

# Случай варибельной эритрокератодермии Мендеса да Коста (Mendes da Costa) у ребенка 3 лет

Д.В. Прошутинская, Л.В. Текучева, И.А. Трофимчук, О.Р. Катунина, Ф.Г. Балабекова

## A case of erythrokeratodermia variabilis (Mendes da Costa type) in a three-year-old child

D.V. PROSHUTINSKAYA, L.V. TEKUCHEVA, I.A. TROFIMCHUK, O.R. KATUNINA, F.G. BALABEKOVA

об авторах:

Д.В. Прошутинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 Л.В. Текучева — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 И.А. Трофимчук — младший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 О.Р. Катунина — к.м.н., заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва  
 Ф.Г. Балабекова — младший научный сотрудник отделения детской дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Рассматривается случай варибельной эритрокератодермии Мендеса да Коста у ребенка 3 лет. Представлены данные клинической картины и гистологического исследования. Приведены основные звенья этиологии и патогенеза заболевания.

**Ключевые слова:** варибельная эритрокератодермия, гены GJB3, GJB4, коннексин 31, коннексин 30.3.

The authors describe a case of erythrokeratodermia variabilis (Mendes da Costa type) in a three-year-old child. They present data on the clinical picture and histological examination. Major stages of the etiology and pathogenesis of the diseases are described.

**Key words:** erythrokeratodermia variabilis, GJB3, GJB4 genes, connexin 31, connexin 30.3.

■ Эритрокератодермии — клинически и генетически гетерогенная группа болезней ороговения, передающихся главным образом аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и варибельной экспрессивностью (в связи с чем могут быть значительные различия в интенсивности клинических проявлений заболеваний как меж-, так и внутрисемейные), характерным признаком которых являются эритематозно-сквамозные высыпания фигурных, причудливых очертаний с изменчивыми границами [1—4].

В основе этиологии и патогенеза варибельной эритрокератодермии лежит увеличение пролиферации и нарушение дифференцировки кератиноцитов в результате мутаций генов GJB3 (gap junction proteins Beta 3) и GJB4 (gap junction proteins Beta 4), расположенных в локусе хромосомы 1p34—p35, кодирующих коннексин 31 и коннексин 30.3 соответственно. Коннексины — часть трансмембранных белков, при-

нимающих участие в образовании внутриклеточных каналов и играющих ключевую роль в процессах пролиферации и дифференцировки эпидермиса [2, 5—7, 11—16]. Описаны отдельные случаи аутосомно-рецессивного типа наследования — клинические проявления возникают (в результате гомозиготной мутации) у гомозигот с рецессивным типом наследования: мутации гена GJB3 L34P — Сх31 (замена лейцина на пролин в позиции 34), а также гена GJB3 Glu100Lys — Сх31 (замена глутаминовой кислоты на лизин в позиции 100), приводящие к изменению структуры трансмембранных каналов, таким образом влияя на структуру и функцию коннексина [5—7].

Эритрокератодермии характеризуются аномалией кератинизации, проявляющейся симметричными, изменяющимися конфигурацию эритемато-сквамозными участками и очаговым или генерализованным гиперкератозом. Существует много клинических форм

заболевания. Так, выделяют вариабельную эритрокератодермию Мендеса да Косты, кокардовидный генодерматоз Дегоса, прогрессирующую симметричную эритрокератодермию, ретикулярную эритрокератодермию Гужеро—Карто, ихтиозиформные состояния типа парциальной эритрокератодермии и др. [1—4, 9].

Первый случай заболевания был описан в 1907 г. в Нидерландах L.M. De Buy Wenniger; два последующих случая — в 1922 г. J. Rille и E. Jeanselme. В 1925 г. S. Mendes da Costa был первым, кто подробно описал заболевание у матери и дочери, дав название эритрокератодермии вариабельная [1, 8—10].

Начинаясь с рождения или на первом году жизни (возможно и более позднее развитие заболевания), вариабельная эритрокератодермия прогрессирует до подросткового возраста, затем принимает стабильное течение. В постпубертатном периоде состояние пациентов улучшается — интенсивность клинических проявлений несколько уменьшается, затем процесс может постепенно медленно регрессировать [6, 18, 19, 24—26].

Клинические проявления заболевания различны даже у членов одной семьи. Основные признаки — эритема и гиперкератоз — обычно имеются с рождения или с первых месяцев жизни, редко они развиваются позже. Эритема при вариабельной эритрокератодермии представлена мигрирующими фигурными эритематозными пятнами, иногда мишеневидными, неправильной формы и приподнятым краем, с различной степенью выраженности, расположенными чаще всего симметрично на коже туловища, ягодиц, бедер, разгибательных поверхностях конечностей. Иногда пятна окружены периферической зоной гипопигментации. Очаги высыпаний носят временный характер и существуют от нескольких часов до нескольких дней и недель. Очаговый, или генерализованный, гиперкератоз характеризуется фиксированными эритрокератотическими бляшками желтовато-коричнево-серого цвета с тонкими, мелкими чешуйками на поверхности. Пациентов может беспокоить непостоянный зуд, чувство стягивания кожи [6, 19—25]. Провоцирующими при заболевании могут быть различные как внешние, так и внутренние факторы: температурные колебания, травмирование или механическое раздражение кожи, стресс, холод, УФ-лучи, эмоциональный стресс, гормональный фон, прием оральных контрацептивов.

При гистологическом исследовании выявляют ретенционный гиперкератоз, включая ортокератотический гиперкератоз, неравномерный акантоз, незначительный папилломатоз, роговые пробки в устьях волосяных фолликулов, паракератоз, иногда спонгиоз, в сосочковом слое дермы — отек и умеренно выраженный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с расширенными капиллярами [2, 6, 17—20, 27, 28].

При электронно-микроскопическом исследовании отмечаются признаки снижения количества кератиносом в шиповатом и зернистом слоях в участках гиперкератоза. В сосочковом слое дермы обнаруживаются немиелиновые нервные волокна, состоящие из аксонов и шванновских клеток, что объясняет повышенную чувствительность очагов эритемы к температурным колебаниям, холодным и эмоциональным нагрузкам [2, 19, 24].

Лечение эритрокератодермии включает длительный прием препаратов витамина А (ретинола пальмитата, аевита), в тяжелых случаях — ацитретина (неотигазон) в дозе 0,5—1 мг/кг в сутки. Рекомендована постоянная наружная терапия смягчающими, увлажняющими, а также кератолитическими средствами, содержащими салициловую, молочную кислоты, мочевины [1, 2, 9, 27—29].

В отделении детской дерматологии ФГУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздравсоцразвития России наблюдалась девочка 3 лет, 2007 г. рождения, родители которой обратились с жалобами на наличие у ребенка высыпаний на туловище, верхних и нижних конечностях, преимущественно слева.

Из анамнеза известно, что девочка от первой беременности, первых родов, протекавших без осложнений, родилась в срок, масса тела при рождении 3300 г, длина 53 см. Находилась на грудном вскармливании до 2 мес. жизни. Привита по возрасту.

Перенесенные заболевания: перинатальная энцефалопатия, дисплазия тазобедренного сустава (наблюдалась у хирурга до 6 мес. жизни, затем была снята с учета), острые респираторные вирусные инфекции, ангина.

Наследственность — не отягощена.

Аллергологический анамнез: поливалентная лекарственная и пищевая сенсibilизация к ибупрофену, шоколаду, пищевым красителям и консервантам.

При сборе анамнеза выяснено, что в возрасте 4 мес. у ребенка заметили появление сухости и шелушения кожи в левой аксиллярной области, на левом бедре, в пупочной области с переходом на левую боковую поверхность живота, спины. При обращении в поликлинику и затем в кожно-венерологический диспансер по месту жительства (г. Караганда, Казахстан) ребенку был поставлен диагноз «атопический дерматит», в связи с чем проводилось системное лечение кетотифеном, тиосульфатом натрия, сорбентами, наружная терапия кремом «Адвантан». Со слов родителей, отмечался кратковременный положительный эффект. Полностью высыпания не разрешались никогда. Очаги, исчезая на одних участках, в течение нескольких дней появлялись на других, постоянно изменяя свои очертания. В возрасте ребенка 6 мес. вновь обратились в кожно-венерологический диспансер по месту жительства, где был поставлен

диагноз «кератоз Флегеля». При последующем обращении к дерматологу в возрасте 1 года был повторно поставлен диагноз «атопический дерматит», рекомендовано соблюдение элиминационной диеты и назначена терапия с использованием антигистаминных препаратов, энтеросорбентов, топических глюкокортикостероидных средств. На фоне лечения положительного клинического результата не отмечалось. В возрасте 3 лет в кожно-венерологическом диспансере заболевание было интерпретировано как линейный дерматоз.

В связи с недостаточной эффективностью проводимой ранее терапии, торпидным течением патологического кожного процесса для уточнения диагноза и определения тактики лечения родители вместе с ребенком обратились в ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России.

При осмотре кожный патологический процесс имел распространенный характер, локализовался асимметрично, преимущественно в области задней поверхности шеи слева, левой аксиллярной области, на туловище, разгибательной и сгибательной поверхностях верхних и нижних конечностей слева. Сыпь мономорфна, представлена диссеминированными мигрирующими эритематозно-сквамозными извилистыми очагами неправильных (полициклических, фигурных) очертаний, местами принимающих лихеноидный характер, увеличивающихся за счет эксцентрического роста и слияния, розового и желтовато-коричневого цвета, с неровными, незначительно приподнятыми краями относительно окружающей кожи, поверхность которых покрыта обильными отрубевидными и мелкопластинчатыми серовато-белыми чешуйками, участками вторичной гипопигментации на месте раз-



а



б



в



г



д



е



ж



з



и

Рис. 1. Мигрирующие эритематозно-сквамозные очаги в области левой нижней и верхней конечностей, разгибательной поверхности предплечий, тыльной поверхности кистей рук (а — и)

решившихся очагов (рис. 1). В левой аксиллярной области и на задней поверхности шеи эритематозные гиперкератотические очаги полициклических очертаний с приподнятым краем по сравнению с нормальной кожей, с четкими границами и периферической зоной эритемы на фоне лихенизации (рис. 2). Лицо, ладони и подошвы свободны от высыпаний. Придатки кожи и видимые слизистые не поражены.

Общее состояние не нарушено. Клинические анализы крови и мочи — без патологии. Со стороны внутренних органов — без патологических изменений. Произведена диагностическая биопсия очага поражения на коже разгибательной поверхности левого плеча.

Результаты гистологического исследования: слабый акантоз эпидермиса, слои дифференцированы. Умеренный ортокератоз с островками паракератоза. В шиповатом слое эпидермиса слабый межклеточный отек и очаговая вакуольная дистрофия кератиноцитов. Вокруг сосудов сосочкового слоя дермы не-



а



б

Рис. 2. Гиперкератотические очаги на коже левой аксиллярной области (а) и задней поверхности шеи (б)

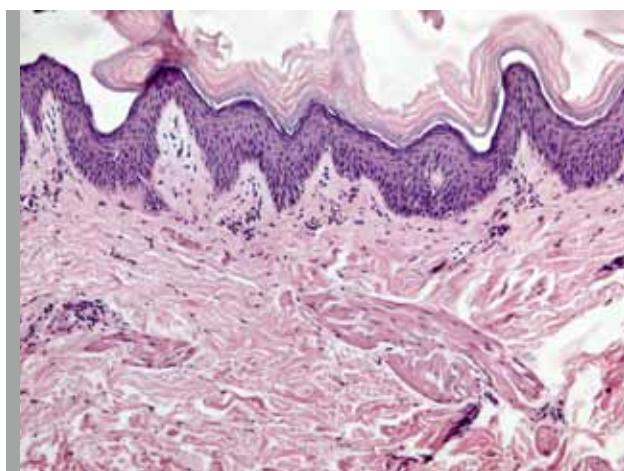


Рис. 3. Слабый акантоз эпидермиса, умеренный ортокератоз, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. х 100

большие инфильтраты из гистиоцитов и лимфоцитов (рис. 3). Заключение: признаков атопического дерматита не обнаружено. Выявленные изменения могут наблюдаться при вариабельной эритрокератодермии.

Пациентке рекомендован внутрь прием масляного раствора ретинола пальмитата в возрастных дозах, наружно кератолитические средства с содержанием салициловой кислоты и мочевины, а также увлажняющие и смягчающие кремы для сухой кожи.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение примечательно не только тем, что вариабельная эритрокератодермия — это сравнительно редко встречающееся заболевание, но и особенным, почти унилатеральным расположением очагов поражения кожи, что предполагает проведение дифференциального диагноза с невоидными поражениями, в первую очередь с систематизированным эпидермальным невусом, который также характеризуется причудливыми извитыми гиперкератотическими очагами [30]. Однако высыпания в виде гиперкератотических полос и завитков в данном случае имеют стабильный характер в отличие от вариабельной эритрокератодермии. Кроме того, в литературе описана асимметричная унилатеральная локализация очагов поражения при вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Коста [31]. Гистологическое исследование не является строго специфичным для отдельных нозологических форм эритрокератодермии, и диагноз основывается в первую очередь на характерной для вариабельной эритрокератодермии Мендеса да Косты клинической картине высыпаний — мигрирующих фигурных эритематозных и гиперкератотических очагах.

Многообразии заболеваний кожи наследственного генеза диктует более углубленное их изучение, в том числе с применением современных генетических методов исследования. ■

## Литература

1. Наследственные заболевания кожи. Под ред.: В.Н. Мордовцева, К.Н. Суворовой. Алматы: Казахстан, 1995; 544.
2. Скрипкин Ю.К. Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина. М.: Гэотар-Медиа, 2009; 735—738.
3. Беренбейн Б.А., Студницин А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989; 671.
4. Суколин Г.И. Иллюстрированная клиническая дерматология. М.: Москва, 2009; 248.
5. Armstrong D.K.B., Hutchinson T.H., Walsh M.Y. et al. Autosomal Recessive Inheritance of Erythrokeratoderma Variabilis. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 355—358.
6. Gottfried I., Landau M., Glaser F. et al. A mutation in GJB3 is associated with recessive erythrokeratoderma variabilis (EKV) and leads to defective trafficking of the connexin 31 protein. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1311—1316.
7. Terrinoni A., Leta A., Pedicelli C. et al. A novel recessive connexin 31 (GJB31) mutation in a case of erythrokeratoderma variabilis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 837—839.
8. de buy Wenninger L.M. Erythrokeratodermie congenitale ichthysiforme avec hyperepidermotrophie in *Verslagen van vereeningingene. Nederl Tijdschr Geneesk* 1907; 1A: 510—515.
9. Harper J., Oranje A., Prose N. Textbook of pediatric dermatology. Second edition. Blackwell Publishing 2006; 2251.
10. Mendes da Costa S. Erythro- et keratoderma variabilis in a mother and a daughter. *Acta Derm Venerol* 1925; 6: 255—261.
11. Macari F., Landau M., Cousin P. et al. Mutation in the gene for connexin 30.3 in a family with erythrokeratoderma variabilis. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1296—1301.
12. Richard G., Smith L.E., Bailey R.A. et al. Mutation in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998; 20: 366—369.
13. Richard G., Brown N., Smith L.E., et al. The spectrum of mutations in erythrokeratodermias—novel and de novo mutations in GJB3. *Hum Genet* 2000; 106: 321—329.
14. Richard G., Brown N., Rouan F. et al. Genetic heterogeneity in Erythrokeratoderma variabilis: novel mutations in the connexin gene GJB (Cx30.3) and genotype-phenotype correlations. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 601—609.
15. Renner R., Paasch U., Simon J.C. et al. A new mutation in the GJB3 gene in a patient with erythrokeratoderma variabilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22: 750—751.
16. Common J.E., O'Toole E.A., Leigh I.M. et al. Clinical and genetic heterogeneity of erythrokeratoderma variabilis. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 920—927.
17. Wang Z.X., Lu W., Li H. et al. A novel GJB3 (Cx31) missense mutation in a Chinese patient with erythrokeratoderma variabilis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011; 25 (1): 113—115.
18. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан. 1989; 553—558.
19. Bukhari I.A., Nawal A., Juma`a. Erythrokeratoderma variabilis. Case report. *Saudi Med J* 2003; 24 (11): 1264—1266.
20. Stanescu L., Georgescu C.V. Erythrokeratoderma variabilis — variant with circumscribed variable erythema and poriorificial fixed Bazex Dupre erythema. *Romanian J of Morphology and Embryology* 2007; 48 (4): 443—447.
21. Saba T.G., Montpetit A., Verner A. et al. An atypical form of erythrokeratoderma variabilis maps to chromosome 7q22. *Hum Genet* 2005; 116: 167—171.
22. Коляденко В.Г., Головченко Д.Я., Федоренко А.Е. Фигурная варибельная эритрокератодермия. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1983; 3: 35—37.
23. Landau M., Cohen-Bar-Dayan M., Hohl D. et al. Erythrokeratoderma variabilis with erythema gyratum repens-like lesions. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 285—292.
24. Papadavid E., Koumantaki E., Dawber R. Erythrokeratoderma Variabilis: case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998; 11: 180—183.
25. Brown J., Kierland R.R. Erythrokeratoderma variabilis. *Arch Dermatol* 1966; 93: 194—210.
26. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Пермь: Звезда, 2004; 858—863.
27. Rappaport P., Goldes J.A., Goltz R.W. Erythrokeratoderma variabilis treated with Isotretinoin: A clinical, histological and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1986; 122: 441—445.
28. Vandersteen P.R., Muller S.A. Erythrokeratoderma variabilis: an enzyme histochemical and ultrastructural study. *Arch Dermatol* 1971; 103: 362—370.
29. Graham-Brown R.A., Chave T.A. Acitretin for erythrokeratoderma variabilis in a 9-year-old girl. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 510—512.
30. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. Атлас. М.: Наука, 2004; 174.
31. Schachner L.A., Hanser R.G. *Pediatric Dermatology*. Mosby, 2003.