

9. Leroy P, Martens M, Schott N, Cobben N. Late respiratory failure in Jeune syndrome. Eur. J. Pediatr. 2010; 169 (3): 375–376.

10. Tuysuz B, Bariş S, Aksoy F, Madazli R, Ungür S, Sever L. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients. Am. J. Med. Genet. A. 2009; 149A (8): 1727–1733.

11. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А.

Торакосфигитическая дистрофия (синдром Жёна). Педиатрия. 2015; 94 (4): 69–77.

12. Poyner SE, Bradshaw WT. Jeune syndrome: considerations for management of asphyxiating thoracic dystrophy. Neonatal. Netw. 2013; 32 (5): 342–352.

13. Дурнов Л.А., Шароев Е.Ф., Лебедев В.И., Козлова Б.М. Нефробластома – тест-объект детской опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2002; 1: 12–18.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-259-262

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-259-262>

Н.Г. Короткий, А.С. Боткина, А.А. Тихомиров

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ОЛМСТЕДА У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

РДКБ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний наследственного или приобретенного характера, одним из ключевых симптомов которых являются диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв, в сочетании с дисплазией соединительной ткани. В статье приводится клинический случай одной из редких форм наследственной диффузной мутилирующей ЛПК – синдрома Олмстеда.

Ключевые слова: кератодермия ладонно-подошвенная, генодерматоз, гипермобильность суставов, дети.

Цит.: Н.Г. Короткий, А.С. Боткина, А.А. Тихомиров. Случай синдрома Олмстеда у ребенка 2 лет. Педиатрия. 2019; 98 (2): 259–262.

N.G. Korotkiy, A.S. Botkina, A.A. Tikhomirov

THE CASE OF OLMSTED SYNDROME IN A 2-YEAR-OLD CHILD

Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Palmoplantar keratoderma (PPK) as a heterogeneous group of hereditary or acquired diseases, one of the key symptoms of which are diffuse or focal thickening of epidermis stratum corneum, mainly in palms and soles, combined with connective tissue dysplasia. The article presents a clinical case of one of the rare forms of hereditary diffuse mutilating PPK – the Olmsted syndrome.

Keywords: palmoplantar keratoderma, genodermatosis, joint hypermobility, children.

Quote: N.G. Korotkiy, A.S. Botkina, A.A. Tikhomirov. The case of Olmsted syndrome in a 2-year-old child. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 259–262.

Кератинизация является сложно регулируемым процессом, в котором принимают участие более 54 генов. Мутация в любом из них может привести к развитию различных заболеваний, в частности ладонно-подошвенных кератодермий (ЛПК). ЛПК представляют собой гетерогенную группу нарушений кератини-

зации с изолированным гиперкератозом на ладонях и подошвах или в сочетании с различными аномалиями, в основном эктодермальными [1].

Единой классификации ЛПК в настоящее время не существует. По происхождению выделяют приобретенные (профессиональные вредности, эндокрин-

Контактная информация:

Боткина Александра Сергеевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, врач отделения дерматовенерологии Российской детской клинической больницы
Адрес: Россия, 119117, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 371-31-36, E-mail: botkina@gmail.com
Статья поступила 22.02.18, принята к печати 3.10.18.

Contact Information:

Botkina Alexandra Sergeevna – Ph.D., associate prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; doctor of Dermatology and Venereology Department, Russian Children's Clinical Hospital
Address: Russia, 119117, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 371-31-36, E-mail: botkina@gmail.com
Received on Feb. 22, 2018, submitted for publication on Oct. 3, 2018.

ные заболевания, токсическое действие лекарственных препаратов) и врожденные формы ЛПК, наследуемые аутосомно-доминантно, аутосомно-рецессивно или X-сцепленно. В зависимости от клинических проявлений различают диффузные, локальные (пятнистые, полосатые, нитевидные или дискоидные) или точечные с мелкими, округлыми очагами гиперкератоза ЛПК. Кроме этого, при классифицировании ЛПК учитываются тяжесть заболевания, вовлечение, помимо ладоней и/или подошв, других участков кожи (транскрипционные формы ЛПК), наличие симптомов со стороны других органов или систем. Тогда ЛПК рассматривают как часть какого-либо синдрома [2].

Правильная диагностика врожденных ЛПК является сложной задачей и зачастую требует молекулярно-генетического анализа. В связи с этим период от появления первых симптомов до установления точного диагноза может быть долгим, сопряженным с большими эмоциональными и материальными затратами, полипрагмазией и необоснованными лечебными мероприятиями. Одной из крайне редких разновидностей диффузной мутилирующей ЛПК является синдром Олмстеда (СО) (син.: мутилирующая пальмоплантарная кератодермия; ORPHA659, OMIM # 614594 и # 300918).

СО – это редкий генодерматоз, включающий кератодермию ладоней и подошв, периаурикулярный и периорифициальный гиперкератоз, алопецию, гипермобильность суставов [3]. Впервые заболевание было описано G. Olmsted в 1927 г. у 5-летнего мальчика с периорифициальным кератозом, кератодермией ладоней и стоп [4]. Частота данного синдрома составляет менее 1:1 000 000. В настоящее время описано не более 73 случаев данного заболевания по всему миру. Наследование СО может быть различным [5, 6]. Так как большинство описанных случаев СО носят спорадический характер, вероятнее всего аутосомно-рецессивный тип наследования. Однако преобладающее большинство среди пациентов лиц мужского пола предполагает и X-сцепленный тип наследования, в основе которого лежат мутации в гене *MBTPS2* (мембранный транскрипционный фактор протеазы, сайт 2) [7]. В последнее время появились описания семейных случаев СО с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежат мутации в гене *TRPV3* (транзитный рецепторный ванилоид-3) [8, 9]. В результате возникает специфическая клиническая картина дерматоза, складывающаяся из гиперкератоза вокруг естественных отверстий, периаурикулярных и периоральных гиперкератотических бляшек, периорально-лейкокератоза, диффузной алопеции, вплоть до универсальной, ониходистрофии, поражения роговицы.

Обычно заболевание проявляется в течение первых 10 лет жизни, когда возникают участки кератоза вокруг естественных отверстий – периаурикулярно, периназально, периорально и перианально, а также диффузная кератодермия ладоней и подошв [10]. Постепенно участки кератоза распространяются на кожу тыла пальцев, разгибательную поверхность голени, предплечий, слизистую оболочку полости рта (лейкокератоз). К 2 годам обычно формируется универсальная алопеция, в более старшем возрасте часто формируется айнгум с возможной ампутацией

концевых фаланг. У пациентов с СО часто наблюдаются аномалии ногтей, включая дистрофические, матовые, ребристые, шероховатые ногти, гиперкератоз, онихогрифоз, лейконихию, онихолизис, паронихию, сугунгуальный гиперкератоз и даже отсутствие ногтей [11]. Также у больных с СО могут быть дистрофия роговицы, аномалия зубов, гипермобильность суставов, тугоухость, первичный склерозирующий холангит, задержка физического развития [12, 13]. Крайне редко возможно развитие быстро прогрессирующей плоскоклеточной карциномы и меланомы, являющейся основной причиной преждевременной смерти пациентов [14, 15].

Дифференциальный диагноз СО проводится с другими наследственными ЛПК, энтеропатическим акродерматитом, эктодермальной дисплазией и врожденной пахионихией [16].

Диагностика СО в основном опирается на сочетание типичных клинических симптомов: кератодермия ладоней и подошв, кератоз вокруг естественных отверстий, алопеция, гипермобильность суставов. Трудности представляют неполные синдромы, когда приходится прибегать к инструментальным диагностическим методам. Гистологическое исследование неспецифично и демонстрирует массивный акантоз, паракератоз, папилломатоз и незначительный поверхностный периваскулярный инфильтрат [17]. Генетическая диагностика выявляет аномальную экспрессию кератина 5 и 14 в эпидермисе, однако ввиду ее высокой стоимости она не всегда доступна [18]. Все эти данные подтверждают, что СО является гиперпролиферативным расстройством эпидермиса.

Демонстрацией нашего клинического случая мы хотим показать важность своевременной диагностики и дифференциальной диагностики приобретенных и врожденных форм ЛПК.

Пациент Д., 2 лет. Ребенок от III физиологической беременности (I беременность – выкидыш, II – здоровый мальчик 5 лет), II оперативных родов путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 4040 г, длина 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Раннее развитие без особенностей. Грудное вскармливание до 12 месяцев. Вакцинация в соответствии с Национальным календарем прививок до 7 месяцев, далее – отвод по медицинским показаниям. Генеалогический анамнез выявил наличие алопеции по линии отца, аллергопатологии по линии матери. Так как в основе большинства ЛПК лежит эктомезодермальная дисплазия, все симптомы, относящиеся к данной патологии (алопеция, патология ногтей, гипермобильность суставов, чрезмерная растяжимость кожи, гипо- или гипергидроз и др.), могут подтверждать наследственный характер патологии. Одним из проявлений СО является алопеция, наличие аналогичных симптомов у родственников ребенка (алопеция у деда и бабушки по линии отца) может указывать на носительство мутантного гена, но меньшей его экспрессии.

Признаки нездоровья у ребенка мама отмечала с первых дней жизни в виде упорного гнойного конъюнктивита (хотя носослезный канал всегда был проходим), беловатых выделений из наружного слухового прохода, трещин в заушной области. С рождения у

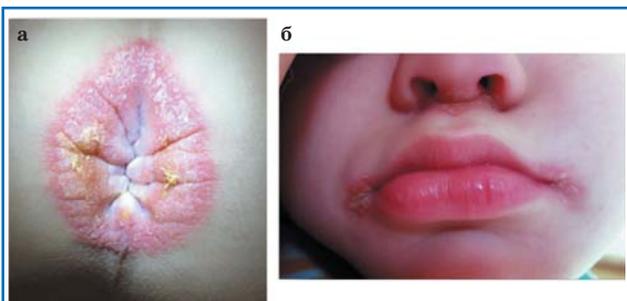


Рис. 1. Гиперкератоз вокруг естественных отверстий: перианально (а), периорально и периназально (б).



Рис. 2. Поражение ладоней (а) и стоп (б).



Рис. 3. Поражение волос.

ребенка отмечались особое строение ногтевых пластин по типу тонкой ткани (мама сравнивает с шелком), отсутствие роста волос на месте выпавшего лануго.

Первые высыпания в области межпальцевых складок стоп появились в возрасте 7 месяцев и имели вид пузырей, расположенных на гиперемизированном фоне. Дерматологами по месту жительства заподозрен микоз, однако назначенная антимикотическая терапия ожидаемого эффекта не дала. Далее был выставлен диагноз атопического дерматита, лечение которого также было неэффективно. Постепенно высыпания распространились на стопы (островками, полного поражения стоп никогда не отмечалось), далее в области ладоней – в местах максимального давления и трения.

За 1,5-летний период (с 7 месяцев до 2 лет) ребенок прошел стационарное лечение: ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского с диагнозом «первичный иммунодефицит неуточненный», НЦЗД с диагнозом «Монилетрикс», консультирован генетиком в МГНЦ

РАН, который рекомендовал проведение полногеномного секвенирования, однако в силу высокой стоимости исследование проведено не было. Впервые поступил в отделение дерматовенерологии РДКБ для обследования и определения тактики лечения.

При поступлении состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, самочувствие нарушено из-за боли при ходьбе, зуда пораженных участков кожи. Патологический кожный процесс подостровоспалительного характера, распространенный, симметричный, расположен на коже лица (периорально, периназально), ладоней и подошв, перианально. В области носа и углов рта – линейные трещины, гиперемизированные, покрытые желтоватыми корочками и белым творожистым налетом, явления гиперкератоза. Перианально – веррукозные гиперкератотические бляшки, краевая гиперемия, белый творожистый налет (рис. 1).

На ладонной и подошвенной поверхностях, межпальцевых складках отмечаются кератодермические наслоения, расположенные островками в местах максимального давления, окруженные венчиком ярко-красной гиперемии. Центральная часть ладоней и стоп не поражена (рис. 2). Субъективно в местах высыпаний зуд и болезненность.

Кожа вне очагов с выраженным ксерозом, рассеянными фолликулярными гиперкератотическими папулами телесного цвета без шелушения. Ногти – выражена дистрофия: мягкие, ломкие, практически не растут.

Волосы тонкие, редкие, легко ломаются, брови и ресницы прорежены (рис. 3).

При проведении обследования в клиническом анализе крови отмечались незначительный лимфоцитарный лейкоцитоз, отсутствие сенсибилизации к пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам, концентрация общего IgE в пределах возрастной нормы. По данным УЗ-сканирования – синдром билиарного сладжа. Консультации невролога и психолога выявили невротические реакции, диссомнию.

Молекулярно-генетическое исследование, которое могло бы помочь в постановке окончательного диагноза, проведено не было в виду высокой стоимости и недостаточного семейного бюджета.

В ходе постановки диагноза нами проводилась дифференциальная диагностика с другими формами врожденной ЛПК: синдром Вохвинкеля (массивная кератодермия ладоней и стоп с гипергидрозом, потерей слуха и миопией), болезнь острова Мелледа (трансгредийный кератоз, атопический дерматит, койлонихия, снижение интеллекта), кератодермия Папийона—Лефевра (диффузная кератодермия, поражение зубов, нормальный рост волос), врожденная пахионихия (поражение ногтей, фолликулярный гиперкератоз, снижение остроты зрения); приобретенные ЛПК (возникают в более старшем возрасте и связаны с метаболическими и гормональными изменениями, хроническими инфекциями, паранеопластическими процессами), тирозинемия II типа (буллезное, а в последующем гиперкератотическое поражение кожи ладоней и стоп, катаракта, умственная отсталость), энтеропатический акродерматит (экзематоз-

ное поражение кожи вокруг естественных отверстий, алопеция, блефароконъюнктивит, диарея, депрессия, снижение уровня цинка в крови).

В итоге на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов обследования ребенку был выставлен диагноз: синдром Олмстеда.

Лечение состояло из высококалорийной диеты, седативной и наружной терапии. Из наружных средств применяли содово-солевые ванночки, кератолитические и противовоспалительные средства. В результате проведенного лечения улучшился кожный процесс: эритема, отек и другие патологические изменения в периоральной и перианальной зонах разрешились, гиперкератотические наложения в области ладоней и подошв уменьшились.

В настоящее время радикального способа лечения наследственных ЛПК не существует. Все лечебные мероприятия носят симптоматический, редко – патогенетический характер. Основу терапии составляет местное лечение. Регулярные ножные и ручные ванны способствуют размягчению роговых масс, облегчая их механическое удаление. После бальнеотерапии необходимо наносить на кожу эмомент с целью увлажнения кожи, кератолитические средства на основе мочевины, молочной кислоты и др. Хороший, хоть и временный эффект, оказывают мази, содержащие витамины А и D. Применение гидроколлоидной повязки может облегчить боль в случаях трещин на

ладонях и подошвах. В качестве симптоматических средств используются системные антибактериальные и противогрибковые средства. Перспективными, хотя и недоступными в настоящее время, являются методы геной инженерии, основанные на блокировании доминантных негативных аллелей [19]. Решение использовать системную терапию принимается индивидуально, после сопоставления риска и пользы от терапии. Основным препаратом является ретиноевая кислота (обычно ацитретин), регулирующая процесс ороговевания [20]. Болезнь является изнурительной, а прогрессирующая кератодермия и возможная мутиляция фаланг пальцев могут повлиять на социализацию и резко ухудшить качество жизни пациентов. Поэтому поиск новых способов лечения является чрезвычайно актуальным.

Представление клинического случая достаточно редкого наследственного дерматоза позволит педиатрам заподозрить, а детским дерматологам поставить правильный диагноз, для подтверждения которого требуется проведение молекулярно-генетического исследования, что поможет семье в пренатальной диагностике СО.

Конфликт интересов: авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщать.

Korotkiy N.G.  0000-0001-5349-7346

Botkina A.S.  0000-0001-6890-2041

Литература

1. Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В. Наследственные болезни и пороки развития кожи. М.: Наука, 2004: 174.
2. Бедру М.Н., Суколин Г.И. Распространенность и клинический полиморфизм ладонно-подошвенных кератодермий. Всероссийская конференция «Современные проблемы детской дерматовенерологии и микологии». М., 2002: 63.
3. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmutz M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol. Ther.* 2013; 26: 10.
4. Olmsted HC. Keratoderma palmaris et plantaris congenitalis: Report of a case showing associated lesions of unusual location. *Am. J. Dis. Child.* 1927; 33: 757–764.
5. Ogawa F, Udono M, Murota H, Shimizu K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Katayama I. Olmsted syndrome with squamous cell carcinoma of extremities and adenocarcinoma of the lung: Failure to detect loricrin gene mutation. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13: 524–528.
6. Yaghoobi R, Omidian M, Sina N, Abtahian SA, Panahi-Bazaz MR. Olmsted syndrome in an Iranian family: Report of two new cases. *Arch. Iran Med.* 2007; 10: 246–249.
7. Haghghi A, Scott CA, Poon DS, Yaghoobi R, Saleh-Gohari N, Plagnol V, Kelsell DP. A missense mutation in the MBTPS2 gene underlies the X-linked form of Olmsted syndrome. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 133: 571–573. doi: 10.1038/jid.2012.289.
8. Yadav M, Goswami C. TRPV3 is a non-selective cationic channel and is important for several physiological functions. *Channels.* 2017; 11 (3): 196–208.
9. Tang L, Zhang L, Ding H, Wang X, Wang H. Olmsted syndrome: a new case complicated with easily broken hair and treated with oral retinoid. *J. Dermatol.* 2012; 39: 816–817.
10. Duchatelet S, Hovnanian A. Olmsted syndrome: Clinical, molecular and therapeutic aspects. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2015; 10: 33.
11. Nofal A, Assaf M, Nassar A, Nofal E, Shehab M, El-Kabany M. Nonmutating palmoplantar and periorificial keratoderma: a variant of Olmsted syndrome or a distinct entity? *Int. J. Dermatol.* 2010; 49: 658–665. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04429.x.
12. Perry HO, Su WP. Olmsted syndrome. *Semin. Dermatol.* 1995; 14: 145–151.
13. Al-Mutairi N, Sharma AK, Nour-Eldin O, Al-Adawy E. Olmsted syndrome: Report of a new case with unusual features. *Clin. Exp. Dermatol.* 2005; 30: 640–642.
14. Dessureault J, Poulin Y, Bourcier M, Gagne E. Olmsted syndrome-palmoplantar and periorificial keratodermas: Association with malignant melanoma. *J. Cutan. Med. Surg.* 2003; 7: 236–242.
15. Ogawa F, Udono M, Murota H, Shimizu K, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Katayama I. Olmsted syndrome with squamous cell carcinoma of extremities and adenocarcinoma of the lung: Failure to detect loricrin gene mutation. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 13: 524–528.
16. Poulin Y, Perry HO, Muller SA. Olmsted syndrome-congenital palmoplantar and periorificial keratoderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10: 600–610.
17. Requena L, Manzarbeitia F, Moreno C, Izquierdo MJ, Pastor MA, Carrasco L, Fariña MC, Martín L. Olmsted syndrome: Report of a case with study of the cellular proliferation in keratoderma. *Am. J. Dermatopathol.* 2001; 23: 514–520.
18. Fonseca E, Del Pozo J, Almagro M, Yebra MT, Cuevas J, Contreras F. Olmsted syndrome. *J. Cutan. Pathol.* 2001; 28: 271–275.
19. Broad LM, Mogg AJ, Eberle E, Tolley M, Li DL, Knopp KL. TRPV3 in Drug Development. *Pharmaceuticals.* 2016; 9 (3): 55.
20. Digiovanna JJ, Mauro T, Milstone LM, Schmutz M, Toro JR. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol. Ther.* 2013; 26: 10.