

Порокератоз: варианты клиники и терапии

А. Б. Яковлев, к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
О. А. Голанова, ординатор 2 года обучения

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

Porokeratosis: clinical manifestations and treatment options

A. B. Yakovlev, O. A. Golanova

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Порокератоз является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Принято выделять классический порокератоз Мибелли, а также диссеминированные и локализованные варианты течения дерматоза, которые различаются по генетической предрасположенности, триггерным факторам, подходам к лечению. В статье описаны варианты заболевания – эруптивный зудящий папулезный порокератоз, возникающий на конечностях фоне нарушений микроциркуляции, и гигантский, развившийся на коже туловища. Описаны также основные методы терапии порокератозов.

Ключевые слова: порокератоз, клинические варианты, эккринные железы, паракератоз.

Summary

Porokeratosis is a rare disease with an autosomal dominant type of inheritance. It is customary to distinguish classic Mibelli porokeratosis, as well as disseminated and localized variations of the course of dermatosis, which differ in genetic predisposition, trigger factors, and treatment approaches. The article describes the variants of the disease – eruptive itchy papular malformation that occurs on the extremities against the background of microcirculation disorders and giant, developed on the skin of the trunk. The main methods of treatment of porokeratosis are also described.

Key words: porokeratosis, clinical variants, eccrine glands, parakeratosis.

Порокератоз (ПК) – хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением кератинизации. Впервые ПК был описан в 1893 году итальянским дерматологом V. Mibelli [1].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) данное заболевание кодируется в рубрике наследственных нарушений кератинизации Q 82.8.

Этиология и патогенез. Доказана генетическая гетерогенность данного заболевания, о чем свидетельствуют семейные случаи возникновения дерматоза. Однако в ряде случаев может проявляться и спорадически, по типу первичной мутации. В настоящее время определена мутация генов в ферментах мевалонатного пути, таких как мевалонаткиназа (MVK), фосфомевалонаткиназа (PMVK), мевалонатдекарбоксилаза (MVD) и фарнезилдифосфатсинтетаза (PDPS) [2]. Так, например, мутации в гене MVK на хромосоме 12q24 были обнаружены у пациентов с диссеминированным поверхностным актиническим порокератозом [3].

По-видимому, в возникновении заболевания играет роль соотношение

генетической предрасположенности, пусковых и фоновых факторов.

Клинические проявления. На сегодняшний день принято выделять следующие варианты ПК [4, 5]:

1. классический бляшечный – порокератоз Мибелли;
2. диссеминированный:
 - а) поверхностный актинический порокератоз,
 - б) поверхностный неактинический порокератоз,
 - в) эруптивный папулезный зудящий,
 - г) ретикулярный;
3. локализованный:
 - а) линейный порокератоз,
 - б) гигантский,
 - в) точечный,
 - г) фолликулярный,
 - д) ладонно-подошвенный,
 - е) лицевой,
 - ж) аногенитальный (классический, психотропный – в межъягодичной складке, пенильно-мошоночный).

Для всех вариантов заболевания характерна типичная клиническая картина в виде папул или бляшек, окруженных приподнятым роговым

бортиком, а также общий гистологический признак – тонкий столбик паракератотических клеток, проходящих через весь роговой слой [6].

Наиболее распространенными формами ПК являются классический порокератоз Мибелли и диссеминированный поверхностный актинический порокератоз.

Порокератоз Мибелли наследуется по аутосомно-доминантному типу, у мальчиков встречается в два раза чаще [7]. Начало заболевания, как правило, приходится на младенческий и детский возраст, однако может дебютировать и у пожилых людей. Проявляется в виде кольцевидных папул с приподнятым гиперкератотическим краем, локализованных преимущественно на коже нижних и верхних конечностей. Расположение очагов на волосистой части головы в конечном итоге завершается формированием рубцовой алопеции [4]. Центр папул может представляться как гиперпигментированным, так и гипопигментированным, атрофичным, или же приобретать сквамозный характер. Размер элементов в начале своего развития составляет около 2–5 мм в диаметре. Постепенно

увеличиваясь, узелки формируют бляшки до нескольких сантиметром в диаметре, в редких случаях образуя гигантские очаги. Субъективные ощущения у больных не наблюдаются.

Диссеминированный поверхностный актинический порокератоз (ДПАП), описанный в 1937 году Andrews [8], чаще преобладает у женщин в возрасте 30–50 лет. Пусковым фактором в развитии данной формы дерматоза является ультрафиолетовое излучение. Представлен миллиарными папулами с атрофичным центром, расположенными симметрично на местах, открытых для солнца (голена, кисти, предплечья). В последующем может распространяться и на закрытые участки кожи, однако ладони, подошвы и слизистые оболочки всегда остаются интактными. В отличие от ПК Мибелли, данные очаги не склонны к слиянию, гиперкератотический край узкий, порой определяется лишь при пальпации. Данный вариант ПК имеет тенденцию к обострению в весенне-летний период с проявлением усиления пигментации, утолщения периферического края, а также появления новых элементов. Несмотря на известный триггерный фактор для развития ДПАП в виде солнечного излучения, в последнее время все чаще появляются интересные факты о данной форме ПК. Встречаются указания на возникновение ДПАП у пациентов с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, В-клеточной лимфомой и склеродермией, что указывает на влияние иммуносупрессивной терапии в развитии данного варианта дерматоза. Так, был опубликован случай развития элементов ДПАП у 52-летней кореянки после проведенного местного лечения витилиго с применением кортикостероидных препаратов, ингибиторов кальциневрина и УФ-В-терапии в течение 7 месяцев. Очаги ДПАП были расположены обильно, но на свободных от витилиго участках тела [9]. Другой случай возникновения ДПАП был описан у пациентки с псориазом, по поводу которого длительно применялась узкополосная УФ-В-терапия, и возникли очаги ДПАП на коже туловища и конечностей [10]. Единичные случаи возникновения ПК встречаются и у лиц с гематологиче-

скими нарушениями. В 2018 году ряд авторов опубликовали случай развития диссеминированного ПК у пациента с идиопатической тромбоцитопенией [11]. Все эти данные наводят на мысль о том, что ДПАП до сих пор остается не до конца изученным вариантом заболевания, требующим повышенного внимания со стороны врача.

Линейный порокератоз является довольно необычным вариантом дерматоза, встречается преимущественно в детском возрасте. Выделяют два проявления линейного порокератоза: односторонний (невоидный) и генерализованный. При одностороннем линейном порокератозе очаги располагаются зостериформно, по линиям Блашко. Клинически проявляется кольцевидными папулами с запавшим центром и гиперкератотическим нитевидным краем по периферии. Генерализованный вариант встречается значительно реже, отличается особенностью распространяться на несколько конечностей одновременно, поражать лицо и шею. Большинство линейных порокератозов представляют сложность в дифференциальной диагностике с другими линейными очагами, в особенности с веррукозным эпидермальным невусом [12]. Однако выполнение патогистологического исследования позволяет с точностью верифицировать диагноз, поскольку патоморфологическая картина дерматоза характерна.

Поверхностный диссеминированный эруптивный порокератоз. В основном очаги поражения затрагивают кожу верхних и нижних конечностей, лица. Элементы имеют неправильные очертания с атрофичным центром и возвышающимся по периферии краем. Размеры очагов составляют от 2 до 4 см и, как правило, превышают таковые при ДПАП. Субъективные ощущения часто проявляются в виде зуда.

Диссеминированный ладонно-подошвенный порокератоз, впервые описанный S. B. Guss (1971), характеризуется поражением в виде мелких поверхностных очагов в области ладоней и подошв с последующим возможным вовлечением других участков тела [13]. Очаги имеют четкие границы, более выраженный гиперкератотический характер и достигают в размере 2–3 мм [14]. Встречается

преимущественно в подростковом возрасте, поражая мужчин в два раза чаще женщин.

Несмотря на четко представленные варианты ПК, бывают и казуистические случаи сочетания нескольких форм ПК у одного и того же пациента. Так, был описан случай комбинации ДПАП, линейного порокератоза в сочетании с гигантским порокератозом у мужчины 45 лет без отягощенного семейного анализа [15].

Клинический случай 1

Пациентка, 18 лет, обратилась с жалобами на наличие высыпаний на коже спины, без субъективных ощущений.

Из анамнеза. Больна около 8 месяцев. Заболевание связывает с длительным пребыванием в жаркой стране (на Кубе) и чрезмерным увлечением солнечными ваннами. Была неоднократно консультирована различными дерматологами, проведено пять исследований на грибы, всякий раз с отрицательным результатом. Предполагались диагнозы: дискоидная красная волчанка, микоз кожи.

St. localis. Кожный процесс вторично слабовоспалительный распространенный, симметричный; локализован на коже спины и груди, преимущественно в верхних отделах (рис. 1); представлен гиперкератотическими линейными и дугообразными очагами, состоящими из мелких – миллиарных – гиперкератотических папул размером около 1 мм. Большинство очагов образуют кольца (рис. 2). В центре наиболее крупного очага на спине обнаруживается вторичная атрофия.

Патоморфологическое исследование выявило картину, типичную для порокератоза.

Диагноз: актинический порокератоз. Рекомендовано лечение: бета-каротин по 12 капель раз в день вечером в течение месяца; наружно кремы с 10%-ной мочевиной в течение 3 месяцев.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинической, патогистологической, а также дерматоскопической картин [16].

Патоморфологическая картина порокератозов однотипна [17].

А. Эпидермис: 1) основной гистологический признак – образование углубления в эпидермисе, которое постепенно заполняется роговыми массами в виде столбика. Керагиноциты, образующие этот столбик, незрелые, содержат ядра (паракератоз). Такие углубления образуются вокруг устьев потовых желез (собственно порокератоз), вокруг воронки волосяного фолликула, между отдельными фолликулами; 2) отсутствие зернистого слоя; 3) локальный акантоз / папилломатоз; 4) гиперкератоз; 5) непостоянный признак – вакуолярная дистрофия мальпигиева слоя.

Б. Дерма – изменения неспецифичны и диагностической ценности не имеют. В сосочковом слое – неспецифический лимфоцитарный инфильтрат с единичными плазматическими клетками.

Все варианты ПК имеют сходную гистопатологическую картину, при которой обращает на себя внимание роговидная пластинка (*cornioid lamella*) представленная паракератотическими «колоннами», под которыми отсутствует зернистый слой.

В верхней части дермы под эпидермисом (сосочковый слой) обнаруживается периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат [17, 18].

Клинический случай 2

Пациентка, 76 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже голеней, сопровождающиеся слабым зудом и ощущением дискомфорта, присутствие инородного тела в коже.

Из анамнеза. Страдает лимфovenозной недостаточностью нижних конечностей в течение около 10 лет и получает соответствующее лечение под наблюдением ангиохирурга. Около 3 месяцев назад после случайного травмирования кожи щепкой образовалась трофическая язва в области левой голени. Лечилась в отделении гнойной хирургии, где получен клинический эффект в виде наметившейся тенденции к заживлению язвы, но появились высыпания гиперкератотических папул.

St. localis. Кожный процесс – вторично воспалительный, симметричный, локализован на коже обеих голеней, представлен кольцевидными очагами, образованными мелкими папулами, расположенными кольце-



Рисунок 1. Актинический порокератоз, крупные очаги на спине с атрофией в центре.



Рисунок 2. Актинический порокератоз, мелкие кольцевидные очаги.



Рисунок 3. А – кольцевидные очаги эруптивного порокератоза вблизи трофической язвы на голени; Б – кольцевидные очаги эруптивного порокератоза на голени на фоне варикоза вен.

видно в виде тонкой ниточки. При дерматоскопии определяется симптом крепостной стены.

На основании анализа клинической картины установлен диагноз «эруптивный порокератоз». Любые инвазивные диагностические исследования (биопсия) пациентке противопоказаны ввиду возможного рецидива трофических язв.

Рекомендовано лечение: пентоксифиллин по 100 мг три раза в день во время еды в течение 2 месяцев; капсулы витаминов А + Е по 200 мг раз в день вечером в течение месяца; наружно рекомендован крем вида «мометазон + гентамицин + эконазол + декспантенол» раз в день вечером на области всех высыпаний в течение 15 дней, затем переход на мазь вида «витамины А, D, метилурацил» раз в день вечером в течение 2 месяцев.

Nicola *et al.* (2017) выявили основные дерматоскопические паттерны, наблюдаемые при порокератотических поражениях [19]:

- белая граница вокруг очага, которая может быть как одинарной, так и двойной;
- наличие белой гомогенной области, коричневых глобул и точек;

- сосудистые структуры в виде линий, точек и глобул, пересекающие очаг поражения.

Сходная дерматоскопическая картина наблюдается при болезни Боуэна, который может имитировать ПК [20]. Поэтому решающее значение в постановке диагноза ПК отводится проведению биопсии с последующим ее анализом.

Дифференциальный диагноз порокератозов

Чаще всего порокератотические бляшки на коже туловища следует дифференцировать от дискоидной красной волчанки, актинического кератоза (на лице), базалиомы, кератоакантомы [16]. На коже конечностей очаги порокератоза могут напоминать амилоидный лихен, веррукозный невус (при солитарных очагах), болезнь Кирле, перипоральный кератоз Ганса. Вне зависимости от локализации очагов следует проводить дифференциальный диагноз с микозом кожи, кольцевидным псориазом, отдельными вариантами микробной экземы, кольцевидной гранулемой.

Прогноз. Для ПК в целом характерно хроническое доброкачественное течение с неопределенно долгим персистированием. Однако в 6,9–30,0% слу-

часов возможна злокачественная трансформация в плоскоклеточный рак и болезнь Боуэна [21], в особенности таких вариантов ПК, как ДПАП и линейный порокератоз. Данный факт обусловлен чрезмерной экспрессией белка p53 [3Le]. В редких случаях может наблюдаться спонтанный регресс очагов.

Лечение. Как правило, врачебного вмешательства при ПК не требуется, за исключением вариантов, принимающих тяжелое течение и сопровождающихся выраженными косметическими дефектами. В таких случаях подход к выбору терапии будет зависеть от формы заболевания. При лечении ПК может использоваться как местная, системная, так и аппаратная терапия очагов. Для местного лечения рекомендовано применять 5-фторурацил, кальципотриол, 5%-ный имиквимод, ретиноиды, а также кортикостероидные препараты. Было отмечено, что при монотерапии кальципотриолом не было получено должного эффекта в лечении ДПАП. В то время как одновременное применение кальципотриола с бетаметазоном, объединенных в одном торговом препарате в виде геля, считается более перспективным за счет синергетического действия на пролиферацию кератиноцитов, с одной стороны, и уменьшения воспалительного компонента – с другой [22]. Для лечения ПК Мибелли, а также при ладонно-подошвенном диссеминированном порокератозе неплохо зарекомендовал себя 5%-ный имиквимод, действие которого направлено на индукцию цитокинов за счет активации толл-подобных рецепторов [3].

Из аппаратных методов терапии применяют вапоризацию на углекислом газе (CO₂), неодимовый лазер (Nd:YAG), а также фракционный фототермолиз. Целесообразно использование комбинации данных методов, так как одни из них вызывают деструкцию роговичной пластинки, а другие направлены на устранение очагов гиперпигментации [23].

Рекомендованная терапия в виде системных ретиноидов в дозе 1 мг/кг в сутки оказывает временное улучшение, приводя довольно часто к рецидивам заболевания.

Было отмечено, что системная химиотерапия, используемая у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне длительного течения ПК, приводит к клиническому улучшению течения дерматоза. Данный факт был описан в отношении нового препарата палифермина, являющимся фактором роста кератиноцитов [24].

Таким образом, группа порокератозов представляет собой объединение дерматозов, характеризующихся первично своеобразным нарушением кератинизации, вторичной атрофией и слабым перифокальным воспалением; основным предрасполагающим фактором к возникновению гиперкератоза в устьях потовых желез и в воронке волосяного фолликула является наследственная предрасположенность. Фон, на котором формируется своеобразная клиническая картина, может быть различна, начиная от локализации поражений на себорейных участках или на участках, подвергающихся выраженной инсоляции, и заканчивая нарушениями микроциркуляции, крово- и лимфообращения (последний механизм характерен для нижних конечностей).

В терапии порокератозов предпочтительно использовать препараты ретиноидов: при распространенных поражениях обычно назначают системный изотретиноин или этретинон, а локализованные процессы хорошо поддаются лечению местными ретиноидами.

Список литературы

1. Singh N, Chandrashekar L, Kumar N, Kar R, Thappa DM. Classic porokeratosis of Mibelli. *Indian Dermatology Online Journal*. 2014 Dec; 5 (Suppl 2): S130–1. doi.org/10.4103/2229-5178.146193.
2. Sun RF, Chen H, Zhu W, Lian S. Dermoscopic Features and Gene Mutation in the Mevalonate Pathway of Five Sporadic Patients with Porokeratosis. *Chinese Medical Journal*. 2017 Jul 20; 130 (14): 1747–1748. doi.org/10.4103/0366-6999.209905.
3. Le C, Bedocs PM. Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2019 Nov 13. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29083728.
4. Потекаев Н.Н., Акимов В.Г., Фомина Е.С., Чистякова Т.В., Бобров М.А. Порокератоз и его клинические варианты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019, т. 18, № 3, с. 338–344.
5. Елькин В.Д., Митрюковский А.С. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов / В.Д. Елькин, А.С. Митрюковский, Т.Г. Седова. Изд. второе, испр. и доп. Пермь: ИПК Звезда, 2004. 943 с.
6. Дерматология Физпатрикс в клинической практике: В 3 т. / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А. Джил-

крест и др.; с пер. с англ.; общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, испр., перер., доп. М.: Издательство Панфилова, 2015. Т. 1. 2015. 1168 с.

7. *Textbook of pediatric dermatology*. Edited by J. Harper, A. Oranje, N. Prose. – 2006. – P. 2251.
8. Анисимова А.А., Сидоренко О.А., Старостенко В.В. Порокератоз поверхностный диссеминированный актинический; клинический случай. *Медицинский вестник Юга России*. 2014, № 1. С. 130–133.
9. Shin EJ, Gwak MJ, Jeong KH, Lee MH. Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis in a Vitiligo Patient Undergoing Treatment with Long-Term Narrowband Ultraviolet B. *Annals of Dermatology*. 2018 Apr; 30 (2): 249–251. Epub 2018 Feb 21. doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.249.
10. Sim CY, Shin JY, Lee SY, Park YL. Erratum: Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis in a Patient with Psoriasis, after Long – Term Narrowband Ultraviolet B Phototherapy. *Annals of Dermatology*. 2018 Aug; 30 (4): 511. Epub 2018 Jun 28. doi.org/10.5021/ad.2018.30.4.511.
11. Chokoeva AA, Wollina U, Loffi T, Maximov GK, Lozev I, Tchernev G. Disseminated Porokeratosis with Idiopathic Thrombocytopenia – Case Report and Literature Review of Porokeratosis and Related Disorders. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018 Jan 13; 6 (1): 139–142. doi.org/10.3889/oamjms.2018.017.
12. Escanilla-Figueroa C, Jimeno-Ortega I, Fuenzalida-Wong H, Chavez-Rojas F. Generalized linear porokeratosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Jun; 93 (3): 477–478. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187798.
13. Lanka P, Lanka LR, Manivachagam D. Punctate Porokeratosis Palmaris et Plantaris. *Indian Journal of Dermatology*. 2015 May-Jun; 60 (3): 284–6. doi.org/10.4103/0019-5154.156382.
14. Udare S, Hemmady K. Clinical and dermoscopic features of porokeratosis palmaris et plantaris. *Indian Dermatology Online Journal*. 2016 Jul-Aug; 7 (4): 290–2. doi.org/10.4103/2229-5178.185483.
15. Guo H, Gao XH, Chen HD, Li JH. Coexistence of multiple variants of porokeratosis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2015 Jul-Aug; 81 (4): 402–3. doi.org/10.4103/0378-6323.157463.
16. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Сыдинов А.А. Дерматология. Иллюстрированное руководство клинической диагностики... Под ред. проф. Родинова А.Н. М.: Издательство «Грифи», 2018. 944 с.
17. *Патогистология кожи в 2 т.* Под ред. В.Н. Мордовцева, Г.М. Цветковой. М.: Медицина, 1992. 384 с.
18. Шерстобитова К.Ю., Утц С.Р., Шнайдер Д.А. Роль дерматоскопии в диагностике поверхностного диссеминированного актинического порокератоза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13, № 3.
19. Nicola A, Magliano J. Dermoscopy of Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. *Actas Dermo-Sifilograficas*. 2017 Jun; 108 (5): e33–e37. doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.025
20. Herenio AS, Cavalcanti SM, Franca ER, Maranhao CM, Alencar ER. Porokeratosis simulating Bowen's disease on dermoscopy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2016 Sep-Oct; 91 (5 suppl 1): 119–121. doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164479.
21. Ahmed A, Hivnor C. A case of genital porokeratosis and review of literature. *Indian Journal of Dermatology*. 2015 Mar–Apr; 60 (2): 217.
22. Tchernev G, Chokoeva AA, Ivanova B, Mangarov H, Vidolova NG. Disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP): significant improvement after local administration of calcipotriol/betamethasone gel? *Wiener medizinische Wochenschrift*. 2017; 167 (3–4): 85–88. doi.org/10.1007/s10354-016-0484-8.
23. Ross NA, Rosenbaum LE, Saedi N, Arndt KA, Dover JS. Disseminated superficial actinic porokeratosis improved with fractional 1927-nm laser treatments. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2016; 18 (1): 53–5. doi.org/10.3109/14764172.2015.1063657.
24. Howard M, Hall A. A report and follow up of patient with disseminated superficial actinic porokeratosis (DSAP) undergoing novel systemic treatment with palifermin (a keratinocyte growth factor) during chemotherapy. *Dermatology Online Journal*. 2018 Feb 15; 24(2). pii: 13030/qt5g14011s.

