

16 Заболевания кожи, связанные с нарушением обмена веществ

Веретельник А. В.

16.1 Ксантомы

Ксантомы (*xanthomatosis*) – это множественные мелкие папулы цветом от нормального до желто-коричневого, оранжевого или розового; чаще всего располагаются в большом количестве на ягодицах, бёдрах, локтях.

Заболевание развивается в результате местного или общего расстройства липидного обмена с отложением в тканях жировых веществ. Мелкие папулы являются кожными проявлениями очень высокого уровня триглицеридов, а более крупные – результатом накопления холестерина. Для ксантоматоза характерны генетически обусловленные или вторичные гиперлипопротеинемии.

Вторичные гиперлипидемии являются симптомами различных заболеваний – таких как:

- сахарный диабет;
- желче-каменная болезнь;
- биллиарный цирроз;
- новообразования печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- алкоголизм;
- гипотиреоз;
- моноклональная гаммапатия, –

а также возникает вследствие приема β -адреноблокаторов, эстрогенов и др. медикаментов.

У пациентов с ксантомами высок риск панкреатита, протекающего весьма тяжело. Часто появлению ксантом способствует очередной приступ диабета.

Гистологически ксантомы представляют собой скопление ксантомных (пенистых) клеток, клеток-макрофагов, нагруженных липидами. Гистиоциты содержат много жирных кислот и триглицеридов. Ксантомные клетки обычно имеют одно ядро, но встречается и многоядерные клетки типа инородных тел (клетки Тунтона); среди них могут находиться гистиоциты и лимфоидные клетки. Фиброз обычно не наблюдается. В старых очагах преобладают фибробласты и новообразованные коллагеновые волокна, окружающие группы пенистых клеток. В дальнейшем фиброзная ткань замещает пенистые клетки. Электронно-микроскопическое исследование пенистых клеток показало, что они имеют неправильное очертания цитоплазмы, типичные для макрофагов.

Клиника. Ксантомы могут быть обусловлены гиперлипопротеинемией, а также возникать при нормальном уровне липидов.

Различают 4 клинические разновидности ксантом:

- плоскую;
- множественную узелковую (эруптивные ксантомы);
- туберозную;
- сухожильную.

16.1.1 Плоские ксантомы (*xanthoma planes*) наблюдаются чаще у пожилых людей, страдающих атеросклерозом. Обычно у этих больных резко повышено содержание в сыворотке крови холестерина и триглицеридов. Желтовато-оранжевые плоские или слегка выпуклые полосы в складках ладони и пальцев появляются при семейной дисбеталипопротеидемии.

Помимо плоских ксантом, на ладонях у больных могут быть обнаружены бугорчатые ксантомы и ксантелазмы. Семейная дисбеталипопротеидемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (чаще всего облитерирующего атеросклероза артерий ног и ИБС).

Лечение: эффективны диета с низким содержанием жиров и углеводов. При необходимости назначают:

- ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины);
- производные фиброевой кислоты (клофибрат) или никотиновую кислоту.

16.1.2 Эруптивные ксантомы (*син.: xanthoma papulosum multiplex*, множественные узелковые ксантомы) характеризуются множественными плоскими или полусферическими узелками от 2 до 6 мм в диаметре, желтоватого или желтовато-оранжевого цвета с розово-синюшным венчиком у основания.

Элементы высыпаний могут быть рассеянными по всему кожному покрову, но чаще – на разгибательных поверхностях конечностей, в области суставов, спины, ягодиц. Появляются при:

- семейной гипертриглицеридемии;
 - семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V;
 - семейной дисбеталипопротеидемии;
 - декомпенсированном сахарном диабете, –
- а также изредка – при семейной недостаточности липопротеидлидазы.

Элементы сыпи: папулы с четкими границами, могут образовывать бляшки. Цвет красный, затем становится желтый.

Лечение. Эффективна низкокалорийная диета с низким содержанием жиров.

16.1.3 Туберозные ксантомы (*син.: xanthoma tuberosum*, туберкулёзная ксантома, узловатая ксантома) встречаются у новорожденных детей раннего возраста и у взрослых в области разгибательных поверхностей кожных и локтевых суставов, на ягодицах.

Высыпания симметричны – безболезненные, плотной консистенции узлы величиной от 1,5 до 3,5 см в диаметре, желтоватого цвета с буроватым или синюшным оттенком. Возможны поражения слизистых оболочек и внутренних органов.

Туберкулёзные ксантомы появляются при:

- семейной дисбеталипопротеидемии;
- семейной гипертриглицеридемии;
- семейной гиперлипопротеидемии с фенотипом V;
- семейной гиперхолестеринемии.

При туберкулёзных ксантомах может отмечаться высокий уровень холестерина в крови при нормальном содержании триглицеридов или повышение концентрации и холестерина, и триглицеридов.

Лечение. Лечат основное заболевание.

16.1.4 Сухожильные ксантомы (сун.: *xanthoma tendinea*, ксантома сухожилий) – плотные, медленно увеличивающиеся, опухолевидные образования желтого цвета, располагающиеся в области сухожилий, наиболее часто – ахилловых и разгибателей пальцев. Отмечается сочетание сухожильных ксантом с атеросклерозом, гипотиреозом, заболеваниями печени. Сухожильные ксантомы – признак семейной гиперхолестеринемии. Семейная гиперхолестеринемия может быть гетеро- или гомозиготной. У гетерозиготных больных ксантомы и сердечно-сосудистые осложнения развиваются в зрелом возрасте. При гомозиготной форме ксантомы появляются в раннем детском возрасте, а ИБС – в подростковом; уровень липопротеидемии в крови очень высокий. Большинство таких больных не доживают до 20 лет.

Семейная гиперхолестеринемия обусловлена уменьшением числа рецепторов ЛНП (гетерозиготная форма заболевания) или их отсутствие (гомозиготная форма). В результате богатые холестерином ЛНП не поглощаются гепатоцитами и не удаляются из крови. Это приводит к накоплению холестерина в тканях.

Лечение. Диета: избегать продуктов, содержащих насыщенные жирные кислоты и холестерин. Назначают секвестранты желчных кислот (холестирамин) и ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины). Эти препараты увеличивают число рецепторов ЛНП, но только при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. При гомозиготной форме они бесполезны. Для спасения жизни иногда накладывают порто-кавальный шунт или прибегают к трансплантации печени.

16.2 Амилоидоз кожи

Амилоидоз кожи (*amyloidosis cutis*) представляет собой нарушение обмена, выражающееся в образовании и отложении в межклеточном пространстве фибриллярных амилоидных белков (*F*-компонент амилоида) и плазменного белка, который называется пентраксином (*P*-компонент амилоида).

Амилоид является гликопротеином, в котором фибриллярные и глобулярные белки тесно связаны с полисахаридами. Фибриллярные белки бывают разные и от того, какой именно фибриллярный белок входит в состав амилоидных отложений, в современной классификации определяется форма заболевания. Следует отметить, что такой плазменный белок, как пентраксин, участвует практически во всех амилоидных отложениях.

По клиническим проявлениям различают генерализованный и локальный амилоидозы.

Самые частые формы генерализованного амилоидоза – *AL*-амилоидоз и *AA*-амилоидоз.

AL-амилоидоз, известный ранее как первичный или идиопатический, развивается при нарушении функции *B*-лимфоцитов и плазматических клеток. Фибриллярный белок при этом образуется из фрагментов легких цепей моноклональных иммуноглобулинов и поэтому называется амилоид *L* (light – лёгкий). Эта форма генерализованного амилоидоза развивается также при таких заболеваниях, как:

- миеломная болезнь;
- моноклональные гаммапатии;
- болезни легких цепей;
- гаммаглобулинемии.

Известный ранее, как вторичный или приобретенный амилоидоз, *AA*-амилоидоз возникает при хронических воспалительных заболеваниях (туберкулезе, остеомиелите, проказе, периодической болезни и др.). При этом фибриллярный амилоидный белок образуется из белка острой фазы воспаления, который синтезируется в печени и называется сывороточный амилоид *A*. Генерализованные формы амилоидоза проявляются макроглоссией, поражением сердца, кожи, печени и ЖКТ, а также синдромом запястного канала. Поражения кожи отмечаются у 30 % больных *AL*-амилоидозом и являются важным диагностическим признаком, т. к. они возникают на ранних стадиях болезни. Что же касается *AA*-амилоидоза, то при этой клинической форме кожа страдает редко.

Среди многочисленных форм локального амилоидоза, для дерматолога наибольшее значение имеет первичный амилоидоз кожи. К настоящему времени в мировой литературе описано всего несколько сотен случаев первичного амилоидоза кожи. Заболевание наблюдается у лиц обоего пола, но чаще – у пожилых мужчин. Выделяют 3 разновидности этой формы амилоидоза:

- папулёзный;
- пятнистый;
- опухолевидный (узловатый) амилоидоз.

16.2.1 Папулёзный амилоидоз чаще локализуется на голенях, сопровождается мучительным зудом. Иногда возникает на других участках кожного покрова – на головке полового члена в области венечной борозды, вокруг наружного отверстия уретры. В большинстве случаев на передней поверхности обеих голеней строго симметрично расположены многочисленные, величиной от булавочной головки до горошины, полушаровидные, блестящие, полупрозрачные узелки, тесно прилегающие один к другому, но не сливающиеся. Некоторые узелки имеют коническую форму и связаны с волосом, другие имеют в центре шипики. Окраска папул бледно-розовая или буровато-синюшная, поверхность гладкая или покрыта плотно сидящими мелкими грязно-серыми чешуйками. Кожный покров на месте высыпаний уплотнен, с трудом берется в складку. Имеются линейные расчесы, кровянистые корочки. Беспокоит сильный мучительный зуд в местах поражений кожи; в результате расчесов возникает резко выраженная лихенификация. При гистологическом исследовании амилоид обнаруживается в сосочковом слое дермы. Отложение амилоида может наблюдаться и в клинически неизменной коже, что может быть причиной возникновения первичного кожного зуда.

16.2.2 Пятнистый амилоид характеризуется слегка зудящими, буроватого цвета пятнистыми высыпаниями, которые могут локализоваться на туловище и конечностях, но чаще всего – на коже верхней половины спины. Иногда на фоне пятен могут появляться мелкие узелки.

При гистологическом исследовании амилоид обнаруживается в сосочковом слое дермы.

16.2.3 Опухолевидный амилоидоз, ранее известный как узловато-бляшечный, встречается редко; характеризуется единичными или множественными узлами и бляшками размером от вишни до лесного ореха, которые, сливаясь, образуют бугристые бляшки различной величины. Очаги поражения локализируются главным образом на коже разгибательных поверхностей голеней; они сопровождаются мучительным зудом, расчесами и последующей лихенификацией. При гистологическом исследовании обнаруживается диффузное отложение амилоида в коже и подкожно-жировой клетчатке, в стенках сосудов, мембранах потовых желез и жировых клетках.

Прогноз при кожных формах амилоидоза – благоприятный, течение – хроническое.

16.3 Кальциноз кожи

Кальциноз кожи (*calcinosis cutis*) – отложение солей кальция (кальция фосфата или кальция карбоната) в коже и подкожно-жировой клетчатке. Причина и механизм развития заболевания во многих случаях известны.

Отложения могут быть локализованными или распространенными.

В организм кальций поступает с пищей и питьевой водой в форме минеральных и органических солей и белковых соединений ежедневно в количестве от 1,0 до 2,5 г. Потребность организма в кальции зависит от возраста и физических состояний. Суточная потребность для взрослого человека составляет от 0,7 до 1,1 г кальция. Растущий детский организм потребляет больше кальция, чем взрослый (у которого закончено развитие скелета).

Потребность в кальции особенно повышается во вторую половину беременности и в период лактации. Всасывание кальция происходит преимущественно в тонких кишках и лишь частично – в желудке.

Выделение кальция осуществляется слизистой кишечника и частично – почками. В норме кальций накапливается главным образом в костной ткани и в мышцах. В костях находится около 97 % суммарного кальция организма. В организме кальций содержится в виде солей и белковых соединений. В кальциевом обмене исключительно большое значение имеет фермент фосфатаза, который отщепляет образующие с кальций-белковыми соединениями сложные фосфорно-кислые кальций-протеинаты.

Для нормального формирования костной ткани требуются определенные уровни кальция и фосфора в крови; однако кальций поглощается костной тканью во много раз быстрее, чем фосфор. Витамин *D* участвует в регуляции кальциевого обмена, способствуя формированию костей. Костная ткань, как основное депо кальция играет наиболее важную роль в кальциевом обмене. При дефиците кальция в пище он может выделяться из костей в форме растворимых соединений, поступающих в различные ткани и органы.

В регуляции кальциевого обмена ведущая роль принадлежит нейроэндокринной си-

стеме. Из желез внутренней секреции существенное значение имеют паращитовидная и зубная железы, затем щитовидная и потовые железы. Кальций играет важную роль во многих физиологических процессах. Его присутствие необходимо для свертывания крови. Кальций значительно повышает активность ряда ферментов – трипсина, аденозинтрифосфатазы, сукциндегидразы и др.

Избыток ионов кальция в организме снижает возбудимость мышечной ткани и нервных волокон, уменьшает тонус гладких мышц, ослабляет перистальтику желудка и вместе с тем повышает тонус сердечной мышцы и усиливает действие парасимпатического отдела нервной системы.

При особых патологических состояниях, вызываемых опухолями паращитовидных желез, пересыщением организма витамином D_2 , при хронических заболеваниях почек с резким понижением их выделительной функции, при обширных разрушениях костной ткани, вызванных остеомиелитом, туберкулезом или злокачественными опухолями, в ряде случаев отмечено наличие выраженной гиперкальциемии с последующим мета-статическим обызвествлением некоторых органов и тканей.

При наличии ацидоза, связанного с патологическими изменениями в почках, желудке, легких, в тканях заметно снижается парциальное давление двуокиси углерода, в результате чего кальций становится менее растворимым и осаждается в тканях этих органов.

Существуют следующие типы кальциноза кожи:

- **дистрофический кальциноз кожи** – характеризуется отложением солей кальция в воспалительной или поврежденной коже; метаболизм кальция и фосфора нормальный; отложения могут быть локализованными (в эпидермоидных кистах и рубцах после угревой болезни) или распространенными (при дерматомиозите или склеродермии);

- **метаболический кальциноз кожи** – наблюдается при нарушениях кальциевого и фосфорного обмена в тех случаях, когда содержание сывороточных фосфорно-кальциевых соединений превышает 60 единиц.

- **идиопатический кальциноз** – наблюдается в тех случаях, когда не удается установить причину кальцификации тканей; процесс кожей быть распространенным (универсальный кальциноз) или локализованным (опухолевый кальциноз или скротальный).

Основные заболевания, которые сопровождаются метастатическим кальцинозом кожи:

- деструктивные болезни костей:

- 1) гиперпаратиреодизм;
- 2) саркоидоз;
- 3) псевдогиперпаратиреодизм;

- злокачественные опухоли;

- токсические эффекты витамина D ;

- хроническая почечная недостаточность – молочно-щелочной синдром.

Чаще всего отложения кальция при метаболическом кальцинозе обнаруживаются в коже, гиподерме, кровеносных сосудах, сухожилиях, мышцах, внутренних органах.

Клинические проявления метастатического кальциноза в коже характеризуются твердыми папулами и бляшками от желтовато-белой до синюшно-белой окраски, пре-

имущественно – в области крупных сосудов, сгибателей, кончиков пальцев. Поражения могут изъязвляться с выделением белого известково-подобного материала. При поражении сосудов возможен выраженный кожный и тканевой некроз.

Кальциноз кожи является одним из симптомов синдрома Тейчлендера (*syndrome Teutschlander*); липо-кальцино-гранулематоз прогрессирующий внутримышечный (*lipocalcinogranulomatosis intramuscularis progressiva*), который представляет собой разновидность наследственного липоидтезауризмоза с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание обычно начинается в раннем детском возрасте. Поражения всегда локализируются в тканях около крупных суставов и в их синовиальных оболочках, рядом располагающихся мышцах и сухожилиях. Для этого синдрома характерны оссифицирующий миозит, кальциноз подкожной основы и воспалительно-гранулематозный процесс.

Патогистология:

- гематоксилин и эозин окрашивают соли кальция в темно-фиолетовый цвет;
- по методу Коссы соли кальция окрашиваются в черный цвет.

Дифференциальный диагноз:

- подагрические узлы;
- узловатая эритема Базена;
- спонтанный панникулит и ряд других узловатых дерматозов.

Лечение. Крупные узлы удаляют хирургическим путем, мелкие – диатермокоагуляцией. При воспалении узлов назначают УЗИ, соллюкс, диатермию, гелиотерапию.

Рекомендуют диету с ограничением продуктов, богатых солями кальция и эргокальциферола.

16.4 Липома

Липома (*син.: lipoma*, жировик) – это одиночная или множественная доброкачественная опухоль подкожной клетчатки, имеющая дольчатое строение, мягко-эластическую консистенцию, не спаяна с кожей и окружающими тканями. Липомы могут быть маленькими или достигать больших размеров.

Чаще всего они возникают на шее, туловище, иногда – на конечностях.

Липомы состоят из липоцитов, которые морфологически неотличимы от нормальных; большинство липом имеют соединительнотканную капсулу и разделены фиброзными перегородками; кожа над ними не изменена.

Различают несколько разновидностей липоматоза:

- **ангиолипомы** содержат множество мелких кровеносных сосудов; при пальпации бывают болезненными, особенно в холодную погоду, поэтому нередко требуют хирургического лечения; остальные липомы удаляют только из-за косметического дефекта; если в опухоли мало соединительной ткани, можно прибегнуть к липосакции;

- **множественные липомы** появляются при некоторых формах липоматоза;

- **семейный липоматоз** наследуется аутосомно-доминантно, проявляется в юности сотнями безболезненных, медленно растущих липом;

- **липоматоз симметричный шейный Маделунга** (*lipomatosis symmetrica cervicalis*

Madelung) встречается у мужчин среднего возраста, иногда – на фоне нарушения функции гипофиза; высыпания представлены крупными безболезненными липомами, сливающимися между собой; возникают они в основном на туловище и руках; при слиянии липом вокруг шеи возникает своеобразный «хомут»;

- **Болезнь Деркума** (син.: *adipositas dolorosa*, болезненное ожирение) – множественные болезненные липомы, которые появляются на конечностях и других частях тела у девушек и женщин среднего возраста;

- **липоматоз симметричный Лонуа–Бансода** (*lipomatosis symmetrica Launois-Bensaude*) – липоматозные узлы симметрично располагаются на передней и задней поверхности шеи и в подчелюстной области;

- **липомы типа Верней–Потена** (*lipomata typus Verneuil-Potain*) – липомы воспалительного происхождения, локализуются в надключичных областях, сочетаются с верхнедолевым туберкулезом легких;

- **липоматоз симметричный диффузный Лери** (*lipomatosis symmetrica diffusa Leri*) – липомы располагаются на верхних конечностях, в области ягодиц и в некоторых случаях – на других участках кожного покрова;

- **липоматоз гипертрофический псевдомышечный Мараньона** (*lipomatosis hipertrophica pseudomuscularis Maranon*) – генерализованная симметричная форма липоматоза, при которой липомы развиваются в мышцах;

- **липоматоз ладонный Фере–Лангмида** (*lipomatosis plantaris Fere-Langmend*) – липомы располагаются на ладонях;

- **липоматоз Пастера–Валлери–Радо–Бламутье** (*lipomatosis Pasteur-Valleri-Radot-Blamontier*) – локализованный липоматоз, при котором липомы располагаются на боковых поверхностях груди;

- **липоматоз сегментарный туловища Турена–Рено** (*lipomatosis Turena-Reno*) – липомы располагаются сегментарно.

Гистология. Опухоль состоит из крупных зрелых жировых клеток, разделенных перегородками из фиброзной ткани. Дольки жировой ткани бывают различной величины.

Дифференциальный диагноз:

- кальциноз кожи;
- дерматофибромы;
- сосудистые гиподермиты;
- спонтанный панникулит;
- колликвативный туберкулёз;
- туберкулёзная ксантома;
- атеромы.

Лечение. Хирургическое удаление опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В. М., Еганян Е. Г. О роли нарушения иммунологического гомеостаза в патогенезе приобретенного амилоидоза // Иммунология. – 1982. – № 6. – С. 40-43.2. *Дерматологическая синдромология* / Под ред. Р. С. Бабаянца. – Ереван: Айастан, 1974 – С. 144-145.
3. Беляев Н. В., Грацианов Д. А., Зайцева Т. А. Локализованный амилоидоз кожи // Вестн. дерматол. и венерол. – 1978. – № 1. – С. 59-62.

4. Довжанский С. И., Ивановская А. Н. Кожные болезни. – Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та, 1982. – 258 с.
5. Дифференциальная диагностика кожных болезней: рук-во для врачей / Под ред. А. А. Студницина. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.
6. Каламкарян А. А., Мордовцев В. Н., Трофимова Л. Я. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. – Ереван: Айастан, 1989. – 567 с.
7. Кожные и венерологические болезни: Справочник / Под ред. О. Д. Иванова. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
8. Лазовскис И. Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. Изд. 2-е. – М.: Медицина, 1981. – 512 с.
9. Ляшенко И. Н. Нейродермит у больного липомой Маделунга // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 5. – С. 47-49.
10. Пономарев А. А., Куликов Е. П., Караваев Н. С. и др. Редкие кожно-висцеральные синдромы. – Рязань, 1998. – 648 с.
11. Попов Л. Синтетическая дерматология. – София: Медицина и физкультура, (б/г). – 359 с.
12. Полищук С. И. Локализованный амилоидоз кожи // Вестн. дерматол. и венерол. – 1982. – № 3. – С. 56-58.
13. Самсонов В. А., Чистяков И. А., Виноградова И. Г. и др. Диссеминированная папулезная ксантоманормохолестеринемическая, нормолипидемическая, ассоциированная с несхарным диабетом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. – № 1. – С. 46-47.
14. Серов В. В., Шамов И. А. Амилоидоз. – М.: Медицина, 1977. – 291 с.
15. Скрипкин Ю. К., Акимов В. Г., Цагарейшвили К. А. Синдром Маделунга // Вестник дерматологи и венерологи. – 1989. – № 9. – С. 4-6.
16. Шапошников О. К., Самцов В. И., Рознатовский И. М. Случай первичного системного амилоидоза // Вестн. дерматол. и венерол. – 1976. – № 12. – С. 48-53.
17. Дерматология: атлас-справ. / Т. Фицпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф, М. Полано, Д. Сюрмонт; пер. с англ. Э. А. Антуха, Т. Г. Горлиной. – М.: ПРАКТИКА, 1999. – 1044 с.
18. Breatnahr S., Wilkinson I., Blak M. Systemic amiloidosis with an underlying limphoproliferative disorder // Clin. Exp. Dermatol. – 1979. – Vol. 4. – P. 495-499.
19. Breathanach S. et al. Localized cutaneous amyloidosis dermal amiloid deposits do not bind antibodies to amiloid A protein, prealbumun or fibronectin // Brit. J. Dermatol. – 1982. – Vol. 107, No 4. – P. 453-459.
20. Chen W., Kubota S., Nishimura Y. et al. Genetic analysis of a Japanese cerebrotendinousxanthomatosis family: identification of a novel mutation in the adrenodoxin binding region of the CYP 27 gene // Biochim. Biophys. Acta. – 1996. – No 15. – P. 13-17.
21. Visali D., Bratia Sh. Familial primary cutaneous amiloidosis // Arch. Dermatol. – 1978. – Vol. 114, No 8. – P. 1173-1176.
22. Hollman G., Olsson A. G. Disease knowledge and adherence to treatment in patients with familial hypercholesterolemia // J. Cardiovasc. Nurs. – 2006. – Vol. 21, No 2. – P. 103-108.
23. Podbevsek D. Hyperlipidemia with disseminated eruptive xanthomas and hyperglycemia caused by mental stress (a case report) // Lijec. Vjesn. – 2005. – No 9-10. – P. 220-223.
24. Lange M. C., Zetola V. F., Teive H. A. et al. Cerebrotendinousxanthomatosis: report of two Brazilian brothers // Arg. Neuropsychiatr. – 2004. – Vol. 62, No 4. – P. 1085-1089.