

Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Кузьмина¹, Т.К. Эльдарова², В.В. Иванчиков¹, Н.В. Журкова¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 07.04.2024, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia (IFAP) syndrome), тип 2 — редкое наследственное заболевание из группы синдромальных форм ихтиозов. Клинически характеризуется триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана, а симптоматическое лечение (смягчающие средства, кератолитики, ретиноиды) направлено на стабилизацию состояния и поддержание оптимального качества жизни пациентов. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома, но ни одного в России. **Описание клинического случая.** У девочки, возраст 2 года 3 мес, отмечены признаки ксеродермии, фолликулярного гиперкератоза, а также фотофобия со слезотечением и алопеция. Диагноз «фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный» выставлен на основании анамнестических данных, клинических проявлений и результатов секвенирования полного экзона с последующей валидацией выявленного нуклеотидного варианта chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2) в экзоне 9 гена SREBF1 методом прямого автоматического секвенирования у пациентки и обоих родителей (у последних не выявлен). **Заключение.** Для установления IFAP-синдрома необходимо молекулярно-генетическое исследование, так как клинические проявления болезни схожи с таковыми при других дерматозах. Вместе с тем врачам необходимо сохранять настороженность при выявлении случаев фолликулярного ихтиоза в сочетании с алопецией и фотофобией при или вскоре после рождения для своевременной диагностики IFAP-синдрома и, таким образом, предотвращения задержек в назначении терапии.

Ключевые слова: IFAP, врожденный ихтиоз, дети, фолликулярный ихтиоз, атрихия, фотофобия, клинический случай

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Кузьмина А.Д., Эльдарова Т.К., Иванчиков В.В., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д. Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(3):181–187. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

ОБОСНОВАНИЕ

Ихтиоз — это клинически гетерогенная группа генодерматозов, характеризующаяся генерализованным нарушением процесса кератинизации. Развитие заболеваний этой группы связывают с патологическими изменениями в 67 генах [1], в результате которых возникают нарушения дифференцировки эпителия и его барьерной функции, происходит увеличение трансэпидермальной потери воды [2]. Согласно классификации, принятой в 2009 г. на 1-й Консенсусной конференции (Сорез, Франция), выделяют синдромальные и несиндромальные формы ихтиоза. Синдромальный ихтиоз является одним из проявлений моногенного мультисистемного нарушения, тогда как несиндромальные формы болезни ограничены кожным процессом. Кроме того, по типу наследования выделяют X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный ихтиоз [3]. Все формы ихтиоза характеризуются обширным шелушением, гиперкератозом и эритемой с возможным развитием эритродермии. В зависимости от основного генотипа

тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой, в последнем случае заметно снижая качество жизни пациентов [3]. Лечение ихтиоза сосредоточено на облегчении симптомов болезни и включает в себя применение смягчающих средств, кератолитиков и системных ретиноидов. Однако эффективность такого лечения умеренная, в связи с чем сохраняется актуальность разработки новых вариантов терапии болезни [4].

Одной из наиболее редких клинических форм синдромального ихтиоза является фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (англ. ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome; IFAP-syndrome). IFAP-синдром характеризуется клинической триадой: невоспалительный фолликулярный ихтиоз, тотальная или субтотальная алопеция при рождении или вскоре после него и фотофобия разной степени тяжести. Впервые связь между фолликулярным ихтиозом, алопецией и фотофобией была описана И.М. Маклаудом в 1909 г. [5]. Различают синдром IFAP, тип 1 с синдромом BRESHECK (brain anomalies, retardation, ectodermal dysplasia, skeletal malformations, Hirschsprung disease,

ear/eye anomalies, cleft palate/cryptorchidism, and kidney dysplasia/hypoplasia) или без него и синдром IFAP, тип 2. Первый тип синдрома развивается в результате патологических изменений гена *MBTPS2* (ген фактора транскрипции, связанного с мембраной), локализованного на коротком плече хромосомы X (*Xp22*). Второй тип синдрома отличается аутосомно-доминантным типом наследования, развивается в результате изменений гена *SREBF1* (англ. sterol regulatory element-binding transcription factor 1) [6]. Ген картирован на коротком плече 17-й хромосомы (*17p11*) и играет важную роль в дифференцировке эпидермального барьера кожи, а также в поддержании нормальной структуры клеточных мембран всех клеток организма [6].

В 2020 г. было опубликовано исследование, включившее две китайские семьи, где в одной семье были поражены бабушка, брат мамы, мама и дочь, а в другой — мама и дочь, а также 9 изолированных случаев IFAP-синдрома у пациентов различных национальностей, вызванного патологическими изменениями гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Анализ выявленных вариантов гена *in vitro* показал, что происходит нарушение транслокации транскрипционно активной формы *SREBP1*. Кроме того, при секвенировании матричной РНК из клеток кожи головы у пациентов с синдромом IFAP были выявлены значительное снижение количества транскриптов рецептора липопротеинов низкой плотности и генов кератина, увеличение скорости апоптоза кератиноцитов *in situ*, что может приводить к гиперкератозу и гипотрихозу [7]. Изменения в гене *SREBF1* приводят также к развитию наследственной мукоэпителиальной дисплазии [8], одним из проявлений которой могут быть фотофобия и алопеция. Вместе с этим может развиваться тяжелое поражение слизистой оболочки рта, носа, конъюнктивы, влагалища, шейки матки, промежности, уретры и мочевого пузыря [8]. По данным на 2023 г., по всему миру описано около 60 случаев IFAP-синдрома [9], но ни одного в России.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка, возраст 2 года 3 мес, госпитализирована в отделение дерматологии Научно-исследовательского института (НИИ) педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии (РНЦХ) им акад. Б.В. Петровского (Москва) в связи с жалобами на выпадение волос, повышенную светочувствительность, выпадения в перианальной области, явления ксероза, сопровождающиеся субъективным интенсивным зудом.

Анамнез заболевания

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность завершилась рождением здорового мальчика), протекавшей на фоне гестационного диабета, анемии, масса тела при рождении — 2640 г, длина — 49 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. На 7-е сут — дакриоцистит, терапия без эффекта. Раннее моторное и психоречевое развитие — по возрасту.

В возрасте 4 мес у ребенка были отмечены частые эпизоды диареи, в связи с чем неоднократно консультирован врачом-гастроэнтерологом. В связи с сохранением симптомов был госпитализирован с диагнозом: «Задержка физического развития, транзиторная лактазная недостаточность. Дистрофия роговицы обоих глаз. Кишечная инфекция. Гастроэнтерит, средней степени тяжести. Токсикоз с эксикозом 1-й степени».

По направлению педиатра и офтальмолога обследован генетиком по месту жительства. Рекомендованы исследование концентрации галактозы в сыворотке крови (зафиксирован уровень 0,76 мг/дл; норма — до 8,1 мг/дл), тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов органических кислот (признаки аминокислотопатии, органической ацидурии и нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот не выявлены) и энзимодиагностика (исключены болезнь Краббе, болезнь Помпе, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика (тип А/Б), мукополисахаридоз (тип I), мукополисахаридоз

Eduard T. Ambarchyan¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Totuy K. Eldarova², Vladislav V. Ivanchikov¹, Nataliya V. Zhurkova¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case

Background. Ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2 is a rare hereditary disease from the group of syndromic forms of ichthyosis. It is clinically characterized by triad of non-inflammatory follicular ichthyosis, total or subtotal alopecia at birth or shortly after, and photophobia of different severity. There is no etiologic therapy for IFAP syndrome, while symptomatic treatment (emollients, keratolytics, retinoids) is aimed on stabilizing the patient's condition and maintaining the optimal quality of life. About 60 cases of IFAP syndrome have been described worldwide by 2023, and none in Russia. **Clinical case description.** The girl, 2 years 3 months old, had signs of xeroderma, follicular hyperkeratosis, photophobia with lacrimation, and alopecia. The diagnosis of "ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (IFAP syndrome), type 2, autosomal dominant" was established according to anamnesis, clinical signs, and results of whole-exome sequencing, followed by validation of the identified nucleotide variant chr17:17720597G>A, p.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2) in exon 9 of the *SREBF1* gene via direct automatic sequencing in the patient and both parents (not revealed in her parents). **Conclusion.** Molecular genetic testing is crucial to establish IFAP syndrome as clinical signs of the disease are similar to other dermatoses. However, physicians need to have clinical suspicion when identifying cases of follicular ichthyosis in combination with alopecia and photophobia at or shortly after birth to timely diagnose IFAP syndrome and thus prevent any treatment delays.

Keywords: IFAP, congenital ichthyosis, children, ichthyosis follicularis, atrichia, photophobia, clinical case

For citation: Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Eldarova Totuy K., Ivanchikov Vladislav V., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D. Ichthyosis Follicularis, Atrichia, and Photophobia (IFAP) Syndrome, Type 2: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2024;23(3):181–187. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i3.2759>

(тип IIIB), мукополисахаридоз (тип IVB), мукополисахаридоз (тип VI), GM1-ганглиозидоз, мукополисахаридоз (тип VII), мукополисахаридоз (тип II), нейрональный цероидный липофусциноз (тип II)).

Впервые признаки светобоязни и слезотечения, а также изменения кожного покрова в виде сухости и покраснения щек отмечены на первом месяце жизни. В возрасте 1 года появились высыпания на коже в перианальной области. В связи с появлением новых клинических признаков консультирована дерматологом, педиатром и генетиком. Предварительно установлен диагноз «KID-синдром». Топическая терапия кремом бетаметазон 0,05% к положительным изменениям не привела. Более того, кожный патологический процесс прогрессировал. По рекомендации генетика было проведено секвенирование клинического генома вариантов: релевантных вариантов не обнаружено; вариантов, имеющих один или несколько признаков патогенности, не обнаружено; вариантов с неизвестным клиническим значением не обнаружено. Носительство вариантов в генах рецессивных заболеваний: в гене *TEX15* (testis expressed protein 15) выявлен нуклеотидный вариант *c.6848_6849delGA (p.Arg2283fs)* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания. Ген *TEX15* принадлежит к семейству генов *Testis Expressed (TEX)*, экспрессируемых преимущественно в зародышевых клетках, и кодирует мейотический белок. Патологические изменения этого гена ассоциированы с недостаточностью сперматогенеза [10]. Для рецессивного заболевания вариант не может рассматриваться в качестве причины без наличия другого варианта. В гене *GJB2* (gap junction protein, beta-2) выявлена делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гетерозиготном состоянии, которая также приводит к сдвигу рамки считывания. Изменения в этом гене ассоциированы с развитием тугоухости с аутосомно-рецессивным типом наследования, тип 1А, тугоухости с аутосомно-доминантным типом наследования, тип 3А, синдрома Барта – Памфри, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома кератита-ихтиоза-глухоты, тип наследования — аутосомно-доминантный, пальмоплантарной кератодермии с глухотой, тип наследования — аутосомно-доминантный, синдрома Фовинкеля, тип наследования — аутосомно-доминантный [11]. Проведена валидация выявленной делеции секвенированием по Сенгеру у ребенка и обоих родителей. Делеция *c.35delG (p.12Fs)* в гене *GJB2* выявлена у девочки и ее отца. Для исключения сурдологической патологии ребенок консультирован сурдологом с последующим проведением исследования слуха методом коротколатентных слуховых вызванных потенциалов — патологии не выявлено.

В возрасте 1 года 8 мес ребенок консультирован врачом-генетиком в НКЦ №2 РНЦХ им акад. Б.В. Петровского (Москва). Проведено повторное биоинформатическое исследование результатов секвенирования полного генома — выявлен нуклеотидный вариант *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого автоматического секвенирования; указанный нуклеотидный вариант выявлен у пробанда и не выявлен у обоих родителей пациентки. На основании данных клинической картины и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

В возрасте 2 лет 3 мес пациентка проходила стационарное обследование и лечение в НИИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (Москва) с диагнозом: «Болезнь роговицы неуточненная (частичное васкуляризированное помутнение роговицы). OU хронический кератоконъюнктивит токсико-аллергической этиологии, лимбально-клеточная недостаточность».

Физикальная диагностика

При поступлении в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им акад. Б.В. Петровского в возрасте 2 лет 3 мес обращают на себя внимание высокий выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, монголоидный разрез глаз, эпикант, диспластичные ушные раковины, относительная макростомия, диастема (рис. 1).

Status localis. На коже волосистой части головы диффузное поредение волос с редкими темными волосами (местами волосы отсутствовали), признаки прогрессии (тракционная проба положительная), брови и ресницы не изменены. На коже туловища и конечностей множественные фолликулярные плотные папулы 3–4 мм в диаметре, покрытые роговыми чешуйками и местами корочками светло-коричневого и коричневого цвета. На коже спины обнаружены экскориации линейного характера, покрытые геморрагическими корками. В области дистальной фаланги первого пальца на левой кисти наблюдались дистрофическое изменение ногтевой пластины, частичный онихолизис (на месте предшествующей травмы) (рис. 2). В периаанальной области выявлены две эритематозные бляшки от 3 до 6 см в диаметре, с четкими границами, розового цвета, со скудным шелушением преимущественно у периферического края (рис. 3). Субъективно пациентку беспокоил интенсивный зуд в области высыпаний, преимущественно в периаанальной области. Слизистые оболочки интактны.

Лимфоузлы не увеличены. *Опорно-двигательный аппарат:* нарушение осанки, тонус мышц умеренно снижен. *Органы дыхания:* частота дыхательных движений — 28/мин. Носовое дыхание умеренно затруднено, отмечается скудное прозрачное слизистое отделяемое. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая. *Сердечно-сосудистая система:* частота сердечных сокращений — 110 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные. *Органы пищеварения:* язык подсушен, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, без патологических примесей, эпизоды неустойчивого стула. *Мочеполовая система:* мочеиспускание свободное, безболезненное. *Нервно-психическое развитие:* контактна, ориентирована правильно, в сознании. Обращенную речь понимает, играет, игрушками интересуется.

Предварительный диагноз

На основании клинической картины, анамнеза заболевания и результатов молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией (IFAP-синдром), тип 2, тип наследования — аутосомно-доминантный».

Динамика и исходы

В отделении дерматологии на 2-е сут госпитализации было проведено лабораторное и инструментальное

Рис. 1. Девочка, возраст 2 года 3 мес, с проявлениями фолликулярного ихтиоза, атрихии и фотофобии*
Fig. 1. The girl, 2 years 3 months old, with manifestations of ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia*



Примечание. <*> — проявления фотофобии на фотографиях скрыты в связи с согласием родителей на их публикацию только при сокрытии области глаз.

Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Note. <*> — manifestations of photophobia are hidden on the photographs due to the parents' consent on publication of any images only with the eyes covered.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

обследование пациентки. В клиническом анализе мочи и биохимическом анализе крови клинически значимых отклонений не обнаружено. В общем анализе крови отмечено незначительное повышение количества тромбоцитов ($412 \times 10^9/\text{л}$, норма 189–394), относительного количества моноцитов (13,3%, норма 3,0–9,0), остальные показатели — без клинически значимых отклонений.

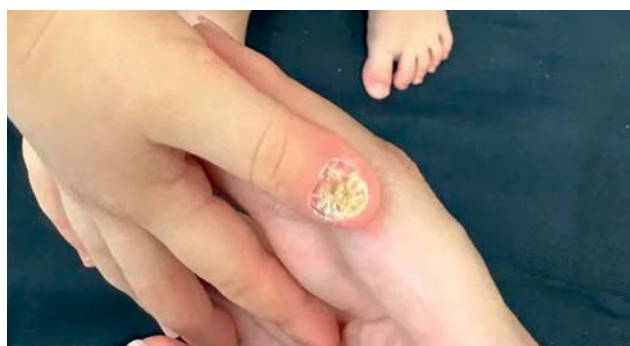
При ультразвуковом исследовании эхо-признаков структурных изменений органов брюшной полости

и забрюшинного пространства не выявлено, без признаков нарушения ренальной гемодинамики на момент исследования.

Пациентка консультирована диетологом, выявлен дефицит массы тела легкой степени, рекомендовано введение в рацион кисломолочных продуктов. Расширение рациона питания рекомендовано проводить с последующей оценкой кожного процесса и коррекцией при возобновлении высыпаний, а также с учетом возможного развития гастроинтестинальных симптомов.

Рис. 2. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Дистрофия ногтя с частичным онихолизисом большого пальца левой кисти (на месте предшествующей травмы)

Fig. 2. The girl, 2 years 3 months old. Nail dystrophy with partial onycholysis of the left thumb (after previous injury)



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

Рис. 3. Девочка, возраст 2 года 3 мес. Эритематозные бляшки в перианальной области

Fig. 3. The girl, 2 years 3 months old. Perianal erythematous plaques



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.

Source: Ambarchyan E.T., 2023.

На основании результатов дополнительного обследования был подтвержден диагноз «Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией, тип 2 (IFAP-syndrome 2), тип наследования — аутосомно-доминантный».

В качестве наружной терапии использовали топические глюкокортикостероиды — комбинированный препарат (неомицин + натамицин + гидрокортизон) в форме мази на высыпания в перианальной области, топические ретиноиды на очаги на туловище и конечностях, кератолитические средства с содержанием 10% мочевины на туловище и конечности. Системно ребенок получал лечение антигистаминным препаратом — цетиризин в форме раствора в дозе 10 капель в сутки.

Выписана через 10 сут с умеренной положительной динамикой кожного патологического процесса, регрессом высыпаний в перианальной области, уменьшением эритематозного компонента сыпи, менее выраженными признаками ксеродермии и субъективным снижением интенсивности зуда.

Прогноз

Прогноз заболевания — благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития заболевания, его ключевые события и прогноз для пациентки представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе описывается клинический случай пациентки с выявленным нуклеотидным вариантом *chr17:17720597G>A, c.1669C>T (p.Arg557Cys NM_001005291.2)* в экзоне 9 гена *SREBF1* в гетерозиготном состоянии. Ранее этот вариант был описан в гетерозиготном состоянии у пациентов с фолликулярным ихтиозом с синдромом атрихии, фотофобии, тип 2 и наследственной мукоэпителиальной дисплазией [12].

Основными проявлениями IFAP-синдрома являются признаки дерматоза (фолликулярный, реже — ламеллярный ихтиоз с псориазиформными бляшками или без них и врожденная алопеция, в некоторых случаях с редкими и тонкими волосами) в сочетании с фотофобией разной степени тяжести [13]. Аналогичные клинические особенности наблюдались у нашей пациентки. Фолликулярный ихтиоз характеризуется распространенными невоспа-

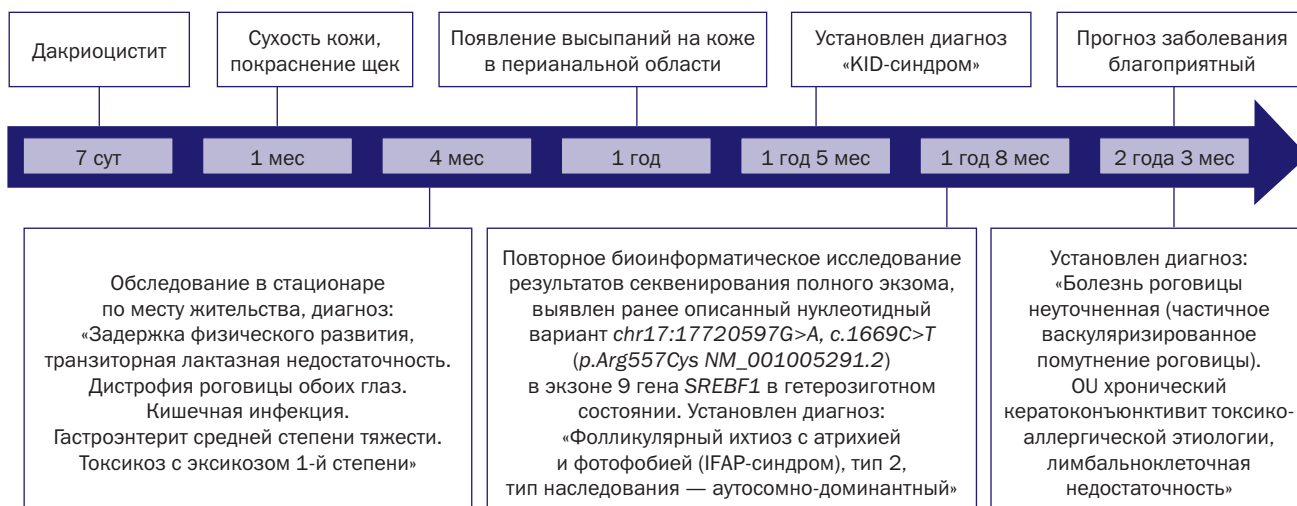
лительными шиповидными фолликулярными папулами. Фолликулярные или дискератотические папулы чаще расположены симметрично и более всего выражены на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы [14]. Поражение кожи головы практически всегда характеризуется нерубцующейся алопецией [14]. У некоторых больных описаны ангулярный хейлит, воспаление околоногтевого ложа, дистрофия ногтей, гипогидроз и экзематозные высыпания [14].

Офтальмологические находки при IFAP описаны в единичных случаях [15–17]. При этом фотофобия может быть обнаружена уже при рождении, но чаще — позднее [14]. По некоторым данным, фотофобия вызвана конъюнктивализацией (замещение нормального эпителия роговицы эпителием конъюнктивы) и истончением стромы роговицы [18]. Точные механизмы развития светобоязни при IFAP-синдроме еще не установлены, однако наиболее вероятной причиной может быть дисфункция лимбальных стволовых клеток [18].

Следует отметить, что клинические проявления синдрома IFAP отмечаются и при других заболеваниях, протекающих с фолликулярным гиперкератозом, алопецией или гипотрихозом. В их числе фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз (англ. keratosis follicularis spinulosa decalvans; KFSD), синдром кератита-ихтиоза-глухоты (англ. keratitis-ichthyosis-deafness syndrome; KID), наследственная мукоэпителиальная дисплазия (англ. hereditary mucocutaneous dysplasia; HMD). Последняя исключается при отсутствии патологии слизистой оболочки ротовой полости, рецидивирующих слизисто-кожных инфекций в анамнезе и катаракты [13]. Отличить IFAP-синдром от KID-синдрома можно по отсутствию врожденной потери слуха и выраженного гиперкератоза. Кроме того, при KID-синдроме тип наследования является аутосомно-доминантным [19]. Фолликулярный декальвирующий шиповидный кератоз имеет сходие с IFAP-синдромом клинические проявления. Однако при KFSD алопеция не является врожденной, проявляется в первые несколько лет жизни и возникает в результате очагового и прогрессивно распространяющегося воспалительного процесса в анормальных фолликулах с последующей атрофией кожи и рубцеванием [14]. Эти особенности не описаны при IFAP-синдроме и не наблюдались у описанного нами ребенка.

Рис. 4. Девочка, возраст 2 года 3 мес: хронология развития заболевания, ключевые события и прогноз

Fig. 4. The girl, 2 years 3 months old: disease development, key events, and prognosis



Этиотропная терапия IFAP-синдрома не разработана. Наблюдается умеренная положительная динамика течения кожного патологического процесса на фоне терапии ацитретином в дозе от 0,3 до 1 мг/кг/сут, однако у некоторых пациентов не было отмечено никаких положительных изменений алопеции и фотофобии [20]. Указанный препарат в период наблюдения описанного нами ребенка в России был недоступен (препарат «Неотигазон» не поставляется в настоящее время). Основными целями симптоматической терапии является коррекция дисфункции эпидермального барьера [4]. С учетом сухости кожи необходимо постоянное ее увлажнение, а при наличии признаков гиперкератоза обоснованно использование кератолитических смягчающих средств с содержанием мочевины или салициловой кислоты [4]. Фотофобия может исчезать спонтанно [17], при этом увлажнение глаз является неотъемлемой частью лечения каждого пациента [19]. Существует потребность в более совершенной терапии, которая улучшит состояние придатков кожи и органа зрения у пациентов с данным диагнозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фолликулярный ихтиоз с атрихией и фотофобией является редким вариантом синдромальных ихтиозов. Необходимость описания случая IFAP-синдрома, тип 2 продиктована важностью информирования российских врачей о данном наследственном заболевании, которое описано нами впервые в России. Своевременная диагностика IFAP-синдрома необходима для раннего назначения эффективной симптоматической терапии, а также для проведения медико-генетического консультирования пациентов и их семьи с целью планирования последующих деторождений.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия 18.03.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, medical photographs of the child in medical journal, electronic version included (signed on 18.03.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за разрешение публикации клинического случая.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for allowing us to publish this clinical case.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt.

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Johnson & Johnson.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта для публикации.

А.Д. Кузьминова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

Т.К. Эльдарова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

В.В. Иванчиков — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

Н.В. Журкова — участие в редактировании рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в редактировании рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript editing, approval of the manuscript final version.

Anastasiya D. Kuzminova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Totuy K. Eldarova — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the manuscript topic, data collection and analysis.

Nataliya V. Zhurkova — manuscript editing.

Nato D. Vashakmadze — manuscript editing.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.Д. Кузьминова

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

Т.К. Эльдарова

<https://orcid.org/0009-0004-7103-4176>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Saat H, Sahin I, Duzkale N, et al. Genetic etiology of ichthyosis in Turkish patients: Next-generation sequencing identified seven novel mutations. *MedeniMedJ*. 2022;37(2):126–130. doi: <https://doi.org/10.4274/mmj.galenos.2022.39924>
2. Ихтиоз у детей: клинические рекомендации. — Союз педиатров России; 2016. — С. 6. [*Ikhtioz u detei*: clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; 2016. p. 6. (In Russ).]
3. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the first Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):607–641. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.020>
4. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of Congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2018;180(2):272–281. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
5. McLeod JM. Three cases of 'ichthyosis follicularis' associated with baldness. *Br J Dermatol*. 1909;21:165–189.
6. Wang H, Humbatova A, Liu Y, et al. Mutations in SREBF1, Encoding Sterol Regulatory Element Binding Transcription Factor 1, Cause Autosomal-Dominant IFAP Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2020;107(1):34–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.05.006>
7. Morice-Picard F, Michaud V, Lasseaux E, et al. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia Results from Heterozygous Variants at p.Arg557 Mutational Hotspot in SREBF1, Encoding a Transcription Factor Involved in Cholesterol Homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(6):1289–1292.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.014>
8. Chacon-Camacho OF, Arce-Gonzalez R, Ordaz-Robles T, et al. Exome sequencing identifies a SREBF1 recurrent ARG557CYS mutation as the cause of hereditary mucoepithelial dysplasia in a family with high clinical variability. *Am J Med Genet A*. 2020;182(11):2773–2777. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61849>
9. Migliavacca MP, Fock RA, Almeida N, et al. A Brazilian case of IFAP syndrome with severe congenital ichthyosis and limb malformations caused by a rare variant in MBTPS2. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41:e2022057. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2022057>
10. Okutman O, Muller J, Baert Y, et al. Exome sequencing reveals a nonsense mutation in TEX15 causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum Mol Genet*. 2015;24(19):5581–5588. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv290>
11. Mao L, Wang Y, An L, et al. Molecular Mechanisms and Clinical Phenotypes of GJB2 Missense Variants. *Biology (Basel)*. 2023;12(4):505. doi: <https://doi.org/10.3390/biology12040505>
12. Irurzun I, Natale MI, Agostinelli ML, et al. Ichthyosis follicularis, atrichia and photophobia (IFAP) and hereditary mucoepithelial dysplasia: Two syndromes that share a common clinical spectrum. *Pediatr Dermatol*. 2021;38(3):568–574. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.14560>
13. Nagakeerthana S, Rangaraj M, Karthikeyan K. Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(2):67–69. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_69_16
14. Mégarbané H, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:29. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-29>
15. Traboulsi E, Waked N, Mégarbané H, Mégarbané A. Ocular findings in ichthyosis follicularis-alopechia-photophobia (IFAP) syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2004;25(2):153–156. doi: <https://doi.org/10.1080/13816810490514405>
16. Höpker LM, Ribeiro CG, Oliveira LM, Moreira AT. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia syndrome (IFAP): report of the first case with ocular and cutaneous manifestations in Brazil with a favorable response to treatment. *Arq Bras Oftalmol*. 2011;74(1):55–57. doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27492011000100013>
17. Cursiefen C, Schlötzer-Schrehardt U, Holbach LM, et al. Ocular findings in ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):681–684. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.117.5.681>
18. Basilious A, Fung SSM, Ali A. Limbal Stem Cell Dysfunction in Ichthyosis Follicularis, Alopecia, and Photophobia Syndrome. *Cornea*. 2020;39(10):1321–1324. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002393>
19. Cammarata-Scalisi F, Willoughby CE, Cárdenas Tadich A, et al. Clinical, etiopathogenic, and therapeutic aspects of KID syndrome. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13507. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13507>
20. Rajesh S, Loganathan E, Shanmukhappa AG. Ichthyosis Follicularis with Alopecia and Photophobia Syndrome with Coexisting Palmoplantar Keratoderma Treated with Acitretin. *Int J Trichology*. 2022;14(6):213–215. doi: https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_9_22