



Клиническое наблюдение

Трудности дифференциальной диагностики подтипов пограничного типа буллезного эпидермолиза: описание двух клинических наблюдений

Коталевская Ю.Ю.¹ • Марычева Н.М.²

Коталевская Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, врач-генетик, заведующая консультативным отделением медико-генетического центра¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация.
Тел.: +7 (915) 167 35 83.
E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Марычева Наталья Михайловна – врач-дерматовенеролог²

Обоснование. Буллезный эпидермолиз (БЭ) – редко встречающееся наследственное заболевание кожи. Выделяют простой тип, пограничный (ПоБЭ), дистрофический и синдром Киндлера. ПоБЭ встречается с частотой 2 случая на 1 млн населения. В литературе мало описаний клинических наблюдений ПоБЭ. Вместе с тем клиническая диагностика как самого типа ПоБЭ, так и его подтипов – сложная задача, особенно в раннем возрасте. В статье приводится **описание 2 клинических случаев ПоБЭ** у пациентов восточнославянского происхождения. *Клиническое наблюдение 1.* Девочка, этнически украинка, с установленным окончательным диагнозом «ПоБЭ, тяжелый генерализованный подтип». При молекулярно-генетическом исследовании выявлены ранее не описанные в литературе мутации в гене *LAMA3*. Умерла в возрасте 24 месяцев от острой дыхательной недостаточности. В течение жизни ребенку не могли идентифицировать тип и подтип БЭ, так как имелось сочетание клинических проявлений, патогномичных для разных подтипов ПоБЭ. Несмотря на наличие таких признаков, как осипший голос, стенозы, образование грануляционной ткани типичной локализации, образование грануляций в гортани, девочка имела стабильную прибавку в весе, отмечались периоды относительной стабилизации кожного процесса в течение заболевания, пациентка была старше средней продолжительности жизни, обычной для пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, – все это вызывало затруднения в определении точного диагноза. *Клиническое наблюдение 2.* Мальчик, этнически русский, диагноз «ПоБЭ, неклассифицированный подтип». При молекулярно-генетическом исследовании выявлена ранее не описанная в литературе гомозиготная мутация в гене *LAMA3*, достоверно определить подтип не представляется возможным. Пациент

имеет смешанную клиническую картину, схожую как с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, так и с ларинго-онихо-кутаным (ЛОК) синдромом. В течение жизни пациенту были установлены клинические диагнозы акродерматита Аллопо и ЛОК синдрома. Трудности в дифференциальной диагностике основаны на присутствии в клинической картине признаков, не типичных для каждого из подтипов. Для тяжелого генерализованного подтипа ПоБЭ нехарактерна значительная продолжительность жизни пробанда (на момент публикации статьи возраст пациента – 13 лет), а для ЛОК синдрома нехарактерно отсутствие вовлечения в патологический процесс органа зрения, а также тяжелый патологический процесс в гортани в подростковом возрасте. **Заключение.** Детальные описания фенотипических признаков подтипов БЭ, включая данные о редких и минимально выраженных клинических проявлениях, могут быть полезны для изучения клинической картины и естественного течения заболевания, в том числе с целью дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: пограничный буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз тяжелый генерализованный, буллезный эпидермолиз, ларинго-онихо-кутанный синдром, ген *LAMA3*

Для цитирования: Коталевская ЮЮ, Марычева НМ. Трудности дифференциальной диагностики подтипов пограничного типа буллезного эпидермолиза: описание двух клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):83–93. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-009.

Получена 07.02.2019; принята к публикации 18.02.2019; опубликована 22.02.2019

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы»; 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 17, Российская Федерация

Пограничный буллезный эпидермолиз (ПоБЭ) (OMIM #226650) – наследственное заболевание кожи из группы буллезных дерматозов с аутосомно-рецессивным типом наследования. Пограничный БЭ наряду с простым, дистрофическим БЭ и синдромом Киндлера относится к основным типам БЭ [1]. Каждый тип БЭ имеет разное количество подтипов (всего их описано около 30), которые различаются клиническими проявлениями и, как правило, имеют характерные специфические симптомы [2].

БЭ входит в группу редких генодерматозов. Его распространенность варьирует в зависимости от популяции. В США этот показатель составляет 8,22 на 1 млн населения [3]. В Европе он колеблется от 3,8 до 49 на 1 млн населения в Дании и Шотландии соответственно [4, 5].

Частота встречаемости БЭ в России достоверно не известна. В единственном опубликованном исследовании А.А. Кубанова и соавт. (2015) [6] распространенность этого заболевания в 70 из 85 субъектов Российской Федерации в среднем равна 3,64 на 1 млн населения, разброс – от 0 до 19,73 на 1 млн населения. У большинства больных подтип БЭ не указан.

По данным разных регистров, распространенность ПоБЭ всех подтипов составляет 2 человека на 1 млн населения [7], а тяжелого генерализованного подтипа ПоБЭ (ранее – подтип Херлитца) оценивается в 0,4 на 1 млн населения. Но, как полагают, эта цифра не отражает реальной ситуации, поскольку в данной группе пациентов отмечается высокий уровень смертности в неонатальный период, следовательно, значительное количество случаев не удается зафиксировать [8].

Согласно классификации БЭ, принятой международным консенсусом экспертов в 2008 г. и дополненной в 2014 г. [1, 2], есть 2 главных подтипа ПоБЭ – генерализованный и локализованный, подразделяющиеся, в свою очередь, на клинические варианты. В рамках генерализованного ПоБЭ различают тяжелый (ранее – подтип Херлитца), средней тяжести (ранее – подтип не-Херлитца), ПоБЭ с атрезией привратника, ПоБЭ с поздним началом, ПоБЭ с поражением органов дыхания и почек; в составе локализованного подтипа выделяют собственно локализованный ПоБЭ, инверсный и ларинго-онихо-кутанный синдром (ЛОК синдром) [1, 2].

Основными клиническими проявлениями ПоБЭ считаются образование пузырей и эрозий, возникающих спонтанно или после незначительной травмы, поражение слизистых оболочек,

а также образование грануляционной ткани, которая чаще локализуется на коже в области рта, носа, вокруг пальцев рук и ног и в верхних дыхательных путях. Подтипы ПоБЭ имеют патогномичные признаки, например, при тяжелом генерализованном подтипе пузыри и эрозии возникают сразу при рождении или в неонатальный период, быстро образуется грануляционная ткань в типичных местах, характерна высокая летальность [2, 9].

Все подтипы ПоБЭ наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При ПоБЭ описаны мутации в генах ламинина-332, коллагена 17-го типа, интегринов альфа-3, альфа-6, бета-4; в основном это нонсенс-мутации, делеции, мутации сайта сплайсинга [2, 10, 11].

Дифференциальная диагностика подтипов ПоБЭ осуществляется в том числе на основе результатов молекулярно-генетических исследований. Так, при тяжелом генерализованном подтипе в 70% случаев мутации встречаются в гене *LAMB3*, при среднетяжелом генерализованном и других подтипах – в генах *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *ITGB4*, *ITGA3*, *ITGA6* с разной частотой (например, мутации в гене *ITGB4* чаще ассоциированы с фенотипом ПоБЭ с атрезией привратника) [12].

ЛОК синдром (OMIM #245660; ранее – синдром Шаббира) – самостоятельный подтип ПоБЭ, сходный по клинической картине с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ [13]. Впервые был описан в 1986 г. G. Shabbir и соавт. [14] как серия клинических наблюдений 22 пациентов из 12 пакистанских семей. Характерная особенность заболевания – аномальное разрастание грануляционной ткани на голове и шее, в области верхних дыхательных путей, гортани, конъюнктивы, на околоногтевых участках, локтях, коленях. У всех пациентов имеются внекожные проявления: как частый симптом отмечают слабый хриплый крик у новорожденных, позже происходит прогрессирующее разрастание грануляционной ткани в гортани, которое может приводить к внезапной обструкции, требующей трахеостомии. Следствием поражения слизистой оболочки глаз может быть формирование симблефарона, полное закрытие глазной щели и слепота. У всех пациентов наблюдается гипоплазия эмали зубов [14]. По данным литературы, отмечается высокая распространенность заболевания в провинции Пенджаб (Пакистан), а также в Индии; тем не менее общее число известных случаев не превышает 50, в основном от близкородственных браков [15]. В других географических регионах – Европе и Австралии – описаны случаи ЛОК синдрома у пациентов – выходцев с Ближнего Востока и из Индии [16, 17].



В настоящем сообщении представлены два клинических наблюдения ПоБЭ пациентов восточнославянского происхождения. Схожесть фенотипических проявлений и неоднозначность результатов молекулярно-генетического исследования вызвали трудности дифференциальной диагностики в определении подтипа ПоБЭ и установлении окончательного диагноза.

Клиническое наблюдение 1

Нами проконсультирована семья, которая обратилась в медико-генетический центр ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского за прогнозом потомства и с целью определения возможности проведения пренатальной диагностики. В анамнезе у семьи было рождение ребенка с наследственным заболеванием «буллезный эпидермолиз, пограничный тип».

Приводим описание данного случая, основываясь на медицинской документации, предоставленной родителями.

Пробанд 1, девочка, 2012 года рождения, умерла в 2014 г. в возрасте 24 месяцев, этнически украинка. Брак некровнородственный, родители, бабушки и дедушки родились в различных областях Украины, наследственность не отягощена.

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность – замершая в сроке 11–12 недель), протекала на фоне угрозы преждевременных родов в сроке 34–35 недель. Роды 1-е, в сроке 39–40 недель, вес при рождении – 3060 г, длина – 50 см. Диагноз при рождении: буллезный эпидермолиз, неуточненный тип.

Состояние кожных покровов при рождении: кожа на теле чистая, имелись эрозии на больших пальцах обеих рук, эрозии в области ногтевых пластин, ногтевые пластины на руках отсутствовали. На вторые сутки после рождения в результате механического воздействия на ягодичках появились пузыри диаметром до 3 см, наполненные прозрачной жидкостью, затем эрозии. Новые пузыри появились на 5–7-й день жизни на локтях, под коленями, в местах трения от подгузника. Эрозии имелись также на слизистой оболочке рта.

С 2 месяцев появился хриплый голос и «беззвучный» плач, в течение жизни голос никогда не был звонким.

Динамика кожного процесса: в течение жизни постоянно образовывались пузыри на коже лица, головы, тела, конечностях. Возникновение пузырей часто было связано с механическим воздействием. В течение первых 3 месяцев жизни пузыри появлялись, в том числе в области носогубного треугольника, но эпителизировались в среднем в течение 1,5 месяцев. Эрозии в области ногтевых пластин имелись постоянно. Ногти на ногах отслоились на 3-м месяце жизни, ногтевое ложе заместилось кожей, однако имелась постоянная травматизация пальцев при ходьбе с образованием эрозий. До 1 года отмечалось

Рис. 1. Эрозии и участки грануляционной ткани в ногтевых ложах на руке. Отсутствие ногтевых пластин. Утолщение концевых фаланг пальцев (клиническое наблюдение 1, девочка, 3 месяца)



регулярное появление эрозий в области носа, что в итоге привело к сужению носовых ходов (рис. 1).

В возрасте 9 месяцев впервые возник стеноз гортани, далее тяжелые стенозы развивались с частотой примерно 1 раз в месяц. С 9 месяцев отмечалось затрудненное дыхание, которое усугублялось в холодное время года. В лечении применяли кортикостероиды.

В 1 год и 2 месяца проведена ларинго- и трахеоскопия, удалено полиповидное образование одной из голосовых связок. Через 2 недели после вмешательства жалобы возобновились, повторно проведена ларинго- и трахеоскопия, отмечено отслоение слизистой оболочки в месте другой голосовой связки.

В 1 год 4 месяца развилось септическое состояние, пациентка была госпитализирована в отделение реанимации, получала интенсивную медикаментозную терапию. В этот период появились обширные эрозии около носа и рта с образованием грануляционной ткани, в носовых ходах обильное образование слизи, стридорозное дыхание. Эрозии в области носа и рта постепенно имели склонность к эпителизации, в носовых ходах разрасталась грануляционная ткань, носовые ходы критично сужались. Кроме того, наблюдалось поражение слизистой оболочки глаз в виде образования грануляционной ткани на верхнем веке (рис. 2).

Весь первый год жизни отмечалась задержка в прибавке веса, после септического состояния в 1 год и 4 месяца масса тела была 7,5 кг. Вес ребенка к двум годам составлял 8,2 кг (ниже 3-го перцентиля).

В 24 месяца пациентка скончалась. Причина смерти – острая обструкция дыхательных путей. Предположительный клинический диагноз: БЭ, пограничный тип, тяжелый генерализованный подтип (ранее – подтип Херлитца).

В течение жизни пациентка наблюдалась по месту жительства у дерматолога с диагнозом «БЭ, неуточненный тип». Ребенок был неоднократно консультирован по фото- и медицинской документации несколькими европейскими экспертами в области БЭ,



Рис. 2. Обширные эпителизирующиеся эрозии в области лица: на носогубном треугольнике, кончике носа, в щечной области, на губах, в углах рта, на подбородке. Узкие наружные носовые ходы (клиническое наблюдение 1, девочка, 1 год 4 месяца)



Рис. 3. Участок грануляционной ткани в области носогубного треугольника в форме «бабочки». Эрозия на локте и обрывки эпителия (клиническое наблюдение 2, мальчик, 6 лет)

предположительный диагноз: ПоБЭ, без уточнения подтипа.

В Австрийском центре буллезного эпидермолиза (EB House Austria, Зальцбург) ребенку были проведены следующие диагностические мероприятия для уточнения типа БЭ:

- биопсия кожи с иммуногистохимическим картированием: выявлено отсутствие белка ламинина-332 в области пузырей и значительное его уменьшение в участках видимо здоровой кожи. Полученный результат соотносится с пограничным типом БЭ;

- молекулярно-генетическое исследование: методом прямого секвенирования по Сэнгеру проведено исследование кодирующих областей генов и экзон/интрон-областей генов *LAMB3*, *LAMA3*. У пациентки обнаружены 2 новые ранее не описанные мутации в гене *LAMA3* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Первая мутация с.222delG (p.C75VfsX64) – во 2-м экзоне в гетерозиготном состоянии, вторая мутация с.4346-4347insG (p.S1450KfsX6) – в 32-м экзоне в гетерозиготном состоянии, обе мутации приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона. Результат молекулярно-генетического исследования подтверждает диагноз ПоБЭ, тяжелого генерализованного подтипа. У родителей обнаружены данные мутации в гетерозиготном состоянии.

Таким образом, ребенку установлен окончательный диагноз: буллезный эпидермолиз, пограничный тип, тяжелый генерализованный подтип.

В ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского родителям проведено медико-генетическое консультирование. По результатам генетического исследования ребенка и самих родителей определен риск повторного рождения больного ребенка в семье в 25%, а также обсуждены вопросы по дальнейшим возможностям пренатальной диагностики.

Клиническое наблюдение 2

Пробанд 2, мальчик, 2006 года рождения, этнически русский. Впервые был осмотрен и проконсультирован нами в возрасте 6 лет. Основные жалобы – наличие эрозий и ран в околоносовой области, в ушных раковинах, в области околоногтевых пластин, локтей, колен и ягодич. Пациент наблюдался дерматологом с диагнозом ЛОК синдрома.

Пробанд от некровнородственного брака, родители этнически русские, сами родители, а также их родители родились в пределах одной области Российской Федерации. Наследственность не отягощена.

Пробанд от 2-й беременности (1-я беременность – внутриутробная гибель плода в сроке 28 недель, со слов матери пробанда, причина не установлена), протекавшей на фоне угрозы прерывания, токсикоза в I триместре, отеков во II триместре. По данным ультразвукового исследования плода в III триместре отмечалось маловодие. Роды 1-е, в сроке 39–40 недель, самопроизвольные. Вес ребенка при рождении – 3670 г, длина – 50 см. Оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. Сразу после рождения при крике отмечался осипший голос. При осмотре ребенка после рождения в ушных раковинах обнаружены эрозии, на указательном пальце правой руки лопнувший пузырь с обрывками эпителия. Установлен диагноз внутриутробной инфекции.

Анамнез заболевания: клинические проявления заболевания далее прогрессировали, на первом месяце жизни появились пузыри, затем эрозии в околоногтевых областях на руках и ногах, с отслоением ногтевых пластин и последующим замещением их грануляционной тканью к 2-месячному возрасту. Наблюдался дерматологом с диагнозом акродерматита Аллопо.

На первом году жизни у пробанда постоянно образовывались эрозии на слизистой оболочке рта, кровавистые корочки в носовых ходах с последующими эрозиями в местах их отделения с мокнутием. Позже появился пузырь около левого, а затем и правого носового хода с образованием эрозий и впоследствии грануляционной ткани. В результате носовые ходы постепенно сужались.

Кроме того, в возрасте до 6 месяцев у пробанда схожие проявления заболевания возникли на локтях, коленях и в ягодичной области. Голос и плач были осипшими.

К 6 месяцам жизни появился выраженный храп во сне, приступы удушья, которые сопровождались стенозом гортани. Ребенок часто доставлялся по скорой



Рис. 4. На руках отмечается отсутствие на всех пальцах ногтевых пластинок, которые замещены грануляционной тканью, дистальные фаланги изменены по типу «барабанных палочек» (клиническое наблюдение 2, мальчик, 6 лет)



Рис. 5. На локтях эрозии с участками грануляционной ткани и геморрагическими корками. Милиумы (клиническое наблюдение 2, мальчик, 11 лет)



Рис. 6. Участок грануляционной ткани на лице. Зубы стерты, деформированы, выраженная гипоплазия эмали (клиническое наблюдение 2, мальчик, 11 лет)



Рис. 7. Участки грануляционной ткани на ладонной поверхности с корками (клиническое наблюдение 2, мальчик, 11 лет)

помощи в стационар с приступами удушья, где получал терапию кортикостероидами. Перенес пневмонию. Был установлен диагноз анемии. С 8 месяцев жизни отмечались нарастающие явления стеноза гортани, и в 1 год 7 месяцев пациент госпитализирован в отделение отоларингологии Российской детской клинической больницы, где ему была установлена трахеостома. Затем наблюдался отоларингологом по месту жительства. До 2 лет перенес 2 пневмонии.

Был проконсультирован в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», где установлен клинический диагноз синдрома Шаббира (в настоящее время – ЛОК синдром). Там же была проведена ДНК-диагностика (2008): «методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование экзона 39 гена *LAMA3*, изменения нуклеотидной последовательности экзона 39 гена *LAMA3*, включая наиболее частую мутацию 151insG, *LAMA3*, не обнаружено. На основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования невозможно подтвердить или исключить диагноз». Заключение генетика МГНЦ: «ларинго-онихо-кутанный синдром, диагноз установлен клинически. Технически невозможно провести дополнительное молекулярно-генетическое исследование».

Пациент неоднократно находился на госпитализации в дерматологическом отделении РДКБ, где в 3 года клинически подтвержден диагноз ЛОК синдрома.

В 6 лет госпитализирован для контрольной трахеоскопии и замены трахеоканюли. В ходе госпитализации проведена ларингоскопия: при осмотре вестибулярный отдел деформирован, черпаловидные хрящи и ложные складки отчетливые, голосовые складки не дифференцируются. Голосовая щель не определяется. В межголосовом отделе визуализируется рубцовая ткань, полностью изолирующая просвет гортани. При нижней трахеоскопии: просвет трахеи несколько сужен, кольца трахеи не дифференцируются, ткани гиперемированы, отечны. Края трахеостомы инфильтрированы и воспалены.

Состояние кожного процесса: при осмотре обращает на себя внимание участок патологического кожного процесса с образованием грануляционной ткани, по форме напоминающий «бабочку», с четкими границами, ярко-малиновым дном, на поверхности серо-желтоватые наслоения, незначительное количество геморрагических корок, расположенный в области носогубного треугольника с захватом кончика и крыльев носа, верхней губы до красной каймы, с переходом на щечную область. Поверхность мокнущая. Отмечается сращение наружных носовых ходов. Отмечается наличие грануляционной ткани в области ушных раковин, ярко-малинового цвета, поверхность мокнет. Схожие участки грануляционной ткани имеются на теле в области ягодич, на локтях, на ладонной поверхности кистей, на подошвах. На руках на всех пальцах отмечается



отсутствие ногтевых пластин, которые замещены грануляционной тканью, дистальные фаланги изменены по типу «барабанных палочек». На ногах ониходистрофия, частичное отсутствие ногтей на пальцах стоп. Единичные милиумы на теле. Кожа на остальных участках лица и тела не изменена. Волосы в патологический процесс не вовлечены. Зубы – множественный кариес (рис. 3, 4).

В 11 лет и 3 месяца по месту жительства удален полип наружного слухового прохода справа. При контрольном обследовании в отделении отоларингологии РДКБ в 11 лет 5 месяцев проведена замена трахеотомической трубки, ларингоскопия, трахеоскопия: голосовая щель не определяется из-за рубцовой мембраны, надгортанник рубцово изменен, подпаян к передней комиссуре. Кольца трахеи не дифференцируются из-за выраженного отека и инфильтрации слизистой трахеи. Определяются фиброзные наложения и рост множественных грануляций на стенках в средней и нижней трети трахеи. Проведена баллонная дилатация просвета трахеотомического канала и трахеи.

Повторно ребенок нами осмотрен в возрасте 11 лет 5 месяцев, со стороны кожного процесса наблюдалась отрицательная динамика в виде увеличения площади участка с разрастанием грануляционной ткани на лице слева с захватом периорбитальной области и переходом на подбородок. На теле увеличилось количество очагов грануляций в ягодичной области, возросла площадь очагов на ладонях, стопах, на локтях. На коленях – участки атрофической рубцовой ткани, милиумы. Ногти на руках и ногах отсутствовали. По сравнению с предыдущим осмотром обращало на себя внимание замещение очагов грануляционной ткани в области ногтевых пластин на руках неповрежденной кожей. В области трахеостомы имелся обширный очаг грануляций. Большинство зубов стертые, остальные деформированы, выраженная гипоплазия эмали (рис. 5–7).

По результатам осмотра рекомендовано провести полноэкзомное секвенирование.

Проведено полноэкзомное секвенирование (МГНЦ, 2017), заключение: «был проведен поиск патогенных вариантов, ассоциированных с ЛОК синдромом, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлен не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 14 гена *LAMA3* (chr18:21484654TCCAGGT/T), приводящий к изменению канонического донорного сайта сплайсинга (с.1785_1788+2delCCAGGT) и сдвигу рамки считывания (p.Leu595fs, NM_000227.3), в гомозиготном или гемизиготном состоянии. По совокупности сведений данный вариант нуклеотидной последовательности следует расценивать как патогенный». Верификация выявленной мутации методом секвенирования по Сэнгеру – в работе.

Таким образом, пробанду молекулярно-генетическими методами подтвержден ПоБЭ, но не уточнен подтип.

Данному пациенту для уточнения подтипа ПоБЭ необходимо провести дополнительные обследования, молекулярно-генетические исследования и более детальный анализ клинической картины в анамнезе.

Обсуждение

БЭ относится к орфанным заболеваниям, и хотя общее число таких пациентов в мире относительно невелико, среди них многие имеют тяжелые прогрессирующие фенотипы, что сопряжено с медицинскими и социальными проблемами. Поиск радикальных методов лечения тяжелых социально значимых заболеваний ведется многими научными группами, в том числе занимающимися БЭ. В результате к настоящему времени есть реальные успехи в области лечения пациентов с БЭ методами генной терапии [18]. Именно поэтому накопление клинических данных, данных молекулярно-генетических исследований и изучение естественного течения заболевания вносят важный вклад в изучение проблемы БЭ в целом. Для повышения эффективности диагностики и определения точного диагноза необходимо детальное описание фенотипических проявлений различных типов и подтипов БЭ, а также проведение генотип-фенотип корреляций.

Описанные нами случаи не только редко встречаются в практике врача-генетика и врача-дерматовенеролога, но и представляют собой сложную клиническую задачу. Низкая популяционная частота БЭ, клиническая гетерогенность заболевания, наличие значительного количества нозологических форм во всей группе БЭ, сложности дифференциальной диагностики, особенно в раннем возрасте, в ряде случаев труднодоступность генетических методов диагностики – все это затрудняет точную постановку диагноза и, как результат, определение прогноза жизни пациента.

ПоБЭ, его тяжелый генерализованный подтип – заболевание с высокой летальностью. Большинство пациентов умирают в возрасте до 1 года вследствие прекращения развития, в частности прибавки в весе, сепсиса, пневмонии или обструкции гортани и трахеи [19]. Отличительными признаками данного подтипа являются спонтанное образование пузырей, эрозий с большим процентом поражения кожи тела, тяжелое поражение слизистой оболочки ротовой полости и верхних дыхательных путей, поражение околоногтевой области. Патогномичным симптомом считается образование обильной грануляционной ткани, симметрично располагающейся



в области носогубного треугольника, а также средней части лица, ногтевых валиков. К частым внекожным проявлениям относят плохую прибавку веса, задержку физического развития, образование стриктур и стенозов верхних дыхательных путей. У некоторых пациентов имеется вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки глаз. По данным Американского национального регистра БЭ, пузыри или эрозии были отмечены у 48% пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, при этом конъюнктив в патологический процесс вовлечена не была [9, 20].

Образование грануляционной ткани – патогномоничный симптом не только для тяжелого генерализованного подтипа ПоБЭ, но и ЛОК синдрома.

В табл. 1 дана сравнительная характеристика клинических проявлений подтипов ПоБЭ – тяжелого генерализованного подтипа, ЛОК синдрома и описываемых случаев. Из нее видно, что для тяжелого генерализованного подтипа ПоБЭ свойственны более выраженные фенотипические проявления в сравнении с ЛОК синдромом. Описанные нами наблюдения имеют клинические признаки обоих подтипов, в том числе и патогномоничного симптома – образование грануляционной ткани. Особенностью наших случаев является осмотр и фиксация клинических проявлений заболевания в разном возрасте пациентов, что значительно затрудняет достоверное сравнение клинических проявлений и точное определение принадлежности к конкретной нозологии.

Кроме того, важной и неоднозначной клинической характеристикой в случае 2 считаем значительную продолжительность жизни пациента (на февраль 2019 г. пациенту 13 лет), что вносит диагностическую трудность в интерпретацию данного показателя в отношении определения пациента к конкретной нозологии.

По данным литературы, несмотря на высокую смертность в раннем возрасте (в среднем в возрасте 5–6 месяцев) пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, описаны случаи длительного выживания [21]. Так, по данным Датского регистра БЭ, среди 22 пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, рожденных с 1988 по 2011 г., все пациенты умерли в возрасте до 3 лет, из них только 3 пациента прожили 14, 15 и 32 месяца соответственно. Основными причинами смерти были полиорганная недостаточность в результате прекращения прибавки массы тела и остановки развития в целом (41%), дыхательная недостаточность (27%), пневмония (9%) и др. [22].

В табл. 2 приведены данные литературы по продолжительности жизни ряда пациентов с тяжелым генерализованным подтипом ПоБЭ, у которых выявлены различные мутации в гене *LAMA3* [23–28].

При ЛОК синдроме отмечается высокая вероятность смерти от осложнений в раннем возрасте, при этом описаны пациенты с клиническим улучшением на втором десятилетии жизни [29].

Несмотря на наличие международного консенсусного документа [1, 2], говорить о существовании четких и однозначных клинических диагностических критериев для того или иного подтипа ПоБЭ не приходится, поэтому в качестве наиболее достоверного метода диагностики следует рассматривать молекулярно-генетическое исследование.

При тяжелом генерализованном подтипе ПоБЭ описаны мутации только в генах ламинина-332 – *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*. Более того, мутации в гене *LAMC2* ассоциированы только с фенотипом ПоБЭ. Так как в 70% случаев при тяжелом генерализованном подтипе ПоБЭ мутации описаны в гене *LAMB3*, именно он является первой линией тестирования при клиническом подозрении на данный подтип. Мутации в генах *LAMA3*, *LAMC2* встречаются у 9% пациентов с ПоБЭ для каждого из этих генов [7].

Генетическая основа ЛОК синдрома была определена в 2003 г. W.H. McLean и соавт. [30]. Они предположили, что кандидатным геном, отвечающим за развитие ЛОК синдрома, выступает ген *LAMA3*. При обследовании 15 пациентов были выявлены 2 патогенных варианта в 39-м экзоне, кодирующем альфа-цепь гена *LAMA3* [30]. В 2008 г. данная нозология была внесена в классификацию БЭ как один из подтипов ПоБЭ [2]. Результаты, полученные в 2003 г., подтверждены последующими публикациями описаний пациентов с ЛОК синдромом, у которых генетическая диагностика выявила мутации в участке гена, кодирующем альфа-цепь *LAMA3* [11].

При этом имеются случаи описания пациентов со смешанными проявлениями как тяжелого генерализованного ПоБЭ, так и ЛОК синдрома, у которых обнаружены сложные гетерозиготные мутации в *LAMA3* и его изоформе *LAMA3A* [11, 30].

Недавно С. Prodinger и соавт. [31] опубликовали клиническое наблюдение пациента с проявлениями ЛОК синдрома, у которого определена мутация в гене плектина (*PLEC*). Мутации в гене плектина описаны при простом типе БЭ, подтипах с мышечной дистрофией и атрезией привратника. Авторы предполагают, что речь идет о ЛОК-подобном заболевании или новом кандидатном

**Таблица 1.** Основные клинические проявления подтипов пограничного буллезного эпидермолиза у обследованных пациентов в сравнении с классификацией буллезного эпидермолиза (2014) [2]

Признак	ПоБЭ тяжелый генерализованный [2]	ПоБЭ локализованный, ЛОК синдром [2]	Пациент 1	Пациент 2
Тип наследования	АР	АР	АР	АР
Возраст начала заболевания	С рождения	С рождения	С рождения	С рождения
Преобладающая локализация кожного процесса	Генерализованный	Особенно лицо и шея	Лицо, ушные раковины, шея, ногтевые пластины, плечи, локти, колени, ягодицы	Лицо, ушные раковины, шея, ногтевые пластины, конечности, ягодицы
Кожные проявления*				
пузыри	4+	2+, эрозии	3+, мелкие	1+ (в настоящее время) 3+ (по данным анамнеза, в раннем возрасте)
милиумы	2+	1+	Нет	1+
атрофические рубцы	3+	2+	Нет	1+
дистрофические или отсутствующие ногти	4+	4+	4+	4+
грануляционная ткань	4+	3+	3+	4+
аномалии кожи головы	2+	Нет	Нет	Нет
кератодермия	Нет	Нет	Нет	Нет
возникновение индуцируемых пузырей	4+	1+	2+	1+
Внекожные проявления*				
анемия	4+	1+	1+	1+
задержка роста	4+	1+	1+	Нет
ротовая полость				
аномалии мягких тканей	4+	4+, поражение глотки	4+	4+
гипоплазия эмали	4+	3+	2+	4+
кариес	Выраженный	2+	1+	Выраженный
желудочно-кишечный тракт	3+	Нет	Нет	Нет
мочеполовой тракт	2+	1+	Нет	Нет
глаза	3+	4+, поражение конъюнктивы, гранулемы век, симблефарон	1+	Нет
псевдосиндактилии	1+	Нет	Нет	Нет
дыхательный тракт	3+	4+	4+	4+
Риск в возрасте 30 лет				
плоскоклеточный рак	Редко	Нет		Нет
злокачественная меланома	Нет	Нет		Нет
базальноклеточная карцинома	Нет	Нет		Нет
смерть, связанная с БЭ	4+	Общий риск	Острая обструкция дыхательных путей	

БЭ – буллезный эпидермолиз, ПоБЭ – пограничный буллезный эпидермолиз, ЛОК синдром – ларинго-онихо-кутанный синдром, АР – аутосомно-рецессивный

*Шкала оценки [2]: «нет» – признак отсутствует, встречается «редко», степень выраженности признака – «1+», «2+», «3+», «4+»



Таблица 2. Продолжительность жизни пациентов с тяжелым генерализованным подтипом пограничного буллезного эпидермолиза, имеющих мутации в гене *LAMA3* [23–28]

Мутации	Средняя продолжительность жизни, месяцы	Количество случаев, абс.	Источник
c.335delG/335delG	18	1	Vidal F. и соавт., 1995 [23]
c.841G>T/841G>T	4	1	Schneider H. и соавт., 2007 [24]
c.1129insA/1129insA	1	1	Hammersen J. и соавт., 2016 [25]
c.1200G>A/1200G>A	4	1	Hammersen J. и соавт., 2016 [25]
c.1214delA/1214delA	5,2	3	Hammersen J. и соавт., 2016 [25]
c.2827C>T/3475C>T	Жив на момент публикации (ребенок школьного возраста)	1	Pacho F. и соавт., 2011 [26]
c.3895A>T/3895A>T	6	2	Mühle C. и соавт., 2005 [27]
c.4335insA/4335insA	15,8	2	Ayoub N. и соавт., 2005 [28]

гене для ЛОК синдрома, и делают вывод, что накопление генетических данных позволит в перспективе прояснить данный вопрос.

В представленных нами случаях в результате молекулярно-генетических исследований у обоих пациентов были выявлены ранее не описанные в литературе генетические варианты в гене *LAMA3*, которые по совокупности данных были расценены как патогенные. Верификация выявленных мутаций проводилась секвенированием по Сэнгеру.

В случае 2 обнаруженная у пробанда мутация локализуется в области гена *LAMA3*, не ассоциированной с ЛОК синдромом по данным литературы (на февраль 2019 г.) [27].

Очевидно, что несмотря на тщательный анализ клинической картины и имеющиеся результаты молекулярно-генетических исследований, во 2-м клиническом наблюдении не получено однозначного генетического подтверждения конкретного подтипа ПоБЭ. Возможно, данный случай представляет собой тяжелый генерализованный

подтип ПоБЭ с длительной выживаемостью пациента либо, вероятнее, ЛОК синдром с неполным фенотипом и ранее не описанным генетическим вариантом, который и выступает причиной имеющих у пробанда фенотипических проявлений. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дополнительные исследования.

Предполагаем, что в представленных нами случаях клиническая гетерогенность, варибельность проявлений заболевания, наличие ряда трудно интерпретируемых в отношении принадлежности к конкретной нозологии клинических признаков, продолжительность жизни одного из пробандов обусловлены в том числе локализацией мутаций в гене и их влиянием на функцию белка.

Заключение

Описанные нами случаи представляют пример сложности дифференциальной диагностики подтипа ПоБЭ и характеризуются следующими особенностями:

- *клиническое наблюдение 1:* течение заболевания, продолжительность жизни пациентки были теми признаками, которые затрудняли установление подтипа ПоБЭ, несмотря на характерное образование грануляционной ткани в типичной локализации, поражение гортани;
- *клиническое наблюдение 2:* наличие у пациента неполного симптомокомплекса, характерного для ЛОК синдрома (отсутствие вовлечения слизистой оболочки глаз в процесс, тяжесть изменений гортани), а также для тяжелого генерализованного подтипа (значительная по сравнению со средней продолжительностью жизни, неоднозначность для определения диагноза результатов молекулярно-генетической диагностики) затруднили точную диагностику.

Дальнейшие детальные описания фенотипических признаков (в том числе минимально выраженных) различных подтипов БЭ могут быть полезными для понимания клинической картины и естественного течения заболевания, а вместе с данными молекулярно-генетических исследований позволят сформировать полное описание подтипов БЭ и улучшить их дифференциальную диагностику. ☺

Дополнительная информация

Информированное согласие

Родители обоих пациентов дали письменное информированное согласие на публикацию фотографий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы являются консультантами в Благотворительном фонде помощи детям, страдающим заболеванием буллезный эпидермолиз, «БЭЛА. Дети-бабочки» (DEBRA Russia).

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в работу над статьей, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



Литература / References

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004.
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103–26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903.
3. Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis bullosa: Clinical, epidemiologic, and laboratory advances and the findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999.
4. Vahlquist A, Tasanen K. Epidermolysis bullosa care in Scandinavia. *Dermatol Clin.* 2010;28(2):425–7, xv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.018.
5. Horn HM, Priestley GC, Eady RA, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol.* 1997;136(4):560–4. doi: 10.1046/j.1365-2133.1997.d01-1235.x.
6. Кубанов АА, Альбанова ВИ, Карамова АЭ, Чикин ВВ, Мелехина ЛЕ, Богданова ЕВ. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015;(3):21–30. doi: 10.25208/0042-4609-2015-0-3-21-30. [Kubanov AA, Albanova VI, Karamova AE, Chikin VV, Melikhina LY, Bogdanova YV. Prevalence of hereditary epidermolysis bullosa in the Russian Federation. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2015;(3):21–30. Russian. doi: 10.25208/0042-4609-2015-0-3-21-30].
7. Pfendner EG, Lucky AW. Junctional epidermolysis bullosa. *GeneReviews* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1125/>.
8. Kelly-Mancuso G, Kopelan B, Azizkhan RG, Lucky AW. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DebRA) nurse educator, 2007 to 2011. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(2):159–62. doi: 10.1111/pde.12157.
9. Файн Дж.-Д., Хинтнер Х, ред. Буллезный эпидермолиз. Пер. с англ. под ред. Ю.Ю. Коталевской. М.: Практика; 2014. 358 с. [Fine JD, Hintner H, editors. *Life with epidermolysis bullosa (EB). Etiology, diagnosis, multidisciplinary care and therapy.* Wien: Springer-Verlag; 2009. 338 p. doi: 10.1007/978-3-211-79271-1].
10. Kowalewski C, Bremer J, Gostynski A, Wertheim-Tysarowska K, Wozniak K, Bal J, Jonkman MF, Pasmooij AM. Amelioration of junctional epidermolysis bullosa due to exon skipping. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1375–9. doi: 10.1111/bjd.14374.
11. Barzegar M, Mozafari N, Kariminejad A, Asadikani Z, Ozoemena L, McGrath JA. A new homozygous nonsense mutation in LAMA3A underlying laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1353–6. doi: 10.1111/bjd.12522.
12. Salvestrini C, McGrath JA, Ozoemena L, Husain K, Buhamrah E, Sabery N, Leichtner A, Rufo PA, Perez-Atayde A, Orteu CH, Torrente F, Heuschkel RB, Thomson MA, Murch SH. Desquamative enteropathy and pyloric atresia without skin disease caused by a novel intracellular beta4 integrin mutation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):585–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e31817af98d.
13. Fine JD. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1231–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473.
14. Shabbir G, Hassan M, Kazmi A. Laryngo-onycho-cutaneous syndrome – a study of 22 cases. *Biomedica.* 1986;2:15–25.
15. ЛОК (ларинго-онихо-кутанный) синдром. ORPHA:2407 [Интернет]. Доступно на: <https://www.orpha.net/data/patho/RU/LOC-syndrome-RUrusAbs2233.pdf>. [LOC syndrome. ORPHA:2407 [Internet]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2407].
16. Kadyan A, Aralikatti A, Shah S, Jewell R, Paul L, Darling J, Wood M, Gooi J, Morrell AJ, Newton Bishop JA, Marr JE. Laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Ophthalmology.* 2010;117(5):1056–1056.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.11.019.
17. Cohn HI, Murrell DF. Laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):89–92. doi: 10.1016/j.det.2009.10.010.
18. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klausegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contini R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Biccio S, Bondanza S, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017;551(7680):327–32. doi: 10.1038/nature24487.
19. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152(2):276–80. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.039.
20. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, Deleoz J, Devries DT, Suchindran C. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(2):254–62. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.034.
21. Pearson RW, Potter B, Strauss F. Epidermolysis bullosa hereditaria letalis. Clinical and histological manifestations and course of the disease. *Arch Dermatol.* 1974;109(3):349–55. doi: 10.1001/archderm.1974.01630030009001.
22. Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, Herpertz I, Mandema JM, Jonkman MF. Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):374–82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10997.x.
23. Vidal F, Baudoin C, Miquel C, Galliano MF, Christiano AM, Uitto J, Ortonne JP, Meneguzzi G. Cloning of the laminin alpha 3 chain gene (LAMA3) and identification of a homozygous deletion in a patient with Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Genomics.* 1995;30(2):273–80. doi: 10.1006/geno.1995.9877.
24. Schneider H, Mühle C, Pachó F. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur J Cell Biol.* 2007;86(11–12):701–17. doi: 10.1016/j.ejcb.2006.07.004.
25. Hammersen J, Has C, Naumann-Bartsch N, Stachel D, Kiritsi D, Söder S, Tardieu M, Metzler M, Bruckner-Tuderman L, Schneider H. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2150–7. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.609.
26. Pachó F, Zambruno G, Calabresi V, Kiritsi D, Schneider H. Efficiency of translation termination in humans is highly dependent upon nucleotides in the neighbourhood of a (premature) termination codon. *J Med Genet.* 2011;48(9):640–4. doi: 10.1136/jmg.2011.089615.
27. Mühle C, Jiang QJ, Charlesworth A, Bruckner-Tuderman L, Meneguzzi G, Schneider H. Novel and recurrent mutations in the laminin-5 genes causing lethal junctional epidermolysis bullosa: molecular basis and clinical course of Herlitz disease. *Hum Genet.* 2005;116(1–2):33–42. doi: 10.1007/s00439-004-1210-y.
28. Ayoub N, Tomb R, Charlesworth A, Meneguzzi G. Junctional epidermolysis bullosa. Identification of a new mutation in two Lebanese families. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132(6–7 Pt 1):550–3.
29. Laryngoonycho-cutaneous syndrome; LOCS. OMIM # 245660 [Internet]. Available from: <http://omim.org/entry/245660#1>.
30. McLean WH, Irvine AD, Hamill KJ, Whittock NV, Coleman-Campbell CM, Mellerio JE,



Ashton GS, Dopping-Hepenstal PJ, Eady RA, Jamil T, Phillips R, Shabbir SG, Haroon TS, Khurshid K, Moore JE, Page B, Darling J, Atherton DJ, Van Steensel MA, Munro CS, Smith FJ, McGrath JA. An unusual N-terminal deletion

of the laminin alpha3a isoform leads to the chronic granulation tissue disorder laryngo-onycho-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12(18):2395–409. doi: 10.1093/hmg/ddg234.

31. Proding C, Klausegger A, Diem A, Bauer JW, Laimer M. Laryngo-onycho-cutaneous (-like) syndrome due to mutated Plectin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):e373–4. doi: 10.1111/jdv.14173.

Challenges of the differential diagnosis between the subtypes of the junctional epidermolysis bullosa: presentation of two clinical cases

Yu.Yu. Kotalevskaya¹ • N.M. Marycheva²

Background: Epidermolysis bullosa (EB) is a rare hereditary skin disease. It is subdivided into EB simplex (EBS), junctional EB (JEB), dystrophic EB (DEB) and Kindler syndrome. JEB is diagnosed in 2 per 1,000,000 of the population. There are few descriptions of clinical JEB cases in the literature. Clinical diagnosis of JEB and its subtypes is a challenge, especially in the early age. The paper presents **2 clinical cases of JEB** in patients of the West Slavonic origin. *Clinical case No. 1* was a girl of Ukrainian ethnicity, with confirmed definitive diagnosis of severe generalized JEB. Molecular genetic tests identified mutations of the *LAMA3* gene that had not been described previously. The patient died at the age of 24 months from acute respiratory failure. When the patient was alive, her EB type and subtype was not possible to identify, because she had a combination of clinical manifestations typical for various JEB subtypes. Despite such symptoms as hoarse voice, stenoses, granulation tissue of typical location, laryngeal granulations, the girl was steadily gaining weight, with some periods of relative stabilization of the skin disease; she also had longer life longevity than was common for patients with severe generalized JEB. All this made a precise diagnosis difficult. *Clinical case No. 2:* an ethnic Russian boy with non-classified JEB. Molecular genetic testing helped to identify a homozygote mutation in the *LAMA3* gene that had not been previously described; reliable determination of the subtype was not possible. The patient had mixed clinical manifestation

similar both to generalized severe JEB and to laryngo-onycho-cutaneous (LOC) syndrome. During his lifetime, the patient was clinically diagnosed with Hallopeau acrodermatitis and LOC syndrome. The differential diagnostic problems were associated with the presence of signs not typical for each of the subtypes. Significant life longevity of the proband is not characteristic for severe generalized JEB (at the time of the publication the patient is 13 years old), whereas for LOC syndrome the absence of eye involvement is not typical, as well as severe laryngeal involvement at adolescence. **Conclusion:** Detailed descriptions of phenotype of JEB subtypes including rare and minimal clinical signs can be useful to study the clinical manifestations and natural course of the disease, including its differential diagnosis.

Key words: junctional epidermolysis bullosa, severe generalized junctional epidermolysis bullosa, epidermolysis bullosa, laryngo-onycho-cutaneous syndrome, *LAMA3* gene

For citation: Kotalevskaya YuYu, Marycheva NM. Challenges of the differential diagnosis between the subtypes of the junctional epidermolysis bullosa: presentation of two clinical cases. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(1):83–93. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-009.

Received 7 February 2019; accepted 18 February 2019; published 22 February 2019

Yuliya Yu. Kotalevskaya – MD, PhD, Geneticist, Head of the Consultative Department, Center for Medical Genetics¹

✉ 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (915) 167 35 83.
E-mail: kotalevskaya@mail.ru

Nataliya M. Marycheva – MD, Dermatovenerologist²

Informed consent statement

Parents of both patients have given informed, written consent for publication of clinical details and images.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

The authors are consulting physicians at the Charitable Foundation Supporting Children with Epidermolysis Bullosa "BELA. Butterfly Children" (DEBRA Russia).

Author contributions

Both authors have contributed equally to the paper. All authors have read and approved the final manuscript.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17 Leninskiy prospekt, Moscow, 119071, Russian Federation