

## Ангидротическая эктодермальная дисплазия у новорожденного ребенка (клиническое наблюдение)

Н.И. Ахмина<sup>1</sup>, А.В. Никопольская<sup>2</sup>, Е.М. Брагина<sup>2</sup>, О.Н. Жданова<sup>2</sup>, Ж.Л. Чабайдзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В настоящей публикации представлен пошаговый процесс установления причины лихорадки у новорожденного ребенка: от исключения инфекционной патологии и факторов неинфекционной природы, провоцирующих нарушение температурного гомеостаза, к выявлению редкого наследственного заболевания — ангидротической эктодермальной дисплазии (АЭД), подтвержденной с помощью генетического исследования. АЭД — наследственное заболевание, возникающее вследствие мутации гена EDA, кодирующего пренатальное развитие производных эктодермы эмбриона. К его основным фенотипическим признакам относятся: аплазия (гипоплазия) потовых желез; дисплазия кожи и ее придатков (гипотрихоз, гипоплазия ногтей и др.); дисплазия зубов. Недостаточное развитие или полное отсутствие потовых желез приводит к нарушению процесса теплоотдачи и, как следствие, к гипертермии. Поскольку дисплазия волос и зубов в периоде новорожденности еще не проявляется, то заболевание у новорожденных часто пропускают и диагноз ставится позднее. Одним из опасных проявлений заболевания у новорожденных может быть лихорадка, которая при тугом пеленании может привести к летальному исходу. Неспецифичность клинической картины у новорожденных диктует необходимость консультативной помощи различных специалистов. Распознавание клинических признаков АЭД у новорожденных и младенцев (черепно-лицевой дисморфизм, сухая и истонченная кожа, периорбитальная пигментация, купирование лихорадки при внешнем охлаждении, что отмечено у наблюдаемого ребенка) делает возможной раннюю диагностику и предопределяет стратегию охлаждения и дальнейший образ жизни пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** новорожденный, гипертермия, ангидротическая эктодермальная дисплазия, лихорадка у новорожденных, дифференциальный диагноз, причины лихорадки, молекулярно-генетическое исследование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ахмина Н.И., Никопольская А.В., Брагина Е.М. и др. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у новорожденного ребенка (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):340–343. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-340-343.

## Anhidrotic ectodermal dysplasia in a newborn: case history

N.I. Akhmina<sup>1</sup>, A.V. Nikopol'skaya<sup>2</sup>, E.M. Bragina<sup>2</sup>, O.N. Zhdanova<sup>2</sup>, Zh.L. Chabaidze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article describes step-by-step diagnostic approach for identifying the cause of fever in a newborn: from excluding infections and noninfectious factors provoking impaired thermoregulation to the diagnosis of a rare congenital disorder, anhidrotic ectodermal dysplasia (EDA) confirmed by genetic testing. EDA is a hereditary condition caused by mutations in the EDA gene encoding prenatal development of ectodermal derivatives. The main phenotypic signs of EDA are aplasia (hypoplasia) of sweat glands, dysplasia of skin and its appendages (hypotrichosis, nail hypoplasia etc.), and hypodontia. Hypoplasia or aplasia of the sweat glands results in impaired thermoregulation and, therefore, hyperthermia. Since hair and dental dysplasia do not manifest in newborns, EDA is commonly missed in newborns and diagnosed lately. Fever is one of the dangerous manifestations of EDA that, in tight swaddling, may result in death. Nonspecific clinical presentations of EDA in newborns require consultations with other specialists. Recognition of EDA clinical signs in newborns and infants (craniofacial dysmorphism, thin and dry skin, periorbital hyperpigmentation, reduction in body temperature after external cooling observed in the child) allows for early diagnosis and determines cooling strategy and further lifestyle.

**KEYWORDS:** newborn, hyperthermia, anhidrotic ectodermal dysplasia, fever in newborns, differential diagnosis, causes of fever, molecular genetic testing.

**FOR CITATION:** Akhmina N.I., Nikopol'skaya A.V., Bragina E.M. et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia in a newborn: case history. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):340–343. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-340-343.

### ВВЕДЕНИЕ

Практически ежедневно неонатолог и педиатр сталкиваются с необходимостью установления генеза лихорадки у детей. Общеизвестно, что состояние температурного гомеостаза определяется сбалансированностью двух разнонаправленных процессов: теплопродукции и теплоотдачи.

Наиболее часто гипертермия у детей связана с инфекциями. Следует отметить, что патогенез лихорадки при этом не зависит от этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний. Значительно реже встречаются неинфекционные гипертермии, этиология и патогенетические механизмы которых весьма разнообразны, что требует их детального рассмотрения.

Одна из особенностей теплообмена у новорожденных и детей младенческого возраста — это резко ограниченная способность увеличивать теплоотдачу при перегревании или увеличивать теплопродукцию при охлаждении [1], поэтому у новорожденных лихорадка может появиться на фоне обезвоживания по причине большой потери массы тела при синдроме срыгиваний и рвоты, недопаивания ребенка, перегрева при тугом пеленании или при высокой температуре окружающей среды. Причинами подъема температуры тела могут быть токсическая эритема, крапивница, аллергический дерматит и др. Такой же эффект могут дать массивные (распространенные) кровоизлияния в кожу, внутричерепные травмы, кефалогематомы.

Гипертермия может развиваться при метаболических нарушениях, например, при кетоацидозе, характерном для сахарного диабета, или метаболическом ацидозе, свойственном кризу надпочечниковой недостаточности при адреногенитальном синдроме, синдроме отмены, в случае кровоизлияний в надпочечники, при другой эндокринной патологии.

В работе неонатолога и педиатра могут встретиться лихорадящие пациенты с редкой наследственной патологией, обусловленной анатомо-физиологическими особенностями строения кожи, которые приводят к нарушениям процесса теплоотдачи и, как следствие, лихорадке.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик М. родился 12.10.2017, от 1-й беременности, осложненной бронхитом на 18-й нед. гестации, анемией в III триместре; I самопроизвольных родов на 41-й нед. гестации у 27-летней женщины с А (II) группой крови, резус-отрицательной, страдающей хроническим циститом и имеющей носительство цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека. Роды быстрые: I период — 6 ч, II — 30 мин. Безводный промежуток — 7 ч. Околоплодные воды светлые. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Антропометрия при рождении: масса — 3150,0 г, длина тела — 52 см. При рождении состояние удовлетворительное, но в динамике с ухудшением за счет неврологической симптоматики (синдром возбуждения центральной нервной системы (ЦНС)).

В отделение патологии новорожденных переведен на 3-й сут жизни с диагнозом «Гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС, синдром возбуждения. Неонатальная желтуха».

При поступлении тяжесть состояния была обусловлена неврологической симптоматикой (возбуждение, гипорефлексия, мышечная дистония) и течением конъюнктивита.

Фенотипически отмечена черепно-лицевая дисморфия: большой лоб, отсутствие волосяного покрова на голове, отсутствие бровей и ресниц; периорбитальная пигментация, гиперемия и отечность конъюнктивы, слизистое отделяемое из глаз; микрогнатия нижней челюсти. Кожные покровы очень сухие, с шелушением, кожа тонкая, подвижная, иктеричность I–II степени (транскутанно билирубин — 210 ммоль/л). Тоны сердца ритмичные, громкие, шумы не выслушиваются. Дыхание пуэрильное. Хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Общие признаки инфекционного токсикоза клинически (активно сосет, весовая кривая положительная) и лабораторно (иммунограмма без признаков воспаления, С-реактивный белок менее 6 мг/л) отсутствовали. Стул и диурез в норме.

Рентгенологически в легких очагово-инфильтративных изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии также не обнаружено. Электрокардиограмма и эхокардиограмма без нарушений. По данным нейросонографии паренхима мозга средней эхогенности. Рисунок извилин и борозд выражен. Допплерография сосудов головного мозга — без патологии.

Консультация невролога: внутриутробная гипоксия, ишемия мозга II степени, острый период, синдром угнетения с элементами возбуждения.

Консультация дерматолога: ксероз кожи.

Консультация оториноларинголога: данных за острую патологию нет.

Тест отоакустической эмиссии: пройден справа и слева.

Консультация офтальмолога: с обеих сторон — подострый блефароконъюнктивит. Синдром «сухого глаза».

На 3-й день пребывания в стационаре появились эпизоды повышения температуры тела до 39 °С. Отмечено снижение лихорадки при распеленании ребенка. При подъеме температуры становился вялым. Хуже сосал, отмечено нарушение носового дыхания.

Терапия включала антибиотик ампициллин 100 мг/кг/сут (основание — текущий блефароконъюнктивит), коррекцию кишечного биоценоза препаратом, содержащим бифидобактерии бифидум, 5 доз/сут, флуконазол 5 мг 1 р./сут 3 дня.

Через 3 дня с учетом сохраняющейся гипертермии, наличия вялотекущего конъюнктивита и отсутствия эффекта от проводимой терапии была проведена смена антибиотика на цефтриаксон 50 мг/кг/сут. По назначению офтальмолога местно для лечения конъюнктивита были использованы растворы фурацилина и тетрациклиновая мазь.

Путем обследования последовательно исключены: нейроинфекция, пневмония, инфекции герпетической группы, специфические инфекции (микоплазмоз, хламидиоз), патология мочевыделительной системы. Очагов инфекции, кроме вялотекущего конъюнктивита, не установлено.

Клинический анализ крови в динамике за время пребывания в стационаре, несмотря на нарушения температурного гомеостаза, только однократно показал лейкоцитоз  $19,5 \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарная формула не имела изменений, типичных для инфекционно-воспалительного процесса.

Все параметры в биохимическом анализе крови также были в пределах нормы.

Однако эпизоды повышения температуры тела продолжались, особенно на фоне беспокойства и тугого пеленания. Особо следует отметить, что гипертермия не сопровождалась признаками инфекционного токсикоза. Нормализация температуры наступала при применении физических методов охлаждения.

Учитывая фенотипические особенности мальчика в форме черепно-лицевой дисморфии (высокий лоб, отсутствие волосяного покрова на голове, отсутствие бровей и ресниц, микрогнатия нижней челюсти, гиперпигментация вокруг глаз, сухость, истончение и шелушение кожных покровов), гипертермию при пеленании, неэффективность антибактериальной терапии, отсутствие всех перечисленных выше причин лихорадки, а также мужской пол пациента, был заподозрен не инфекционный, а генетически обусловленный характер гипертермии, связанный с нарушением терморегуляции (теплоотдачи) на фоне врожденного недоразвития потовых и сальных желез, синдром ангидротической эктодермальной дисплазии.

При обследовании методом прямого автоматического секвенирования в ФГБНУ МГНЦ была выявлена мутация в кодирующей последовательности гена *EDA* (EctoDysplasin A, эктодисплазин А), которая ответственна за развитие ангидротической эктодермальной дисплазии. Таким образом, диагноз «Ангидротическая эктодермальная дисплазия» был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В терапии были отменены антибиотики. Раствор нитрофураля и тетрациклиновая мазь для глаз были заменены на глазной гель с декспантенолом и глазные капли с фузидовой кислотой. Кожу стали обрабатывать кремами и мазями, содержащими декспантенол, комплексные эмоленты, этиловые эфиры линоленовой и линолевой кислот. Было назначено ежедневное купание и свободное пеленание.

На фоне измененного подхода к терапии явления конъюнктивита купированы, улучшилось общее состояние, выросла двигательная активность, рефлекс новорожденных стали более стойкими, улучшился аппетит, объем питания расширен до нормы, температура тела нормализовалась.

Через 16 сут пребывания в стационаре мальчик в удовлетворительном состоянии был выписан под амбулаторное наблюдение. Помимо традиционных советов по уходу за детьми данного возраста были даны рекомендации по обязательному продолжению обработки кожи специальными увлажняющими и смягчающими средствами (декспантенол, комплексные эмоленты, этиловые эфиры линоленовой и линолевой кислот). При возобновлении клинических проявлений конъюнктивита было рекомендовано вернуться к использованию глазного геля с декспантенолом и глазных капель с фузидовой кислотой. Особо обращали внимание на необходимость свободного пеленания, ежедневных ванн, обязательных прогулок на свежем воздухе и частого проветривания комнат. Родители были предупреждены о том, что в случае сильного беспокойства ребенка у него необходимо провести термометрию тела.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Что легло в основу верификации диагноза? Анализ клинических данных (отсутствие симптомов инфекционного токсикоза, неэффективность антибактериальной терапии, быстрое купирование лихорадки при распеленании ребенка, особенности состояния кожи и ее придатков) и отсутствие лабораторных маркеров инфекционного воспаления стали аргументами в пользу синдромальной генетической патологии. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Конъюнктивит являлся составной частью синдрома.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Криста — Сименса — Турена, OMIM305100) является наследственным заболеванием, при котором происходит генетически обусловленное нарушение развития наружного зародышевого листка — эктодермы [2, 3]. В результате стойкие признаки затрагивают производные эктодермы: кожу, волосы, зубы, некоторые хрящи, потовые, сальные, слезные и молочные железы. Ключевые признаки: сниженное потоотделение, алопеция, гиподонтия.

Принятое деление на ангидротическую и гидротическую дисплазии условно в зависимости от сохранности потоотделения. Степень недоразвития потовых желез и волосяных фолликулов колеблется в широких пределах.

Первое описание ангидротической эктодермальной дисплазии было опубликовано в 1848 г. J. Touraine. В 1929 г. A. Wiig выделил болезнь в самостоятельную форму.

Независимо друг от друга стоматолог J. Christ в 1913 г. и дерматолог H. Siemens в 1929 г. также описали клинику этой (наиболее распространенной) формы эктодермальной дисплазии (синонимы: синдром Криста — Сименса, синдром Сименса). Встречается с частотой 1:17 000 новорожденных. В 95% случаев наследование X-сцепленное. Ген *EDA* находится в сегменте хромосомы Xq12-Xq13 и кодирует белок эктодисплазин А, необходимый для нормального развития производных эктодермы. Существует тест на носительство (проба Минора), который позволяет в 90% случаев выявить женщин-носительниц. На кожу спины наносят спиртовой раствор йода, а поверх него — масляный раствор крахмала. У носительниц участки без потовых желез остаются неокрашенными [4].

Фенотипические особенности:

- кожа: тонкая, с морщинами и шелушением в первые дни жизни;
- волосы: тонкие, сухие, обесцвеченные, редкие, вплоть до полного облысения; потовые железы недоразвиты или полностью отсутствуют, как и сальные;
- слизистые: отсутствие желез на слизистой рта, носа, иногда бронхов;
- зубы: гиподонтия или адонтия; шиповидные резцы; недоразвитие альвеолярных дуг;
- голова: большой лоб, массивные надбровные дуги; гиперпигментация вокруг глаз.

К редким признакам относятся гипо- или аплазия молочных желез или сосков, недоразвитие носовых раковин, дистрофия ногтей, умственная отсталость, бронхиальная астма, катаракта.

Прогноз: гипертермия может привести к смертельному исходу.

Больным желательно жить в прохладном климате, обливаться водой. Они имеют предрасположенность к гнойным конъюнктивитам, ринитам, отитам, легочным инфекциям. Страдает слизистая пищевода и толстой кишки.

В большинстве наблюдений, если диагноз установлен в раннем возрасте ребенка и были приняты профилактические меры (борьба с перегревом, вторичными инфекциями), то прогноз в целом благоприятный. В плане интеллектуального развития прогноз неоднозначный — с одинаковой вероятностью регистрируют как умственную отсталость, так и полную сохранность интеллекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении у новорожденного мальчика сниженное потоотделение в результате недоразвития потовых желез кожи привело к снижению теплоотдачи и гипертермии.

Большинство наследственных заболеваний, особенно метаболические нарушения, имеют фенкопии — «маски». В данном наблюдении лихорадка, прежде всего, наводила на мысль об инфекционном заболевании. Если продолжать лечить ребенка по фенкопии с диагнозом «Лихорадка неясного генеза», то неизбежно развитие осложнений, вплоть до летального исхода из-за прогрессирующей гипертермии.

Несмотря на редкость встречаемости ангидротической эктодермальной дисплазии у новорожденных детей, знания об этой патологии должны быть у практикующих врачей.

**Литература**

1. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Холодова И.Н. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. Медицинский совет. 2017;1:212–216.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник. М., Практика; 2011.
3. Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J. et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):7. DOI: 10.1186/s13023-019-1288-x.
4. Massey H., House J., Tipton M. Thermoregulation in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4514. DOI: 10.3390/ijerph16224514.

**References**

1. Zacharova I.N., Zaplatnikov A.L., Tvorogova T.M., Kholodova I.N. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditinskiy sovet.* 2017;1:212–216 (in Russ.).
2. Jones K.L. Inherited syndromes by David Smith, Atlas reference, M.: Practice; 2011 (in Russ.).
3. Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J. et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):7. DOI: 10.1186/s13023-019-1288-x.
4. Massey H., House J., Tipton M. Thermoregulation in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4514. DOI: 10.3390/ijerph16224514.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Ахмина Наталия Ивановна** — д.м.н., профессор кафедры неонатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.

**Никопольская Анна Владимировна** — врач-неонатолог I категории отделения патологии новорожденных детей ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, г. Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0002-808548132.

**Брагина Елена Михайловна** — врач-неонатолог высшей категории, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, г. Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0001-99918417.

**Жданова Ольга Ивановна** — к.м.н., врач высшей категории, главный врач ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0003-1444-1512.

**Чабайдзе Жужуна Лазаревна** — к.м.н., доцент кафедры неонатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

**Контактная информация:** Чабайдзе Жужуна Лазаревна, e-mail: rain63@list.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 18.06.2020.

Поступила после рецензирования 09.07.2020.

Принята в печать 21.07.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Nataliya I. Akhmina** — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.

**Anna V. Nikopol'skaya** — neonatologist of the Department of Newborn Diseases, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-808548132.

**Elena M. Bragina** — neonatologist, Head of the Department of Newborn and Premature Infant Diseases, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-99918417.

**Olga I. Zhdanova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head Doctor, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1444-1512.

**Zhuzhuna L. Chabaidze** — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

**Contact information:** Zhuzhuna L. Chabaidze, e-mail: rain63@list.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

Received 18.06.2020.

Revised 09.07.2020.

Accepted 21.07.2020.