

Редкий случай из практики: эритрокератодермия переменная Мендеса да Косты

А.Н. Львов, Л.Ф. Знаменская, Ю.И. Матушевская, И.И. Вахитова

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлено клиническое наблюдение пациентки, страдающей переменной эритрокератодермией Мендеса да Косты с младенческого возраста. Приведены данные о патогенезе, клинических формах, а также применяемых методах лечения.

Ключевые слова: **эритрокератодермия переменная Мендеса да Косты, системные ретиноиды, ацитретин.**

Контактная информация: znam@cnikvi.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (5): 119—123.

Erythrokeratodermia variabilis (Mendes da Costa type). A case study

A.N. Lvov, L.F. Znamenskaya, Yu.I. Matushevskaya, I.I. Vakhitova

¹ State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Korolenko str. 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article describes a clinical observation of a female patient who has suffered from Erythrokeratodermia variabilis (Mendes da Costa type) since the early childhood. It presents data on the pathogenesis, clinical forms and applied treatment methods.

Key words: **erythrokeratodermia variabilis, Mendes da Costa type, systemic retinoids, Acitretin.**

Corresponding author: znam@cnikvi.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2013; 5: 119—123.

■ Эритрокератодермия переменная Мендеса да Косты (синонимы: кератоз красный фигурный Рилля, кератодермия фигурная переменная Мишера) — заболевание, характеризующееся аномалией кератинизации и проявляющееся симметричными, изменяющими свою конфигурацию участками эритемы и очаговым или генерализованным гиперкератозом [1].

Первое описание заболевания было сделано в 1907 г. G. de Buy Wenninger. В 1925 г. Mendes da Costa описал заболевание у матери и дочери, а впо-

следствии обобщил еще 9 наблюдений данной патологии и первым предложил использовать термин «переменная эритрокератодермия» [1, 2]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, с переменной экспрессивностью, но, несмотря на это, в мировой литературе описаны и отдельные случаи с аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

В основе патогенеза заболевания лежит мутация генов *GJB3* и *GJB4*, кодирующих полипептидные интегральные мембранные белки — коннексин Cx31

и Сх30.3 соответственно, обеспечивающие межклеточное взаимодействие путем формирования щелевидных контактов. В коже Сх31 и Сх30.3 экспрессируются кератиноцитами в зернистом слое эпидермиса и играют первостепенную роль в процессе дифференцировки кератиноцитов [1].

Различают следующие две основные клинические формы эритрокератодермии: переменная эритрокератодермия Мендеса да Косты и симметричная прогрессирующая эритрокератодермия Готтрона [3].

При переменной эритрокератодермии Мендеса да Косты поражение кожи проявляется с рождения или в течение первых месяцев жизни. Сначала на коже ягодиц и бедер появляются симметрично расположенные очаги эритемы небольших размеров и округлой формы. Высыпания характеризуются выраженным центробежным ростом, приводящим к образованию более крупных очагов эритемы неправильных округлых очертаний с приподнятыми краями. Очаги довольно быстро (в течение нескольких дней, а иногда и часов) изменяют свои очертания и размер. Как в зоне эритемы, так и на неизменной коже возникают участки роговых наслоений, в результате чего образуются желтовато-коричневые гиперкератотические бляшки. Чаще всего поражаются разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, лицо, шея, подмышечные и подколенные впадины, туловище. В большинстве случаев ладони и подошвы свободны от высыпаний. Возможно течение заболевания по типу генерализованной эритродермии. Также могут встречаться гипотрихоз и дистрофические изменения ногтевых пластин [1].

Субъективно высыпания в виде очагов эритемы сопровождаются зудом и жжением, чувством стягивания кожи [1].

Известно, что в постпубертатном периоде состояние больных улучшается, однако у женщин отмечается прогрессирование заболевания во время беременности и на фоне приема гормональных контрацептивных препаратов. Провоцирующими факторами, способствующими появлению новых элементов, являются механические травмы, контрастные перепады температурных режимов окружающей среды, нервно-эмоциональное перенапряжение [1].

Прогрессирующая симметричная эритрокератодермия характеризуется наличием гиперкератотических бляшек с узким эритематозным венчиком и резко очерченным, иногда гиперпигментированным краем. Высыпания расположены симметрично на коже в области коленных и локтевых суставов, тыльных поверхностей кистей и стоп. Иногда мелкие высыпания могут возникать на коже ушных раковин, лица и шеи. Кожа туловища чаще всего остается непораженной. У большинства больных наблюдается поражение ладоней и подошв по типу кератодермии. Мигрирующие очаги эритемы для этой формы не характерны [1].

M. Rogers относит к возможным вариантам эритрокератодермии заболевания со схожими клиническими проявлениями: кокардовидный генодерматоз, кольцевидную врожденную ихтиозиформную эритродермию, эритрокератодермию с проявлениями по типу извилистой ползучей эритемы, а также выделяет различные атипичные формы заболевания: эритрокератодермию с атаксией, ретикулярную эритрокератодермию, атипичную эритрокератодермию с глухотой, умственной отсталостью и периферической нейропатией [3].

Также в мировой практике известно существование разнообразных клинических проявлений заболевания. Так, Li Zhang и соавт. наблюдали семью из 30 человек с переменной эритрокератодермией. У 5 из 30 человек в анамнезе было отмечено периодическое появление пустул на всем протяжении заболевания. Пустулы локализовались по периферии фигурных очагов эритемы, а через несколько дней подвергались спонтанному регрессу [4].

Диагноз переменной эритрокератодермии основывается на наличии клинических признаков заболевания и данных гистологического исследования. При гистологическом исследовании выявляют гиперкератоз, неравномерный акантоз, папилломатоз и небольшие периваскулярные инфильтраты в дерме. При электронно-микроскопическом исследовании наблюдают дефект кератинизации в виде уменьшения кератиносом в зернистом слое и агрегации тонофиламентов в дискератотических клетках [1].

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами эритрокератодермий, огибающим линейным ихтиозом Комеля (синдромом Нетертона) [1].

Основным методом терапии является использование системных ретиноидов [5]. Одним из препаратов этой группы является ацитретин, который нормализует процессы пролиферации, дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса. Длительность применения ацитретина зависит от динамики кожных проявлений заболевания, переносимости препарата больным и определяется индивидуально. Ацитретин обладает тератогенным свойством, поэтому должен назначаться с осторожностью женщинам детородного возраста. Пациенты, получающие терапию системными ретиноидами в амбулаторных условиях, должны находиться под постоянным динамическим наблюдением врача-дерматовенеролога с целью своевременного выявления возможных побочных эффектов, регулярного определения биохимических показателей крови (триглицериды, холестерин, липопротеиды высокой плотности, аланин-, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевины) и показателей периферической крови. Пациентам, страдающим данным дерматозом, рекомендуется по возможности минимизировать действие таких провоцирующих факторов, как контрастные перепады температурных

режимов окружающей среды, механические травмы кожи (в том числе и длительная инсоляция), нервно-эмоциональное перенапряжение, а при планировании беременности — проведение медико-генетического консультирования.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациентка К., 24 лет, поступила в отделение клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России в июле 2011 г. с диагнозом: врожденная буллезная ихтиозиформная эритродермия.

При поступлении больная предъявляла жалобы на мигрирующие высыпания на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождавшиеся выраженным зудом и жжением.

Из анамнеза известно, что впервые высыпания возникли через 2 нед. после рождения на коже ягодиц в виде шелушащихся пятен красного цвета. Дерматологом по месту жительства был поставлен диагноз: пеленочный дерматит и проведено соответствующее лечение с незначительным положительным эффектом. В возрасте 2 лет пациентка была консультирована в ЦНИКВИ, где на основании клинико-анамнестических данных был поставлен диагноз: вариабельная эритрокератодермия. Назначенную терапию и эффективность от проводимого лечения пациентка указать затрудняется.

В дальнейшем, на протяжении последующих 17 лет, клинически заболевание проявлялось фигурными очагами эритемы мигрирующего характера и слабовыраженными гиперкератотическими образованиями. Пациентка наблюдалась в кожно-венерологическом диспансере (КВД) по месту жительства, где основным препаратом терапии являлся ретинола пальмитат (доза и кратность приема, а также продолжительность лечения неизвестны). На фоне лечения отмечался незначительный положительный эффект в виде частичного регресса очагов гиперкератоза и уменьшения интенсивности эритематозных очагов поражения.

В марте 2006 г. пациентка вновь была консультирована в ЦНИКВИ, где был подтвержден диагноз вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Косты и назначено лечение: витамины группы А, Е, препараты цинка, антигистаминные препараты, энтеросорбенты, наружная терапия с применением топических глюкокортикостероидных средств (мази Белосалик и Акридерм) и увлажняющих средств — со слабовыраженным положительным эффектом в виде частичного разрешения фигурных очагов эритемы.

В 2007 г. в течение всего периода беременности пациентка отмечала прогрессирование кожного процесса в виде усиления интенсивности окраски высыпаний и степени выраженности очагов гиперкератоза на коже нижних конечностей. Ребенок родился доношенным, в срок. В настоящий момент девочке 4 года, ребенок здоров, никаких клинических проявлений со стороны кожного процесса, свидетельствующих о нарушении процессов кератинизации, нет.

В послеродовом периоде, осенью 2007 г., пациентка была консультирована в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», где был поставлен диагноз: врожденная ихтиозиформная эритрокератодермия и назначено лечение: системные глюкокортикостероидные препараты (дипроспан 1 мл внутримышечно однократно), неотигазон в дозе 25 мг в сутки (в течение первого месяца ежедневно, в последующие 3 мес. — 1 раз в 3 дня), наружная терапия с применением наружных глюкокортикостероидных средств (мази Акридерм СК, Белосалик) с выраженным положительным эффектом в виде уменьшения интенсивности окраски эритемы и уменьшения степени выраженности гиперкератотических очагов поражения.

С марта 2010 г. в связи с прекращением применения неотигазона из-за отсутствия препарата в аптечной сети пациентка стала отмечать постепенное ухудшение со стороны кожного процесса, по поводу чего в КВД по месту жительства было проведено лечение системными глюкокортикостероидными препаратами (дипроспан 1 мл внутримышечно № 7 с интервалом 1 мес.). На фоне терапии отмечалось неуклонное прогрессирование кожного патологического процесса в виде появления на коже лба, тыльной поверхности стоп новых очагов ороговения, на коже туловища и верхних конечностей — пузырьков с серозным содержимым, эрозий, корок.

В марте 2011 г. пациентка была консультирована в клинике «Хадас» в Иерусалиме (Израиль), где было назначено лечение: препарат метотрексат в дозе 15 мг в неделю перорально в течение 2 мес. с незначительным положительным эффектом.

Объективно при поступлении: кожный процесс носил диффузный характер. Кожа сухая, шероховатая на ощупь. На коже лица, туловища, верхних конечностей — фигурные очаги эритемы различных очертаний с выраженным шелушением (за время всей госпитализации отмечалась миграция описанных очагов поражения с периодичностью 24—48 ч.). На коже нижних конечностей наблюдались плотные, гиперкератотические наслоения грязно-коричневого цвета. На ногтевых пластинах отмечалась продольная исчерченность без изменения цвета и конфигурации.

На основании жалоб пациентки и клинико-анамнестических данных был поставлен диагноз: эритрокератодермия вариабельная Мендеса да Косты.

В клиническом анализе крови, общем анализе мочи и биохимическом анализе крови патологически значимых отклонений от физиологических значений не выявлено.

После получения результатов лабораторных исследований было начато лечение препаратом из группы системных ретиноидов — неотигазоном. Первоначальная доза составила 25 мг в сутки. Примечатель-

но, что положительная динамика со стороны кожного процесса в виде частичного отторжения гиперкератотических образований на коже нижних конечностей наблюдалась уже на 7-й день лечения. В течение последующих 2 нед., учитывая хорошую переносимость и отсутствие побочных эффектов, суточная доза препарата неотигазон оставалась неизменной. В дальнейшем в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня аланин- и аспартатаминотрансфераз (на 20 и 10 ЕД/л соответственно) по сравнению с исходными показателями, в связи с чем была назначена корректирующая терапия гепатопротекторами и проведена коррекция суточной дозы препарата неотигазон в виде чередования суточных доз 10 и 20 мг. Также у пациентки периодически отмечалась выраженная болезненность в области высыпаний, что послужило основанием для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, флексен, найз).

Таким образом, за время всей госпитализации в течение месяца в лечении пациентки применялись препараты следующих лекарственных групп: системные ретиноиды, нестероидные противовоспалительные и антигистаминные препараты, гастропротекторы, гепатопротекторы, седативные препараты. Из средств наружной терапии использовались: кератолитические

(5—10% салициловая мазь, 5—10% мазь с мочевиной) и смягчающие средства (азуленовый и ланолиновый кремы, азуленовый крем с ментолом), наружные глюкокортикостероидные средства (мази Элоком, Акридерм, Дермовейт).

На фоне лечения отмечалась положительная динамика кожного процесса: гиперкератотические очаги поражения на коже нижних конечностей регрессировали с образованием очагов здоровой кожи, на коже туловища и верхних конечностей отмечался регресс большинства эритематозных очагов поражения (рис. 1, 2). Субъективных ощущений, отмечаемых при поступлении и сохранявшихся на начальных этапах лечения, не наблюдалось.

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить прием препарата неотигазон в дозе: 1-й день — 10 мг в сутки, 2-й день — 20 мг в сутки, далее чередовать в течение 2—4 нед. Затем в дозе 10 мг в сутки в течение длительного периода под контролем дерматолога по месту жительства и биохимических показателей крови с учетом клинической картины.

Данный случай представляет клинический интерес как редко встречающийся дерматоз с типичными объективными признаками: мигрирующими очагами эритемы, характеризующимися выраженным центробеж-



Рис. 1. Эритрокератодермия переменная Мендеса да Косты у больной К. до лечения (а), в процессе (б) и после терапии (в). При поступлении на коже голени наблюдались выраженные очаги гиперкератоза. После лечения гиперкератотические очаги поражения регрессировали



Рис. 2. Мигрирующие очаги эритемы на коже верхних конечностей и туловища у пациентки К. а — до лечения; б — после лечения: регресс большинства высыпаний, а также уменьшение интенсивности окраски эритематозных очагов

ным ростом, сопровождающимися зудом и жжением, и гиперкератотическими очагами поражения. Следует подчеркнуть, что ухудшение состояния кожи этой пациентки во время беременности согласуется с имеющимися данными о течении вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Косты у беременных [1].

Также хотелось отметить наличие выраженного положительного эффекта на фоне терапии системным ретиноидом, что свидетельствует об успешности назначения препаратов данной группы при патологиях, сопровождающихся нарушениями процессов кератинизации. ■

Литература

1. Mordovceva V.V., Mordovcev V.N., Krjazheva S.S. Nasledstvennyye bolezni orogovenija. V: Klinicheskaja dermatovenerologija: v 2 t. Pod red. Ju.K. Skripkina, Ju.S. Butova. M.: GJeOTAR-Media, 2009; II: 735—738. [Мордовцева В.В., Мордцовцев В.Н., Кряжева С.С. Наследственные болезни ороговения. В: Клиническая дерматовенерология: в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; II: 735—738.]
2. Mendes da Costa S. Erythro-et keratoderma variabilis in a mother and a daughter. Acta Derm Venereol (Stockh) 1925; 6: 255—261.
3. Rogers M. Erythrokeratodermas: A classification in a state of flux? Austral J Dermatol 2005; 46: 127—128.
4. Zhang L., Huo W., Gao X-H., Ma L. Clinical report. Familial erythrokeratoderma variabilis with pustular lesions: a new variant? Acta Derm Venereol 2010; 90: 274—278.
5. Van de Kerkhof P.C., Steijlen P.M., van Dooren-Greebe R.J., Happle R. Acitretin in the treatment of erythrokeratoderma variabilis. Dermatologica 1990; 181: 330—333.

об авторах: ▶

А.Н. Львов — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Л.Ф. Знаменская — к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

Ю.И. Матушевская — к.м.н., заведующий отделением дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва

И.И. Вахитова — врач-дерматовенеролог ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, Москва