

# Нейрошкірні генодерматози

**Л.Д. Калюжна**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

## Резюме

Взаємодія шкіри з нервовою системою може базуватись на вадах розвитку, часто як результат дефектів ембріогенезу, як системна дія на системи метаболічного розладу, інфекція або імунна відповідь. Термін «факоматоз» використовується в описі сітчастих уражень при туберозному склерозі, нейрофіброматозі, хворобі Штурге – Вебера. Знання патогенезу цих захворювань стійко використовуються.

**Ключові слова:** нейрошкірні захворювання, факоматоз, нейрофіброматоз, туберозний склероз, хвороба Штурге – Вебера.

Дерматологія – найширший медичний напрям, враховуючи кількість можливих патологічних станів з боку шкіри. Так, до номенклатури дерматологічних розладів відносять понад 2 000 найменувань. Також дерматологію вирізняє той факт, що часто патологічні зміни шкіри виступають ознаками внутрішніх захворювань. Це, безперечно, змушує лікаря-дерматолога завжди виступати прибічником мультидисциплінарного погляду на будь-яку дерматологічну проблему, а інтерніста – поважати кваліфікованість дерматолога, залучатись до сумісного вирішення проблем. Але треба погодитись, що в переважній більшості випадків саме дерматолог є тією першою інстанцією, куди звертаються хворі або батьки маленьких пацієнтів з помітними змінами шкіри. Симптоми на шкірі можуть бути пов'язані із захворюваннями гепатолієнальної, ендокринної, нервової систем, органів травлення, розладами імунітету. Надзвичайно велику роль відіграє генетична складова виникнення різноманітних патологій шкіри.

Окремо слід зупинитись на такій актуальній проблемі, як шкіра та нервова система. Ця поєднаність ґрунтується на різнорівневих сегментах взаємодії шкіри та нервової системи. Є такі параграфи цієї взаємодії, як центральна та периферійна нервова система, вроджені чи набуті вади, генетичні вади, психічні захворювання спадкові чи набуті, безпосередня роль нервової системи в тяжкості перебігу хронічного дерматозу, схильності до загострення та рецидиву, участь в реалізації механізмів свербіжув, невротичні дерматози і, зрештою, нейрокутанні дерматози.

Хочеться додати, що якщо ми торкаємось такої складної міждисциплінарної теми, дерматовенеролог зобов'язаний знати і орієнтуватись у правильній діагностиці

нейросифілісу, проблема якого наростає з кожним днем. Але в цій публікації є бажання торкнутись саме проблеми нейрошкірних дерматозів. Тому перш за все є сенс згадати особливості ембріонального формування епідермісу та нервової системи [5].

Розвиток ембріону людини є надзвичайно вражаючим комплексним процесом, що складається з руху масивів клітин, клітинної проліферації та загибелі. Всі ці процеси координовані складним каскадом міжклітинної сигналізації, що призводить до селективної активації факторів копіювання, які потім визначають призначення та життєдіяльність клітинних клонів. Ідентифікація таких ключових регуляторних генів сприяє процесу їх пошуку, особливо при вроджених захворюваннях шкіри та в їх пренатальному визначенні. Удосконалення наукових напрямів, які вивчають генетичні механізми при різних спадкових захворюваннях, допомагає в розробці кращого менеджменту та лікування.

Відразу після запліднення ембріон людини швидко ділиться і до кінця першого тижня починає проникати в маткову стінку. Клітини ембріону продовжують поділ, за наступні 3 тиж відбувається процес гастрюляції, клітини упорядковуються і створюють три первинних ембріональних зародкових шари: ентодерма, мезодерма, ектодерма. Ектодермальні клітини починають відповідати як за епідерміс, так і за нейроектодермальну формацію.

Нейроектодерма спочатку формує клітинне розмежування обох складових, в першу чергу епідермісу, потім зупиняє цей процес і включається в будову нервової трубки та відокремлення її від епідермісу. Упродовж перших місяців гестації примітивний одноклітинний шар епідермісу утворює спеціалізовану ембріональну

структуру – перидерм, який вкриває епідерміс, поки не починається кератинізація, після чого він дегенерує. Клітини перидерму приєднуються до інших щільних з'єднань, а їх апікальні поверхні вкриті мікрворсинками. Перидерм пізніше стає великим міхуром, а потім – множинними дрібними міхурами. Перидермальні клітини не можуть вважатись чітко визначеними клітинами, вони утворюють субстанцію навколо фетальної шкіри.

Під час епідермальної кератинізації у другому триместрі перидермальні клітини відокремлюються від епідермісу та занурюються в амніотичну рідину, а потім складають захисну казеозну змазку шкіри новонародженого. Це відокремлення залежить від таких спеціалізованих форм апоптозу, як фрагментація ДНК. Епідермальне розшарування епідермісу відбувається приблизно на 8-му тижні гестації. На 22–24-му тижнях епідерміс вже складається з 4–5 шарів на додаток до дегенеруючого перидерму. Кератинізація придатків шкіри починається на 15-му тижні, а завершується – на 22–24-му.

Дві популяції спеціалізованих клітин – меланоцити та клітини Лангерганса – мігрують в епідерміс під час раннього ембріонального розвитку. Меланоцити походять з неврального гребня, який формується навколо невральної трубки. Попередники меланоцитів мігрують з невральної трубки до нижніх шарів мезенхіми примітивного епідермісу. Вони рухаються за характерною траєкторією навколо та вздовж середньої лінії.

Клітини Меркеля, високого ступеня іннерваційної здатності нейроендокринні клітини, здійснюють механорецепцію та ідентифікуються в епідермісі у першому триместрі. Ці клітини визначаються рано – на 8–13-му тижнях в долонно-підшовному епідермісі, а трохи пізніше – в міжфолікулярній шкірі. Клітини Меркеля характеризуються наявністю цитоплазматичних гранул, цитокератину 20 та нейропептидів. Вони знаходяться в базальному шарі епідермісу, часто зв'язані з придатками та нервовими волокнами, і особливо щільно – на вільній шкірі. Вони є давнім джерелом дискусій, але недавні праці демонструють, що клітини Меркеля ссавців походять скоріше з нервових гребнів, ніж з плюрипотентних кератиноцитів.

Ембріональна міграція двох генетично відокремлених клітинних субпопуляцій дає підставу для уражень вздовж ліній Блашко. Так, смуги гіпо- та гіперпигментацій визначають ембріональний міграційний шлях невральних меланоцитів, які мають гребеневе походження з меланоцитарних попередників. Їх початкові витоки розміщені починаючи від нервової трубки до епідермісу. Деякі пігментні розлади слідує такому розподілу: нетримання пігменту, гіпомеланоз Іто та округлі невоїдні гіпермеланози.

Філогенетична близькість шкіри та нервової тканини можуть допомогти в оцінці клінічних проявів при дерматозах, які поєднують розлади шкіри з ураженням нервової системи. Ця група дерматозів має назву «факоматози». Факоматози, або нейрошкірні дерматози,

характеризуються як шкірними ураженнями, так і патологією нервової (периферійної та центральної) системи, найчастіше у вигляді новоутворень [1, 2, 4]. Успадковуються вони автосомно-домінантно зі значною пенетрантністю, але досить часто дослідники повідомляють про випадки «нових» мутацій. Зупинимось на найбільш характерних нейродерматозах.

Нейрофіброматоз (Neurofibromatoses). Син.: хвороба Реклінгаузена.

Вперше в 1882 р. клініку та патологічні процеси при цьому захворюванні описав Реклінгаузен. П'ять років потому віденський офтальмолог Ліш описав вузли райдужки, які означив як важливий діагностичний критерій. Розрізняють 7 типів нейрофіброматозу, з них найбільшої уваги заслуговують типи I та II. Тип I – це хвороба Реклінгаузена, а тип II – акустична шваннома.

### Нейрофіброматоз-I (рис. 1)

Вважають, що приблизно 30–50 % випадків нейрофіброматозу-I базуються на спонтанних мутаціях [3]. Серед сімейних випадків успадкування було автосомно-домінантним, пенетрантність становила 100 % обстежених дорослих. Ген нейрофіброматозу-I з транслокацією довгого плеча на хромосомі 17q11 кодує нейрофібромін, який є пухлино-супресивним і більш за все експресує в невральній та гліальній тканинах. Коливання різних статистичних відомостей щодо розповсюдженості нейрофіброматозу-I призвели до того, що на сьогодні розглядають приблизну кількість випадків при народженні 1:3000. Гендерної привілеї нема.

Клінічних проявів нейрофіброматозу надзвичайно багато, залучені до патології майже всі органи та системи. Однак, на відміну від деяких генодерматозів, при яких шкірні ознаки можуть бути мінімальними, шкірні маніфестації при нейрофіброматозі відіграють велику роль у діагностиці. Для нейрофіброматозу характерні три ознаки: плями кави з молоком, нейрофіброми, вузли райдужки.

Плями кольору кави з молоком – café-au-lait – від кольору засмаги до темно-коричневого, і цей спектр залежить від пігментації неуразеної оточуючої шкіри. Вони розміщені на будь-якій ділянці шкіри, за винятком шкіри волосистої частини голови, долоней та підшов. Плями чітко відокремлені, мають овальну форму, діаметром від кількох міліметрів до 4 см. Прояви

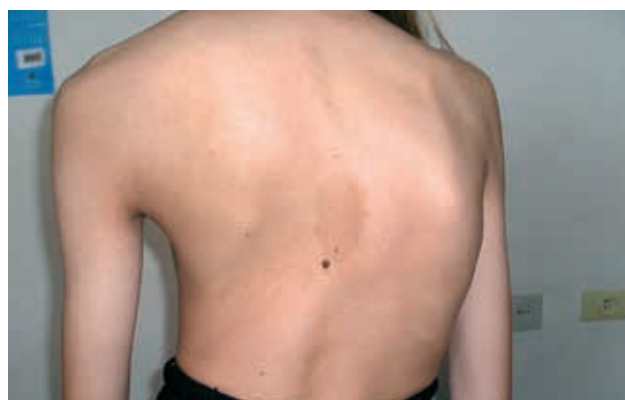


Рис. 1. Нейрофіброматоз-I

не обов'язково привертають увагу при народженні, переважно їх помічають на першому році життя. Якщо в дорослого більше 5 плям кави з молоком та діаметр їх понад 1,5 см – це один з критеріїв нейрофіброматозу. Найявніші маленьких лентигінозних висипань у паховій та пахвинній ділянках, які з'являються пізніше, ніж плями кави з молоком (ознака Кроу), також характерні для цього захворювання.

При народженні клінічні ознаки нейрофібром відсутні, активний старт у другій декаді, різко провокують процес пубертат та вагітність. Множинні нейрофіброми завжди помітні на шкірі, але вони виникають на нервах та внутрішніх органах. Нейрофіброми чітко оконтуровані, м'які папули та вузли, від міліметра до декількох сантиметрів діаметром, як у шкірі, так і в підшкірній клітковині. При натисненні нейрофіброми легко занурюються в гіподерму («дзвоник на дверях»). Процес обтяжується в пубертаті та під час вагітності. Може турбувати свербіж, болючість.

Вузли Ліша – пігментні асимптоматичні гамартоми на райдужці, які виникають у ранньому дитинстві, існують до 6 років у 30 % хворих, а у 95 % – існують і в дорослому віці.

До інших симптомів відносять скелетні аномалії (понижену статуру, макроцефалію, кіфосколіоз, вроджений псевдоартроз) та пухлини нервової системи (оптична нервова гліома, астроцитома, нейролеммома, менінгеома, нейрофіброма). Діти пацієнтів з нейрофіброматозом-I у 50 % випадків мають ризик цього захворювання. Малігнізація спостерігається дуже рідко, зазвичай це стосується великих пухлин.

### Нейрофіброматоз-II (рис. 2, 3)

Гени, відповідальні за нейрофіброматоз-II, розміщені на 22-й хромосомі і кодуєть мерлін або шванномін, які беруть участь у побудові протеїнів цитоскелету. Нейрофіброматоз-II – білатеральна акустична неврома, яка бере початок на вестибулярному нерві. Зустрічається з частотою 1:40 000 з високим ступенем пенетрантності. Спадкування автосомно-домінантне. Характеризується пухлинами шваннівських нервів – черепних та периферійних. Білатеральні акустичні невроми є пухлинами шваннівських клітин і беруть початок з вестибулярного нерва. Супроводжується цей процес такими симптомами, як втрата слуху, ортостатична нестійкість і головний біль. Крім акустичних невром на шкірі у 50 % випадків спостерігають плями кави з молоком, пахвові лентиги, нейрофіброми або шкірні шванноми. Шкірні прояви відмічають рідше, ніж при нейрофіброматозі-I. Захворювання не лікується. Потрібен моніторинг щодо малігнізації. Акустичну неврому видалюють хірургічно.

### Туберозний склероз

Туберозний склероз (Tuberous sclerosis). Син.: хвороба Бурневіля – Прингля, епілоїя – epiloia (*epilepsy*, *low intelligence*, *angiofibroma*) (рис. 4, 5).

Це генодерматоз, який уражує багато органів та систем, у тому числі шкіру та ЦНС [6]. Спадкується автосомно-домінантно. Класична тріада: аденома



Рис. 2. Нейрофіброматоз, пухлинна форма



Рис. 3. Нейрофіброматоз, пухлинна форма

себацеум, епілепсія та розумові розлади. Захворюваність 1:15 000 народжень, більшість випадків – спонтанні мутації. Відповідальні два гени – TSC1 (хромосоми 9q34) та TSC2 (хромосоми 16p13), їх протеїни продукують гамартин та суберин відповідно.

З народження з'являються гіпопігментовані (не депігментовані!) плями, які переважно розміщені в крижово-поперековій ділянці. У 30 % хворих на туберозний склероз існують і плями кави з молоком, їх можна визначити вже у віці кількох місяців. Плями розміром до 2 см, полігональні, нагадують відбиток пальця. У більшості хворих виявляють більше ніж одну гіпопігментовану пляму, іноді – до 100, їх порівнюють за формою з ясеневим листям. Утворення цих плям пояснюють зменшенням переходу меланосом в кератиноцити. Гіпопігментовані, краплеподібні плями (також їх називають «білі веснянки» або «конфетти») розміщені переважно на кінцівках. Такі прояви спостерігають у менш ніж 5 % уражених немовлят, але вони дуже характерні для туберозного склерозу.

Ангіофіброми обличчя виникають з 2 років, найчастіше – в 5–6 років. Ангіофіброми – це пухлини напівкулеподібної форми рожевого кольору розміром до горошини, які локалізуються на обличчі, перш за все в носогубних складках навколо носа, на щоках, підборідді. Раніш ці ангіофіброми приймали за *adenoma sebaceum*. Кількість ангіофібром поступово збільшується, прогресування зупиняється в пубертатному віці.

У половини хворих виявляють навколонігтьові фіброми. Неврологічні симптоми виявляють у 100 % хворих, переважно це пухлини ЦНС – кортикальні і субкортикальні гамартоми. Також можуть бути гамартоми

та ангиоміоліптоми сітківки, дефекти емалі зубів, кардіальна рабдоміома, перостоз нижньої частини черепа. Розумові розлади спостерігають у 90 % хворих, тяжкість їх варіює. Ангіофіброми видаляють за допомогою лазера або дермабразії (при дрібних фібромах). Неврологи повинні проводити контроль ризику апоплексичного удару.

#### Синдром Штурге – Вебера

Синдром Штурге – Вебера (Sturge – Weber syndrome). Син.: ангиоматоз енцефалотригемінальний.

Це системна гемангіома, що уражує шкіру, слизові та мозкові оболонки. Відзначається трисомія 22-ї хромосоми, спостерігається патологія іннервації судин. Це односторонній полум'яний невус, розміщений по першій та другій гілках трійчастого нерва з латеральним судинним ураженням мозкових оболонок та кори головного мозку. У 80 % хворих – епілепсія, розумові відхилення, геміпарези, м'язова атрофія, залучається райдужка, очне дно, можлива кальцифікація центральної нервової системи. При ураженні першої гілки можлива глаукома.

#### Ангиоматоз кортикоменінгеальний

Ангиоматоз кортикоменінгеальний (Angiomatosis corticomeningealis). Син.: синдром Диврі – Ван Богерта.

Гемангіоматоз, що проявляється мармуровою шкірою та епілептиформними нападами. Спадкування автосомно-домінантне. Дитина народжується з виразним малюнком поверхневої судинної сітки за типом «мармурової шкіри», особливо на бокових поверхнях тулуба, сідницях, кінцівках. З боку неврології – епілептиформні напади, прогресуюче розумове відставання, пірамідні та екстрапірамідні порушення.

#### Синдром телеангіектазії-атаксії

Синдром телеангіектазії-атаксії (Teleangiectasiae-ataxia syndrome). Син.: синдром Луї – Бар (рис. 6).

Синдром телеангіектазії-атаксії характеризується окуло-шкірними телеангіектазіями, прогресуючою церебральною атаксією з раннього дитинства, селективним імунodefіцитом з тенденцією до розвитку легеневої інфекції та хромосомною нестабільністю ДНК. Синдром зустрічається з частотою 1:100 000 – 1:40 000 живих народжень з носійством в популяції 1 %. У носіїв, особливо з негативними змішаними мутаціями, зростає ризик раку легенів, гематологічної малігнізації. Життя у носіїв скорочується приблизно на 8 років внаслідок онкологічних захворювань та ішемічної хвороби серця. Спадкування автосомно-рецесивне, мутація в гені АТМ (ataxia-teleangiectasia mutated), який відповідає за нагляд за ДНК та її ремонт і розміщений на хромосомі 11q22.3.

Першим проявом синдрому Луї – Бар зазвичай є атаксія, яка проявляє себе, коли дитина починає ходити; діти вже в ранньому дитинстві прикуті до ліжка. Як правило, діагноз не розпізнається доти, доки у віці 3–6 років не розвиваються окуло-шкірні телеангіектазії. Спочатку вони з'являються на латеральній та медіальній кон'юнктиві у вигляді червоних симетричних горизонтальних смуг. Згодом телеангіектазії

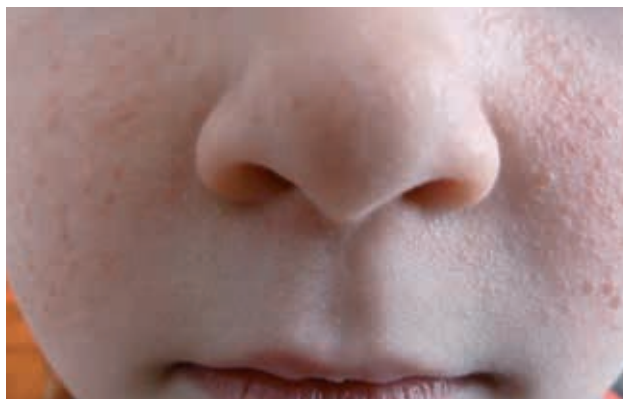


Рис. 4. Хвороба Бурневілья-Прінгля (туберозний склероз)



Рис. 5. Туберозний склероз



Рис. 6. Синдром Луї-Бар

прогресують на вухах, повіках, вилицях, в кубітальних та підколінних ямках, дорзальних поверхнях кистей та ступнів, на м'якому та твердому піднебінні. Нелицеві телеангіектазії часто виглядають як тонкі тендітні петехії.

З інших шкірних проявів можна відзначити плями кави з молоком, склеродермоїдні зміни, агресивні прояви ліпоїдного некробіозу. Імунні дефекти торкаються як гуморального, так і клітинного імунітету, що сприяє інфекціям. З ендокринних проблем – інсуліно-резистентний цукровий діабет. У хворих відзначається значний ризик злоякісних захворювань, особливо лімфому та лейкемії. Прогноз несприятливий. Лікування – пересадка кісткового мозку.

Зважаючи на викладене в аналізі спільне ембріональне походження меланоцитів і невральних структур та на пояснення лінійного розміщення генетичних дерматозів, доцільним є послатись на таке спадкове захворювання, як неутримання пігменту.

### Неутримання пігменту

Неутримання пігменту (Incontinentia pigmenti). Син.: хвороба Блоха – Сульцберґера.

Неутримання пігменту є мультисистемним X-зчепленим домінантним захворюванням, яке проявляє себе в 2 перші тижні життя (до 4 міс). Захворювання відображає вторинний мозаїцизм до X-інактивації (ліонізації). Мутація відбувається в гені NEMO (NF-κB есенціальному модуляторі) на хромосомі Xq28. Протеїн NEMO є субскладовою кінази, яка активує NF-κB, що захищає від (фактора некрозу пухлин-α) TNF-α-індукованого апоптозу. Розгляд неутримання пігменту як проапоптозного стану пояснює чоловічу летальність, деструкцію епідермальних клітин, відновлення клітин, що експресують мутантну X-хромосому, клітинами, що відображають нормальний алель. Захворювання у осіб чоловічої статі антенатально летальне, що пояснює переважну захворюваність у дівчат.

Неутриманню пігменту притаманні три послідовні фази: запальні висипи, потім пігментація та нарешті досить часто зворотній розвиток. Запальні явища проявляються еритематозними, уртикарними, бульозними папульозними висипами. Бульозні висипи більш характерні; головним чином, розміщуються лінійно

переважно на кінцівках та волосистій частині голови, іноді – на тулубі і дуже рідко – на обличчі. Через дні або тижні ці висипи розсмоктуються, залишаючи верукозні лінійні прояви. Згодом на їх місці формуються сітчасті пігментації.

Пігментація при неутриманні пігменту розвивається приблизно через 3 міс після появи запальних явищ та їх регресу. В цій фазі дисхромія проявляється у вигляді смугастих гіперпігментованих плям, які нагадують бризки бруду або сліди, які залишаються на піску після хвилі відливу. Запальні явища можуть рецидивувати в перші місяці на вже пігментованих ділянках, особливо при підйомі температури. У 30 % хворих дітей відзначають психічні розлади, апоплексичні напади, мікроцефалію та інші захворювання центральної нервової системи. У таких дітей зустрічаються й інші аномалії: зубів, очей, скелету, серця, нирок. Через декілька років пігментація може зникнути. Лікування симптоматичне.

Крім висвітлених нейрокутанних дерматозів слід зауважити, що в проблемі «шкіра та нервова система» детального розгляду та прискіпливого вивчення потребує інша проблема: шкіра та нейропептиди. Саме в цій проблемі, на відміну від викладеної, існують і терапевтичні вирішення.

### Список літератури

1. Нейрокожные генодерматозы [Текст] / М. Рёкен, М. Шаллер, Э. Заттлер, В. Бургдорф / Атлас по дерматологии. – МЕДпресс; 2012. – С. 328–329.
2. Суколин Г.И. Клиника наследственных дерматозов (атлас-справочник) [Текст] / Г.И. Суколин. – БИНОМ, 2013. – С. 174–184.
3. Lewis-Jones S. Localized forms of brown pigmentation [Text] / Jones S. Lewis / Pediatric dermatology. – OXFORD: University Press, 2010. – С. 546–549.
4. Liu C.M. Neurocutaneous disease [Text] / C.M. Liu, J.J. Zone / In: Dermatological signs of internal disease. – Saunders, 2003. – P. 287–300.
5. Loomis C.A. Embryology [Text] / C.A. Loomis., T. Koss, D. Chu / In: Dermatology. – MOSBY, 2008. – P. 37–47.
6. Tsao H. Neurofibromatosis and Tuberous Sclerosis [Text] / H. Tsao / In: Dermatology. – MOSBY, 2008. – P. 825–841.

### References

1. Ryoken M, Shaller M, Zattler E, Burgdorf V. Neurokoznyie genodermatozyi (atlas po dermatologii) (Neurocutaneous genodermatosis (atlas of dermatology). MEDpress; 2012. P. 328-329.
2. Sukolin GI. Klinika nasledstvennyih dermatozov (atlas-spravochnik) (Clinic of the inherited dermatosis (atlas). BINOM; 2013. P. 174-184.
3. Lewis-Jones S. Localized forms of brown pigmentation. Peadiatric dermatology. OXFORD: University Press; 2010. P. 546-549.
4. Liu CM, Zone JJ. Neurocutaneous disease. In: Dermatological signs of internal disease. Saunders; 2003. P. 287-300.
5. Loomis CA, Koss T, Chu TD. Embryology. In: Dermatology, MOSBY; 2008. P. 37-47.
6. Tsao H. Neurofibromatosis and Tuberous Sclerosis. In: Dermatology, MOSBY; 2008. P. 825-841.

## НЕЙРОКОЖНЫЕ ГЕНОДЕРМАТОЗЫ

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

### Резюме

Взаимоотношение между кожей и нервной системой может основываться на пороках развития, часто как результат дефектов эмбриогенеза, как системное действие на системы метаболического расстройства, инфекция или иммунный ответ. Термин «факоматоз» использовался в описании сетчатых поражений при туберозном склерозе, нейрофиброматозе, болезни Штурге – Вебера. Знание патогенеза этих заболеваний устойчиво используется.

**Ключевые слова:** нейрокожные заболевания, факоматоз, нейрофиброматоз, туберозный склероз, болезнь Штурге – Вебера.

## NEUROCUTANEOUS GENODERMATOSIS

L.D. Kaliuzhna

National medical academy of postgraduated education named after Shupik

### Abstract

The relationship between the skin and the nervous system may be based on: a developmental abnormality, frequently a result of a shared embryogenesis; on the system effect on both organ systems of a metabolic disorder, infection or immune response. The term «phacomatosis» used to describe the retinal lesions of tuberous sclerosis, neurofibromatosis, Sturge-Weber disease. Knowledge of pathogenesis of these disorders had been static for have years.

**Key words:** neurocutaneous disease, phacomatosis, neurofibromatosis, tuberous sclerosis, Sturge – Weber disease.

### Відомості про автора:

Калюжна Лідія Денисівна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.