

Здравоохранение. – 2015. - № 11. – С. 4-8.

ДИСКЕРАТОЗ ФОЛЛИКУЛЯРНЫЙ ВЕГЕТИРУЮЩИЙ (БОЛЕЗНЬ ДАРЬЕ-УАЙТА)

В.Г.Панкратов, О.В.Панкратов, С.М.Тарасевич, А.А.Хартоник, Е.С.Ерыгина, В.А.Потапюк, Ю.С.Монтик

УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска

Фолликулярный вегетирующий дискератоз впервые был описан независимо друг от друга Дарье и Уайтом в 1889 году, и в дальнейшем заболевание стали называть «болезнь Дарье-Уайта» [1]. Патогистологически в её основе лежит преждевременная аномальная кератинизация клеток эпидермиса, акантолиз и характерная патология ногтей [1-4].

В настоящее время установлено, что при болезни Дарье-Уайта речь идёт о генетически обусловленном нарушении процесса ороговения, наследуемым по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью патологического гена. Болезнь ассоциирована с геном АТР2А2 хромосомы 12q23-24 [2, 4-7]. В.Н.Мордовцев (1998) отмечает, что первые признаки заболевания имеют место в детском и подростковом возрасте, редко позже, и что для него характерно постепенное прогрессирование [2]. Другие авторы также согласны с тем, что начало заболевания у 70 % пациентов приходится на возраст 6-20 лет [8, 9]. Гендерные различия не характерны. Частота встречаемости колеблется от 1 : 30 000 – 1 : 55 000 [5- 7] до 1 : 100 000 населения [2]. Отмечают сезонность заболевания: обострения летом или при инсоляции [3, 8].

Среди факторов риска дискутируется роль недостаточности витамина А, нарушение метаболизма ненасыщенных жирных кислот, нарушение соотношения ингибиторов и стимуляторов протеаз, их активности, дефектов клеточной субстанции [2].

Генетика заболевания

Аутосомно-доминантное наследование болезни Дарье-Уайта было доказано в 1993 году [10, 11], когда в 12q23-24.1 хромосоме был обнаружен ген, ассоциированный с фолликулярным вегетирующим дискератозом. Alain Hovnanian и сотрудники в 1999 году идентифицировали ген АТР2А2, кодирующий 2-ю изоформу Са²⁺-АТФазы эндоплазматического ретикулума (SERCA2) в качестве гена, ответственного за развитие болезни Дарье-Уайта. В различных тканях организма встречаются различные изоформы гена АТР2А - SERCA2a, SERCA2b и SERCA2c, но именно SERCA2b является основной изоформой в коже [7]. Нарушение депонирования ионов кальция приводит к сбою синтеза

молекул белка, обеспечивающих нормальную межклеточную адгезию. В результате формируются условия для акантолиза и апоптоза (запрограммированной гибели клеток) [8, 9].

Интересно, что хотя болезнь Дарье-Уайта генетически связана с доминантными мутациями в SERCA2, фенотипические проявления ограничиваются только кожей. Внекожные проявления болезни Дарье-Уайта мало изучены, хотя известно, что некоторые психические расстройства (шизофрения, эпилепсия, депрессия) могут ассоциироваться с данным заболеванием [12, 13]. Психиатрическое обследование 13 пациентов с болезнью Дарье-Уайта выявило нейропсихические симптомы у 61,1 % больных [13] и авторы статьи делают вывод, что существует генетическая связь между болезнью Дарье-Уайта и биполярными расстройствами. Т.Н.Барановская (1990) отмечает, что у 14 из 50 наблюдавшихся больных с фолликулярным дискератозом Дарье были выявлены различные отклонения со стороны психического статуса: психопатия – у 8 больных, хронический алкоголизм – у 3, шизофрения или эпилепсия – ещё у 3 больных [14].

В последние годы активно обсуждаются выявляемые факты ассоциирования болезни Дарье-Уайта и процессов канцерогенеза, но пока не получены достоверные данные, является ли болезнь Дарье-Уайта причиной или это следствие процессов канцерогенеза [15]. Имеются сообщения о выявлении поражений глаза у больных с болезнью Дарье-Уайта, при этом подчёркнуто, что софокусная (конфокальная) микроскопия роговицы глаза могут помочь при установке диагноза и для контроля за прогрессированием заболевания [16].

Клинические проявления

Болезнь начинается с появления мелких папул (2-4 мм в диаметре) телесного или розоватого цвета, склонных к слиянию с образованием гиперкератотических бляшек, цвет которых постепенно приобретает коричневатые тона. Высыпания плотноватые на ощупь и покрыты сальными чешуйками и корочками. Излюбленная локализация – преимущественно «себорейные области» - грудь, верхняя половина спины, шея, волосистая часть головы, лицо, носогубные складки, а также подмышечные и паховые области. У отдельных больных высыпания носят исключительно распространенный характер, занимая почти весь кожный покров, включая тыльную поверхность кистей и стоп, точечный кератоз и прерывание папиллярных линий на ладонях и подошвах. Высыпания могут сопровождаться кожным зудом различной интенсивности. При развитии бородавчатых дискератом, склонных к мацерации, отмечается неприятный запах пораженных участков.

Большинство авторов [1, 2, 3, 8, 9, 14, 17] указывают на изменение ногтей у многих пациентов с болезнью Дарье-Уайта. На ногтевых пластинках выявляются серые, белые или красные продольные полосы (лейконихия) с V-образными вдавлениями на дистальных участках ногтей, нередко сочетающиеся с подногтевым гиперкератозом и продольным расщеплением и неровным обламыванием ногтевых пластин.

Описаны поражения слизистых оболочек полости рта, гортани, глотки, влагалища в виде безболезненных папул (и даже бляшек) по типу булыжной мостовой.

Клинические варианты болезни: типичная, линейная, зостериформная, везикуло-буллёзная формы и бородавчатые дискератомы [3]. У пациентов с болезнью Дарье-Уайта могут выявляться снижение интеллекта, психические расстройства, эпилепсия, гипогонадизм, а также изменения иммунной системы в связи с чем эти больные склонны к присоединению бактериальных, микотических и вирусных инфекций. У 12 из 27 наблюдавшихся женщин с фолликулярным дискератозом Дарье были выявлены изменения генеративной функции: позднее начало менструаций, нарушения менструального цикла, привычное невынашивание беременности, ранний климакс [14].

Гистопатология. Для болезни Дарье-Уайта характерны изменения в клетках шиповатого и зернистого слоя, при этом развивается дискератоз с образованием «круглых телец», «клеток зёрен» и акантолиз с развитием лакун. Кроме того, выявляются внутри- и внефолликулярный гиперкератоз, акантоз и папилломатоз. «Круглые тельца» расположены в мальпигиевом слое (это акантолитические кератиноциты с частично фрагментированными ядрами, окружёнными чисто цитоплазмой и кольцом разрушенных кератиновых пучков). «Зёрна» находятся в роговом слое и представляют собой овальные клетки с эозинофильной цитоплазмой, включающей разрушенные пучки кератина и сморщенные остатки ядер. В дерме – лимфо-гистиоцитарный инфильтрат [1, 8, 14, 18].

Диагностика основана на наличии типичных высыпаний на себорейных областях, данных анамнеза и гистологического исследования (наличие дискератоза и акантолиза).

Дифференциальная диагностика проводится с себорейным дерматитом, красным плоским лишаем, семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли, листовидной пузырчаткой, транзиторным акантолитическим дерматозом Гровера, веруциформной эпидермодисплазией Левандовского-Лютца (по клиническим и гистопатологическим данным).

Лечение. Существующие методы лечения фолликулярного вегетирующего дискератоза не обеспечивают полного излечения больного. Применяется общее, наружное лечение, физиотерапия, дермабразия, лазеротерапия [1-3, 8, 9, 14, 17].

Прежде всего больные болезнью Дарье-Уайта должны избегать провоцирующих факторов: высокой температуры (сауна, баня), длительного пребывания на солнце, высокой влажности, обильного потоотделения, воздерживаться от использования препаратов лития. Общее лечение включает использование витамина А не более 200 МЕ/сутки (препараты витамина А не следует назначать в летний период), при наличии вторичной бактериальной инфекции – антибиотикотерапия, нередко используют кортикостероидные гормоны (преднизолон с дозы 30 мг/день в течение 7-10 дней с последующим снижением по 5 мг в неделю вплоть до полной отмены). Системные ретиноиды (ацитретин) эффективны в дозе 10-20 мг в сутки, но курсы лечения не могут быть длительными ввиду токсичности препарата. Отмена ацитретина приводит к рецидиву заболевания через некоторое время. Имеются сообщения, что в тяжёлых случаях с успехом использовали циклоспорин А [8].

Наружное лечение предполагает использование анилиновых красителей (фукорцин), кератолитических препаратов (салициловый крем или мазь, салицилово-серная мазь 2-5%, кремы и мази с мочевиной 3-10 %), ретиноидных препаратов (адапален, тазаротен, дифферин), стероидные кремы средней силы в течение 10-14 дней (адвантан крем, элоком крем, локоид липокрем, дипросалик мазь или крем) [1-3, 8, 9, 14, 17]. Сообщается об успешном лечении 12-летнего японского мальчика с использованием в течение 2 месяцев 0,1% адапален геля, который в течение 3 лет страдал болезнью Дарье и до этого безуспешно лечился топическими стероидами, [19]. Использование в течение 30-45 дней мази с 0,3% содержания синестрола позволило достичь у 85 % больных значительного клинического улучшения и удлинения ремиссии [14].

При бородавчатых дискератомах используют дермабразию, диатермокоагуляцию, лазерную эвaporацию или хирургическое удаление, что приводит к длительному улучшению.

В целом прогноз для выздоровления неблагоприятен, болезнь протекает практически всю жизнь с периодами обострений и неполных ремиссий.

Цель исследования: провести анализ анамнестических, клинических, лабораторных и диагностических критериев и результатов лечения у наблюдавшихся больных фолликулярным вегетирующим дискератозом.

Материалы и методы

В период с января 2010 г по апрель 2015 г в стационарных отделениях Минского городского клинического кожно-венерологического диспансера находилось на обследовании и лечении 17 больных с диагнозом «Дискератоз фолликулярный вегетирующий Дарье». Мужчин было 12, женщин – 5, соотношение мужчины : женщины

= 2,4 : 1. В возрасте 16-20 лет было 3 больных, 21-30 лет – 10, 31-40 лет – 4 пациента. В профессиональном плане представителей рабочих профессий было 10 человек, менеджеров – 3, служащих – 2, инженер – 1, студент – 1.

Результаты и обсуждение

Данные анамнеза. У 2 больных болезнью Дарье-Уайта болели близкие родственники: у 1 – бабушка, у второго – дедушка, у 1 больной мать отмечала повышенную чувствительность к ультрафиолетовым лучам. Первые проявления болезни появились у 2 пациентов в раннем детском возрасте (5-8 лет). У 12 больных первые высыпания появились в возрасте от 9 до 15 лет, в возрасте 16-25 лет – у 2 пациентов, в возрасте 30 лет – у 1 (возможно этот пациент, страдающий уже более 7 лет хроническим алкоголизмом, не обратил в своё время внимания на первые симптомы в более раннем возрасте). Общий «стаж» болезни на момент госпитализации был у 2 больных около 5 лет, у 5 – от 5 до 8 лет, у 3 пациентов - 9 – 10 лет, у 7 больных – от 11 до 19 лет. На обострение болезни в весеннее время указали 3 больных, в летнее время – 9 человек, в сентябре-октябре – 2 пациента, а 3 больных сезонность обострений не смогли уточнить. Наши данные о сроках начала заболевания и сезонности обострений совпадают с публикациями других авторов [2, 8, 9, 14].

Клинические проявления

Первые проявления болезни появились у 2 больных в раннем детском возрасте, со слов родителей больных они локализовались на коже тыльной поверхности кистей; а на коже лица, волосистой части головы, за ушными раковинами – у 4 больных в возрасте 9 – 12 лет в виде участков с узелковыми слегка зудящими высыпаниями, отличавшихся по цвету от нормальной кожи (на это обратили внимание родители). У остальных больных первые фолликулярные папулёзные высыпания появились на коже груди, межлопаточной области, в подмышечных и пахового-бедренных складках, позже на плечах и/или бёдрах в возрасте 13 – 25 лет. Диагноз фолликулярного вегетирующего дискератоза был заподозрен или поставлен при первом обращении только у 8 из 17 больных.

При поступлении на стационарное лечение у всех больных были диссеминированные папулёзные кожные высыпания. Преобладали множественные сгруппированные и рассеянные гиперкератотические папулы с серовато-коричневым оттенком, на волосистой части головы (у 5 больных) папулы размером до 5-6 мм в диаметре были покрыты сухими сероватыми чешуйками. Кроме указанной локализации на волосистой части головы папулы располагались на коже лица (преимущественно на коже лба и височных областей) у 12 больных, шеи – у 7, груди, межлопаточной области – у 15, верхних конечностей – у 10, нижних конечностей – у 7 больных. У 4 больных заболевание проявилось розовато-

коричневыми милиарными и лентикулярными папулами с гиперкератозом на эритематозном фоне в области спины (межлопаточная область), а у 2 из них – в области лба, груди, бёдер. У больного И., 31 года на коже разгибательной поверхности плеч, передне-боковой поверхности голеней имелись гиперкератотические бляшки с бородавчатыми разрастаниями (на голенях) толщиной 5-6 мм и двумя трещинами. Красная кайма губ была изменена у 2 пациентов, отмечалась сухость и средне-пластинчатое шелушения. Изменения на слизистой оболочке полости рта зарегистрированы у 1 больной – белесоватые папулы до 1,5 см на слизистой губ, папулёзные линейные утолщения на слизистой щёк, белесоватый налёт шпателем не снимался, внешне высыпания напоминали лейкоплакию. Жалобы на зуд или чувство стягивания кожи при поступлении предъявляли 12 пациентов.

Изменение ногтей мы наблюдали лишь у 5 больных, у 3 из них речь шла о появлении лейконихии в виде белых продольных полос, дистальный свободный край был неровно обломан, у 2 пациентов наряду с наличием слабо выраженных продольных полос имелись точечные углубления и умеренно выраженный подногтевой гиперкератоз.

Больной С, 36 лет отметил, что у него в течение последних 1,5-2 лет развилась импотенция, он с большим усилием воли может начать половой акт не чаще 1 раза в 2-3 месяца, но акт никогда практически не заканчивается семяизвержением ввиду раннего прекращения эрекции. Больная П., 27 лет, болеющая фолликулярным дискератозом Дарье с 17 лет, отметила что в последние 3 года у неё часто портится настроение, с её слов иногда «просто не хочется жить». Сопутствующие заболевания: трое больных страдали эрозивным гастритом, двое злоупотребляли алкоголем, у одного пациента – метаболический синдром, ожирение; мастопатия – у 1 больной, варикоцеле – у 1 пациента.

Со стороны общего анализа крови умеренное снижение гемоглобина отмечено у 2 больных, лимфоцитоз – до 56 % - у 3 больных. Общий анализ мочи у всех больных был в пределах нормы. Биохимический анализ крови: повышение активности АлАТ и АсАТ отмечено у 3 больных, снижение уровня триглицеридов – у 2 пациентов.

Гистологическое исследование биоптата кожи проведено у 6 пациентов, во всех случаях диагноз был гистологически подтвержден.

Лечение проводилось в основном с использованием аевита, витаминов группы В, препаратов кальция, антигистаминных препаратов, гепатопротекторов, УФО-терапии, местно- мази с кортикостероидами. Двое больных получали неотигазон короткими курсами (две недели) в суточной дозе 20 мг (1 больной) и 35 мг (1 больной). Больные выписывались с незначительным улучшением или клиническим улучшением.

Приводим 1 клиническое наблюдение. Б-ой Ш., 27 лет, работает водителем автобуса, заболел 10 лет назад. Высыпания тогда появились после длительного пребывания на солнце и были представлены узелками более темного цвета на груди и спине. Позже на этих местах оставались только пигментные пятна без шелушения. Дважды были обострения высыпаний в летнее время года, лечился амбулаторно. Последнее обострение имело место в конце февраля 2015 г и оно произошло после перегрева в бане. Больной был госпитализирован и находился на лечении в городском кожно-венерологическом диспансере с 10.03 по 24.03.2015 г.

При поступлении сыпь локализовалась на коже груди, живота и спины в области поясницы и была представлена фолликулярными гиперкератотическими папулами ярко-красного и красно-коричневого цвета, наряду с отдельно расположенными элементами имелись участки сливного характера сыпи с незначительным шелушением и инфильтрацией. Определялся симптом «тёрки» (см. рис. 1).



Рис 1. Кожные проявления болезни Дарье-Уайта на коже груди и живота.

На ногтевых пластинках I-III пальцев кистей наблюдались лейконихии в виде нерезких белых продольных полос, дистальный свободный край был неровно обломан

(больше на правой кисти). Слизистая полости рта не поражена. Субъективно – непостоянный кожный зуд лёгкой степени в области высыпаний.

Общие анализы крови и мочи от 11.03.2015 г. – все показатели в пределах нормы. Биохимии крови от 11.03.2015 г. : общий белок, альбумины, глобулины, общий билирубин, АлАТ, АсАТ, глюкоза, мочевины, холестерин, триглицериды, С-реактивный белок – все показатели в пределах нормы.

12.03.2015 г была проведена биопсия высыпных элементов на коже груди, 16.03 2015 г. произведено патологоанатомическое исследование биоптата кожи в городском патологоанатомическом бюро (№ 155739). Описание микропрепарата: участок кожи с выраженным ортогиперкератозом, паракератозом, акантозом, с наличием двух чашеобразных супрабазальных лакун, дно которых представлено отёчными полнокровными (за счёт группы тонкостенных сосудов) сосочками дермы, покрытых одним слоем кератиноцитов. Выше – явления акантолитического дискератоза в виде круглых телец и зёрен с супраакантолитическими роговыми бляшками с паракератозом. В дерме - периваскулярные лимфатические инфильтраты. Заключение: морфологическая картина может соответствовать болезни Дарье.

Больной в течение 2 дней получал витамин В₆, стекловидное тело, аевит, диазолин, мазь цедерм А. С 13.03.2015 г. начал лечение роаккутаном по 0,02 x 2 раза в день, а 24.03.2015 г переведен на амбулаторное лечение ацитретином (неотигазоном) по 35 мг в сутки, которое получал в течение 14 дней. Общий анализ крови и биохимический анализ крови от 23.03.2015 г. оставались в пределах нормы. Со слов больного, лечение перенес хорошо без ухудшения общего состояния, зуд кожи полностью исчез. При осмотре 14.04 2015 г отмечено значительное клиническое улучшение, большинство элементов сыпи полностью разрешились, оставив лёгкую гиперпигментацию.

Заключение.

Фолликулярный вегетирующий дискератоз (болезнь Дарье –Уайта) является сравнительно редко встречающимся генодерматозом, наследуемым по аутосомно-доминантному типу с различной пенетрантностью патологического гена. Диагностика проводится в основном на основании клинических проявлений, в сомнительных случаях должна подтверждаться гистологически. Применяемые методы лечения, включая использование ароматических производных витамина А (изотретиноина, ацитретины), обеспечивают только временное улучшение, эффект нестойкий.

Литература

1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. (1989) Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. – Ереван: Айастан., 1989. – С.160-164.
2. Мордовцев В.Н. (1998) Дискератоз фолликулярный вегетирующий. – В кн.: Кожные болезни / гл. ред. Кубанова А.А – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. . pp.38-40.(in Russian)
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путём. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией А.А.Кубановой, В.И.Кисиной. –М.:Издательство «Литтерра», 2005. – С. 266-270.
4. Pani B., Singh B.B. (2008) Darier's disease: a calcium-signaling perspective. *Cell. Mol. Life Sci.* January; vol. 65, no 2, pp. 205-211.
5. Burge S.M., Wilkinson J.D. (1992) Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol.27, pp. 40-50.
6. Cooper S.M., Burge S.M. (2003) Darier's disease: epidemiology, pathophysiology, and management *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol.4, pp.97-105.
7. Hovnanian A. (2004) Darier's disease: from dyskeratosis to endoplasmic reticulum calcium ATPase deficiency *Biochem. Biophys. Res. Commun.* vol.322. – p. 1237-1244.
8. Кей Шу-Мей Кэйн, Питер А.Лио, А.Дж.Стратигос, Р. Аллен Джонсон (2011) Детская дерматология. Цветной атлас и справочник / Перевод с англ. Под ред. проф. О.Л.Иванова и проф. А.Н.Львова. – Издательство Панфилова, издательство БИНОМ. М., – С. 90-93. (in Russian)
9. James E. Fitzpatrick, John L. Aeling (1999) Secreti dermatologuui [Dermatology secrets] Perevod s angl. Pod red. Prof. A.V.Samtsova. М.: ЗАО «Izdatel'stvo BINOM», Sanct-Peterburg : Nevskiyi dialect, pp. 37-43. (in Russian)
10. Bashir R., Munro C.S., Mason S., Stephenson A., Rees J.L., Strachan T. (1993) Localisation of gene for Darier's disease. *Hum. Mol. Genet.*, vol.2, pp. 1937-1939.
11. Craddock N., Dawson E., Burg S., Parfitt L., Mont B., Roberts Q. et al. (1993) The gene for Darier's disease maps to chromosome 12q23-q24.1. *Hum. Mol. Genet.* —vol. 2, pp. 1941-1943.
12. Jacobsen N.J., Lyons I., Hoogendoorn B., Burg S., Kwok P.Y., Craddock N. et al. (1999) ATP2A2 mutation in Darier's disease and relationship to neuropsychiatric phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* vol.8, pp. 1631-1636.
13. Cheor M., Zribi H., Abdelhar S., Drira S., Ben Osman A. (2009) Darier disease: an evaluation of its neuropsychiatric component. *Encephale –Fev*; vol. 35, no 1, pp. 32-35.

14. Барановская Т.Н. Фолликулярный дискератоз Дарье (клинико-патогенетические особенности и совершенствование терапии больных) / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 16 с.
15. Vazques J., Morales C., Gonzalez L.O., Lamelas M.L., Ribas A. Vulval squamous cell carcinoma arising in localized Darier's disease. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2002. – v. 102. – p. 206-208.
16. Reeves G.M., Kumar A., Kaye S.B. Corneal confocal microscopy in Darier disease. // Cornea. -2010 Jul.; Vol. 29 (7). – pp. 836-837.
17. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии / Пер. с нем. ; Под редакцией А.А.Кубановой. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – С. 345-346.
18. Каламкарян А.А., Чистякова И.А., Гетлинг З.М. Клинико-морфологические варианты и вопросы фолликулярного дискератоза Дарье // Вестн. дерматол. венерол. – 1988. - № 4. – С. 4-7.
19. Abe M., Inoue C., Yokoyama Y., Ishikawa O. Successful treatment of Darier's disease with adapalene gel // Pediatr. Dermatol. – 2011 Mar-Apr. – vol. 28 (20/ - pp. 197-198.