DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-398-402 УДК 616.5-002.157:616.13/.14-002.7]-079.4

Н.А. Магдеева*[1], А.А. Кобрисева[1], М.А. Резникова[2], И.Ф. Мелехина[2]

[1]— ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

[2]— ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ И РУБЦУЮЩЕГОСЯ ПЕМФИГОИДА

N.A. Magdeeva*[1], A.A. Kobriseva[1], M.A. Reznikova[2], I.F. Melehina[2]

[1]— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, Russia

[2]— Saratov Regional Hospital, Saratov, Russia

Difficulties in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and scarring pemphigoid

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение редкой патологии, по поводу которой пациентка в течение нескольких лет обращалась к различным специалистам. В связи со сходной клинической картиной и мультиорганностью поражения, в стационаре проводилась дифференциальная диагностика между системным васкулитом (гранулематозом с полиангиитом) и рубцующимся пемфигоидом. Также, как и при рубцующемся пемфигоиде, в патологический процесс при гранулематозе с полиангиитом вовлекается слизистая полости рта, носа в виде появления язвенных дефектов, в последующем приводящих к деформации носа. Опасность при данном системном васкулите представляет поражение почек с развитием нефрита и почечной недостаточности. При рубцующемся пемфигоиде типично поражение глаз. При гранулематозе с полиангиитом также иногда возможно поражение органа зрения, но преимущественно в виде псевдотумора орбиты. Несмотря на то, что лечение при обеих формах патологии включает в себя применение глюкокортикоидов и цитостатиков, при рубцующемся пемфигоиде основную помощь оказывают врачи-дерматологи и офтальмологи, тогда как диагностика и лечение системных васкулитов — это задача ревматологов. Одним из критериев рубцующегося пемфигоида является потеря зрения. Однако в данном клиническом случае удалось установить диагноз, получить первые положительные результаты терапии до возникновения признаков инвалидизации больной, что оставляет надежду на возможность сохранения зрения и благоприятный исход. Учитывая редкость заболевания и его малую изученность, сложности в диагностике и отсутствие определенных стандартов терапии, этот диагноз требует к себе более пристального внимания.

Ключевые слова: *пемфигоид, гранулематоз с полиангиитом, системный васкулит*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.07.2020 г.

Принята к публикации 04.08.2020 г.

Для цитирования: Магдеева Н.А., Кобрисева А.А., Резникова М.А. и др. СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ И РУБЦУЮЩЕГОСЯ ПЕМФИГОИДА. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(5): 398-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-398-402

*Контакты: Надежда Анатольевна Магдеева, e-mail: Magnad4@yandex.ru
*Contacts: Nadezhda A. Magdeeva, e-mail: Magnad4@yandex.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000- 0002-6397-3542

Abstract

The article presents a clinical case of a rare pathology. The patient for several years visited various specialists. In connection with a similar clinical picture, multi-organ damage, differential diagnosis was performed between systemic vasculitis (granulomatosis with polyangiitis) and scarring pemphigoid.The mucous membrane of the mouth and nose is involved in the pathological process with granulomatosis with polyangiitis in the form of ulcerative defects, which subsequently lead to deformation of the nose. The danger with this systemic vasculitis is renal damage with the development of nephritis, renal failure. With scarring pemphigoid, eye damage is typical. In granulomatosis with polyangiitis, damage to the organ of vision is also sometimes possible, but mainly in the form of an orbit pseudotumor. Despite the fact that treatment for both forms of pathology involves the use of glucocorticoids and cytostatics, with a scarring pemphigoid, the main care is provided by dermatologists and ophthalmologists, while the diagnosis and treatment of systemic vasculitis is the task of rheumatologists. One of the criteria for a scarring pemphigoid is loss of vision. However, in this case, it was possible to establish a diagnosis, obtain the first positive results of therapy before the patient shows signs of disability. So, there is a hope for the possibility of preserving vision and a favorable outcome. The rarity of the disease and its poor knowledge, difficulties in diagnosis and the absence of certain standards of therapy, this diagnosis requires more attention from the specialists.

Key words: *pemphigoid, granulomatosis with polyangiitis, systemic vasculitis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.07.2020

Accepted for publication on 04.08.2020

For citation: Magdeeva N.A., Kobriseva A.A., Reznikova M.A. et al. Difficulties in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis and scarring pemphigoid. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020; 10(5): 398-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-398-402

Рубцующийся пемфигоид — заболевание, чаще поражающее женщин после 60 лет (2,6 на 100 тыс. населения), после 80 лет частота заболевших увеличивается до 15-33 случаев на 100 тыс. населения [1].

Этиология и патогенез его до сих пор точно не изучены. Пусковыми моментами болезни могут служить вирусные инфекции, лекарственные средства, у которых есть структурное сходство с эндогенным антигеном в пределах эпидермо-дермального соединения. В таких случаях возникает аутоиммунная реакция, когда антитела к внешнему гаптену перекрестно реагируют с эндогенным антигеном. К лекарственным препаратам, способным запустить аутоиммунный ответ и стимулировать возникновение рубцующегося пемфигоида, относят местные средства от глаукомы, клонидин и некоторые другие. Для образования пузырьков на коже (везикулезных высыпаний) основным фактором риска является травматизация (например, эпиляция ресниц, химический ожог глаза, протезирование зубов, повреждение слизистой полости рта зубной щеткой или другими предметами) [1, 2].

В клинической картине пемфигоида наблюдаются мультиорганные поражения, в том числе глаз, носовой полости, кожи и волосистой части головы, слизистой полости рта, глотки, гортани и пищевода, ануса и гениталий. Для рубцующегося пемфигоида чрезвычайно типично вовлечение конъюнктивы в патологический процесс, которое встречается в 64% случаев. Болезнь может дебютировать с катарального конъюнктивита, гиперемии, отека конъюнктивы, болезненности и светобоязни, как правило, вначале одного глаза, впоследствии может вовлекаться в процесс и второй глаз. Само название болезни говорит о возникновении характерных рубцов. Так, на конъюнктиве образуются пузыри и эрозии, которые затем уже на ранних стадиях могут формироваться рубцы в виде небольших спаек между конъюнктивой и глазным яблоком или между верхним и нижним веками. Позднее образуются грубые рубцы, приводящие к деформации конъюнктивы, симблефарону, эктропиону с последующим трихиазом, изъязвлениям роговой оболочки, потускнением роговицы и её последующим прободением с выпадением радужки. Вследствие многолетнего течения заболевания нередко наблюдается так называемый «слепой глаз», когда роговица становится сплошь покрыта мутной оболочкой, которая допускает лишь восприятие света, что приводит к инвалидизации пациентов [2].

При поражении слизистой полости рта в рамках рубцующегося пемфигоида наиболее часто пациенты жалуются на кровоточивость дёсен при чистке зубов, парестезии; даже умеренная травма от жевания может привести к десквамации. В патологический процесс вовлекаются десны, щеки и небо, несколько реже — язык и нижняя губа. На слизистой полости рта образуются пузыри с серозным или серозно-геморрагическим содержимым, которые имеют толстую покрышку, окружены венчиком гиперемии, могут сохраняться до нескольких суток, вскрываются обычно после травматизации. В большинстве случаев пузыри располагаются группами и часто рецидивируют на одном и том же месте, что приводит к рубцовой атрофии. В исходе поражений слизистых оболочек могут образовываться спайки, рубцы в глотке, между слизистой щёк альвеолярных отростков, в уголках рта [3, 4].

При поражении носа у части пациентов может возникать хронический атрофирующий ринит, образоваться синехии (сращение раковин с носовой перегородкой), что вызывает резкое снижение обоняния, затруднение носового дыхания, снижает качество жизни.

Ограниченные поражения кожи наблюдаются в 24% случаев. Единичные пузыри возникают на неизменной коже или на фоне гиперемии в области конечностей или кожных складок. Пузыри имеют толстую покрышку, отличаются стойкостью, а эрозии после них медленно заживают также с образованием атрофических рубцов [4].

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) относится к АНЦА-ассоциированным (ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами) системным васкулитам, для которого характерно развитие некротизирующего гранулематозного воспаления с вовлечением дыхательных путей и некротизирующего васкулита сосудов мелкого и среднего калибра [6]. Также, как и при рубцующемся пемфигоиде, в патологический процесс при ГПА вовлекается слизистая полости рта, носа в виде появления язвенных дефектов, в последующем приводящих к деформации носа. Опасность при ГПА представляет поражение почек с развитием нефрита и почечной недостаточности. При рубцующемся пемфигоиде типично поражение глаз, которое включено в критерии диагностики заболевания. При ГПА также иногда возможно поражение органа зрения, но преимущественно в виде псевдотумора орбиты [5].

Таким образом, клинические проявления ГПА и рубцующегося пемфигоида на определенном этапе развития заболеваний могут носить сходный характер, что и определяет сложности в дифференциальной диагностике. Несмотря на то, что лечение при обеих формах патологии включает в себя применение глюкокортикоидов и цитостатиков, при рубцующемся пемфигоиде основную помощь оказывают врачи-дерматологи и офтальмологи, тогда как диагностика и лечение системных васкулитов — это задача ревматологов.

Приводим клиническое наблюдение пациентки, у которой проводилась дифференциальная диагностика ГПА и рубцующегося пемфигоида.

Клиническое наблюдение

Больная Ф., 60 лет, поступила в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в августе 2019 г. с жалобами на боль в правом глазном яблоке, слезотечение, заложенность носа, сухость в носу и отделение кровянистых корочек, появление пузырей на слизистой ротовой полости с образованием болезненных эрозий при приеме «раздражающей» пищи, появление длительно незаживающих эрозий на коже нижних конечностей.

Заболевание началось в 2016 г., когда больная впервые стала отмечать постепенно нарастающую заложенность носа. При обращении к оториноларингологу был выставлен диагноз — «атрофический ринит», проводилась местная терапия без существенного эффекта. Через год от момента появления первых симптомов (в 2017 г.) появились сухость носа и отделение кровянистых корочек. К врачу не обращалась, лечилась местными средствами. В феврале 2018 г. проведена компьютерная томография (КТ) придаточных пазух носа, обнаружена киста левой гайморовой пазухи диаметром 1,6 см, умеренная гиперплазия до 0,2 см слизистой оболочки верхнечелюстных пазух. Больной была рекомендована консультация ревматолога, однако к ревматологу не обращалась.

Весной 2018 г. больная впервые отметила появление везикулезных элементов на слизистой ротовой полости, которые затем вскрывались с образованием язв. Обратилась к стоматологу, выставлен диагноз «афтозный стоматит». Была назначена диета и обработка полости рта перманганатом калия с временным положительным эффектом и последующим появлением новых эрозий на слизистой полости рта. В августе 2018 г. проведено цитологическое исследование слизистой, обнаружены нейтрофильные лейкоциты и бесструктурные массы.

В начале 2019 г. больная стала отмечать появление длительно незаживающих поверхностных эрозий на коже. В мае 2019 г. обнаружила появление везикулезных элементов в области правой голени. Обратилась к дерматологу по месту жительства, выставлен диагноз «буллезный пемфигоид». Была проведена однократная инфузия стероидов с временным положительным эффектом. С 2018 по 2019 гг. больная похудела более чем на 10 кг. В поликлинике был проведен онкопоиск. Летом 2019 г. был эпизод паротита, рецидивирования афтозного стоматита, с улучшением на фоне местной терапии.

В июле 2019 г. пациентка отметила появление болей в правом глазном яблоке, светобоязнь, слезотечение. Обратилась к офтальмологу по месту жительства, назначены местно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в каплях и антибактериальные препараты, без существенного эффекта. При повторном осмотре окулиста был выполнен соскоб со слизистой верхнего века, обнаружены грануляции слизистой верхнего века правого глаза, в соскобе — плоский метаплазированный эпителий, нейтрофильные лейкоциты в большом количестве.

Рекомендована консультация ревматолога. В конце августа 2019 г. пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Таким образом, обследование пациентки по поводу системности патологии, а не отдельных нозологических единиц, проведено только через 3 года от начала заболевания.

При осмотре в стационаре были выявлены следующие изменения. В полости рта на слизистой неба, на слизистой щек (в проекции коренных зубов) наблюдались поверхностные язвы от мелких эрозий до сливных, диаметром до 2-3 см, покрытые белым налетом (рисунок 1). В носовой полости обнаружены геморрагические корочки, синехии, выраженное сужение просвета носовых ходов. Выявлена гиперемия верхнего века правого глаза, светобоязнь и сле-

Рисунок 1. *Пациентка Ф. В полости рта на слизистой неба, на слизистой щек (в проекции коренных зубов) наблюдаются поверхностные язвы от мелких эрозий до сливных, диаметром до 2-3 см, покрытые белым налетом*
Figure 1. *Patient F. There are superficial ulcers from small erosions to confluent, up to 2-3 cm in diameter, covered with a white coating in the oral cavity on the mucous membrane of the palate, on the mucous membrane of the cheeks (in the projection of the molars)*

Рисунок 2. *Пациентка Ф. Гиперемия верхнего века правого глаза*
Figure 2. *Patient F. Hyperemia of the upper eyelid of the right eye*

зотечение (рисунок 2). Обнаружены единичные везикулезные высыпания в области правой ягодицы, голени и на туловище.

Результаты обследования

Общий анализ крови — незначительное увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови — незначительное уменьшение общего белка. При иммунологическом исследовании обнаружены антитела (АТ) к ДНК в титре выше двух норм. Общий анализ мочи без особенностей. Суточная протеинурия — белок отрицательный. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: частичное удвоение правой почки; синусные кисты левой почки. При рентгенографии органов грудной клетки: пневмосклероз. Проведен тест патергии, результат отрицательный. Предоставлены отрицательные результаты цитологического исследования (выполнено дважды в анамнезе с интервалом в 4 месяца) на акантолитические клетки (слизистая полости рта, туловище), что исключает наличие пузырчатки.

С учетом поражения носовой полости, язвенного стоматита, дерматита, отрицательного результата обследования на пузырчатку был выставлен предварительный диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (вероятный), хроническое течение по началу заболевания, активность II степени с поражением верхних дыхательных путей (ринит, синусит), язвенный стоматит, поражением органов зрения (грануляции верхнего века OD), дерматит, в анамнезе паротит.

Назначена терапия: перорально преднизолон 30 мг/сут., блокатор протонной помпы (профилактика нежелательных явлений со стороны желудка), препараты кальция.

Продолжено обследование.

КТ придаточных пазух носа: искривление носовой перегородки; слизистая носовых раковин 6 мм слева, 4 мм справа; сужение просвета носовой полости (на уровне нижней носовой раковины); пневматизация пазух не нарушена.

КТ орбит — патологии не выявлено.

Консультация окулиста: гранулема верхнего века справа, гиперметропия высокой степени; ангиопатия сетчатки

Консультация дерматолога: учитывая сочетанное поражение слизистой ротовой полости, носа, конъюнктивы правого глаза, наличие пузырей в ротовой полости, длительное течение заболевания нельзя исключить диагноз «рубцующийся пемфигоид».

После получения результатов обследования и консультаций специалистов, с учетом наличия сочетанного поражения глаз, слизистой ротовой полости, кожи, формирования сужения просвета носовой полости, сделано заключение, что у пациентки, вероятно, имеется рубцующийся пемфигоид. Наличие гранулематоза с полиангиитом вызывает сомнения, так как отсутствует типичное поражение ЛОР-органов, поражение почек. С учетом активности заболевания, неблагоприятного прогноза со стороны органа зрения, назначен азатиоприн (100 мг). Рекомендовано продолжить прием преднизолона 30 мг/сут, ингибитора протонной помпы, препаратов кальция.

Повторная госпитализация предписана через месяц для контроля эффективности, безопасности терапии и решения вопроса о целесообразности биопсии очагов с ротовой полости.

При повторной госпитализации у пациентки получен отрицательный результат исследования антител к цитоплазме нейтрофилов класса IgA (АНЦА). В динамике на фоне лечения кожных проявлений нет, уменьшилось поражение слизистой ротовой полости, уменьшился отек правого глаза.

Таким образом, диагноз «рубцующийся пемфигоид» был установлен на основании критериев:

1. Типичной симптоматики (сочетанного поражения глаз, слизистой ротовой полости, кожи, формирования сужения просвета носовой полости).
2. Отрицательного симптома Никольского.
3. Отсутствия акантолитических клеток (клеток Тцанка) в мазке-отпечатке со дна эрозии.

При этом у пациентки не было достаточного количества критериев ГПА, данных за онкологический процесс.

Обсуждение

Системные васкулиты относятся к достаточно редким патологиям (около 4,2 на 100 тысяч населения в год). Зачастую возникают сложности в постановке данного диагноза у врачей первичного звена. При обращении пациентов к специалистам разного профиля, неэффективности либо малой эффективности назначаемой терапии, мультиорганности поражения, наличия общих признаков воспаления (похудание, повышение острофазовых маркеров и т.д.) возникает предположение о системности процесса, рекомендации обследования у ревматолога. Однако системность проявлений не всегда означает наличие ревматического системного заболевания, иногда встречаются и более редкие заболевания, схожие по своим признакам с системными васкулитами, что требует тщательной оценки критериев диагноза и проведения дифференциальной диагностики. По данным литературы и рекомендаций дерматологов потеря зрения является критерием рубцующегося пемфигоида. В приведенном клиническом наблюдении от момента появления первых признаков болезни до постановки диагноза прошло более 3-х лет, проведены неоднократные консультации различных специалистов (дерматолога, офтальмолога, стоматолога, ревматолога). Установление диагноза и назначение терапии позволило получить положительный результат, позволяющий рассчитывать на благоприятный исход с сохранением зрения у пациентки. Редкость, малая изученность данной патологии, отсутствие определенных стандартов терапии делает необходимым более широкое ее освещение в литературе с целью совершенствования навыков диагностики, своевременного и полноценного оказания помощи больным.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Магдеева Н.А. (ORCID ID: https://orcid.org/0000- 0002-6397-3542): разработка концепции и дизайна, обоснование и написание рукописи, проверка содержания

Кобрисева А.А.: сбор, анализ, интерпретация данных, оформление обзора, написание рукописи

Резникова М.А.: разработка концепции, сбор материала, проверка содержания рукописи

Мелехина И.Ф.: сбор, анализ и интерпретация данных, проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Magdeeva N.A. (ORCID ID: https://orcid.org/0000- 0002-6397-3542): development of the concept and design, justification and writing of the manuscript, checking the content

Kobriseva A.A.: collection, analysis, interpretation of data, design of a review, writing a manuscript

Reznikova M.A.: concept development, collection of material, checking the content of the manuscript

Melekhina I.F.: collection, analysis and interpretation of data, content verification, final approval of the manuscript for publication

Список литературы/ References:

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб, и доп. М.: Деловой экспресс. 2016; 768 с.
   Federal clinical guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised, and ext. M.: Business Express. 2016; 768 p. [in Russian]
2. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 1024 с.
   Skripkin Yu.K., Butova Yu.S., Ivanov O.L. Dermatovenerology. National Leadership. M.: GEOTAR-Media. 2011; 1024 p. [in Russian]
3. Родионов А.Н. Кожные и венерические заболевания: Полное руководство для врачей. М.: «Наука и техника». 2012; 1200 с.
   Rodionov A.N. Skin and sexually transmitted diseases: A complete guide for doctors. M.: «Science and Technology». 2012; 1200 p. [in Russian]
4. Потекаев Н.Н., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней. Атлас-справочник. М.: Гэотар-Медиа.2016; 456 с.
   Potekaev N.N., Akimov V.G. Differential diagnosis and treatment of skin diseases. Atlas-directory. — M.: Geotar-Media, 2016; 456 p. [in Russian]
5. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии 2013 г. с дополнениями от 2016 г. Системные васкулиты. Гранулематоз с полиангиитом. [Электронный ресурс] URL: https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090. (Дата обращения 02.06.2020)
   Federal clinical guidelines for rheumatology 2013 with additions from 2016. Systemic vasculitis. Granulomatosis with polyangiitis. [Electronic resource]. URL: https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090 (date of the application: 02.06.2020) [In Russian]