

DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012
Клинический случай / Clinical case

Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение)

И. А. Куклин¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Н. П. Малишевская¹, ORCID: 0000-0003-1915-335X, orgotdel_2008@mail.ru

М. М. Кохан¹, ORCID: 0000-0002-7407-7575, mkokhan@yandex.ru

Г. Д. Сафонова¹, ORCID: 0000-0003-2762-9282, galdm@mail.ru

О. Г. Римар¹, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Д. Р. Салахов², ORCID: 0000-0003-2674-3964, drsalahov@mis66.ru

И. Д. Кузнецов³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.ru

М. К. Куклина⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000X, mmalysheva3@mail.ru

¹ ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

² ГБУЗ СО Свердловская ОКБ № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

³ ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39

⁴ ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина; 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

Резюме. В статье представлен краткий обзор литературы о клинических проявлениях, современных методах диагностики и лечения чрезвычайно редкого заболевания — множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски. Заболевание характеризуется возникновением сотен или тысяч генерализованных зудящих узелков на коже лица, туловища, конечностей, половых органов, слизистой полости рта и гортани в течение короткого времени. Заболевание развивается в возрасте старше 40 лет, имеет рецидивирующее течение, возможна спонтанная инволюция отдельных элементов с формированием участков депигментации или атрофических рубцов. Авторы приводят случай собственного клинического наблюдения множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски у пациента 50 лет, который обратился на консультацию к дерматовенерологу в клинику Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии. Длительность болезни на момент обращения составляла 2,5 года, ее возникновению предшествовало неоднократное посещение больным стран с избыточной инсоляцией, что может рассматриваться в качестве этиологического фактора развития заболевания. Диагноз впервые был заподозрен на консилиуме дерматовенерологов на основании клинической картины заболевания и в дальнейшем верифицирован данными патоморфологического исследования биоптата пораженной кожи. Показана эффективность применения ароматических ретиноидов в лечении множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски и приведены побочные эффекты, которые развились у больного при самостоятельном увеличении дозы ацитретина до 70 мг/сутки. В статье констатируется чрезвычайно редкая встречаемость данного заболевания, о чем свидетельствует приведенный клинический случай, диагностируемый впервые более чем за 90-летнюю историю существования института. Подчеркивается важность консолидации клинического опыта нескольких ведущих дерматовенерологов для диагностики множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски.

Ключевые слова: множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски, клиническая картина, диагностика, лечение.

Для цитирования: Куклин И. А., Малишевская Н. П., Кохан М. М., Сафонова Г. Д., Римар О. Г., Салахов Д. Р., Кузнецов И. Д., Куклина М. К. Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски (клиническое наблюдение) // Лечащий Врач. 2021; 12 (24): 81-84. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012

Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski (case report)

Igor A. Kuklin¹, ORCID: 0000-0002-2340-1945, kuklin71@mail.ru

Nina P. Malishevskaya¹, ORCID: 0000-0003-1915-335X, orgotdel_2008@mail.ru

Muza M. Kokhan¹, ORCID: 0000-0002-7407-7575, mkokhan@yandex.

Galina D. Safonova¹, ORCID: 0000-0003-2762-9282, galdm@mail.ru

Olga G. Rimar¹, ORCID: 0000-0001-8597-9630, k27082003@yandex.ru

Denis R. Salakhov², ORCID: 0000-0003-2674-3964, drsalahov@mis66.ru

Igor D. Kuznetsov³, ORCID: 0000-0003-1138-4890, t516xc@yandex.r

Maria K. Kuklina⁴, ORCID: 0000-0002-1238-000X, mmalysheva3@mail.ru

¹ Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia

³ Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner; 39 Kuibyshev str., Perm, 614000, Russia

⁴ Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia

Abstract. The article presents a brief review of the literature about clinical manifestations, modern methods of diagnostics and treatment of an extremely rare disease — generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski. The disease is characterized by the appearance of hundreds or thousands of generalized itchy nodules on the skin of the face, trunk, limbs, genitals, oral mucosa and larynx within a short time. The disease develops at the age of over 40, has a recurrent course, spontaneous involution of individual elements with the formation of areas of depigmentation or atrophic scars is possible. The authors describe a case of their own clinical care of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski in a 50-year-old patient who consulted a dermatovenerologist at the clinic of the Ural Research Institute of Dermatovenerology and Immunopathology. The duration of the disease at the time of visit to a doctor was 2,5 years, its occurrence was preceded by repeated visits to countries with excessive insolation, which can be considered as an etiological factor in the development of the disease. The diagnosis was first suspected at a board dermatovenerologists based on the clinical picture of the disease and subsequently verified by the data of a pathomorphological examination of the biopsy of the affected skin. The effectiveness of the use of aromatic retinoids in the treatment of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski is shown and the side effects that developed in the patient with an independent increase in the dose of acitretin to 70 mg/day are given. The article states the extremely rare occurrence of this disease, as evidenced by the above clinical case, diagnosed for the first time in more than 90 years of the institute's existence. The importance of consolidating the clinical experience of several leading dermatovenerologists for the diagnostics of generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski is emphasized.

Keywords: eruptive keratoacanthomas of Grzybowski, disease pattern, diagnostics, treatment.

For citation: Kuklin I. A., Malishevskaya N. P., Kokhan M. M., Safonova G. D., Rimar O. G., Salakhov D. R., Kuznetsov I. D., Kuklina M. K. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski (case report) // *Lechaschi Vrach.* 2021; 12 (24): 81-84. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.012

Клинический этап диагностики дерматозов базируется на оценке дерматовенерологом изменений кожного покрова у больного и выявлении первичного морфологического элемента. При наличии экзофитных морфологических элементов запускается алгоритм дифференциальной диагностики с пороками развития кожи, ее поражениями при заболеваниях внутренних органов и системных заболеваниях, с неопластическими синдромами, доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи, в том числе с их редкими атипичными формами [1-5].

Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски представляет собой чрезвычайно редко встречающуюся атипичную форму кератоакантомы — доброкачественной эпителиальной опухоли кожи. Клиническая картина характеризуется наличием сотен или тысяч генерализованных мелких зудящих узелков на коже лица, век (с формированием эктропиона), туловища, конечностей, половых органов, слизистой полости рта и гортани. Заболевание развивается после 40 лет, имеет рецидивирующее течение, возможна спонтанная инволюция отдельных элементов с формированием участков депигментации или атрофических рубцов. В качестве этиопатогенетических факторов заболевания предполагается влияние ультрафиолетового излучения, химических канцерогенов, вируса папилломы человека, иммуносупрессивной терапии [6-10].

Диагноз устанавливается на основании клинической картины и данных патоморфологического исследования биоптата кожи. Дифференциальный диагноз проводится с плоскоклеточным раком кожи, язвенной формой базалиомы, контагиозным моллюском, болезнью Кирле, множественной кератоакантомой типа Фергюсона — Смита, метастазами в кожу рака внутренних органов, синдромом Мюир — Торре и др. [6, 8].

Лечение множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски не исключает рецидивов заболевания, проводится ароматическими ретиноидами или цитостатиками, в отдельных случаях применяют внутриочаговые инъекции интерферона-α, аппликации цитостатических препаратов, электрокоагуляцию, крио- и лазеродеструкцию, фотодина-

мическую терапию, а также хирургическое иссечение опухолей [11-14].

Приводим клиническое наблюдение множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски, впервые диагностированной сотрудниками института.

Больной А., 50 лет, врач, обратился в ГБУ СО УрНИИДВиИ для уточнения диагноза с жалобами на многочисленные зудящие узелковые образования на коже лица, туловища и конечностей, выраженную сухость и стянутость кожи, вплоть до «выворота» нижних век. Нарушение сна из-за зуда и стягивания кожи. Болеет в течение 2,5 лет, когда стал замечать периодическое появление единичных вышеописанных новообразований на коже лица, груди и правого предплечья, самопроизвольно исчезающих через 2-3 месяца с формированием плоских атрофических рубчиков. В течение предыдущих нескольких месяцев отметил значительное ухудшение течения заболевания: генерализацию высыпаний, усиление



Рис. 1. Больной А., 50 лет, множественные кератоакантомы кожи туловища и верхних конечностей / Patient A., 50 years old, multiple keratoacanthomas of the skin of the trunk and upper extremities

интенсивности зуда и стягивания кожи. Ретроспективно было выяснено, что пациент за 6-7 месяцев до дебюта заболевания посещал страны с избыточной инсоляцией — Коста-Рику, Кубу, Никарагуа и Таиланд.

Общее состояние больного удовлетворительное. Со стороны внутренних органов патологических изменений не выявлено.

Status specialis: кожный процесс имеет генерализованный характер. На коже лица, туловища и конечностей наблюдаются сотни эритематозных узелков диаметром от 1 мм до 8 мм, с гладкой поверхностью либо покрытых в центральной части серыми роговыми корочками, которые легко удаляются шпателем без кровоточивости (рис. 1, 2). На месте узелков, подвергшихся спонтанной инволюции, сформированы участки депигментации кожи. На коже боковой поверхности шеи имеется узел куполообразной формы, диаметром 1,7 см, в центральной части которого заметно кратерообразное углубление (псевдоязва), окруженное плотным валиком шириной до 3 мм, розового оттенка (рис. 3). Отмечен эктропион верхнего и нижнего века обоих глаз, отсутствие ресниц на нижнем веке. Слизистая ротовой полости — без специфических изменений.

В клиническом анализе крови и общем анализе мочи отклонений не выявлено. В биохимическом анализе крови повышение общего билирубина до 27,1 мкмоль/л. Исследование крови на вирусные гепатиты, ВИЧ и комплекс серологических реакций к *Treponema pallidum* отрицательные.

Патоморфологическое исследование биоптата кожи (рис. 4): «Наличие гиперпаракератоза с образованием «роговых жемчужин» в погружных выростах эпидермиса, не имеющих четкой границы с подлежащей дермой, фокусы дискератоза. Длина эпидермальных отростков достигает уровня пилосебацейных придатков. В строме кератоакантомы и подлежащей дерме определяется достаточно плотный мононуклеарный инфильтрат. Морфологическая картина соответствует формирующейся кератоакантоме».



Рис. 2. Тот же больной, множественные кератоакантомы кожи правой кисти на разных стадиях развития / The same patient, multiple keratoacanthomas of the skin of the right hand at different stages of development



Рис. 3. Тот же больной, кратерообразная кератоакантома с центральной псевдоязвой на коже боковой поверхности шеи / The same patient, crater-shaped keratoacanthoma with a central pseudo-ulcer on the skin of the lateral surface of the neck

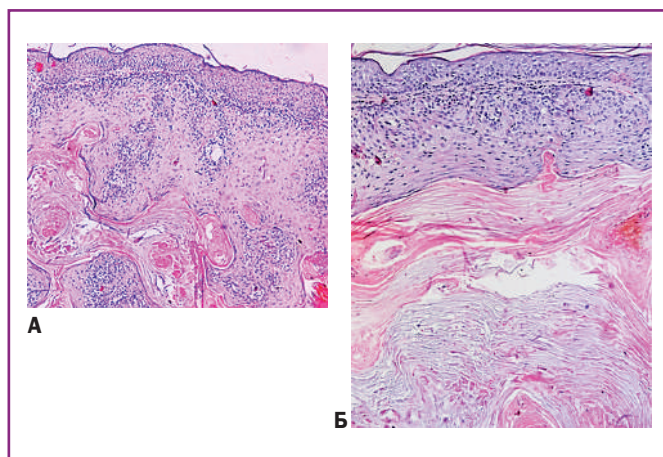


Рис. 4. Больной А., патоморфологическое исследование биоптата кожи: А — эпидермис с погружными папилломатозными и акантотическими разрастаниями (окраска гематоксилином и эозином, ув. 50); Б — признаки атипического ороговения по типу «роговых жемчужин» и массивные гиперкератотические концентрические фокусы (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100) / Patient A., pathomorphological examination of skin biopsy: А — epidermis with submerged papillomatous and acanthotic growths (stained with hematoxylin and eosin, magnification 50); Б — signs of atypical keratinization of the type of «horny pearls» and massive hyperkeratotic concentric foci (staining with hematoxylin and eosin, magnification 100)

На основании клинических и патоморфологических данных на консилиуме дерматовенерологов больному установлен диагноз: «Множественная эруптивная кератоакантома типа Гржебовски». С пациентом были обсуждены различные варианты лечения и рекомендован ацитретин (Неотигазон) в дозе 35 мг/сутки под контролем биохимического анализа крови и с динамическим наблюдением дерматовенеролога. Уже через месяц после начала приема Неотигазона отмечалось уплощение и регресс большинства мелких кератоакантом, исчезновение кожного зуда. Воодушевленный улучшением кожного процесса больной самостоятельно увеличил дозу Неотигазона до 70 мг/сутки, в связи с чем наблюдал выраженные побочные эффекты системных ретиноидов (хейлит, ксероз, шелушение ладоней и подошв, ломкость ногтей, носовые кровотечения, блефароконъюнктивит), в биохимическом анализе крови — повышение общего (73,3 мкмоль/л) и непрямого билирубина (64,1 мкмоль/л), что послужило основанием для отмены препарата. Пациент направлен на консультации к гастроэнтерологу и офтальмологу для проведения углубленного обследования на предмет уточнения возможной сопутствующей патологии. В дальнейшем с больным была утрачена связь и не было возможности проведения динамического наблюдения.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики множественной эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски ввиду редкой встречаемости данной нозологии, подчеркивает важность консолидации клинического опыта ведущих специалистов дерматовенерологов и патоморфологических исследований биоптата кожи. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Кунгуров Н. В. Болезни кожи. Монография (атлас). Екатеринбург: УрНИИДВиИ, 2014. 176 с.
[Kungurov N. V. Skin diseases. Monograph (atlas). Yekaterinburg: UrNIIDViI, 2014. P. 176.]
2. Малишевская Н. П., Кохан М. М., Соколова А. В. и соавт. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): Атлас / Под общ. ред. Н. В. Кунгурова. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
[Malishevskaya N. P., Kokhan M. M., Sokolova A. V. i soavt. Dermato-oncology (malignant neoplasms of the skin, primary lymphomas of the skin): Atlas / Pod obshch. red. N. V. Kungurova. Yekaterinburg: Izd-vo Ural. un-ta, 2016. P. 168.]
3. Куклин И. А., Кениксфест Ю. В., Волкова Н. В. и соавт. Болезнь Прингла — Бурневилля: диагностика на стыке дисциплин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 4 (4): 55–52.
[Kuklin I. A., Keniksfeſt Yu. V., Volkova N. V. i soavt. Pringle-Bourneville disease: diagnostics at the intersection of disciplines // Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2010; 4 (4): 55–52.]
4. Куклин И. А., Кохан М. М., Демидов С. М. и соавт. Клинический случай множественных опухолевидных высыпаний в практике врача дерматовенеролога // Уральский медицинский журнал. 2018; 5 (160): 116–118.
[Kuklin I. A., Kokhan M. M., Demidov S. M. i soavt. Clinical case of multiple tumor-like rashes in the practice of a dermatovenerologist // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2018; 5 (160): 116–118.]
5. Куклин И. А., Кохан М. М., Демидов С. М. и соавт. Узелковое поражение кожи лица и верхних конечностей: клиническая и патоморфологическая диагностика (случай из клинической практики) // Уральский медицинский журнал. 2018; 10 (165): 141–144.
[Kuklin I. A., Kokhan M. M., Demidov S. M. i soavt. Nodular lesions of the skin of the face and upper extremities: clinical and pathomorphological diagnostics (a case from clinical practice) // Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2018; 10 (165): 141–144.]
6. Молочков В. А., Кунцевич Ж. С., Бобров М. А. и соавт. Эруптивная кератоакантома типа Гржебовски // Альманах клинической медицины. 2014; 34: 36–41.
[Molochkov V. A., Kuntsevich Zh. S., Bobrov M. A. i soavt. Eruptive keratoacanthoma of Grzybowski type // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2014; 34: 36–41.]
7. Кунцевич Ж. С., Молочкова Ю. В., Бобров М. А. и соавт. Ацитретин в лечении эруптивной кератоакантомы типа Гржебовски // Альманах клинической медицины. 2016; 44 (1): 96–102.
[Kuntsevich Zh. S., Molochkova Yu. V., Bobrov M. A. i soavt. Acitretin in the treatment of eruptive keratoacanthoma of the Grzybowski type // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2016; 44 (1): 96–102.]
8. Lane Anzalone C., Cohen P. R. Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski // International Journal of Dermatology. 2014; 53 (2): 131–136. DOI: 10.1111/ijd.12318.
9. Parry F., Saunière D., Huertas D. L. et al. Kératoacanthomes généralisés multiples de Grzybowski: suivi d'un cas cliniquesur 11 ans // Annales de chirurgie plastique esthétique. 2016. DOI: 10.1016/j.anplas.2016.06.006.
10. Havenith R., Vos L., Frohlich A. et al. Grzybowski's Generalized Eruptive Keratoacanthomas in a Patient with Terminal Kidney Disease — An Unmet Medical Need Equally Ameliorated by Topical Imiquimod Cream and Lapacho Tea Wraps: A Case Report // Dermatology and Therapy. 2021; 11: 625–638.
11. Молочков В. А., Молочков А. В., Сухова Т. Е. и соавт. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 4: 21–24.
[Molochkov V. A., Molochkov A. V., Sukhova T. Ye. i soavt. Local photodynamic therapy of keratoacanthoma // Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2012; 4: 21–24.]
12. Молочков В. А., Молочкова Ю. В. Дерматоонкология. Лечение. М.: Практическая медицина, 2018. 328 с.
[Molochkov V. A., Molochkova Yu. V. Dermatooncology. Treatment. M.: Prakticheskaya meditsina, 2018. P. 328.]
13. Mlacker S., Kaw U., Maytin E. V. Use of photodynamic therapy and acitretin in generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski // JAAD Case Rep. 2017; 3 (5): 457–459. DOI: 10.1016/j.jdcrr.2017.06.013.
14. Mascitti H., Masson A., Brunet-Possenti F. et al. Successful Treatment of Generalized Eruptive Keratoacanthoma of Grzybowski with Acitretin // Dermatology and Therapy. 2019; 9: 383–388.

Сведения об авторах:

Куклин Игорь Александрович, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник научного клинического отдела дерматологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; kuklin71@mail.ru

Малишевская Нина Петровна, д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным отделом ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; orgotdel_2008@mail.ru

Кохан Муза Михайловна, заслуженный врач России, д.м.н., профессор, заведующий научным клиническим отделом дерматологии ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; mkokhan@yandex.ru

Сафонова Галина Дмитриевна, к.б.н., старший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; galdm@mail.ru

Римар Ольга Генриховна, младший научный сотрудник научного экспериментально-лабораторного отдела ГБУ СО УрНИИДВиИ; 620076, Россия, Екатеринбург, ул. Щербакова 5; k27082003@yandex.ru

Салахов Денис Ринатович, врач-гематолог отделения гематологии ГБУЗ СО Свердловская ОКБ № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; drsalahov@mis66.ru

Кузнецов Игорь Дмитриевич, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Куйбышева, 39; t516xc@yandex.ru

Куклина Мария Константиновна, старший преподаватель ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19; mmalysheva3@mail.ru

Information about the authors:

Igor A. Kuklin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Scientific Clinical Department of Dermatology, Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; kuklin71@mail.ru

Nina P. Malishevskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the scientific and educational department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; orgotdel_2008@mail.ru

Muza M. Kokhan, Honored Doctor of Russia, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Dermatology at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; mkokhan@yandex.ru

Galina D. Safonova, Dr. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Scientific Experimental and Laboratory Department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; galdm@mail.ru

Olga G. Rimar, Junior Researcher, Scientific Experimental and Laboratory Department at the Ural Research Institute of Dermatology, Venereology and Immunopathology; 8 Shcherbakova str., Yekaterinburg, 620076, Russia; k27082003@yandex.ru

Denis R. Salakhov, doctor-hematologist of the Department of Hematology at the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya str., Yekaterinburg, 620102, Russia; drsalahov@mis66.ru

Igor D. Kuznetsov, MD, Associate Professor of the Department of Dermato-venereology at the Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, 39 Kuibyshev str., Perm, 614000, Russia; t516xc@yandex.ru

Maria K. Kuklina, Senior Lecturer, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; 19 Mira str., Yekaterinburg, 620002, Russia; mmalysheva3@mail.ru