

*Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Rendelőintézet  
Bőrgyógyászati Osztály és Lympoedema Rehabilitációs Osztály<sup>1</sup>,  
(osztályvezető: Daróczy Judit dr., c. egyetemi tanár),  
Pathológia Osztály<sup>2</sup> (osztályvezető: Babarczy Edit dr.)*

## Generalizált eruptív keratoacanthoma sikeres kezelése acitretinnel Generalized eruptive keratoacanthomas successfully treated with isotretinoin

TELKES MÁRTA DR<sup>1</sup>., BABARCZI EDIT DR<sup>2</sup>., SZABÓ ZOLTÁN DR<sup>1</sup>,  
DARÓCZY JUDIT DR<sup>1</sup>.

### ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők Magyarországon először számolnak be acitretinnel sikeresen kezelt generalizált eruptív keratoacanthoma esetről. Az eruptívan kialakuló tumorokat kínzó viszketés kísérte, gyors ütemben kisebesedtek. A 81 éves nőbeteg családi anamnézise negatív volt. Immunhiányos állapot nem volt kimutatható. A nagy, széteső, esztétikailag is zavaró tumorok sebészi eltávolításra kerültek. A keratoacanthoma szövettani diagnózisának birtokában a beteg szisztémás, elhúzódó, acitretin kezelésben részesült, napi 10 mg dózisban, tíz hónapig. A kezelés 3. hónapjától a tumorok fokozatosan visszafejlődtek, 10 hónap után a beteg tünetmentessé vált. A kezelésnek nem volt mellékhatása.

**Kulcsszavak:**  
generalizált eruptív keratoacanthoma -  
acitretin kezelés

### SUMMARY

According to our knowledge this is the first documented disseminated keratoacanthoma case treated successfully with acitretin. The eruptively developing tumors of the 81 years old woman were characterised by ulcerations and they were escorted by itching. Negative family anamnesis and no immunodeficiency were documented. The clinical diagnosis was histologically confirmed. The patient was treated systematically with acitretin for a long period, 10mg daily for 10 months. After 3 months the number of the tumors diminished and after 10 months the patient became symptomless. No side effect of the treatment has been detected.

**Key words:**  
generalized eruptive keratoacanthomas -  
acitretin treatment

A keratoacanthoma (KA) leggyakrabban a fénynek kitett területen kialakult bőrdaganat, ami elsősorban szoliter formában jelentkezik. A klinikai képet a bőr szintjéből félgömbömszerűen előemelkedő 1-2 cm nagyságú, tömött tapintatú bőrdaganat jellemzi, melynek közepén szarumasszával kitöltött kráter található. Gyorsan növekszik, 4-6 hónapon belül spontán is gyógyulhat. Kockázati tényezők lehetnek: krónikus napfényártalom, környezeti tényezők, (tartós kátrány, arzén exsponció, rtg. ártalom), sérülések (égés, transzplantátumok), immunszuppresszív kezelés, immunhiányos állapot, genetikai tényezők, idős kor. Humán papilloma vírus szerepe vitatott. Ritkán jelenik meg eruptív generalizált formában, ami elsősorban terápiás problémát okoz.

### Esetismertetés

81 éves nőbeteg anamnéziséből csak a gyógyszeres kezeléssel stabil magas vérnyomás betegsége említendő. Bőrgyógyászhoz azért fordult, mert néhány hónapja kínzó viszketés kíséretében a bőrből kiemelkedő csomók jelentek meg testszerte. A fékezhetetlen viszketés miatt vakarta a tüneteket, amik kisebesedtek, némelyik körül

gyulladás és fájdalom alakult ki. A csomókra nyugtató krémeket kapott, amik nem szüntették a panaszokat. A tünetek szaporodtak és a meglévő csomók növekedtek, kisebesedtek.

Felvételekor testszerte tömött tapintatú papulák és tumorok láthatók. Vizsgálatakor a háton 5-10 mm nagyságú erodált felszínű papulák, vonalas vakarási nyomok, vérző excoriációk észlelhetők (1. ábra). A végtagokon, különösen a karokon igen nagy számú, 1-2,5 cm nagyságú, félgömbömszerűen a felszínből kiemelkedő tömött tapintatú, bőrszínű tumorok vannak, melyek alapjukról elmozdíthatóak. A tumorok egy része közepén besüppedt, a bemélyedt krátert szarumassza tölti ki, ami nem távolítható el (2. ábra). A kézhátakon 2-3 cm nagyságú tumorok voltak, melyeknek széle meredeken kiemelkedett a környezetéből, tapintással a rendkívül tömött tapintatú szegélyen belül csomók észlelhetők, a hám sárgásan elszínezett. A besüppedt, mély krátereket barna színű szarumassza tölti ki. A tumorokat borító hámon helyenként teleangiectasiák tűnnek át (3. ábra).

A klinikai tünetek alapján sebocystomatosis, prurigo nodularis, keratoacanthoma merült fel. A felkar egyik elváltozásából és a jobb kézháton lévő nagy kráteres daganatból készült szövettani vizsgálat. A kézhát elváltozását plasztikai sebész távolította el. Ennek egyik oka az volt, hogy a nagy kiterjedésű tumor esztétikai és életviteli problémákat is okozott. Az in toto eltávolítás másik oka az volt, hogy a kézháti daganatban az elszarusodó laphámrák lehetőségét kellett kizárni.

A szövettani vizsgálat a keratoacanthoma diagnózisát igazolta. A hám acanthosisa, a spinocellularis réteg kiszélesedése és változatos nagysá-



1. ábra

A háton számos vonalas, pontszerű excoriáció, 1-2 cm nagyságú tumorok



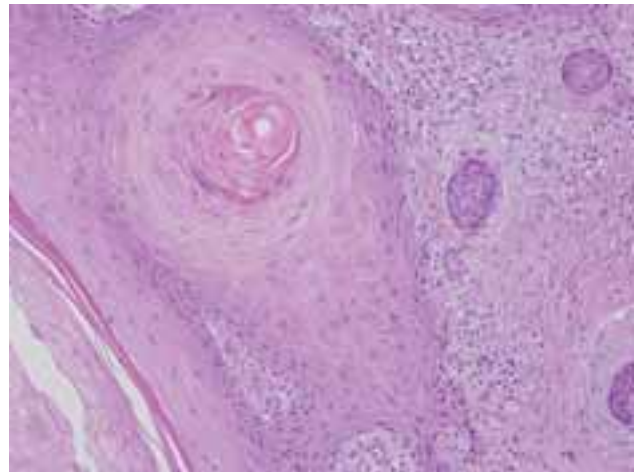
3. ábra

A kézfejekken 3-4 cm nagyságú sárgásszínű, ép bőrrel fedett tumorok kiemelkedő pereme, szarumasszával kitöltött krátert vesz körül



2. ábra

A bal karon 1-3 cm nagyságú tumorok, némelyikben szarúval kitöltött kráterszerű bemélyedés



4. ábra

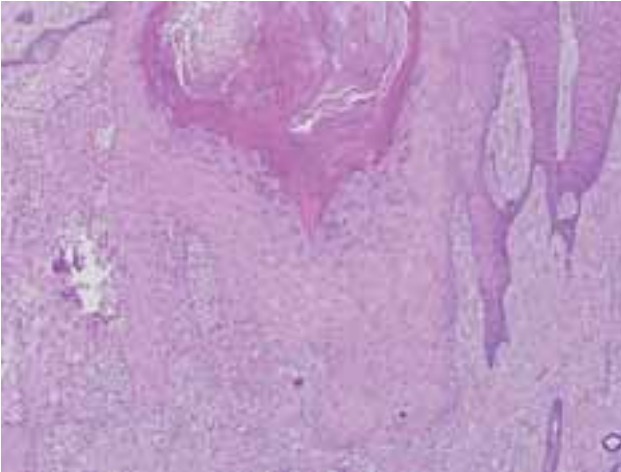
Az acanthotikus hámsejtek plasmája habos, magjuk piknotikus, kevés keratohyalin granulum látható, sok dyskeratotikus, homogén szarumasszát tartalmazó sejt figyelhető meg HE, 150x

gú, helyenként dyskeratosist mutató szarúcsízták jellemezték a képet. Az acanthotikus hámsejtek plasmája habos, világosan festődik, magjuk sok helyen piknotikus, a nucleolusok hyperkromatikusan festődnek, kóros osztódó alak nem látható. A stratum granulosum rétege nem tartalmaz jelentős mennyiségű keratohyalin granulomot. Néhány dyskeratotikus, homogén, halványrózsaszínre festődő szarumasszát tartalmazó sejt figyelhető meg. A basalis réteg sejtjei kicsinyek, a magok hyperkromatikusak, a hám-kötőszövet határa ép (4. ábra). A kiszélesedett hám lobulusok által bezárt szarucysták trichilemmális elszarusodást mutattak. A hámsejtek között jelentős számú lymphocytá, segmentált magvú neutrophil leukocytá figyelhető meg. A hám - kötőszövet határon ugyancsak széles sávban van mononuclearis sejteket tartalmazó gyulladáshoz vezető beszűrődés. Megfigyelhetők többmagvú óriássejtek is (5. ábra).

Laboratoriumi leleteiből kóros értéket nem mutató vérkép és a vérkémiail leletekből az emelkedett vércukor érték (10,0 mmol/l)

említendő. A májfunkciós, vesefunkciós és a vérszír értékek a normál tartományban voltak. Az immunológiai paraméterek és tumor markerek eltérést nem mutattak. A műszeres eljárások közül a mellkas röntgen vizsgálat a tüdőben nem mutatott kóros eltérést. A hasi ultrahang vizsgálat epekövességet igazolt. Az emlő és nyirokcsomó ultrahang vizsgálatok kórosat tünetet nem bizonyítottak. Gastrointestinalis panaszai nem voltak, a székletben vér nem volt kimutatható, ezért a gasztroszkópia és a kolonoszkópiás vizsgálat nem volt indokolt.

Kezelés: a nagy, az életminőséget kifejezetten rontó kézháti tumorokat plasztikai sebész eltávolította. A multiplex elváltozások indokolták szisztémás kezelés bevezetését. A beteg jól együttműködött és miután a tájékoztatás után vállalta az elhúzódó gyógyszeres kezelést, acitretin (Neotigason) terápiában részesült. A kezdeti magasabb dózist 2x25 mg-t a beteg nem jól tűrte, ellenőrizhetetlen szubjektív panaszai voltak, szédült, bár a vérnyomása nem emelkedett, vérkémiail paraméterei nem mutattak eltérést. A tünetek miatt a csökkentett, naponta 10 mg dózist jól tűrte. A klinikai tünetek és az esetleges mellékhatások 2 havonta kerültek ellenőrzésre. Vérszír, koleszterin értékek a normál tartományban voltak a vércukor szint normalizálódott és 5,6 – 6,4 mmol/l



5. ábra

Az acanthoticus hám lobulusok által bezárt szarucysták trichilemmális elszarusodást mutatnak. A hám kötőszövet határon gyulladásoos beszűrődés, többmagvú óriássejtek  
HE, 150x



8. ábra

3 hónapos acitretin kezelés után. A bal kézfejen a tumor műtéti eltávolításának hege, a jobb kézfejen a tumor megkisebbedett



6. ábra

3 hónapos acitretin kezelés után. A háton elvélve vannak excoriációk



9. ábra

10 hónapos acitretin kezelés után.  
A hát bőre tünetmentes



7. ábra

3 hónapos acitretin kezelés után. A bal karon a tumorok megkisebbedtek, számuk csökkent



10. ábra

10 hónapos acitretin kezelés után.  
A kar bőre tünetmentes



11. ábra

10 hónapos acitretin kezelés után. A kéz bőre tünetmentes

körüli értékekben stabilizálódott, gyógyszeres kezelést nem igényelt.

A kezelés megkezdése után 3 hónappal a bőrtünetek igen kifejezett javulást mutattak. A daganatok száma csökkent, a száruccsapok megszűntek, új tünetek nem alakultak ki. A szubjektív panaszok igen jelentősen csökkentek. Néhány vérző, vonalas excoriáció jelezte, hogy a viszketés időnként jelentkezik (6., 7., 8. ábra). Tíz hónapi kezelés után, a tumorok visszafejlődtek, a beteg tünetmentessé vált (9., 10., 11. ábra).

## Megbeszélés

A keratoacanthoma etiológiája nem ismert. Kiváltó tényező lehet a krónikus napfény ártalom, és a bőrgyógyászatban, széles körben alkalmazott (PUVA, UVB) fotokemoterápia is (1). A tévesen ártalmatlannak tekintett, de a természetes napfény ártalmakhoz hasonlóan károsító hatású solarium túlzott alkalmazásának hatására is kell gondolni. Az ionos sugárzások közül a röntgen kezelés, a kémiai carcinogének (szurok, kátrány, gépolaj, arzén) kóroki hatásai is ismertek (3). Krónikus, kiterjedt hegek korábbi traumák után (pl. égés, transzplantáció) is szerepelhetnek a kóros acanthosis és a kóros elszarusodás kiváltásában.

A humán papilloma vírus patogenetikai szerepe vitatott (6,7). Gyakrabban alakul ki KA immunhiányos állapotú betegekénél és immunszuppresszív terápia alatt állóknál.

A keratoacanthoma disszeminált formája ritka. A kialakulás háttérében genetikai eltérés feltételezhető. Az elváltozások 1-3 cm nagyságúak, számuk 10-től több százig terjedhet. Idősebb korú betegekénél a tumorok heggel gyógyulnak. Az öröklött forma serdülő, vagy fiatal korban kezdődik. Az autoszomális öröklésmentű családi formáját MSSE (multiple self-healing squamous epithelioma) leírták egy skót populációban (3,4,9).

Az ugyancsak ritka generalizált eruptív keratoacanthoma első esetét *Grzybowski* közölte (5). Felnőtt korban alakul ki, nincs családi öröklés. Az elváltozások 1-3 mm nagyságúak, számuk száz, akár ezer is lehet. A test bármely területén kialakulhatnak a tumorok, de inkább a napfénynek kitett területeken jelennek meg. A bőr mellett

a nyálkahártya is érintett lehet. Ectropiummal társulhat, az arc emiatt maszkyszerű. A tünetek néhány hónap alatt alakulnak ki, viszketnek. Spontán, heggel gyógyulnak. Ritkán tumoros átalakulás figyelhető meg. 23 eruptív keratoacanthoma eset 16 éves megfigyelése után nem tapasztaltak a megfigyelők invazív daganat növekedést és nem találtak olyan esetet, ahol elszarusodó laphámrák keletkezett volna, vagy belső szervi érintettség alakult volna ki (7).

A multiplex keratoacanthoma különösen ritka formáját az jellemzi, hogy bármely életkorban kialakulhat és nagyobb tumorok, kicsiny, behúzódtott közepű, báránymillőre emlékeztető apró papulákkal keverednek. Családi előfordulás nem jellemző (3, 9).

Muir-Torre szindrómában (3) elsősorban colorectalis daganatokhoz társulhat keratoacanthoma, de gyakoribb a társulás sebaceus carcinomával. A tumorok 1-3 cm nagyságúak, és a fejen, nyakon, hajjas fejbőrön, szemhéjon helyezkednek el.

Urogenitalis (3) daganattal is társulhat a KA, ezt a szindrómát keratoacanthoma visceral carcinoma szindrómának (KAVCS) nevezik. Főleg nőbetegeken fordul elő, 50-80 éves korcsoportban.

A szoliter keratoacanthoma kezelésében alkalmazható sebészi kimetszés, éles kanállal való eltávolítás, elektrokoaguláció, lézeres eltávolítás, fagyasztás. Lokális kezelés sikeres lehet az elváltozásba fecskendezett kortikoszteroiddal, 5 fluorouracyl, bleomycin, podophyllin lokális alkalmazásával. Régebben történt kezelés lokális röntgen besugárással is, ma ez a kezelés már nem javasolt.

Multiplex, disszeminált KA esetében a szisztémás retinoid terápia javasolt (8, 9), az eruptív formában tünetmentesedéssel járó esetek ismertek (10). A hatékonyság magyarázata, hogy a retinoidok csökkentik a sejtek keratinizációs aktivitását és fokozzák az IL2 termelődését. A multiplex KA esetekben igazolni lehetett az IL2 termelés csökkenését. Ez lehet arra magyarázat, hogy a szoliter KA esetekben a retinoid kezelés kevésbé hatásos.

Jó eredményről számoltak be H2 receptor blokkoló ranitidin kezeléssel is, ami szintén az IL2 termelődés fokozásával váltja ki a hatását (2). Alkalmazható szisztémás methotrexat és cyclophosphamid kezelés is, de az elhúzódo kezelések több mellékhatással járhatnak (vérkép, májfunkció).

A bemutatott esetben acitretin (Neotigason) kezelést alkalmaztunk. A kezdeti magasabb dózist 2x25 mg-t a beteg nem jól tűrte, szédült, azonban a vérnyomása nem emelkedett, vérkémiai paraméterei nem mutattak eltérést. Az alacsony, napi 10 mg dózisu acitretin kezelést jól viselte, nem voltak sem szubjektív, sem objektív (nyálkahártya szárazság, vérnyomás ingadozás, vérsír emelkedés) mellékhatások. Rendszeresen járt ellenőrzésre és már 3 hónap múlva jelentős javulás volt. A tumorok visszafejlődtek, a viszketés csökkent (6., 7., 8. ábra). Tíz hónapos kezelés után tünetmentessé vált (9., 10., 11. ábra). A beteg gondozása és megfigyelése folyamatos. A gyógyszer elhagyása után (3 hónap) kiújulás nem észlelhető.

## IRODALOM

1. *Craddock K. J., és mtsai.*: Multiple keratoacanthomas arising post-UVB therapy. *J Cutan Med Surg.* (2004) 8, 239-43.
2. *Dangoisse C., Meyvisch K., Ledoux M.*: Multiple eruptive keratoacanthoma and immunity disorders. *Dermatology.* (1993), 186, 313-6.
3. *Feldman R. J., Maize J. C.*: Multiple keratoacanthoma in a young woman: report of case emphasizing medical management and a review of the spectrum of multiple keratoacanthoma. *Int J Dermatol.* (2007) 46, 77-9.
4. *Gjersvik P., Egass E., Clausen O. P.*: Grzybowski's generalized eruptive keratoacanthomas: a case report. *Eur J Dermatol.* (2000) 10, 135-8.
5. *Grzybowski M.*: A case of peculiar generalized epithelial tumors of the skin. *Br J Dermatol* (1950) 62, 310-3.
6. *Haas N., és mtsai.*: Nine-year follow-up of case of Grzybowski multiple keratoacanthomas and failure to demonstrate human papillomavirus. *Br J Dermatol.* (2002) 47, 793-6.
7. *Schwartz RA., Blaszczyk M., Jablonska S.*: Generalized eruptive keratoacanthoma of Grzybowski: follow-up of the original description and 50-year retrospect. *Dermatology.* (2002) 205, 348-52.
8. *Stavrianeas N. G., és mtsai.*: Eruptive multiple keratoacanthomas of the extremities. *Acta Derm Venereol.* (1998), 78, 228-9.
9. *Street M. L., White J. W. Jr., Gibson L. E.*: Multiple keratoacanthomas treated with oral retinoid. *J Am Acad Dermatol.* (1990) 23, 862-66.
10. *Vandergriff T., Nakamura K., High W. A.*: Generalized eruptive keratoacanthomas of Grzybowski treated with isotretinoin. *J Drugs Dermatol.* (2008) 7, 1069-71.

## HAZAI HÍREK

Dr. Horkay Irén professzor asszonyt az European Society for Photodermatology (ESPD) tiszteletbeli tagjának választotta.

Professzor asszonynak szívből gratulál a Szerkesztőség