

АКУЛИНУШКИНА Д. В., ДЗЮБИЧ Л. И., ДИКОВА О. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПАПИЙОНА-ЛЕФЕВРА

Аннотация. В статье представлен клинический случай редкого заболевания детского возраста – синдрома Папийона-Лефевра. Отражены трудности диагностики данного заболевания в амбулаторных условиях и при комплексном обследовании в детских стационарах. Показана необходимость генетического обследования для уточнения диагноза и назначения адекватной терапии. Прослежено отсутствие должного эффекта от комплексной терапии в лечении пародонтита, что сопровождается удалением зубов по медицинским показаниям.

Ключевые слова: синдром Папийона-Лефевра, эктодермальная дисплазия, ладонно-подошвенная кератодермия с пародонтитом.

AKULINUSHKINA D. V., DZYUBICH L. I., DIKOVA O. V.

CLINICAL CASE OF PAPILLON-LEFEVRE SYNDROME

Abstract. The article presents a clinical case of a rare childhood disease – the Papillon-Lefevre syndrome. The difficulties in diagnosing this disease in outpatient settings and in complex examination in children's hospitals are considered. The necessity of genetic examination for clarifying the diagnosis and prescribing an adequate therapy is shown. The absence of the proper effect of complex therapy in the treatment of periodontitis was traced. As a result, the teeth were removed on medical indications.

Keywords: Papillon-Lefevre syndrome, ectodermal dysplasia, palmar-plantar keratoderma with periodontitis.

Введение. Синдром Папийона-Лефевра относится к числу генодерматозов, является редкой формой эктодермальной дисплазии и характеризуется ладонно-подошвенной кератодермией, сопровождающейся пародонтитом с ранним началом (3–6 лет).

Распространенность данного заболевания составляет 1 : 250000 – 1 : 1000000 человек, что позволяет отнести его к группе орфанных (редких) заболеваний. Соотношение распространенности синдрома среди мужчин и женщин составляет 1 : 1. Синдром Папийона-Лефевра встречается во всех этнических группах [1].

Несмотря на редкость данного заболевания, остро стоит вопрос его актуальности среди врачей разных специальностей. Эти пациенты имеют склонность к развитию тяжелых системных гнойных заболеваний кожи и легких, тяжелых форм пародонтита с быстрой потерей собственных зубов. Возможна ассоциация заболевания со злокачественной

меланомой или плоскоклеточным раком. Нередко такие больные имеют выраженные нарушения секреторной функции щитовидной и поджелудочной желез [2]. Даже применение современной адекватной комплексной терапии полностью не останавливает прогрессирование острого пародонтита, что приводит к полной потере зубов к 18–25 годам. Это ведет к нарушению процессов социальной адаптации и требует использования других высокотехнологичных и дорогостоящих методов лечения (изготовление съемных и/или несъемных шинирующих ортопедических конструкций – зубных протезов и имплантов) [3].

На данный момент этиопатогенез заболевания изучен недостаточно. Но известно, что имеются мутации в гене *CTSC* (11q14.2), в участке, кодирующем катепсин С (дипептидилпептидаза I) [1]. Роль этой лизосомальной протеазы заключается в регуляции эпидермальной дифференциации клеток, процессов ороговения и шелушения, в активизации серин-протеаз, выделяемых клетками иммунной системы. Мутации гена *CTSC* приводят к почти полной потере активности катепсина С, что объясняет причину возникновения тяжелой формы кератодермии и является предположительной причиной повышенной восприимчивости к гнойным системным и кожным заболеваниям (фурункулез, пиодермия, инфекции дыхательных путей и т.д.). Существует предположение о том, что в патогенез синдрома Папийона-Лефевра могут быть вовлечены другие дефекты иммунной защиты [1].

Заболевание дебютирует в детском возрасте, однако возможно и более позднее его начало. Возникает выраженный псориазиформный гиперкератоз стоп и ладоней, который может переходить на дорсальные поверхности ладоней и стоп, реже очаги встречаются на разгибательных поверхностях коленных и локтевых суставов [1].

Вслед за поражениями кожи появляется выраженный, быстро прогрессирующий гингивит, переходящий в пародонтит с лизисом кости альвеолярных отростков, что в свою очередь приводит к ранней потере молочных и коренных зубов. В детстве явления пародонтита рецидивируют с быстрой потерей молочных зубов. В зарубежной литературе описано несколько случаев синдрома Папийона-Лефевра с подострым пародонтитом и/или пародонтитом с поздним началом [1].

Для подтверждения диагноза не всегда необходимо использование лабораторных и инструментальных методов диагностики. Диагноз может быть заподозрен на основании типичной клинической картины и выявления случаев заболевания в семье [2].

Заболевание имеет типичную рентгенологическую стоматологическую картину. При стоматологической рентгенографии челюстей обнаруживается атрофия альвеолярной кости, образование патологических зубодесневых карманов.

При биопсии кожи возможно обнаружение гиперкератоза с очаговым паракератозом, умеренной периваскулярной инфильтрации, гипергранулеза, акантоза. Исследование

функции нейтрофилов обнаруживают аномалии хемотаксиса и фагоцитоза полиморфоядерных лейкоцитов [4; 5]. Теоретически возможна антенатальная диагностика, однако случаев ее использования в литературе не описано [5].

Дифференциальная диагностика в первую очередь проводится с двумя редкими заболеваниями, представляющими аллельные варианты синдрома Папийона-Лефевра: синдромом Хаима-Мунка и препубертатным/агрессивным пародонтитом, а также с другими заболеваниями с подобными дерматологическими характеристиками (кератодермия Вернера, кератодермия Меледа, синдром Ховела-Эванса, болезнь Грейтера и точечный кератоз) [4–7].

Основными принципами терапии являются организация режима и диеты ребенка, комплексная медикаментозная терапия.

Немедикаментозная терапия включает охранительный режим и диету. В первую очередь необходимо устранение триггерных факторов, способствующих обострению заболевания (психоэмоциональные нагрузки, смена климатических зон, нарушение диеты, правил и режима ухода за кожей и др.). Значимую роль играет соблюдение диеты: необходимо максимально ограничить употребление легкоусвояемых углеводов так, как они являются питательной средой для патогенных и условно патогенных микроорганизмов, являющихся этиологическим фактором гнойно-воспалительных заболеваний, а также продуктов с высокой степенью аллергенности.

Медикаментозное лечение при данном заболевании симптоматическое, комплексное и базируется на пероральном применении высоких доз ретиноидов в сочетании с витамином Е, смягчающих течение ладонно-подошвенной кератодермии и замедляющих лизис альвеолярных костей, что снижает скорость потери зубов [1]. Использование курсов витаминов группы В (В₁, В₆, В₁₂) и витамина С позволяет смягчить течение гиперкератоза и благоприятно влияет на общее состояние больного [2; 6]. В период обострения заболевания, больным назначаются максимальные возрастные дозировки витаминов А, Е, С и группы В.

Вторым направлением лечения является адекватная антибиотикотерапия с индивидуальным подбором группы препаратов и возрастной дозировки. Это позволяет замедлить течение пародонтита.

Местная терапия включает использование кератолитических средств с последующим механическим удалением участков кератоза [5]. Хороший результат наблюдается при использовании мазей с ароматическими ретиноидами, которые нормализуют процессы ороговения и тормозят пролиферацию клеток эпителия. С местной противовоспалительной целью используют как местные нестероидные препараты, так и крема и мази, имеющие в составе глюкокортикоиды. Пациентам рекомендуется пользоваться эмолентами. Местно

применяются методы физиотерапии, в частности, криотерапия, диатермокоагуляция, лазеротерапия, солевые ванны и грязевые аппликации [8].

Необходимо уделить внимание гигиене полости рта. Рекомендуется использовать настои и ополаскиватели полости рта, оказывающие противовоспалительное действие. По показаниям врач-стоматолог проводит удаление зубных отложений, выскабливание патологических зубодесневых карманов, иссечение патологически измененных тканей десны и удаление зубов с подвижностью III степени [3].

Ребенок должен наблюдаться у педиатра, дерматолога, стоматолога, гастроэнтеролога. По показаниям проводятся консультации эндокринолога, хирурга, пульмонолога [1].

Единственным профилактическим мероприятием данного синдрома является генетическая консультация родителей ребенка. Так как это заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, то вероятность возникновения данного синдрома в потомстве составляет 25%, 50% будут носителями гена и только в 25% случаев возможно рождение здорового ребенка. Частота возникновения синдрома в семьях, проживающих в близкородственном браке выше, чем в обычных [1; 2].

Приведем клинический случай синдрома Папийона-Лефевра.

Мальчик Я., 4 лет, проживает в городе Саранске. В возрасте 3 лет 9 мес. выставлен клинический диагноз: Кератодермия Папийона-Лефевра. Хронический пародонтит.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Родители здоровы. Беременность протекала на фоне анемии, обострения хронического пиелонефрита, угрозы прерывания беременности. Роды срочные на 38 неделе. Вес ребенка при рождении 2950 г, рост 50 см. Наблюдались признаки асфиксии в родах. Оценка по шкале Апгар 7/7. К груди приложен сразу, сосал активно, выписан домой на 6-е сутки. Вскармливание смешанное. Нервно-психическое, физическое развитие соответствовало возрасту. Прорезывание зубов с 6,5 мес., к 1 году имелось 8 зубов. Перенесенные заболевания: редкие ОРВИ (1–2 раза в год). Привит. Аллергологический анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. В возрасте 2 лет 3 мес. появилась яркая гиперемия ладоней и подошв с последующим шелушением. Был консультирован аллергологом, выставлен диагноз: Атопический дерматит; в последующем консультирован дерматологом, выставлен диагноз: Ладонно-подошвенный кератоз. Получал местное лечение (смягчающие мази, кремы). Отчетливого клинического эффекта не наблюдалось. С целью исключения инфекционного характера заболевания обследован в Республиканской инфекционной клинической больнице. Выявлено носительство вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ); отмечалось увеличение печеночных трансаминаз

(АлТ, АсТ), рекомендовано обследование в отделении детской гастроэнтерологии. Дважды находился на лечении в отделении гастроэнтерологии ДРКБ (июнь 2016 г. и май 2017 г.) с клиническим диагнозом: Реактивный неспецифический гепатит на фоне хронической ассоциированной вирусно-грибковой инфекции (ВЭБ+ЦМВ+ВПГ+*Candida albicans*). Кератодермия. Трофологическая недостаточность 1 степени.

После выписки из стационара в июне 2017 г., учитывая стойкость кожных проявлений, осмотрен дерматологом курса кожных болезней Медицинского института МГУ им. Н. П. Огарёва, заподозрена кератодермия Папийона-Лефевра. Направлен на консультацию на кафедру кожных болезней Нижегородской медицинской академии, где было рекомендовано обследование в специализированном отделении дерматологии Научного центра здоровья детей (НЦЗД, г. Москва) с целью подтверждения диагноза и проведения генетического обследования.

С 15.08.17 г. по 23.08.17 г. находился на обследовании и лечении в отделении дерматологии НЦЗД, где был выставлен диагноз: Кератодермия Папийона-Лефевра. Хронический пародонтит (обострение), тяжелая степень.

При уточнении сведений о семье больного выяснено, что родители ребенка состоят в близкородственном браке – троюродные брат и сестра.

Заключение осмотра дерматолога: кожный процесс представлен очагами кератодермии на поверхности ладоней и подошв, в полости рта имеются пораженные зубы, слизистые оболочки чистые, со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Заключение осмотра стоматолога: слизистая десен гиперемирована по десневому краю, отечна, кровоточит при зондировании. В области всех групп зубов мягкий зубной налет, плотный пигментированный налет, не снимающийся при поскабливании, над- и поддесневые минерализованные зубные отложения.

Результаты лабораторного обследования: микробиологическое исследование (кровь, моча, флора): в полости рта, на слизистой носа и зева найдена нормальная микрофлора; биохимический анализ крови: умеренное повышение АлТ (52,7 Ед/л), АсТ(70,8 Ед/л); в иммунограмме: гипериммуноглобулинемия Ig E (более 3000 Ед/мл, при норме < 100 Ед/мл). Проведено генетическое обследование: выявлена делеция с.566_572del в гомозиготном состоянии в гене CTSC.

В отделении дерматологии НЦЗД проведено следующее лечение: антигистаминное средство: Зиртек 5 капель в сут per os; метаболическое средство: Цитофлавин 3 мл+ физиологический раствор 150 мл в/в №7; ангиопротектор: Аскорутин по 1 таб. внутрь; ферменты: Креон 10000 по 1 капс. 2 раза в день во время еды; Урсофальк 3,75 мл на ночь внутрь.

Физиолечение: ножные ванны с дерматологическим концентратом № 6; грязелечение на поверхность ладоней и стоп № 8.

Наружная терапия: мазь Бепантен 1 раз в день утром, мазь Радевит 1 раз в день днем, 2% салициловая мазь вечером (на пораженные участки кожи).

Лечение у стоматолога: наружно на афты: ватной палочкой нанесение винилина 3-4 раза в день. Выполнено снятие зубных отложений с помощью ультразвука, пасты SuperPolis.

Рекомендовано: после ежедневной гигиены полости рта – паста Солкосерил/облепиховое масло до заживления. Регулярное проведение профессиональной гигиены по месту жительства. Вне обострения, в дополнение к основной чистке зубов, спрей Тантум-Верде для обработки слизистой, ополаскиватели полости рта (Лесной бальзам). При обострении процесса – синтомициновая мазь с новокаином.

На фоне лечения в отделении отмечена положительная динамика, ребенок выписан домой.

Рекомендации по месту жительства: наружно: крем Урелия 10 на ладони и стопы 2–3 раза в день; мазь Бепантен / мазь Радевит / 2% салициловая мазь дополнительно по требованию; при зуде антигистаминный препарат Зиртек 5 капель 3 раза в день 14 дней; ангиопротектор Аскорутин по 1 таб. 1 раз в день 2 недели; ферменты: Креон 10000 по 1 капс. 2 раза в день 1 мес.; Урсофальк 3,75 до 3 месяцев; ванны с дерматологическим концентратом; грязелечение на поверхность ладоней и стоп курсом 6-10 раз 1–2 раз в мес.; наружно на афты в полости рта нанесение винилина (при необходимости). Санаторно-курортное лечение не противопоказано. Освидетельствование во МСЭК для установления инвалидности бессрочно.

В настоящее время ребенок наблюдается у педиатра и стоматолога по месту жительства, получает симптоматическую терапию согласно рекомендациям отделения дерматологии НЦЗД. Самочувствие ребенка удовлетворительное. Однако, несмотря на проводимую терапию, явления пародонтита сохраняются – за последние 3 месяца у больного удалено 9 зубов по медицинским показаниям (подвижность зубов III степени).

Выводы.

1. Синдром Папийона-Лефевра является орфанным заболеванием детского возраста. В Республике Мордовия за последние 40 лет выявлен один случай данного синдрома. Заболевание требует ранней диагностики, комплексной терапии и длительного наблюдения педиатра (до перевода во взрослую сеть), стоматолога и дерматолога – пожизненно.

2. Диагностика орфанных заболеваний на догоспитальном этапе весьма затруднительна. В клинике синдрома Папийона-Лефевра типичным является ладонно-подошвенный кератоз и хронический пародонтит, подтверждение диагноза возможно лишь

при проведении генетического обследования в специализированных центрах – обнаружение мутаций в гене *CTSC* (11q14.2).

3. Адекватно проводимая комплексная терапия приводит к уменьшению кожных проявлений, однако не позволяет полностью остановить прогрессирование пародонтита, приводящего к ранней потере зубов.

4. Единственным профилактическим мероприятием для данного заболевания является генетическое консультирование родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром Папийона-Лефевра [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.orpha.net/data/patho/.../Papillon-Lefe-vre-syndrome-RUrusAbs2551_.pdf.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
3. Янушевич О. О., Гринин В. М., Почтаренко В. А., Рунова Г. С. Заболевания пародонта. Современный взгляд на клинико-диагностические лечебные аспекты: уч. пос., рекоменд. УМО Минздравсоцразвития РФ и Минобразования РФ / под ред. О. О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с.
4. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Руководство по дерматокосметологии: рук-во. – М.: Фолиант, 2008. – 420 с.
5. Головкин А. В. Кератодермии // Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии: учеб. пос. для студ. высш. учеб. заведений, рек. ЦМК по высшему медицинскому образованию МЗ Украины. – Д.: Просвіта, 2014. – С. 351–367.
6. Горланов И. А. Детская дерматовенерология: учебн. для студ. высш. уч. заведений. – М.: АCADEMA, 2012. – 352 с.
7. Студиничин А. А., Аславский Д. В., Милявская И. Р., Леина Л. М., Оловянников О. В., Куликова С. Ю. Дифференциальная диагностика кожных болезней: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2010. – 225 с.
8. Таганов А. В., Тихомиров А. А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / науч. ред. Н. Г. Короткий. – Тверь: Губернская медицина, 2001. – 528 с.