

В.Н. Короткий, М.К. Рыченко, Т.А. Тихомиров

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ КАЛЬЦИНОЗ КОЖИ

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Korotkiy V.N., Rychenko M.K., Tikhomirov T.A.

IDIOPATHIC CALCINOSIS OF THE SKIN

Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

В статье рассматривается случай редкого дерматоза – идиопатический кальциноз кожи у ребенка 6 лет. Манифестация заболевания началась в 1,5 года на фоне атопического дерматита. Описываются клиническая картина, диагностика и лечение данного заболевания.

Ключевые слова: идиопатический кальциноз, кальциноз кожи, генетика, диагностика, лечение, дети.

Контактная информация:

Короткий Владимир Николаевич – к.м.н.,
асс. каф. дерматовенерологии педиатрического
факультета ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Адрес: Россия, 117573 г. Москва,
Ленинский пр-кт, 117

Тел.: (926) 578-69-95, **E-mail:** kng40@mail.ru

Статья поступила 4.12.14,
принята к печати 21.01.15.

Contact information:

Korotkiy Vladimir Nikolayevich – Ph.D., Assistant
with Department of Dermatovenerology of Faculty
of Pediatrics of Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU)

Address: Russia 117573 Moscow,
Leninskiy prospect, 117

Tel.: (926) 578-69-95, **E-mail:** kng40@mail.ru

Received of Dec. 4, 2014;
submitted for publication on Jan. 21, 2015.

The article discusses the case of a rare dermatosis – the idiopathic skin calcification in a child of 6 years with manifestation in 1,5 year son the back ground of atopic dermatitis. The clinical features, diagnosis and treatment of the disease are described.

Key words: idiopathic calcification, skin calcification, genetics, diagnosis, treatment, children.

Идиопатический кальциноз кожи, также известный как липокальцигрануломатоз, синдром Тейчлендера, болезнь Профише – исключительно редкое семейное генетическое заболевание, впервые описанное французским врачом G.Ch. Profichet в 1900 г. В настоящее время выделяют гиперфосфатемическую форму идиопатического кальциноза кожи, обусловленную мутацией генов *GALNT3* и *FGF23*, локализованных в 2q24.3 и 12p13.32 соответственно, и нормофосфатемическую форму, вызванную мутацией гена *SAMD9* (sterile alpha motif domain-containing-9 protein), локализованного в 7q21.2 [1, 2].

Кальциноз кожи относится к заболеваниям, характеризующимся продуцированием и накоплением в коже каких-либо субстанций, так называемым «болезням накопления», и отложением в дерме и подкожной клетчатке осажденных солей кальция (аморфный фосфат кальция и карбонат кальция) [3].

На данный момент выделяют 4 разновидности кожного кальциноза: дистрофический, метастатический, метаболический и идиопатический, причем понятия «метаболический» и «идиопатический» в американской литературе используются как синонимы.

В основе дистрофического кальциноза лежит отложение солей кальция в патологически измененной коже и подкожно-жировой клетчатке (хронические воспалительные, опухолевые инфильтраты, рубцы, кисты, гемангиомы) [4]. Разделяют очаговые и генерализованные кожные кальцинозы [3]. Этиология не известна. К предрасполагающим факторам можно отнести хронические воспалительные гранулемы, облитерирующий атеросклероз, болезни нервной системы, хроническую венозную недостаточность, инвазии, кисты, вирусные инфекции [4].

Метастатический кальциноз обусловлен отложением солей кальция за счет нарушений кальциевого и/или фосфорного обмена, при наличии факторов, способствующих осаждению солей. Возникновение гиперкальциемии связывают с нарушением функции паращитовидных желез (первичный и вторичный гиперпаратиреоз), щитовидной железы, гипервитаминозом D при хронических заболеваниях почек, злокачественных опухолях, саркоидозе [6]. Клинически в коже и подкожной клетчатке отложения возникают крайне редко и характеризуются образованием плотных белых, болезненных папул, бляшек и узелков, обычно обызвествления наблюдаются во внутренних органах (желудок, легкие, миокард) и сосудах.

К метаболическому кальцинозу, имеющему ограниченную (местную) и универсальную формы, также относят особые формы: эластическая псевдоксантома, синдром Элерса–Данло, прогерия взрослых, CREST-синдром [6]. Нарушения характеризуются отсутствием гиперкальциемии и обусловлены нестойкостью буферных систем, развитием ацидоза, приводящих к снижению растворимости кальция и его отложению в мышцах, сухожильных влагалищах, подкожно-жировой клетчатке и коже [7]. Клиническая картина очагового метаболического кальциноза складывается

из твердых, единичных/множественных узелков желто-белого цвета, преимущественно на верхних конечностях, в области локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых суставов.

При универсальной форме локализация распространяется на спину, ягодицы, нижние конечности, преимущественно в области крупных суставов, что в дальнейшем может вызвать их деформацию и контрактуру [8]. Частота встречаемости ограниченного кальциноза увеличивается в среднем и пожилом возрасте, тогда как универсальной формой чаще болеют молодые люди, дети и грудные младенцы. На долю женщин приходится до $\frac{3}{4}$ случаев кальциноза. Клинически проявляется множественными узлами и узелками неправильной формы, величиной от горошины до лесного ореха, невоспалительного характера [8]. Узлы плотные, располагаются в дерме или подкожной клетчатке. Кожа без признаков воспаления, спаяна с узлами. Размягчившись, узлы вскрываются с образованием фистул и длительно заживающих язв, через которые эвакуируется крошковатая желто-белая масса с примесью крупинок извести. Для язв характерно длительное рубцевание.

Патогистологически при окраске гематоксилином и эозином отложения кальция, состоящие в основном из фосфорнокислого и углекислого кальция, отчетливо определяются в виде зерен и скоплений между пучками соединительной ткани дермы и подкожной клетчатки. Между отложениями нередко встречаются эпителиоидные клетки, инородные тела и гранулематозные изменения [5].

Идиопатический кальциноз кожи отличается от других отсутствием нарушений системного обмена кальция при отчетливой кожной симптоматике, является наследственной патологией, которая передается по аутосомно-рецессивному типу. Идиопатический кальциноз кожи условно разделяется на два вида: универсальный и ограниченный [6].

Лечение: при кальцинозе наиболее эффективно хирургическое удаление ограниченных кальцинатов. Некоторые крупные узлы вскрывают, максимально освобождают от известковых масс. Мелкие элементы подвергают диатермокоагуляции, воздействию ультразвуком [5].

При гиперкальциемии рекомендуется этилендиаминтетраацетат (ЭДТА) в вену, медленно по 2–2,5 мл в 20 мл 20% глюкозы, на курс 5 вливаний. Препарат также вводят по 2–4 г в сутки, растворив на 500 мл 5% раствора глюкозы, ежедневно. Может быть использована также аминокaproновая кислота по 6–8 г в сутки. Иногда прибегают к длительному приему хлористого аммония, динатрийфосфата, калия йодида, железа йодида [9].

При кальцинозе, сопровождающемся воспалительными явлениями, назначают местно тепло, ультрафиолетовое облучение (УФО), гелиотерапию. Следует отметить, что для кальциноза более характерны невоспалительные узелки, пальпируемые в глубоких слоях кожи в виде плотных безболезненных под-

вижных образований. Язвы, возникающие в результате спонтанного вскрытия кальцинозных очагов, нередко резистентны к терапии, лечатся по общим принципам. Наряду с другими средствами (репаративы, антимикробные препараты) хорошие результаты иногда дает лазеротерапия. Больным группы риска ограничивают прием продуктов, богатых солями кальция, витамином D.

Ниже приводим наше наблюдение идиопатического кальциноза кожи у мальчика 6 лет.

Пациент К. 6 лет поступил в отделение дерматовенерологии РДКБ 6.11.14 с жалобами на множественные узелковые безболезненные образования в области кистей, локтей, коленей, голени и ягодицы. Из анамнеза пациента следует, что ребенок до года наблюдался неврологом с синдромом повышенной нервно-мышечной возбудимости. С 3 месяцев в периферической крови отмечается повышение эозинофилов. На первом году жизни имел проявления атопического дерматита, при исследовании специфических IgE выявлена положительная реакция на коровье молоко, смесь трав и домашнюю пыль. Наследственность: у матери остеобластома левой плечевой кости (оперативное лечение в 12 лет), полное выздоровление. Из анамнеза заболевания известно: впервые в 1 год 7 месяцев обратили внимание на изменение кожи на кончиках пальцев после травмы, при обследовании дерматологом диагностированы вульгарные бородавки. В 2 года обратились к детскому хирургу с опухолевидным образованием на правой стопе, диагностирована эпителиома правой стопы. В 2,5 года обратились с жалобами на опухолевидное образование II пальца правой кисти. После ультразвукового исследования выставлен диагноз: фиброма II пальца правой кисти.

В возрасте 4 лет находился на лечении в ФГБУ ЦИТО им. Н.И. Пирогова, где проводилось оперативное удаление фибромы II пальца правой кисти. При гистологическом исследовании: доброкачественное образование в виде долек, окруженных соединительной тканью, в толще которых отложение отдельных зерен и масс кальция.

В 5 лет проходил обследование в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с направляющим диагнозом: ювенильный ревматоидный артрит. После проведенного обследования убедительных данных за ревматические заболевания получено не было. В сентябре 2014 г. был обследован в детском эндокринологическом отделении Университетской Детской клинической больницы МГМУ им. И.М. Сеченова, где были исключены эндокринные причины нарушений фосфорнокальциевого обмена и выставлен предположительный диагноз: идиопатический кальциноз кожи.

Объективно при поступлении: очаги поражения представлены плотными одиночными и множественными мелкими узелками, которые располагаются на коже верхних и нижних конечностях, ягодице, спине и лице (рис. 1–4). Очаги безболезненные и плотноватые на ощупь, кожа над ними практически не изменена и имеет нормальную окраску. Отдельные узлы вскрылись с выделением белой творожистой массы.

Общие анализы крови и мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе крови: мочевины 6,8 ммоль/л (норма 2,5–6,4 ммоль/л); триглицериды

0,31 ммоль/л (норма 0,45–18,2 ммоль/л); АЛТ 8 МЕ/л (норма 10–45 МЕ/л); калий 4,71 ммоль/л (норма 3,4–4,5 ммоль/л); Са общий 1,09 ммоль/л (норма 0,8–1,2 ммоль/л); КФК – 101 МЕ/л (норма 25–200 МЕ/л).

Биохимический анализ суточной мочи: фосфор 28,4 ммоль/л (норма 0–20 ммоль/л).

Паратиреоидный гормон – 41,9 пг/мл (норма – 15–68,3 пг/мл); ТТГ – 1,6 мк/МЕмл (норма 0,6–3,8 мк/МЕмл), Т₄ свободный – 2,1 мк/МЕмл (норма 1,5–2,9 мк/МЕмл).

УЗИ: печень – стенки сосудов и протоков уплотнены; желчный пузырь с S-образной деформацией в выходном отделе; почки – стенки уплотнены, умеренное количество мелких гиперэхогенных сигналов, не дающих УЗ-тень; щитовидная железа – экзогенность несколько повышена, васкуляризация несколько усилена; паращитовидная железа – по заднему контуру правой доли в проекции нижнего полюса визуализируется образование пониженной эхогенности. При компьютерной томографии черепа кальцинатов не выявлено.

Рентгенография кистей в двух проекциях (рис. 5): в проекции эпифиза 1-й, 2-й и 3-й пястной кости справа, по латеральной поверхности, в области диафиза правой лучевой кости, по латеральной и медиальной поверхности дистального метадиафиза левой локтевой кости, слева в проекции основной, средней и концевой фаланги II пальца, основных фаланг III и IV пальца плотные кальцинаты, с четкими, неровными контурами. В обоих запястьях по 4 ядра окостенения, в т.ч. ядра полулунных костей. Структура кистей не изменена. Костный возраст соответствует 3,5–4 годам.

Гистологическое исследование биопсийного препарата кожи определило в материале фрагменты жировой и соединительной ткани, среди которых определяются дольки различного размера, состоящие из множественных депозитов солей кальция, сливающихся между собой. Клеточность в данных очагах очень низкая. По периферии выявляются единичные многоядерные гигантские клетки. Материал консультирован проф. Дитером Хармсом (Киль, Германия). Заключение: патологические изменения соответствуют кальцинозу кожи.

Молекулярно-генетическое исследование в ФГБУ Эндокринологический научный центр (*FGF23*, *GALNT3*, *PTHRI*, *CASR*, *SLC34A1*, *CLCN5*, *SLC2A2* и др.) исключило нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что свидетельствует о нормофосфатемической форме идиопатического кальциноза.

На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных ребенку был поставлен диагноз: универсальный идиопатический кальциноз кожи, нормофосфатемическая форма.

Больному назначена диета с ограничением содержания кальция, витамина D, мочегонный чай, витамин С, купренил (10 мг/кг/сут, курсами по 14 дней, каждые 3 месяца, в течение года).

Больной был выписан под наблюдение дерматолога по месту жительства, несмотря на отсутствие клинического улучшения.

В представленном клиническом случае необходимо подчеркнуть наличие атопического дерматита, предшествующего развитию универсальной формы идиопатического кальциноза кожи, что может гово-



Рис. 1. Кальцификаты на коже правой кисти.



Рис. 2. Кальцификаты на коже в области локтевых суставов.



Рис. 3. Кальцификаты в области межфаланговых суставов кисти руки.



Рис. 4. Кальцификаты в области коленных суставов.

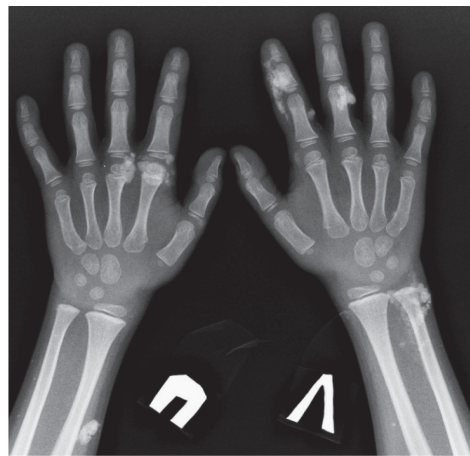


Рис. 5. Рентгенография верхних конечностей с отложением кальция в мягких тканях.

рить о провоцирующем характере и триггерных свойствах атопического дерматита.

Целью данной работы является демонстрация пациента с тяжело протекающей формой редкого дерматоза, не реагирующего на применяемую терапию. Ввиду клинической редкости данной нозологии и ее малоизвестности педиатрам и дерматологам (ребенку устанавливался диагноз и проводилось лечение от вульгарных бородавок, эпителиомы, фибромы; проведенное обследование в НИИ ревматологии и в Университетской детской клинической больницы МГМУ им. И.М. Сеченова исключило ревматическую и эндокринологическую патологию) следует улучшить работу специалистов в направлении диагностики кальцинозов кожи на ранних этапах и объединить усилия специалистов педиатрического, дерматологического, эндокринологического и хирургического профилей в разработке и создании алгоритма лечения кальциноза кожи.

Литература

1. Topaz Orit, Shurman Daniel L, Bergman Reuven et al. Mutations in *GALNT3*, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoralcalcinosis. *Nature Genetics*. 2004; 36 (6): 579–581.
2. Topaz O, Indelman M, Chefetz I, et al. A deleterious mutation in *SAMD9* causes normophosphatemic familial tumoralcalcinosis. *Am. J. Hum. Genetics*. 2006; 79: 759–764.
3. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. Учебное пособие: Пер. с англ. М.: Невский Диалект, 1999: 126–127.
4. Van Brandt S. Calcinosis circumscripta. *Dermatologica*. 1982; 165 (5): 514–515.
5. Каламкрян АА, Мордовцев ВН, Трофимова ЛЯ.

Клиническая дерматология: редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989.

6. Альтмайер П. Терапевтический справочник по дерматологии и аллергологии. Справочное пособие: Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003: 402–406.

7. Коляденко В.Г., Головченко Д.Я., Федоренко А.Е и др. О распространенности кальциноза кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1982; 3: 47–49.

8. Гаджимурадов М.Н., Хачалов Г.Б. Универсальный метаболический кальциноз кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2007; 3: 14–16.

9. <http://ruderm.com/kaltsinoz.html> (дата обращения 25.11.2014).