

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ ДЕГОСА

Д.И. Абзалова, М.В. Синкин, О.В. Кисель, А.А. Гринь

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Резюме

Болезнь Дегоса (БД) — редкое заболевание, проявляющееся мультифокальной васкулопатией, следствием которой является поражение многих систем, в том числе нервной. Это заболевание затруднительно в диагностике, на сегодняшний день не имеет стандартизированного подхода к лечению.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 66 лет, дебютом заболевания у которой стало поражение кожных покровов. Причиной госпитализации больной явилось поражение центральной нервной системы. В ходе дообследования пациентки был установлен диагноз — ишемический инсульт в бассейне левых средней мозговой, задней мозговой артерий, правой средней мозговой артерии другой установленной этиологии по TOAST, асептический лептоменингит, пахименингит, возникшие на фоне основного заболевания. Течение БД осложнилось поражением желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а также присоединением коронавирусной инфекции, что привело к летальному исходу.

Ключевые слова: болезнь Дегоса; злокачественный атрофический папулез; летальный кожно-кишечный синдром.

Для цитирования: Абзалова Д.И., Синкин М.В., Кисель О.В., Гринь А.А. Неврологические проявления болезни Дегоса. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(3):50–54. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-50-54

Для корреспонденции: Абзалова Диляра Ирековна, e-mail: Dila1307@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Абзалова Д.И., <https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>; e-mail: Dila1307@yandex.ru

Синкин М.В., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>; e-mail: mvsinkin@gmail.com

Кисель О.В., <https://orcid.org/0000-0002-7864-7483>; e-mail: zh-woman@yandex.ru

Гринь А.А., <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>; e-mail: aagreen@yandex.ru

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF DEGOS DISEASE

D.I. Abzalova, M.V. Sinkin, O.V. Kisyel, A.A. Grin

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Degos disease is a rare disease that manifests itself as multifocal vasculopathy, the consequence of which is the defeat of many systems, including the nervous system. This disease is difficult to diagnose, today it does not have a standardized approach to treatment, and it is deadly.

In the presented clinical case, the course of BD is described in a 66-year-old patient, whose debut of the disease was a lesion of the skin. The cause of hospitalization of the patient was the defeat of the central nervous system. During the additional examination, the patient was diagnosed with ischemic stroke in the basin of the left middle cerebral artery, posterior cerebral artery, right middle cerebral artery of another established etiology according to TOAST, aseptic leptomeningitis, pachymeningitis. The course of the disease was complicated by damage to the gastrointestinal tract, the cardiovascular system, as well as the addition of a coronavirus infection, which led to death.

Key words: Degos disease; malignant atrophic papulosis; lethal skin-intestinal syndrome.

For citation: Abzalova D.I., Sinkin M.V., Kisyel O.V., Grin A.A. Neurological manifestations of Degos disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(3):50–54. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-3-50-54

For correspondence: Abzalova Dilyara Irekovna, e-mail: Dila1307@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Abzalova D.I., <https://orcid.org/0000-0002-7217-6940>; e-mail: Dila1307@yandex.ru

Sinkin M.V., <https://orcid.org/0000-0001-5026-0060>; e-mail: mvsinkin@gmail.com

Kisyel O.V., <https://orcid.org/0000-0002-7864-7483>; e-mail: zh-woman@yandex.ru

Grin A.A., <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>; e-mail: aagreen@yandex.ru

Сокращения: БД — болезнь Дегоса; ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; ВСА — внутренняя сонная артерия; ГКС — глюкокортикостероиды; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ЦАГ — церебральная ангиография.

Введение. Болезнь Дегоса (БД), известная также как «злокачественный атрофический папулез, летальный кожно-кишечный синдром, диссеминированный кожно-кишечный тромбангиит Кельмейера», это редкое заболевание, проявляющееся мультифокальной васкулопатией (эндотромбоваскулит сосудов малого калибра). Оно впервые было описано Degos и соавт. в 1942 г. [1]. В настоящий момент в литературе имеются сообщения об около 200 случаях заболевания [2].

Причина болезни неизвестна. Патогенетические механизмы развития папулеза включают первичную дисфункцию эндотелиальных клеток (возможно повреждение мононуклеарами), коагулопатию (дефект фибринолиза), облитерирующий тромбангиит, вероятно, аутоиммунного генеза (депозиты IgM, G, A, связанные с C3-компонентом комплемента в стенках и вокруг сосудов). Влияние парамиксовирусов сомнительно, а роль генетических факторов изучается [3].

Болеют преимущественно люди молодого возраста. Выделяют 2 фазы заболевания: 1-я фаза (от нескольких месяцев до нескольких лет, казуистический срок — 14 лет) представлена ограниченным кожным поражением в виде округлых папул с мраморным западающим изъязвляющимся центром, покрываемым серозно-геморрагической, плотно прилегающей корочкой и периферическим фиолетово-красным ободком, разрешающихся в оспенноподобные рубчики; 2-я фаза (системное поражение) наступает при появлении генерализованного ишемического тромбангиита в виде поражения кишечника (у 75% пациентов — ишемические язвы с перфорацией, кровотечением, перитонитом), внутренних органов (ишемические инфаркты сердца, легких, почек) и нервной системы (у 69% пациентов обнаруживается поражение центральной нервной системы — ишемические инфаркты мозга и поражения зрительного нерва) [4]. Описаны единичные случаи поражения ЖКТ, предшествующие изменениям на коже. Хроническая обтурация сосудов кишечника может быть причиной мальабсорбции [5]. Причиной летального исхода чаще является перитонит вследствие перфорации кишечника, реже — инфаркт головного мозга [6]. Диагноз подтверждается гистологически: конусообразный некробиоз (клиновидный некроз) ткани вследствие тромботической окклюзии артериол кожи [7]. Именно результаты биопсии играют решающую роль в дифференциальной диагностике БД, системной красной волчанки, гранулематоза с полиангиитом и другими заболеваниями соединительной ткани [7].

Чаще (у 64% больных) заболевание диагностируют во второй фазе. Средняя продолжительность жизни больных со злокачественным атрофическим

папулезом с момента появления первых кожных проявлений составляет 2 года [4]. Случаи, когда первая фаза относительно растянута во времени (от 2 до 7 лет) немногочисленны, условно рассматриваются некоторыми специалистами как доброкачественный подтип БД [1, 4]. Заболевание смертельно опасно, не имеет на сегодняшний день стандартизированного подхода к лечению [4]. Терапевтические методики включали применение дипиридамола, дезагрегантов, иммуносупрессоров (ГКС), внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) без значимого эффекта. Некоторую эффективность показали экулизумаб и трепростинил, назначение которых при данном заболевании не регламентировано (of label). Половина больных БД (47%) не получает никакого лечения [4]. Своевременная диагностика и раннее назначение генно-инженерной биологической терапии и дезагрегантов способны увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов.

Клиническое наблюдение. Пациентка З., 66 лет, доставлена бригадой скорой медицинской помощи (СМП). Из анамнеза и предоставленной медицинской документации выяснилось, что 5 дней назад больная потеряла сознание приблизительно на 2 мин. В связи с этим самостоятельно амбулаторно выполнила МРТ-исследование головного мозга, по результатам которого возникла необходимость проведения дифференциальной диагностики между инфарктом головного мозга с геморрагическим пропитыванием, крупной сосудистой мальформацией с кровоизлиянием и объемным образованием левой гемисферы головного мозга. Больная жаловалась на общую слабость, замедленность мышления, снижение аппетита, учащенное мочеиспускание. В неврологическом статусе при поступлении были выявлены следующие отклонения: мелкоразмашистый горизонтальный нистагм, пальценосовая проба с легкой интенцией с двух сторон. Снижения когнитивных функций не зафиксировано. При осмотре кожных покровов выявлены диссеминированные папулы. Учитывая данные нейровизуализации, необходимости дифференциальной диагностики выявленного очагового поражения ЦНС между артериовенозной мальформацией и объемным образованием, принято решение о госпитализации больной в нейрохирургическое отделение для дообследования в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением и церебральной ангиографии (ЦАГ).

Пациенткой было сообщено, что впервые папулы появились 11 мес. назад на левом, затем правом предплечье. Обращалась к дерматологу, которым была рекомендована биопсия папул для уточнения диагноза. По данным дообследования установлен диагноз атрофического папулеза Дегоса. Получала дипиридамол, пентоксифиллин, плаквенил, которые самостоятельно отменила через 3 мес. от начала приема. Отмечала постепенное распространение папул по телу (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). Ухудшение состояния наступило около 2 мес. назад, когда стали беспокоить общая слабость, замедленность

мышления. В то же время стала появляться эпизодическая боль в животе.

Пациентке была выполнена ЦАГ и выявлена мешотчатая аневризма шейного отдела правой внутренней сонной артерии (ВСА) с широкой шейкой размерами $2,7 \times 1,5$ мм. Данных за артериовенозную мальформацию получено не было.

На КТ органов грудной клетки: фиброзные изменения в легких с паравертебральными кальцинатами с двух сторон. Также пациентке выполнена диагностическая люмбальная пункция, по результатам которой было отмечено повышенное содержание белка — 1,590 г/л.

На МРТ головного мозга с контрастным усилением были выявлены признаки ишемических изменений по типу псевдоламинарного некроза в левой теменной и затылочной долях, пахименингеальное и лептоменингеальное накопление

контрастного препарата, единичные лакунарные очаги ишемии в правом полушарии головного мозга (рис. 2, 3).

Больная была консультирована неврологом, дерматологом. Неврологом был поставлен диагноз: «Основной: ишемический инсульт в бассейне левых средней мозговой, задней мозговой артерий, правой средней мозговой артерии другой установленной этиологии по TOAST. Асептический лептоменингит, пахименингит. Фоновый: болезнь Дегоса. Сопутствующий: мешотчатая аневризма шейного отдела правой ВСА без разрыва».

Дерматологом на основании клинического осмотра, дерматоскопии, данных иммуногистохимического исследования биоптатов кожи подтвержден диагноз БД, рекомендовано лечение препаратами экулизумаб, трепростинил, а также обследование желудочно-кишечного тракта. Комиссией из главных

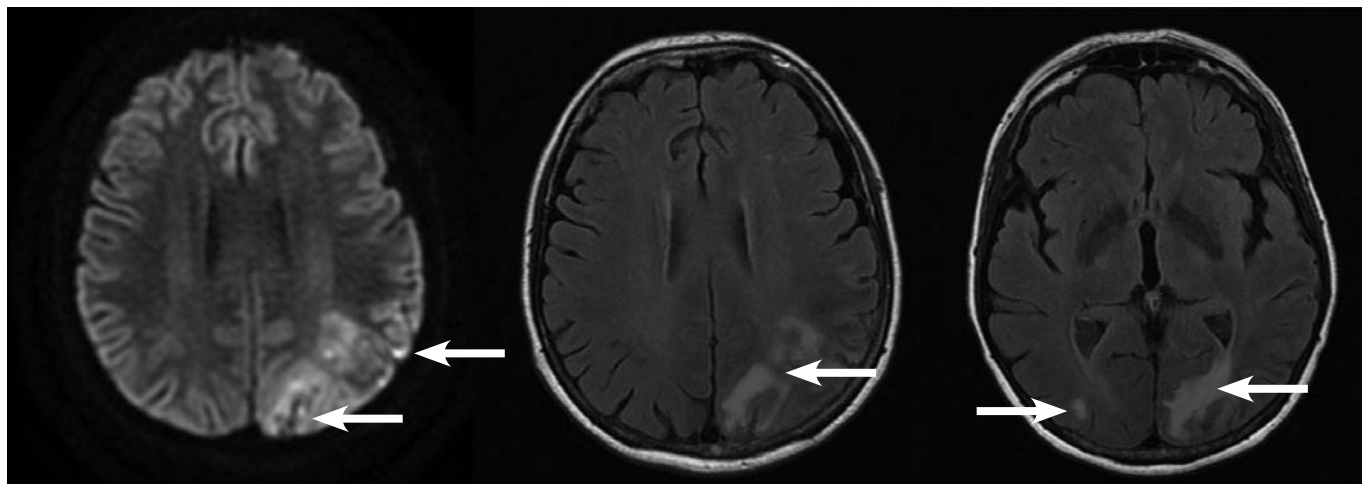


Рис. 2. МРТ головного мозга в режиме DWI, T2 Flair. Ишемические изменения правой, левых затылочных долей головного мозга (отмечены стрелками)

Fig. 2. MRI of the brain in DWI, T2 Flair mode. Ischemic changes of the right and left occipital lobes of the brain (marked by arrows)

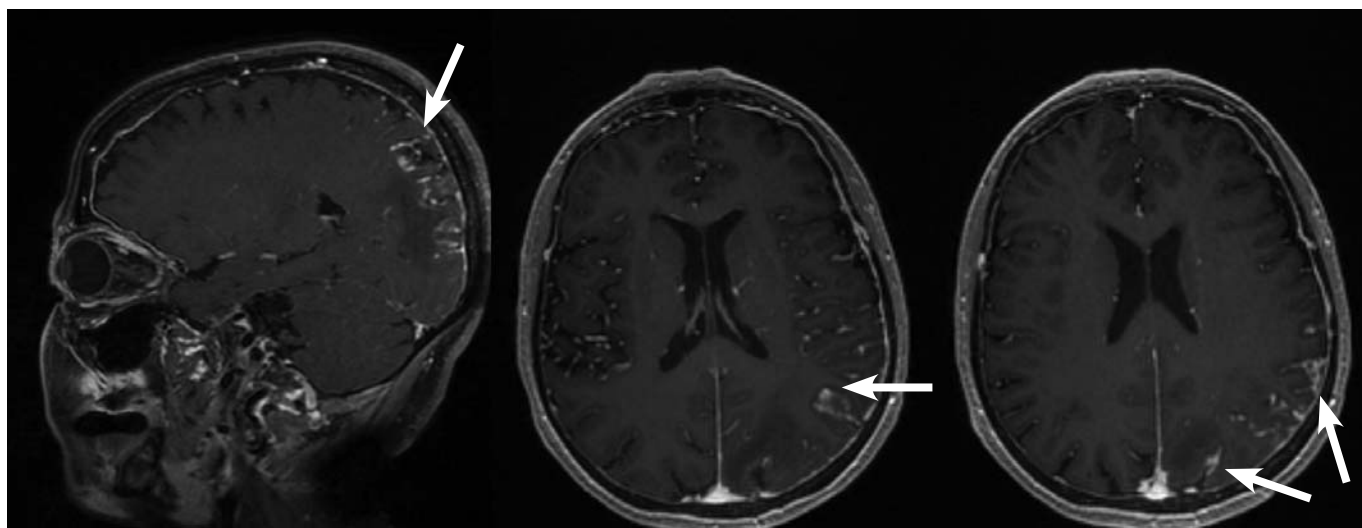


Рис. 3. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастным усилением. Активное накопление контрастного препарата твердой мозговой оболочкой левого полушария головного мозга. Лептоменингеальное накопление контрастного препарата в левой теменной и затылочной доле с частичным распространением на височную долю головного мозга (отмечено стрелками)

Fig. 3. Contrast-enhanced T1 brain MRI. Active accumulation of contrast agent by the dura mater of the left cerebral hemisphere. Leptomeningeal accumulation of contrast agent in the left parietal and occipital lobes with partial spread to the temporal lobe of the brain (marked by arrows)

внештатных специалистов одобрено проведение данной терапии off label.

На протяжении госпитализации у пациентки постепенно усиливались диспептические явления. При дообследовании была выявлена обширная геморрагическая инфильтрация стенок желудка, а также признаки воспалительных изменений толстой кишки, жидкостного пропитывания параколон слева. Больная наблюдалась хирургами, клиническим фармакологом, проводилось консервативное лечение.

На 5-е сутки госпитализации был диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Трансфузиолог с учетом гиперкоагуляционного синдрома по данным ультразвуковых и лабораторных методов исследований, но геморрагическим характером поражения стенок желудка, рекомендовал лечение антикоагулянтами.

На 6-е сутки госпитализации у пациентки развилась задержка мочеиспускания, установлен уретральный катетер. Был зафиксирован подъем температуры тела пациентки. При выяснении причины лихорадки установлены двусторонние инфильтративные изменения легочной паренхимы по типу «матового стекла» по результатам КТ органов грудной клетки, положительный результат ПЦР на COVID. Было принято решение о переводе пациентки в инфекционный корпус. Однако после перевода была подтверждена перфорация кишечника, перитонит, в связи с чем инициация терапии экулизумабом и трепростинилом признана нецелесообразной, больная была госпитализирована в другое лечебное учреждение для хирургического лечения абдоминальной патологии у больных с коронавирусной инфекцией. Пациентка была оперирована, получала антибактериальную терапию, однако на 4-е сутки после операции наступил летальный исход в связи с кардиологическими осложнениями.

Обсуждение. В настоящее время в литературе описаны немногочисленные, но крайне разнообразные клинические проявления поражения нервной системы у пациентов с БД. Их первым признаком может быть головная боль [8]. Однако гораздо чаще поражение нервной системы при БД проявляется в форме очаговых двигательных, чувствительных нарушений, фокальных эпилептических приступов, гиперкинезов, изменений высших мозговых функций, снижения слуха, нарушения функций тазовых органов [9, 10]. При нейровизуализационном обследовании наиболее часто выявляются двусторонние асимметричные очаги ишемии головного мозга, субдуральные гигромы [8–11]. Гораздо реже встречается поражение мягкой мозговой оболочки, которое проявляется накоплением ею контрастного вещества при отсутствии признаков активного воспалительного процесса по данным клинического анализа ликвора, крови [8, 10]. В двух работах описано повышение уровня белка ликвора у пациентов с БД с поражением ЦНС [11, 12].

При анализе литературы были найдены случаи поражения вещества спинного мозга, которое может быть симптомным, проявляться нарушениями

движений, чувствительности, функций тазовых органов [10, 12]. Упоминаются случаи и бессимптомного поражения спинного мозга, выявляемого при МРТ [9, 13]. Из клиники Мэйо представлены данные о развитии полирадикулоневропатии у пациентов с БД. Среди них у 1 больного были отмечены симптомы полиневропатии, подтвержденные характерными изменениями при электронейромиографии, а еще у 4 пациентов при нейрофизиологическом обследовании отклонений не было выявлено [11].

Поражение зрительного нерва также может являться симптомом БД. В одном из представленных клинических случаев у больной в возрасте 58 лет развился дефект поля зрения, который был трактован как проявление дебюта рассеянного склероза в виде левостороннего ретробульбарного неврита. После курса пульс-терапии в течение 2 мес. развился левосторонний амвроз. При дообследовании была установлен диагноз БД [12]. Описан также случай поочередного развития амвроза обоих глаз у девочки 5 лет [9].

В описанном нами случае зафиксировано позднее начало заболевания — 65 лет. Обращает на себя внимание факт фиброзных обызвествленных изменений в легких, сформированных, как предполагалось, на фоне саркоидоза, по поводу которого пациентка наблюдалась в 46-летнем возрасте. Однако, возможно, что имело место поражение легких при БД [5]. По данным литературы, не было найдено данных о взаимосвязи таких заболеваний, как БД и саркоидоз.

В представленном случае заболевание развивалось скоротечно: от его дебюта до летального исхода прошло 11 мес. Гистологическое подтверждение проведено на 10-й месяц болезни. Экулизумаб и трепростинил не были назначены вовремя. Необходимость госпитализации в стационар возникла из-за поражения головного мозга и его оболочек. Первые неврологические симптомы развились за 2 мес. до госпитализации, они проявились в форме субъективного ощущения «замедленности мышления». Причиной поступления в стационар стало однократное синкопально подобное состояние неустановленной этиологии.

По результатам МРТ головного мозга с контрастным усилением были выявлены лакунарные очаги ишемии, типичные для БД. По данным ЦАГ нарушений проходимости интракраниального сосудистого русла не было выявлено. Однако обнаружено лептоменингеальное и пахименингеальное накопление контраста. В общем анализе крови, ликвора данных за активный воспалительный процесс не было, но отмечено повышенное содержание белка в cerebrospinalной жидкости — 1,590 г/л.

Особенностью случая является выявление у пациентки милиарной мешотчатой аневризмы шейного отдела правой ВСА. Учитывая, что такая локализация аневризм встречается крайне редко, ее возникновение может быть объяснено как проявлением системной васкулопатии Дегоса, так и сопутствующим заболеванием.

В первой фазе заболевания проводилась терапия антиагрегантными препаратами, которые пациентка отменила самостоятельно в связи с отсутствием ощутимого положительного эффекта. В течение госпитализации в НИИ СП больная получала ангиоагулянты, а экулизумаб был назначен пациентке лишь после окончательной верификации диагноза, однако получить его она не успела в связи с развитием перфорации кишечника и перитонита.

Скоротечность наступления летального исхода может объясняться тем, что присоединившаяся инфекция COVID-19 могла усугубить течение ангиита, спровоцировав быстрое развитие тромбозов сосудов малого и среднего калибра, вен нижних конечностей, острых ишемических язв кишечника и перитонита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier–Degos disease) — a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:10. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-10>
2. Theodoridis A, Konstantinidou A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Malignant and benign forms of atrophic papulosis (Köhlmeier–Degos disease): systemic involvement determines the prognosis. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):110–115. <https://doi.org/10.1111/bjd.12642>
3. Ball E, Newburger A, Ackerman AB. Degos' disease: a distinctive pattern of disease, chiefly of lupus erythematosus, and not a specific disease per se. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(4):308–320. <https://doi.org/10.1097/00000372-200308000-00005>
4. Lu JD, Sachdeva M, Silverberg OM, Shapiro L, Croitoru D, Levy R. Clinical and laboratory prognosticators of atrophic papulosis (Degos disease): a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):203. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01819-z>
5. Беренбейн БА, Студницин АА. (ред.) Дифференциальная диагностика кожных болезней. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 1989. [Berenbein BA, Studnitsin AA. (eds.) Differential diagnosis of skin diseases. Guide for doctors. Moscow: Medicine; 1989. (In Russ.)].
6. Beales IL. Malignant atrophic papulosis presenting as gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(12):3462. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05358.x>
7. Burg G, Vieluf D, Stolz W, Landthaler M, Braun-Falco O. Malignant atrophic papulosis (Köhlmeier–Degos disease). *Hautarzt*. 1989;40(8):480–485.
8. Gmuca S, Boos MD, Treece A, Narula S, Billingham L, Bhatti T et al. Degos disease mimicking primary vasculitis of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(2):e206. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000206>
9. Gutiérrez-Pascual M, Hernández-Martín A, Colmenero I, García-Peñas JJ, López-Pino MA, Torrelo A. Malignant Atrophic Papulosis: A Case Report with Severe Visual and Neurological Impairment. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(3):302–305. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01287.x>
10. Amato C, Ferri R, Elia M, Cosentino F, Schepis C, Siragusa M, Moschini M. Nervous System Involvement in Degos Disease. *Am J Neuroradiol*. 2005;26(3):646–649.
11. Subbiah P, Wijdicks E, Muentner M, Carter J, Connolly S. Skin lesion with a fatal neurologic outcome (Degos' disease). *Neurology*. 1996;46(3):636–640. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.636>
12. Matsuura F, Makino K, Fukushima T, Matsubara N, Shibuya M, Higuchi T et al. Optic nerve and spinal cord manifestations of malignant atrophic papulosis (Degos disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):260–262. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066134>
13. Oliver B, Boehm M, Rosing DR, Shapiro LS, Dempsey DT, Merkel PA et al. Diffuse atrophic papules and plaques, intermittent abdominal pain, paresthesias, and cardiac abnormalities in a 55-year-old woman. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1274–1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.015>