення вираженості шкірного малюнка на кінчиках пальців). Хвороба Аддісона відрізняється відсутністю папіломатозу, бородавчастих розростань, більш обмеженою і нерізно вираженою пігментацією; хвороба Даріні – відсутністю ураження пахвинних і пахових складок, слизових оболонок, а також вираженою пігментацією, вона має доброякісний перебіг, але нерідко із залученням до процесу волосистої частини голови. При бородавчастих невусах акантоз більш виражений, відзначається надлишкове розростання епідермальних виростів, а не їх атрофія. Миш'якова меланодермія супроводжується дифузійною гіперпигментацією без папіломатозу і вегетацій, осередки ураження локалізуються в зоні контакту з подразником.

У 1994 р. запропоновано виділяти 8 клінічних форм чорного акантозу, однак більшість авторів продовжують дотримуватись зазначеної вище класифікації.

За даними Burke, підвищення ступеня проявів чорного акантозу корелювало з підвищенням рівня глюкози натще, систолічним і діастолічним артеріальним тиском, зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у осіб без цукрового діабету [8]. У хворих на цукровий діабет тяжкість проявів чорного акантозу корелювала з підвищенням вмісту загального холестерину. Ця сама група авторів розробила критерії оцінки тяжкості чорного акантозу.

Метою даної роботи є приклад тактики діагностики і вибору методу терапії у хворого на чорний акантоз.

Клінічний випадок

На консультацію до дерматовенеролога Університетської клініки Запорізького державного медичного університету звернувся хворий А., 39 років. З анамнезу виявлено, що початкові ознаки ураження шкіри з'явилися 4–5 років тому, коли вперше помітив зміни кольору шкіри в пахово-стегнових складках, потовщення шкіри та її складчастість. З анамнезу життя відомо, що за останні 5 років хворий активно набрав вагу – по 10 кг щороку. На момент обстеження: маса тіла – 140 кг, зріст – 175 см, індекс маси тіла – 45,71 (ожиріння III ступеня). З анамнезу з'ясовано, що аналогічні зміни на шкірі шії та у пахових ділянках відмічалися і в батька (самостійно зникли з роками), у рідної сестри – спостерігається гіперпигментація шкіри під пахвами. Крім того, батько хворого страждає на цукровий діабет 2-го типу, у двоюрідного брата – ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

При огляді шкіри у пахових, пахово-стегнових складках, ділянках задньо-бокових поверхонь шії визначається зміна кольору шкіри від світло- до темно-коричневого діаметром від 10–12 до 25 см зі зростанням інтенсивності в центрі вогнищ, помірна інфільтрація, потовщення шкіри, гіперлінеарність, численні папіломатозні розростання поверхні (рис. 1). Слизові оболонки, долоні, стопи не уражені.

Хворому було проведено дерматоскопічне (рис. 2), гістоморфологічне дослідження шкіри (рис. 3–5). При дерматоскопії вогнищ ураження виявлено численні

ворсинчасті розростання, між ними спостерігалися фісури, які є морфологічною основою вегетацій. За рахунок нерівномірного відкладення пігменту в клітинах базального шару епідермісу при збільшенні в дерматоскопі видно численні глобули та чорно-коричневі, темно-сині точки. Папіломатоз, гіперкератоз призводять до появи псевдокіст, які також виявлено в даного пацієнта; вони можуть слугувати додатковим критерієм диференційної діагностики між злоякісним і доброякісним перебігом дерматозу.

Гістоморфологічне дослідження вогнища ураженої шкіри було проведено за участю діагностично-консультативного центру CSD Health Care (м. Київ), в результаті якого виявлена наступна картина: «В епідермісі спостерігається папіломатоз, виражений акантоз і гіперортокератоз, визначається гіперпігментація базальних кератиноцитів. У папілярній дермі спостерігається незначний лімфогістіоцитарний інфільтрат. При забарвленні ШИК+альціановий синій елементи грибів не виявлено, базальна мембрана не потовщена,

дермальний муцин відсутній. Таким чином, морфологічна картина відповідає чорному акантозу (*acanthosis nigricans*)».

З метою виключення можливого злоякісного ураження внутрішніх органів пацієнта було проконсультовано гастроентерологом, ендокринологом, терапевтом, онкологом; проведено загальноклінічне, біохімічне обстеження, визначення рівня статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози; УЗД органів черевної порожнини та малого таза, рентгенографія органів грудної клітки, рентгенографія травного тракту з контрастуванням, фіброгастроуденоскопія. Встановлено наступний діагноз: «Гіпертонічна хвороба II стадії, II ступеня, високого ризику. Дисліпідемія. Інсулінорезистентність. Ожиріння III ст. Гінекомастія справжня. Стеатогепатит. Дискінезія жовчовивідних шляхів».

Від наступного обстеження хворий відмовився, але обсяг проведених діагностичних процедур і консультацій дав змогу виключити наявність найбільш типових злоякісних новоутворень при даному ураженні

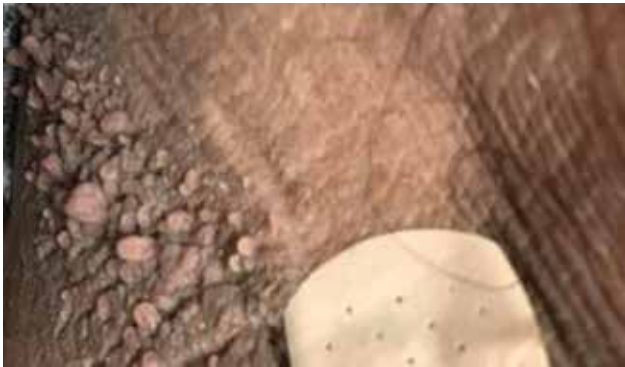


Рис. 1. Макроскопічний знімок вогнища ураження шкіри

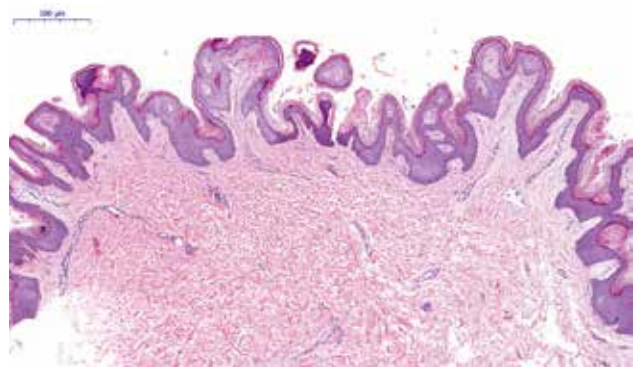


Рис. 3. Гістологічний зріз uszkodженої ділянки шкіри. Забарвлення гематоксиліном-еозином, ×100



Рис. 2. Дерматоскопічна картина вогнища ураженої шкіри, ×16

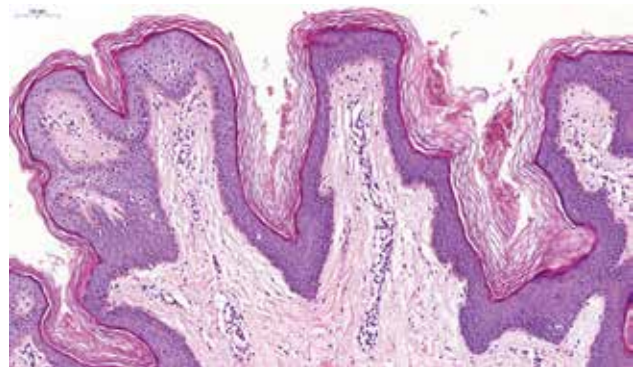


Рис. 4. Гістологічний зріз uszkodженої ділянки шкіри. Забарвлення гематоксиліном-еозином, ×150

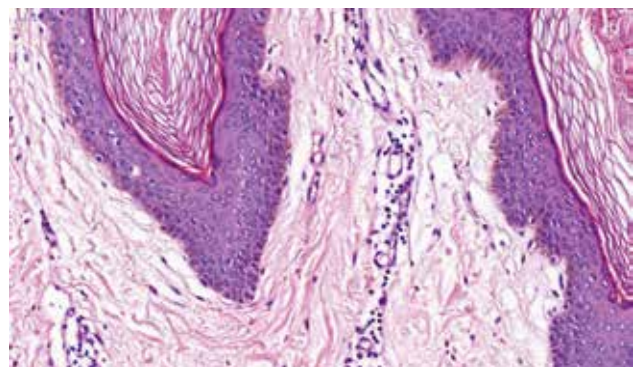


Рис. 5. Гістологічний зріз uszkodженої ділянки шкіри. Забарвлення гематоксиліном-еозином, ×400

шкіри. За отриманими даними було виставлено дерматологічний діагноз: «Чорний акантоз, доброякісна форма». Пацієнту призначено терапію виявленої соматичної патології, яка розпочалася зі встановлення суворого режиму харчування і фізичного навантаження, було призначено наступну медикаментозну терапію: комбінований антигіпертензивний препарат (телмісартан і гідрохлоротіазид), статини, гепатопротектор.

В результаті проведеної терапії через 4 міс відзначена позитивна динаміка загального стану (покращення самопочуття, зниження маси тіла на 30 кг), що супроводжувалося стабілізацією артеріального тиску й дало змогу перейти на прийом лише одного з двох антигіпертензивних препаратів, відмінити прийом статинів. Встановилися нормальні показники глікемічного профілю, спостерігалася нормалізація біохімічних показників, стану шкіри у вигляді зменшення розміру, сплюснення вегетацій

по периферії вогнищ ураженої шкіри. Центральну частину вогнищ, де зберігалася виражене папіломатозне розростання, було вирішено видалити поетапно з використанням неодимового лазера; перше втручання проведено вдало, у вогнищі залишилася лише поверхня атрофія шкіри, що задовольняє пацієнта.

Висновки

- Чорний акантоз є одним з прикладів паранеопластичних уражень шкіри, що потребує, в першу чергу, ретельного обстеження пацієнтів для виключення наявності злоякісного утворення.
- Виключення злоякісного характеру перебігу потребує комплексного обстеження пацієнтів з участю суміжних спеціалістів (ендокринолога, гастроентеролога, гінеколога, онколога, терапевта та ін.) для виявлення провокувального фактора і наступної терапевтичної корекції цього стану.

Список літератури

1. Алясова А.В. Паранеопластические синдромы. Нижегородский мед. журн. 2006. № 7. С. 138–145.
2. Болотная Л.А., Сербина И.М. Паранеопластические дерматозы. Международный медицинский журнал. 2008. № 3. С. 87–90.
3. Бутов Ю.С., Ким Е., Михалева Л.М. Злокачественная форма черного акантоза, развившегося у больной аденокарциномой желудка. Рос. мед. журн. 2007. № 4. С. 31–33.
4. Федотов В.П., Макачук А.И., Болотная Л.А., и др. Паранеопластические поражения кожи. Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии. Под ред. В.П. Федотова, А.И. Макачука. 2014. Т. 3. С. 66–67.
5. Снарская Е.С., Кочубеева П.А. Черный акантоз. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. № 8 (5). С. 13–15.
6. Usatine R.P., Smith M.A., Chumley H. et al. Acanthosis nigricans. The Color Atlas of Internal Medicine. 2014. P. 1118–1121.
7. Higgins S.P., Freemark M., Prose N.S. Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management. Dermatology Online Journal. 2008. № 14 (9).
8. Burke J.P., Hale D.E., Huzuda H.P., Stern M.P. A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes Care. 1999. Vol. 22, N10. P. 1655–1659.
9. Lo Scocco G., Caprari E., De Lerna V. Acanthosis nigricans maligna associata a carcinoma pulmonare. G. Ital. Dermatol. 1999. Vol. 134, № 4. P. 365–367.

References

1. Alyasova AV. Paraneoplasticheskie sindromy (Paraneoplastic syndromes) Nizhegorodskij med. zhurn. 2006;7:138–145.
2. Bolotnaya LA, Serbina IM. Paraneoplasticheskie dermatozy (Paraneoplastic dermatosis). Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2008;3:87–90.
3. Butov YuS, Kim E, Mixaleva LM. Zlokachestvennaya forma chernogo akantoz, razvivshegosya u bolnoj adenokarcinomoj zheludka (Malignant form of acanthosis nigricans, developed in a patient with adenocarcinoma of the stomach). Ros. med. zhurn. 2007;4:31–33.
4. Fedotov VP, Makarchuk AI, Bolotnaya LA, et al. Paraneoplasticheskie porazheniya kozhi (Paraneoplastic skin corrosion). Klinicheskie lekci po dermatovenerologii i kosmetologii. Pod red.V.P. Fedotova, A.I. Makarchuka. 2014;3:66–67.
5. Snarskaya ES, Kochubeeva PA. Chernyj Akantoz (Acanthosis nigricans). Rossijskij zhurnal kozhnyx i venericheskix boleznej. 2015;8(5): 13–15.
6. Usatine RP, Smith MA, Chumley H, et al. Acanthosis nigricans. The Color Atlas of Internal Medicine. 2014:1118–1121.
7. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: A practical approach to evaluation and management. Dermatology Online Journal. 2008;14(9).
8. Burke JP, Hale DE, Huzuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. Diabetes Care. 1999;22(10):1655–1659.
9. Lo Scocco G, Caprari E, De Lerna V. Acanthosis nigricans maligna associata a carcinoma. G. Ital. Dermatol. 1999;134(4):365–367.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЧЕРНОГО АКАНТОЗА

Г.И. Макурина^{1,2}, Т.В. Зубко², Л.А. Чернеда¹

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² Университетская клиника Запорожского государственного медицинского университета

Резюме

Черный акантоз (*acanthosis nigricans*) может быть проявлением паранеопластического заболевания. Алгоритм исключения этого состояния, диагностика и тактика терапии больного, которые изложены в данной работе, могут быть примером междисциплинарного подхода при ведении таких пациентов.

Ключевые слова: черный акантоз, паранеопластические заболевания, инсулинорезистентность.

CLINICAL CASE OF ACANTHOSIS NIGRICANS

G.I. Makurina^{1,2}, T.V. Zubko², L.O. Cherneda¹

¹ Zaporizhzhya State Medical University

² University Clinic of Zaporizhzhya State Medical University

Abstract

Acanthosis nigricans can be the manifestation of the paraneoplastic disease. The algorithm of deletion of this state, diagnostics and therapy tactic of a patient, which are presented in this work, can be an example of interdisciplinary approach to management for such patients.

Key words: *acanthosis nigricans*, paraneoplastic diseases, insulin resistance.

Відомості про авторів:

Макурина Галина Іванівна – канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету.

Зубко Тетяна Віталіївна – лікар-дерматовенеролог Університетської клініки Запорізького державного медичного університету.

Чернеда Лілія Олексіївна – лікар-інтерн кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету.