

Карцинома кожи из клеток Меркеля на фоне вульгарного псориаза

Правдина О.В.¹, Водолазский В.А.¹, Резников А.С.², Охлопков В.А.¹

¹ГБОУ ВПО Омская государственная академия Минздрава России, 644043, Омск, Россия; ²БУЗОО Клинический онкологический диспансер, 644013, Омск, Россия

Такая редкая опухоль кожи, как карцинома из клеток Меркеля, в ряде случаев возникает у пациентов с псориазом. Причины этого до сих пор не ясны. В нашем случае меркелиома возникла у пациента с вульгарным псориазом тяжелого течения. Клинический диагноз этой опухоли крайне затруднителен. Проводили дифференциальную диагностику между меркелиомой, меланомой, базалиомой, плоскоклеточным раком кожи и лимфомой кожи. Верификацию процесса осуществили с помощью иммуногистохимического анализа. Для этого использовали разнообразные иммуногистохимические маркеры. При меркелиоме показана положительная экспрессия нейроэндокринных и эпидермальных маркеров.

Ключевые слова: карцинома кожи из клеток Меркеля; вульгарный псориаз; иммуногистохимия; опухоли кожи.

MERKEL CELL CARCINOMA IN PSORIASIS VULGARIS

Pravdina O.V.¹, Vodolazsky V.A.¹, Reznikov A.S.², Okhlopkov V.A.¹

¹Omsk State Medical Academy, 644043, Omsk, Russia; ²Clinical Oncological Center, 644013, Omsk, Russia

Merkel cell carcinoma is a rare cutaneous tumor developing in sometimes in patients with psoriasis. The causes of this phenomenon are still unclear. In our case Merkel cell carcinoma has developed in a patient with severe psoriasis vulgaris. The clinical diagnosis of this tumor is extremely difficult. The tumor had to be differentiated from melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell cutaneous carcinoma, and cutaneous lymphoma. The process was verified by immunohistochemical analysis with various immunohistochemical markers. Merkel cell carcinoma expressed neuroendocrine and epidermal markers.

Key words: Merkel cell carcinoma; psoriasis vulgaris; immunohistochemistry; skin tumors.

Карцинома из клеток Меркеля (син.: меркелиома) – редкая, высокоагрессивная злокачественная опухоль кожи, возникающая из нейроэндокринных клеток Меркеля, которые рассеяны в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, наружных слоях волосяного фолликула [1]. Меркелиома клинически манифестирует чаще всего как быстро растущий, безболезненный, плотный, неизъязвленный, красно-фиолетовый узел, возникающий у пожилых пациентов на коже, подверженной длительному воздействию солнечных лучей [2]. Большинство меркелиом имеет диаметр от 2 до 4 см. Излюбленная локализация опухоли – кожа головы и шеи, реже – кожа туловища и конечностей. Предполагается, что развитию опухоли способствует иммунодепрессия, обусловленная различными причинами [3, 4]. Данная опухоль в 40% случаев ассоциирована с плоскоклеточным раком кожи и

болезнью Боуэна, реже – с базалиомой. Меркелиома встречается у больных с таким пролиферативным дерматозом, как псориаз [1, 5].

Микроскопически опухолевые структуры карциномы кожи из клеток Меркеля расположены в дерме, но могут распространяться и в подкожную жировую клетчатку. Опухоль представлена нодулярными комплексами из мелких атипичных клеток с овальными ядрами и малой зоной цитоплазмы. Эпидермис обычно не инфильтрирован опухолевыми клетками, часто атрофичен. Митотический индекс меркелиомы значительный и в среднем составляет от 4 до 9 митозов в поле зрения микроскопа. Редко может быть выявлена сосудистая инвазия [1, 6, 7].

Приводим клиническое наблюдение случая карциномы кожи из клеток Меркеля на фоне псориаза. Диагноз меркелиомы был установлен не сразу, а лишь после иммуногистохимического анализа.

Больной Ш., 72 года, обратился на прием к онкологу в марте 2013 г. с жалобами на опухолевидное образование на левом плече. Анамнез заболевания: считает себя больным с января 2013 г., когда впервые заметил данное образование. В течение 2 мес отмечал выраженный рост опухоли. Субъективные ощущения отсутствуют.

Дерматологический анамнез: в 2011 г. у пациента был диагностирован вульгарный псориаз (L40.0). От ле-

Сведения об авторах:

Правдина Ольга Валерьевна, кандидат мед. наук, доцент; Водолазский Владислав Анатольевич, студент; Резников Александр Семенович, кандидат мед. наук; Охлопков Виталий Александрович, доктор мед. наук, профессор.

Corresponding author:

Okhlopkov Vitaliy, MD, PhD, D.Sc., prof. (vod_vlad@mail.ru).



Рис. 1. Меркелиома. Клиническая картина.

чения и диспансерного наблюдения по поводу псориаза отказался.

Дерматологический статус: на коже верхних конечностей, туловища (особенно на передней брюшной стенке и межлопаточной области), волосистой части головы определяются многочисленные эритематозно-гиперкератотические бляшки бледно-розового цвета с псевдоатрофическим ободком по периферии. Размер папул от 4 до 10 см. Шелушение не выражено. Феномены псориатической триады не определяются. Очаги неправильной формы, пальпаторно безболезненны, температуры интактной кожи.

Вне очагов поражения кожа бледно-розовая, рисунок сохранен, кожа эластичная, сухая, при нанесении механического раздражения вызывается белый дермографизм, пилomotorный рефлекс сохранен, ногти блестящие, поверхность гладкая.

Локальный статус: на коже средней трети передней поверхности левого плеча экзофитное нодулярное об-

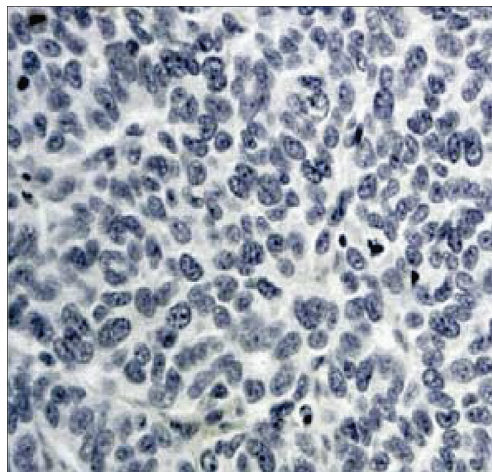


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование. Отрицательная экспрессия опухолевыми клетками S100. Ув. 200.

разование размером до 2 см, высотой до 1 см, застойно-красного цвета, с гладкой блестящей поверхностью, кожный рисунок над ним не сохранен, вокруг узла – ободок застойной гиперемии. Пальпаторно образование плотное, безболезненное, температуры нормальной кожи (рис. 1).

Врач-онколог на основании локального дерматологического статуса поставил предварительный диагноз гемангиомы кожи левого плеча (?); базалиома кожи левого плеча (?). Сопутствующий диагноз: вульгарный псориаз в стадии регресса.

В связи со сложностью с постановкой диагноза на основании клинических данных, быстрым ростом образования, а также для определения дальнейшей тактики было выполнено иссечение опухоли кожи с последующим гистологическим исследованием.

Для проведения гистологического исследования операционный материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Материал проводили по стандартной ме-

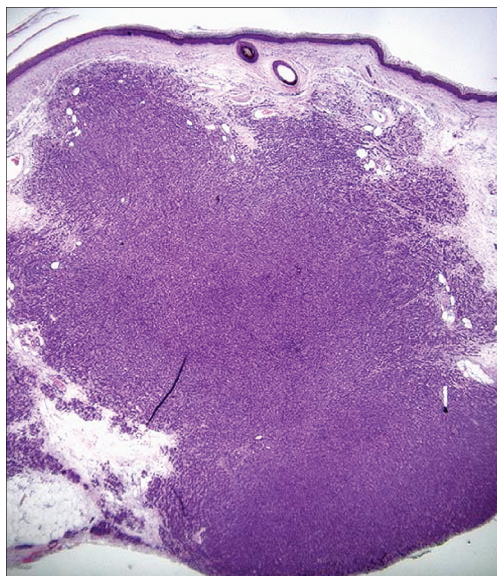


Рис. 2. Меркелиома. Гистологическая картина. Нодулярный рост опухоли с инвазией в подкожную клетчатку; эпидермис интактен. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40.

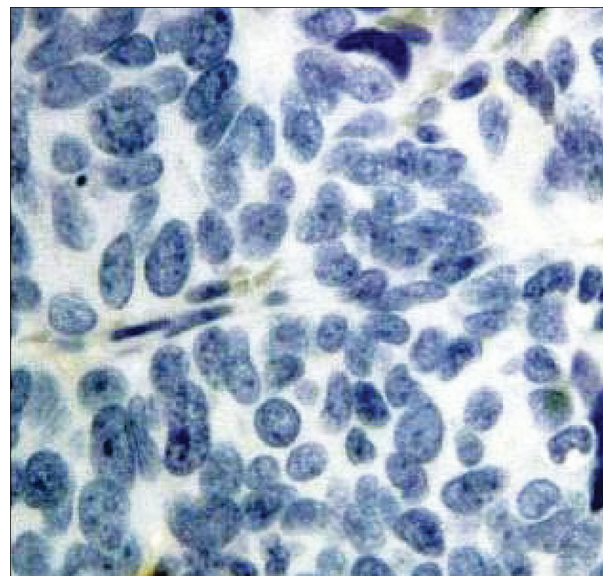


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Отрицательная экспрессия опухолевыми клетками LCA. Ув. 400.

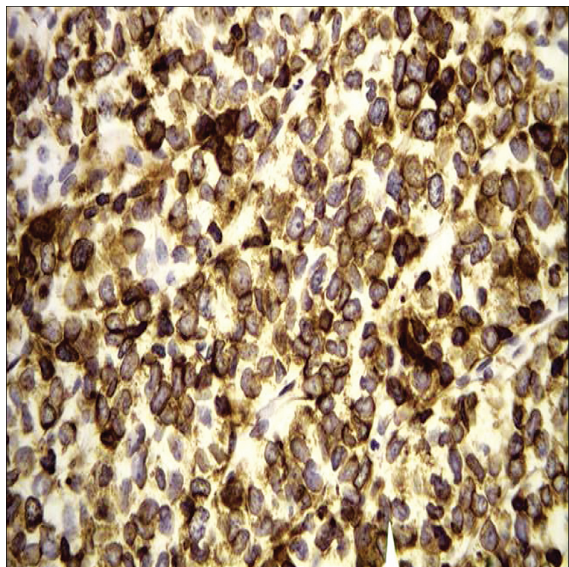


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование. Резко положительная экспрессия опухоли цитокератина 20 (СК20). Ув. 300.

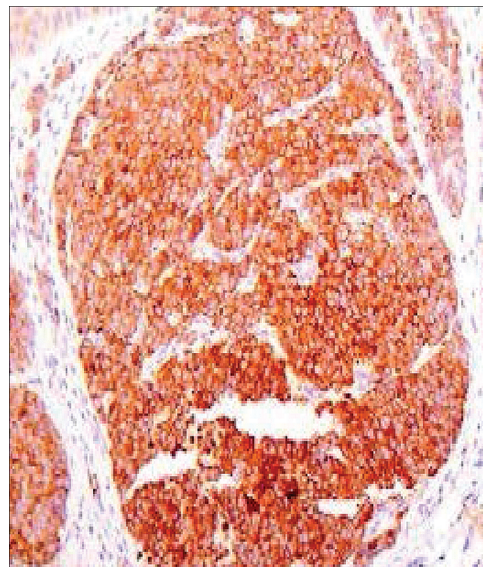


Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование. Положительная экспрессия клетками опухоли синаптофизина. Ув. 180.

тодке. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали водным раствором гематоксилина и эозина. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали антитела к цитокератину 20 (СК20), общему антигену лейкоцитов (LCA), белку S100, синаптофизину, нейронспецифичной енолазе (NSE), Ki-67.

Гистологическое исследование (рис. 2): микроскопическая картина представлена резко атипичными мелкими клетками с гиперхромными ядрами, количество митозов более 10 в поле зрения. Эпидермис над опухолью атрофичен. Опухоль с нодулярным типом роста, расположена в дерме и гиподерме, глубина инвазии более 2 см. Есть ангиолимфоидная инвазия. Сложно дифференцировать между амеланотичной меланомой, мелкоклеточным низкодифференцированным плоско-

клеточным раком кожи, базалиомой, лимфомой кожи, меркелиомой.

Иммуногистохимическое исследование: экспрессии белка S-100 (рис. 3), LCA (leucocyte common antigen) опухолевыми клетками не наблюдается (рис. 4). Отмечается положительная экспрессия СК20 (cytokeratin 20) (рис. 5), NSE (neuron specific enolase) (рис. 6), Synaptophysin (рис. 7). Маркер пролиферации Ki-67 экспрессируется ядрами 80–90% клеток опухоли.

Заключение: иммуноморфологическая картина карциномы кожи из клеток Меркеля с неблагоприятными прогностическими признаками (размер опухоли более 2 см, более 10 митозов в поле зрения, ангиолимфоидная инвазия).

Заключительный диагноз: карцинома кожи из клеток Меркеля; вульгарный псориаз в стадии регресса.

Таким образом, диагноз данной опухоли кожи был поставлен только на основании данных иммуногистохимического исследования. Ни клинически, ни морфологически (при использовании световой микроскопии) постановка данного диагноза не представлялась бы возможной.

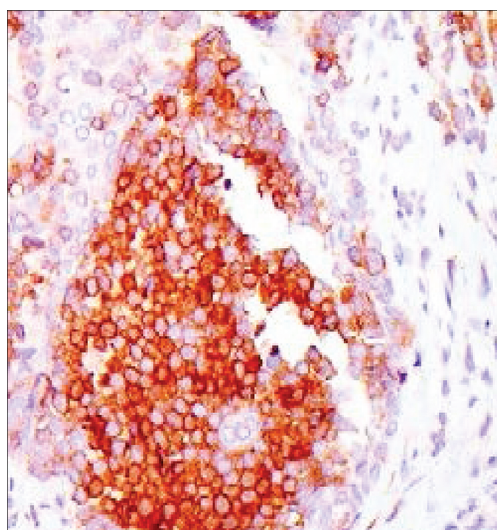


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование. Положительная экспрессия клетками опухоли нейронспецифичной енолазы (NSE). Ув. 200.

Иммуногистохимические маркеры опухолей кожи

Опухоль	СК20	S100	LCA	NSE	Синаптофизин
Меркелиома	+	-	-	+/-	+/-
Меланома	-	+	-	-	-
Базалиома	-	-	-	-	-
Плоскоклеточный рак кожи	-	-	-	+/-	-
Лимфома кожи	-	-	+	-	-

Предполагаемый диагноз гемангиомы кожи был отвергнут на основании данных световой микроскопии – клетки опухоли не формировали капиллярных и кавернозных структур.

У меланомы, базалиомы, плоскоклеточного рака, лимфомы кожи, меркелиомы есть общая черта – наличие мелкоклеточных морфологических вариантов [7, 8]. Многообразие иммуногистохимических маркеров позволяет поставить верный диагноз в большинстве случаев. Положительная окраска на цитокератин 20 (СК20) является ключевым звеном в диагностике меркелиомы. Этот маркер характерен как для неизменных, так и для опухолевых клеток Меркеля и показывает положительную перинуклеарную точечную окраску в 80–90% случаев карциномы кожи из клеток Меркеля [9]. Экспрессия нейронспецифичной енолазы и синаптофизина положительна примерно в половине случаев меркелиомы. Сочетание положительной окраски на цитокератин 20 и нейроэндокринные маркеры отличает карциному из клеток Меркеля от меланом, лимфом и опухолей кожи эпидермального генеза [8]. При злокачественной меланоме, в том числе и амеланотичной, наблюдается положительная экспрессия опухолевыми клетками белка S100, о выявлении которого в меркелиомах было сообщено в единичных случаях [2]. Общий антиген лейкоцитов (LCA) экспрессируется в лимфомах кожи, но всегда отрицателен в клетках Меркеля. Остальные эпидермальные и нейроэндокринные маркеры, свойственные меркелиоме, не выявляются в лимфомах [3]. Дифференциальная диагностика мелкоклеточных опухолей кожи по иммуногистохимическим маркерам приведена в **таблице**.

Таким образом, диагноз такой редкой опухоли, как меркелиома, был поставлен только на основании иммуногистохимического исследования. Дифференциальная диагностика с другими опухолями кожи на основании рутинного гистологического исследования затруднительна, а на основании клинических данных невозможна. Примечательно то, что опухоль развивалась на фоне тяжелого течения вульгарного псориаза. Вероятно, именно хроническое воспаление кожи послужило триггером реализации генотипической предрасположенности к данной опухоли. Известна роль провоспалительных цитокинов TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22 и IL-20 в инициации и развитии псориазического воспаления [10]. Возможно, именно провоспалительные цитокины способствовали опухолевому перерождению клеток Меркеля. Однако установить это достоверно не представляется возможным. Механизмы развития опухолей кожи на фоне пролиферативных дерматозов до конца не изучены.

Выводы

- Дерматологи должны иметь повышенную онкологическую настороженность в отношении опухолей кожи (в том числе и редких) у больных с хроническими пролиферативными дерматозами, опухолями кожи в анамнезе.

- В онкодерматологии при сложных клинических и морфологических случаях необходимо использовать иммуногистохимические методы для верификации диагноза, применять разнообразные маркеры для дифференциальной диагностики между различными опухолями.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Галил-Оглы Г.А., Молочков В.А., Сергеев Ю.В., ред. *Дерматоонкология*. М.: Медицина для всех; 2005. [Galil-Ogly G.A., Molochkov V.A., Sergeev Yu.V., eds. Cutaneous oncology. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2005]. (in Russian)
2. O'Connor W.J., Brodland D.G. Merkel cell carcinoma. *Dermatol. Surg.* 1996; 22(3): 262–7.
3. Haag M.L., Glass L.F., Fenske N.A. Merkel cell carcinoma: diagnosis and treatment. *Dermatol. Surg.* 1995; 21(8): 669–83.
4. Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Peñas P.F., et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58(3): 375–81. Walsh N.M. Primary neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin: morphologic diversity and implications thereof. *Hum Pathol.* 2001; 32(7): 680–9.
6. Calder K.B., Smoller B.R. New insights into Merkel cell carcinoma. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17(3): 155–61.
7. Wang T.S., Byrne P.J., Jacobs L.K., Taube J.M. Merkel cell carcinoma: update and review. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2011; 30(1): 48–56.
8. Smith P.D., Patterson J.W. Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin). *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115 (Suppl. 1): S68–78.
9. Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I., Karkavelas G., Papadimitriou C.S. Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am. J. Dermatopathol.* 2006; 28(2): 99–104.
10. Пинегин Б.В., Иванов О.Л., Пинегин В.Б. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 3: 19–25. [Pinegin B.V., Ivanov O.L., Pinegin V.B. The role of immune cells and cytokines in the development of psoriasis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013; 3: 19–25]. (in Russian)