



Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски

Молочков В.А. • Кунцевич Ж.С. • Бобров М.А. • Дибирова С.А.

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

Кунцевич Жанна Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–2, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 517 07 99.

E-mail: j_s_k@mail.ru

Бобров Максим Александрович – науч. сотр. патологоанатомического отделения¹

Дибирова Салимат

Дибирмухамедовна – аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования²

В статье представлен случай лечения чрезвычайно редкой патологии – множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у пациентки 82 лет. Заболевание характеризуется внезапным возникновением сотни или тысячи опухолевых элементов диаметром 2–5 см, в течение короткого времени распространяющихся по всему кожному покрову. Часто заболевание ассоциируется с раком внутренних органов. Используемые авторами подходы к диагностике и лечению не только позволили поставить диагноз множественной эруптивной

кератоакантомы типа Гржебовски пациентке, в течение 4 лет страдающей этим заболеванием, но и продемонстрировали высокую эффективность примененной терапии. Показана эффективность ароматических ретиноидов в лечении множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Ключевые слова: кератоакантома, множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, ароматические ретиноиды, ацитретин.

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

² ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Среди различных форм кератоакантомы чрезвычайно редко (описан всего 31 случай) встречается эруптивная кератоакантома типа Гржебовски [1]. Она возникает на 6–7-м десятилетии жизни и проявляется сотнями или тысячами мелких (до 2–3 мм в диаметре) диссеминированных зудящих фолликулярных узелков с центральным западением, заполненным роговыми массами, в которых иногда можно обнаружить узелки диаметром до 2–5 см [2]. Обычно поражаются лицо (приобретает маскообразный вид), туловище, конечности, ладони, подошвы, веки (с формированием эктропиона) [3], половые органы (головка полового члена, вульва), слизистая оболочка полости рта

и гортани [4]. Возможны спленомегалия и положительный симптом Кебнера. Отмечается связь заболевания с раком гортани и женских половых органов [5–8]. Течение длительное, рецидивирующее. Отдельные кератоакантомы разрешаются спонтанно в течение полугода [9], на их месте остаются атрофические рубцы.

Диагностика заболевания основана на эксцизионной биопсии, при этом гистологически выделяют 3 стадии развития кератоакантомы.

Первая стадия характеризуется углублением эпидермиса, которое заполнено роговыми массами, по бокам окруженными дубликатурой эпидермиса. От основания кератотической пробки в подлежащую дерму отходят эпидермальные тяжи,



Рис. 1. На коже груди множественные местами слившиеся между собой куполообразные узелки диаметром 2–4 мм с центральной псевдоязвой. Некоторые из них покрыты серыми роговыми массами



Рис. 2. На спине плотноэластический куполообразный узелок диаметром 0,6 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и широкой периферической валикообразной зоной (стадия роста)



Рис. 3. В области ягодиц плотноэластические моллюсковидные узелки диаметром 0,5–0,7 см с центральным западением (стадия роста) и куполообразные узелки с псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 4. В проекции правого локтевого сустава куполообразные узелки диаметром 1–4 мм с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами на разных стадиях развития. На месте спонтанно разрешившихся элементов – пигментные пятна



Рис. 5. На дистальных фалангах левой кисти куполообразные узелки диаметром 0,3 и 0,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 6. На верхней губе плотноэластический куполообразный узелок диаметром 0,7 см с центральной псевдоязвой, покрытой серо-коричневыми роговыми массами, и широкой периферической валикообразной зоной (стадия роста)

содержащие клетки с гиперхромными ядрами, при этом базальная мембрана сохраняется.

Вторая стадия отличается наличием в основании кратера резко выраженной эпителиальной гиперплазии с проникновением в дерму плоскоэпителиальных тяжей. Клетки рогового слоя достигают крупных размеров, окрашены бледно. Иногда в них просматриваются митозы и явления дискератоза. Признаки атипичности клеток и полиморфизма отмечаются в эпидермальных выростах. В дерме – отек и воспалительная реакция полиморфного типа с лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами с примесью плазматических клеток. В некоторых случаях клетки инфильтрата попадают в эпидермальные выросты. Подобную

картину некоторые исследователи рассматривают как предраковое состояние.

Третья стадия характеризуется нарушением целостности базальной мембраны с развитием эпидермальных выростов вглубь дермы, а также отшнуровкой комплексов плоскоэпителиальных клеток. Отмечается нарастание полиморфизма и гиперхроматоза ядер. Патологическое ороговение с образованием «роговых жемчужин» сменяет дискератоз. В основании очага выявляется густой воспалительный инфильтрат.

Регрессия, как правило, происходит на 1-й и 2-й стадиях развития заболевания. При этом уменьшается роговая пробка, нормализуется структура базального слоя, прекращается



Рис. 7. На лбу куполообразный узелок диаметром 0,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и розоватой валикообразной периферической зоной (стадия роста)



Рис. 8. На волосистой части головы куполообразные узелки: нижний – в стадии роста, диаметром 0,6 см, с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и широкой валикообразной периферической зоной; верхний – в стадии регресса, диаметром 0,7 см, с псевдоязвой, покрытой более массивными серо-коричневыми роговыми массами, и узкой валикообразной периферической зоной; по бокам от узелков – множественные округлые пигментные пятна на месте спонтанно разрешившихся элементов



Рис. 9. На ушной раковине плотноэластические куполообразные узелки диаметром 0,4–0,7 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия стабилизации)



Рис. 10. На больших половых губах – плотноэластические куполообразные узелки диаметром 0,4 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной (стадия регресса)



Рис. 11. На шее куполообразный узел диаметром 1 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и розоватой валикообразной периферической зоной



Рис. 12. Эктропион правого глаза с утратой волос на веках и разрежением бровей

пролиферация эпидермиса. В инфильтрате образуется большое количество фибробластов с последующей фиброплазией и формированием рубца.

При множественной кератоакантоме гистологические изменения соответствуют солитарной, но пролиферация и атипия выражены меньше и четко прослеживается связь с эпителием устьев волосяных фолликулов.

Дифференциальный диагноз проводится с метастазами в кожу рака внутренних органов,

при котором образуются множественные плотные и вначале безболезненные узелки цвета нормальной кожи или красно-синюшные. Они быстро увеличиваются в размере, а в центре подвергаются изъязвлению.

Отличие этой опухоли от плоскоклеточного рака кожи основано на гистологической оценке препарата, полученного в результате эксцизионной биопсии. Срез гистологического препарата через центр опухоли с захватом краев с обеих сторон позволяет наблюдать характерную для



Рис. 13. Узелки диаметром 0,5–0,7 см с центральной псевдоязвой и периферической валикообразной зоной (стадия регресса). Эктропион левого глаза с утратой волос на веках и разрезанием бровей



Рис. 14. На слизистой оболочке щеки – узелок диаметром 0,8 см с центральной псевдоязвой, покрытой серыми роговыми массами, и валикообразной периферической зоной

кератоакантомы архитектуру: центральный кратер неправильной формы, заполненный роговыми массами; окружающий эпидермис наплетает на края подобно губам. При этом выявляются атипичные кератиноциты и дискератоз. Когда кератоакантому не удастся отличить от плоскоклеточного рака кожи, опухоль рассматривают как плоскоклеточный рак кожи и лечат соответственно.

Этиопатогенез кератоакантомы неясен. Предполагается влияние таких этиологических факторов, как ультрафиолетовое излучение и химические канцерогены (смолы, нефтепродукты). P.W. Jaber и соавт. выделили вирус папилломы человека в 5 из 7 биоптатов эруптивных очагов этой разновидности кератоакантомы, связав ее патогенез с генетически обусловленным иммунным дефектом, усиленным воздействием вируса и влиянием внешних факторов – ультрафиолетового излучения и химических канцерогенов [10]. На важную роль иммунных механизмов в развитии эруптивной кератоакантомы указывают наличие при ней дефицита интерлейкина (ИЛ)-2 и эффективность иммуномодулирующих препаратов, действие которых направлено на коррекцию этого дефицита [11].

Поскольку множественные кератоакантомы могут быть проявлением синдрома Мюр – Торре, при эруптивной кератоакантоме необходимо исключение рака внутренних органов [12].

Лечение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски проводится цитостатиками (метотрексат, циклофосфамид) [13] и ретиноидами (изотретиноин, этретинат, ацитретин) [14]. Однако их применение не предотвращает рецидивов и развития рубцовых поражений [12].

Лечение более результативно при наличии не мелких, а крупных фолликулярных очагов [15]. Предполагается, что эффективность применения ретиноидов при этом типе кератоакантомы связана с их способностью понижать кератинизацию и модулировать терминальную дифференцировку эпидермальных клеток, уменьшать уровень ИЛ-2 и митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов [12].

Приводим случай недавно диагностированной нами эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Больная Ш. 82 лет поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) с жалобами на множественные зудящие высыпания на лице, волосистой части головы, шее, туловище, конечностях, промежности, половых органах, боль в полости рта, выпадение ресниц и бровей, уменьшение массы тела на 14 кг в течение полутора лет, повышенную потливость, общую слабость.

Больна с 2010 г., когда впервые заметила появление мелких зудящих узелков в области бровей и верхних век. Просуществовав 2–4 месяца, узелки купировались самостоятельно, но на других местах появлялись вновь. За год патологический процесс распространился на лицо, волосистую часть головы, шею, верхнюю треть груди и спины. У дерматолога по месту жительства лечилась без эффекта антигистаминными и десенсибилизирующими препаратами, кортикостероидными мазями. В Городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко с 16.12.13 по 26.12.13 с диагнозом «болезнь Девержи» без эффекта лечилась меглюмина натрия сукцинатом, тиосульфатом натрия, клемастином, пентоксифиллином, мазью мометазона.

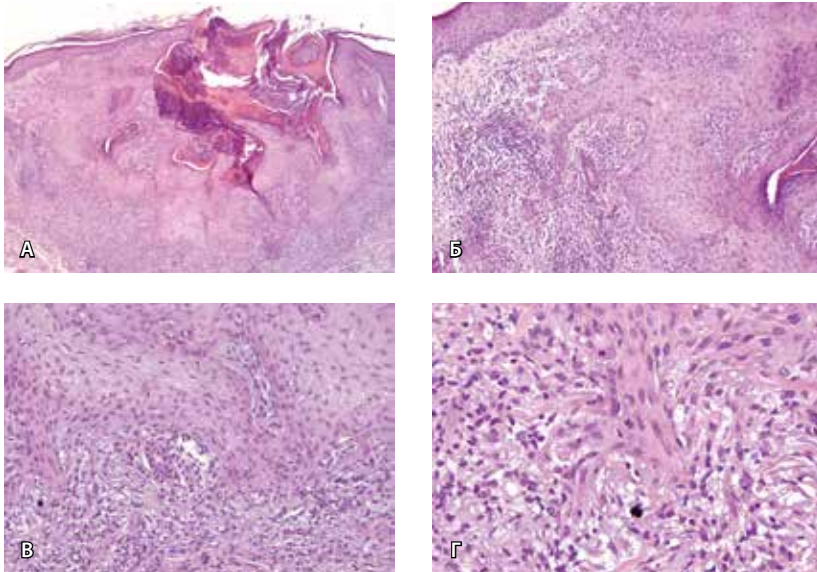


Рис. 15. Папилломатозные и погружные разрастания эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Окраска гематоксилином и эозином: **А** – $\times 40$, **Б** – $\times 100$, **В** – $\times 200$, **Г** – $\times 400$ (апоптоз клеток опухоли)

Патологический процесс прогрессировал и за последние 3 месяца распространился на промежность, верхние и нижние конечности и полость рта. В связи с этим больная была госпитализирована в МОНИКИ, где проходила лечение с 10.09.2014 по 26.09.2014.

При осмотре: кожный процесс генерализованный. На лице, верхней части груди, волосистой части головы, верхней трети спины, конечностях, больших половых губах, в перианальной области – множественные элементы, находящиеся на разных стадиях развития: куполообразные узелки диаметром 1–7 мм с центральной псевдоязвой и валикообразной периферической зоной; такие же узелки, покрытые серыми роговыми массами, легко снимаемыми пинцетом без признаков кровотечения; пигментные пятна и очаги рубцовой атрофии и депигментации (рис. 1–10). На передней поверхности шеи – куполообразный узел диаметром 2 см с центральной псевдоязвой, заполненной роговыми массами серо-коричневого цвета, и валикообразной периферической зоной шириной 2–3 мм, над которой кожа растянута и имеются телеангиэктазии (рис. 11). Волосы на бровях резко разрежены, эктропион (рис. 12, 13). На слизистой оболочке левой щеки псевдоязва диаметром 2 мм с серым дном и валикообразными краями (рис. 14).

Данные обследования: общий анализ крови и мочи – без патологических изменений, анализы на реакцию Вассермана, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С – отрицательные. Биохимический анализ крови – без патологических изменений. Кровь

на раково-эмбриональный антиген – 1,3 нг/мл; углеводный антиген 19-9 (CA19-9) – 4,8 МЕ/мл; углеводный антиген 15-3 (CA15-3) – 40,4 МЕ/мл; углеводный антиген 125 (CA125) – 84,5 МЕ/мл; хорионический гонадотропин человека – 6,8 МЕ/мл.

Иммунограмма: CD3⁺ 64,8 (60–70); CD4⁺ CD3⁺ 23,6 (36–46); CD8⁺ 53,5 (25–35); CD8⁺ CD3⁺ 40,8 (20–30); CD20⁺ 6,5 (5–15); HLA-DR⁺ 38,2 (7–15); CD38⁺ 80,4 (24–40); CD25⁺ 8,7 (0–5); CD16⁺ 29,2 (10–20); CD11b⁺ 72,7 (10–35); CD50⁺ 99,3 (85–100); CD45RA⁺ 57,0 (45–65); CD5⁺ 68,5 (60–80); CD7⁺ 83,5 (60–80); CD71⁺ 4,6 (0–5); CD95⁺ 39,8 (23–60); CD4⁺/CD8⁺ 0,4 (1,2–2,4); IgG 600,0 МЕ/мл (140–150); IgA 280,0 МЕ/мл (110–120); IgM 380,0 МЕ/мл (150–160).

При иммунофенотипировании выявлены антигены HLA-A2, B35, B44(12); DRB1: 11(5), 16(2).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек: очаговых образований не выявлено. УЗИ органов малого таза: полип цервикального канала.

Гистологическое исследование биоптата очага поражения: образование представлено папилломатозными погружными разрастаниями эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Гистологическая картина соответствует кератоакантоме (рис. 15).

Консультация терапевта: стенокардия II функционального класса. Диффузный кардиосклероз. Атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II стадии, высокий риск. Хронический гастрит.

На рентгенограммах молочных желез – картина фиброзно-жировой инволюции.

Консультация офтальмолога: возрастная макулярная дегенерация, артификация, эктропион нижних век обоих глаз.

Назначено лечение: ацитретин (Неотигазон) внутрь по 20 мг/сут; местно – гель интерферон альфа-2b (Виферон), эналаприл внутрь по 5 мг 2 раза в день; биспролол внутрь по 2,5 мг 2 раза в день; мельдоний (Кардионат) внутривенно по 5 мг (всего 10 вливаний); калия и магния аспарагинат (Аспаркам) внутрь по 1 таблетке 3 раза в день; Сорбифер Дурулес внутрь по 1 таблетке 2 раза в день. В результате лечения быстро наступило уплощение высыпаний, уменьшился зуд.

Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски – чрезвычайно редкая атипичная форма кератоакантомы – у представленной больной ассоциировалась с антигеном гистосовместимости HLA-A2. Такая же связь была отмечена нами при других атипичных кератоакантомах [16, 17]. Эту опухоль необходимо дифференцировать с рядом



дерматозов, включая болезнь Девержи. Динамика папулезных элементов и узлов, а также характерная архитектоника в виде «чаши», заполненной рогом с нависающими над ней «губами», отличает ее от других сходных по клинической картине

заболеваний. Важно отметить высокую эффективность при лечении кератоакантомы ароматического ретиноида ацитретина, который был назначен в дозе 20 мг/сут и вполне удовлетворительно переносился больной. ☞

Литература (References)

1. Nofal A, Assaf M, Nofal E, Alradi M. Generalized eruptive keratoacanthoma: proposed diagnostic criteria and therapeutic evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):397–404.
2. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. *Arch Dermatol*. 1968;97(6):615–23.
3. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):e42–3.
4. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol*. 1979;12:315–17.
6. Sterry W, Steigleder GK, Pullmann H, Bauermeister K. Eruptive keratoacanthoma. *Hautarzt*. 1981;32(3):119–25.
7. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg*. 1967;54(3):191–5.
8. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma. *Br J Dermatol*. 1974;90(6):685–8.
9. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. *Australas J Dermatol*. 1995;36(2):83–5.
10. Jaber PW, Cooper PH, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(2 Pt 2):299–304.
11. Blitstein-Willinger E, Haas N, Nürnberger F, Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate. *Br J Dermatol*. 1986;114(1):109–16.
12. Consigli JE, González ME, Morsino R, Guidi A, Chappuis JM, Papa M, Maldonado S. Generalized eruptive keratoacanthoma (Grzybowski variant). *Br J Dermatol*. 2000;142(4):800–3.
13. Grine RC, Hendrix JD, Greer KE. Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: response to cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(5 Pt 1):786–7.
14. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):131–6.
15. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol*. 2005;46(2):118–23.
16. Молочков ВА, Казанцева ИА, Кунцевич ЖС, Бочкарева ЕВ. Кератоакантома. Дифференциальная диагностика с плоскоклеточным раком кожи. М.: БИНОМ; 2006. 224 с. (Molochkov VA, Kazantseva IA, Kuntsevich ZhS, Bochkareva EV. Keratoacanthoma. Differential diagnosis with squamous cell carcinoma of the skin. Moscow: BINOM; 2006. 224 p. Russian).
17. Молочков ВА, Молочков АВ, Хлебникова АН, Кунцевич ЖС. Эпителиальные опухоли кожи. М.: БИНОМ; 2012. 224 с. (Molochkov VA, Molochkov AV, Khlebnikova AN, Kuntsevich ZhS. Epithelial skin tumors. Moscow: BINOM; 2012. 224 p. Russian).

Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski

Molochkov V.A. • Kuntsevich Zh.S. • Bobrov M.A. • Dibirova S.A.

Molochkov Vladimir Alekseevich – MD, PhD, Professor, Head of the Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

Kuntsevich Zhanna Sergeevna – MD, PhD, Associate Professor, Dermatovenereology and Dermato-Oncology Department¹

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 517 07 99. E-mail: j_s_k@mail.ru

Bobrov Maksim Aleksandrovich – Research Associate, Department of Pathological Anatomy¹

Dibirova Salimat Dibirmukhamedovna – Fellow, Department of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education²

The article presents a case of a very rare disorder – generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski in a woman aged 82 years old. The disease is characterized by sudden emergence of hundreds or thousands of neoplasms (2–5 cm in diameters) rapidly spreading throughout the body skin. It is frequently associated with internistic cancer. In this case, generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski was diagnosed 4 years after

the disease onset. The authors emphasize the role of proper diagnosis and treatment of this pathology. Aromatic retinoids were highly effective in the therapy of generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski.

Key words: keratoacanthoma, generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski, aromatic retinoids, acitretin.

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation