

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ХЕЙЛИ–ХЕЙЛИ

Е. Н. Карпова — ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», врач — дерматовенеролог; **Д. А. Шнайдер** — ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», главный врач; **Н. К. Бобко** — ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», заведующая отделением.

CLINICAL CASE OF HAILEY–HAILEY DISEASE

E. N. Karpova — Saratov Regional Dermatovenereologic Dispensary, Dermatologist; **D. A. Schneider** — Saratov Regional Dermatovenereologic Dispensary, Head Physician; **N. K. Bobko** — Saratov Regional Dermatovenereologic Dispensary, Head of the Department.

Дата поступления — 31.08.2015 г.

Дата принятия в печать — 15.09.2015 г.

Карпова Е. Н., Шнайдер Д. А., Бобко Н. К. Клинический случай болезни Хейли–Хейли. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 442–444.

Представлен случай относительно редкого дерматоза — семейной доброкачественной хронической пузырчатки (болезнь Хейли–Хейли), наследуемой по аутосомно-доминантному типу, у пациентки 58 лет. Обобщены данные этиологии, патогенеза, клинической картины и дифференциальной диагностики. Описаны основные пути лечения заболевания.

Ключевые слова: семейная доброкачественная хроническая пузырчатка (болезнь Хейли–Хейли), ATP2C1 ген, кальциевые АТФазы, клиническая картина, лечение.

Karpova EN, Schneider DA, Bobko NK. Clinical case of Hailey–Hailey disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 442–444.

The study presents a relatively rare case of dermatosis. It is familial benign chronic vesicular fever (Hailey–Hailey disease) in a 58-years old female patient which is inherited as an autosomal dominant mode. The data about etiology, pathogenesis, clinical picture and differential diagnosis were summarized. The main ways of treatment of the disease are described.

Key words: familial benign chronic vesicular fever (Hailey–Hailey disease), ATP2C1 gene, calcium ATP-ase, clinical picture, treatment.

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка (болезнь Хейли–Хейли) — хронический интраэпидермальный буллезный дерматоз, тип наследования аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [1, 2]. Первое описание заболевания у детей принадлежит Gougerot и Allee (1933), развитие после периода полового созревания отметили братья Howard и Hugh Hailey в 1939 г. [3, 4].

Этиология. Развитие заболевания связано с мутацией ATP2C1 гена, локализуемого на хромосоме 3q21-q24, который кодирует синтез Са АТФазы (тип 2 номер 1) [5, 6]. Этот фермент участвует в работе кальциевой помпы, что обеспечивает стабильно низкий уровень Са²⁺⁺ в цитозоле. Целая группа кальциевых АТФаз, различающихся по локализации в клетке, строению и способу регуляции, переносит ионы кальция из клеточного сока во внеклеточную жидкость или внутриклеточные депо кальция — пузырьки эндоплазматического ретикула [7].

Ионы кальция играют ведущую роль в межклеточной адгезии, поэтому нарушения в работе кальциевой помпы приводят к патологическим изменениям в формировании сцепления между клетками (акантолизу) [3, 8].

Есть много предположений о причинах манифестации клинических проявлений болезни Хейли–Хейли: оксидативный стресс, травмы [9, 10], грибы, бактерии, вирусы [11], избыточное потоотделение, также разрабатывается генетическая концепция сегментарных проявлений аутосомно-доминантных заболеваний [12]. Учитывая особенности патогенеза, можно предположить роль нарушений кальциевого обмена, как вследствие дефицита витамина Д и его активного метаболита 1,25 диоксихолекальциферола, так и в результате дисбаланса половых гормонов.

Клиническая картина. Высыпания локализуются преимущественно в складках (паховых, подмышечных, межъягодичных), под молочными железами, на боковых поверхностях шеи, туловище, бедрах. Первичный элемент — пузырь или группа пузырей небольших размеров с серозным содержимым, которые очень быстро вскрываются, обнажая эрозии, на поверхности которых возникают серозно-гнойные слоистые корки и извилистые трещины, так называемые мозговидные извилины. Вследствие быстрого вскрытия пузырей их можно не обнаружить при осмотре больного. Сливаясь, пузыри образуют эрозивные очаги с четкими границами и желтоватыми корками на поверхности, характерен рост по периферии с разрешением в центре. В патологический процесс могут вовлекаться слизистые оболочки конъюнктивы, рта, пищевода, влагалища. Разрешение патологического процесса может происходить спонтанно, не оставляя рубцовых изменений. Симптом Никольского положительен лишь у части больных и только в пределах очагов поражения [13, 14].

Патогистология. В эпидермисе щели и лакуны; акантолиз, признаки дискератоза; нередко имеется эпидермальная гиперплазия, паракератоз. Реакция прямой иммунофлюоресценции отрицательна [13–15].

Диагностика болезни Хейли–Хейли основана на обнаружении буллезных высыпаний в местах естественных складок, хроническом рецидивирующем течении заболевания, удовлетворительном самочувствии больных, наследственном анамнезе, наличии акантолитических клеток без дегенеративных изменений, данных биопсии [13, 14].

Дифференциальная диагностика проводится с вульгарной пузырчаткой, герпетическим дерматитом Дюринга, буллезной формой болезни Дарье, микробной экземой, импетиго, кандидозом крупных складок, субкорнеальным пустулезом Снеддона–Уилкинсона [14].

Генетический тест однозначно подтверждает диагноз, указывая на наличие мутации ATP2C1 гена [6].

Ответственный автор — Карпова Елена Николаевна
Тел. (сот.): +79379636990
E-mail: elena.surovtseva2010@yandex.ru

Лечение. В основе эффективной терапии лежит правильный гигиенический режим, комбинация сильных топических стероидов, антибактериальных и фунгицидных препаратов [16]. Системные антибиотики (эритромицин) снижают бактериальную колонизацию в очагах поражения, что способствует укреплению межклеточных связей. [17]. Системные кортикостероиды показаны при обширных поражениях [18]. Проводились работы по изучению эффективности топического такролимуса, топических аналогов витамина Д, системных ретиноидов, циклоспоринона, ацитретина и в рефрактерных случаях метотрексата [19–24], но одни и те же препараты оказались эффективны не у всех пациентов. Рекомендуют дермобразию [25], ботулотоксин тип А [26], различные лазеры [27, 28], фотодинамическую терапию [29]. Нам представляется интересной возможность положительного влияния субэритемных доз ультрафиолетового излучения, витамина А и препаратов кальция, что приведет к увеличению синтеза витамина Д, повышению активности кальциевых АТФаз и нормализации процессов кератинизации, а также окажет противовоспалительный эффект. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Приводим собственное наблюдение из клинической практики.

Пациентка Т., 58 лет, обратилась к дерматовенерологу по месту жительства в марте 2015 г. с Ds: «Болезнь Хейли–Хейли».

При поступлении больная предъявляла жалобы на высыпания на коже туловища, конечностей.

Из анамнеза известно, что больной себя считает с 1989 г., когда во время второй беременности, преимущественно в складках — паховых, подмышечных, появились высыпания, которые впоследствии распространились на кожу туловища, верхних и нижних конечностей. Неоднократно лечилась в Клинике кожных и венерических болезней Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского (ККВБ СГМУ) с диагнозом: «Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Хейли–Хейли». Получала системное лечение преднизолоном, триамцинолоном, антибактериальными препаратами, топическими стероидами — с незначительным эффектом. Выписки предоставить не может. Последняя госпитализация в 2008 г. Течение заболевания хроническое, рецидивирующее, внесезонное. С 2008 по 2015 г. к врачам не обращалась, самостоятельно лечилась таблетированными формами триамцинолона, преднизолона, топическими стероидами (акридерм) — с переменным успехом.

Наследственность: отец пациентки отмечал похожие высыпания с 20-летнего возраста, мать здорова; сын с 16 лет (9.08.1983 г.р.) страдает болезнью Хейли — Хейли, неоднократно находился на амбулаторном лечении в ККВБ СГМУ, дочь (26.02.1990 г.р.) перенесла удаление правых придатков матки, а также субтотальную резекцию тонкой кишки по поводу дисгерминомы правого яичника с метастазами в возрасте 18 лет. Онкологические заболевания у гетерозигот описаны многими авторами [30, 31].

Сопутствующие заболевания: миопия слабой степени. Дорсопатия на пояснично-крестцовом уровне. Остеохондроз. Грыжа диска L5-S1; протрузия диска L4-L5.

Перенесенные заболевания: с 2011 г. признана инвалидом II группы по поводу деформирующего остеоартроза IV ст. правого и левого тазобедренного сустава с выраженным нарушением функции.

В 2014 г. произведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава, в марте



Рис. 1. Пациентка Т., 58 лет. Болезнь Хейли–Хейли. Март 2015 г.

2015 г. — тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

На момент обращения кожный статус характеризовался распространенными в складках (паховых, подмышечных, межъягодичных), под молочными железами, на боковых поверхностях шеи, туловище, в области гениталий мелкими вялыми пузырьками, мацерированными очагами эритемы размером до 5x7 см в диаметре с четкими очертаниями и неровной поверхностью, на которой определялись трещины и участки веррукозных разрастаний, эрозии, серозно-гноино-геморрагические корки (рис. 1). Симптом Никольского положительный на участках, непосредственно прилегающих к очагам поражения.

На основании жалоб, данных анамнеза и клинической картины заболевания был поставлен диагноз: «Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка (болезнь Хейли–Хейли)».

Проведены следующие диагностические исследования:

РМП+ИФА на Lues — отрицательные;

ОАК: эритроциты $4,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $272 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты $6,5 \cdot 10^9/л$, лимфоциты 50%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 41%, моноциты 5%, эозинофилы 2%, СОЭ 8 мм/ч;

биохимическое исследование крови: общий белок 75 г/л, альбумин 40 г/л, триглицериды 1,44 ммоль/л, холестерин общий 5 ммоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, креатинин 90 мкм/л, мочевины 4,2 ммоль/л, общий билирубин 11,2 мкм/л, билирубин прямой 2,7 мкм/л, АСТ 21,7 ед/л, АЛТ 26,1 ед/л, СРБ отрицательный;

ОАМ: без патологии. Кал на я/глист: я/глист не обнаружены;

мазок-отпечаток на акантолитические клетки: акантолитические клетки обнаружены. Посев на флору и чувствительность к антибиотикам: выделены Staphyl. epidermidis. Исследование на возбудителя грибковой инфекции: грибы не найдены.

Учитывая тяжесть и распространенность патологического процесса на коже, пациентка направлена на госпитализацию в условиях дерматовенерологического отделения стационара ГУЗ СОКВД. От госпитализации отказалась. Рекомендовано: режим амбулаторный; гигиенический режим; диета; кальций сандоз форте 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день — 1 месяц; капсулы аевит по 1 капсуле 2 раза в день после еды — 1 месяц; обработка очагов раствором КМnO₄ 2 раза в день, топические стероиды — крем клобетазола пропионат 0,05% 2 раза в день, а также санаторно-курортное лечение.



Рис. 2. Пациентка Т., 58 лет. Болезнь Хейли–Хейли. Август 2015 г.

В августе 2015 г. явилась на прием, рекомендации выполняла. Отмечена выраженная положительная динамика: очаги эритемы бледно-розового цвета, серозно-гноино-геморрагические корки полностью отторглись, на сгибательной поверхности левого предплечья единичные эрозии, недалеко от места в/в забора крови (пациентка находилась на обследовании у терапевта для МСЭ) (рис. 2).

Обсуждение. Болезнь Хейли–Хейли занимает особое место среди хронических рецидивирующих дерматозов, являясь одной из актуальных проблем современной медицины. Рассмотренное наблюдение представляет клинический интерес в связи с относительной редкостью болезни Хейли–Хейли, выраженностью кожных проявлений, а также отсутствием общепризнанных схем ведения пациентов [14], что обусловлено недостаточной изученностью патогенеза семейной доброкачественной хронической пузырчатки. Тактика ведения пациентов с данным заболеванием вызывает определенные сложности, требуется индивидуальный, комплексный подход с участием врачей разных специальностей.

Выводы. В настоящее время отсутствуют общепризнанные схемы ведения пациентов с болезнью Хейли–Хейли [14]. Принимая во внимание частоту онкологических заболеваний у данной категории пациентов [30, 31], рекомендуется комплексное обследование всех органов и систем, а также совместное наблюдение врачами разных специальностей. Следует отметить необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза данного заболевания, что значительно повлияет на успехи в лечении.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Hailey H, Hailey H. Familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol*. 1939; 39: 679–85.
2. Megahed M. *Histopathology of Blistering Diseases*. Springer 2004; 174–122.
3. *Skin and venereal diseases: Guide for physicians* / ed. YK Skripkina. Moscow: Medicine, 1995; Vol. 2. P. 295–298. Russian (Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: в 4 томах / под ред. Ю. К. Скрипкина. М.: Медицина, 1995; Т. 2. С. 295–298).
4. Hailey H, Hailey H. *Arch Dermatol Syphilol* 1939; 39: 679–685.
5. Sudbrak R, Brown J, Dobson-Stone C, et al. Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca (2+) pump. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 1131–40.
6. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, et al. Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet* 2000; 24: 61–5.
7. Vladimirov UA. Calcium pumps of a living cell. *Soros educational journal in text format: Biologia* 1998; (3). Russian (Владимиров Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки. *Соросовский образовательный журнал в текстовом формате: Биология*. 1998; (3).)
8. Manca S, Magrelli A, Cialfi S, et al. Oxidative stress activation of miR-125b is part of the molecular switch for Hailey–Hailey disease manifestation. *Exp Dermatol* 2011; 20: 932.
9. Cialfi S, Oliviero C, Ceccarelli S, et al. Complex multipathways alterations and oxidative stress are associated with Hailey–Hailey disease. *Br J Dermatol* 2010; 162: 518.
10. Chen MY, Chiu HC, Su LH, et al. Presence of human papillomavirus type 6 DNA in the perineal verrucoid lesions of Hailey–Hailey disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1356.
11. Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Kunig A, et al. Allelic loss underlies type 2 segmental Hailey — Hailey disease, providing molecular confirmation of a novel genetic concept. *J Clin Invest* 2004; 114: 1467.
12. Samcov AV, Belousova IE. *Bullous dermatosis*. St. Petersburg, 2012; p. 14–16. Russian (Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. СПб. 2012; 14–16.)
13. Skripkina YK, Boutova YS, eds. *Clinical dermatovenerology*. Moscow, 2009; vol. II, p. 309–311. Russian (Клиническая дерматовенерология / под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. Москва, 2009; Том II. С. 309–311.)
14. Dovzhansky SI. *Diagnostics and treatment of skin diseases*, Saratov, 2002; 183 p. Russian (Довжанский С. И. Диагностика и лечение кожных заболеваний, Саратов, 2002; 183 с.)
15. Burge SM. Hailey — Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 275.
16. Persic-Vojinovic S, Milavec-Puretic V, Dobric I, et al. Disseminated Hailey — Hailey disease treated with topical tacrolimus and oral erythromycin: Case report and review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14: 253.
17. Marsch W, Stüttgen G. Generalized Hailey–Hailey disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 553–560.
18. Rabeni EJ, Cunningham NM. Effective treatment of Hailey–Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 797–8.
19. Hunt MJ, Salisbury EL, Painter DM, Lee S. Vesiculobullous Hailey–Hailey disease: successful treatment with oral retinoids. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 196.
20. Berger EM, Galadari HI, Gottlieb AB. Successful treatment of Hailey — Hailey disease with acitretin. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 734.
21. Vilarinho C, Ventura F, Brito C. Methotrexate for refractory Hailey — Hailey disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 106.
22. Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey–Hailey disease with topical calcitriol. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 475–6.
23. Berth-Jones J, Smith SG, Graham-Brown RA. Benign familial chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease) responds to cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 70–2.
24. Hamm H, Metzger D, Brocker EB. Hailey–Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1143–9.
25. Koeyers WJ, Van Der Geer S, Krekels G. Botulinum toxin type A as an adjuvant treatment modality for extensive Hailey–Hailey disease. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 251.
26. Hunt KM, Jensen JD, Walsh SB, et al. Successful treatment of refractory Hailey–Hailey disease with a 595-nm pulsed dye laser: a series of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 735.
27. Kukova G, Homey B, Bruch-Gerharz D, Diedrichson E. [Familial benign chronic pemphigus (Hailey–Hailey disease): successful treatment with carbon dioxide laser]. *Hautarzt* 2011; 62: 258.
28. Fernández Guarino M, Ryan AM, Harto A, et al. Experience with photodynamic therapy in Hailey–Hailey disease. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 288.
29. Okunade GW, Miller ML, Azhar M, et al. Loss of the Atp2c1 secretory pathway Ca (2+) — ATPase (SPCA1) in mice causes Golgi stress, apoptosis, and midgestational death in homozygous embryos and squamous cell tumors in adult heterozygotes. *J Biol Chem* 2007; 282: 26517.
30. Chun SI, Whang KC, Su WP. Squamous cell carcinoma arising in Hailey–Hailey disease. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 234.