

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2024-11-1-64-71>

## Эластическая псевдоксантома: сложности дифференциальной диагностики. Клинический случай молодого пациента с изолированным поражением кожи

Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, В.В. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.В. Наседкина<sup>2</sup>, Э.И. Пильгуй<sup>3</sup>, И.С. Клецкая<sup>4</sup>, Ю.А. Кюн<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1,5</sup>, В.Г. Поляков<sup>1,5,6</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп., 2/62;

<sup>4</sup>Российская детская клиническая больница — филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>6</sup>ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

**Контактные данные:** Татьяна Сергеевна Бельшева [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru)

Эластическая псевдоксантома (ПКЭ) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением кожи, сетчатки глаза и сердечно-сосудистой системы в результате эктопической минерализации эластических волокон соединительной ткани. В настоящей статье представлен клинический случай изолированного поражения кожи у пациента 17 лет с клиническими и гистологическими признаками, в большей степени характеризующими ПКЭ. Ввиду широкой вариабельности фенотипических проявлений и высокого риска развития тяжелых кардиологических и офтальмологических осложнений пациенты с подозрением на ПКЭ нуждаются в тщательном динамическом наблюдении даже при отрицательном результате генетического тестирования и отсутствии полного соответствия другим диагностическим критериям заболевания.

**Ключевые слова:** эластическая псевдоксантома, генетическое тестирование, наследственные синдромы, диагностика, педиатрия, дерматология

**Для цитирования:** Бельшева Т.С., Семенова В.В., Наседкина Т.В., Пильгуй Э.И., Клецкая И.С., Кюн Ю.А., Валиев Т.Т., Поляков В.Г., Варфоломеева С.Р. Эластическая псевдоксантома: сложности дифференциальной диагностики. Клинический случай молодого пациента с изолированным поражением кожи. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024;11(1):64–71.

### Информация об авторах

Т.С. Бельшева: д.м.н., ведущий научный сотрудник поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>, SPIN-код: 2645-4049

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [sulpiridum@yandex.ru](mailto:sulpiridum@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: [tanased06@rambler.ru](mailto:tanased06@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

Э.И. Пильгуй: к.м.н., врач-дерматовенеролог консультативного отделения консультативно-диагностического центра НМИЦ здоровья детей, e-mail: [lina\\_pilgui@mail.ru](mailto:lina_pilgui@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-8960-0077>

И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [ikletskaia@gmail.com](mailto:ikletskaia@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>, SPIN-код: 1046-3870

Ю.А. Кюн: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [julia.kuhn@yandex.ru](mailto:julia.kuhn@yandex.ru)

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>, SPIN-код: 9802-8610

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [vgp-04@mail.ru](mailto:vgp-04@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073

### Вклад авторов

Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, Э.И. Пильгуй, Т.Т. Валиев, В.Г. Поляков, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

В.В. Семенова: анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление резюме

И.С. Клецкая: патоморфологическое исследование, подготовка иллюстративного материала

Ю.А. Кюн: офтальмологическое обследование, подготовка иллюстративного материала

**Pseudoxanthoma elasticum: challenges of differential diagnosis. Case report of a young patient with an isolated skin lesion**

**T.S. Belysheva<sup>1</sup>, V.V. Semenova<sup>1,2</sup>, T.V. Nasedkina<sup>2</sup>, E.I. Pilgui<sup>3</sup>, I.S. Kletskeya<sup>4</sup>, Yu.A. Kuyn<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1,5</sup>, V.G. Polyakov<sup>1,5,6</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1,5</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

<sup>2</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Centre for Children's Health Ministry of Health of Russia; 2/62 Lomonosovsky Prosp., Moscow, 119296, Russia;

<sup>4</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <sup>6</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

*Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is a rare autosomal recessive disease, characterized by skin, retina and cardiovascular manifestations as a result of ectopic mineralization of elastic fibers of connective tissue. This is a case report of a 17-year-old patient with an isolated skin lesion and clinical and histological findings that are more typical of PXE. Due to the wide variability of phenotypic manifestations and the high risk of developing severe cardiac and ophthalmological complications, patients with suspected PXE diagnosis require careful follow-up even if genetic testing is negative and other diagnostic criteria are not fully met.*

**Key words:** pseudoxanthoma elasticum, genetic testing, hereditary syndromes, diagnostics, pediatrics, dermatology

**For citation:** Belysheva T.S., Semenova V.V., Nasedkina T.V., Pilgui E.I., Kletskeya I.S., Kuyn Yu.A., Valiev T.T., Polyakov V.G., Varfolomeeva S.R. Pseudoxanthoma elasticum: challenges of differential diagnosis. Case report of a young patient with an isolated skin lesion. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2024;11(1):64–71.

**Information about the authors**

*T.S. Belysheva: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Polyclinic Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: klinderma@bk.ru; https://orcid.org/0000-0001-5911-553X, SPIN-code: 2645-4049*

*V.V. Semenova: Geneticist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-9705-1001, SPIN-code: 9014-2847*

*T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-2642-4202, SPIN-code: 3741-8214*

*E.I. Pilgui: Cand. of Sci. (Med.), Dermatovenerologist at Consultative and Diagnostic Dept of the National Medical Research Centre for Children's Health Ministry of Health of Russia, e-mail: lina\_pilgui@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-8960-0077*

*I.S. Kletskeya: Pathologist of the Pathology Department at Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia, e-mail: ikletskeya@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4066-179X, SPIN-code: 1046-3870*

*Yu.A. Kuyn: Ophthalmologist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru*

*T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1469-2365, SPIN-code: 9802-8610*

*V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8096-0874, SPIN-code: 8606-3120*

*S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783, SPIN-code: 5177-1073*

**Authors' contributions**

*T.S. Belysheva, T.V. Nasedkina, E.I. Pilgui, T.T. Valiev, V.G. Polyakov, S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, scientific edition of the article*

*V.V. Semenova: analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume*

*I.S. Kletskeya: pathological examination, preparation of illustrative material*

*Yu.A. Kuyn: ophthalmological examination, preparation of illustrative material*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания: 27.07.2022). / **Informed consent.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient's parent for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes (signed date: 27/07/2022).

### Введение

Эластическая псевдоксантома (ПКЭ, OMIM#264800) – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы дисплазий соединительной ткани, характеризующееся преимущественным поражением кожи, сетчатки глаза и сердечно-сосудистой системы (ССС). В основе патогенеза данного заболевания лежит нарушение процесса минерализации, что приводит к эктопической кальцификации и последующей дистрофии эластических волокон соединительной ткани. Распространенность заболевания составляет 1/25 000 – 1/50 000 в зависимости от популяции. Частота гетерозиготного носительства патогенных вариантов в гене *ABCC6*, ассоциированного с ПКЭ, находится в пределах от 1/111 до 1/80. Женщины болеют чаще мужчин, соотношение между пациентами женского и мужского пола составляет 2:1. Манифестация ПКЭ чаще всего происходит во 2-й или 3-й декаде жизни. Средний возраст постановки диагноза составляет 10–15 лет [1, 2].

### Генетические характеристики

В 90 % случаев развитие ПКЭ связано с наличием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных вариантов в гене *ABCC6*. В 10 % наблюдений заболевание наследуется по псевдоминантному типу. Как правило, у гетерозиготных носителей не развивается полный симптомокомплекс ПКЭ, они имеют только отдельные проявления заболевания [3].

Ген *ABCC6* кодирует белок, который относится к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров (АТФ-binding cassette protein, ABC). Данный белок обеспечивает экскрецию из клетки во внеклеточное пространство аденозинтрифосфата (АТФ), который на поверхности клетки превращается в аденозинмонофосфат и неорганический пирофосфат (PPi) при помощи мембранного белка ENPP1. PPi является ключевым ингибитором минерализации мягких тканей. Белок *ABCC6* обеспечивает синтез приблизительно 60 % PPi в организме. Наиболее высокий уровень его экспрессии отмечается в печени. Дефицит белка *ABCC6* лежит в основе нарушения кальцификации соединительной ткани при ПКЭ [4, 5].

В настоящее время описано более 300 патогенных мутаций в гене *ABCC6*, однако более половины случаев ПКЭ связано с носительством 2 наиболее частых вариантов. У 25 % пациентов различных этнических групп развитие заболевания обусловлено вариантом с.3421C>T, р.Arg1141Ter в 24-м экзоне гена *ABCC6*, который приводит к образованию преждевременного стоп-кодона и обрыву синтеза белковой цепи. Другой частой мутацией является делеция с 23-го по 29-й экзон (del23-29) гена *ABCC6*, с которой связано 28 % ПКЭ в американской и европейской популяции [2]. В 10 % случаев молекулярный диагноз не удается подтвердить даже у пациентов с характерной клинической картиной из-за ограничений диагностических методик [6].

### Клинические характеристики

Наиболее характерными клиническими проявлениями ПКЭ являются поражения кожных покровов, сетчатки глаза и ССС. Тяжесть фенотипических проявлений и возраст манифестации могут варьировать в широких пределах как внутри одной семьи, так и среди пациентов, не связанных кровным родством [1].

#### Кожные проявления

Поражение кожи выявляется у 97–98 % пациентов с ПКЭ и является наиболее диагностически значимым признаком заболевания. Чаще всего первые изменения на коже возникают в детском возрасте и затем медленно прогрессируют в течение жизни. На начальной стадии заболевания они выглядят как мелкие (1–5 мм) бессимптомные желтоватые или телесного цвета папулы, которые затем сливаются в более крупные бляшки. Пораженная кожа становится дряблой и морщинистой. Первые очаги, как правило, возникают на задней и боковой поверхности шеи. Затем в патологический процесс могут вовлекаться кожные покровы подмышечных и паховых складок, локтевых и подколенных ямок, околопупочной области. Возможны поражения слизистой полости рта, особенно в области нижней губы, а также гениталий. Кожные дефекты при ПКЭ обычно остаются бессимптомными на протяжении всей жизни пациента и представляют собой преимущественно эстетическую проблему, однако они могут свидетельствовать о наличии высокого риска тяжелых офтальмологических и сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

Морфологически поражения кожи при ПКЭ характеризуются дегенеративными изменениями эластических волокон в средней трети дермы. Сосочковый слой дермы не поражен. При гистологическом исследовании отмечаются утолщение и фрагментация эластических волокон в средних отделах дермы (обнаруживаются при помощи гистохимического исследования для выявления эластических волокон – окраска по Вейгерту). Отмечается очаговое отложение солей кальция (обнаруживаются при помощи окраски по фон Косса), иногда выявляется их трансэпидермальная элиминация. Коллагеновые волокна не изменены [7].

#### Офтальмологические проявления

Начальным изменением в глазах пациентов с ПКЭ является мультифокальная точечная кальцификация мембраны Бруха на заднем полюсе глаза. Наиболее распространенными глазными симптомами ПКЭ служат симптом апельсиновой корки либо макулярная дистрофия сетчатки и ангиоидные полосы (АП) на сетчатке, которые присутствуют в 89–96 % наблюдений. Другие частые проявления – пигментная дегенерация сетчатки, друзы зрительного нерва (ЗН), ангиографическая картина в виде «хвостов кометы» [8]. АП могут приводить к развитию субретинальной хориоидальной неоваскуляризации, кровоизлияний и последующей потере центрального зрения. Риск развития неоваскуляризации повышается с возрастом. Как правило, у пациентов с ПКЭ зрение остается

сохранным на протяжении первых четырех десятилетий жизни, затем оно может резко снижаться [9]. Почти у всех больных наблюдается сочетание АП и поражений кожи [2]. Первые признаки поражения глаз обычно появляются за несколько лет до кожной манифестации заболевания и, как правило, носят двусторонний характер [8].

**Поражение сердечно-сосудистой системы**

Сердечно-сосудистые симптомы включают потерю периферического пульса, перемежающуюся хромоту, реноваскулярную гипертензию вследствие частичной или полной окклюзии почечных артерий, стенокардию и реже – инфаркт миокарда. Также

может возникнуть ишемическое поражение головного мозга и желудочно-кишечного тракта. Эти проявления являются следствием ускоренного атеросклероза с минерализацией внутренней эластической пластинки артерий. ССС поражается реже, чем кожа и глаза. Перемежающаяся хромота наблюдается у 7–30 % пациентов. Симптомы со стороны ССС обычно появляются на третьем десятилетии жизни [2].

**Диагностические критерии**

Диагноз ПКЭ ставится на основании характерных клинических признаков. В 2017 г. предложены диагностические критерии, представленные в таблице [6].

*Диагностические критерии ПКЭ (no D.P. Germain) [6]*

*Diagnostic criteria for PXE (according to D.P. Germain) [6]*

<b>Большие диагностические критерии</b> <i>Major diagnostic criteria</i>
<p>1. Кожа</p> <p>а. Желтоватые папулы и/или бляшки на боковой стороне шеи и/или сгибательных поверхностях; или</p> <p>б. Наличие скоплений фрагментированного морфологически поврежденного эластина и кальцификации эластических волокон при гистологическом исследовании биоптата пораженной кожи</p> <p><i>1. Skin</i></p> <p><i>a. Yellowish papules and/or plaques on the side of the neck and/or flexor surfaces; or</i></p> <p><i>b. Fragmented morphologically damaged elastin and calcification of elastic fibers in a biopsy of the affected skin</i></p> <p>2. Глаза</p> <p>а. Симптом «апельсиновой корки»; или</p> <p>б. <math>\geq 1</math> АП, соответствующих диаметру диска ЗН или превышающих его (подтверждается при помощи флуоресцентной ангиографии или ангиографии с индоцианином зеленым)</p> <p><i>2. Eyes</i></p> <p><i>a. Peau d'orange of the retina; or</i></p> <p><i>b. <math>\geq 1</math> angioid streak (AS) each at least as long as optic disc diameter (confirmed by fluorescein angiography or indocyanine green angiography)</i></p> <p>3. Генетика</p> <p>а. Биаллельная патогенная мутация в гене <i>ABCC6</i>; или</p> <p>б. Родственник 1-й линии (родитель, сиблинг, ребенок) с подтвержденным диагнозом ПКЭ</p> <p><i>3. Genetics</i></p> <p><i>a. Biallelic pathogenic mutation in the ABCC6 gene; or</i></p> <p><i>b. First-degree relative (parent, sibling, child) with a confirmed diagnosis of PXE</i></p>
<b>Малые диагностические критерии</b> <i>Minor diagnostic criteria</i>
<p>1. Глаза</p> <p>а. Одна АП короче диаметра зрительного диска; или</p> <p>б. <math>\geq 1</math> «комет» на сетчатке; или</p> <p>в. <math>\geq 1</math> очагов крыловидной гиперпигментации по ходу АП на сетчатке</p> <p><i>1. Eyes</i></p> <p><i>a. One AS shorter than the optic disc diameter; or</i></p> <p><i>b. <math>\geq 1</math> "comet" in the retina; or</i></p> <p><i>v. <math>\geq 1</math> "wing signs" in the retina</i></p> <p>2. Генетика</p> <p>а. Моноаллельная патогенная мутация в гене <i>ABCC6</i></p> <p><i>2. Genetics</i></p> <p><i>a. Monoallelic pathogenic mutation in the ABCC6 gene</i></p>
<b>Постановка диагноза</b> <i>Requirements for the diagnosis</i>
<p>а. Окончательный диагноз</p> <p><math>\geq 2</math> больших критериев из разных категорий (кожа, глаза, генетика)</p> <p><i>a. Definitive diagnosis</i></p> <p><i><math>\geq 2</math> major criteria from different categories (skin, eyes, genetics)</i></p> <p>б. Предположительный диагноз</p> <p>Наличие двух больших критериев из одной категории (кожа либо глаза); или</p> <p>Наличие одного большого критерия и одного или более малых критериев, не входящих в ту же категорию, что и большой критерий</p> <p><i>b. Probable diagnosis</i></p> <p><i>Two large criteria from the same category (skin or eyes); or</i></p> <p><i>One major criteria and one or more minor criteria not in the same category as the major criteria</i></p> <p>в. Возможный диагноз</p> <p>Наличие одного большого критерия; или</p> <p>Наличие одного или более малых критериев</p> <p><i>v. Possible diagnosis</i></p> <p><i>One major criteria; or</i></p> <p><i>One or more minor criteria</i></p>

### Дифференциальная диагностика

Кожные изменения, характерные для ПКЭ, необходимо дифференцировать с другими состояниями, характеризующимися нарушением минерализации. С мутациями в гене *ENPP1* связана генерализованная артериальная кальцинация у детей грудного возраста (Arterial calcification, generalized, of infancy, 1, OMIM#208000) — аутосомно-рецессивное заболевание с ранней манифестацией в пренатальном либо раннем постнатальном периоде и плохим прогнозом с гибелью пациента в возрасте до года. Схожий фенотип может развиваться и у пациентов с биаллельными мутациями в гене *ABCC6* (Arterial calcification, generalized, of infancy, 2, OMIM#614473), поэтому некоторые авторы считают *ENPP1*-ассоциированное состояние генетической формой ПКЭ [6, 10]. У пациентов с мутациями гена *GCSX* развивается ПКЭ-подобное состояние с преимущественным поражением кожи (Pseudoxanthoma elasticum-like disorder with multiple coagulation factor deficiency, OMIM#610842). Кожные покровы при этом заболевании становятся дряблыми и избыточными в результате минерализации средних слоев дермы. Характерной особенностью является витамин К-зависимый дефект коагуляции. Тип наследования неизвестен [6].

Другими заболеваниями, для которых характерно нарушение минерализации, являются нормофосфатемический семейный опухолевый кальциноз, возникающий в результате мутаций гена *SAMD9* (Normophosphatemic familial tumoral calcinosis, NFTC, OMIM#610455), и дефицит CD73 из-за мутаций в гене *NT5E*, приводящий к кальцинации суставов и артерий (Calcification of joints and arteries, OMIM#211800) [10].

Схожая гистологическая картина кожных изменений типична для среднедермального эластолиза — редкого ненаследственного заболевания, которое характеризуется появлением участков истонченной морщинистой кожи в результате деструкции эластических волокон средних слоев дермы. Патологические очаги чаще всего располагаются на шее, туловище и верхних конечностях. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно и не сопровождается поражением внутренних органов [11]. Кроме того, ПКЭ-подобные изменения описаны при кальцификации и у пациентов, получавших лечение пеницилламином. Также фрагментация и дезорганизация эластических волокон наблюдались при различных воспалительных заболеваниях, включая липодерматосклероз, кольцевидную гранулему, глубокую форму морфеа, узловатую эритему, септальный панникулит, нефрогенный системный фиброз [7].

Изменения сетчатки, наблюдаемые при ПКЭ, не являются патогномоничными и могут встречаться при других состояниях — серповидно-клеточной анемии, талассемии, болезни Педжета, синдроме Марфана, синдроме Элерса—Данлоса и отравлении свинцом [6].

### Клинический случай

Пациент Ш., возраст 17 лет 1 месяц. Обратился с жалобами на изменения кожи передней поверхности шеи. Семейный анамнез по кожным и наследственным заболеваниям не отягощен.

Анамнез заболевания: впервые в возрасте 13–14 лет отмечалось появление очагов дряблости, растяжения кожи передней поверхности шеи. Указанные изменения сохраняются по настоящее время. Субъективных жалоб не предъявляет. Со слов папы, у мальчика отмечаются навязчивые действия в виде потирания кожи шеи.

В возрасте 15 лет консультирован дерматоонкологом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, на основании клинических данных заподозрена ПКЭ. Для уточнения диагноза проведена биопсия очага поражения. В ходе операции выполнено одномоментное иссечение и ушивание измененных тканей кожного покрова пораженной области.

Согласно результатам гистологического исследования при окраске по Вейгерту (Weigert) в средней и глубокой части дермы отмечаются дезорганизация, утолщение и фрагментация эластических волокон (рис. 1–3). Выявленные морфологические изменения могут иметь место при ПКЭ, среднедермальном эластолизе и других заболеваниях, сопровождающихся разрушением и фрагментацией эластических волокон.

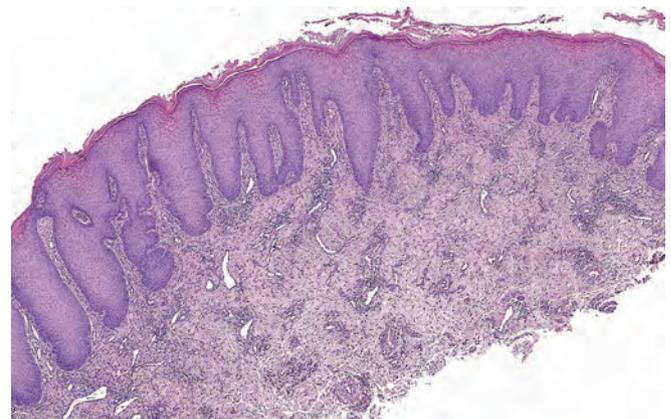
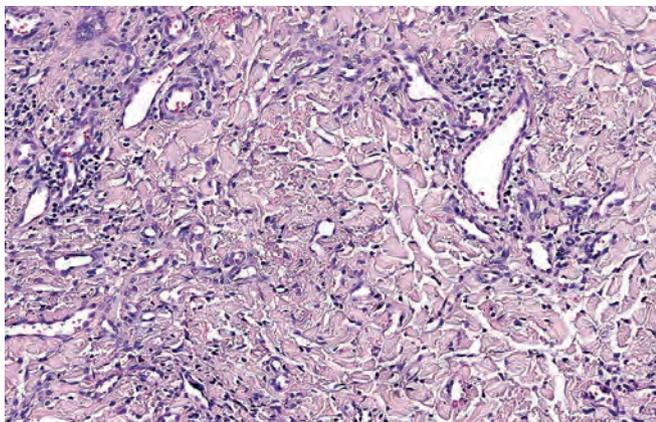


Рис. 1. Биоптат кожи. Выраженная псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. Окраска гематоксилином и эозином, × 80

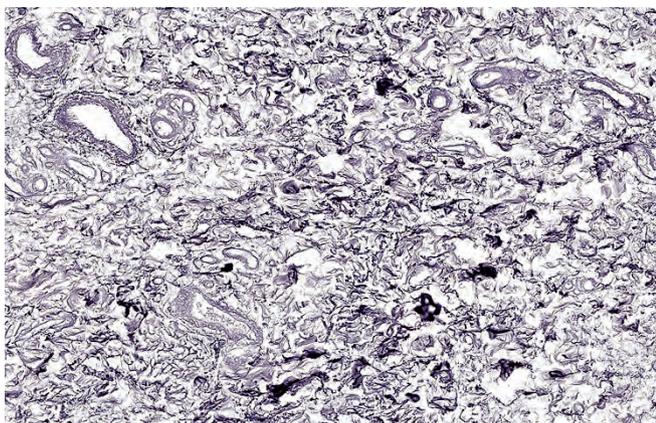
Fig. 1. Skin biopsy. Severe pseudoepitheliomatous hyperplasia of the epidermis. Staining with hematoxylin and eosin, × 80

Проведено молекулярно-генетическое исследование — секвенирование клинического экзема методом секвенирования нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), согласно которому клинически значимых вариантов в гене *ABCC6*, ассоциированном с развитием ПКЭ, не выявлено. Клинически значимых вариантов в генах других наследственных заболеваний, связанных с нарушением минерализации, также не обнаружено. Обследование на предмет носительства частой делеции 23–29-го экзонов гена *ABCC6* не проводилось.



**Рис. 2.** Биоптат кожи. Глубокие участки сетчатого слоя дермы. Эктазия сосудов, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, утолщение коллагеновых волокон и дезорганизация эластических волокон. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

**Fig. 2.** Skin biopsy. Deep areas of the reticular layer of the dermis. Vascular ectasia, perivascular lymphocytic infiltration, thickening of collagen fibers and disorganization of elastic fibers. Staining with hematoxylin and eosin,  $\times 200$



**Рис. 3.** Биоптат кожи. Дезорганизация, утолщение и фрагментация эластических волокон в средней части дермы. Окраска по Вейгерту,  $\times 300$

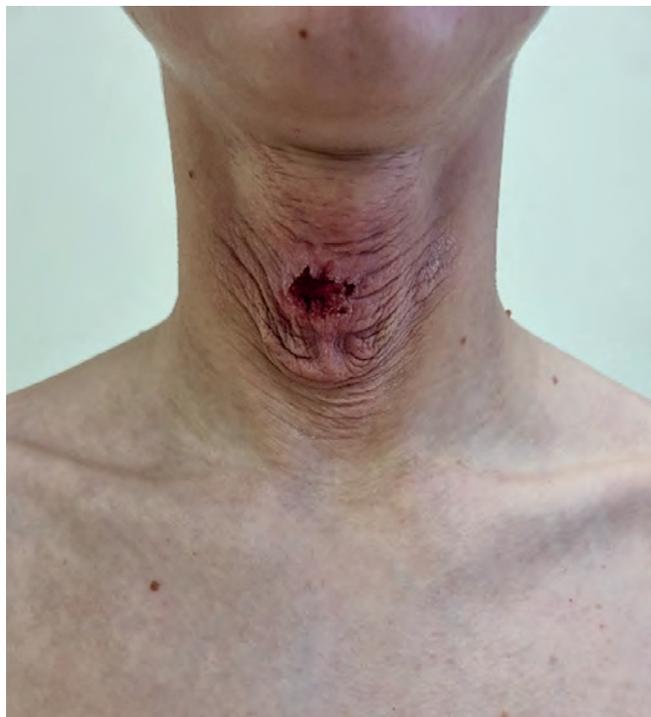
**Fig. 3.** Skin biopsy. Disorganization, thickening and fragmentation of elastic fibers in the middle part of the dermis. Weigert staining,  $\times 300$

*Status localis:* патологический процесс локализован на коже передней поверхности шеи, представлен обширным очагом дряблости кожи. Пораженная кожа умеренно пигментирована, имеет морщинистый вид, значительно провисает (рис. 4).

В соответствии с выставленным диагнозом мальчику проведено необходимое лабораторно-инструментальное обследование для исключения мультисистемности процесса, связанного с абберантной минерализацией и дистрофией эластических волокон сосудов и тканей.

*Обследование:* клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови отклонений не выявили, в том числе не обнаружено отклонений в уровнях кальция и фосфора.

Для исключения поражения органа зрения, собственного ПКЭ, пациенту проведен офтальмологический осмотр. Согласно результатам исследования изменений сетчатки – АП, кальцинатов хориоидеи не обнаружено (рис. 5, 6). Зрение сохранно: OU = 1,0 без коррекции.



**Рис. 4.** Патологический очаг на коже передней поверхности шеи

**Fig. 4.** Pathological focus on the skin of the anterior surface of the neck



**Рис. 5.** Результаты исследования глазного дна. OU – диск ЗН бледно-розового цвета, границы несколько смазаны по ходу сосудистого пучка, экскавации нет. Калибр сосудов не изменен. MZ – все рефлексы сохранены, в зеленом свете хорошее желтое окрашивание, в поляризованном свете «щетки Гайдингера» видны. АП нет

**Fig. 5.** Fundus examination results. OU – the optic disc is pale pink, the boundaries are blurred along the vascular bundle, without excavation. The caliber of the vessels has not been changed. MZ – all reflexes are preserved, in green light there is a good yellow color, in polarized light “Haidinger brushes” are visible. There are no AS



**Рис. 6.** Результаты исследования глазного дна. В режиме аутофлуоресценции OU патологических изменений на уровне пигментного эпителия не выявлено. Участков гипо- и гиперфлуоресценции нет

**Fig. 6.** Fundus examination results. In the autofluorescence mode, OU no pathological changes were detected at the level of the pigment epithelium. There are no areas of hypo- and hyperfluorescence

*Ультразвуковое исследование щитовидной железы, печени, поджелудочной железы, селезенки, почек не выявило патологических изменений.*

*В целях исключения развития осложнений вследствие кальцинации эластических волокон кровеносных сосудов и пролиферации их интимы проведено обследование ССС (электрокардиограмма с нагрузкой и эхокардиография с доплерографией), также не выявившее отклонений.*

*На основании данных проведенного клинико-лабораторно-инструментального обследования можно сделать заключение, что данный клинический случай может свидетельствовать о дебюте ПКЭ в виде поражения исключительно кожного покрова. Учитывая возможный прогрессирующий характер процесса, связанного с патологической кальцинацией эластических тканей глаз, сосудов паренхиматозных органов, ССС, мальчику показано регулярное диспансерное наблюдение и обследование в целях своевременного выявления осложнений.*

### Обсуждение

ПКЭ — сложное мультисистемное заболевание, диагностика которого часто вызывает затруднение ввиду полиморфности клинических проявлений. В настоящий момент не существует эффективной этиотропной терапии ПКЭ, однако пациентам с этим заболеванием необходимо тщательное диспансерное наблюдение из-за высокого риска развития осложнений со стороны ССС и глаз.

Для снижения риска необратимой потери зрения у пациентов с ПКЭ возможно применение анти-VEGF-препаратов. Начинать терапию необходимо в относительно молодом возрасте на начальных этапах поражения сетчатки. Интравитреальное введение ранибизумаба, который показан для лечения хориоидальной неоваскуляризации различной этиологии, приводит к стабилизации зрения у пациентов с ПКЭ [12]. Пациентам с ПКЭ необходимо избегать тупых травм глаза при занятиях спортом и других видах деятельности, так как это может приводить к прогрессии патологического процесса [6, 13].

Пациентам с ПКЭ следует находиться под динамическим наблюдением кардиолога ввиду высокого риска развития гипертонии, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в молодом возрасте. Кроме того, такие больные пребывают в группе высокого риска по развитию геморрагического синдрома и ишемического инсульта [14]. Для минимизации дискомфорта по поводу поражений кожи показано применение хирургических вмешательств [15, 16].

Все пациенты с подозрением на ПКЭ должны проходить медико-генетическое консультирование. При наличии ПКЭ в семье возможна дородовая диагностика. Несмотря на наличие известных частых вариантов мутаций в гене *ABCC6*, методом выбора для поиска точковых мутаций является секвенирование экзонов либо панелей с обязательным включением генов других заболеваний, связанных с нарушением минерализации. Для поиска крупных делеций используется метод множественной лигазно-зависимой амплификации (Multiple Ligation Probe Amplification, MLPA). Ввиду ограничений методик отрицательный результат генетического тестирования не исключает ПКЭ в случае соответствия клинической картины другим диагностическим критериям.

### Заключение

В настоящей статье представлен клинический случай изолированного поражения кожи у пациента 17 лет с клиническими и гистологическими признаками, в большей степени характеризующими ПКЭ. Ввиду широкой вариабельности фенотипических проявлений и высокого риска развития тяжелых кардиологических и офтальмологических осложнений больные с подозрением на ПКЭ нуждаются в тщательном динамическом наблюдении даже при отрицательном результате генетического тестирования и отсутствии полного соответствия другим диагностическим критериям заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marconi B., Boby I., Campanati A., Molinelli E., Consales V., Brisigotti V., Scarpelli M., Racchini S., Offidani A. Pseudoxanthoma elasticum and skin: clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(3):113–22. doi: 10.5582/irdr.2015.01014.
2. Legrand A., Cornez L., Samkari W., Mazzella J.M., Venisse A., Boccio V., Auribault K., Keren B., Benistan K., Germain D.P., Frank M., Jeunemaitre X., Albuissou J. Mutation spectrum in the *ABCC6* gene and genotype-phenotype correlations in a French cohort with pseudoxanthoma elasticum. *Genet Med.* 2017;19(8):909–17. doi: 10.1038/gim.2016.213.
3. Bergen A.A. Pseudoxanthoma elasticum: the end of the autosomal dominant segregation myth. *J Invest Dermatol.* 2006;126(4):704–5. doi: 10.1038/sj.jid.5700129.
4. Plümers R., Lindenkamp C., Osterhage M.R., Knabbe C., Hendig D. Matrix Metalloproteinases Contribute to the Calcification Phenotype in Pseudoxanthoma Elasticum. *Biomolecules.* 2023;13(4):672. doi: 10.3390/biom13040672.
5. Pomozi V., Julian C.B., Zoll J., Pham K., Kuo S., Tökési N., Martin L., Váradi A., Le Saux O. Dietary Pyrophosphate Modulates Calcification in a Mouse Model of Pseudoxanthoma Elasticum: Implication for Treatment of Patients. *J Invest Dermatol.* 2019;139(5):1082–8. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.040.
6. Germain D.P. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):85. doi: 10.1186/s13023-017-0639-8.
7. Calonje E., Brenn T., McKee P.H. McKee's Pathology of the Skin. Elsevier Saunders, 2011.
8. Zineb K. Ophthalmologic manifestations of pseudoxanthoma elasticum. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11(1):88–9. doi: 10.4103/ojo.OJO\_123\_2016.
9. Risseuw S., Ossewaarde-van Norel J., Klaver C.C.W., Colijn J.M., Imhof S.M., van Leeuwen R. Visual acuity in pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2019;39(8):1580–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000002173.
10. Ziegler S.G., Gahl W.A., Ferreira C.R. Generalized Arterial Calcification of Infancy. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2024. PMID: 25392903.
11. Волнухин В.А., Бобров М.А., Кочетков М.А., Демченкова Е.В. Среднедермальный эластоз – редкое заболевание кожи с поражением эластической ткани. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):304–11. doi: 10.17116/klinderma202221031304. [Volnukhin V.A., Bobrov M.A., Kochetkov M.A., Demchenkova E.V. Mid-dermal elastolysis – a rare skin disease with involvement of elastic tissue. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2022;21(3):304–11. (In Russ.)].
12. Шеланкова А.В., Будзинская М.В. Применение анти-VEGF-терапии при лечении неоваскуляризации вследствие ангиоидных полос (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):219–25. doi: 10.17116/oftalma2020136042219. [Shelankova A.V., Budzinskaya M.V. Anti-VEGF therapy in the treatment of neovascularization secondary to angioid streaks (a case report). *Vestnik oftal'mologii = Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(4):219–25. (In Russ.)].
13. Raming K., Pfau M., Herrmann P., Holz F.G., Pfau K. Anti-VEGF Treatment in Pseudoxanthoma Elasticum-Risk factors and Visual Outcome. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 2023;64(8):985.
14. Iwanaga A., Utani A., Koike Y., Okubo Y., Kuwatsuka Y., Endo Y., Tanizaki H., Wataya-Kaneda M., Hatamochi A., Minaga K., Ogi T., Yamamoto Y., Ikeda S., Tsuiki E., Tamura H., Maemura K., Kitaoka T., Murota H. Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017): Clinical Practice Guidelines for Pseudoxanthoma Elasticum Drafting Committee. *J Dermatol.* 2022;49(3):e91–8. doi: 10.1111/1346-8138.16301.
15. Kranenburg G., Baas A.F., de Jong P.A., Asselbergs F.W., Visseren F.L.J., Spiering W.; SMART study-group. The prevalence of pseudoxanthoma elasticum: revised estimations based on genotyping in a high vascular risk cohort. *Eur J Med Genet.* 2019;62(2):90–2. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.05.020.
16. Favre G., Laurain A., Aranyi T., Szeri F., Fulop K., Le Saux O., Duranton C., Kauffenstein G., Martin L., Lefthérotis G. The *ABCC6* transporter: a new player in biomineralization. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1941. doi: 10.3390/ijms18091941.

Статья поступила в редакцию: 10.01.2024. Принята в печать: 26.01.2024.

Article was received by the editorial staff: 10.01.2024. Accepted for publication: 26.01.2024.