

ПОГРАНИЧНЫЙ ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ: СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ

ТИХОНОВСКАЯ И.В.*, ЛЕСНИЧАЯ О. В.*, ПУШКАРСКАЯ И.А.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

**УЗ «Витебский областной клинический кожно–венерологический диспансер», Республика Беларусь

Резюме.

Наблюдался пациент микологического отделения Витебского областного клинического кожно–венерологического диспансера. Болен с детства. Подобные высыпания наблюдались у двоюродного дедушки по линии матери, имеет двоих дерматологически здоровых дочерей. Дерматологический статус: на коже кистей, голеней определяются единичные пузыри со светлым содержимым, эпителизированные эрозии, очаги поверхностной атрофии, гиперпигментация. На IV пальце левой кисти определяется пузырь с геморрагическим содержимым, который возник после применения ватного шарика на месте забора крови. Ногти и волосы не изменены. Анализ мочи на уровень порфиринов отрицательный. Терапевтически здоров. Патоморфологические данные: субэпидермальные пузыри. В дерме – слабовыраженный периваскулярный инфильтрат (воспалительная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами и фибробластами). Учитывая анамнез, клинические данные, патоморфологическую картину установлен диагноз пограничного локализованного буллезного эпидермолиза.

Ключевые слова: пограничный буллезный эпидермолиз, патоморфология, диагностика.

Abstract.

A patient from the mycological department of the Vitebsk regional clinical dermatovenerologic dispensary was observed. The onset of the disease occurred in his childhood. Similar eruptions were observed in his mother's once removed grandfather. The patient has two dermatologically healthy daughters. His dermatologic status is as follows: on the skin of the hands, legs isolated bullae, recovery erosions, superficial atrophy foci, hyperpigmentation are determined. On the IV finger of the left hand the bulla with hemorrhagic content is seen. This bulla appeared after the application of a cotton ball in place of blood sampling. Nails and hair are not changed. Urine levels of porphyrins were negative. His general health is good. Pathomorphologic data: subepidermal blisters with hemorrhagic or fibrin contents are seen. The bland perivascular infiltrate in the dermis was found. The inflammatory infiltration is represented mainly by lymphocytes and fibroblasts. Considering the medical history, clinical manifestations, pathomorphologic data the diagnosis of junctional localized epidermolysis bullosa was made. Light, immunofluorescence and electron microscopy are necessary for the diagnosis and differential diagnosis of various forms of epidermolysis bullosa and bullous skin diseases.

Key words: epidermolysis bullosa, pathomorphology, diagnosis.

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) – генетически неоднородная группа заболеваний, объединяющаяся общим клиническим признаком – формированием пузырей на месте травматизации кожи.

Заболевание можно отнести к редкой кожной патологии, особенно в странах с небольшой численностью населения. Этот факт может объяснить диагностические ошибки,

которые возможны и у педиатра, и у дерматолога. Учитывая эти обстоятельства, приводим пример собственного наблюдения.

Пациент Б., 27 лет, 30.08.2014 года поступил в микологическое отделение ВОККВД для обследования по направлению призывной комиссии военкомата с диагнозом: пиодермия верхних и нижних конечностей? Жалоб на момент осмотра не предъявляет, считает наличие

пузырей на коже кистей обычным явлением, так как пузыри появляются с раннего детства при минимальной травме. В детстве родители неоднократно обращались за помощью к педиатру, однако высыпания были расценены как «недостаточный уход за ребенком», что приводит к развитию пиодермии. Пациент отмечает самопроизвольную эпителизацию пузырей в течение нескольких дней, иногда требуется применение антибактериальных мазей. Из семейного анамнеза выявлено, что подобные явления наблюдались у двоюродного дедушки по линии матери. В настоящий момент у пациента две дерматологически здоровые дочери.

При осмотре на коже кистей определяются единичные пузыри со светлым содержимым,

очаги поверхностной атрофии, гиперпигментация (рис. 1, 2). Обращает на себя внимание формирование пузыря с геморрагическим содержимым на IV пальце левой кисти после применения ватного шарика на месте забора крови (рис. 3). На коже передней поверхности голени – обширные очаги гиперпигментации, эпителизированные эрозии, очаги поверхностной атрофии. Ногти и волосы не изменены. Часть эмали левого резца интенсивно белого цвета, единичный кариес премоляров. Общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – без патологии. Анализ мочи на порфирин – отрицательный. Терапевтически здоров. Учитывая анамнез, клинические проявления было решено провести биопсийное исследова-



Рисунок 1 – Буллезный эпидермолиз. Пузыри с мутным содержимым на кистях.



Рисунок 2 – Буллезный эпидермолиз. Эпителизированные эрозии, вторичные гиперпигментации и поверхностная атрофия кожи кистей.



Рисунок 3 – Буллезный эпидермолиз. Пузырь на месте давления ватным шариком после забора крови.

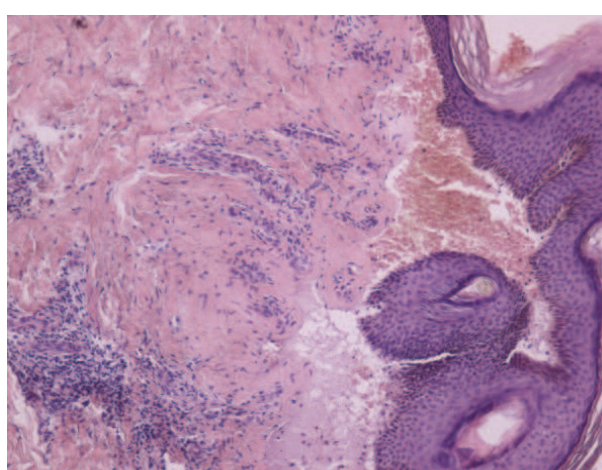


Рисунок 4 – Буллезный эпидермолиз (гематоксилин и эозин, увеличение x100). Субэпидермальный пузырь, заполненный частично кровью, частично – фибрином. В содержимом пузыря единичные лейкоциты. В дерме – эндопериваскулит.

ние кожи инцизионным методом под местным обезболиванием с предварительными диагнозами для патоморфолога: буллезный эпидермолиз врожденный? Полиморфный фотодерматоз? Пиодермия?

Данные биопсии кожи голени от 2.09.2014 (материал: эпителизированные эрозии без наличия пузырей, рис. 4): в биоптате определяются два субэпидермальных пузыря: один заполнен кровью, второй фибрином, в содержимом пузырей единичные лейкоциты (всего 2–3 в поле зрения). В дерме – эндопериваскулит (воспалительные инфильтраты вокруг сосудов и изменения эндотелия в виде пролиферации эндотелиальных клеток с расположением их в виде частокола), воспалительный инфильтрат представлен преимущественно лимфоцитами, присутствуют также фибробласты. Данные биопсии кожи кисти от 4.09.2014 (материал: пузырь и окружающая ткань, рис. 5): эпидермис утолщен с папилломатозными разрастаниями. Под эпидермисом расположен крупный пузырь, который заполнен кровью и фибрином со скудным количеством лейкоцитов. Также в содержимом пузыря имеется ШИК – позитивное мембраноподобное вещество, расположенное ближе к эпидермису (рис. 6). В дерме – слабовыраженный периваскулярный инфильтрат, воспалительная инфильтрация представлена преимущественно лимфоцитами и фибробластами. Заключение патоморфолога: морфологическая

картина может соответствовать варианту буллезного эпидермолиза.

На основании анамнестических (начало заболевания с детства), клинических (пузыри на месте минимальной травматизации), отсутствия признаков других заболеваний, вызывающих образование пузырей на коже и патоморфологических данных (субэпидермальное расположение пузыря), установлен окончательный клинический диагноз: буллезный эпидермолиз врожденный пограничный локализованный. Рекомендовано: профилактика травматизации кожи, профилактика вторичного инфицирования, диспансерное наблюдение дерматолога. Пациент повторно осмотрен через месяц. Клиническая картина прежняя: единичные свежие пузыри на коже пальцев и голеней, эпителизация прежних эрозий, вторичная гиперпигментация (рис. 7).

Обсуждение

Существуют различные классификации врожденного буллезного эпидермолиза (ВБЭ), которые периодически дополняются новыми формами. Это можно объяснить находками при молекулярно–генетических и иммуноморфологических исследованиях, что в сочетании с клиническими симптомами и является основополагающим для классификации этой патологии.

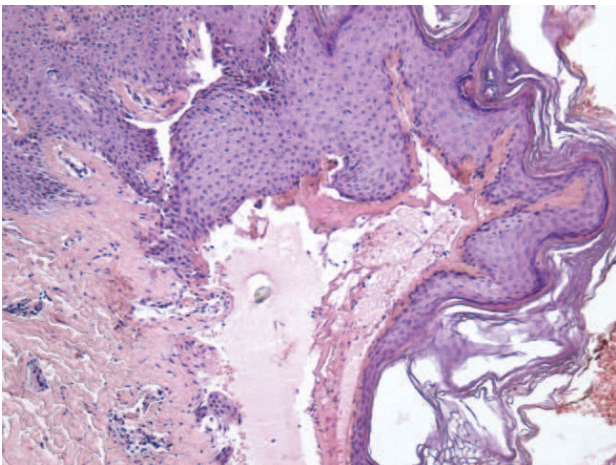


Рисунок 5 – Буллезный эпидермолиз (гематоксилин и эозин, увеличение x100).

Эпидермис утолщен с папилломатозными разрастаниями. Под эпидермисом расположен крупный пузырь, который заполнен кровью и фибрином со скудным количеством лейкоцитов.

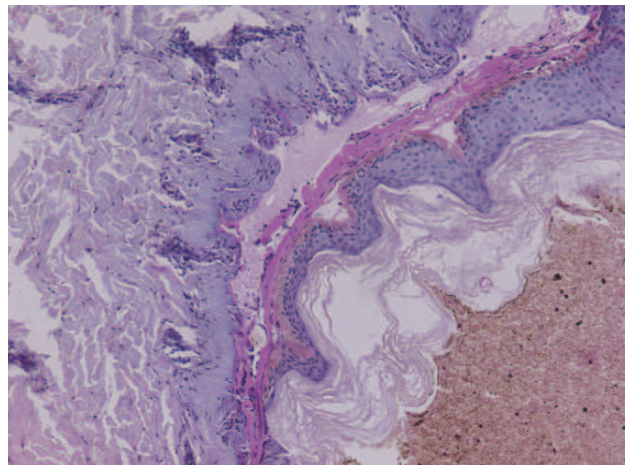


Рисунок 6 – Буллезный эпидермолиз (ШИК–реакция, увеличение x100). В содержимом пузыря определяется ШИК–позитивное мембраноподобное вещество, расположенное ближе к эпидермису.



Рисунок 7 – Буллезный эпидермолиз. Новые и регрессирующие старые пузыри на коже голени через месяц после выписки из стационара.

Fine J. – D. и соавт. (2014) выделяют четыре большие формы врожденного буллезного эпидермолиза: простой буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз (ПБЭ), дистрофический буллезный эпидермолиз (доминантный и рецессивный) и Kindler syndrome – редкий аутосомно-рецессивный генодерматоз, характеризующийся хрупкостью кожи в раннем детстве с формированием пойкилодермии, рубцов и повышенной фоточувствительностью в будущем. Выделяются 14 подтипов простого буллезного эпидермолиза, 8 подтипов пограничного буллезного эпидермолиза и 14 подтипов дистрофического буллезного эпидермолиза. Вместе с тем, многие авторы предполагают, что в будущем появятся новые подтипы этого заболевания [1, 2, 3].

Простой буллезный эпидермолиз характеризуется расслоением кожи в эпидермисе (белки–мишени: трансглутаминаза 5, десмоплакин, плакоглобин, кератин 5, кератин 14, экзофилин 5, плектин, антиген буллезного пемфигоида-1), дистрофический буллезный эпидермолиз - на границе между эпидермисом и дермой (белок–мишень: коллаген VII) и смешанный вариант, характерный для синдрома Kindler. Причиной развития пограничного буллезного эпидермолиза являются мутации в генах, кодирующих ламинин 332 (мутация LAMA3, LAMB3, LAMC2), коллаген XVII типа (мутация COL17A1), интегрин $\alpha 6\beta 4$ (мутация ITGA6, ITGB4) и интегрин $\alpha 3$ (мутация ITGA3). Эти мутации могут встречаться изолированно или сочетаться друг с другом, вы-

зывая различные клинические проявления. У пациентов с мутацией COL17A1 наблюдаются пузыри на коже и слизистых оболочках, универсальная алопеция, дистрофия ногтей и патология эмали зубов в виде точечных вдавлений [3-6]. Для мутаций ITGA6, ITGB4 характерно разнообразие клинических проявлений: от формирования нескольких пузырей на коже до мультисистемных поражений с вовлечением мочеполового и желудочно-кишечного тракта и летальным исходом. Пограничный буллезный эпидермолиз делится на 2 группы: пограничный буллезный эпидермолиз, тип Herliz, который является тяжелой формой заболевания и заканчивается летальным исходом в ближайшие 2 года жизни ребенка, и пограничный буллезный эпидермолиз, тип non-Herliz (прежнее название – генерализованный атрофический доброкачественный буллезный эпидермолиз) [2, 3]. Пограничный буллезный эпидермолиз, тип non-Herliz, включает в себя генерализованную и локализованную формы. Согласно данным J. - D. Fine, к генерализованным формам non-Herliz ПБЭ относится: ПБЭ генерализованный тяжелый, ПБЭ генерализованный промежуточный, ПБЭ с пилорической атрезией, ПБЭ с поздним началом и ПБЭ с поражением дыхательного тракта и почек. К локализованной форме относятся локализованный ПБЭ, инверсный ПБЭ с локализацией в складках и JEB-LOC syndrom – патоморфологические проявления пограничного буллезного эпидермолиза с ларинго–онихо–кожным синдромом без формирования клинически определяемых пузырей [3, 7]. По мнению D. Weedson (2010), к ПБЭ типу non-Herliz относятся следующие формы: генерализованная, локализованная, ПБЭ инверсная (поражение складок), ПБЭ с пилорической атрезией, рубцующийся ПБЭ (клинически напоминает дистрофическую форму буллезного эпидермолиза с формированием рубцов и контрактур), ПБЭ прогрессирующий (вначале проявляется дистрофией ногтей, а затем формированием пузырей на конечностях), ПБЭ с поздним началом (возможно проявление ПБЭ прогрессирующего) [8] и JEB-LOC синдром. Мы не можем присоединиться ни к одной из точек зрения, так как нет больших собственных наблюдений случаев ВБЭ, и недоступны подтверждающие методы диагностики.

Дифференциальный диагноз ПБЭ проводят с простым буллезным эпидермолизом (сложности возникают при очень низком расположении пузырей), дистрофическим буллезным эпидермолизом, а также с клинически схожими заболеваниями, для которых морфологически характерно наличие суэпидермальных пузырей (буллезный пемфигоид, буллезный амилоидоз, буллезная форма токсикодермии, токсический эпидермальный некролиз, поздняя кожная порфирия). Трансмиссивная электронная микроскопия (особенно новых пузырей) и иммуноморфологические исследования с применением моноклональных антител, которые, к сожалению, в настоящее время недоступны для широкого применения в Республике Беларусь, помогут дифференцировать различные виды буллезного эпидермолиза, а также буллезные заболевания другой природы.

Лечение локализованного ПБЭ включает профилактику травматизации кожи, вторичного инфицирования, а также пересадку кожи. Для профилактики травматизации кожи, в первую очередь, необходимо обучение родителей правильному подбору одежды, обуви и обеспечению максимального уровня качества жизни ребенка. Увлажняющие пенки, особенно с содержанием силикона, предотвращают травматизацию и инфицирование кожи. Профилактика вторичного инфицирования заключается в правильном уходе за пораженной кожей. Содержимое пузыря эвакуируется стерильной иглой, но крышка обязательно остается, что является естественным барьером для микроорганизмов. Применение гидрогелей и препаратов серебра снижает бактериальную колонизацию кожи и риск вторичного инфицирования. При болезненности высыпаний эффективны нестероидные противовоспалительные препараты, при жалобах на зуд - антигистаминные. Необходимо помнить о том, что есть наблюдения развития у пациентов с ВБЭ плоскоклеточной карциномы во взрослом возрасте и поэтому при незаживающих эрозиях или необычных краях эрозии проводится биопсийное исследование для исключения озлокачествления [9, 10]. Данные о развитии кардиомиопатии у пациентов с ВБЭ противоречивы. Кардиомиопатия с летальным исходом описана у пациентов с

дистрофическим буллезным эпидермолизом [11, 12].

Заключение

Таким образом, наш случай показывает, что педиатру и дерматологу необходимо заподозрить буллезный эпидермолиз при наличии у ребенка «упорной пиодермии». Морфологическое исследование с использованием световой микроскопии в сочетании с анамнестическими, клиническими данными позволят установить, по крайней мере, большие формы врожденного буллезного эпидермолиза. Однако современный уровень медицины в целом, и дерматопатологии в частности, требует совершенствования диагностики заболеваний кожи и развития в направлении трансмиссивной электронной микроскопии, иммуноморфологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Литература

1. Адашкевич, В. П. Генодерматозы / В. П. Адашкевич, В. М. Козин // Кожные и венерические болезни : учеб. рук. / В. П. Адашкевич, В. М. Козин. – 2-е изд. – Москва : Мед. лит, 2009. – С. 390-396.
2. Aouthmany, M. Dermatopathology diagnosis: junctional epidermolysis bullosa / M. Aouthmany, E. Keller, M. Piliang // *Cutis*. – 2012 Aug. – Vol. 90, N 2. – P. 64, 81-82.
3. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB / J.-D. Fine [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008 Jun. – Vol. 58, N 6. – P. 931-950.
4. Phenotypic spectrum of epidermolysis bullosa associated with $\alpha 6\beta 4$ integrin mutations / H. Schumann [et al.] // *BJD*. – 2013 Jul. – Vol. 169, N 1. – P. 115-124.
5. Kiritsi, D. Laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa / D. Kiritsi, C. Has, L. Bruckner-Tuderman // *Cellul. Adhes. Migrat.* – 2013 Jan-Feb. – Vol. 7, N 1. – P. 135-141.
6. Novel Mutations in the LAMC2 Gene in Non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa: effects on laminin-5 assembly, secretion, and deposition / D. Castiglia [et al.] // *J. Investig. Dermatol.* – 2001 Sep. – Vol. 117, N 3. – P. 731-739.
7. Laryngo-onycho-cutaneous syndrome associated with familial benign hypercalcemia / J. Handley [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1993 Nov. – Vol.

- 29, N 5 (Pt. 2). – P. 906-909.
8. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 / W. Y. Yuen [et al.] // *BJD*. – 2011 Jun. – Vol. 164, N 6. – P. 1280-1284.
 9. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa / E. Pope [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012 Nov. – Vol. 67, N 5. – P. 904-917.
 10. Epidermolysis bullosa and the risk of life-threatening cancers: the national EB Registry experience, 1986-2006 / J.-D. Fine [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2009 Feb. – Vol. 60, N 2. – P. 203-211.
 11. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa / J.-D. Fine [et al.] // *BJD*. – 2008 Sep. – Vol. 159, N 3. – P. 677-682.
 12. Lethal cardiomyopathy in epidermolysis bullosa associated with amitriptyline / S. M. Taibjee [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2005 Aug. – Vol. 90, N 8. – P. 871-872.

Поступила 02.02.2015 г.

Принята в печать 03.04.2015 г.

Сведения об авторах:

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Лесничая О.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Пушкарская И.А. – заведующая микологическим отделением УЗ «Витебский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра дерматовенерологии. Тел.моб.: +375 (29) 590-57-60, e-mail: semen200567@mail.ru – Тихоновская Ирина Владимировна.