



# Ацитретин в лечении эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски

Кунцевич Ж.С.<sup>1</sup> • Молочкова Ю.В.<sup>1</sup> • Бобров М.А.<sup>1</sup> • Хлебникова А.Н.<sup>2</sup> • Дибирова С.Д.<sup>2</sup>

**Кунцевич Жанна Сергеевна** –

канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

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

E-mail: j\_s\_k@mail.ru

**Молочкова Юлия Владимировна** –

канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии<sup>1</sup>

**Бобров Максим Александрович** –

науч. сотр. патологоанатомического отделения<sup>1</sup>

**Хлебникова Альбина Николаевна** –

д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

**Дибирова Салимат**

**Дибирмагомедовна** –

аспирант кафедры кожных и венерических болезней Института профессионального образования<sup>2</sup>

В статье представлен случай успешного лечения ацитретином множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у женщины 82 лет, страдающей также выраженной сердечной патологией и хроническим гастритом. Эта опухоль была диагностирована у 1 из 256 наблюдаемых нами больных кератоакантомой и, таким образом, была зарегистрирована в 0,39% случаев среди кератоакантом в целом и в 0,96% – среди атипичных. У данной пациентки был выявлен характерный для атипичных кератоакантом ген HLA-A2. Ацитретин

применялся в течение 3 месяцев по 20 мг в сутки. На фоне проводимой терапии достигнут полный регресс высыпаний, на месте которых остались участки рубцовой атрофии и/или депигментации. Уплотнение высыпаний произошло через 2 недели. Пациентка переносила лечение удовлетворительно.

**Ключевые слова:** эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, ароматические ретиноиды, ацитретин, HLA-антиген

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-96-102

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

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



**М**ножественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски – чрезвычайно редкая атипичная форма кератоакантомы. Она развивается у лиц в возрасте старше 60 лет и проявляется сотнями или тысячами мелких (от 2 до 5 мм в диаметре) диссеминированных зудящих узелков, лишь отдельные элементы могут достигать диаметра 2 см и более [1].

Опухоли поражают лицо (которое может приобретать маскообразный вид), туловище, конечности, ладони, подошвы, веки (с формированием эктропиона), половые органы (головка полового члена, половые губы), слизистую оболочку полости рта, гортань; возможна спленомегалия [2, 3].

Течение заболевания длительное и волнообразное: элементы проходят стадии роста, стабилизации, спонтанной инволюции и на момент осмотра находятся на разных стадиях своего развития [4]. На месте спонтанно разрешившихся в сроки от 3 до 6 месяцев элементов остаются участки депигментации и/или рубцовой атрофии. Описаны спленомегалия [3, 5, 6] и положительный симптом Кебнера [7].

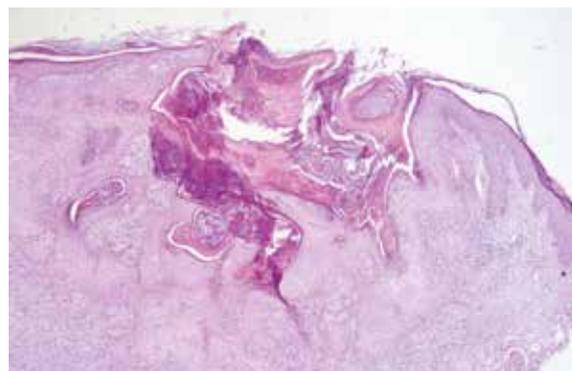
Диагноз устанавливается клинически, но требует гистологического подтверждения по данным эксцизионной биопсии. Срез гистологического препарата через центр опухоли с захватом краев с обеих сторон позволяет наблюдать характерную для кератоакантомы архитектуру в виде центрального кратера, заполненного роговыми массами. Окружающий эпидермис охватывают роговые массы в виде воротничка. Кроме того, выявляются атипичные кератиноциты и дискератоз [6].

Лечение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски чаще проводится цитостатиками (метотрексат, циклофосфамид) [8] или ретиноидами (изотретиноин, этретинаг, ацитретин) [9], однако их применение не предотвращает рецидивов заболевания [10] и более эффективно в лечении крупных, а не мелких элементов кератоакантомы [11]. Предполагается, что эффект ретиноидов при этом типе кератоакантомы связан с их способностью понижать кератинизацию и модулировать терминальную дифференцировку эпидермальных клеток, уменьшать уровень интерлейкина 2 и митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов [10].

Из 256 наблюдаемых нами случаев кератоакантом (152 типичной, 104 атипичной) только 1 (0,39%) оказался случаем эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски [12]. Таким образом, частота этой опухоли среди атипичной кератоакантомы составила 0,96%.

**Рис. 1.**

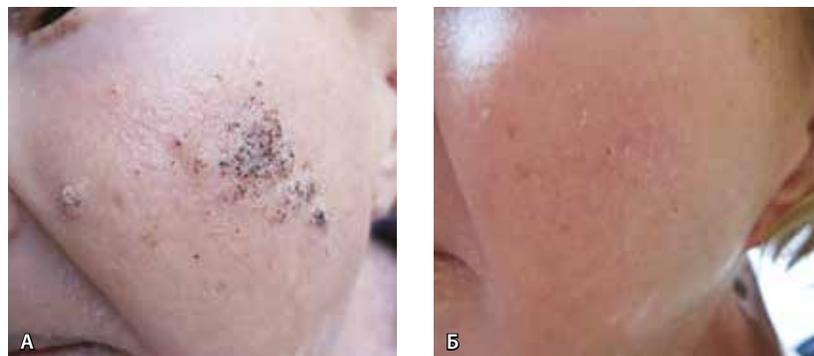
Папилломатозные и погруженные разрастания эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли – выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, явления актинического эластоза. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$



Приводим клиническое наблюдение эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски, успешно излеченной ацитретином (препарат Неотигазон).

Большая Ш. 82 лет, пенсионер, поступила в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на множественные зудящие высыпания на лице, волосистой части головы, шее, туловище, конечностях, промежности, половых органах, полости рта, выпадение ресниц и бровей, общую слабость, уменьшение массы тела за 1,5 года на 14 кг.

Больная около 4 лет, когда впервые заметила появление мелких зудящих узелков в области бровей и верхних век. Через 2–4 месяца узелки прошли самостоятельно, но вскоре появились на других местах, где их течение также имело волнообразный характер. За год процесс распространился на лицо, волосистую часть головы, шею, верхнюю треть груди и спины. У дерматолога по месту жительства лечилась без эффекта антигистаминными и гипосенсибилизирующими препаратами, кортикостероидными мазями. С 16.12.13 по 26.12.13 в Городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко по поводу болезни Девержи без эффекта получала меглюмина натрия сукцинат, тиосульфат натрия, клемастин, пентоксифиллин, мазь



**Рис. 2.** Поражения кожи щеки: **А** – множественные мелкие узелки, существующие около 4 месяцев, местами слившиеся между собой и покрытые роговыми массами серого цвета – до лечения; **Б** – разрешение образований через 1,5 месяца после начала лечения



**Рис. 3.** Поражение кожи лба: **А** – кератоакантома диаметром 5 мм в стадии роста, центральная псевдоязва покрыта точечной коркой, видно начало формирования рогового кратера – до лечения; **Б** – опухоль в стадии стабилизации, более выражены центральные роговые массы и периферическая валикообразная зона – на 10-й день лечения; **В** – рубцовая атрофия на месте бывшей опухоли – на 20-й день лечения



**Рис. 4.** Поражение в области верхней губы: кератоакантома в стадии роста (**А**) и стабилизации (**Б**) до лечения; **В** – регресс опухоли через 1,5 месяца после начала лечения



**Рис. 5.** Поражения кожи правой ушной раковины: **А** – кератоакантомы на разных стадиях развития до лечения; **Б** – рубцовая атрофия и пигментация на месте бывших опухолей на 20-й день лечения

**Рис. 6.** Поражения кожи правой заушной области: **А** – кератоакантома диаметром 6 мм в стадии стабилизации с незначительно выраженной периферической валикообразной зоной и крошащимися центральными роговыми массами до лечения; **Б** – атрофия и депигментация на месте бывшей опухоли через 2 месяца лечения



**Рис. 7.** Поражения кожи левой ушной раковины: **А** – кератоакантомы на разных стадиях развития до лечения; **Б** – атрофия и депигментация на месте бывшей опухоли через 2 месяца лечения



**Рис. 8.** Поражения кожи боковой поверхности шеи: **А** – кратероформная кератоакантома диаметром 1,5 см с центральной псевдоязвой, покрытой рыхлыми роговыми массами, и периферической валикообразной зоной розового цвета в стадии роста до лечения; **Б** – опухоль диаметром 2,2 см, почти полностью покрытая крошащимися желто-коричневыми роговыми массами, стадия стабилизации – на 2-й день лечения; **В** – отделение роговых масс с поверхности опухоли и уменьшение ее размера в фазу регресса – на 15-й день лечения; **Г** – полный регресс опухоли, на ее месте виден участок рубцовой атрофии – на 20-й день лечения



**Рис. 9.** Поражение кожи волосистой части головы: **А** – нижняя кератоакантома в стадии роста, начало формирования кратера, точечная корка в центральной зоне и периферический вал бледно-розового цвета; верхняя кератоакантома в стадии стабилизации, хорошо выражен кратер с плотными коричневыми роговыми массами и валикообразной периферической зоной – начало лечения; **Б** – нижняя кератоакантома в стадии стабилизации, хорошо выражен кратер с плотными коричневыми роговыми массами; верхняя опухоль в стадии регресса, опухолевый вал истончен, большое количество крошащихся коричневых роговых масс – на 10-й день лечения; **В** – участки рубцовой атрофии на месте разрежившихся опухолей – на 20-й день лечения



**Рис. 10.** Поражение кожи спины: **А** – кератоакантома диаметром 7 мм в стадии стабилизации с незначительно выраженными центральными роговыми массами и розовой валикообразной периферической зоной – до лечения; **Б** – опухоль в стадии регресса, диаметр образования уменьшился до 2 мм – на 25-й день лечения; **В** – рубцовая атрофия на месте разрежившейся опухоли – на 40-й день лечения



**Рис. 11.** Поражения кожи верхней трети спины: **А** – множество кератоакантом в стадии роста – до лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 2 месяца после лечения



**Рис. 12.** Поражения кожи груди: **А** – множественные кератоакантомы на разных стадиях развития до начала лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 2 месяца после начала лечения



**Рис. 13.** Поражение кожи межъягодичной области: **А** – кератоакантомы в стадии роста и стабилизации – до лечения; **Б** – полный регресс опухолей через 1,5 месяца после начала лечения

мометазона. Патологический процесс прогрессировал, распространившись на промежность, конечности и полость рта. В связи с этим больная была госпитализирована в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

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. На боковой поверхности шеи – куполообразный узел диаметром 2 см с центральной псевдоязвой, заполненной роговыми массами серо-коричневого цвета, и валикообразной периферической зоной шириной 2–3 мм; телеангиэктазии. Волосы на бровях разрежены. Имеется эктропион. На слизистой оболочке левой щеки – псевдоязва диаметром 5 мм с серым дном и валикообразными краями. В области десны нижней челюсти – узелок с центральной псевдоязвой, покрытой плотными роговыми массами, и периферической валикообразной зоной розового цвета.

Данные лабораторного обследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – без патологических изменений. Анализы крови на реакцию Вассермана, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С – отрицательные. 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 мМЕ/мл.

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

Ультразвуковое исследование органов малого таза: полип цервикального канала.

Гистологическое исследование биоптата очага поражения на спине: опухоль представлена папилломатозными погружными разрастаниями эпидермиса с образованием кратерообразного углубления, заполненного роговыми массами. В дерме по нижнему краю опухоли выражена лимфогистиоцитарная инфильтрация. Гистологическая картина соответствует кератоакантоме (рис. 1).

Консультация терапевта: стенокардия II функционального класса; диффузный кардиосклероз; атеросклероз аорты; гипертоническая болезнь 2-й степени, высокий риск. Хронический гастрит.

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

Получила лечение: ацитретин (препарат Неотигазон) внутрь по 20 мг/сут; местно – препарат интерферона альфа-2b в форме геля (Виферон), эналаприл внутрь по 5 мг 2 раза в день; бисопролол внутрь по 2,5 мг 2 раза в день; мельдоний (Кардионат) внутривенно по 5 мг (всего 10 вливаний); калия и магния аспарагинат



**Рис. 14.** Поражение половых губ: **А, Б** – кератоакантомы на разных стадиях развития – до лечения; **В** – рубцовая атрофия и легкая пигментация на месте разрешившихся опухолей – на 60-й день лечения



**Рис. 15.** Поражение десны: **А** – кератоакантома в стадии роста, начало формирования рогового кратера – до лечения; **Б** – регресс опухоли после выпадения роговых масс и уплощения периферической валикообразной зоны – на 16-й день лечения

**Рис. 16.** Поражение слизистой оболочки щеки: **А** – кератоакантома в стадии роста, виден опухолевый вал розового цвета, в центре – псевдоязва, покрытая едва заметными роговыми массами – до лечения; **Б** – легкая пигментация на месте полностью разрешившейся опухоли – на 20-й день лечения

(Аспаркам) внутрь по 1 таблетке 3 раза в день; Сорбифер Дурулес внутрь по 1 таблетке 2 раза в день.

Уже через неделю после начала лечения высыпания уплостились, уменьшился зуд, а через месяц полностью прекратилось появление свежих элементов, большинство кератоакантом разрешились. Через 3 месяца был отмечен полный регресс высыпаний, на месте которых остались участки депигментации и/или рубцовой атрофии (рис. 2–16).

В представленном клиническом наблюдении множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски ассоциировалась с антигеном

HLA-A2 – маркером атипичного течения кератоакантомы. Трехмесячный курс ацитретина привел к полному регрессу патологического процесса.

Таким образом, ароматические ретиноиды, в частности ацитретин, эффективны в лечении не только атипичных кератоакантом, но и эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски. Наши данные указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость 3-месячного курса лечения этой формы кератоакантомы с поражением кожи и слизистых оболочек полости рта ацитретинном внутрь по 20 мг/сут. ☺

## Литература

1. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. Arch Dermatol. 1968;97(6):615–23. doi: 10.1001/archderm.1968.01610120005001.
2. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2014;30(2):e42–3. doi: 10.1097/IOP.0b013e318295f946.
3. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. J Am Acad Dermatol. 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
4. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. Australas J Dermatol. 1995;36(2):83–5. doi: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00938.x.
5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. J Surg Oncol. 1979;12(4):305–17. doi: 10.1002/jso.2930120404.
6. Беренбейн БА, Студницин АА, ред. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина; 1989. 672 с.
7. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma.



Br J Dermatol. 1974;90(6):685–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06698.x.

8. 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. doi: 10.1016/S0190-9622(97)80349-0.

9. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):131–6. doi: 10.1111/ijd.12318.

10. 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. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03430.x.

11. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol.* 2005;46(2):118–23. doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00157.x.

12. Молочков ВА, Кунцевич ЖС, Бобров МА, Дибирова СА. Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски. Альманах клинической медицины. 2014;34:36–41.

## References

1. Winkelmann RK, Brown J. Generalized eruptive keratoacanthoma. Report of cases. *Arch Dermatol.* 1968;97(6):615–23. doi: 10.1001/archderm.1968.01610120005001.
2. Rath S, Cowan BJ, Dolman PJ. Cicatricial ectropion in grzybowski type of multiple eruptive keratoacanthomas. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2014;30(2):e42–3. doi: 10.1097/IOP.0b013e318295f946.
3. Lloyd KM, Madsen DK, Lin PY. Grzybowski's eruptive keratoacanthoma. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(5 Pt 1):1023–4.
4. Kavanagh GM, Marshman G, Hanna MM. A case of Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas. *Australas J Dermatol.* 1995;36(2):83–5. doi: 10.1111/j.1440-0960.1995.tb00938.x.

5. Schwartz RA. The keratoacanthoma: a review. *J Surg Oncol.* 1979;12(4):305–17. doi: 10.1002/jso.2930120404.

6. Berenbeyn BA, Studnitsin AA, editors. *Differentsial'naya diagnostika kozhnykh bolezney [Differential diagnosis of skin diseases].* Moscow: Meditsina; 1989. 672 p. (in Russian).

7. Chapman RS, Finn OA. Carcinoma of the larynx in two patients with keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 1974;90(6):685–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06698.x.

8. 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. doi: 10.1016/S0190-9622(97)80349-0.

9. Anzalone CL, Cohen PR. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. *Int J Dermatol.* 2014;53(2):131–6. doi: 10.1111/ijd.12318.

10. 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. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03430.x.

11. Oakley A, Ng S. Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthoma: remission with cyclophosphamide. *Australas J Dermatol.* 2005;46(2):118–23. doi: 10.1111/j.1440-0960.2005.00157.x.

12. Molochkov VA, Kuntsevich ZhS, Bobrov MA, Dibirova SA. Eruptivnaya keratoakantoma tipa Grzhebovski [Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2014;34:36–41 (in Russian).

# Acitretin in the treatment of Grzybowski type eruptive keratoacanthoma

Kuntsevich Zh.S.<sup>1</sup> • Molochkova Yu.V.<sup>1</sup> • Bobrov M.A.<sup>1</sup> • Khlebnikova A.N.<sup>2</sup> • Dibirova S.D.<sup>2</sup>

The article describes a case of successful treatment of multiple eruptive keratoacanthoma of Grzybowski in a 82-year old woman with concomitant advanced heart disease and chronic gastritis. The tumor was diagnosed in 1 of 256 patients with keratoacanthoma who attend our clinic, i.e. in 0,39% keratoacanthoma cases in general and in 0,96% among atypical keratoacanthomas. HLA-A2 gene characteristic for atypical keratoacanthomas was found in this patient. Acitretin was administered for 3 months at a daily dose of 20 mg. The

treatment resulted in a full regression of the elements with residual areas of scarry atrophy and/or depigmentation. Flattening of the elements was obvious after 2 weeks. The patient tolerated the treatment well.

**Key words:** eruptive keratoacanthoma of Grzybowski, aromatic retinoids, acitretin, HLA-antigen

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-1-96-102

**Kuntsevich Zhanna S.** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-oncology, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>  
✉ 61/2–2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 517 07 99.  
E-mail: j\_s\_k@mail.ru

**Molochkova Yuliya V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Dermatovenereology and Dermato-oncology Department<sup>1</sup>

**Bobrov Maksim A.** – MD, Research Fellow, Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>

**Khlebnikova Al'bina N.** – MD, PhD, Professor, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

**Dibirova Salimat D.** – MD, PhD Student, Chair of Skin and Venereal Diseases, Institute for Professional Education<sup>2</sup>

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

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