

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>

Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы

Дрождина М. Б.*, Кошкин С. В.

Кировский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
610027, Российская Федерация, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

В статье описаны современные данные о взаимосвязи редкого дерматоза, субкорнеального пустулеза Снеддона — Уилкинсона, с различными заболеваниями внутренних органов, об особенностях иммунологических изменений, роли десмоколлина-1, хемоаттрактантов, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, лейкотриена В4, фактора некроза опухоли-альфа и фракции К5а комплемента в патогенезе заболевания. Описаны особенности клинической картины заболевания, критерии диагностики, включая применение электрофореза сывороточного протеина. Подробно обсуждены гистологические особенности заболевания. Представлены современные методики лечения данного заболевания, включая применение дапсона, ацитретина, инфликсимаба, ПУВА-терапии.

Ключевые слова: субкорнеальный пустулез, IgA-моноклональная гаммапатия, десмоколлин-1, хемоаттрактанты, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, лейкотриен В4, фактор некроза опухоли, электрофорез сывороточного протеина, дапсон

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Дрождина М. Б., Кошкин С. В. Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона: Обзор современной литературы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):15–20.
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>



Sneddon — Wilkinson disease: Review of the modern literature

Marianna B. Drozhdina*, Sergey V. Koshkin

Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Karla Marksa str., 112, Kirov, 610027, Russian Federation

The article provides a current overview of the correlation between a rare dermatosis — subcorneal pustulosis (Sneddon — Wilkinson disease) — and various diseases of internal organs; features of immunological changes; the role of desmocollin 1, chemoattractants, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, leukotriene B4, tumour necrosis factor-alpha and K5a complement fraction in the pathogenesis of the disease. In this work, the authors describe the features of the clinical picture of the disease, as well as diagnostic criteria, including the use of serum protein electrophoresis. Histological features of the disease are discussed in detail. In addition, modern methods for treating this disease, including the use of dapsone, acitretin, infliximab, PUVA therapy are presented.

Keywords: subcorneal pustular dermatosis, IgA monoclonal gammopathy, desmocollin 1, chemoattractants, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, leukotriene B4, tumor necrosis factor, serum protein electrophoresis, dapsone

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Drozhdina M. B., Koshkin S. V. Sneddon — Wilkinson disease: Review of the modern literature. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019;95(1):15–20. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-15-20>

■ Субкорнеальный пустулез Снеддона — Уилкинсона (СП) — редкое хроническое рецидивирующее везикуло-пустулезное заболевание, характеризующееся появлением множественных внутриэпидермальных пустул, содержащих нейтрофилы. Впервые описан Sneddon и Wilkinson в 1956 году [1, 2]. Заболевание чаще встречается у людей среднего возраста и пожилых женщин, но в литературе описаны и казуистические случаи возникновения данной патологии у детей [3]. Как правило, клиника заболевания представлена вялыми пустулами или сгруппированными везикулами, поражающими преимущественно сгибательные поверхности. В редких случаях в патологический процесс вовлекаются лицо, ладони и подошвы [4].

В настоящее время считается, что СП является одним из двух подтипов IgA пузырчатки, что подтверждается выявляемыми межклеточными отложениями иммуноглобулина А (IgA) против гликопротеина десмоколлина-1 (разновидность десмосомального кадгерина) в верхних слоях эпидермиса, что можно выявить при прямой РИФ, а также циркулирующих в крови IgA при непрямой иммунофлуоресценции [5]. В настоящее время принято называть десмоколлин-1 целевым аутоантигеном субкорнеального пустулеза. Связывание антител IgA с Fc-рецептором CD89 на поверхности клеток вызывает массивную воспалительную реакцию, приводящую к нейтрофильной инфильтрации эпидермиса, которая клинически проявляется в виде пузырей и образования пустул. Хотя мишени антител IgA были идентифицированы, точный пошаговый механизм, лежащий в основе получающейся клинической картины пузырчатки IgA, недостаточно известен и требует дальнейшего изучения. Накопление нейтрофилов под роговым слоем свидетельствует о наличии хемоаттрактантов в верхнем эпидермисе, но субстанция для стимулирования привлечения данных хемоаттрактантов пока не идентифицирована. Повышенное содержание уровней интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, лейкотриена В4 и фракции К5а комплемента были выявлены у пациентов с субкорнеальным пустулезом в сравнении с группой контроля, но выполняют ли они функции хемоаттрактантов, пока доказать не удалось. Установлено, что в сыворотке крови и пузырной жидкости пациентов с СП значительно повышен уровень ФНО- α [5, 6]. Тем не менее применение в терапевтических целях блокаторов ФНО не показало 100 % эффективность у всех больных с субкорнеальным пустулезом, хотя есть и весьма успешные сообщения о применении этих препаратов у пациентов с СП [7, 8].

Имеются описания СП в ассоциации с так называемыми IgA моноклональными гаммапатиями [9], множественной миеломой [10] и аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит [11] и болезнь Крона [12].

По мнению некоторых авторов, субкорнеальный пустулез может быть классифицирован как один из нейтрофильных дерматозов вместе с гангренозной пиодермией, синдромом Свита и стойкой возвышающейся эритемой Крокера — Вильямса [3], в то время как другие причисляют СП к группе гнойничковых нейтрофильных аутовоспалительных заболеваний, таких как пустулезный псориаз [14]. Эти заболевания являются общепризнанно ассоциированными

с субкорнеальным пустулезом (они могут развиваться как до, так и после выставленного диагноза СП). Кроме того, в последнее время были выявлены ассоциации СП и с другими дерматозами, характеризующимися инфильтрацией кожи нейтрофилами, такими как гангренозная пиодермия и синдром SAPHO (синовит, акне, гангренозная пиодермия, остеоит) [15]. Есть сообщения о взаимосвязи СП с апластической анемией [16], микоплазменной пневмонией [17], цистозными поражениями печени при некоторых гельминтозах [18], гипертиреозом [19] и тимомой [20].

У пациентов с субкорнеальным пустулезом должен быть тщательно собран семейный анамнез псориаза, так как дифференцировать СП от пустулезного псориаза иногда бывает чрезвычайно трудно.

Многочисленные попытки доказать взаимосвязь субкорнеального пустулеза и каких-либо инфекционных агентов или иммунных триггеров не дали результатов. Содержимое гнойничков считается стерильным, хотя казуистически может быть вторично инфицировано золотистым стафилококком или некоторыми видами стрептококков. В одном из исследований в содержимом пустул была высеяна *Mycoplasma pneumoniae*, но, по данным этого же исследования, пациент получал 3-месячное лечение дапсоном и рецидива заболевания зарегистрировано не было, несмотря на отсутствие антибиотикотерапии [17].

Говоря о клинике субкорнеального пустулеза, необходимо отметить, что везикуло-пустулезная сыпь имеет рецидивирующий характер с вовлечением в патологический процесс туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 1–3).



Рис. 1. Общий вид пациента с субкорнеальным пустулезом
Fig. 1. General view of a patient with subcorneal pustular dermatosis



Рис. 2. Вовлечение в патологический процесс туловища и проксимальных отделов конечностей
Fig. 2. Involvement of the trunk and proximal extremities into the pathological process



Рис. 3. Вид сзади
Fig. 3. Rear view



Рис. 4. Вялые поверхностные пустулы, склонные к слиянию
Fig. 4. Flaccid surface pustules having a tendency to merge



Рис. 5. Слившиеся элементы образуют причудливые узоры
Fig. 5. Merged elements forming fancy patterns

Клинические проявления представлены вялыми пустулами, расположенными поверхностно, величиной 2–5 миллиметров в диаметре, на неизменной или эритематозной коже (рис. 4).

Вновь появляющиеся пустулезные высыпания имеют тенденцию к слиянию и часто образуют кольцевые или причудливые змеевидные узоры (рис. 5).

У некоторых больных патологический процесс может возникнуть в течение нескольких часов. Зуд и раздражение кожных покровов обычно не являются значимыми симптомами. Во время обострения заболевания не отмечаются интоксикационно-воспалительный синдром и системность поражения. У пациентов, как правило, отсутствуют симптомы поражения слизистых оболочек. После разрешения клиники зачастую остается легкая гиперпигментация.

Дифференциальный диагноз включает в себя острый генерализованный экзантематозный пустулез, дерматофитию, эозинофильный пустулезный фолликулит, герпетиформный дерматоз Дюринга, стрептококковое импетиго, мигрирующую эритему, аутоиммунный линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и пустулезный псориаз.

Лабораторная диагностика за рубежом осуществляется посредством применения электрофореза сывороточного протеина. Документально подтверждена ассоциация парапротеинемии с субкорнеальным пустулезом. Считается, что целесообразно проводить повторные проспективные исследования методом электрофореза сывороточного протеина, так как развитие парапротеинемии может происходить даже спустя несколько лет после впервые диагностированного СП.

Биопсию кожи проводят с целью ранней диагностики для гистологического анализа и применения прямого иммунофлуоресцентного тестирования.

Классическое гистологическое исследование при СП выявляет в содержимом пустул главным образом нейтрофилы и единичные эозинофилы. Однако аналогичная гистологическая картина может быть выявлена и при других дерматозах, таких как пустулезный псориаз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, листовидная пузырчатка, стрептококковое импетиго и при дерматофитиях. Тем не менее при СП, в отличие от пустулезного псориаза, эпидермис обычно имеет минимальный спонгиоз. Дерма при субкорнеальном пустулезе имеет признаки периваскулярной инфильтрации нейтрофилами и единичными моноцитами, а также эозинофилами. Явления акантолиза отсутствуют.

Прямая и непрямая иммунофлуоресценция обычно демонстрируют отрицательные результаты при субкорнеальном пустулезе Снеддона — Уилкинсона.

Лечение СП в настоящее время подвержено дискуссии. Препаратом выбора для терапии данного дерматоза является дапсон. Ответ на лечение формируется более медленно, чем при герпетиформном дерматозе Дюринга, составляет обычно около 4 недель. Как только происходит разрешение клиники заболевания, дозу препарата сразу же начинают снижать до минимума в качестве поддерживающей терапии. Сульфацидидин и сульфаметоксипиридазин также используются, но информация об их эффективности представлена в ли-

тературе очень скудно. У пациентов, не восприимчивых к дапсону, предложено использовать в качестве альтернативы терапию ацитретином (этретином). Предлагаемый метод лечения с использованием изотретиноина в дозировке 0,5 мг/кг/сут оказался неэффективным.

Положительные отзывы получила ПУВА-терапия с использованием псоралена в качестве фотосенсибилизатора [21], широкополосная UVB и узкополосная UVB отдельно или в комбинации с дапсоном и/или ретиноидами [22].

В качестве дополнительной терапии ряд авторов предлагают использовать инфликсимаб, максакальцитол [23, 24], мизорибин [25], кетоконазол [26], тетрациклин, миноциклин, бензилпенициллин, витамин Е [27], азитромицин [28], циклоспорин [29, 30], колхицин, адалимумаб с микофенолата мофетиллом [31].

Системные и топические кортикостероиды, как правило, не дают выраженного эффекта, но в ряде случаев могут частично контролировать процесс. Зачастую их используют в комбинации с дапсоном. В случае если наблюдается хороший ответ на применение системных кортикостероидов, следует более внимательно исключить диагноз пустулезного псориаза.

Субкорнеальный пустулез является хронически рецидивирующим заболеванием, но прогноз при нем доброкачественный. Ассоциация СП с парапротеинемией или лимфопролиферативными расстройствами, особенно множественной миеломой, может изменить прогноз.

Парапротеинемия, миелома и пустулезный псориаз могут развиваться через несколько лет после первоначально диагностированного СП. Выявление этих состояний, а также других сопутствующих диагнозов может улучшить понимание этиологии и патогенеза субкорнеального пустулеза Снеддона — Уилкинсона, прояснить его взаимосвязь с аутоиммунной линейной IgA пузырчаткой и пустулезным псориазом, а также помочь определить его нозологическую классификацию. ■

Литература/References

1. Sneddon I. B., Wilkinson D. S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1956 Dec.;68(12):385–394. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1977.tb01874.x
2. Sneddon I. B., Wilkinson D. S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1979 Jan.;100(1):61–68. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1979.tb03570.x
3. Bordignon M., Zattra E., Montesco M. C., Alaibac M. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) with absence of desmoglein 1 and 3 antibodies: case report and literature review. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):51–55. DOI: 10.2165/00128071-200809010-00006
4. Ono S., Otsuka A., Miyachi Y., Kabashima K. Subcorneal Pustular Dermatitis Exhibiting a High Serum TARC/CCL17 Level. *Case Rep Dermatol.* 2013 Jan.;5(1):38–42. DOI: 10.1159/000348241
5. Hashimoto T., Teye K., Ishii N. Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol.* 2016 Jun 3. DOI: 10.1111/bjd.14780
6. Kasha E. E. Jr., Epinete W. W. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) in association with a monoclonal IgA gammopathy: a report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Nov.;19(5 Pt 1):854–858.
7. Cohen P. R. Neutrophilic dermatoses: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):301–312. DOI: 10.2165/11310730-000000000-00000
8. Naik H. B., Cowen E. W. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013 Jul.;31(3):405–425. DOI: 10.1016/j.det.2013.04.001
9. Puechguiral-Renaud I., Carpentier O., Piette F., Delaporte E. Subcorneal pustulosis and Pyoderma gangrenosum associated with a biclonal gammopathy. *Eur J Dermatol.* 2006 Nov-Dec.;16(6):687–690. DOI: 10.2165/00128071-200809010-00006
10. Takata M., Inaoki M., Shodo M., Hirone T., Kaya H. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgA myeloma and intraepidermal IgA deposits. *Dermatology.* 1994;189(Suppl 1):111–114. DOI: 10.1159/000246947

11. Butt A., Burge S. M., Sneddon — Wilkinson disease in association with rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol.* 1995 Feb.;132(2):313–315.
12. García-Salces I., Baldellou R., Hördler C., Zubiri M. L. Subcorneal pustular dermatosis with pathergy phenomenon in a patient with Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar.;23(3):349–350. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02866.x
13. Voigtlander C., Luftl M., Schuler G., Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease). *Arch Dermatol.* 2001 Dec.;137(12):1571–1574. DOI: 10.1001/archderm.137.12.1571
14. Bonifati C., Trento E., Cordiali Fei P., Muscardin L., Amantea A., Carducci M. Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) after infliximab therapy: relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Nov.;30(6):662–665. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.01902.x
15. Scarpa R., Lubrano E., Cozzi R., Ames P. R., Oriente C. B., Oriente P. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson syndrome): another cutaneous manifestation of SAPHO syndrome? *Br J Rheumatol.* 1997 May;36(5):602–603. DOI: 10.1093/rheumatology/36.5.602
16. Park B. S., Cho K. H., Eun H. C., Youn J. I. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with aplastic anemia. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Aug.;39(2 Pt 1):287–289. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70093-3
17. Lombart F., Dhaille F., Lok C., Dadban A. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Sep.;71(3):85–86. DOI: 10.1016/S0190-9622(98)70093-3
18. Iyengar S., Chambers C. J., Chang S., Fung M. A., Sharon V. R. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Coccidioides immitis*. *Dermatol Online J.* 2015 Aug 15;21(8).
19. Taniguchi S., Tsuruta D., Kutsuna H., Hamada T. Subcorneal pustular dermatosis in a patient with hyperthyroidism. *Dermatology.* 1995;190(1):64–66. DOI: 10.1159/000246638
20. Agarwal A., Shivaswamy K. N., Barani R. et al. Subcorneal pustular dermatosis and thymoma: an association or a coincidence? *Indian J Dermatol.* 2006;51:272–274.
21. Bauwens M., De Coninck A., Roseeuw D. Subcorneal pustular dermatosis treated with PUVA therapy. A case report and review of the literature. *Dermatology.* 1999;198(2):203–205.
22. Marliere V., Beylot-Barry M., Beylot C., Doutre M. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis (Sneddon — Wilkinson disease) by acitretin: report of a case. *Dermatology.* 1999;199(2):153–155. DOI: 10.1159/000018224
23. Kawaguchi M., Mitsuhashi Y., Kondo S. A case of subcorneal pustular dermatosis treated with tacalcitol (1alpha, 24-dihydroxyvitamin D3). *J Dermatol.* 2000 Oct.;27(10):669–672.
24. Hoshina D., Tsujikawa M., Furuya K. Successful treatment of subcorneal pustular dermatosis with maxacalcitol. *Clin Exp Dermatol.* 2016 Jan.;41(1):102–103. DOI: 10.1111/ced.12680
25. Kono T., Terashima T., Oura H., Ishii M., Taniguchi S., Muramatsu T. Recalcitrant subcorneal pustular dermatosis and bullous pemphigoid treated with mizoribine, an immunosuppressive, purine biosynthesis inhibitor. *Br J Dermatol.* 2000 Dec.;143(6):1328–1330. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03917.x
26. Verma K. K., Pasricha J. S. Ketoconazole as a therapeutic modality in subcorneal pustular dermatosis. *Acta Derm Venereol.* 1997 Sep.;77(5):407–408.
27. Ayres S. Jr., Mihan R. Letter: Subcorneal pustular dermatosis controlled by vitamin E. *Arch Dermatol.* 1974 Jun.;109(6):914. DOI: 10.1001/archderm.109.6.914b
28. Bliziotis I., Rafailidis P., Vergidis P., Falagas M. E. Regression of subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus lesions with azithromycin. *J Infect.* 2005 Aug.;51(2):E31–E34. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.08.009
29. Zachariae C. O., Rossen K., Weismann K. An unusual severe case of subcorneal pustular dermatosis treated with cyclosporine and prednisolone. *Acta Derm Venereol.* 2000 Sep-Oct.;80(5):386–387.
30. Karadogan S. K., Aydogan K., Baskan E. B., Tunali S. A case of subcorneal pustular dermatosis treated successfully with a combination of cyclosporin and prednisolone. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Apr.;21(4):536–537.
31. Howell S. M., Bessinger G. T., Altman C. E., Belnap C. M. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep.;53(3):541–543. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.02.051

Информация об авторах

Марианна Борисовна Дрождина* — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: drozhkina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Сергей Владимирович Кошкин — д.м.н., доцент, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Кировского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>

Information about the authors

Marianna B. Drozhkina* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: drozhkina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Sergey V. Koshkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Kirov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>