

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3}, Р.В. Епишев¹, О.Д. Дубенко⁴, А.И. Материкин¹, Л.А. Опрятин¹, Р.А. Иванов¹, А.А. Савелова¹, М.А. Леонова¹

¹ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ ЦГМА УДП РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ РМАНПО, Москва, Российская Федерация

Изменения в гене *DSG4* как причина гипотрихоза у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИ детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии и аллергологии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 27.06.2023, принята к печати: 10.10.2023

425

Обоснование. Гипотрихоз — наследственная форма алопеции, вызывающая почти полную потерю волос на голове в детском возрасте. Диагноз устанавливается преимущественно на основании анамнеза и клинической картины. Дополнительным методом диагностики, позволяющим выставить диагноз «гипотрихоз» при сомнительной или стертой клинической картине заболевания, а также в ходе углубленной дифференциальной диагностики данного состояния с другими, часто сопутствующими атопическому дерматиту (очаговая и диффузные формы алопеции), является генетическое исследование. Клиническая диагностика гипотрихоза у пациентов с тяжелыми дерматозами является сложной задачей. **Описание клинического случая.** Девочка, возраст 2 года 4 мес, госпитализирована с жалобами на распространенные высыпания на теле, сопровождающиеся выраженным зудом, а также на изменение толщины, качества стержней волос и их выпадение. Диагностированы тяжелый атопический дерматит и гипотрихоз. Диагноз атопического дерматита установлен клинически (SCORAD 65), диагноз гипотрихоза (тип 6, монилетрикс-подобный гипотрихоз) подтвержден молекулярно-генетическим анализом (выявлен нуклеотидный вариант с.1969C>T в экзоне 13 гена *DSG4* (OMIM #607892)). У матери, брата и двух сестер пациентки выявлен нуклеотидный вариант chr18:31409487C>T в гетерозиготном состоянии в гене *DSG4*, у матери и брата без клинических проявлений, у сестер — невыраженное поредение волос на волосистой части головы, бровей и ресниц с рождения. Клинических проявлений атопического дерматита у родителей и остальных детей в семье пациентки нет. **Заключение.** У пациентов с коморбидной патологией или тяжелыми дерматозами клиника гипотрихоза может быть стерта, сглажена или имитировать проявление симптомов основного и других сопутствующих заболеваний. Также стоит отметить, что нарушение в определенных генах может утяжелять течение атопического дерматита. В данном случае мутация в гене *DSG4* приводит к несостоятельности эпидермального барьера за счет нарушения синтеза трансмембранных компонентов десмосом. Поэтому в подобных случаях необходимы обязательная консультация генетика и генетическое исследование, включающее в себя поиск изменений определенных генов.

Ключевые слова: гипотрихоз, алопеция, атопический дерматит, ген *DSG4*

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Дубенко О.Д., Материкин А.И., Опрятин Л.А., Иванов Р.А., Савелова А.А., Леонова М.А. Изменения в гене *DSG4* как причина гипотрихоза у ребенка с тяжелым атопическим дерматитом: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):425–432. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2620>

ОБОСНОВАНИЕ

Первый случай наследственного гипотрихоза с локализацией на волосистой части головы был описан в 1974 г. J. Toribio и Р.А. Quiñones, которые зафиксировали постепенное диффузное выпадение волос в возрасте трех лет у ребенка с нормальными волосами на волосистой части головы при рождении [1]. В настоящее время одни авторы описывают гипотрихоз как заболевание волос со структурными изменениями стержня волоса, впоследствии вызывающее почти

полную потерю волос на волосистой части головы, проявляющуюся в детском возрасте [2], другие — как форму наследственной несиндромной алопеции, характеризующуюся разреженностью волос или полным их отсутствием на волосистой части головы без других кожных или системных заболеваний [3].

Предложено выделять две клинические группы гипотрихоза — наследственную алопецию с нерубцовым и рубцовым гипотрихозом [4], а также несиндромальный (как правило, самостоятельное заболевание)

и синдромальный гипотрихоз (сочетанный с другими кожными дерматозами) [5]. К синдромальным формам относят сочетание гипотрихоза с ювенильной макулярной дистрофией или множественной семейной трихоэпителиомой, связанными с геном *CDH3* (кодирует кадгерина — мембранные гликопротеины, ответственные за кальций-зависимую межклеточную адгезию) [6–8], и синдром гипотрихоз-лимфедема-телеангиэктазии, возникающий при изменениях в гене *SOX18* (кодирует транскрипционные факторы, участвующие в развитии волос, а также кровеносных и лимфатических сосудов в эмбриональном периоде) [9, 10]. Кроме того, выделяют доминантные и рецессивные формы наследственной алопеции. Первые вызваны изменениями в генах *CDSN* (кодирует внеклеточный гликопротеин, необходимый для поддержания целостности десмосом) [11], *APCDD1* (кодирует связанный с мембраной гликопротеин, ингибирующий передачу сигналов) [11] или *SNRPE* (кодирует белок ядерных рибонуклеопротеинов в составе сплайсосом, обрабатывающих пре-мРНК) [11]. Вторые обусловлены биаллельными изменениями в генах *LSS* (кодируемый белок катализирует первый этап биосинтеза холестерина, стероидных гормонов и витамина D) [12], *KRT25* (кодирует кератины типа I), *LPAR6* (кодирует белок рецептора 6 лизофосфатидной кислоты), *LIPH* (кодирует фосфолипазу $\alpha 1$) или *DSG4* (кодирует белок десмосомных кадгеринов — трансмембранный компонент десмосом) [1, 13].

Актуальная классификация врожденного гипотрихоза включает следующие формы заболевания: простой

наследственный, наследственный Мари-Унны и локализованный аутосомно-рецессивный гипотрихоз [14].

Простой наследственный гипотрихоз — редкая форма наследственного гипотрихоза без сопутствующих системных патологий или аномалий развития стержня волос по типу монилетрикс, инвагинации или курчавых волос. Дети, как правило, рождаются с нормальными волосами, однако диффузная потеря волос и истончение стержня волоса начинаются в раннем детстве и прогрессируют с возрастом [14].

Наследственный гипотрихоз Мари-Унны отличается наличием особенной дистрофии — скрученных волос. Для него также характерно появление в раннем возрасте грубых и жестких волос с развитием в области темени алопеции [14].

Локализованный аутосомно-рецессивный врожденный гипотрихоз, вызванный изменениями в гене *DSG4* [14], клинически, как и при монилетрикс, проявляется обширными зонами поражения волос на волосистой части головы и теле [14].

Для всех форм гипотрихоза характерно наличие нормальных волос при рождении и в первые годы жизни. Затем, начиная с середины первого десятилетия жизни, происходит постепенно прогрессирующая утрата волос на голове, завершающаяся почти полным выпадением волос на теле [3]. По периферии кожи волосистой части головы остаются редкие, тонкие и короткие волосы [15]. Также в процесс нередко вовлекаются ресницы и брови, что клинически проявляется их разреженностью или полным отсутствием [3]. Некоторые формы гипотрихоза

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3}, Roman V. Epishev¹, Olesya D. Dubenko⁴, Alexander I. Materikin¹, Leonid A. Opryatin¹, Roman A. Ivanov¹, Alena A. Savelova¹, Maria A. Leonova¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

DSG4 Gene Variants as a Cause of Hypotrichosis in the Child with Severe Atopic Dermatitis: Clinical Case

Background. Hypotrichosis is a heritable form of alopecia that causes almost complete scalp hair loss in childhood. The diagnosis is typically established according to medical history and clinical picture. Genetic testing is an additional diagnostic method that allows to establish "hypotrichosis" in cases of ambiguous or subtle clinical signs of the disease, as well as to perform differential diagnosis of this condition with others commonly associated with atopic dermatitis (focal and diffuse alopecia). Clinical diagnosis of hypotrichosis in patients with severe dermatosis is challenging. **Clinical case description.** The girl, aged 2 years 4 months, was hospitalized with complaints on extended rash on the body with severe itching, and changes in hair thickness, quality of hair shaft, and hair loss. Severe atopic dermatitis and hypotrichosis were diagnosed. The diagnosis of atopic dermatitis was established clinically (SCORAD — 65), the diagnosis of hypotrichosis (type 6, monilethrix-like hypotrichosis) was confirmed via molecular genetic testing (nucleotide variant c.699C>T in exon 13 of the *DSG4* gene (OMIM # 607892)). Patient's mother, brother, and two sisters were diagnosed with the nucleotide variant chr18:31409487C>T in heterozygous state in the *DSG4* gene. Mother and brother had no clinical manifestations, while both sisters had mild scalp hair damage, as well as eyebrows and eyelashes, since birth. There were no clinical manifestations of atopic dermatitis in parents and other children in the family. **Conclusion.** Hypotrichosis clinical signs can be subtlety, smoothed, or imitate the symptoms of other comorbid conditions, especially in patients with comorbidities or severe dermatosis. Also worth noting is that changes in certain genes can aggravate the course of atopic dermatitis. In this clinical case, mutation in the *DSG4* gene leads to epidermal barrier failure by disrupting the synthesis of desmosomes transmembrane components. Thus, geneticist consultation and genetic testing (search for changes in certain genes) are crucial in such cases.

Keywords: hypotrichosis, alopecia, atopic dermatitis, *DSG4* gene

For citation: Murashkin Nikolay N., Epishev Roman V., Dubenko Olesya D., Materikin Alexander I., Opryatin Leonid A., Ivanov Roman A., Savelova Alena A., Leonova Maria A. *DSG4 Gene Variants as a Cause of Hypotrichosis in the Child with Severe Atopic Dermatitis: Clinical Case.* *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(5):425–432. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2620>

затрагивают исключительно волосы на голове, в то время как другие включают изменения волос и на теле [5]. Важно учитывать, что гипотрихоз часто протекает вместе с хроническими дерматозами, особенно часто с ладонно-подошвенной кератодермией [16] и пузырчаткой [17]. Кроме того, алопеция и гипотрихоз, в том числе и диффузные формы, часто сочетаются с atopическим дерматитом, а риск развития atopического дерматита у пациентов с алопецией выше, чем в общей популяции [18, 19]. Высокая частота такой коморбидности была обнаружена и в российском исследовании — из 262 пациентов с алопецией atopический дерматит был диагностирован в каждом пятом случае (неопубликованные собственные данные).

Диагноз гипотрихоза устанавливается на основании анамнеза, клинической картины, а также результатов гистологического исследования биоптата кожи, взятого в очаге поражения волосистой части головы [3]. Гистологическая картина при гипотрихозе представлена значительным уменьшением количества волосных фолликулов, окруженных слабовыраженным воспалительным инфильтратом, состоящим преимущественно из лимфоцитов [3]. При осмотре кожи головы обычно обнаруживаются нормальные устья фолликулов, отсутствие эритемы и шелушения. Однако в некоторых случаях могут быть обнаружены фолликулярный гиперкератоз, эритема и шелушение на коже волосистой части головы [2, 20]. У таких пациентов определяется положительная тракционная проба. При трихологическом исследовании выявляются желтые точки и пушковые волосы по всей коже волосистой части головы [1].

Дополнительным методом диагностики гипотрихоза является генетическое исследование. Его результаты позволяют выявить тип наследования, спрогнозировать дальнейшее течение заболевания у пациента, а также предположить сочетание с другими синдромами или кожными дерматозами, опираясь на выявленные гены и базу данных OMIM.

В настоящее время не существует стандартизированных и общепринятых методов лечения врожденного гипотрихоза [1, 3]. Общая рекомендация для пациентов с гипотрихозом — снижение механического и термического воздействия на волосы [3]. По данным нескольких клинических случаев отмечено значительное улучшение плотности и толщины волос по сравнению с исходным уровнем при использовании препаратов, содержащих витамины, микроэлементы и аминокислоты [3], а также субэритемных доз средневолнового ультрафиолетового облучения [3]. Получен положительный результат применения наружного 1% раствора миноксидила [13]. У пациента с гипотрихозом, ассоциированным с изменениями в гене *CDSN*, отмечен положительный эффект от применения наружного средства, содержащего гентамицин. Авторами было высказано предположение, что укороченные молекулы корнеодесмозина, формирующиеся в результате нарушений синтеза молекулы по причине нонсенс-мутации *c.643C>T* в гене *CDSN*, формируют комплексы вокруг волосных фолликулов и повреждают их за счет токсического действия [5]. По результатам флуоресцентного репортерного ана-

лиза и клинических исследований было установлено, что гентамицин ингибирует прочтение нонсенс-мутации *c.643C>T* в *CDSN* и стимулирует синтез полноразмерных молекул корнеодесмозина в первичных кератиноцитах, в результате чего не происходит формирования новых токсических комплексов вокруг фолликулов, а в месте применения наружного гентамицина возобновляется рост волос [5]. Описаны случаи эффективного применения противоглаукомного офтальмологического препарата биматопрост (0,01% и 0,03% растворов) при гипотрихозе бровей и ресниц [21–23]. Эффективность биматопроста при гипотрихозе волосистой части головы ранее не изучали.

Только в небольшой части публикаций затрагиваются случаи, в которых описаны врожденные формы гипотрихоза в сочетании с другими дерматозами. Это может быть связано с тем, что клиника гипотрихоза при тяжелых хронических дерматозах меняется, а диагноз «гипотрихоз» не выставляется.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка С., возраст 2 года 4 мес, поступила в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (г. Москва) с жалобами на распространенные высыпания на теле, сопровождающиеся выраженным зудом, а также на изменение стержней волос и их выпадение.

Анамнез болезни

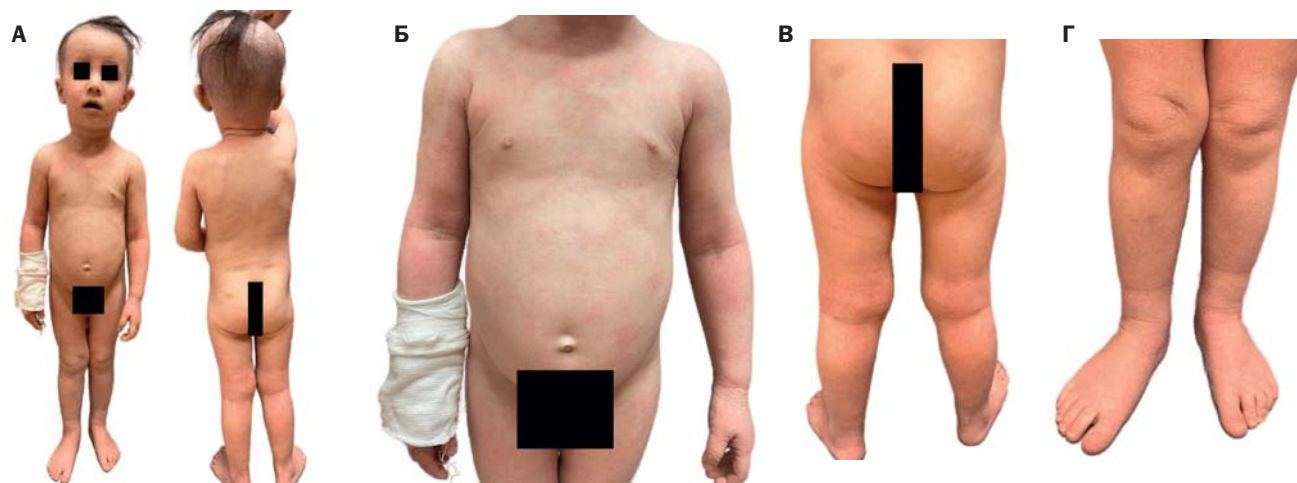
Из анамнеза известно, что первые высыпания в виде эритемы, везикул и мокнутия в области щек, сопровождаемые выраженным зудом, появились в возрасте 4 мес. На основании клинической картины и жалоб по месту жительства был выставлен диагноз «пищевая аллергия». Лечение проводилось у педиатра с соблюдением матерью ребенка гипоаллергенной диеты и применением наружных лекарственных средств с временным положительным эффектом (названия препаратов установить не удалось). До полутора лет неоднократно отмечали обострение процесса в области щек и распространение аналогичных высыпаний на кожу разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, туловища, сопровождаемые интенсивным зудом. Обращались по месту жительства к дерматологу, которым был выставлен диагноз «atopический дерматит». Проведено лечение топическими глюкокортикостероидами с положительным эффектом. На первом году жизни родители отметили постепенное поредение с последующим выпадением волос на волосистой части головы, в области ресниц и бровей.

Анамнез жизни

Пациентка была рождена от соматически здоровых родителей, от четвертой беременности, протекавшей без особенностей, четвертых естественных родов. Масса тела ребенка при рождении — 2650 г, длина тела — 50 см, оценка по шкале APGAR — 7/8. Приложена к груди сразу, прикорм с 5 мес. Аллергологический анамнез:

Рис. 1. Клиническая картина атопического дерматита у пациентки С., возраст 2 года 4 мес

Fig. 1. Clinical picture of atopic dermatitis in patient S., 2 years 4 months



Примечание. Здесь и на последующих фотографиях область глаз и аногенитальной зоны закрыта по просьбе законных представителей пациентки, кроме фотографий, непосредственно демонстрирующих клиническую картину гипотрихоза бровей и ресниц. На фотографии признаки распространенного атопического дерматита (А), детская форма. Кожа туловища (Б) и конечностей (В, Г) гиперемизована за счет воспалительных эритематозных пятен, визуализируются явления выраженного ксероза. Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

Note. Hereinafter, eyes and anogenital area are closed on the request from patient's legal representatives, except for photographs directly showing the clinical signs of hypotrichosis at eyebrows and eyelashes. The photo shows signs of extended atopic dermatitis (A), pediatric form. The skin of the body (B) and limbs (B, Г) is hyperemic due to inflammatory erythematous spots, signs of severe xerosis are visualized. Source: Murashkin N.N. et al., 2022.

со слов матери, обострение дерматоза у ребенка при употреблении красных овощей и ягод, сладкого, орехов, а также эритема при приеме суспензии амоксициллин + клавулановая кислота. Также со слов матери, схожие симптомы (поредение волос на волосистой части голо-

вы, бровей и ресниц) с рождения имелись и у двух кровных старших сестер ребенка. Наследственный анамнез: брак неродственный, у кровных родственников со стороны матери и отца поредения волос нет, кожных болезней нет.

Рис. 2. Признаки гипотрихоза у пациентки С., возраст 2 года 4 мес

Fig. 2. Signs of hypotrichosis in patient S., 2 years 4 months



Примечание. Диффузная алопеция по всей волосистой части головы (А), ярко выраженная в затылочной (Б) и височных (В, Г) областях. Волосы на обеих бровях отсутствуют, густота ресниц уменьшена (В, Г).

Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2022.

Note. Diffuse alopecia throughout the scalp (A), more significant in the occipital (B) and temporal (B, Г) areas. There is no hair on both eyebrows, the lash density is reduced (B, Г).

Source: Murashkin N.N. et al., 2022.

Физикальная диагностика

При поступлении общее состояние ребенка расценено как тяжелое в связи с распространенностью атопического дерматита (SCORAD 65). Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, представлен воспалительными эритематозными папулами и пятнами, чешуйками, лихенификацией, эскориациями. Процесс локализован на коже лица, туловища и конечностей. Кожа лица с сероватым оттенком на фоне застойной эритемы, сухая, с выраженными складками-морщинками Денье – Моргана на коже нижнего века. Кожа красной каймы губ и периоральной области с выраженной сухостью. Кожа туловища сухая, с отрубевидным шелушением, характерными проявлениями ксеродермии, множественными линейными эскориациями на фоне эритематозных пятен. На коже коленных и локтевых сгибов — выраженная эритема на фоне инфильтрации и усиления кожного рисунка (рис. 1). Ребенка беспокоит зуд. В области волосистой части головы определяется диффузное выпадение волос, волосы короткие, сухие, тонкие, ломкие. Брови и ресницы прорежены, пушковые волосы практически отсутствуют (рис. 2).

Предварительный диагноз

Основной: атопический дерматит, распространенный, стадия выраженных клинических проявлений (обострение), тяжелое течение. Сопутствующий: диффузная алопеция, врожденный гипотрихоз?

Динамика и исходы

В клиническом анализе крови и мочи на следующие сутки после госпитализации патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови на следующие сутки после госпитализации — повышение концентрации IgE до 273,5 Ед/мл (норма < 60 Ед/мл). По данным инструментальных исследований: ультразвуковое исследование органов брюшной полости на следующие сутки после госпитализации и эхокардиография на 5-е сут после госпитализации — без особенностей.

Консультация аллерголога на 4-е сут от начала лечения: рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты и элиминационного режима. Консультация диетолога на 4-е сут от начала лечения: выставлен сопутствующий диагноз: «Легкая белково-энергетическая недостаточность, z-score (BAZ) –1,14», рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты в течение 1 мес с последующим диагностическим введением в рацион (под контролем переносимости) глютеносодержащих продуктов в малом количестве, а также безглютеновых круп и хлеба, добавление растительного (оливкового) масла в каши и овощные блюда по 1 чайной ложке.

В связи с подозрением на гипотрихоз проведена консультация генетиком на 4-е сут от начала лечения: рекомендовано генетическое обследование пациента методом секвенирования нового поколения (по Сенгеру). По результатам исследования на 2-е сут после первичной консультации генетика был обнаружен нуклеотидный вариант *c.1969C>T (chr18:31409487C>T, NM 77986.5)* в гомозиготном состоянии в экзоне 13 гена *DSG4* (OMIM #607892), приводящий к преждевременной терминации трансляции *p.Q657**. Выявленный нуклеотидный вариант расценивается как патогенный [24]. Согласно базе данных OMIM, изменения в гене *DSG4*, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, описаны у пациентов с гипотрихозом, тип 6 (OMIM #607903). Проведена повторная консультация генетика через двое суток после получения результатов генетического исследования: рекомендовано генетическое обследование родителей, кровных сестер и брата пациентки на наличие нуклеотидного варианта *chr18:31409487C>T* в гене *DSG4*. Результаты генетического обследования кровных родственников пациента были получены через 2 нед после повторной консультации генетика: выявлен нуклеотидный вариант *chr18:31409487C>T* в гетерозиготном состоянии в гене *DSG4* у матери, брата и сестер. У последних отмечена схожая клиническая картина (рис. 3, 4). У брата (рис. 5), матери и отца пациентки клинических проявлений гипотрихоза не выявлено.

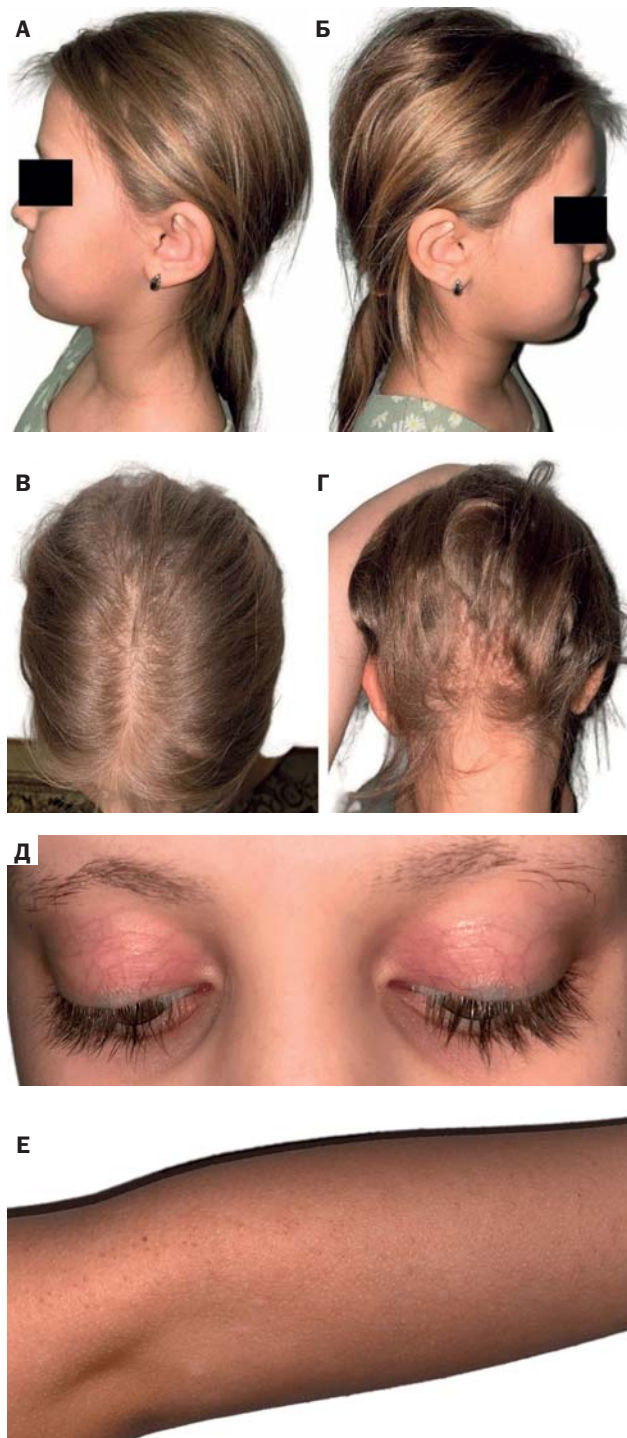
На основании полученных клинических данных и результатов молекулярно-генетического исследования установлен сопутствующий диагноз: «Гипотрихоз, тип 6 (монилетрикс-подобный гипотрихоз) (OMIM #607903)».

Прогноз

Прогноз для жизни пациента в целом благоприятный. При правильно подобранном лечении атопического дерматита можно добиться полного регресса высыпаний и контроля над заболеванием. Для улучшения социальной адаптации пациента, страдающего атопическим

Рис. 3. Клиническая картина гипотрихоза у кровной сестры, возраст 11 лет

Fig. 3. Clinical signs of hypotrichosis in the sibling, 11 years old sister

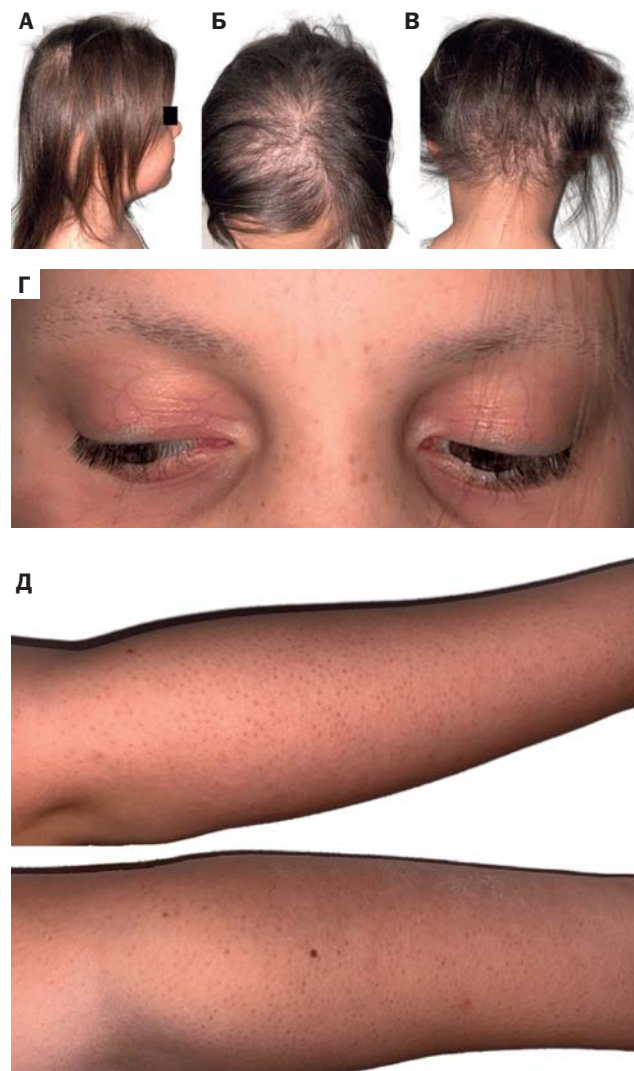


Примечание. Выпадение волос клинически не выражено (А, Б). Наблюдается поредение в теменной (В) и более выраженное диффузное поредение в затылочной (Г) областях. Поражение бровей характеризуется сниженной густотой и большими зазорами на обеих бровях, ресницы без изменений (Д). На руках отмечается слабый фолликулярный гиперкератоз (Е). Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. Hair loss is not clinically significant (A, B). There is hair thinning in the parietal area (B), and it is more severe in the occipital area (Г). The eyebrows lesion is presented by its reduced density and large gaps, the eyelashes are intact (Д). There is mild hyperkeratosis follicularis on the arms (Е). Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

Рис. 4. Клиническая картина гипотрихоза у кровной сестры, возраст 10 лет

Fig. 4. Clinical signs of hypotrichosis in the sibling, 10 years old sister



Примечание. Наблюдается диффузное поредение волос (А), особенно выраженное в теменной (Б) и затылочной (В) областях. Отмечается поражение бровей (выглядят как отрастающие после сбривания) и ресниц (неравномерной длины с пустыми промежутками) (Г). На руках отмечается выраженный фолликулярный гиперкератоз (Д).
Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. Diffuse hair lesion (A) is observed, especially in the parietal (B) and occipital (C) areas. Eyebrows (looks like after shaving) and eyelashes (uneven length with gaps) lesions (D) are noted. There is severe hyperkeratosis follicularis on the arms (E).
Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

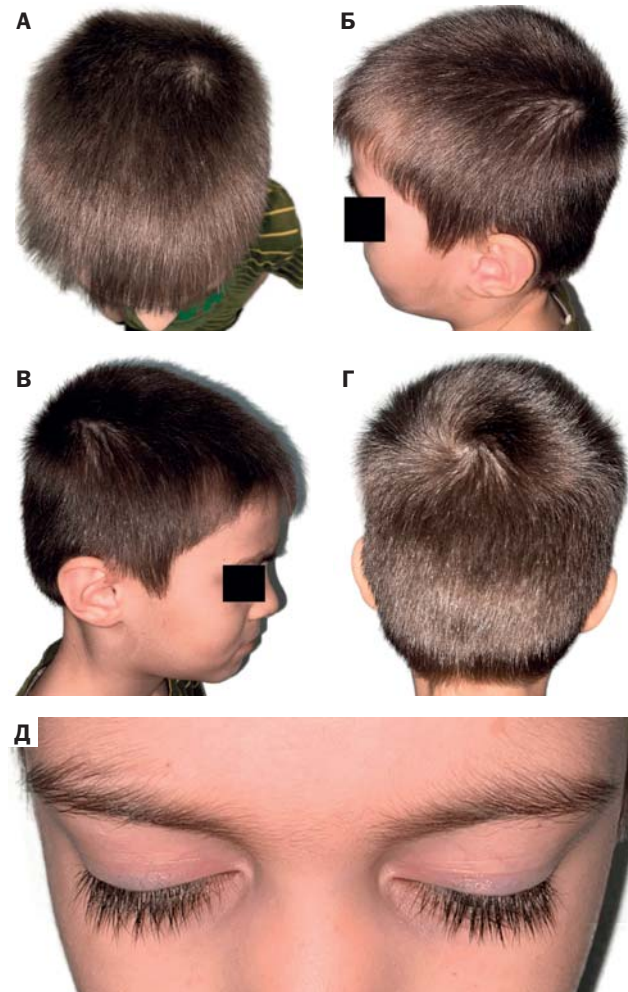
дерматитом и гипотрихозом, рекомендуются регулярные занятия с психологом.

ОБСУЖДЕНИЕ

С точки зрения диагностики сочетания гипотрихоза и других дерматозов следует отметить следующее. Во-первых, в семье пациентки, описанной нами, наследование гипотрихоза происходило исключительно по женской линии, хотя у кровных сестер выраженность симптомов заболевания заметно ниже. Кроме того, даже при наличии нуклеотидного варианта *c.1969C>T* в гомо-

Рис. 5. Отсутствие клинической картины у кровного брата, возраст 7 лет

Fig. 5. No clinical signs in the sibling, 7 years old brother



Примечание. Клинических проявлений гипотрихоза нет. Волосы нормальной густоты (А, Б, В, Г), брови и ресницы (Д) без промежутков и участков поредения.
Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).

Note. There are no clinical signs of hypotrichosis. Normal thick hair (A, B, C, D), eyebrows and eyelashes (E) with no gaps or thinning.
Source: family archive photos (provided by the patient's parent).

зиготном состоянии в экзоне 13 гена *DSG4* у матери, брата и сестер, ни у кого из них нет признаков atopического дерматита. В этой связи важно отметить, что клиническая диагностика гипотрихоза у пациентов с другими дерматозами более сложна. Тяжелое течение atopического дерматита с хроническим воспалением кожи всей поверхности тела, включая волосистую часть головы, в сочетании с интенсивным зудом и, как следствие, расчесыванием могут привести к травматизации кожи волосистой части головы, фолликулярных юнитов и в дальнейшем — к выпадению волос. Сочетание atopического дерматита и гнездовой алопеции — не редкость [18, 19], а значит, выпадение волос у пациентки, описанной нами, также могло быть следствием сочетания atopического дерматита с диффузной формой гнездовой алопеции. Еще одним значимым диагностическим критерием гипотрихоза является разрежение бровей, особенно в наружной трети (симптомом Хертога), что и было отмечено

в нашем случае. Однако данный признак можно отнести и к проявлению атопического дерматита [25, 26]. Нами обнаружены только две работы с описанием сочетания гипотрихоза с атопическим дерматитом. В одном случае гипотрихоз был связан с поражением гена *LIPH* (ген фосфолипазы $\alpha 1$) [27], в другом (семейный случай гипотрихоза с предполагаемым атопическим дерматитом у одного из детей) — гена *DSG4* [28]. В нашем случае сочетание установленного атопического дерматита и гипотрихоза с поражением гена *DSG4* ранее описано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотрихоз не всегда может быть диагностирован только на основании клинических признаков болезни. У пациентов с коморбидной патологией или тяжелыми дерматозами клиника гипотрихоза может быть сглажена, имитировать проявления симптомов основного заболевания или сопутствующих, как, например, гнездная алопеция. В таких случаях необходимы консультация генетика и генетическое исследование, включающее в себя поиск изменений в генах *CDSN*, *APCDD1*, *SNRPE*, *LSS*, *KRT25*, *LPAR6*, *LIPH* и *DSG4*. Не описанное ранее сочетание атопического дерматита и гипотрихоза с изменением в гене *DSG4* указывает на необходимость дальнейшего изучения генетики тяжелых форм атопического дерматита.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 12.12.2022).

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed informed written voluntary consent on the publication of patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 12.12.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly,

Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene.

А.И. Материкин, Р.В. Епишев — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene.

Л.А. Опрятин — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Jansen.

Р.А. Иванов — получение гонораров за научное консультирование от компаний Pfizer, Pierre Fabre.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Receiving fees for scientific counseling from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leopharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, Celgene.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen, Pfizer, Celgene.

Leonid A. Opryatin — receiving fees for scientific counseling from companies Eli Lilly, Jansen.

Roman A. Ivanov — receiving fees for scientific counseling from companies Pfizer, Pierre Fabre.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Н. Мурашкин

<https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Р.В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

О.Д. Дубенко

<https://orcid.org/0009-0002-2828-8651>

А.И. Материкин

<https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Л.А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

Р.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

А.А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

М.А. Леонова

<https://orcid.org/0000-0001-5739-0941>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Toribio J, Quiñones PA. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Br J Dermatol.* 1974;91(6):687–696. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb12455.x>
2. Just M, Ribera M, Fuente MJ, et al. Hereditary hypotrichosis simplex. *Dermatology.* 1998;196(3):339–342. doi: <https://doi.org/10.1159/000017909>
3. Vastarella M, Martora F, Ocampo-Garza S, et al. Treatment of hereditary hypotrichosis simplex of the scalp with oral minoxidil and growth factors. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15671. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.15671>

4. Bennàssar A, Ferrando J, Grimalt R. Congenital atrichia and hypotrichosis. *World J Pediatr.* 2011;7(2):111–117. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-011-0262-z>
5. Peled A, Samuelov L, Sarig O, et al. Treatment of hereditary hypotrichosis simplex of the scalp with topical gentamicin. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):114–120. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.18718>
6. Hayashi T, Katagiri S, Kubota D, et al. The first Japanese family of CDH3-related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(6):e1688. doi: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1688>

7. Narayan A, Moosajee M. Sparse scalp hair and vision loss: think hypotrichosis with juvenile macular dystrophy. *BMJ Case Rep.* 2019; 12(10):e232342. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-232342>
8. Huang Y, Cai C, Ren L, et al. Marie Unna hereditary hypotrichosis accompanied by multiple familial trichoepithelioma in a Chinese family. *J Dermatol.* 2019;46(5):413–417. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14811>
9. Coulie R, Niyazov DM, Gambello MJ, et al. Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome: Report of ileal atresia associated with a SOX18 de novo pathogenic variant and review of the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet A.* 2021;185(7): 2153–2159. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62205>
10. Wangberg H, Wigby K, Jones MC. A novel autosomal dominant mutation in SOX18 resulting in a fatal case of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018;176(12): 2824–2828. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40532>
11. Ullah A, Raza SI, Ali RH, et al. A novel deletion mutation in the DSG4 gene underlies autosomal recessive hypotrichosis with variable phenotype in two unrelated consanguineous families. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(1):78–84. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12457>
12. Hua S, Ding Y, Zhang J, et al. Novel mutations in Chinese hypotrichosis simplex patients associated with LSS gene. *J Dermatol.* 2021;48(3):408–412. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15697>
13. Akiyama M. Isolated autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: genetics, pathogenesis and therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1788–1796. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17350>
14. Трюб Р.М. Сложный пациент трихолога: руководство по эффективному лечению алопеций и сопутствующих заболеваний / пер. с англ. под ред. Н.Г. Баруновой и В.П. Ткачева. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. — С. 74–78. [Trüeb RM. *The difficult hair loss patient: Guide to Successful Management of Alopecia and Related Conditions.* Barunova NG, Tkachev VP, transl. from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. pp. 74–78. (In Russ).]
15. Podjasek JO, Hand JL. Marie-Unna hereditary hypotrichosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2): 202–204. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01387.x>
16. Zhang LW, Wang WJ, Chen T, et al. Palmoplantar keratoderma and perioral keratotic plaques with hypotrichosis in a child. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(6):942–943. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.13928>
17. Kljuic A. *The expanded desmoglein gene family: The role of desmogleins in skin disorders*, Columbia University; 2003. 268 p.
18. Magen E, Chikovani T, Waitman DA, Kahan NR. Association of alopecia areata with atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(2):96–102. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4114>
19. Wei YH, Tai YH, Dai YX, et al. Bidirectional association between alopecia areata and atopic dermatitis: A population-based cohort study in Taiwan. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(12):1406–1414. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13729>
20. Wang JM, Xiao YJ, Liang YH. Novel D323G mutation of DSG4 gene in a girl with localized autosomal recessive hypotrichosis clinically overlapped with monilethrix. *Int J Dermatol.* 2015;54(10): 1163–1168. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.12889>
21. Humphrey S. Commentary on Efficacy and Safety of Bimatoprost 0.01% for the Treatment of Eyebrow Hypotrichosis. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1557. doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001959>
22. Chanasumon N, Sriphojanart T, Suchonwanit P. Therapeutic potential of bimatoprost for the treatment of eyebrow hypotrichosis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:365–372. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S156467>
23. Barrón-Hernández YL, Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(4):515–522. doi: <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1303480>
24. ClinVar. VCV000054423.12. In: *National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.* Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000054423.12>. Accessed on July 28, 2023.
25. Атопический дерматит и экзематозные расстройства / под ред. Д. Рудикoffа, С.Р. Козна, Н. Шайнфельда; пер. с англ. под ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. — С. 53. [Atopic dermatitis and eczematous disorders. Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N, eds.; Potekaev NN, L'vov A.N, transl. from English eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. pp. 53. (In Russ).]
26. Borzutzky A, Tejos-Bravo M, Venegas LF, Iturriaga C. Hertoghe's Sign in Atopic Dermatitis. *J Pediatr.* 2020;226:299. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.088>
27. Itoh E, Nakahara T, Furumura M, et al. Case of autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2017;44(10):1185–1186. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13660>
28. Kato M, Shimizu A, Yokoyama Y, et al. An autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1253–1260. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2015.12>