



Множественные злокачественные опухоли у ребенка 8 лет с пигментной ксеродермой (описание случая)

Альбанова В.И.

Альбанова Вера Игоревна – д-р мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования¹
✉ 121108, г. Москва, ул. Кастанаевская, 60–61, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 528 85 90.
E-mail: albanova@rambler.ru

Описан случай пигментной ксеродермы у мальчика 8 лет. С 4 лет – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, агрессивное течение. Хирургическое лечение, близкофокусная рентгенотерапия, фармакотерапия изотретиноином и циклоспорином оказались неэффективными.

К 8 годам развились множественные опухоли на лице и ушной раковине с разрушением подлежащих костной и хрящевой тканей и метастазами в регионарные лимфоузлы.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма, плоскоклеточный рак кожи, лечение, профилактика.

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2, Российская Федерация

Пигментная ксеродерма – редкое, тяжелое и опасное для жизни генетическое заболевание. К настоящему времени известно 8 форм пигментной ксеродермы, 7 из которых наследуются аутосомно-рецессивно, 1 – аутосомно-доминантно [1]. Пигментная ксеродерма характеризуется высокой чувствительностью к солнечному свету, пигментными высыпаниями типа лентиго на открытых участках кожи, пойкилодермией и высоким риском возникновения злокачественных опухолей кожи. У части пациентов наблюдается неврологическая симптоматика. Заболеваемость не зависит от

пола, расовой принадлежности, географического места обитания.

Как правило, первым признаком заболевания, заметным уже в возрасте нескольких недель, выступает высокая чувствительность к солнечному свету, в связи с чем солнечная эритема не проходит очень долго. Ближе к двухлетнему возрасту появляются гиперпигментированные пятна типа лентиго или веснушек на облучаемых солнцем участках кожи, иногда среди них встречаются гипопигментированные пятна. Часто обнаруживается светобоязнь. Кожа постепенно становится сухой, грубой и атрофичной. Появление на



коже множественных гиперкератотических и бородавчатых образований рассматривается как предраковое состояние. Уже в раннем возрасте на пораженных участках кожи возникают злокачественные образования – базальноклеточный и плоскоклеточный рак, меланома. Высока вероятность развития опухолей внутренних органов, особенно центральной нервной системы. Ранняя постановка диагноза и строгое соблюдение правил защиты от солнечного света предотвращают возникновение опухолей и продлевают жизнь больных.

Приводим случай раннего развития множественных опухолей у 8-летнего ребенка, страдающего пигментной ксеродермой.

Мальчик Т., 8 лет, проживает в Средней Азии. Ребенок от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых самостоятельных родов. При рождении масса – 2900 г, рост – 50 см. В роддоме сделаны прививки БЦЖ (BCG – Bacillus Calmette-Guerin), против гепатита, в дальнейшем вакцинация проводилась по графику, осложнений вакцинации не было. Ранний неонатальный анамнез – без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен.

С шестимесячного возраста замечена светобоязнь, с полутора лет на открытых участках кожи появились пигментные пятна типа веснушек. В возрасте 4 лет впервые выявлена опухоль на веке правого глаза, выполнено ее хирургическое удаление. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак.

Через короткое время после хирургического лечения на лице появились множественные папилломатозные разрастания. Ребенок находился на стационарном лечении с диагнозом «пигментная ксеродерма», получал лечение поливитаминами (Аевит), проспидиновой мазью – без эффекта. В 2011–2013 гг. хирургически удалялись отдельные опухоли, гистологически каждый раз диагностировали плоскоклеточный ороговевающий рак. В 2013 г. проводилось лечение изотретиноином (Роаккутан) 25 мг/сут, циклофосфамидом (Циклофосфан) 150 мг внутримышечно, гепатопротекторами, наружно применялись примочки с этикридином (Риванол), антисептик (Фукоцин), крем на основе бетаметазона дипропионата и гентамицина сульфата (Акридерм ГЕНТА) без положительной динамики. 26.06.2013 проведена биопсия кожи из области опухоли на левой половине лица, гистологическое заключение – плоскоклеточный ороговевающий рак кожи.

С 22.12.2013 по 03.01.2014 ребенок был обследован в Национальном центре онкологии Киргизии. Проводилась рентгенотерапия на близкофокусном аппарате в суммарной очаговой дозе (СОД) 30 Гр, констатирован лизис опухолевых образований. С 12.02.2013

по 03.03.2014 – повторный курс в СОД 35 Гр. В августе 2014 г. обследован в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проводилось наружное лечение: промывание ран и язв раствором мирамистина, асептические повязки с мазями на основе хлорамфеникола и метилурацила (Левомеколь), повидон-йода (Бетадин), атравматические раневые покрытия Бранолинд, Атрауман с серебром.

Перенесенные заболевания. В возрасте 6 лет ребенок был сбит машиной, получил черепно-мозговую травму, после чего развились посттравматическая энцефалопатия и посттравматический рубцовый выворот нижних век с обеих сторон. Проведено лечение цитомегаловирусной инфекции меглюмина акридоната (Циклоферон) в дозе 1,3 мг подкожно.

Результаты обследования. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции от 31.07.14: очагово-инфильтративной патологии не обнаружено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов от 31.07.14: справа и слева определяются множественные лимфоузлы: справа – подчелюстные с максимальным размером 17×9, переднешейные – 8,5×4, заднешейные – 11×4; слева – подчелюстные 12×9, переднешейные (единичные) – 6×2, заднешейные – 10,5×3,5 мм. Подкожно визуализируются множественные венозные коллатерали.

При проведении компьютерной томографии головы и рентгеновской компьютерной томографии головного мозга без внутривенного контрастного усиления от 04.08.14 обнаружены объемные мягкотканые образования лица с множественной деструкцией прилежащих костных структур, уменьшение размеров барабанных полостей с обеих сторон. Выявлен дополнительный мягкотканый компонент в просвете правого слухового прохода, в единичных ячейках правого сосцевидного отростка – патологическое содержимое. Лимфаденопатия шеи.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы от 06.08.14 в мягких тканях головы справа обнаружено образование с признаками распространения в область правой крылонебной ямки, латеральные отделы правой глазницы, через латеральную стенку в полость правой гайморовой пазухи. Очаговые изменения головного мозга убедительно не определяются.

При выполнении МРТ шеи от 07.08.14 в мягких тканях ее латеральных отделов и околоушных областей обнаружены множественные мягкотканые образования округлой и неправильно округлой формы, довольно интенсивно накапливающие контрастное вещество. Вероятнее всего, это были лимфатические узлы, справа – размером до 2×1,5×1,1 см, слева – диаметром до 1–1,2 см. На шейном уровне очаговых патологических



Рис. 1. Множественные пигментные пятна типа лентиго на тыле кистей



Рис. 2. Чередование темных и светлых пятен, участки гиперкератоза и атрофии кожи на шее и верхней части спины

изменений тел позвонков, дополнительных образований в позвоночном канале, очаговых изменений спинного мозга не выявлено.

Консультация хирурга от 04.08.14: костно-мышечная, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная системы, а также система кровообращения – без особенностей.

Консультация оториноларинголога от 14.08.2014: форма носа рубцово изменена, на коже носа – язва с участком некроза, рот практически не открывается из-за болевого синдрома. Слизистая оболочка полости рта, язык, твердое небо не изменены, справа – деформация ушной раковины с зоной некроза. Определяется выраженная болезненность при пальпации, кожа гиперемирована, наружный слуховой проход сужен, серные массы плотно прилежат к барабанной перепонке. Заключение: перихондрит (постлучевой) правой ушной раковины. Деформация наружного носа – из-за постлучевого хондроперихондрита. Плоскоклеточный ороговевающий рак кожи лица, состояние после лучевой терапии в СОД 65 Гр.

Гистологическое описание от 04.08.2014: в доставленном материале имеется фрагмент ткани, покрытый многослойным плоским эпителием с выраженной дисплазией. Вглубь подлежащей ткани от эпителия тянутся тяжи крупных клеток, в которых отмечаются яркая ядерная атипия и высокая митотическая активность (преимущественно за счет патологических фигур митозов). Описанные клетки лежат в толще ткани мелкими скоплениями или тонкими цепочками. Микроокружение формируют элементы воспалительного ряда и небольшое количество гистиоцитов. Визуализируются многочисленные так называемые роговые жемчужины.

Проведено иммуногистохимическое исследование с СК34 β E12, СК5/6, p53, HPV (6, 11, 18), Ki67. Патологические элементы экспрессируют СК34 β E12, СК5/6, p53. Проллиферативная активность по Ki67 – 100%. Реакции с остальными антителами негативные. Заключение: плоскоклеточная ороговевающая карцинома.

Консультация офтальмолога от 14.08.2014: острота зрения правого глаза – 0,08, левого – оценить не удалось (синехия). В наружном отделе подглазничной области правого глаза – объемное образование. Глазная щель резко сужена за счет деформации век. В левом глазу – рубцовая деформация век, корнеоконъюнктивально – кожная синехия, полностью закрывающая зрачок. Заключение: образование орбиты правого глаза, деформация век, корнеоконъюнктивальная синехия левого глаза.

Жалобы на постоянную головную боль, боль в правом ухе, снижение слуха на правое ухо, слабость, усталость, наличие гнойного отделяемого в области язва лица.

Локальный статус. Кожа смуглая, волосы темные, фототип III–IV. Множественные темно- и светло-коричневые пятна разного размера (до 3–5 мм) расположены на волосистой части головы, шее, верхней части туловища, руках (плечи, предплечья, тыл кистей) (рис. 1), ногах (голена, тыл стоп). В области шеи темные пятна чередуются со светлыми, имеются участки гиперкератоза и атрофии кожи (рис. 2). На голове кожа атрофична, очаговое отсутствие роста волос.

Лицо отечно, особенно вокруг глаз, имеются участки гиперкератоза, в правой височной области и на щеке – глубокая язва размером 3×2×2 см, на дне – вялые грануляции и участки некроза, небольшое



Рис. 3. Злокачественные опухоли на лице и ушной раковине



Рис. 4. Опухоли на щеке, носу, нижней губе

количество гнойного отделяемого, по краям – разрастания опухолевой ткани в виде легко кровоточащего плотного валика. Правая ушная раковина деформирована, ее внутренняя поверхность изъязвлена и покрыта корочкой. На лбу справа имеется очаг экзофитного роста размером $2 \times 1 \times 1$ см с неровной бугристой поверхностью, частично покрытый корочкой (рис. 3). Сходное образование размером $2 \times 1 \times 1$ см есть и в левой височной области. На правом нижнем веке с переходом на щеку – бугристое дольчатое образование плотнoэластической консистенции с частично эрозивной и покрытой коркой поверхностью размером $3 \times 1 \times 1$ см (рис. 4). На нижней губе папилломатозное плотное опухолевидное образование, покрытое желтоватой корочкой размером 0,8 см (см. рис. 4).

Пигментная ксеродерма – генетическое заболевание, связанное с отсутствием или малой активностью ферментов, обеспечивающих репарацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) при ее повреждении ультрафиолетовым излучением. Со временем поврежденных участков ДНК становится все больше, и это приводит к развитию опухолей. Методов лечения заболевания не разработано, поэтому основное внимание отводится мерам, позволяющим снизить риск повреждения ДНК ультрафиолетовыми лучами.

Первоочередные задачи – строгая и полная изоляция больного от ультрафиолетового облучения. Защитные меры включают покрытие пленкой, не пропускающей солнечных лучей, всех окон в квартире или доме, где проживает пациент, а также в автомобиле. Исключение составляют галогеновые и энергосберегающие лампы и лампы дневного света. При выходе на улицу

всю кожу следует закрывать одеждой, а открытые участки смазывать солнцезащитными средствами с высоким SPF (от англ. sun protection factor – солнцезащитный фактор), надевать темные очки.

Описанный пациент проживает в стране, богатой солнечными днями. Несмотря на то что диагноз «пигментная ксеродерма» был поставлен на основании типичных признаков на втором году жизни, строгих мер защиты от инсоляции принято не было. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи (базально- и плоскоклеточный рак) возникают у больных пигментной ксеродермой до 20 лет в 10 000 раз, а меланомы – в 2000 раз чаще, чем у здоровых людей той же возрастной группы [2, 3], средний возраст их возникновения – 8 лет [4]. В литературе описаны случаи развития всех 3 видов опухоли [5, 6]. Опухоли при пигментной ксеродерме отличаются быстрым ростом и ранним метастазированием, поэтому очень важно их своевременное распознавание и удаление. Помимо хирургического лечения применяется обкалывание интерфероном-α. Назначение изотретиноина в некоторых случаях предотвращает развитие рака кожи [7].

В описанном нами клиническом случае первая опухоль появилась очень рано (в 4 года), что закономерно, учитывая слабость превентивных мер. Даже после хирургического удаления первой опухоли и гистологического подтверждения ее злокачественного характера никаких серьезных мер по исключению инсоляции предпринято не было. Возникли множественные опухолевые очаги. Лучевое лечение, химиотерапия и системные ретиноиды не давали эффекта. Ко времени



осмотра опухолевые очаги проросли мягкие ткани и разрушили часть лицевого скелета. Опухоли метастазировали в регионарные лимфоузлы. Онкологами констатирована возможность только паллиативной терапии.

В заключение отметим: в настоящее время эффективного лечения пигментной ксеродермы не существует. Однако если диагноз поставлен вовремя (в первые месяцы жизни), проведение превентивных мер может предотвратить развитие опухолей. Помимо защиты от ультрафиолетового облучения необходимо регулярное (не менее 1 раза в квартал) наблюдение дерматологом с целью контроля за соблюдением мер защиты от ультрафиолетового облучения, а также своевременного выявления и удаления опухолей и предраковых образований на коже. Пациенты должны избегать табачного дыма и воздействия

других канцерогенных факторов. Рекомендован регулярный осмотр офтальмологом и неврологом для раннего выявления поражения глаз и неврологических нарушений. Замкнутый образ жизни, отсутствие общения со сверстниками, невозможность посещения детских учреждений и школы, свободного выбора профессиональной деятельности имеют серьезные психосоциальные последствия, поэтому желательна и даже необходима помощь психолога [8]. Смертность в результате развития злокачественных опухолей при пигментной ксеродерме остается высокой даже в случае их своевременного выявления.

Особенностями данного случая являются отсутствие каких-либо серьезных протективных мер, несмотря на своевременную постановку диагноза, множественность опухолей, раннее развитие и тяжелое течение опухолевого процесса. ©

Литература (References)

1. Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *ScientificWorldJournal*. 2013;534752.
2. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241–50.
3. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, Oh KS, Imoto K, Inui H, Moriwaki S, Emmert S, Pike KM, Raziuddin A, Plona TM, DiGiovanna JJ, Tucker MA, Kraemer KH. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*. 2011;48(3):168–76.
4. Kraemer KH, Lee MM, Andrews AD, Lambert WC. The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer. The xeroderma pigmentosum paradigm. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1018–21.
5. Grampurohit VU, Dinesh US, Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):205–7.
6. Mohanty P, Mohanty L, Devi BP. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):96–7.
7. DiGiovanna JJ. Retinoid chemoprevention in patients at high risk for skin cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(5):564–7.
8. Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:70.

Multiple malignant tumors in 8-years old boy with xeroderma pigmentosum: a case report

Al'banova V.I.

This case report describes xeroderma pigmentosum in an 8-year old boy. At the age of 4 he was diagnosed with aggressive keratinizing squamous cell carcinoma. Surgical treatment, close-focus radiotherapy, isotretinoin and cyclosporine were ineffective. At the age of 8 he had multiple tumors

on the face and concha of the ear, with destruction of adjacent bone and cartilage and regional nodal metastasing.

Key words: xeroderma pigmentosum, squamous cell carcinoma, treatment, prevention.

Al'banova Vera Igorevna – MD, PhD, Professor, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education¹
✉ 60–61 Kastanaevskaya ul., Moscow, 121108, Russian Federation.
Tel.: +7 (925) 528 85 90.
E-mail: albanova@rambler.ru

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation