

DOI: 10.15690/vsp.v15i4.1591

Т.В. Куличенко^{1, 2}, Ю.С. Лашкова¹, А.А. Пушков¹, К.В. Савостьянов¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Случай энтеропатического акродерматита, обусловленный не описанными ранее генетическими мутациями

Контактная информация:

Куличенко Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением неотложной педиатрии НЦЗД, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: tkulichenko@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Для энтеропатического акродерматита — патологии, связанной с врожденным нарушением метаболизма цинка, — характерны поражение кожи вокруг естественных отверстий тела (периорифициальный дерматит) и на конечностях (акродерматит), алопеция и диарея. Симптомы связаны с дефицитом цинка, который возникает вследствие нарушения всасывания микроэлемента в тонкой кишке. В статье представлен случай энтеропатического акродерматита у мальчика в возрасте 18 мес с выраженными кожными изменениями и диареей. У пациента выявлены 2 мутации гена SLC39A4 в компаунд-гетерозиготном состоянии, не описанные ранее в научной литературе. Эффект от терапии препаратом цинка наступил в течение нескольких дней.

Ключевые слова: энтеропатический акродерматит, дети, дефицит цинка, ген SLC39A4.

(Для цитирования: Куличенко Т.В., Лашкова Ю.С., Пушков А.А., Савостьянов К.В. Случай энтеропатического акродерматита, обусловленный не описанными ранее генетическими мутациями. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (4): 391–395. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1591)

ВВЕДЕНИЕ

Энтеропатический акродерматит (синдром Данбольта–Клосса) — болезнь, связанная с врожденным нарушением метаболизма цинка.

Характерными проявлениями энтеропатического акродерматита являются поражение кожи вокруг естественных отверстий тела (периорифициальный дерматит) и на конечностях (акродерматит), алопеция и диарея [1]. Симптомы болезни связаны с дефицитом цинка,

который возникает из-за нарушения всасывания этого микроэлемента в тонкой кишке. Биохимические процессы, связанные с обменом цинка в организме человека, регулируются более чем 20 специфичными транспортерами, кодируемыми генами подсемейств SLC30A и SLC39A [2]. Наиболее важным из транспортеров цинка в кишечнике является транспортер ZIP4, кодируемый геном SLC39A4 [2]. Известно, что мутации в гене SLC39A4 являются причиной развития энтеро-

Tatiana V. Kulichenko^{1, 2}, Yulia S. Lashkova¹, Anatoly A. Pushkov¹, Kirill V. Savostianov¹¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Case of Enteropathic Acrodermatitis Due To Genetic Mutations Not Previously Described in Literature

Enteropathic acrodermatitis is a disease associated with inborn zinc metabolism disorders. It is characterized by skin lesions around natural body orifices (periorificial dermatitis) and limbs (acrodermatitis), alopecia and diarrhea. Symptoms are associated with zinc deficiency due to malabsorption of this trace element in the small intestine. The article describes a case of enteropathic acrodermatitis in a boy aged 18 months with severe skin lesions and diarrhea. The patient has two mutations in the SLC39A4 gene in a compound heterozygous state not previously described in the world literature. The effect of the zinc drug treatment was observed within a few days.

Key words: enteropathic acrodermatitis, children, zinc deficiency, SLC39A4 gene.

(For citation: Kulichenko, Tatiana V., Lashkova, Yulia S., Pushkov, Anatoly A., Savostianov, Kirill V. Case of Enteropathic Acrodermatitis Due To Genetic Mutations Not Previously Described in Literature. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (4): 391–395. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1591)

Рис. 1 (А–В). Пациент Б.А., 18 мес, с энтеропатическим акродерматитом



патического акродерматита [2]. Представляем случай редкого генетического заболевания, характеризующего нарушением синтеза фермента олигопептидазы, у ребенка в возрасте 18 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик Б.А., возраст 18 мес, доношенный, с нормальным весом при рождении, находился на приеме у педиатра с тяжелым поражением кожи в виде эрозивных мокнущих очагов на лице вокруг рта, шее, кистях и стопах, а также в паху и промежности (рис. 1).

Из анамнеза. Ребенок рожден от неродственного брака. Болен с возраста 9 мес, когда впервые появились и стали быстро прогрессировать кожные высыпания указанной локализации. Кроме того, эпизодически возникала водянистая диарея с признаками мальабсорбции. В лечении постоянно использовались топические глюкокортикостероиды и антигистаминные средства — без эффекта. Неоднократное лечение системными антибиотиками, флуконазолом и антибактериальными мазями приносило временное незначительное улучшение.

При осмотре визуализируются ярко-красные папулы и бляшки, самостоятельно вскрывшиеся пузыри с признаками вторичного инфицирования кожи в области высыпаний. В росте (80 см) и весе (10 кг) ребенок не отстает.

Диагноз энтеропатического акродерматита был предположен на основании характерных, четко очерченных высыпаний на коже вокруг рта, на конечностях и в перианальной области в сочетании с диареей. Уровень цинка в крови при двукратном измерении до назначения препаратов цинка варьировал от 260 до 980 мкг/л (норма > 700).

Учитывая клинико-анамнестические данные, было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования.

Геномная ДНК была выделена из цельной венозной крови с использованием метода фенол-хлороформной

экстракции. Фрагменты гена *SLC39A4*, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены при помощи полимеразной цепной реакции с использованием специфичных праймеров. После этого все продукты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности были наложены на референсы RefSeqGene NM_130849.3 (*SLC39A4* из базы данных Национального центра биотехнологической информации: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

В экзонах 06 и 12 гена *SLC39A4* были обнаружены мутации с.1015_1136del (аминокислотная замена p.Leu339Serfs*38) и с.1870_1887del (аминокислотная замена p.His624_Leu629del) соответственно. При этом первая мутация приводит к преждевременной терминеции трансляции, вторая — к делеции шести аминокислот в аминокислотной последовательности кодируемого белка. Мутации ранее не описаны в базе генеративных (индуцированных в половых клетках) мутаций в генах человека, которые вызывают наследственные заболевания или связаны с ними (Human Gene Mutation Database, HGMD), и по данным *in silico*-анализа, проведенного с помощью компьютерной программы Alamut Visual со встроенным модулем Mutation Tester (Interactive Biosoftware, Франция), являются патогенными. Кроме того, было проведено исследование ДНК обоих родителей больного ребенка на наличие выявленных мутаций, продемонстрировавшее передачу этих мутаций по одной от отца и матери к сыну (табл.).

Ребенку по жизненным показаниям был назначен препарат цинка сульфат (Цинктерал) из расчета 4 мг/кг массы тела в сут по элементарному цинку. Также проводились системная и местная антибактериальная терапия с учетом наличия вторичных очагов инфицирования. На фоне лечения в течение 3 сут состояние ребенка

Таблица. Наследование мутаций гена *SLC39A4* в семье пациента Б.А., 18 мес, с энтеропатическим акродерматитом

Пациент	Мутация	
	Аллель 1	Аллель 2
Мать	Нет	с.1870_1887del p.His624_Leu629del
Отец	с.1015_1136del (p.Leu339Serfs*38)	Нет
Ребенок	с.1015_1136del (p.Leu339Serfs*38)	с.1870_1887del (p.His624_Leu629del)

Рис. 2. Проявления акродерматита у пациента Б.А., 18 мес, спустя трое суток от начала лечения препаратом цинка



Рис. 3. Проявления акродерматита у пациента Б.А., 19,5 мес, спустя 6 нед лечения препаратом цинка



Примечание. Обнаружена гемангиома в промежности, которая ранее не визуализировалась по причине тяжелых проявлений акродерматита.

улучшилось, отмечены уменьшение выраженности гиперемии и мокнутия, подсыхание корочек; новые элементы не появлялись (рис. 2). В дальнейшем доза цинка была скорректирована, ребенок ежедневно (пожизненно) получает по 2 мг/кг в сут элементарного цинка. Через 6 нед от начала лечения препаратом цинка отмечено полное заживление очагов энтеропатического акродерматита (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Энтеропатический акродерматит наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу и вызывается мутациями в гене *SLC39A4* [2]. Цинк, являясь незаменимым микроэлементом, участвует в регуляции иммунного ответа, процессах репарации ДНК, старении клеток, а также задействован в патогенезе целого ряда заболеваний (сахарный диабет и др.), в т.ч. онкологических [2]. Обмен цинка в организме человека регулируется более чем 20 специфичными транспортерами, которые кодируют гены подсемейств *SLC30A* и *SLC39A*. Основным транспортером цинка в кишечнике является протеин ZIP4, кодируемый геном *SLC39A4*. ZIP4 экспрессируется преимущественно на микроворсинках щеточной каемки энтероцитов двенадцатиперстной и тощей кишки. Этот блок связывает цинк из пищи и переносит его в энтероцит. После этого переносчик ZNT выводит цинк из энтероцита в кровоток [3, 4]. При нарушении синтеза переносчика ZIP4 всасывание цинка в кишечнике под-

вергается изменению. Дефицит цинка нарушает работу многочисленных ферментов (включая карбоангидразу, щелочную фосфатазу, РНК- и ДНК-полимеразу, тимидинкиназу и карбоксипептидазу, алкогольдегидрогеназу), факторов транскрипции и гормонов [2]. При дефиците цинка трансформируется синтез белка и нуклеиновых кислот, что приводит к задержке роста ребенка, замедлению заживления ран и сбою в функционировании иммунной системы [2–4]. Известно, что мутации в гене *SLC39A4* являются также причиной развития энтеропатического акродерматита [2].

Симптомы энтеропатического акродерматита, связанного с врожденным расстройством метаболизма цинка [5], возникающего в связи с нарушением всасывания этого микроэлемента в тонкой кишке, появляются в младенческом возрасте. Дебют болезни приходится на первые дни жизни ребенка в случае искусственного вскармливания, или же проявления энтеропатического акродерматита возникают в течение нескольких недель после прекращения грудного вскармливания и перевода ребенка на смесь на основе коровьего молока [2, 6]. Патогномоничная триада симптомов энтеропатического акродерматита — поражение кожи вокруг естественных отверстий тела (периорифициальный дерматит) и на конечностях (акродерматит), алопеция и диарея [1, 4]. Полный симптомокомплекс наблюдается лишь в 25% случаев болезни [1].

Заболевание характеризуется типичными морфологическими элементами на коже: вначале розовые,

затем ярко-красные с чешуйками бляшки покрываются везикулами, пузырями, пустулами, корками [1]. Очаги поражения имеют четкие границы. Сыпь появляется на лице (особенно вокруг рта), волосистой части головы, наружных половых органах, в перианальной области, межъягодичной складке, на кистях и стопах, в подколенной и локтевой ямке и может распространиться на все туловище. Для акродерматита характерны трещины, паронихии на кончиках пальцев. Очаги могут иметь кольцевидные очертания, естественные отверстия тела и ногти нередко окаймлены венчиком из чешуек [1]. Ранними признаками чаще всего бывают ангулярный хейлит (заеды), а также паронихии. Без лечения элементы превращаются в эрозии, происходит вторичное инфицирование кожных поражений как бактериальной, так и грибковой флорой. При прогрессировании болезни развиваются генерализованная алопеция и дистрофия ногтевых пластин [7].

Помимо кожных проявлений, дефицит цинка приводит к развитию диареи. При прогрессировании болезни ребенок начинает отставать в росте, возникают неврологические нарушения, такие как задержка психического развития, изменения поведения в виде раздражительности, апатии, а также фотофобия, пониженная вкусовая чувствительность (гипогевзия), дисфагия, анорексия [1]. Характерны рецидивирующие инфекции, нарушение заживления ран, анемия. Для мальчиков болезнь угрожаема развитием гипогонадизма и задержкой полового созревания [1–3].

Характерные клинические особенности в большинстве случаев позволяют сформулировать правильный диагноз. При энтеропатическом акродерматите отмечается снижение содержания цинка в крови (обычно < 500 мкг/л) [2, 4, 8] и экскреции цинка с мочой. Взятие крови с целью исследования концентрации цинка должно производиться до завтрака, т.к. после еды уровень цинка снижается [4]. Низкий уровень цинка может отмечаться при гипоальбуминемии (поскольку цинк циркулирует в кровотоке в связанном с альбумином состоянии), а ложноповышенный уровень — вследствие гемолиза образца. Иногда уровень цинка измеряют в эритроцитах и волосах, однако нет четко стандартизированных норм для этих показателей. Дефицит цинка обычно приводит к снижению активности цинкзависимых ферментов, например аланинаминотрансферазы [2].

Для подтверждения диагноза необходимо проводить молекулярно-генетическую диагностику с целью выявления мутаций в гене *SLC39A4* (который кодирует переносчик цинка ZIP4). Ген *SLC39A4* располагается на хромосоме 8q24, состоит из 12 экзонов и кодирует белок, состоящий из 647 аминокислотных остатков [2]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет подтвердить диагноз еще до проявления основных симптомов заболевания, что позволяет своевременно назначить адекватное лечение. Кроме того, молекулярно-генетическая диагностика, в т.ч. пренатальная, может быть рекомендована для других членов семьи больного пациента.

Симптомы, подобные энтеропатическому акродерматиту, могут развиваться при недостаточном посту-

плении цинка с пищей (вегетарианстве, алкоголизме, недоношенности, длительном парентеральном питании, в случае транзиторного дефицита цинка у новорожденных), нарушении всасывания цинка при болезни Крона, синдроме короткой кишки, целиакии, потере цинка с мочой при нефротическом синдроме [4]. При транзитном дефиците цинка у новорожденных всасывание микроэлемента не нарушено, и его недостаток связан с низким содержанием в молоке матери, что в свою очередь происходит вследствие снижения экскреции цинка эпителиальными клетками молочной железы из-за дефектного белка-переносчика микроэлемента у матери (наследование аутосомно-доминантное с неполной пенетрантностью) [9].

Иногда кожные поражения при биотинидазной недостаточности, атопическом дерматите и псориазе могут быть похожи на проявления энтеропатического дерматита. У детей с тяжелой биотинидазной недостаточностью помимо кожных проявлений обычно отмечается неврологическая дезорганизация, включающая судороги, мышечную гипотонию, атаксию, задержку психомоторного развития, нарушения слуха и зрения [3].

Пациенты с энтеропатическим акродерматитом нуждаются в пожизненной терапии цинком. Начальная доза обычно составляет 3 мг/кг в сут элементарного цинка (в 220 мг сульфата цинка содержится 50 мг элементарного цинка), иногда больше. Необходимо следить за уровнем цинка в сыворотке крови и корректировать дозу сульфата цинка. Как правило, лечение переносится хорошо, из нечастых побочных эффектов препаратов цинка — раздражающее действие на желудок, тошнота, рвота, кровотечение из желудка, а также нарушение всасывания меди [2, 3, 6].

Положительная динамика симптомов болезни на терапию препаратами цинка — ключ к диагнозу энтеропатического акродерматита. Клиническое улучшение наступает очень быстро (обычно в течение несколько дней, реже недель), даже прежде, чем происходит нормализация уровня цинка в крови. Однако нужно помнить, что ответ на заместительную терапию цинком отмечается также и при транзитном дефиците цинка лактогенного генеза у новорожденных. При энтеропатическом акродерматите симптомы дефицита цинка обычно появляются после прекращения грудного вскармливания. Наоборот, при транзитном дефиците цинка у детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечается низкое содержание цинка в материнском молоке, а всасывание цинка не нарушено. Поэтому дополнительный прием препаратов цинка требуется таким детям только в период грудного вскармливания; после отмены терапии рецидивов болезни не возникает [3].

При энтеропатическом акродерматите прекращение терапии приведет к возвращению симптомов болезни. В отсутствии терапии цинком будут отмечаться прогрессирующие сбои физиологических функций, включая неврологические, иммунологические и желудочно-кишечные симптомы, что может привести к генерализованной органной недостаточности и летальному исходу [2, 3, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического случая энтеропатического акродерматита у мальчика в возрасте 18 мес. Описаны особенности диагностики и лечения этого заболевания. Генетическое обследование родителей пациента и выявление мутаций в гене *SLC39A4* позволило подтвердить врожденные нарушения метаболизма цинка у ребенка и определить прогноз рождения других детей с аналогичной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Dermatol Venereol.* 1942;23:127–169.
2. Kury S, Kharfi M, Schmitt S, Bezieau S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3). doi: 10.1038/ejhg.2011.227.
3. medscape.com [Internet]. Subramanian SKN, Barton AM, Montazami S, et al. Pediatric Acrodermatitis Enteropathica. [updated 2016 Aug 18; cited 2016 Aug 18]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/912075-overview>.
4. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):116–124. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.015.
5. Chumpitazi CE, Tran JQ. Images in emergency medicine. Child with diarrhea and rash. Acrodermatitis enteropathica. *Ann Emerg Med.* 2013;62(4):303, 318. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.01.020.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

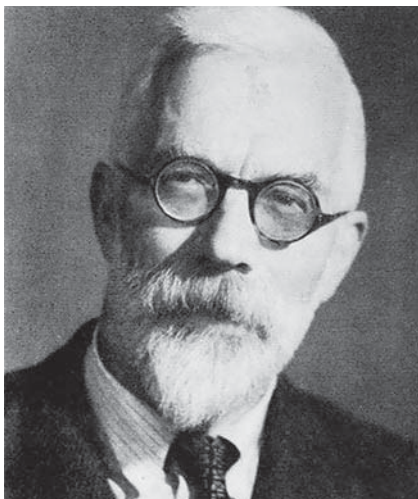
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Т.В. Куличенко <http://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

6. Maverakis E, Lynch PJ, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica. *Dermatol Online J.* 2007;13(3):11.
7. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., и др. *Дерматология. Атлас-справочник.* Перевод с англ. — М.: Практика; 1999. — 1088 с. [Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K, et al. *Atlas of clinical dermatology.* Transl. from English. Moscow: Praktika; 1999. 1088 p. (In Russ).]
8. Wessells KR, King JC, Brown KH. Development of a plasma zinc concentration cutoff to identify individuals with severe zinc deficiency based on results from adults undergoing experimental severe dietary zinc restriction and individuals with acrodermatitis enteropathica. *J Nutr.* 2014 Aug;144(8):1204–1210. doi: 10.3945/jn.114.191585. Epub 2014 May 21.
9. Chowanadisai W, Lonnerdal B, Kelleher SL. Identification of a mutation in *SLC30A2* (*ZnT-2*) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem.* 2006;281(51):39699–39707. doi: 10.1074/jbc.m605821200.

Из истории медицины



Формула совершенства

Сэр Рональд Эйлер Фишер (1890–1962) — английский статистик, биолог-эволюционист и генетик — был охарактеризован современниками как «гений, едва не в одиночку заложивший основы современной статистики» и «величайший биолог, подобный Дарвину».

По причине плохого зрения будущему ученому преподавали математику без использования «бумаги и пера», что развило у мальчика способность представлять задачу в терминах геометрии. Он часто удивлял учителей умением получать ответ, опуская промежуточные этапы.

В 1909 г. Фишер получил стипендию колледжа Гонвилл-энд-Киз в Кэмбриджском

университете, где ознакомился с генетикой и законами Менделя, которые были переоткрыты в начале XX века. Рон Фишер считал биометрию с ее растущим арсеналом статистических методов потенциальным средством «примирения» дискретной природы менделевских факторов наследственности с непрерывным характером изменчивости и эволюции. Его настоящей страстью стала евгеника, в которой он видел дисциплину для решения научных и социальных вопросов, которая соединяет генетику и статистику.

До 1918 г. Фишер работал статистиком в Лондонском Сити. В этот период он опубликовал несколько статей по биометрии, включая революционную «Корреляция между родственниками с учетом менделевской модели» (*The Correlation Between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance*).

Колоссальный вклад был внесен ученым в развитие современной прикладной математической статистики. Так, основным методом оценки статистической значимости различий в таблицах типа «два-на-два» до сих пор является «точный тест Фишера» (*Fisher's exact test*). С открытием этого метода автор связывал случай из его жизни.

В 1910–1914 гг. он работал на агробиологической станции близ Лондона. Коллектив сотрудников состоял из одних мужчин, но однажды на работу приняли Мюриэль Бристоль, специалистку по водорослям. Ради нее решено было учредить в общей комнате фэйф-о-клоки. На первом же чаепитии зашел спор на извечную

для Англии тему: что правильнее — добавлять молоко в чай или наливать чай в чашку, где уже есть молоко? Некоторые скептики стали говорить, что при одинаковой пропорции никакой разницы во вкусе напитка не будет, но новая сотрудница утверждала, что легко отличит «неправильный» чай (английские аристократы считают правильным доливать молоко в чай).

В соседней комнате при участии штатного химика приготовили разными способами несколько чашек чая, и леди Мюриэль продемонстрировала тонкость своего вкуса. А Фишер задумался: сколько раз надо повторить опыт, чтобы результат можно было считать достоверным? Ведь если чашек было бы всего две, угадать метод приготовления вполне можно было чисто случайно. Если три или четыре — случайность тоже могла бы сыграть роль... Из этих размышлений в 1925 г. родилась классическая книга «Статистические методы для научных сотрудников». Кстати, Мюриэль Бристоль, по воспоминаниям одного из участников чаепития, правильно определила все чашки.

Ну и к слову, причина того, почему в английском высшем свете принято доливать молоко в чай, а не наоборот, связана с физическим явлением. Знать всегда пила чай из фарфора, который может лопнуть, если сначала налить в чашку холодное молоко, а потом добавить горячий чай. Простые же англичане пили чай из фаянсовых или оловянных кружек, не опасаясь за их целостность.

(по материалам интернет-ресурсов)