

О ЛИНЕАРНОМ IgA/IgG БУЛЛЕЗНОМ ДЕРМАТОЗЕ

А.В. САМЦОВ, И.Э. БЕЛОУСОВА

About linear IgA/IgG bullous dermatosis

A. V. SAMTSOV, I. E. BELOUSOVA

Об авторах:

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

И.Э. Белоусова — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург

Представлено описание случая линейного IgA/IgG буллезного дерматоза. Обсуждаются вопросы классификационной принадлежности, клинические, гистологические и иммунопатологические признаки данного заболевания.

Ключевые слова: линейный IgA/IgG буллезный дерматоз, антиген буллезного пемфигоида BP230, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, герпетиформный дерматит Дюринга.

A case study of linear IgA/IgG bullous dermatosis has been described, and issues related to classification as well as clinical, histological and immunopathological signs of the disease have been discussed.

Key words: linear IgA/IgG bullous dermatosis, bullous pemphigoid antigen (BP230) bullous pemphigoid, acquired bullous epidermolysis, dermatitis herpetiformis or Dühring's disease.

Линейный IgA буллезный дерматоз — приобретенное субэпидермальное буллезное заболевание кожи и/или слизистых, характеризующееся гомогенным линейным отложением IgA вдоль базальной мембраны [1—4]. Хронический буллезный дерматоз у детей и линейный IgA буллезный дерматоз у взрослых в настоящее время рассматриваются как клинические формы одного и того же заболевания с идентичными иммунопатологическими признаками [4].

В 1979 г. T. Chorzelski и соавт. описали линейный IgA буллезный дерматоз у взрослых как самостоятельное заболевание, отделив его от герпетиформного дерматита Дюринга [5]. Позднее было обнаружено, что у больных с линейным IgA дерматозом отсутствуют антитела к эндомизиуму и глютеночувствительная энтеропатия [6].

В 1981 г. S. Miyagawa и соавт. обнаружили у больного с хроническим буллезным дерматозом циркулирующие IgA и IgG антитела к антигенам базальной мембраны. При прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) было выявлено линейное отложение IgA, IgG и C3 компонента комплемента вдоль базальной мембраны в клинически неизменной коже. При ультраструктурном исследовании уровень полости находился ниже базальной мембраны. Авторами было высказано предполо-

жение о существовании группы буллезных дерматозов с перекрестными иммунологическими признаками буллезного пемфигоида и линейного IgA дерматоза [7].

Дальнейшие исследования показали, что одновременное отложение IgA и IgG может обнаруживаться у больных с линейным IgA буллезным дерматозом в 30—45% случаев, IgA и C3 компонента комплемента — в 18,5—33% [8, 9].

В 1995 г. L. Chan и соавт. провели обследование группы пациентов с типичным линейным IgA дерматозом, у которых было выявлено одновременное отложение IgA и IgG вдоль базальной мембраны. У всех больных были обнаружены циркулирующие IgA и IgG антитела к антигену линейного IgA дерматоза молекулярной массой 97 кД, локализовавшемуся на уровне светлой пластинки базальной мембраны. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что линейный IgA буллезный дерматоз включает в себя вариант с наличием в крови циркулирующих IgA и IgG антителами [10].

В дальнейшем некоторые авторы стали выделять линейный IgA/IgG буллезный дерматоз в качестве самостоятельного заболевания, определив его как приобретенный субэпидермальный аутоиммунный буллезный дерматоз кожи и/или слизистых, характеризующийся линейными отложениями IgA и IgG вдоль базальной мембраны [11, 12]. В патогенезе заболевания ведущую роль играют IgA и IgG аутоантитела к различным антигенам, из которых наиболее часто встречается антиген буллезного пемфигои-

да ВР230 [13—15], реже — 120 кД протеин (LAD-1) [12, 16] и 97 кД протеин (ладинин) [17, 18]. Циркулирующие IgA и IgG антитела обнаруживаются у таких пациентов только в 15—20% случаев [19].

Клиническая картина при линейном IgA/IgG дерматозе не имеет существенных отличий от линейного IgA дерматоза и может напоминать буллезный пемфигоид, герпетиформный дерматит Дюринга и другие буллезные дерматозы [9, 20, 21]. Нередко высыпания имеют кольцевидную форму, пузыри чаще образуются на коже туловища и конечностей [22]. Поражение слизистых отмечается в 70% случаях и может проявляться эрозиями ротовой полости и рубцующимися изменениями конъюнктивы, характерными для рубцующегося пемфигоида [3].

В литературе описаны два основных варианта гистологической картины линейного IgA и IgA/IgG дерматоза: при первом гистологические симптомы напоминают герпетиформный дерматит Дюринга с микроабсцессами в сосочках дермы [20], при втором — буллезный пемфигоид с доминированием эозинофильных лейкоцитов в воспалительном инфильтрате [3].

В связи с отсутствием в отечественной литературе работ, описывающих линейный IgA/IgG буллезный дерматоз, приводим наше собственное наблюдение.

Больной М., 39 лет, поступил в клинику кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии с жалобами на распространенные высыпания, сопровождавшиеся умеренным зудом. Заболевание началось около 6 мес. назад с появления в области кожи левой половины грудной клетки гирляндобразных слегка отечных эритематозных пятен, на фоне которых через неделю стали появляться пузыри диаметром от 0,3 до 1 см. В дальнейшем

высыпания распространились на кожу лица, ушных раковин, волосистой части головы и туловища, новые полостные элементы возникали как на фоне эритемы, так и на здоровой коже.

При осмотре на коже левой половины грудной клетки и правого плеча имелись отечные эритематозные пятна округлой и гирляндобразной формы с расположенными на их поверхности пузырями диаметром от 0,2 до 0,5 см (рис. 1, 2). На коже правой щеки и ушных раковин пузыри располагались на фоне неизменной кожи. Общее состояние больного было удовлетворительным. При обследовании лабораторные показатели были в пределах нормы, периферические лимфатические узлы не пальпировались, размеры печени и селезенки при физикальном осмотре были не увеличены.

Больному была выполнена диагностическая биопсия кожи с захватом пузыря на коже левой половины грудной клетки. При гистологическом исследовании обнаружены субэпидермальные полости с микроабсцессами в сосочках дермы, содержащими преимущественно нейтрофильные лейкоциты с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов (рис. 3). В сосочковой части дермы вдоль базальной мембраны выявлялся инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов (рис. 4). Сосуды поверхностной сети были расширены, окружены лимфогистиоцитарными инфильтратами.

При прямой РИФ вдоль базальной мембраны обнаружены линейные отложения IgA (2+), IgG (1+), С3 компонента комплемента (1+). При непрямой РИФ циркулирующие IgA и IgG аутоантитела не выявлены.

На основании данных клинической картины, гистологического и иммунофлюоресцентного исследований больному был поставлен диагноз: линейный IgA/IgG буллезный дерматоз.



Рис. 1. Отечное эритематозное пятно округлой формы с расположенными на его поверхности пузырьком и корочками



Рис. 2. Отечное эритематозное пятно гирляндобразной формы с расположенными на его поверхности мелкими пузырями

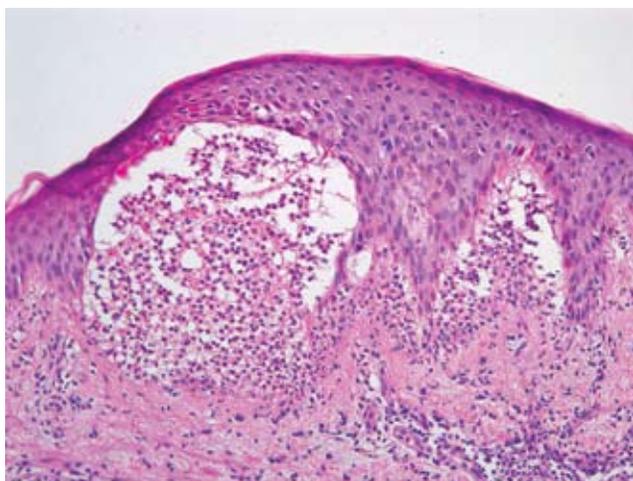


Рис. 3. Субэпидермальные полости с микроабсцессами в сосочках дермы, содержащими преимущественно нейтрофильные лейкоциты с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

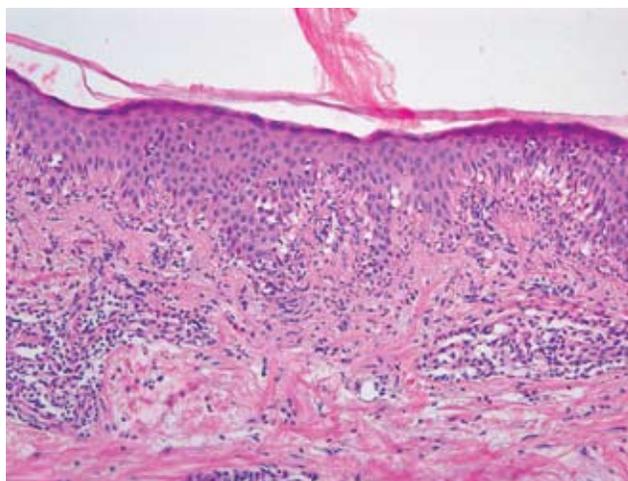


Рис. 4. Инфильтрат из нейтрофильных лейкоцитов, расположенный в сосочковом слое дермы вдоль базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

В течение нескольких дней после поступления в клинику клиническая картина изменилась — у пациента значительно увеличилось количество эритематозных пятен с мелкими пузырьками на поверхности, пятна располагались преимущественно в себорейных зонах (рис. 5).

Больному было назначено лечение сульфасалазином по 0,5 г 4 раза в день. Через неделю после начала лечения перестали появляться новые пустулезные элементы, через месяц все высыпания разрешились. Больной был выписан из клиники с рекомендациями продолжить прием сульфасалазина под наблюдением дерматолога по месту жительства.

По данным литературы, среди случаев линейного IgA буллезного дерматоза с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны встречаются идиопатические и лекарственно-индуцированные варианты. У некоторых пациентов отмечалась связь начала заболевания с приемом каптоприла [23], диклофенака [24], фенитоина [25] и ванкомицина [26]. W. Plunkett и соавт., проанализировав все случаи лекарственно-индуцированных линейных IgA дерматозов, обнаружили, что только у 11% больных выявлялось одновременное отложение IgA и IgG вдоль базальной мембраны [27]. У нашего пациента не была выявлена связь заболевания с приемом лекарственных средств.

Клиническая картина в начале заболевания была типичной для линейного IgA буллезного дерматоза: отечные эритематозные пятна округлой и гирляндообразной формы с расположенными на их поверхности пузырьками, в дальнейшем высыпания стали локализоваться в себорейных зонах. Случай с аналогичной клинической картиной при ли-



Рис. 5. Сливающиеся эритематозные пятна с мелкими пузырьками на поверхности в себорейных зонах

нейном IgA буллезном дерматозе был также описан в литературе [28].

Обнаруженные в нашем случае гистологические изменения были практически полностью идентичны признакам, характерным для герпетиформного дерматита Дюринга, за исключением более распространенного инфильтрата из нейтрофильных лейкоцитов, располагавшегося вдоль базальной мембраны. По данным литературы, такое расположение инфильтрата чаще встречается при линейном IgA буллезном дерматозе [29].

Дифференциальная диагностика линейного IgA/IgG буллезного дерматоза с герпетиформным дерматитом Дюринга только на основании клиниче-

ских и гистологических признаков нередко бывает невозможна и должна базироваться на результатах прямой РИФ.

Случаи линейного IgA буллезного дерматоза с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны и наличием субэпидермальной полости с воспалительным инфильтратом могут вызывать определенные трудности при дифференциальной диагностике с буллезным пемфигоидом, рубцующим пемфигоидом и приобретенным буллезным эпидермолизом. Одни авторы предлагают классифицировать данные заболевания по тому иммуноглобулину, отложения которого вдоль базальной мембраны более выражены [30], другие — рассматривают линейный IgA буллезный дерматоз как заболевание с изолированным отложением IgA, все остальные случаи относят к буллезному пемфигоиду и приобретенному буллезному эпидермолизу [31]. С. Janninger и соавт. предлагают рассматривать линейный IgA дерматоз с наличием IgA и IgG антител как сочетание буллезного пемфигоида и линейного IgA буллезного дерматоза [32], также описаны случаи сочетания приобретенного буллезного эпидермолиза и линейного IgA буллезного дерматоза [33].

Сочетание в нашем случае клинической картины линейного IgA буллезного дерматоза, гистологической картины герпетического дерматита Дюринга с распространением инфильтрата вдоль базальной мембраны и одновременного линейного отложения IgA и IgG с доминированием IgA при прямой РИФ позволило нам трактовать данное заболевание как линейный IgA/IgG буллезный дерматоз.

На основании данных литературы и приведенного выше наблюдения можно предположить существование группы хронических буллезных дерматозов с одновременным отложением IgA и IgG вдоль базальной мембраны и перекрестными клиническими, гистологическими и иммунопатологическими признаками, что обуславливает разноречивые подходы к их классификации. Остается неясным, является ли линейный IgA/IgG буллезный дерматоз самостоятельным заболеванием, вариантом линейного IgA буллезного дерматоза или сочетанием буллезного пемфигоида с линейным IgA буллезным дерматозом.

В заключение следует отметить, что диагностика хронических буллезных дерматозов на современном этапе требует дальнейшего обобщения опыта с использованием иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов исследования.

Литература

- Smith E.P., Zone J.J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis // *Dermatol. Clin.* 1993. Vol. 11. P. 511—526.
- Wojnarowska F., Bhogal B.S., Black M.M. Chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults are IgA1-mediated diseases // *Br. J. Dermatol.* 1994. Vol. 131. P. 201—204.
- Wojnarowska F., Marsden R.A., Bhogal B., Black M.M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988. Vol. 19. P. 792—805.
- Wojnarowska F., Whitehead P., Leigh I.M., et al. Identification of the target antigen in chronic bullous disease of childhood and linear IgA disease of adults // *Br. J. Dermatol.* 1991. Vol. 124. P. 157—162.
- Chorzelski T., Jablonska S., Beutner E.H. Linear IgA bullous dermatosis // In: Beutner E.H., Chorzelski T., Bean S.F. (eds.) *Immunopathology of the skin*. New York: Wiley Medical. 1979. P. 315—323.
- Leonard J.N., Haffenden G.P., Ring N.P., et al. Linear IgA disease in adults // *Br. J. Dermatol.* 1982. Vol. 107. P. 301—316.
- Miyagawa S., Kiriya Y., Shirai T., et al. Chronic bullous disease with coexistent circulating IgG and IgA anti-basement membrane zone antibodies // *Arch. Dermatol.* 1981. Vol. 117. P. 349—353.
- Konig C., Eickert A., Scharfetter-Kochanek K., et al. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 44. P. 689—692.
- Wilson B.D., Beutner E.H., Kumar V., et al. Linear IgA bullous dermatosis. An immunologically defined disease // *Int. J. Dermatol.* 1985. Vol. 24. P. 569—574.
- Chan L.S., Traczyk T., Taylor T.B., et al. Linear IgA bullous dermatosis. Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane autoantibodies // *Arch. Dermatol.* 1995. Vol. 131. P. 1432—1437.
- Daneshpazhooh M., Shahdi M., Aghaeepoor M., et al. A comparative study of antibody titers of blister fluid and serum in patients with subepidermal immunobullous diseases // *Int. J. Dermatol.* 2004. Vol. 43. P. 348—351.
- Hertl M., Budinger L., Christophoridis S., et al. IgG and IgA antibodies in linear IgA/IgG bullous dermatosis target the ectodomain of bullous pemphigoid antigen 2 // *Br. J. Dermatol.* 1999. Vol. 140. P. 750—752.
- Olivry T., Dunston S.M., Fahey M., et al. Autoantibodies against the processed ectodomain of collagen XVII (BPAG2, BP180) define a canine homologue of linear IgA disease of humans // *Vet. Pathol.* 2000. Vol. 37. P. 302—309.
- Zillikens D. BP180 as the common autoantigen in blistering diseases with different clinical phenotypes // *Keio J. Med.* 2002. Vol. 51. P. 21—28.
- Zillikens D., Giudice G.J. BP180/type XVII collagen: its role in acquired and inherited disorders or the dermal-epidermal junction // *Arch. Dermatol. Res.* 1999. Vol. 291. P. 187—194.
- Marinkovich M.P., Taylor T.B., Keene D.R., et al. LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120-kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 734—738.
- Haftek M., Zone J.J., Taylor T.B., et al. Immunogold localization of the 97-kD antigen of linear IgA bullous dermatosis (LABD) detected with patients' sera // *J. Invest. Dermatol.* 1994. Vol. 103. P. 656—659.
- Ishiko A., Shimizu H., Masunaga T., et al. 97-kDa linear IgA bullous dermatosis (LAD) antigen localizes to the lamina lucida of the epidermal basement membrane // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. P. 739—743.
- Christophoridis S., Budinger L., Borradori L., et al. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA bullous dermatosis // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 143. P. 349—355.
- Mobacken H., Kastrup W., Ljunghall K., et al. Linear IgA dermatosis: a study of ten adult patients // *Acta Derm. Venereol.* 1983. Vol. 63. P. 123—128.
- Tanita Y., Masu S., Kato T., Tagami H. Linear IgA bullous dermatosis clinically simulating pemphigus vulgaris // *Arch. Dermatol.* 1986. Vol. 122. P. 246—248.
- Dippel E., Orfanos C.E., Zouboulis C. Linear IgA dermatosis presenting with erythema annulare centrifugum lesions: report of three cases in adults // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001. Vol. 15. P. 167—170.
- Friedman I.S., Rudikoff D., Phelps R.G., Sapadin A.N. Captopril-triggered linear IgA bullous dermatosis // *Int. J. Dermatol.* 1998. Vol. 37. P. 608—612.
- Gabrielsen T.O., Staerfeldt F., Thune P.O. Drug-induced bullous dermatosis with linear IgA deposits along the basement membrane // *Acta Derm. Venereol.* 1981. Vol. 61. P. 439—441.

25. Acostamadiedo J.M., Perniciaro C., Rogers R.S., 3rd. Phenytoin-induced linear IgA bullous disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. Vol. 38. P. 352—356.
26. Whitworth J.M., Thomas I., Peltz S.A., et al. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis (LABD) // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996. Vol. 34. P. 890—891.
27. Plunkett R.W., Chiarello S.E., Beutner E.H. Linear IgA bullous dermatosis in one of two piroxicam-induced eruptions: a distinct direct immunofluorescence trend revealed by the literature // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45. P. 691—696.
28. Ansai S.I., Mitsuhashi Y. Linear IgA bullous dermatosis limited to the seborrhoeic regions // *Br. J. Dermatol.* 1996. Vol. 135. P. 1006—1007.
29. Smith S.B., Harrist T.J., Murphy G.F., et al. Linear IgA bullous dermatosis v dermatitis herpetiformis. Quantitative measurements of dermoepidermal alterations // *Arch Dermatol.* 1984. Vol. 120. P. 324—328.
30. Patricio P., Ferreira C., Gomes M.M., Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1173. P. 203—210.
31. Zone J.J., Taylor T.B., Kadunce D.P., Meyer L.J. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis // *J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 85. P. 812—820.
32. Janniger C.K., Wiltz H., Schwartz R.A., et al. Adult linear IgA bullous dermatosis: a polymorphic disorder // *Cutis.* 1990. Vol. 45. P. 37—42.
33. Wilson B.D., Birnkrant A.F., Beutner E.H., Maize J.C. Epidermolysis bullosa acquisita: a clinical disorder of varied etiologies. Two cases and a review of immunologic and other reported findings // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980. Vol. 3. P. 280—291.



ЭГАЛЛОХИТ®

**Заживление
без рубцов и воспаления!**

Улучшает эпителизацию
и предотвращает образование
патологических рубцов
после любых
повреждений кожи

30 г ЭГАЛЛОХИТ®
30 г ЭГАЛЛОХИТ®

Телефон горячей линии:
8-500-555-55-82
Звонок по России бесплатный

MIRAX
PHARMIA

ЗАО «МираксФарма»
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5
Тел. + 7 (495) 721 20 58
www.mirax-pharma.ru
www.egalohit.ru