

БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

С. Тонев

НАУЧЕН СЕКРЕТАР:

М. Кагурина

PRINCIPAL EDITOR:

S. Tonev

SCIENTIFIC SECRETARY:

M. Kadurina

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Н. Цанков

К. Праматаров

Д. Господинов

Г. Матеев

Ж. Казанджиева

С. Василева

Р. Янкова

К. Николова

EDITORIAL BOARD:

N. Tsankov

K. Pramatarov

D. Gospodinov

G. Mateev

J. Kazandjieva

S. Vasileva

R. Yankova

K. Nikolova

XLIX, БРОЙ 2 / 2011

ISSN 0417-0792

СЪДЪРЖАНИЕ

КОНСЕНСУС

НАЦИОНАЛЕН КОНСЕНСУС ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА КОНТАКТНИЯ ДЕРМАТИТ

Ж. КАЗАНДЖИЕВА, Р. ДЪРЛЕНСКИ, Р. ЯНКОВА, Н. БЕРОВА, С. ТОНЕВ,
М. КАДУРИНА, Д. ГОСПОДИНОВ, Е. ХРИСТАКИЕВА, А. НИКОЛОВА,
М. МАНДАДЖИЕВА, Г. МАТЕЕВ, С. ВАСИЛЕВА, Н. ЦАНКОВ 3

РОЛЯ НА ТЕТРАЦИКЛИНИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РОЗАЦЕЯ

М. КАДУРИНА, Ж. БОЧЕВА 17

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ С ОБЗОР В ЛИТЕРАТУРАТА

М. КАДУРИНА, В. МАТЕЕВА, А. ШЕФ 22

ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ПОЛИАМИННИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНИТЕ КЕРАТИНОЦИТНИ ПРОЛИФЕРАЦИИ

В. БРОШТИЛОВА, В. ЛОЗАНОВ, Л. МИТЕВА 29

ИЗСЛЕДВАНЕ НА СЕКРЕТОРЕН ИМУНОГЛОБУЛИН А (S-IGA) ОТ СЛЮНКА И ОБЩ ИМУНОГЛОБУЛИН А ПРИ ПАЦИЕНТИ С АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Д. ГРОЗЕВА, Д. ГОСПОДИНОВ, С. ГЕЧЕВА 37

ЛОКАЛЕН ТИМОЛОЛ МАЛЕАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕМАНГИОМИ В КЪРМАЧЕСКА И ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

К. СЕМКОВА, Ж. КАЗАНДЖИЕВА 45

РЕДКИ КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

BENIGN CEPHALIC HISTIOCYTOSIS

М. КАДУРИНА, И. ПЕЕВ, А. ЙОРДАНОВА, Е. ОБРЕШКОВА 49

ФИТОДЕРМАТИТ ОТ КОНТАКТ С HYLOTELEPHIUM SPECTABILE

Р. ДЪРЛЕНСКИ, Ж. КАЗАНДЖИЕВА, А. НИКОЛОВА, З. ДЕМЕРДЖИЕВА,
Н. ЦАНКОВ 56

ERYTHEMA ANNULARE CENTRIFUGUM, АСОЦИИРАНА С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ

Л. МИТЕВА, И. БОТЕВ, М. ГЕРГОВСКА 60

УХАПВАНЕ ОТ ДЪРВЕНИЦИ (CIMICOSIS)

К. МАНУЕЛЯН, К. ДРЕНОВСКА, С. ВАСИЛЕВА 64

АТРОФОДЕРМА НА PASINI PIERINI

А. ЖЕЛЯЗКОВ, М. БАЛАБАНОВА, Н. ЦАНКОВ 69

CONSENSUS

NATIONAL CONSENSUS ON DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CONTACT DERMATITIS

J. KAZANDJIEVA, R. DARLENSKI, R. YANKOVA, N. BEROVA, S. TONEV,
M. KADURINA, D. GOSPODINOV, E. HRISTAKIEVA, A. NIKOLOVA,
M. MANDADJIEVA, G. MATEEV, S. VASILEVA, N. TSANKOV 3

THE ROLE OF TETRACYCLINES IN ROSACEA TREATMENT

M. KADURINA, G. BOCHEVA 17

ORIGINAL ARTICLES

PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM – CASE PRESENTATION AND REVIEW IN THE LITERATURE

M. KADURINA, V. MATEEVA, A. SHEF 22

INVESTIGATIONS ON POLYAMINE METABOLISM CHANGES OF BENIGN KERATINOCYTIC PROLIFERATIONS

V. BROSHTILOVA, V. LOZANOV, L. MITEVA 29

RESEARCH OF SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A (S-IGA) FROM SALIVA AND TOTAL IMMUNOGLOBULIN A IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

D. GROZEVA, D. GOSPODINOV, S. GECEVA 37

TOPICAL TIMOLOL MALEATE FOR TREATMENT OF INFANTILE HEMANGIOMAS

K. SEMKOVA, J. KAZANDJIEVA 45

RARE CLINICAL REPORTS

BENIGN CEPHALIC HISTIOCYTOSIS

M. KADURINA, I. PEEV, A. JORDANOVA, E. OBRESHKOVA 49

PHYTODERMATITIS TO HYLOTELEPHIUM SPECTABILE

R. DARLENSKI, J. KAZANDJIEVA, A. NIKOLOVA, Z. DEMERDJIEVA,
N. TSANKOV 56

ERYTHEMA ANNULARE CENTRIFUGUM ASSOCIATED WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

L. MITEVA, I. BOTEV, M. GERGOVSKA 60

BED BUG BITES (CIMICOSIS)

K. MANUELYAN, K. DRENOVSKA, S. VASSILEVA 64

ATROPHODERMA OF PASINI AND PIERINI

A. ZHELYAZKOV, M. BALABANOVA, N. TSANKOV 69

Национален консенсус за диагностика и лечение на контактния дерматит

**Ж. Казанджиева¹, Р. Дърленски², Р. Янкова³, Н. Берова³, С. Тонев⁴,
М. Кадурина⁴, Д. Господинов⁵, Е. Христкаева⁶, А. Николова¹,
М. Мандаджиева⁴, Г. Матеев¹, С. Василева¹, Н. Цанков²**

¹Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“, София

²Отделение по кожни и венерически болести, Токуда болница, София

³Катедра по кожни и венерически болести, Медицински факултет, Пловдив

⁴Клиника по дерматология, алергология и венерология, Военномедицинска академия, София

⁵Клиника по кожни и венерически болести, Медицински факултет, Плевен

⁶Клиника по кожни и венерически болести, Медицински факултет, Стара Загора

National Consensus on Diagnostics and Treatment of Contact Dermatitis

**J. Kazandjieva¹, R. Darlenski², R. Yankova³, N. Berova³, S. Tonev⁴,
M. Kadurina⁴, D. Gospodinov⁵, E. Hristakieva⁶, A. Nikolova¹,
M. Mandadjieva⁴, G. Mateev¹, S. Vasileva¹, N. Tsankov²**

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital – Sofia

³Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty – Plovdiv

⁴Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy – Sofia

⁵Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty – Pleven

⁶Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty

Българският консенсус за КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ е приет на заседание на работната група по дерматоалергология към Българското дерматологично дружество с участието на проф. Свен Малте Йон (Германия). Консенсусът съдържа последните данни за етиопатогенезата, клиниката, диагностиката и терапията на контактния дерматит и е направен, за да се използва от специалисти дерматолози в интерес на пациентите и в рамките на добрата клинична практика.

Определение

Контактният дерматит (КД) е възпалителна реакция на кожата, която се определя като екзема или дерматит. КД възниква в резултат от контакт на кожата с екзогенни субстанции, които действат като алергени и/или иританти. Екзема и дерматит са равнозначни понятия и отговарят на специфична клинична картина с характерен еритем, везикули,

ексудация, папули, скъами и крусти, които се появяват по кожата последователно или едновременно. КД бива алергичен и иритативен, а когато в етиопатогенезата участват и светлинните лъчи, говорим за фотодерматит [1]. Фотодерматитите не са обект на настоящия консенсус. Практическа клинична класификация на КД е представена в **таблица 1**.

1. Контактен дерматит	Контактна, възпалителна реакция на кожата, възникнала в резултат от контакт с алергени или иританти.	
	1.1. Иритативен	Дозозависима реакция, която може да протича остро, подостро, хронично или само със субективни симптоми (вж. табл. 2).
	1.2. Алергичен	Резултат от многократен контакт на кожата с контактен алерген, към който пациентът е сенсibiliзиран.
2. Фотоконтактен дерматит	Екземният процес е предизвикан или агравирен от светлината.	
	2.1. Фототоксичен	Фототоксичното вещество се активира под влияние на ултравиолетовата светлина и оказва токсични (иритиращи) ефекти върху кожата.
	2.2. Фотоалергичен	Контактният алерген се активира под влияние на ултравиолетовата светлина и се развива реакция по типа на алергичния контактен дерматит.
	2.3. Фотоагравирен	Контактен дерматит, който се влошава от въздействието на светлинните лъчи.
3. Системен контактен дерматит	При системно приемане (през устата, по венозен път) на алергена, към който индивидът е свръхчувствителен, възниква екземнен процес. Най-чести алергени са лекарства, метали, оцветители и хранителни добавки.	

Таблица 1. Класификация на контактния дерматит

Иритативният контактен дерматит (ИКД) представлява остра или хронична възпалителна реакция в резултат от контакта на кожата с екзогенни вещества, които оказват директно увреждащо върху кожата действие [2]. ИКД е дозозависима реакция, определя се от времето на експозиция с иританта и се развива на мястото на контакта с дразнещата субстанция [1]. При ИКД не е задължителен предварителен контакт с вредния агент (сенсibilизация) и често заболяването засяга голяма част от изложените на действието на иританта индивиди. Доскоро възприеманата концепция за ИКД като реакция, протичаща без активното участие на имунната система, днес еволюира. Съществуват доказателства, че иританти могат да активират клетките на имунната система, а кератиноцитите да отделят проинфламаторни цитокини при контакта им с кожата [3].

В литературата понятията „иритация“ и „иритативна реакция“ се използват често като синоними на ИКД. Иритативните реакции на кожата се систематизират в 10 подгрупи, в зависимост от тяхното протичане, клинична характеристика и прогноза (табл. 2) [4].

Алергичният контактен дерматит (АКД) представлява имунологично-медицирана, възпалителна реакция от забавен (IV) тип при сенсibilизирани към даден алерген индивиди [1, 5]. Клинично АКД се характеризира с еритем, едем, везикуляция, ексудация и крусти в острата фаза и лихенификация, хиперкератоза и атрофия с десквамация в хроничната фаза. Съществуват над 3000 субстанции, които могат да предизвикат сенсibilизация при контакт с кожата, които произхождат от битовата и професионалната среда на пациентите [6]. Понятията „контактна свръхчувствителност“ и „контактна алергия“ са синоними и обозначават сенсibilизация и патологично увеличена чувствителност на даден индивид към определен алерген. „Алергична реакция“ или „положителна алергична реакция“ носят същия смисъл, но се употребяват най-често при интерпретиране на резултатите от епикутанното алергологично тестване [5]. Трябва да се прави разлика между контактна свръхчувствителност (алергия) реакция и АКД, който обозначава клиничната изява (заболяване), резултат от патологичната реактивност на организма.

Иритация	Начало	Прогноза	Забележка
Остър ИКД	Остро	Добра	Клинично преобладават еритем, едем, папули и везикули. Възможно е образуване на були, некрози.
Забавен ИКД	Забамено (12–24 ч. след контакта)	Добра	Най-чести причинители: dithranol (anthralin), calcipotriol, benzalkonium chloride
Хроничен ИКД (синоним: кумулативен ИКД)	Бавно (седмици до години)	Различна	Продължителност >6 седмици
Остра иритативна реакция	Остро	Добра	Мономорфна клинична картина – преобладават един тип лезии. Типични причинители: дегергенти
Травматичен ИКД	Бавно, след механична травма	Различна	Бавно възстановяване
Акнеиформен ИКД (синоними: пустулозен/фоликуларен ИКД)	Умерено (седмици до месеци)	Различна	Клинично – стерилни пустули, акнеиформен обрив. Типични причинители: метали, катрани, минерални масла, халогени, вазелин
ИКД без еритем (суберитемен ИКД)	Бавно	Различна	Без видими клинични признаци на иритация. Често е в началните етапи на контакта с етиологичния агент.
Субективна (сензорна) иритация	Остро	Добра	Преобладават субективните оплаквания – сърбеж, парене, щипане, без клинични белези на възпаление.
Фрикционен дерматит	Бавно	Различна	Резултат от често повтарящо се механично триене.
Астеатотична екзема (синоними: eczema hiemalis, eczema craquelé)	Бавно	Различна	Клинично – сухота на кожата, най-често при възрастни през зимния период.

Таблица 2. Класификация на иритацията на кожата по Chew и Maibach [4]

Социална значимост на проблема: епидемиологични данни

Контактният дерматит (КД) е най-честата дерматоза в развитите страни и втора по честота след инфекциозните дерматози в развиващите се страни [1]. От 15 до 25% от случаите в една дерматологична практика се диагностицират като КД [7]. Според статистическите данни КД заема второ място сред най-често поставяните дерматологични диагнози. Редица фактори затрудняват определя-

нето на болестността и заболяемостта от КД – например критериите за поставяне на диагнозата; активното регистриране на случаите; разностранната клинична изява. В световен мащаб болестността варира от 2,7 до 13,6 случая на 1000 [8]. Въпреки че няма точни данни, счита се че контактният дерматит е по-чест при индивиди от бялата раса в сравнение с представители на негроидната. Отношението мъже:жени е 1:2 [8].

Честотата на ИКД е значително по-голяма в сравнение с тази на АКД [9]. Според различни-

те автори отношението между ИКД и АКД варира, но във всички случаи преобладава ИКД, като обхваща между 55 и 80% от случаите [8, 9]. Често ИКД служи като терен, на който се развива контактна свръхчувствителност – фактор, затрудняващ проследяването на реалното разпределение между ИКД и АКД. Според някои проучвания жените имат по-силна реактивност към иританти спрямо мъжете [10], но други автори не потвърждават тази зависимост [11].

Данните за заболяемостта от АКД варират между 5 и 15% годишно [6–8]. Значително по-висока е честотата на контактната свръхчувствителност, определена чрез епикутанно тестване и достигаща до 30–40% от популацията [7, 12]. Разпределението по пол е трудно за обобщаване, тъй като зависи от други фактори, като вид на алергена, време на експозиция, професионална група, съпътстващи дерматози и др. Най-чест контактен алерген е никелът, който се открива при 19,7 до 24,4% от случаите, следван от кобалт (6,2–8,8%), калиев бихромат (2,4–5,9%), перувиански балсам (5,3–6,8%), пара-фенилендиамин (4–6,2%) и methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (2,7–4,1%) [2, 6, 13–15].

Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване и достига до 30% от всички заболявания и до 90% от всички дерматози, възникнали в работната среда [8, 16]. АКД съставлява 7% от всички професионални заболявания в САЩ и е причината годишно да се изразходват 250 000 000 щатски долара за обезщетения от работодателя, медицински грижи и загубена трудоспособност [17]. Най-често засегнатите професионални групи са хората, занимаващи се с козметични грижи (включително фризьори), ангажираните в хранително-вкусовата индустрия, цветари, строители, фармацевти, медицински персонал, земедельци, бояджии и др. [8]. При изброените групи има комбиниране на различни увреждащи фактори в професионалната среда, които обуславят високата заболяемост от КД.

Клинична картина

Клиничната картина на КД е разнообразна и зависи от:

Екзогенни фактори

- Локализация;
- причинител – алерген, иритант, химична структура, рН;
- количество субстанция – разтворимост, вехикулум, концентрация;

- време на контакт;
- начин на контакт;
- механични фактори – натиск, фрикция, абразия;
- температура на тялото;
- физични фактори – вода, студ, УВ лъчи и т.н.;
- климатични условия – температура, влажност, вятър.

Ендогенни фактори

- индивидуална свръхчувствителност;
- чувствителна кожа;
- атопия;
- етнически фактори;
- възраст;
- индивидуална чувствителност към УВ лъчи.

Основни клинични форми на КД

I. Иритативен контактен дерматит (ИКД). ИКД е неалергичен. За ИКД се използват следните синоними – токсичен КД, дегенеративен КД, субтоксичен КД, кумулативно-токсичен КД.

I.1. Субективна иритираща реакция – идиосинкразична реакция, която се изразява в парене и смъдене, възникващо минути след контакт с различни вещества, без да има видима промяна по кожата. Най-честата локализация на субективната иритираща реакция е лицето. Най-чести причинители на този тип реакция са козметични препарати или фотозащитни средства.

I.2. Остър иритиращ КД – резултат от контакт със силно иритиращи вещества, които причиняват еритем, едем, везикули, були – до некротични реакции на кожата. Причинители са най-често силни иританти или каустични средства.

Характеристики:

- появява се за часове след експозицията, много бърза поява и бързо обратно развитие;
- често мономорфен обрив, много силно изразени клинични симптоми – до кожна некроза;
- субективно: повече парене и болка, отколкото сърбеж;
- остро очертани граници на мястото на контакта, не се разпространява.

I.3. Хроничен (кумулятивно-токсичен) ИКД – резултат от многократно въздействие върху кожата на слаби дразнителни, които могат да бъдат химични (детергенти, органични разтворители, сапуни, слаби киселини и основи) или физико-химични (сух въздух, топлина и прах).

Характеристики:

- появява се след години, бавно обратно развитие;
- най-често по дорзалните повърхности на ръцете и пръстите;
- индивиди с atopична диатеза;
- първият признак е неприятна сухота на кожата, последвана от еритем и десквамация; развива се хиперкератотична екзема с фисури;
- обхваща мястото на контакта, но в по-широки граници, няма тенденция за разпространение.

I.4. Особени форми на ИКД

I.4.1. Хроничен иритативен дерматит на ръцете

- най-честото професионално заболяване, висока честота сред домакини;
- хроничен контакт с иритиращи и изсушаващи субстанции – вода (често миене на ръцете), химикали, цимент, катрани;
- засяга асиметрично гърба на ръцете, като доминиращата ръка е засегната повече;
- клиничните прояви са абсолютно ограничени на мястото на контакта;
- задължително е провеждането на епикутанно тестване, за да се направи диференциална диагноза с АКД.

I.4.2. Хиперкератотичен палмо-плантарен дерматит (тилотичен дерматит)

- смята се, че има генетична предиспозиция към абнормна кератинизация на длани и стъпала;
- atopичната диатеза и професионалните фактори не са от значение.

I.4.3. Астеатотичен дерматит

- локализирано изсушаване на кожата с фино залющване, с леки възпалителни промени;
 - три различни варианта:
 - астеатотичен дерматит – суха кожа в локализирани участъци, особено в областта на лицето и дисталните части на крайниците, където се появяват плаки с десквамация и лек еритем;
 - екзема Craquelé – кожата е суха, с по-големи сквами и фисури, с типичния вид на „напукан китайски порцелан“;
 - екзема Cannele – участъци със суха кожа са заобиколени от фисури, „като крепостен ров“.

II. Алергичен контактен дерматит

II.1. Алергичен КД – резултат от сенсibiliзация на имунната система към специфични алергени

- локализацията и конфигурацията на лезиите може да насочат към причинителя:
 - при КД на лицето най-честата клинична проява е еритем, едем и десквамация на клепачите;
 - по глезените най-често има линейни лезии вследствие от контактен дерматит от растения;
 - на местата на триене – аксиларни, ингвинални гънки, колани – най-често се проявява текстилният контактен дерматит;
 - по длани и стъпала заради дебелината на роговия слой обикновено везикулите конfluират и се наблюдават були;
- предварителна сенсibiliзация;
- локални фактори:
 - увредена кожа;
 - типа на експозиция – смята се, че никеловата алергия е по-честа при пиърсинг на ушите, отколкото ако само се носи пръстен;
- тежестта не зависи от дозата и времето на експозиция;
- много често настъпва дисеминация, като вторичната ерупция обикновено е симетрична;
- само отделни индивиди от всички, които са били в контакт с веществото, развиват АКД;
- възможно е да се наблюдава феномен – кръстосана реактивност, реакция към вещества със сходна химична структура.

II.2. Особени форми на АКД

II.2.1 Ектопичен АКД

- пренасяне на алергена в друг участък, т.нар. „авотрансфер на алерген“ – например от ръцете на лицето, от ръцете на скротума, от краката на ръцете (посредством разчесване).

II.2.2 Конубиален (консортен) дерматит

- от продукти на партньора, т.нар. „хетеротрансфер на алерген“.

II.2.3. Airborne АКД

- от контакт с летливи субстанции, диспергирани във въздуха;
- може да бъде както АКД, така и ИКД;
- най-често се засяга кожата на лицето.

II.2.4. Дисхидрозиформен дерматит

- типична картина на дисхидроза (помфоликс), която понякога се асоциира с АКД. Най-често се касае за вътрешно приемане на контактния алерген – никел, кобалт, перувиански балсам, лекарства;
- обикновено се среща при атопици.

II.2.5. Контактен дерматит на лигавиците

- засягат се клепачи, уста, гениталии;
- поява на еритем и едем, но и на лихеноидни реакции;
- основни клинични форми са алергичен стоматит (от стоматологични материали, паста за зъби, вода за уста, лекарства, гъвки); алергичен хейлит (червила, фотопротектори, лекарства); алергичен конюнктивит (лекарства, разтвори за лещи, козметични препарати); алергичен баланит/вулвит (дезодоранти, презервативи, лубриканти, дезинфектанти, лекарства).

II.2.6. Хематогенен АКД (системен КД, синдром на АКД) – екзема процес, който възниква след приемане на алергена системно (през устата, инхалаторно или инфузионно). Този вид алергени обикновено са лекарства, метали, оцветители, хранителни добавки, към които има вече локална свръхчувствителност:

- при вече създадена свръхчувствителност е възможно системното приемане на алергена да причини дисеминирана реакция, да се получи ексацербация на предшестваща екзема или да се влоши ходът на съществуващ дерматит;
- хематогенният АКД се характеризира с появата на симетрични еритемни папули, които могат да се развият в папуло-везикули и подобни на еритема ексудативум лезии;
- рядка форма на хематогенния АКД е „синдромът на папиана“ (Vaboop syndrome), при който се наблюдава еритем в областта на аксилите, глутеусите и ингвиналните гънки.

II.2.7. Протеинов контактен дерматит

- рядка форма на алергична реакция към протеини от растителен или животински произход, най-често засягаща кожата на ръцете при хора, ангажирани професионално в обработката на хранителни продукти (готвачи, търговци, месопреработватели). Описани са и реакции към козметични продукти, съдържащи протеинови екстракти (соя, плацента и др.);
- клинично се характеризира с триадата: (1) хроничен дерматит, (2) остра уртикариална или везикулозна ерупция при контакт с

алергена, (3) положителни тестове за бърз тип алергични реакции (тест с убождане или скарификационна проба).

III. Кожни заболявания в спектъра на екземата

- **пигментна пурпура или пигментен КД** – реакции на гуми и багрила;
- **грануломатозни реакции** – реакции на метали и татуировки;
- **склеродермиформени лезии** – реакции на органични разтворители.

Диагностика

Диагностиката на КД е комплексен процес, който започва с детайлна анамнеза и статус на пациента. С цел систематизиране на получената информация и пълната история на заболяването, настоящият консенсус предлага стандартизиран въпросник при всеки пациент с контактен дерматит (фиг. 1).

Епикутанното (пач) тестване, въведено преди повече от 120 години, днес се приема за златен стандарт в диагностиката на контактните алергични реакции. Чувствителността и специфичността на епикутанното тестване варира между 70 и 80% [18]. При пач теста стандартизиран алерген, в съответна концентрация и носител (вода, вазелин, ацетон), се поставя в контакт с кожата на пациента и се отчита провокирането на екземна реакция от алергена.

Индикации за епикутанно тестване

Индицирани за тестване са всички пациенти, при които има съмнение за контактна алергия, включително пациенти с екзема на ръцете, дерматит на клепачите, както и други локализации на заболяването. Показани са и пациенти, при които локалното лечение със стероиди или други локални медикаменти не повлиява или влошава лекуваната дерматоза. При болни с резистентен на терапия атопичен и себореен дерматит, розацея, хронични улкуси на долните крайници епикутанно тестване е от съществено значение за поставяне на правилна диагноза.

Контраиндикации

Няма абсолютни контраиндикации за провеждане на пач тест с изключение на анамнеза за системна анафилактична реакция към някои от предполагаемите алергени. Бременността и кърменето не представляват абсолютни контраиндикации, но епикутанното тестване е желателно да се провежда при тези пациенти само при абсолютна неотложност.

Фиш за регистриране на прегледан пациент

Инициали	Възраст:	Пол: ☐ мъж ☐ жена
Местоживеене:	Телефон	E-mail:
Етническа принадлежност: ☐ Българска	☐ Ромска	☐ Турска
☐ Арменска	☐ Руска	☐ Друга (Моля, посочете)

1. Кожен фототип (по Fitzpatrick: 1-6)
2. Тип кожа: ☐ Суха ☐ Мазна ☐ Нормална ☐ Смесена
3. Давност на оплакванията: години и месеца
4. Професия: От кога работи тази професия: от години и месеца
(N.B. Моля, посочете, ако пациентката е в майчинство и от кога!)
5. Хоби (активности в свободното време) на пациента

Дерматологична диагноза:

- локализация на оплакванията: ☐ лице; ☐ клепачи; ☐ устни; ☐ назолабиални гънки; ☐ врат; ☐ трункус; ☐ горни крайници; ☐ длани; ☐ долни крайници; ☐ стъпала; ☐ ингвинални гънки; ☐ аксиларни гънки; ☐ лакътни гънки; ☐ гънки на гривнените стави; ☐ коленни гънки; ☐ глезенни гънки; ☐ интердигитални гънки; ☐ капилицум; ☐ нокти и нокътен вал; ☐ орална лигавица; ☐ генитална лигавица; ☐ очна лигавица; ☐ назална лигавица; ☐ ДРУГИ:.....

- симетричност на обрива: да / не

- морфологична характеристика:

Анамнеза/ клинични данни за друго заболяване:

Приемани медикаменти (вкл. локално прилагани средства):

Има ли доказана алергия на кожата (храни, лекарства, козметика, бижута, метали, растения, животни, др.) да / не

Ако "да", разяснете:

Лична атопична предиспозиция (моля оградете правилния отговор):

атопична екзема: да/ не / не е известно	алергичен ринит: да/ не / не е известно	астма: да/ не / не е известно
---	---	-------------------------------

Фамилна анамнеза за атопия (кръвни родственици до 2-ро коляно) (моля оградете правилния отговор):

атопична екзема: да/ не / не е известно	алергичен ринит: да/ не / не е известно	астма: да/ не / не е известно
---	---	-------------------------------

Алергологично тестване

Информирано съгласие: да/не

Противопоказания: да/не

Алерген	Конц. в %	Начин на приложение	Отчитане на реакциите				Връзка с оплакванията при пациента
			20 мин	Ден 2	Ден 3		
							липсва/вероятна/сигурна

Допълнителни бележки:

Дата:
д д м м г г г г

Подпис на лекаря: _____

Възрастта не е ограничаващ фактор за пач тест, въпреки това тестването на деца под 6 години и възрастни над 65 трябва да се преценява индивидуално за всеки отделен случай.

Лечението със системни и локални медикаменти може да повлияе резултатите от епикутанното тестване [19]. Пациентите не трябва да са прилагали локални стероиди или калциневринови инхибитори на мястото на поставяне на алергените поне 2 седмици преди тестването. Облъчване с УВ светлина (естествена или солариуми) в тест зоната е нежелателна поне 3 седмици преди тестването, поради риска от фалшиво-отрицателен резултат [20]. Приемането на системни имunosупресори (азатиоприн, метотрексат и др.) трябва да се ограничи преди провеждане на пач тест, ако това не влияе на основното заболяване, поради което се налага техният прием. Лечението със системни кортикостероиди също повлиява резултатите от епикутанното тестване [21]. Доза от 10 mg/ден [21] преднизолонов еквивалент не повлиява резултата от теста и е приемлива по време на тестването. Антихистаминовите препарати теоретично нямат отношение към епикутанните реакции и затова не е задължително тяхното спиране преди тестването. Въпреки това някои центрове приемат правилото за спиране на системни антихистаминови средства 2–3 дни преди провеждане на тестването.

Относително противопоказание за пач тест е наличието на активен кожен обрив (екзема, акне, инфекциозна дерматоза) в зоната на провеждане на тестването, най-често гърба. Това може да доведе до т.нар. „синдром на раздразнения гръб“ (angry back), проявяващ се с множествени фалшиво-положителни реакции. В тези случаи се препоръчва първоначално третиране на заболяването или приложение на алергените на алтернативен участък (бедра, мишници).

Процедура

Провеждането на епикутанно тестване задължително се предхожда от детайлна анамнеза, както и подписване на формуляр за информирано съгласие, в който се разяснява същността на процедурата, евентуалните рискове и последици. Желателно е всеки център да изготви такъв формуляр и да изисква попълването му от пациента преди тестването.

Преди поставянето на алергените е желателно да се огледа тест зоната, стандартно – гърба на пациента. Наложително е премахване на екзесивното окосмяване с електрическа

машинка или самобръсначка, като периодът между премахването на космите и запечатването на лепенките е поне 20 минути. Обтриване със спиртни и други иритиращи средства е нежелателно преди тестването.

Пациентът трябва да е съблечен до кръста и да е заел нормална седяща позиция, без да е и приведен или в позиция на хиперлордоза, тъй като това предразполага към лесното отлепяне на лепенките. Запечатването на лепенките става отдолу нагоре, като се внимава да няма изтичане на течните алергени извън камерите. Стандартната зона за поставяне на алергените е горната трета на гърба, интерскапуларно, като се избягва срединната линия и кожата над скапулите. При запечатване на повече лепенки е възможно и прикрепването им в по-долните зони на гърба. Допълнителното подсигуриране на лепенките с адхезивен пластир не е задължително и се решава от провеждащия теста при всеки отделен случай.

Подготовка на алергените

Епикутанното тестване със стандартна (базисна, скринираща) серия има висока чувствителност, като така се разкриват около 80% от контактните алергени [22]. Препоръчително е използването на Европейска стандартна серия, налична от различни производители. Съществуват и системи, при които алергените са предварително заредени на камерите, прикрепени към хипоалергенен пластир. Към момента такива няма налични на българския пазар. Във всички останали случаи алергенът се поставя в камери, които могат да бъдат изработени от алуминий или пластмаса, в зависимост от производителя. Количеството поставен алерген, както и големината на камерата повлияват резултата от тестването [19, 21, 23]. Препоръчва се използването на алуминиеви камери с диаметър 8 mm или стандартни пластмасови (квадратен профил), като количеството алерген заема приблизително 75% (2/3) от обема на камерата. Последни се поставят течните алергени, като употребата на алуминиеви камери налага и поставянето на хартиен диск преди накапването на течните алергени. Желателно е изготвянето на пластирите с алергените да става в същия ден на провеждане на тестването. Така се възпрепятства окисленето, инактивацията и контаминацията на алергените. Между отделните тествания спринцовките (или тубите) с алергените се съхраняват в хладилник.

Освен стандартната серия, в редица случаи се налага и използването на целеви серии, насочени

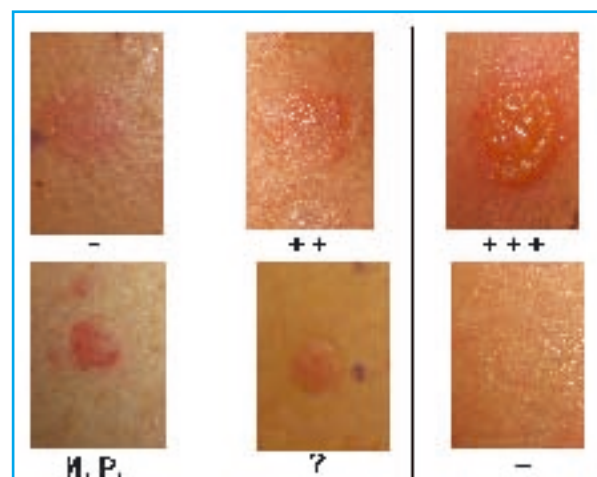
към определена професионална група или експозиция, например серии за козметика, дезинфектанти, дентални материали, фризьорски и др. Не са редки и случаите на изготвяне на алергени от материалите, доставени от самия пациент. Основно правило тук е да не се поставят материали с неясен произход или състав, поради риска от тежки странични реакции и неверни резултати. За различните видове материали на пациент съществуват алгоритми за подходящата им подготовка, разреждане, концентрация и избор на вехикулум. Публикувано е пълно ръководство по въпроса за тестване с материали за пациента, от което могат да се направят необходимите справки [24].

Отчитане на теста

Хипоалергичните пластири и алергените престояват на гърба на пациента два дни. През този период на пациента не е позволено да мокри гърба си, както и да практикува спорт и тежки физически натоварвания. При отлепване на пластирите е желателно тяхното допълнително залепване с адхезивен пластир. По-ранното премахване на лепенките (ден 1) е възможно само в случаите на непреодолима субективна симптоматика от страна на пациента.

Отчитането на реакциите се осъществява съобразно протокола на Международната група за изучаване на контактният дерматит (ICDRG) и се означава, както следва, в **таблица 3** и **фигура 2**.

Първо отчитане на резултатите се прави на ден 2, поне 20 минути след сваляне на пластирите. Желателно е позицията на пластирите да бъде означена на кожата на пациента с дермален маркер в този момент. Второ, късно отчитане на реакциите е абсолютно наложително поради риска за пропускане на 30% от положителните реакции [21]. Това отчитане



Фигура 2.

се прави на ден 3 (72. час) или ден 4 (96. час) от тестването. При някои алергени, като локалните стероиди, неомицин, консерванти, реакциите се позитивират едва на трети или четвърти ден, затова късното отчитане е задължително. Желателно е пациентите да бъдат проследявани и на ден 7 от тестването по същите съображения.

Интерпретация на резултатите

Тежестта на положителната реакция не корелира с тежестта на заболяването и не предсказва клиничния ход на екземата. Положителната реакция не означава задължително контактен дерматит към този алерген. Възможно е пациентът да е сенсibiliзиран към дадено вещество, без това да е причина за актуалните му оплаквания. Затова всяка реакция трябва да се оценява съобразно релевантността ѝ, т.е. връзката ѝ с оплакванията на пациента, както следва: липсва/вероятна/сигурна. Релевантността трябва да се означава за всяка получена реакция.

Символ	Реакция	Характеристика
-	Отрицателна	Липсват видими промени
+	Слабо положителна	Дифузен еритем, слабо изразена инфилтрация, папули
++	Силно положителна	Дифузен еритем, изразена инфилтрация, папули, везикули
+++	Много силно положителна	Дифузен еритем, изразена инфилтрация, везикули, конfluиращи в була
И.Р.	Иритативна	Дискретен еритем, неангажиращ зоната на цялата камера, няма инфилтрация
?	Съмнителна	Слаб дифузен еритем, без инфилтрация

Таблица 3. Отчитане на резултатите от епикутанното тестване

Нежелани реакции от процедурата

Епикутанното тестване се приема като сравнително безопасна процедура. Въпреки това се описват различни странични реакции. Най-често те са бързопреходни и отзвучават. Към тази група се причисляват реакциите при положителна проба: еритема, везикуляцията с образуване на ерозия и впоследствие круста, придружени от субективни сърбеж, парене, щипане и болка [25]. Уместно е кратковременното приложение на потентни локални стероиди.

При някои случаи е възможна персистираща постлезионална хипо- и хиперпигментация, както и импетиализация на положителна реакция [25]. Локалните антисептици и антибиотици са ефективни в тези случаи. Възможно е и влошаване и екзацербация на екзема, която е в ремисия при тестването. Макар и много рядко, само в единични случаи, са описани тежки, системни реакции, които изискват спешна медицинска намеса. В единични случаи се описва отключване на пемфигус при провеждане на пач тестване [26].

Въпросът за активната сенсibilизация към алергени, с които тестваме пациента, е дискутабилен [27]. Обикновено за активна сенсibilизация се говори, когато на мястото на контакт с алергена се появи реакция 14 дни след началото на тестването. Съществуването на този феномен се оспорва от някои автори, според които става дума за много късно позитивирани се реакции.

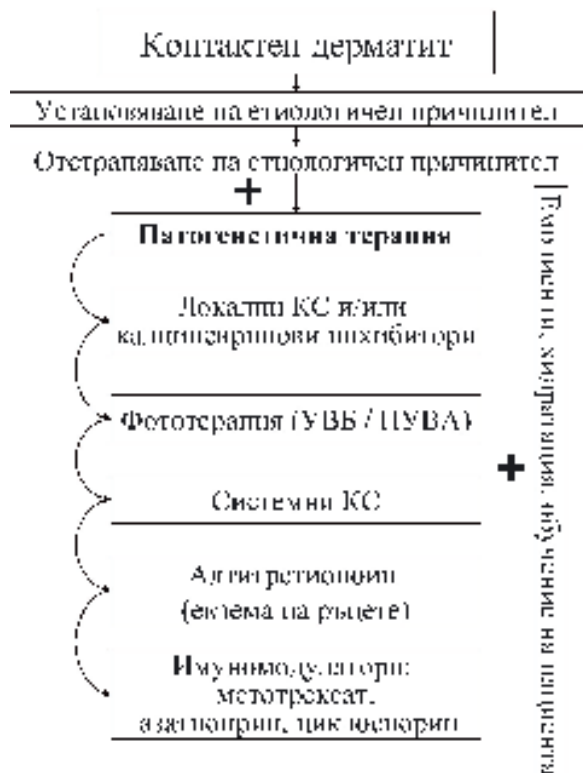
Други диагностични процедури

Стрип-пач тест

При този метод, преди прилагането на алергените, върху тест зоната последователно се поставят и отлепват скок лепенки, като така се отстранява stratum corneum, което от своя страна увеличава пенетрацията на алергените [28]. Многоцентрово проучване доказва, че провеждането на тази процедура увеличава чувствителността на епикутанното тестване, особено при слаби сенсibilизатори и молекули с голяма молекулярна маса [29].

Скрач-чембър тест

Този тест намира най-широко приложение при тестване на пациенти с екзема на ръцете, които имат директен, най-често професионален контакт с растителни и животински продукти. Този тест се прилага и при съмнение за протеинов контактен дерматит. Преди залепването на камерата с алергена в тест зоната се прави скарификация. Тестът се отчита и на 20-та минута, като се следи за наличие на уртика-



Фигура 3.

риална реакция и се последва от стандартното отчитане за епикутанен тест (ген 2 и 3).

Тест с убождане

Неговото приложение се налага най-често при пациенти с екзема на ръцете и анамнеза за контакт с гумени ръкавици, тъй като често контактният дерматит се усложнява и от контактна уртикария към латексовия протеин. Провежда се тест с убождане (prick test), като се използва стандартизиран латексов алерген или латексова ръкавица, накисната във вода за 20 минути преди теста. Последният метод не е за предпочитане поради по-високия риск от анафилактични реакции [30]. Тестът се отчита по наличие на уртикариална реакция на 20-та минута. Задължително се прилагат положителна и отрицателна контрола.

Отворен тест на многократна употреба

Отвореният тест на многократна употреба (repeated open application test – ROAT) се прилага в случаите на съмнителни епикутанни реакции към алергени със слаб сенсibilизиращ потенциал или за доказване на причинно-следствена връзка на екземата с употребата на даден продукт. При този метод продуктът, най-често козметика, се прилага два пъти дневно на участък с площ от около 4 cm² на волярната повърхност на предмишницата в продължение

на 14 дни или до момента на провокирана екземна реакция. Също така трябва да се проследи и реактивността на третираната кожа непосредствено (до 30 min) след приложението на продукта.

Лечение

На **фигура 3** е представен терапевтичен алгоритъм за КД.

I. Лечение на ИКД

Лечението на ИКД включва като основен принцип предпазването от иританти. Най-честите иританти са сапуни и детергенти, въпреки че водата сама по себе си може също да бъде иритант. В професионална среда иританти могат да бъдат масла; охладители – като антифриз, антикорозиви; киселини; основи; разтворители. Лечението на ИКД включва елиминиране на причинителите, защитни мерки и заменяне на иритантите.

1. Елиминиране на причинителите

- това се осъществява от самия пациент;
- добре е лекуващият лекар да посети работното място за откриване и отстраняване на иритантите в професионалната среда.

2. Защитни мерки

- Ръкавици
 - Повечето ИКД са с локализация по ръцете, поради което се препоръчва носене на ръкавици.
 - Могат да се ползват латексови или ръкавици от поливинилхлорид.

- Препоръчва се първо да се сложат памучни ръкавици и върху тях латексовите или поливинилхлоридните ръкавици. Памучните ръкавици са за абсорбция, а ръкавиците отгоре – за протекция.
- Ръкавиците трябва да се свалят на определен интервал – иначе изпотяването вътре в ръкавиците може да доведе до екзацербация на съществуващия дерматит.
- Ръкавиците трябва да се изпират редовно.
- Според някои проучвания продължителното носене на ръкавици нарушава кожната бариера и пречи на оздравителния процес [31, 32].
- При професионален ИКД типът на ръкавиците зависи от съответните иританти в производството (табл. 4).

3. Заменяне на иританта

- Използване на неиритиращи субстанции.

- Най-удачен пример е заместването на сапуни с измивни вещества, които не съдържат такива (напр. сингети).

II. Лечение на АКД

1. Отстраняване на етиологичния причинител

Основно в лечението на КД е отстраняването на причината. Нито една симптоматична терапия не може да замени отстраняването на алергена. При невъзможност за пълно отстраняване на алергена или иританта трябва да се вземат мерки за защита на кожата и предпазване от нов контакт.

Иритант	Тип ръкавици
Микроорганизми	Латексови, термопластични алестомери
Дезинфектанти	Латексови, поливинилхлоридни (ПВХ), полиетиленови (ПЕ), етиленметил етакрилати
Фармацевтични препарати	Латексови (много бърза пенетрация на иританта)
Смесени иританти	Латексови (пенетрация за минути), 4Н ръкавици*
Разтворители	ПЕ, ПВХ, нитрилни гумени ръкавици, латексови, от бутилова гума, витон, 4Н
Корозивни материали	Латексови, ПЕ, ПВХ, неопрени, ръкавици от бутилова гума, витон, 4Н
Детергенти	Латекс, етилен метакрилат, ПЕ, неопрен, ПВХ, нитрилни гумени ръкавици
Машинни масла	Латекс, ПВХ, нитрилни гумени ръкавици, неопрен, 4Н

* 4Н ръкавиците са 5-слойни ламинирани ръкавици от полиетилен и EVOH, 2,7 mil дебели, в 7 различни размера. Специален **Chemical Protection Guide** помага да се разбере дали тези 4Н ръкавици са подходящи за протекция от около 200 химикала и 100 смеси при различни температурни условия вж. http://www.safety4.com/guide/set_guide.htm

Таблица 4. Изисквания за ръкавици при специфични иританти

2. Защитни мерки

Тези мерки включват предпазни ръкавици и облекло, бариерни кремове за кожата и евентуално профилактика в професионалната среда (смяна на работните навици, избягване на работа във влажна среда, избягване на съответните алергени на работното място). Разбира се, този тип профилактични мерки трябва да бъдат индивидуални в зависимост от причинителя на контактния дерматит и типа експозиция.

■ Ръкавици

Използват се винилови ръкавици върху памучни такива. Ръкавиците трябва регулярно да се свалят и не може да се ползват дълго време поради техния оклузивен ефект. Някои проучвания твърдят, че оклузивният ефект, създаван от ръкавиците, пречи на изграждането на добра защитна кожна бариера.

■ Диета

При системен контактен дерматит се препоръчва и диета. Най-често диетата се прилага при алергия към *никел* – бедната на никел диета включва избягване на шоколад, ядки, броколи, храни от тенекени кутии и готвене в метални съдове. Ползено може да бъде свързването на никел с приети перорално хелираци агенти, например дисулфирам [33].

В литературата е описана диета, бедна на кобалт, която включва дневен прием на метала по-малко от 12 mg. Препоръчва се избягването на ядки (бразилският орех е с особено високо съдържание на метала), ленено семе и масло, леблебия, шоколад и какаови изделия, елда, черен гроб, както и хомеопатични лекарствени средства [34].

III. Симптоматично лечение на контактния дерматит

III.1. Локална терапия

В повечето случаи локалното лечение е достатъчно.

1. Кортикостероиди (КС)

Най-успешното лечение при АКД. Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС. В случаи на ИКД силата на локалния КС трябва да се прецизира в зависимост от локализацията, тежестта на клиничните прояви и времетраенето на терапията. При хронични екзема може да се използва интермитентна терапия с КС.

2. Калциневринови инхибитори

Втори по ефективност след локалните КС в лечението на контактния дерматит. Обикновено се използват след активно лечение с КС, за да се предотврати атрофия.

3. Емолиенти

Те са задължителен елемент на терапията и изборът на конкретен продукт е в ръцете на лекуващия дерматолог (вж. по-долу).

4. Други локални средства

- Пречистени катрани могат да се използват поради противовъзпалителното и антипролиферативното действие.
- Антисептиците и антибиотици (самостоятелно или в комбинация с КС) се използват при налична суперпонирана инфекция.
- При хиперкератотичния палмоплантарен дерматит се препоръчват антисориаични средства – дитранол, вит. Д аналози, тазаротен, 5–10% салицилови унгвенти, препарати с високо съдържание на урея.
- Ефикасността на локалните НСПВ средства не е доказана, напротив, би могла да възникне допълнителна контактна свръхчувствителност (особено срещу буфексамак и кетопрофен).

III.2. Физикална терапия

1. UV фототерапия

УВБ и ПУВА са ефективни при хроничен дерматит и специално за хроничен дерматит на дланите. Възможно е локална апликация на псоралени. За терапия с УВА 1 и тесен спектър УВБ-лъчи няма достатъчно данни.

1. Терапия с рентгенови лъчи се препоръчва в някои случаи, но те са изключително редки, поради опасността от радиационен дерматит – към физиотерапия.

2. Йонофореза може да се използва при дисхидроформена екзема.

III.3. Системно лечение

- Кратки курсове със системни КС в умерено високи дози са показани в остри или хронично-рецидивиращи случаи.
- Новитеретиноиди (алиптретиноин (Tocino®) – дериват на вит. А киселина) са лицензирани за рег ос терапия при тежка хронична екзема на ръцете, която не се повлиява от локално КС лечение. Алиптретиноин има противовъзпалително и имуномодулиращо действие и се приема един път на ден – капсула от 30 mg за 3 до 6 месеца. 2/3 от пациентите нямат рецидиви в продължение на 6 месеца [35]. Странични действия: главоболие, слабо изразена сухота на кожата и лигавиците. Лечението е подходящо при възрастни над 18 години с хронична, рефрактерна на терапия екзема на ръцете.

- Приложението на системни антихистаминови средства е оправдано при придружаващ сърбеж, с цел патогенетичното му повлияване.
 - При деца се препоръчва прилагането на т.нар. нова генерация антихистамини, поради доказаното намаляване на концентрацията и възможностите за съсредоточаване на т.нар. „стара“ или „първа“ група антихистамини.
 - При бременни се препоръчва избягване на употребата на АХ; при случаи на много изразена субективна симптоматика е възможна терапия с т.нар. нова генерация антихистаминови средства.
- Лечение със системни имуномодулатори (циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, микофенолат мофетил и др.) може да се приложи в индивидуални случаи и при неповлияване от конвенционалната терапия.

III.4. Грижи за кожата и протекция след отзвучаване на КД

- Необходими са продукти за хигиената, които да помогнат за възстановяване на кожната бариера и да предотвратят рецидивите.
- Използването на продукти за кожна протекция трябва да се адаптира към индивидуалния статус на кожата.
- Пълното възстановяване на кожната бариера се очаква няколко седмици след клиничното оздравяване на КД.
- Бариерните кремове трябва да се използват, но трябва да се обясни на пациента, че те не осигуряват пълна защита.
- Препоръчват се т.нар. кремове за след работа (after-work creams). Те се използват в комбинация с измивни средства без сапуни, веднага след приключване на работния ден.

Лечението на контактния дерматит по време на бременност, кърмене, както и в детска възраст е желателно да бъде ограничено до приложението на локални стероиди и емолиенти. Възможно е включването и на системни агенти, но това се решава индивидуално за всеки отделен случай и се налага при изчерпване на другите терапевтични възможности.

Библиография

1. Странски Л. Дерматит, екзема. In: Златков НБ, editor. Дерматология и сексуално предавани болести. София: МИ Арсо; 1999. p. 235-53.
2. Михайлов П. Професионални заболявания на кожата. София: Медицина и физкултура; 1974.
3. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N,

- Basketter D. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(3):124-35.
4. Chew AL, Maibach HI. Irritant Dermatitis. Chew AL, Maibach HI, editors: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2006.
5. Basketter D, Darlenski R, Fluhr JW. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(4):191-202.
6. Uter W, Ramsch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006--results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis.* 2009 Jul;61(1):31-8.
7. Przybyllo B, Rueff F. Contact dermatitis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. *Braun Falco's Dermatology* 3ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
8. Coenraads P-J, Diepgen T, Uter W, Schnuch A, Gefeller O. Epidemiology. In: Frosch PJ, T.Menné, Lepoittevin J-P, editors. *Contact dermatitis.* Berlin Heidelberg New York: Springer 2006. p. 135-63.
9. Dickel H, John SM. Ratio of irritant contact dermatitis to allergic contact dermatitis in occupational skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2):360-1; author reply 1-2.
10. Robinson MK. Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. *Contact Dermatitis.* 2002 Feb;46(2):86-93.
11. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol.* 2003 Mar-Apr;20(2):119-23.
12. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, et al. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy.* 2001 Dec;56(12):1192-6.
13. Thyssen JP, White JM. Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. *Contact Dermatitis.* 2008 Dec;59(6):327-43.
14. Михайлов П., Пенев З. Проблеми на контактния дерматит и профдерматозите в НРБ. *Дерматология и венерология.* 1987;2:1-7.
15. Странски Л., Янкова Р., Кръстева М. Сравнителни проучвания върху промените в структурата на причинителите на контактен дерматит и екзема в София и Пловдив. *Дерматология и венерология.* 1989;2:9-13.
16. Diepgen TL, Weisshaar E. Contact dermatitis: epidemiology and frequent sensitizers to cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Sep;21 Suppl 2:9-13.
17. Burnett CA, Lushniak BD, McCarthy W, Kaufman J. Occupational dermatitis causing days away from work in U.S. private industry. *Am J Ind Med.* 1998 Dec;34(6):568-73.
18. Nethercott J. Positive predictive accuracy of patch tests. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1989;9:549-53.
19. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. *Br J Dermatol.* 2009 May;160(5):946-54.
20. Sjøvall P, Christensen OB. Local and systemic

- effect of ultraviolet irradiation (UVB and UVA) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(4):290-4.
21. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P, et al. [Performing patch testing with contact allergens]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Sep;6(9):770-5.
22. Sherertz EF, Swartz SM. Is the screening patch test tray still worth using? *J Am Acad Dermatol.* 1993 Dec;29(6):1057-8.
23. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kranke B, Denzer-Furst S, et al. Contact dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007 Oct;5(10):943-51.
24. Groot AD. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 3700 Chemicals. Amsterdam: Elsevier; 1994.
25. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *Eur J Dermatol.* 2002 Sep-Oct;12(5):506-13.
26. Cocklin CL, Shackelford K, Wolverson SE, Fett DD. Pemphigus foliaceus with epidermal detachment: adverse events from patch testing. *Dermatitis.* 2006 Mar;17(1):32-5.
27. White JM, McFadden JP, White IR. A review of 241 subjects who were patch tested twice: could fragrance mix I cause active sensitization? *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):518-21.
28. Dickel H, Goulioumis A, Gambichler T, Fluhr JW, Kamphowe J, Altmeyer P, et al. Standardized tape stripping: a practical and reproducible protocol to uniformly reduce the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol.* 23(5):259-65.
29. Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M, Soost S, Brasch J, et al. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicentre diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis.* May;62(5):294-302.
30. Spaner D, Dolovich J, Tarlo S, Sussman G, Butto K. Hypersensitivity to natural latex. *J Allergy Clin Immunol.* 1989 Jun;83(6):1135-7.
31. Ramsing DW, Agner T. Effect of glove occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis.* 1996 Apr;34(4):258-62.
32. Mellstrom G, Bowman A. Protective gloves. In: *Handbook of Occupational Dermatology.* Berlin: Springer Verlag; 2000. p. 416-25.
33. Sharma AD. Disulfiram and low nickel diet in the management of hand eczema: a clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006 Mar-Apr;72(2):113-8.
34. Stuckert J, Nedorost S. Low-cobalt diet for dyshidrotic eczema patients. *Contact Dermatitis.* 2008 Dec;59(6):361-5.
35. Molin S, Ruzicka T. [Alitretinoin: a new treatment option for chronic refractory hand eczema]. *Hautarzt.* 2008 Sep;59(9):703-4, 6-9.

Роля на тетрациклините в лечението на розацея

М. Кагурина¹, Ж. Бочева²

¹Катедра по дерматовенерология и алергология – Военномедицинска академия, София

²Катедра по фармакология и токсикология – Медицински университет, София

The Role of Tetracyclines in Rosacea Treatment

М. Kadurina¹, G. Bocheva²

¹Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy

²Department of Pharmacology and Toxicology – Sofia Medical University

Резюме

Розацеята е често срещано хронично кожно заболяване, чиято патогенеза все още не е напълно изяснена. Тетрациклините се използват успешно в лечението на много кожни заболявания. Освен антимикробен ефект, те проявяват и изразено противовъзпалително действие. Доксицилин може да бъде ефективен в лечението на розацея чрез инхибиране на матриксните металопротеинази (MMPs), потискане на цитокините, инхибиране на клетъчната миграция и пролиферация, потис-

кане образуването на реактивни молекули, съдържащи кислороден атом (ROS), които се освобождават при оксидативен стрес, инхибиране образуването на азотен оксид (NO) и потискане на ангиогенезата. Ролята на сапрофитния *Demodex folliculorum* в патогенезата на розацеята се нуждае от допълнително изясняване.

Ключови думи: Розацея, Doxycycline, matrix metalloproteinases (MMPs), цитокини, ROS, ангиогенеза

Abstract

Rosacea is a common chronic skin disease which pathogenesis is still unknown in details. Tetracyclines are successfully used in the treatment of many skin diseases. They have not only antimicrobial effect but also exhibit pronounced anti-inflammatory action. Doxycycline can be effective for treatment of rosacea via inhibition of metalloproteinases, downregulation of cytokines, inhibition

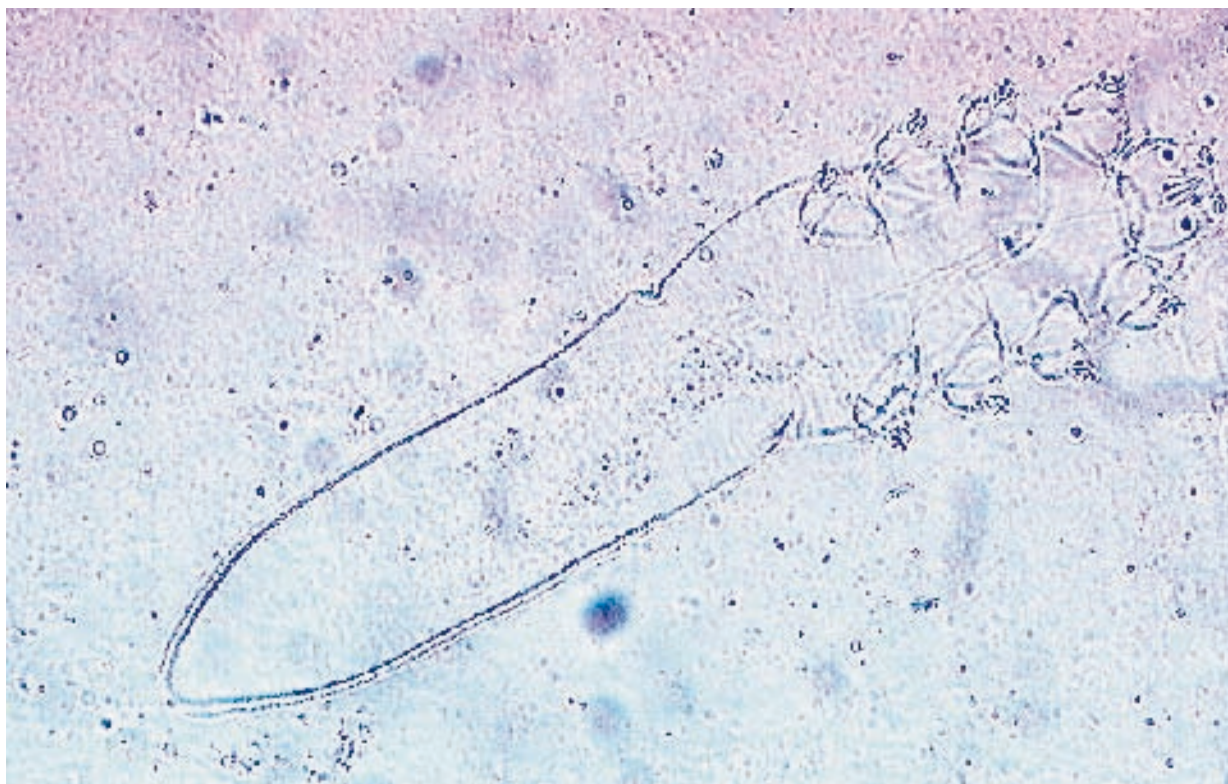
of cell movement and proliferation, suppressing the formation of reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO), and angiogenesis. The role of the saprophytic mite *Demodex folliculorum* in the pathogenesis of rosacea needs to be clarified.

Keywords: Rosacea, Doxycycline, matrix metalloproteinases (MMPs), cytokines, reactive oxygen species (ROS), angiogenesis

Въведение

Тетрациклините в субантимикробни дози успешно лекуват заболявания, които нямат първично инфекциозна етиология, каквато е розацеята. Това предимно възпалително кожно заболяване засяга приблизително 16 милиона души в САЩ. Промените по кожата на лицето могат значимо да нарушат качеството на

живот при пациентите с розацея. Проведено то наскоро голямо мултицентрично клинично проучване, обхващащо 1421 пациенти, лекувани за период от 12 седмици със субантимикробни дози от 40 mg Доксицилин еднократно дневно, потвърди ефективността и добрата поносимост на тетрациклините [1, 2].



Фигура 1. Нативен препарат на *Demodex folliculorum*, изолиран от розацејна лезия (X 40)

Патофизиология на розацея

Розацејата е често среќано хронично кожно заболяване с неясна етиология. Заболяването протича с разнообразни клинични прояви и нај-често засяга бялата раса (предимно II и III фототип) във възрастта между 30 и 50 години. Кожните прояви обхващат предимно лицето (бузите, носа, челото), в някои случаи розацејата може да се асоциира и с очни прояви [3]. Началните симптоми на заболяването са интермитентни и главно проявяващи се с еритем. При повече от 90% от пациентите с розацея се наблюдават внезапни зачервявания през деня, продължаващи до 30 минути [4]. След многократни повторения, зачервяванията (flush) стават все по-трайни и по-интензивни, които могат да прогресират до персистиращ еритем и телангиектазии [5]. Много от пациентите съобщават за субективни оплаквания от щипане и парене, които могат да бъдат свързани и с различни тригериращи фактори от околната среда (особено излагане на слънце), различни химикали, храна, емоционални фактори.

Патогенезата на розацејата е все още неясна в детайли. В последните години доказателствата са в подкрепа на възпалителен характер на заболяването. В лезии на розацея се установява увеличение на възпалителни цитокини

(TNF- α , IL-1 β и др.), както и на медиатори на възпалението като NO [6, 7]. NO е отговорен за вазодилатацията, която вероятно води до повишен съдов пермеабилитет и оток и увеличава еритема и телангиектазиите.

В литературата се дискутира и възможна връзка между розацея и *Helicobacter pylori* инфекция [8]. Много автори предполагат също патогенетична роля на сапрофитния *Demodex folliculorum* (фиг. 1) в папуло-пустулозната форма на розацея [9–11]. Наличието на увеличен брой на сапрофита води до провокиране на възпалителни и/или алергични реакции чрез механично запушване на космените фоликули или чрез действието си на микроорганизъм [10]. Допуска се, че плътност на *Demodex folliculorum* > 5/cm² може да се смята за патогенна [12], но други наблюдения определят увеличената плътност на сапрофита (най-вече при периоралния дерматит) като вторичен феномен, асоцииран с предхождащо лечение с локални кортикостероиди [13].

Все още не е изяснено дали промените на кожното рН играят роля в патофизиологията на розацејата, каквито съобщения има в литературата за иритативен контактен дерматит, atopичен дерматит, иктиоза или акне.

Тетрациклини в терапията на розацея

Тетрациклините се използват успешно в терапията на розацея, повлиявайки различни пътища на възпалението, като в краен резултат се стига до подобрение на субективните оплаквания и обективното състояние [14]. Нещо повече, противовъзпалителните качества на Дохусуcline кореспондират с патофизиологичните механизми на възпаление, водещи до розацея [15].

Тетрациклините са шикороспектърни антибиотици, които са използвани в лечението на розацея от десетилетия. Най-често използваните препарати от тази група антибиотици са: Tetracycline (250 mg – 1000 mg дневно), Doxycycline (100–200 mg дневно) и Minocycline (50–100 mg дневно). Лечението на папуло-пустулозна форма на розацея с Tetracycline изисква от 3- до 4-седмичното му приложение за получаване на подобрение [16, 17]. Най-често и най-успешно прилаганите днес тетрациклини в терапията на розацея включват по-новите представители като: Doxycycline и Minocycline. Новата генерация тетрациклини има подобрена бионаличност, по-дълъг плазмен полуживот и могат да бъдат приемани след хранене, което намалява нежеланите им гастроинтестинални смущения [18]. Друго тяхно предимство, в сравнение със старите тетрациклини, е подобрение на пациентите с розацея при прилагането им в субантимикробни противовъзпалителни дози [15]. Това прави възможно продължителната терапия с тях да бъде ефективна и добре поносима, без опасност от нежелани реакции, като гастроинтестинални нарушения, кандидоза и развитие на резистентност.

Doxycycline в субантимикробни дози, е единственият разрешен в САЩ тетрациклин за продължително приложение (до 12 месеца) [19]. Дози от 20 mg два пъти дневно или 40 mg един път дневно са показани като ефективни в терапията на папуло-пустулозната розацея с отлично съотношение *полза:риск*. Клинични проучвания върху 16-седмично лечение с противовъзпалителни дози (40 mg дневно) Doxycycline показват значимо намаляване на възпалителните лезии при розацея [12]. Все още обаче не е ясно дали, освен папуло-пустулозните лезии, тетрациклините, в частност Doxycycline, могат да подобряват внезапните зачервявания.

Механизъм на действие на тетрациклините

Първият представител на тази група – Chlortetracycline, е открит през 1948 година. Скоро след появата им се установява, че тази

група антибиотици е високо ефективна срещу голямо разнообразие от патогени, включващи рикетции, грам-положителни и грам-отрицателни бактерии. Механизмът на действие на тетрациклините се основава на инхибиране на протеиновата синтеза чрез свързване с 30 S рибозомната субединица на бактериите. Тетрациклините са също ефективни противомаларийни средства. През годините много групи „протективни“ действия са описани за тях. Minocycline, който може лесно да преминава клетъчните мембрани, е известен също като потенциален антиапоптотичен агент.

Съвременните схващания за ефективността на тетрациклините в лечението на някои кожни заболявания се базират на тяхното неантибиотично действие. Освен антибактериално действие, тетрациклините могат също да повлияят *възпалението, клетъчната пролиферация, апоптозата и ангиогенезата* по различни механизми [20–22].

Инхибиране на Matrix Metalloproteinases

През 80-те години на XX век Golub и сътрудници откриват ново, неантимикробно действие на тетрациклините. Те установяват, че тетрациклините имат способност да потискат вътреклетъчната активност на матриксните металопротеинази (MMPs) в различни клетки, като неутрофили и макрофаги, както и тъкани – като кожа например [23, 24]. Тези цинк-зависими ензими играят важна роля в много възпалителни заболявания при епителизиране на съдови язви, в ембриогенезата, метастазиране и ангиогенеза на тумори [25, 26]. Нещо повече, MMPs се отнасят към цитокин-индуцираната (напр. IL-1 β) васкуларна дисфункция, което може да се покаже в *in vitro* и *in vivo* модели на остро възпаление [27]. Наблюдавано е, че инхибирането на MMPs от тетрациклини се различава при различните видове, тъкани, дори и при клетки от една тъкан. Различните тетрациклинови препарати също се различават в своята способност да потискат екстрацелуларната колагеназна активност. Установено е, че полусинтетичните препарати, като Doxycycline и Minocycline, са много по-мощни в това действие от Tetracycline [24].

Инхибиране на фосфолипаза A2

Екстрацелуларната фосфолипаза A2 играе важна роля във възпалителните ставни и извънставни процеси. Изследвания демонстрират, че тетрациклините инхибират панкреатичната и не-панкреатичната фосфолипаза A2 *in vitro* [28]. Досега обаче значението на фосфолипазното

инхибиране *in vivo* от Doxycycline, и особено при кожни заболявания като розацея, е все още неясно.

Влияние върху цитокини

Във възпалителни лезии от акне са установени повишени нива на проинфламаторни цитокини, като TNF- α и IL-1 β , смятани за участници във възпалителната каскада при акне [6], тригериращи химичен отговор като освобождаване на някои MMPs. Има доказателства, че тетрациклините намаляват възпалителните реакции чрез повлияване именно на тези цитокини. Досега обаче няма проучвания за влияние на цитокините върху розацея.

Инхибиране на ROS

Много доказателства са натрупани в подкрепа на ролята на ROS (реактивни молекули, съдържащи кислороден атом, освобождавани при оксидативен стрес), отделяни от възпалителни клетки (напр. неутрофили) в патогенезата на розацея. В резултат на различни патологични условия, включително и възпаление, се произвеждат ексцесивни количества ROS, които могат да предизвикат оксидативна деструкция на много клетъчни типове. Пациенти с розацея имат по-високи нива на ROS, отколкото здрави хора [29]. Изследвания *in vitro* предполагат, че тетрациклините, особено Doxycycline, проявяват антиоксидантни ефекти чрез значително намаляване на ROS [25, 30]. Точният механизъм на действие на тетрациклините чрез белите кръвни клетки и най-вече чрез неутрофилите обаче е все още неизяснен [7, 31]. Предполага се, че тетрациклин-индуцираното намаляване на активността на ROS е свързано с намаляване на дегранулацията на екстрацелуларния матрикс, асоцииран с намалена активност на про-MMPs [15]. Антиоксидантната активност на тетрациклините може също да благоприятства и други механизми на възпалението.

Влияние върху *Demodex folliculorum*

Сапрофитният *D. folliculorum* може да играе патогенетична роля при папуло-пустулозната розацея [10–12, 32]. Увеличаването на броя на сапрофита може да има значение за заболяването чрез механично запушване на фоликулите, чрез действието си на вектор за микроорганизмите и чрез засилване на възпалението [10–12]. Както посочихме по-горе, според някои автори увеличеният брой на *D. folliculorum* се дължи на предхождащо лечение с локални кортикостероиди [13]. Досега няма изследвания, насочени към директен ефект на тетрациклините върху броя на този сапрофитен микроорганизъм.

Заклучение

Тетрациклините са група медикаменти, притежаващи интересни плеотропни свойства. Познаването на тези разнообразни свойства от учени и клиницисти доведе до много клинични проучвания за изучаване на техните ефекти при различни заболявания. Освен антимикробно, те притежават и неантимикробно действие, което разширява кръга на тяхното приложение, включвайки не само инфекциозни заболявания. Тетрациклините притежават изразен терапевтичен потенциал в лечението на папуло-пустулозна форма на розацея самостоятелно или като допълнение към локалната терапия.

Библиография

1. Del Rosso JQ. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: results from a community-based trial. *Cutis* 2010; 86(5 Suppl):16-25.
2. Baldwin HE. A community-based study of the effectiveness of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) on quality of life and satisfaction with treatment in participants with rosacea. *Cutis* 2010; 86(5 Suppl):26-36.
3. Eiseman AS. The ocular manifestations of atopic dermatitis and rosacea. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6(4):292-8.
4. Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. *Adv Dermatol* 2001; 17:29-45.
5. Yale SH, Vasudeva S, Mazza JJ, Rolak L, Arrowood J, Stichert S, Stratman ES. Disorders of flushing. *Compr Ther* 2005; 31(1):59-71.
6. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):499-512; quiz 513-4.
7. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis* 2004; 74(3 Suppl):17-20, 32-4.
8. Golub LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; 12(2):12-26.
9. Szlachet A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(4):328-33.
10. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The *Demodex* mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3):443-8.
11. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(3):453-62.
12. Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128(6):650-9.

13. Dolenc-Voljc M, Pohar M, Lunder T. Density of *Demodex folliculorum* in perioral dermatitis. *Acta Derm Venerol* 2005; 85(3):211-5.
14. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21(1): 33-39.
15. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, Bradshaw M. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(5):791-802.
16. Alikhan A, Kurek L, Feldman SR. The role of tetracyclines in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2010; 11(2):79-87.
17. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. *Br J Dermatol* 1966; 78(12):649-52.
18. Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis* 1991; 48(5):411-7.
19. Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. *Skin Therapy Lett* 2007; 12(2):1-5, 9.
20. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22(6):287-94.
21. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 2011; 63(2):130-45.
22. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, Villarreal F. Tetracyclines: a pleiotropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 299(3):C539-48.
23. Golub LM, Ramamurthy N, McNamara TF, Gomes B, Wolff M, Casino A, Kapoor A, Zambon J, Ciancio S, Schneir M, et al. Tetracyclines inhibit tissue collagenase activity. A new mechanism in the treatment of periodontal disease. *J Periodontal Res* 1984; 19(6):651-5.
24. Golub LM, Ramamurthy NS, McNamara TF, Greenwald RA, Rifkin BR. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2(3):297-321.
25. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(2):258-65.
26. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin* 2007; 25(2):133-5.
27. Lalu MM, Cena J, Chowdhury R, Lam A, Schulz R. Matrix metalloproteinases contribute to endotoxin and interleukin-1beta induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol* 2006; 149(1):31-42.
28. Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP, Laliberte F, Stefanski E, Vadas P. Inhibition of enzymatic activity of phospholipases A2 by minocycline and doxycycline. *Biochem Pharmacol* 1992; 44(6):1165-70.
29. Bakar O, Demirçay Z, Yuksel M, Haklar G, Sanisoglu Y. The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(2):197-200.
30. Golub LM, Lee HM, Stoner JA, Sorsa T, Reinhardt RA, Wolff MS, Ryan ME, Nummikoski PV, Payne JB. Subantimicrobial-dose doxycycline modulates gingival crevicular fluid biomarkers of periodontitis in postmenopausal osteopenic women. *J Periodontol* 2008; 79(8):1409-18.
31. Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Brcic L, Dobric I, Lipozencic J, Tatzber F, Zarkovic N, Poljak-Blazi M. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(2):270-6.
32. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157(3):474-81.

Pseudoxanthoma elasticum – представяне на случай с обзор в литературата

М. Кагурина, В. Матеева, А. Шеф

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Pseudoxanthoma Elasticum – Case Presentation and Review in the Literature

M. Kadurina, V. Mateeva, A. Shef

Department of Dermatovenereology and Allergology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме

Pseudoxanthoma elasticum е генетично заболяване с аутозомно-рецесивно унаследяване, дължащо се на мутации в ABCC6-гена, засягащо кожата, зрителната и сърдечно-съдовата система. Характеризира се с дистрофия, минерализация и фрагментация на еластичните влакна в дермата, в мембраната на Брух в окомото и в еластичната мембрана на артериалните съдове. Клиничната картина включва жълтеникави папули по гвете страни на врата и в интертригинозните повърхности като лакътни, задколенни и ингвинални гънки и аксилни, промени от страна на зрителната (striae angioides, намалено зрение и загуба на централно зрение) и сърдечно-съдовата система (атеросклеротични изменения, исхемична болест на сърцето, claudicatio intermittens, остър миокарден

инфаркт и мозъчно-съдова болест, хеморагии от вътрешни органи и гастро-интестиналният тракт).

Ние наблюдавахме случай на 28-годишна жена с поява на промени в кожата на шията, тила и аксиларната област от 12-годишна възраст. Обективно се установиха сгрупирани жълтеникави полигонални папули в областта на тила, аксилите и корема. Констатира се очно засягане с пукнатини в Бруховата мембрана. Във фамилен анамнез: сестра със сходни изменения. Започна се терапия с фракциониран неаблативен 1540 nm Er:Glass лазер.

Ключови думи: Pseudoxanthoma elasticum, фамилен случай, терапия с фракциониран неаблативен 1540 nm Er:Glass лазер

Abstract

Pseudoxanthoma elasticum is a multisystem genetic disorder with autosomal-recessive inheritance which primarily affects the dermis, retina and cardiovascular system. It is characterized by yellowish papules on predilection sites at flexural areas and the periumbilical zone. Cutaneous manifestations are mainly regarded a cosmetic concern. Eye involvement may be complicated by retinal hemorrhage and eventual loss of central vision and most patients are with potentially fatal cardiovascular manifestations: atherosclerosis, claudicatio intermittens, angina pectoris, myocardial infarction, cerebral stroke and gastro-intestinal bleeding.

We present a case of a 28-years – old woman, who presents an anamnesis of a change of the coloration and texture of the skin since early childhood. The affected areas are neck, axillaries and abdomen. The pathological findings comprise of coalescing yellowish papules of inelastic skin width in the area of the neck, axillaries and abdomen. Family anamnesis: her sister presents similar findings. Laser treatment with fractional non– ablative 1540 nm Er:Glass laser has been initiated.

Keywords: Pseudoxanthoma elasticum, family case, treatment with fractional non– ablative 1540 nm Er:Glass laser

Въведение

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) е генетично заболяване с автосомно-рецесивно унаследяване, дължащо се на мутация в *ABCC6*-гена (наричан още multidrug resistance protein – MRP) и честота на засягане 1:25 000–75 000 [1, 3]. Засягат се кожата, ретината и сърдечно-съдовата система [1–4]. Обособено е като отделна клинична единица, различна от ксантомите преди повече от век (Darier, 1896).

PXE се характеризира с дистрофия, минерализация и фрагментация на еластичен материал в дермата и екстрацелуларния матрикс на меката съединителна тъкан в редица органи, включително мембраната на Bruch в ретината и еластичната мембрана на артериалните съдове. Клиничната картина включва малки сгрупирани жълтеникави папули по флексорните повърхности и променен кожен релеф. В мембраната на Bruch се оформят цепнатини (*striae angioides*) с вторична промяна на ретиналния епител и капиллярите на хориоидеята. На тези места се развива хориоидална неоваскуларизация и субретинални кръвоизливи, които могат да засегнат макулата и да доведат до загуба на централно зрение. Сърдечно-съдовата патология се дължи на прогресивна калцификация на еластичната мембрана на кръвоносните съдове. Усложненията от страна на тази система са от оклузия на среднокалибрено артерии, водеща до исхемия (загуба на периферен пулс, *claudicatio intermittens*, *angina pectoris*, рядко миокарден инфаркт и исхемичен мозъчен инсулт), и от хеморагия, поради понижена резистентност на кръвоносната стена (висцерални хеморагии главно от гастро-интестиналния тракт) [5]. Еластичните влакна в белия дроб остават незасегнати [6].

Обособени са три главни диагностични критерия (специфични кожни изменения, специфични хистологични данни от биопсичен материал от лезионална кожа и специфично очно засягане) и два второстепенни диагностични критерия (специфични хистологични данни от биопсичен материал от нелезионална кожа и фамилна анамнеза за PXE при роднини от първа линия) [7].

Хистологично се открива натрупване на плеоморфен материал, положителен при специално оцветяване за еластика (Orcein). Еластоидният материал е патологичен еластин, в който се открива прогресивна калцификация. Счита се, че единствено мутация в *ABCC6* води до тези изменения при PXE [8].

Идентификацията на мутациите в *ABCC6*-гена се извършва главно с PCR (polymerase chain



Фигура 1.



Фигура 2.

reaction) или PCR/restriction enzyme digestion assay.

Идентификацията цели: да потвърди клиничната диагноза, да открие хетерозиготните носители и да идентифицира носители в предсимптомния период [9].

Средната възраст на поставяне на диагнозата PXE въз основа на кожните изменения е 8–12 години [10].

Описание на случай

М. З. Д., 28-годишна жена, с оплаквания от около 12-годишна възраст, изразяващи се в жълтеникав обрив първоначално по шията и тила, а след това по корема и аксилите с разширяване на засегнатите области. От около една година измененията се стационарират в сегашния си вид. Контролните изследвания – ехокардиография и изследване на очните дъна – преди 7 години са били без патологични отклонения. От фамилната анамнеза: една сестра със сходни кожни изменения и една сестра без изменения.

Дерматологичен статус

Патологичните изменения ангажират кожата на шията, тила и аксилите. Представени са от жълти белезникави полигонални папули, сгрупирани в плаки с неправилна форма и размери (фиг. 1–3). В двете подмишници се наблюда-



Фигура 3.

дават патологични промени по типа *cutis laxa* (фиг. 2). Видими лигавици, кожни придатъци и периферни лимфни възли – без отклонения.

Параклинични изследвания и консултации

Направените лабораторни анализи (пълна кръвна картина и биохимия) не установиха съществени отклонения от референтните граници.

Хистологично изследване: При хистологично изследване на биопсичен материал от лезия се установи: При оцветяване с ХЕ се наблюдават дегенеративни промени на еластичната тъкан в средната дерма. Папиларната и долната част на ретикуларната дерма не са засегнати. В засегнатата средна дерма се вижда еозинофилен силно фрагментиран грануларен материал, разпръснат между ноемалните колагенови снопчета. При оцветяване с Orcein този материал се оцветява положително (фиг. 4, 5).

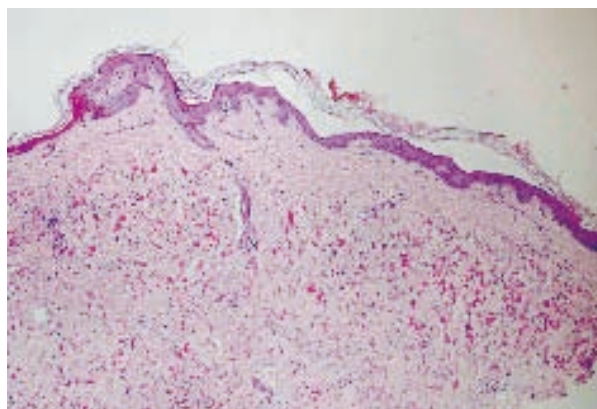
Консултация с офталмолог: Дясно око: папила – ясно се виждат сивкаво-червеникави линии на пукнатини в Бруховата мембрана, една от които достига централно субфовеоларно. Ляво око: папила – пръстен от сивкаво-червеникави линии, без да се достига макулната област. Диагноза – *Striae angioides* oc. utr. Синдром на Grondblad Strandberg (фиг. 6, 7).

Гастроскопия: При гастроендоскопско изследване се установява умерено количество течност без примеси, груб релеф, дифузно дребнопетнисто хиперемизирана лигавица. Пилор – запазен релеф, хиперемизирана лигавица. Диагноза – *Pangastritis erythemoexudativa*.

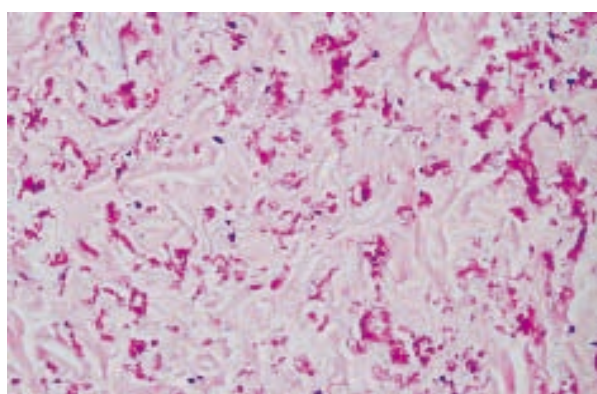
Велергометрия: без отклонения.

Лечение

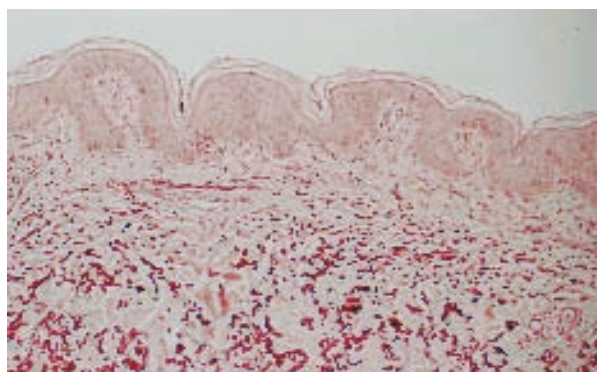
Започнато е лечение с фракциониран неаблативен 1540 nm Erbium:Glass лазер (the LUX1540™ handpiece, Palomar Medical Technologies, Inc.



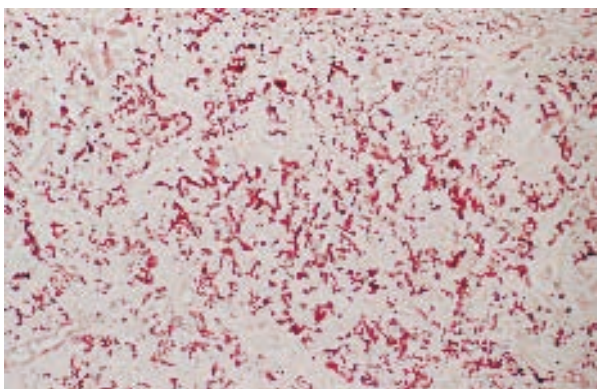
Фигура 4а. Оцветяване с ХЕ



Фигура 4б. Оцветяване с ХЕ



Фигура 5а. Оцветяване с Orcein



Фигура 5б. Оцветяване с Orcein

Burlington, MA). Провеждоха се две процедури, при които се направиха 2 паса с 30% overlap върху измененията с енергия 40 mJ/cm², продължителност на импулса 15 ms, диаметър на лъча 10 mm и 1 пас с енергия 30 mJ/cm², продължителност на импулса 15 ms, диаметър на лъча 10 mm върху кожата в областта на аксилата, с интервал един месец между процедурите.

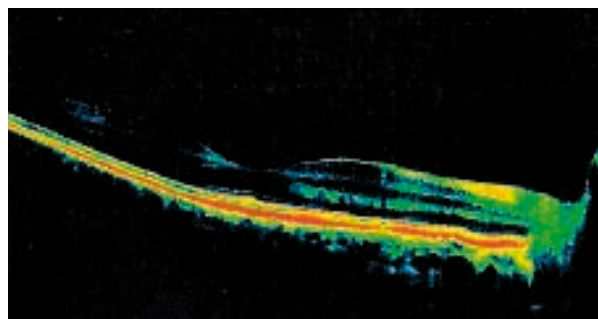
Обсъждане

Комбинацията от очни и кожни прояви при PXE, която е най-често срещана (65%), е известна като синдром на Groenblat Strandberg [11].

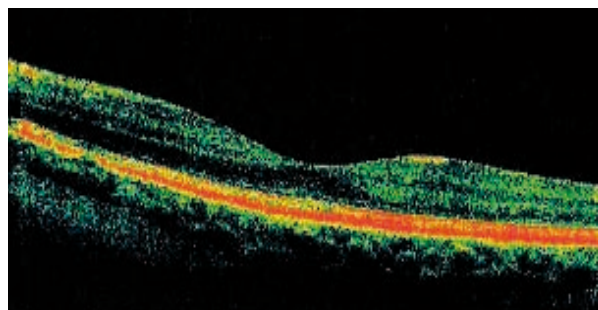
Съвременните проучвания утвърждават концепцията, че разглежданото заболяване се дължи на мутации в ABCC6-гена (ATP-binding cassette) (също известен като multidrug resistance protein 6 – MRP 6) [12–14], заемащ 75 kb в локус 16p13.1 на 16 хромозома на човешкия геном. ABCC6-генът съдържа 31 екзона и кодира 165 kD-ов, 1503 аминокиселинен протеин [9]. Въз основа на хомология с други трансмембранны протеини (основно ABCC1 – продукт на транслацията) се счита, че продуктът на ABCC6-гена изпълнява функция на ефлукс-преносител в черния дроб и в бъбреците [15, 16]. Съвременни проучвания *in vitro* показват, че споменатият протеин изпълнява ролята на трансмембранен преносител на полианиони и глутатионсвързани молекули [17, 18]. Ролята на продукта на ABCC6-гена в патогенезата на PXE се потвърждава и от развитието на прогресивна минерализация в трансгенни мишки, в които ABCC6-генът е подложен на селективна аблация (Abcc6^{-/-}) [19, 20].

До момента са описани над 300 мутации в ABCC6-гена, обособяващи над 1000 мутантни алела [21, 22]. Сред мутациите са missense и non-sense мутации, mis splicing, малки делеции и инсерции. Най-честата мутация сред представители на кавказката раса е p.R1141X в 24-ти екзон, съставляваща около 30% от всички мутации при PXE. В 20% от американските и около 12% от европейските пациенти се наблюдава AluI-медицирана делеция на екзони 23-29 (del 23-29; p.A999-S 1403 del) [23]. R39G-мутацията се свързва със статистически значим риск от развитие на peau d'orange, striae angioides и неоваскуларизация на хориоидеята [24].

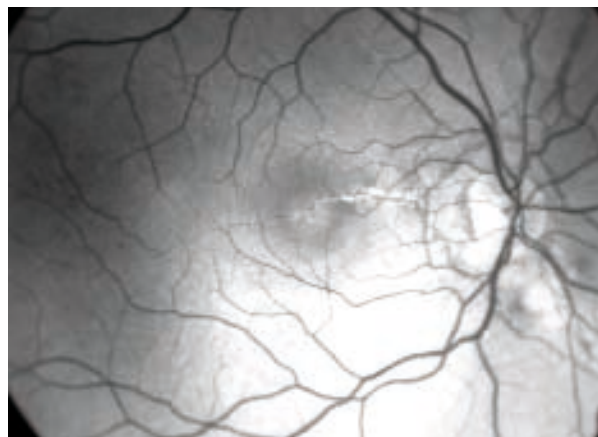
Съобщава се за две основни хипотези за патомеханизма на заболяването. Първата „метаболическа хипотеза“ се основава на схващането, че липсата на функционална активност на ABCC6-гена, предимно в черния дроб, води



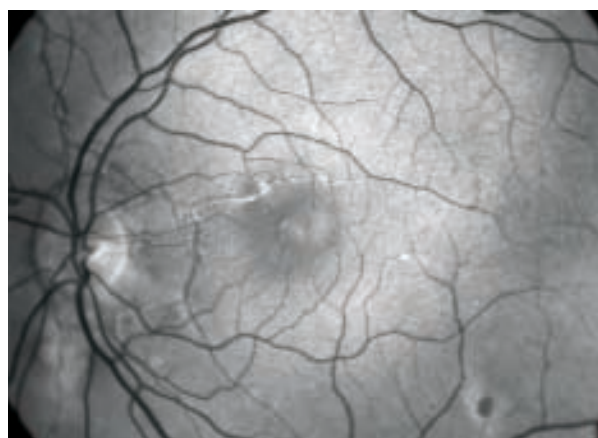
Фигура 6а. Оптична кохерентна томография – ляво око



Фигура 6б. Оптична кохерентна томография – дясно око



Фигура 7а. Очно дъно – ляво око



Фигура 7б. Очно дъно – дясно око

до липса на циркуращ фактор, отговорен за предотвратяването на патологична минерализация при нормална хомеостаза на калция и фосфатите [25, 26]. Втората, „клетъчна“ хипотеза постулира, че липсата на експресия на ABCC6 във фибробластите в кожата или артериалните гладкомускулни клетки уврежда биосинтетичните процеси и междуклетъчните взаимоотношения с последица – променена способност за клетъчна пролиферация [27].

Според една нова съвременна концепция намалената активност на ABCC6-гена води до променено разпределение на витамин К [28, 29, 23] (облигатен со-фактор на γ -глутамил-карбоксилазата и евентуално транспертиран от ABCC6-генния продукт), води до намалена активност на γ -глутамил-карбоксилазата и намалена карбоксилация на MGP протеина, отговорен за нормалната минерализация на тъканите при нормална хомеостаза на калция и фосфатите и в този план може да допринесе за поява на кожните изменения при PXE [30]. Самостоятелна мутация на GG CX гена, кодиращ карбоксилазата, би могла да участва директно в етиопатогенезата на измененията.

Christen-Zäch и сътр. извършват оценка на споменатите диагностични критерии според наличието им при молекулярно доказани мутации в ABCC6-гена. Оказва се, че хистопатологичното изследване от лезия има водеща роля при поставянето на диагнозата PXE. Изследването от нелезионална кожа има минимално значение, поради трудностите при обосноваване извършването на кожна биопсия при интактна кожа на пациента. Изолираното наличие на striae angioides не позволява дефинитивно поставяне на диагнозата PXE, поради наличието им и при редица други заболявания [8].

В очното дъно се наблюдават т.нар. Striae angioides, дължащи се на унищожаване на еластичните влакна в Бруховата мембрана и отлагането на калций между фибрилите. Обикновено се визуализират на снимки с фундусна камера като червено-виолетови линии, наподобяващи ретинални съдове. Започват от папилата и имат радиерен ход и най-често достигат до макулата и фовеата. По-рядко, както е в нашия случай, лезиите описват кръг около папилата и след това лъчисто се разпространяват към периферията. В повечето случаи се развиват през втората половина на живота и дълго време не прогресират. Най-рискови са пукнатините на Бруховата мембрана в областта на фовеята, както е при дясното око на разглежданата пациентка, тъй като там често се развива суб-

ретинна неоваскуларна мембрана, с последващ субретинален кръвоизлив и трайно намаление на зрителната острота. Понякога, както е в лявото око на пациентката, се наблюдават огнища на атрофия на ретинния пигментен епител, поради нарушение на нормалните му функции в участъка на променената Брухова мембрана.

Друга опасност при тези пациенти е руптура на Бруховата мембрана – именно затова се предупреждават да избягват спортове с възможни травми в лицето и вдигане на тежки предмети. Препоръчва се следене с оптична кохерентна томография (ОКТ), даваща информация за структурата на окото в дълбочина, и се нарича оптична биопсия на окото.

На ОКТ срезове се наблюдава изтъняване, дори прекъсване на слоя на ретинен пигментен епител/хороида и често допълнителни еха, поради атрофия на ретинния пигментен епител. Лечението на PXE е в експериментална фаза. Според рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на Jane Yoo и сътр. върху 40 пациенти с PXE се доказва, че при групата, третирана със себеламер хидрохлорид (фосфат-свързващ медикамент), се наблюдава статистически значимо подобрение на очния статус [31].

Подобрение на заболяването се констатира главно по подобрението в очния статус.

Qiaoli L. съобщава, че 5-кратно увеличение на магнезиевия карбонат в диетата предотвратява напълно абнормната минерализация на еластичните фибри при (Abcc-/-) мишки, в които ABCC6-генът е подложен на селективна аблация [32, 33].

В литературата се описва случай на лечение на субфовеоларна хороидална неоваскуларизация с Bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc., South San Francisco, CA, USA) при 57-годишна жена с PXE. След едномесечен курс на лечение се наблюдава подобрение на зрителната острота и затваряне на хороидалната неоваскуларизация [34].

Finger и съавт. демонстрират статистически значимо подобрение на зрителната острота след 12-месечно лечение с Ranibizumab (мониклонално антитяло към Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF – A) 0,5 mg/месечно интраокулярно [35]. В литературата има и други съобщения за благоприятно повлияване на хороидалната неоваскуларизация от анти-VEGF [36].

Дерматологичните промени при PXE имат главно козметично значение и създават психоемоционален стрес у болните.

Съобщенията за лечение на дерматологичните изменения са оскъдни – главно в сферата на хирургията.

Лечение с 1540nm Erbium:Glass лазер

Посредством фототермолиза, неаблативният фракциониран Erbium:Glass лазер (the LUX1540TM handpiece, Palomar Medical Technologies, Inc. Burlington, MA) създава микроколони (приблизително 150 µm в диаметър) от коагулирана тъкан, които преминават през епидермиса и достигат дълбоко в дермата. Интактната, незасегната тъкан, заобикаляща всяка микроскопична рана, позволява по-бързата реепителизация на третирания участък, при който коагулираната тъкан се замества от здрава тъкан. Близостта на здрава тъкан около създадените микроколони от коагулирана тъкан дава възможност и за миграция на меланоцитите, което допринася за бързото възстановяване на пигментацията. Тъй като 1540 nm дължина на вълната избирателно се абсорбира от водата в тъканите, тя е безопасна за всички типове кожа. В контраст с множеството възможни нежелани реакции след аблативните лазерни процедури – сълзене, корички, инфекция и хиперпигментация, пациентите, лекувани с 1540 nm Erbium:Glass лазер, имат по-малко болка и само преходен едем и/или еритема с продължителност няколко дни. Тази нова технология на фракционирана термолиза има потенциал да се превърне в новия златен стандарт при третиране на белези, стрии, заболявания, при които има нарушаване на еластичните и колагенови влакна.

Книзопус

- Chassaing N, Martin L, Calvas P et al. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005; 42:881–92.
- Neldner KH. Pseudoxanthoma elasticum. *Clin Dermatol* 1988; 6:1–159.
- Pfendner EG, Uitto J, Gerard GF, Terry SF. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. *Expert Opin Mol Diagn* 2008; 2:1–17.
- Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P et al. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat* 2008; 29:205.
- Belinsky M G, Kruh G D. MOAT-E (ARA) is a full length MRP/cMOAT subfamily transporter expressed in kidney and liver. *Br J Cancer* 1999; 80: 1342–1349.
- Nauri M., Boisseau C., Binicel P. et al. Manifestations of Pseudoxanthoma elasticum in childhood. *Brit Jour Dermatol* 2009; 161: 635–639.
- Scheffer G L, Hu X, Pijnenborg A C, Wijnholds J, Bergen A A, Scheper R J. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002; 82: 515–518.
- Christen– Zäch S., Huber M., Struk B. et al. Pseudoxanthoma elasticum: evaluation of diagnostic criteria based on molecular data. *BJD* 2006; 155: 89–93.
- Li Q., Jiang Q., Pfendner E. et al. Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *J Exp Dermatology* 2009; 18: 1–11.
- Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005; 42: 881–892.
- Р. Лазарова, Т. Ганчева, Н. Лазаров, Е. Христозов, Е. Христкаева. Pseudoxanthoma elasticum – перфориращ вариант: светлинно- и електронномикроскопско изследване. *Дерматология и Венерология* 1998; 37 (кн. 1):24–27.
- Le Saux O, Urban Z, Tschuch C et al. Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000; 25: 223–227.
- Bergen A A, Plomp A S, Schuurman E J et al. Mutations in ABCC6 cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000; 25: 228–231.
- Querques G, Bux A, Prascina F et al. Intravitreal Avastin for Choroidal Neovascularization Associated with Stargardt-Like Retinal Abnormalities in Pseudoxanthoma Elasticum. *Middle East Af J Ophthalmol* 2010; 17: 4.
- Finger RP, Charbel Issa P, Hendig D. Monthly Ranibizumab for Choroidal Neovascularizations Secondary to Angioid Streaks in Pseudoxanthoma Elasticum: A One-Year Prospective Study. *Am J Ophthalmol* 2011; June 24.
- Verbraak FD. Antivascular endothelial growth factor treatment in pseudoxanthoma elasticum patients. *Dev Ophthalmol*. 2010; 46:96–106.
- Ilia's A, Urban Z, Seidl T L et al. Loss of ATP-dependent transport activity in pseudoxanthoma elasticum-associated mutants of human ABCC6 (MRP6). *J Biol Chem* 2002; 277: 16860–16867.
- Belinsky M G, Chen Z S, Shchavaleva I, Zeng H, Kruh G D. Characterization of the drug resistance and transport properties of multi-drug resistance protein 6 (MRP6, ABCC6). *Cancer Res* 2002; 62: 6172–617.
- Belinsky M G, Kruh G D. MOAT-E (ARA) is a full length MRP/cMOAT subfamily transporter expressed in kidney and liver. *Br J Cancer* 1999; 80: 1342–1349.
- Scheffer G L, Hu X, Pijnenborg A C, Wijnholds J, Bergen A A, Scheper R J. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002; 82: 515–518.
- Pfendner E G, Vanakker O, Terry S F et al. Mutation detection in the ABCC6 gene and genotype-phenotype analysis in a large international case series affected by pseudoxanthoma elasticum. *J Med Genet* 2007; 44: 621–628.
- Pfendner E, Uitto J, Gerard G F, Terry S F. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 1–17.

23. Pfendner E, Uitto J, Gerard G F, Terry S F. Pseudoxanthoma elasticum: genetic/idiagnostic markers. *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 1–17.
24. Hesse P, MD, Groetsch J, Burshell A. Pseudoxanthoma Elasticum: A Novel Mutation in the ABCC6 Gene That Affects Eye Manifestations of the Disease. *The Ochsner J* 2010; 10: 13–15.
25. Uitto J, Pulkkinen L, Ringpfeil F. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: a metabolic disorder at the environment-genome interface? *Trends Mol Med* 2001; 7: 13–17.
26. Jiang Q, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: a metabolic disease? *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1440–1441.
27. Passi A, Albertini R, Baccarani Contri M et al. Proteoglycan alterations in skin fibroblast cultures from patients affected with pseudoxanthoma elasticum. *Cell Biochem Funct* 1996; 14: 111–120.
28. Berkner K L. The vitamin K-dependent carboxylase. *Ann Rev Nutr* 2005; 25:127–149.
29. Borst P, van de Wetering K, Schlingemann R. Does the absence of ABCC6 (multidrug resistance protein 6) in patients with pseudoxanthoma elasticum prevent the liver from providing sufficient vitamin K to the periphery? *Cell Cycle* 2008; 7: 1575–1579.
30. Shearer M J. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 433–438.
31. Yoo J, Blum R, Singler G et al. A randomized controlled trial of oral phosphate binders in the treatment of pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol* 2010; May 10.
32. Li Q, LaRusso J, Grand-Pierre A. Magnesium Carbonate-Containing Phosphate Binder Prevents Connective Tissue Mineralization in *Abcc6*^{-/-} Mice – Potential for Treatment of Pseudoxanthoma Elasticum. *Clin Transl Sci*. 2009 December; 2(6): 398–404.
33. Gorgels T, Waarsing J, de Wolf A. Dietary magnesium, not calcium, prevents vascular calcification in a mouse model for pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med*. 2010 May; 88(5): 467–475.
34. Struk B, Cai L, Zaich S et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med* 2000; 78: 282–286.
35. Kool M, van der Linden M, de Haas M, Baas F, Borst P. Expression of human MRP6, a homologue of the multidrug resistance protein gene MRP1, in tissues and cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59:175–182.
36. Scheffer GL, Hu X, Pijnenborg AC, Wijnholds J, Bergen AA, Scheper RJ. MRP6 (ABCC6) detection in normal human tissues and tumors. *Lab Invest* 2002; 82:515–518.

Проучвания върху полиаминния метаболизъм на доброкачествените кератиноцитни пролиферации

В. Брощилова¹, В. Лозанов², Л. Митева¹

¹Катедра по дерматология и венерология

²Катедра по медицинска химия и биохимия, Медицински университет – София

Investigations on Polyamine Metabolism Changes of Benign Keratinocytic Proliferations

V. Broshtilova¹, V. Lozanov², L. Miteva¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Sofia Medical University, Sofia

²Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia,

Резюме

Псориазисът е дерматоза с голяма социална значимост. Процесите на ускорен клетъчен синтез и миграция на кератиноцитите определят заболяването като модел на доброкачествена кератиноцитна пролиферация. Полиамините – путресцин, спермидин и спермин – са есенциални вещества за живата клетка. Тяхната концентрация винаги се повишава при заболявания, протичащи с хиперпролиферация и хипертрофия. Изхождайки от хиперпролиферативната генеза на псориазиса, настоящото проучване си постави за цел да установи промените в полиаминния метаболизъм при пациенти с тази дерматоза. Изследвани са 31 пациенти с хронично-рецидивиращ псориазис вулгарис, при които се определиха нивата на отделните полиамини в проби от лезионална и нелезионална кожа. Получените резултати дадоха статистически достоверни данни за

двукратно повишаване на полиаминния метаболизъм в тъканни проби от псориазис при отчетени най-високи концентрации на спермина в лезионална тъкан. Доказаха се закономерности в корелационните отнасяния на отделните видове полиамини. Установи се, че при пациенти с псориазис е повишена активността на двата основни синтезни регулаторни ензима – орнитиндекарбоксилаза и аденозин-метиониндекарбоксилаза, от които вторият има решаващо значение за поддържане на активността на доброкачествения възпалителен процес. Предложи се нов терапевтичен подход за неутрализиране активността на аденозин-метиониндекарбоксилазата и намаляване на екзогенния внос на спермин при пациенти с хронично-рецидивиращ плакатен псориазис.

Ключови думи: псориазис, путресцин, спермидин, спермин

Abstract

The hyperproliferation nature of the disease defines psoriasis as a basic model of benign keratinocytic proliferation. Polyamines – putrescine, spermidine and spermine – are biogenic substances of utmost importance for the living organism. Their synthesis in an actively proliferating tissue is always enhanced. The presumption of impaired polyamine metabolism in psoriatic patients has been highly suspected and therefore, became an objective of the study present-

ed. Thirty one patients with chronic relapsing form of psoriasis vulgaris were enrolled in the study. The concentrations of the principle polyamine substances were detected in lesional and non-lesional skin samples. The results proved a significant two-time elevation of all polyamines in lesional, compared to non-lesional skin, with spermine showing the highest concentration. Correlation analysis proved specific interaction between the various polyamines. Hypoth-

esis on the pathogenetic importance of the two rate-limiting synthetic enzymes – ornithine decarboxylase and adenosine-methionine decarboxylase – in triggering and exacerbating of psoriasis is suggested. Therapeutic approach based on adenosine-methio-

nine decarboxylase inhibition and reduction of spermine intake in patients with chronic –relapsing form of the disease is proposed.

Keywords: psoriasis, putrescine, spermidine, spermine

Въведение

Биогенните полиамини – путресцин (ПУ), спермидин (СМД) и спермин (СМ) – са есенциални вещества за еукариотната клетка (Cohen, 1982). Техният синтез и разграждане са контролирани от различни цитокини, растежни фактори, хормони и други биологично активни вещества с оглед постигане на прецизна хармонизация и регулиране на тяхната функция (Pegg et McCann, 1982). Доказано е, че полиамините са повишени при всички процеси на пролиферация (Sunkara et al., 1982).

Псориазисът, приеман за модел на доброкачествена кератиноцитна пролиферация, е заболяване с голямо разпространение и тежки, често инвалидизиращи, клинични последици. Нерядко псориазисът се явява в общия симптомокомплекс на метаболитния синдром, което го прави предвестник и/или сподвижник на остри или хронични съдови инциденти (Kourosh et al., 2008). Високата социална значимост на заболяването изисква по-задълбочени изследвания върху биохимичните промени, настъпващи в хода и обуславящи хронично-рецидивиращия му характер.

Цел на проучването

Основна цел на проучването бе да се установят особеностите на полиаминния метаболизъм при пациенти с хронично-рецидивиращ плакетен psoriasis vulgaris. Задачи на настоящия експеримент бяха: определяне на закономерности за нарушение на полиаминния метаболизъм при пациентите с псориазис, определяне на съответния СМД/СМ индекс и извеждане на хипотеза за активността на синтезните полиаминни ензими – орнитин декарбоксилаза (ОДК) и аденозин-метионин декарбоксилаза (АМДК), участващи в процесите на доброкачествена кератиноцитна пролиферация.

Обект и метод

В изследването взеха участие 31 пациенти с лека до умерено тежка форма на psoriasis vulgaris. Критерии за изключване бяха палмоплантарен псориазис, гутатен и пустулозен псориазис, както и псориаитична артропатия. Пациентите бяха на възраст между 18–64 години (средно 42,13 години) (фиг. 1).



Фигура 1. Разпределение на пациентите с псориазис по възраст

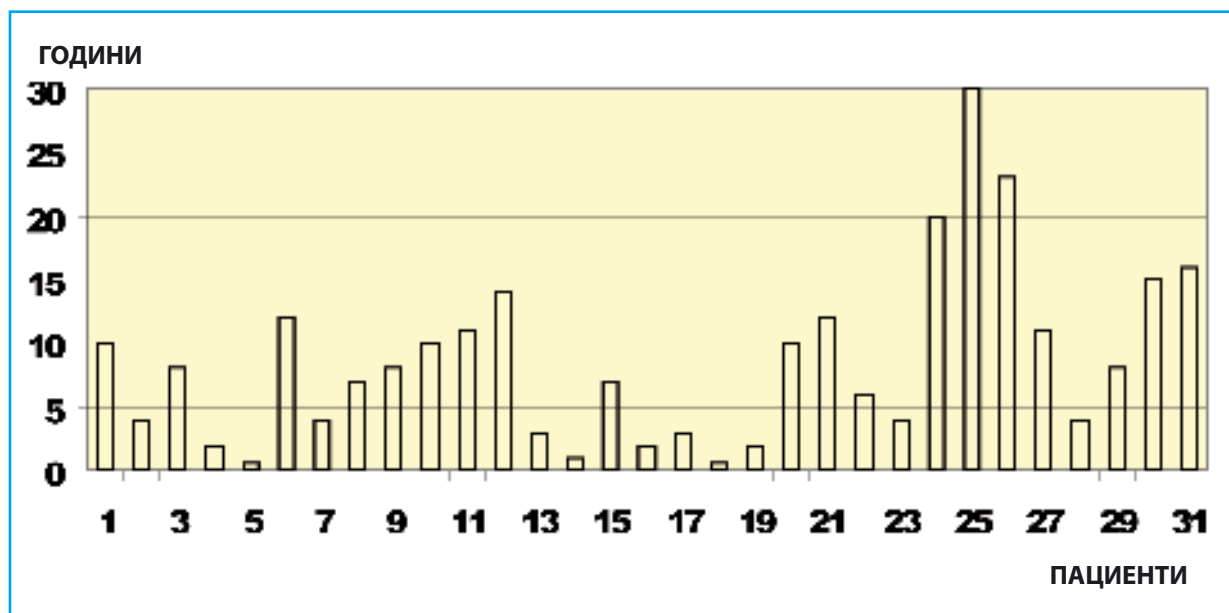
Давността на заболяването при отделните пациенти беше от 6 месеца до 30 години (средно – 8,61 години) (фиг. 2).

Поради изискването клиничното засягане при пациентите с псориазис да е леко до средно, критерий за включване в изследването беше индексът PASI да не надвишава 16. При пациентите PASI бе в границите 2–16 (средно 7,58). Разпределение на пациентите по тежестта на клинично засягане е представено на фиг. 3.

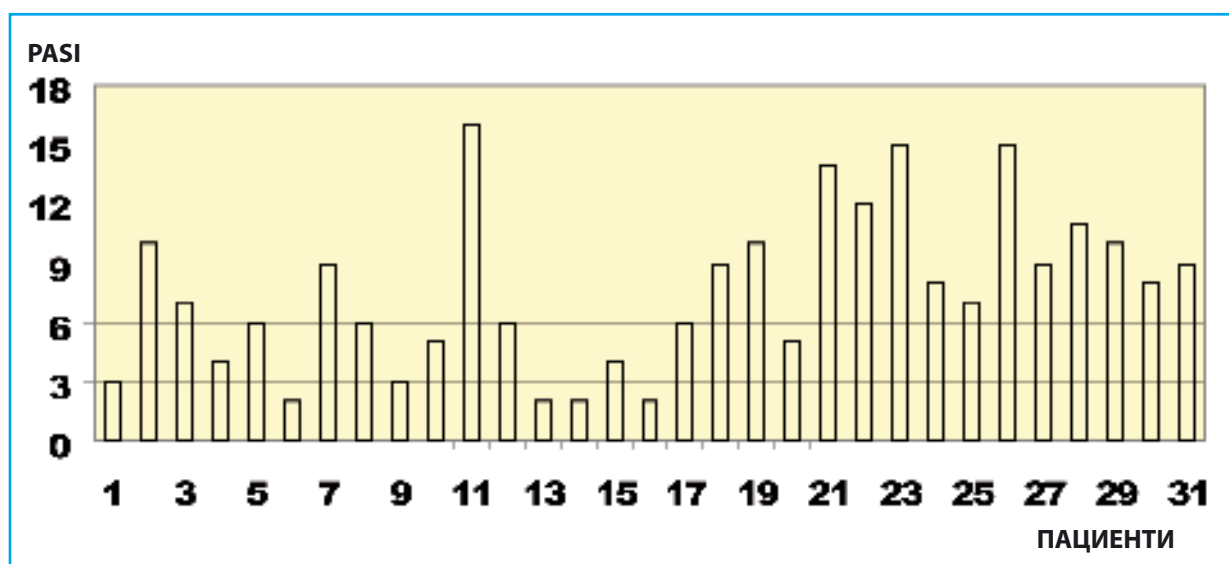
При всеки пациент се направиха две повърхностни епидермални биопсии по техниката, опи-

сана през 1985 година от Lowe et al. Свежият биологичен материал беше замразяван в течен азот при -196°C и съхраняван при -80°C до извършване на течния хроматографски анализ.

Успешната сепарация и количествено определяне на отделните видове биогенни полиамини бяха получени по метода на симултанно увеличаване, както на органичния модификатор, така и на рН, при линейно нарастващ градиент на разреждане, оригинално описан от Лозанов и съавтори през 2007 година (Lozanov et al., 2007). Методологията беше използвана за



Фигура 2. Разпределение на пациентите с псориазис по давност на заболяването



Фигура 3. PASI при изследваните пациенти с плакетен хронично-рецидивиращ psoriasis vulgaris

първ път при обработката на проби от кожа, поради което най-важният елемент на постановката беше да се определят оптималните параметри на хроматографския градиентен коефициент, а именно времетраенето, процентните съотношения на буферните разтвори и резултантното рН. Изследването обхващаше следните фази:

1. Екстракция

Биологичният материал беше лиофилизиран и претеглян в епендорфови епруветки. Добавяше се 300 µl 1 М перхлорна киселина. Пробата беше хомогенизирана чрез хомогенизатор (Mixer D-1, Германия). Получената смес беше центрофугирана при 13000g за 10 минути. За по-нататъшна дериватизация и HPLC анализ бяха отделени 50µl от супернатантата.

2. Дериватизация

Към 50µl на супернатантата бяха добавяни 80µl 0.5 М натриев хидроген карбонатен/натриев карбонатен буфер с рН=10.2 и поставяни в епруветки от 0.6 ml. 2.5mM 9-флуоренил-метилоксикарбонил хлорид /Fmoc-CL/ бе използван като дериватизационен агент. Добавяше се 100 µl от дериватизатора и реакцията беше оставяна при 40°C за 25 минути. 20 µl концентрирана солна киселина беше използвана като неутрализатор.

HPLC анализ

Използвана беше системата HPLC, състояща се от бинарна градиентна помпа P2000 (ThermoSystem, САЩ), детектор на флуоресценция FL3000 (Thermo electron corporation, САЩ) и ръчен инжектор от 20 µl, модел 7125NS (Rheodyne, САЩ). Флуоресценцията на дериватизационните продукти (Fmoc-Cl деривати) бе измервана при екситация от 262 nm и емисия от 615 nm. Получаването и обработката на данните бяха осъществявани чрез хроматографския софтуер CW 1.7 (DataAreh, Чехия).

3. Хроматографски условия

Сепарацията на полиаминните Fmoc-деривати беше осъществявана на хроматографска колона Nucleodur 100-5 C18 ec (125x4), производство на Mashague-Nagel, Германия, при скорост 1,5 ml/min. Използван беше двоен градиент на разреждане. Градиентният профил е представен в таблица 1.

Количествените анализи бяха проведени чрез външен калибрационен метод. С оглед сравняемост на резултатите, установените количествени параметри в pmol се приравниха към mg тегло.

Време (мин)	Разредител А (%)	Разредител В (%)	pH
0	50	50	4,8
5	25	75	5,6
10	0	100	8,4
14	0	100	8,4
16	50	50	4,8

Таблица 1. Хроматографски градиентни условия

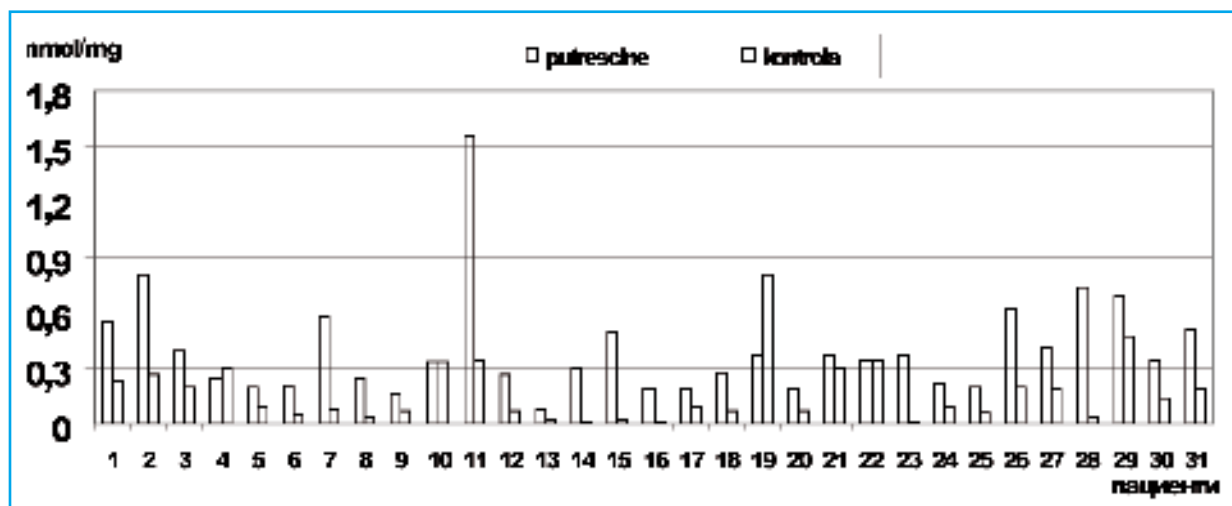
Резултатите се обработиха статистически чрез лицензираната програма SYSTAT v. 7 при вероятност за грешка от I тип с ниво на значимост 0,05.

Резултати

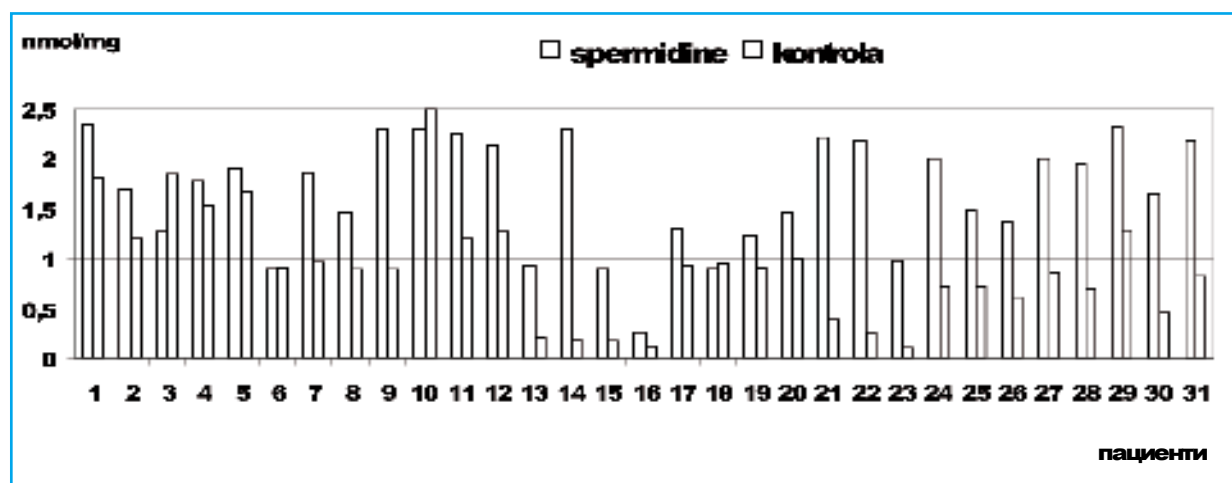
Изследвани бяха 62 проби. Получените резултати за всеки един от полиамините са посочени на фигури 4 (ПУ), 5 (СМД) и 6 (СМ).

Статистическата обработка на резултатите установи, че при всички 31 двойки изследвани проби съществува статистически значима разлика за всеки един от биогенните полиамини ($p < 0,000$). Изследванията показаха, че в лезии на псориазици най-високи са количествата на СМ ($1,96 \pm 0,78$), следвани от СМД ($1,71 \pm 0,36$). Най-ниски са нивата на ПУ ($0,44 \pm 0,28$). Тази тенденция не беше потвърдена при здрави контроли, където най-високи бяха нивата на СМД ($0,85 \pm 0,2$), следвани от СМ ($0,78 \pm 0,13$) и ПУ ($0,19 \pm 0,07$). Установено беше, че трите биогенни полиамини са повишени около два пъти спрямо нелезионална кожа на изследваните пациенти. Отново при СМ се отчете най-голям ръст на завишение, а при СМД – с най-малък (ПУ – 2,3; СМД – 2,01; СМ – 2,5). Количеството на СМД е 3,8 пъти по-високо от това на ПУ в засегнатата кожа, което е по-малко от установените по-високи нива на СМД спрямо ПУ в незасегнатата кожа при псориазици (4,4 пъти). ПУ е с 4,4 пъти по-ниски стойности от СМ в лезии от псориазици и с 4,1 пъти по-ниски стойности в незасегнатата кожа от изследваните пациенти.

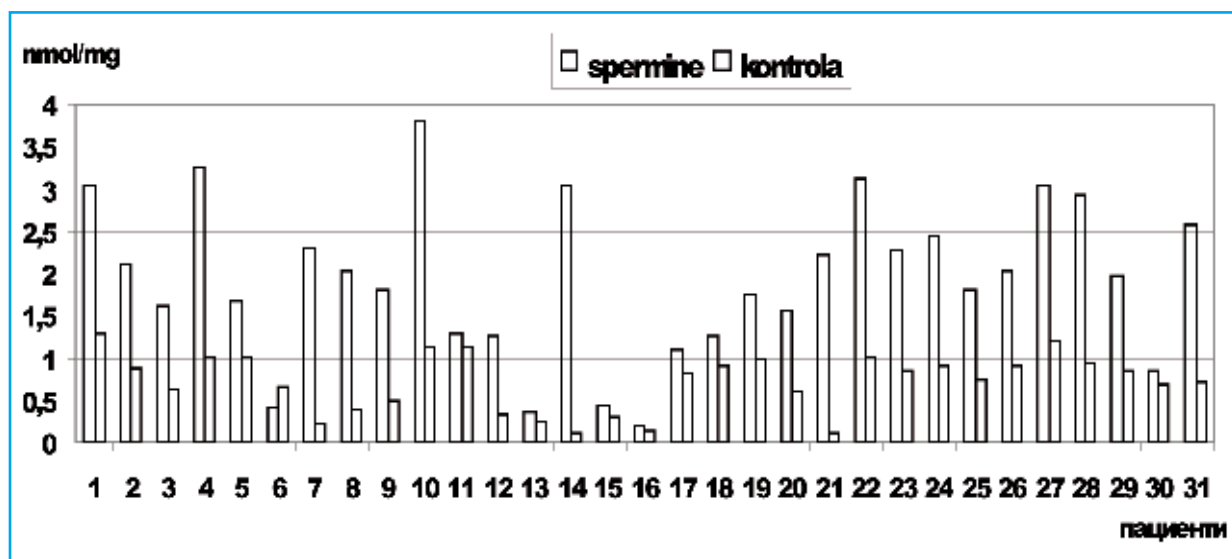
Тези резултати показват, че няма съществена разлика в ръста на синтез на производните полиамини в лезионална псориазична кожа, сравнена с незасегнатата кожа на псориазик. Количествата на СМД и СМ, установени в лезии и нелезионална кожа, се отнасят еднакво, макар абсолютните стойности на СМД в нелезионална кожа да са по-високи от тези на СМ. СМД:СМ индекс в здрава кожа е 1,09. Парадок-



Фигура 4. Количества на путресцина в лезионална и нелезионална кожа на пациенти с псориазис (nmol/mg)



Фигура 5. Количества на спермидина в лезионална и нелезионална кожа на пациенти с псориазис (nmol/mg)



Фигура 6. Количества на спермина в лезионална и нелезионална кожа на псориазици (nmol/mg)

сално, в лезиите от псориазис се установи по-малък СМД:СМ индекс. Тази находка отхвърля значимостта на индекса при отчитане на пролиферативните параметри на епидермиса, засегнат от псориазис.

Корелационната обработка на данните (R^2) не показва зависимост между нивата на ПУ, отнесени към СМД и СМ, както в лезионална, така и в нелезионална кожа на псориазици. Установена беше права линейна корелационна зависимост между СМД и СМ в лезия (0,75) и в незасегнатата кожа (0,68), което е логично на базата на биосинтезните обвързаности между двете вещества. Стойностите на СМ, които са най-чувствителен показател за полиаминния метаболитен дисбаланс при псориазис, се отнесоха към PASI като параметър за тежестта на заболяването и давността в години на болестния процес. Тези параметри не обособиха никаква корелационна тенденция.

Обсъждане

Критичен анализ на съобщените до момента в литературата научни експерименти върху полиаминния метаболизъм при псориазис показва, че всички изследвани групи са представени от недостатъчен брой пациенти. За пръв път Proctor et al. (1975) установяват повишени нива на СМД и СМ в плазма на пациенти с псориазис, сравнени със здрави контроли. Концентрациите на СМД и СМ в псориазични плаки се оказват по-ниски както в нелезионална кожа, така и спрямо здрави контроли. Нивата на ПУ в плазмата са по-ниски, сравнени с тези от лезия, но по-високи от тези в здрави контроли. Авторите считат, че не съществува пряка корелация между нивата на отделните полиамини в плазма и кожа. Съвременни проучвания също отхвърлят зависимост между съдържанието на полиамини в телесните течности и кожата, като отдават по-високите нива на ПУ в плазмата на екзогенен внос и значителен интестинален синтез от нормална чревна флора (Milovic et Turchanova, 2003). Russel et al. (1977) установяват повишени нива на трите основни полиамина в урината на пациенти с псориазис спрямо здрави контроли. Тези данни обаче не корелират с доказаното шесткратно увеличаване на активността на ОДК и АМДК в псориазичните лезии на пациентите. Следователно съдържанието на полиамини в урината не отразява адекватно ръста на нарастване на полиаминния метаболизъм и не може да се използва като надежден индикатор за активността на псориазичния процес. Proctor et al. (1977) установява, че след проведено лечение на псориазис СМД и СМ в урината

намаляват съответно с 20% и 35%, за разлика от ПУ, чието количество не се променя. При това съдържанието на ПУ в кожата намалява най-значително (50%). Следователно концентрацията на биогенните полиамини и най-вече ПУ в плазмата и урината не се определят от тяхното количество в кожата, а се влияят от много други фактори. Това предположение се потвърждава и от много автори (Proctor et al., 1979; Pless et al., 2004; Hospattankar et al., 1980; Milovic et al., 2003; Ivanov et al., 2010).

На базата на тези проучвания заключаваме, че най-ясна и пълна представа за нарушенията в полиаминния метаболизъм се получава при съпоставяне нивата на различните полиамини в тъканни проби от псориазична плака, незасегнатата кожа на пациенти с псориазис и здрави контроли. Това би дало ориентация върху дисбаланса, настъпващ между процесите на синтез и деградация на отделните полиамини и би улеснило провеждането на по-задълбочени експерименти върху активността на регулаторните им ензими.

Поради различия в концентрациите на отделните полиамини в кожните структури и превалирането им в епидермиса, използваната от Russel et al. (1977) техника се смята за най-удачна при получаване на кожни проби за изследване на полиаминния метаболизъм. В това проучване беше използвана именно тази техника за получаване на всички тъканни проби.

Аналитичната постановка, използвана в нашия експеримент, е иновационна. За първи път се прилага за изследване на проби от кожа. Тя е надеждно доказана в много серийни детекции на биогенни полиамини в телесни течности (Lozanov et al, 2007). Този метод е база на нашата научна разработка и осигурява бърза и качествена обработка на тъканните проби по отношение на отделните полиаминни субстанции. Това позволява изследване на големи групи пациенти и получаване на подлежащи на достоверна статистическа обработка резултати.

Процесът на хронична пролиферация се различава по биохимични отнасяния от началната индукция на кератиноцитния синтез. Поради това селектираните пациенти с *psoriasis vulgaris* са с хронично-рецидивираща плакатна форма, давност на заболяването повече от 6 месеца и с лека до умерена тежест на клинично засягане ($PASI=7,58$). Всички пациенти бяха в добро общо състояние, без системни заболявания. При всички предварително беше изключен подлежащ метаболитен синдром, за да се избегнат евентуални плазмени интерференции с нивата на полиамините в кожата.

Резултатите от представеното изследване доказват статистически значими различия в полиаминния метаболизъм в лезионална кожа от псориазис и незасегната кожа на псориазици. Трите основни полиамина – ПУ, СМД и СМ, са двукратно повишени в лезия от псориазици в сравнение с незасегната от псориазиса кожа. ПУ е около 4 пъти по-нисък от СМД и СМ. Количеството на СМД и СМ е с незначителни разлики както в псориазичната плака, така и в здравата кожа. Тези резултати демонстрират, че в кожата на псориазици с хронично-рецидивиращ *psoriasis vulgaris* няма специфична дезорганизация в процесите на синтез и деградация на полиамините и всички полиаминни субстанции са в нормалните си съотношения. Отчетите се обща стимулация на полиаминния синтез, най-вероятно за сметка на повишена активност на ОДК. Този извод е в противоречие с наблюдаваната от Lowe et al. (1982) динамика в активността на ОДК: стимулиране в ранните фази на процеса на пролиферация и възвръщане към нормални стойности при хронифициране на заболяването.

Анализът показва, че в псориазична плака концентрацията на СМ винаги е най-висока, следвана от СМД и ПУ. Не се установи зависимост между тежестта и давността на псориазичния процес и количествата на СМ в лезия и здрава кожа. Персистиращо високите нива на СМ са изненадващи, като се има предвид, че в клетки с по-висок регенерационен потенциал и по-бърз синтез СМД би следвало да е с по-високи концентрации. Върху това допускане се основава въвеждането на СМД/СМ индекс за доказване на висок пролиферативен потенциал в дадена клетъчна популация (Proctor et al., 1979). Резултатите от настоящото проучване не подкрепят валидността на този индекс като прогностичен фактор за активността на псориазичния процес. В общ план би следвало да се заключи, че в случаите на доброкачествена кератиноцитна пролиферация СМД/СМ индекс не е адекватен показател за преценка на пролиферативния потенциал.

Високите нива на СМ, установени в настоящото проучване, вероятно се дължат на голямата биологична роля на този полиамин при осъществяване на кератиноцитната функция. Известно е, че СМ участва както в структурната организация на кератиновите микрофиламенти (Seiler et al., 2004), така също и в организирането на междуклетъчните контакти на кератиноцитите (Martinet et al., 1990). Повишеното количество на СМ в псориазична плака подкрепя изказаното от Martinet et al. (1990) предполо-

жение, че СМ следва винаги да бъде повишен в лезиите от псориазис, тъй като завишените му концентрации нарушават правилното спояване на кератиноцитите и са причина за активна десквамация на епидермиса.

Допускаме, че трайно завишените нива на СМ при псориазис са резултат от превръщането на цялото количество синтезиран СМД в СМ. Предположението се подкрепя от доказаната пряка положителна корелация между количествата на СМД и СМ както в лезионална ($R^2=75$), така и в незасегната кожа ($R^2=68$). Трансформацията на СМД в СМ изисква достатъчен брой пропиламинни (ПА) групи. Необходимостта от осигуряване на достатъчно количество ПА групи дава косвено обяснение за намаленото съдържание на аденозинмонофосфат в лезиите на псориазици (Yoshikawa et al., 2006). От друга страна, повишените стойности на СМ изискват по-голям синтез на ПА групи, респективно по-висока активност на АМДК. Следователно АМДК е важен фактор, поддържащ повишения пролиферативен индекс при пациентите с доброкачествени кератиноцитни пролиферации.

Получените резултати дадоха статистически достоверни данни за двукратно повишаване на полиаминния метаболизъм в тъканни проби от псориазис, при отчетени най-високи концентрации на спермина в лезионална тъкан. Доказаха се закономерности в корелационните отнасяния на отделните видове полиамини. Установи се, че при пациенти с псориазис е повишена активността на двата основни синтезни регулаторни ензима – ОДК и АМДК, от които вторият има решаващо значение за поддържане на активността на доброкачествения възпалителен процес. Предложи се нов терапевтичен подход за неутрализиране активността на АМДК и намаляване на екзогенния внос на спермин при пациенти с хронично-рецидивиращ плакатен псориазис.

В заключение, настоящите резултати показват, че в процеса на хронична кератиноцитна пролиферация има двукратно повишена полиаминна обмяна. Еднаквото съотношение в концентрациите на СМ и СМД демонстрира важното значение на синтезните ензими – ОДК и АМДК. Хронификацията на възпалителния процес се поддържа от високата активност на АМДК и вероятно този ензим играе ключова роля в процесите на доброкачествена кератиноцитна пролиферация. Евентуални терапевтични търсения трябва да се насочат както към понижаване на синтеза и/или екзогенния внос на СМ, така и към инхибиране на активността на АМДК.

Направените изводи са интересни, но изискват разширяване на аналитичните групи за доказване на надеждността.

Книзопус

1. Cohen SS. Polyamines as a growth industry. *Fed Proc*, 1982; 41: 3061-3064.
2. Pegg AE. Spermidine/spermine-N-acetyltransferase: a key metabolic regulator. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 995-1010.
3. Sunkara P, Romano M, Cecco L. An essential role of polyamines in tumor metastasis. *Febs Lett*, 1982; 150: 297-399.
4. Kourosh A, Miner A, Menter A. Psoriasis as a marker of underlying systemic disease. *Skin Ther Lett*, 2008; 13: 1-5.
5. Proctor MS, Fletcher HV Jr, Shukla JB, Rennert OM. Elevated spermidine and spermine levels in the blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 409-411.
6. Milovic V, Turchanowa L. Polyamines and colon cancer. *Bioch Soc Transact* 2003; 31: 381-383.
7. Russell DH, Cobest WL, Duell EA. Increased ornithine decarboxylase and S-adenosyl-L-methionine decarboxylase activities in involved and uninvolved skin samples from patients with psoriasis. *Fed Proc* 1977; 36: 970.
8. Proctor MS, Wilkinson DI, Orenberg EK, Farber EM. Lowered cutaneous and urinary levels of polyamines with clinical improvement in treated psoriasis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 945-949.
9. Pless M, Belhadj K, Menssen H, Kem W, Coiffier B. Clinical efficacy, tolerability, and safety of SAM486A, a novel polyamine biosynthesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 2199-2202.
10. Hospattankar A, Advani S, Vaidya N, Electricwalla S, Braganca B. Elevation of serum polyamines in malignant lymphomas and acute myeloid leukemia. *Int J Cancer*, 1980; 25: 436-438.
11. Ivanov I, Atkins J, Michael A. A profusion of upstream open reading frame mechanisms in polyamine-responsive translation regulation. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 353-359.
12. Lozanov V, Benkova B, Mateva L, Petrov S, Popov E, Slavov C, Mitev V. Liquid chromatography method for simultaneous analysis of amino acids and biogenic amines in biological fluids with simultaneous gradient of pH and acetonitrile. *J Chromatogr B* 2007; 860: 92-97.
13. Lowe NJ, Breeding J, Russell D. Cutaneous polyamines in psoriasis. *Br J Dermatol* 1982; 107: 21-25.
14. Martinet N, Beninati S, Nigra TP, Folk JE. N1N8-bis (gamma-glutamyl) spermidine cross-linking in epidermal -cell envelopes. Comparison of cross-link levels in normal and psoriatic cell envelopes. *Biochem J* 1990; 271: 305-308.
15. Seiler N. Catabolism of polyamines. *Amino Acids* 2004; 26: 217-233.
16. Yoshikawa K, Adachi K, Halprin K, Levine V. Is the cyclic AMP in psoriatic epidermis low? *Br J Dermatol*, 2006; 3: 253-258.

Изследване на секреторен имуноглобулин А (s-IgA) от слюнка и общ имуноглобулин А при пациенти с atopичен дерматит

Д. Грозева¹, Д. Господинов¹, С. Гечева²

¹Катедра „Експериментална и клинична фармакология, дерматология и венерология“

²Катедра „Клинична лаборатория и имунология“, Медицински университет – Плевен

Research of Secretory Immunoglobulin A (s-IgA) from Saliva and Total Immunoglobulin A in Patients with Atopic Dermatitis

D. Grozeva¹, D. Gospodinov¹, S. Gecheva²

¹Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Dermatology and Venereology

²Department of Clinical Laboratory & Immunology, Medical University – Pleven

Резюме

Атопията е генетично детерминирана свръхчувствителност на кожата и мукозата към различни вещества от околната среда, асоциирана с повишена продукция на IgE и/или променена фармакологична реактивност. Една от клиничните изяви на атопия е atopичният дерматит. Заболяването е с хронично-рецидивиращ ход и тежки екзацербации. Това налага търсенето на адекватен контрол на състоянието и повлияване на различни нива от патогенезата, както и нови методи за диагностика, какъвто е изследването на секреторен имуноглобулин А (s-IgA) от слюнка и общ имуноглобулин А от периферна кръв при пациенти с atopичен дерматит. В проведеното проучване бяха включени 39 деца на възраст

от 0 до 18-годишна възраст, разделени в 2 групи – контролна от 13 здрави деца и 26 деца с доказана клиника на atopичен дерматит. От всички беше взета проба от слюнка за изследване на фракцията на секреторния имуноглобулин А чрез индиректен сравнителен имунометод, създаден и валидиран за количествено измерване на s-IgA в слюнчени проби, и периферна кръв за изследване на общия имуноглобулин по метода на радиалната имунодифузия. Нашите резултати показваха, че има статистически значимо понижение в стойностите на секреторния имуноглобулин А при болните от atopичен дерматит.

Ключови думи: atopичен дерматит, атопия, секреторен имуноглобулин А, общ имуноглобулин А

Abstract

Atopy could be described as a genetically coded hypersensitivity of the skin and mucous membranes to different environmental substances, associated with high production of IgE and/or altered pharmacological reactivity. Atopic dermatitis is a chronic and relapsing condition. It needs adequate control of the patients on different levels of the pathogenesis and searching for new diagnostic methods of proving the diagnosis of atopic dermatitis such as evaluating the level of secretory immunoglobulin A (s-IgA) in saliva and periphery blood for total immunoglobulin A of patients with atopic dermatitis. The patients were from 0 – 18 years old and

were divided in two groups – one consisting of 13 healthy persons and 26 patients with clinical diagnosis of atopic dermatitis. Blood and saliva were taken from each person for the need of examination. An indirect competitive immunoassay method was used for the examination and measurement of s-IgA from saliva. The blood samples were examined by single radial immunodiffusion method. Our results show significant statistical difference between the two examined groups with decreased s-IgA in atopic patients.

Keywords: atopic dermatitis, atopy, secretory immunoglobulin A, total immunoglobulin A

Въведение

Атопията е често срещано състояние. То може да се определи като фамилна свръхчувствителност на кожата и мукозата към различни вещества от средата, асоциирана с повишена продукция на IgE и/или променена фармакологична реактивност [1].

Атопичният дерматит (атопична екзема, АД) е дерматоза, която се развива при пациенти с атопия. Обикновено започва в детството като хронично и силно сърбящо заболяване с типична клинична картина, варираща в зависимост от възрастта [2].

Честотата на АД е между 5 и 10% от популацията на Западна Европа. Заболяването е фамилно с полигенетично унаследяване. Идентифицирани са множество суспектни генни локуси, отговорни за заболяването. Болните с АД съставляват около 0,8–1,0% от българската популация и между 7 и 15% в популационни проучвания в Скандинавия и Германия. Някои международни проучвания от 1939 г. до 1964 г. дават данни за честотата на екземата (не задължително атопична) в извадки от общата популация, варираща от 1,1% до 3,1%. Като цяло заболяемостта е по-висока в Австралия и Северна Европа и по-ниска в Азия и Централна и Източна Европа [3].

Клиничните прояви на АД варират с възрастта и могат да се разделят на 3 групи. В кърмаческа възраст първите екзематозни лезии обикновено се явяват по бузите и скалпа. Разчесването, което често започва няколко седмици по-късно, причинява крустозни ерозии и нерядко представлява входна врата за различните гноеродни микроорганизми. В по-късна детска възраст лезиите засягат гънките, тила и дорзалните повърхности на крайниците. В пубертета лихенифицираните плаки ангажират гънките, главата, врата. Във всички възрасти сърбеж има през деня, който през нощта се засилва и причинява безсъние и постепенно влошава качеството на живот на пациентите.

В зависимост от клиничните прояви на АД през 1980 г. Hanifin и Rajka разработват диагностичен алгоритъм на база разделяне на клиничните симптоми на заболяването на главни и второстепенни, според който при наличие на 3 главни и 3 второстепенни критерия диагностиката АД се приема за сигурна [4].

Отличителни признаци на АД са хроничната форма на кожно възпаление, нарушаването на епидермалната бариерна функция, която е

най-засегната при сухата кожа, и IgE-медирираната сенсibilизация към храни и алергени на околната среда. Хистологичните белези на остриите екзематозни лезии са интерцелуларен едем (спонгиоза) и манифестен перивазален инфилтрат от лимфоцити, моноцитни макрофаги, дендритни клетки и малко еозинофили в дермата. В подострите и хронични лихенифицирани и ексоририрани плаки епидермисът е задебелен, акантотичен и неговият най-горен слой е хипертрофичен.

Атопичният дерматит е бифазно Т-клетъчно медирирано заболяване, като алерген-специфичните CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки могат да бъдат изолирани от кожни лезии при пациентите. Възпалението при АД е също двуфазово: първоначалната Th2 фаза предшества хроничната фаза, в която Th0 (клетки, които имат функции и на Th1, и на Th2-клетките) и Th1-клетките са доминиращи. Th0-клетките могат да се диференцират или в Th1, или в Th2 в зависимост от преобладаващата среда от цитокини. В нормално изглеждащата кожа при пациенти с АД има лек инфилтрат, който предполага присъствието на резидуално възпаление между екзацербациите. Привличането на Т-клетки в кожата се ръководи от сложна мрежа от медиатори, които участват в хроничното възпаление [5, 6].

Имуноглобулин А (IgA) е един от най-важните хуморални защитни фактори на лигавичните повърхности. Главният източник на серумния IgA е костният мозък, а на секреторния IgA – локалните плазматични клетки в лигавиците и екзокринните жлези. Дневната продукция на IgA (~2-5 g) показва, че това е най-изобилният имуноглобулинов клас в тялото. Човешкият IgA има 2 основни форми – мономерна (mIgA) и полимерна (pIgA). В серума около 80–90% от IgA е mIgA, а в секретите 90% е pIgA [7]. Секреторните IgA са от огромно значение за имунната защита, защото осигуряват протекция на повърхностите чрез имунно изключване на инфекциозни агенти, разтворими антигени и блокиране на микробната колонизация и пенетрация на вредни субстанции. s-IgA представляват голяма част от естествено възникващите антитела, които се явяват ефективна бариера срещу инфекции, благодарение на тяхната полиреактивност. Тъй като АД е бифазно Т-клетки медирирано заболяване, може да се търси корелация на стойностите на s-IgA и общ IgA при заболяването атопичен дерматит [7].

Цел на проучването

Да се проследят и сравнят стойностите на фракцията на секреторния имуноглобулин А от слюнка и стойностите на серумния имуноглобулин А при деца с atopичен дерматит, сравнени с нивата, получени при здрави лица от същата възрастова група.

Материал и методи

Етичната комисия към Медицински университет – Плевен, одобри извършването на проучването и бяха съставени информирани съгласия, подписвани от родител или настойник при лицата под 16 години и лично от лицата на възраст над 16 години.

За периода от м. юни 2009 г. до м. юли 2010 г. в проведеното изследване бяха включени 39 деца на възраст от 0 до 18 години, 21 момичета и 18 момчета. Те бяха разпределени в 2 групи – контролна – от 13 здрави индивиди, и работна – от 26 деца с клинична изява на АД.

На всички беше взета венозна кръв за отделяне на серум и проба от слюнка. От всеки един пациент събираната слюнка беше в количество не по-голямо от 1 ml. Предпочитаният метод за събиране на цяла слюнка е по начина на нестимулирано пасивно изтичане, без да се използват саливети, сорбети, памук или полимерни материали за събирането ѝ, тъй като това би могло да доведе до грешни резултати. Проби, които видимо са примесени с кръв, се повтаряха. Кисели храни или такива с високо захарно съдържание биха могли да компрометират изследването, като понижат рН на слюнката и засилят бактериалния растеж. За да се минимизират тези фактори, устната кухина се изплакваше с вода 10 min преди събирането на материала. След събирането материалите се съхраняваха на студено с оглед на това да не се развие бактериален растеж (до 30 min след събиране на материала пробите се поставяха в хладилник, а след 4-ия час се замразяваха на -20°C , като по този начин се съхраняваха за дълъг период от време). Пробите слюнка трябваше да бъдат замразени преди изследването, за да се получи преципитация на муцините. В деня на изследването пробите се центрифугираха на $1500 \times g$ (@3000 gmp за 15 min. Не се допускаха повторни цикли на замразяване и размразяване. Чистите проби се пипетираха в подходящи контейнери.



Фигура 1. Salimetrics™ кит за лигавичен секреторен IgA

Изследването на секреторен IgA от слюнка се извърши с метода Salimetrics™ кит за лигавичен секреторен IgA (фиг. 1). Представлява индиректен сравнителен имунометод, създаден и валидиран за количествено измерване на s-IgA в слюнчени проби. Принципът на теста се състои в това, че константно количество от кози античовешки s-IgA, конюгирано с ензима horseradish peroxidase (HRP), който се съдържа в растението хрян, е добавено в епруветки, съдържащи специфични разреждания на стандарти или слюнка. Антитяло-конюгатът се свързва към s-IgA в стандарт или слюнчени проби. Количеството на свободните антитела, които остават, е обратнопропорционално на количеството от s-IgA, което присъства. След инкубация и смесване равно количество разтвор от всяка епруветка се добавя на два пъти към микротитрувано гнездо, покрито с човешки s-IgA. Свободните или несвързаните антителни конюгати се свързват с s-IgA в гнездото. След инкубация несвързаните компоненти се отмиват. Свързаният конюгат се измерва чрез реакция на пероксидазния ензим на субстрата тетраметилбензидин (ТМВ). Тази реакция продуцира синьо оцветяване. След спиране на реакцията се образува жълт цвят. Оптичната плътност се разчита на стандартен четец на 450 nm. Количеството на пероксидазата е обратнопропорционално на количеството на s-IgA, което присъства в пробата.

За определяне на стойностите на общия (серумен) IgA беше използван методът на ради-

алната имунодифузия (РИД) (фиг. 2, 3). Представява количествен метод, разновидност на преципитацията в гел, т.нар. единична радиална имунодифузия или метод на Манчини (Mancini). При нея антигенът се включва в самия агаров гел. След това се прави ямка и се нанася антигенът. Той дифундира в гела и дава преципитат във вид на окръжност. Колкото повече е антигенът, толкова по-широка е получената окръжност. За нуждите на изследването се аспирираше не по-малко от 1 ml венозна кръв от пациент, която се центрофузираше, за да се отдели серумът от клетъчните елементи. Така отделеният серум се замразяваше на $-18 - -20^{\circ}\text{C}$, а след размразяването се поставяше на готови имуноплаки от агаров гел с камери. Плаките, които бяха използвани, са с 8 гнезда, 0,1% NaN₃ античовешки IgA серум от кози.

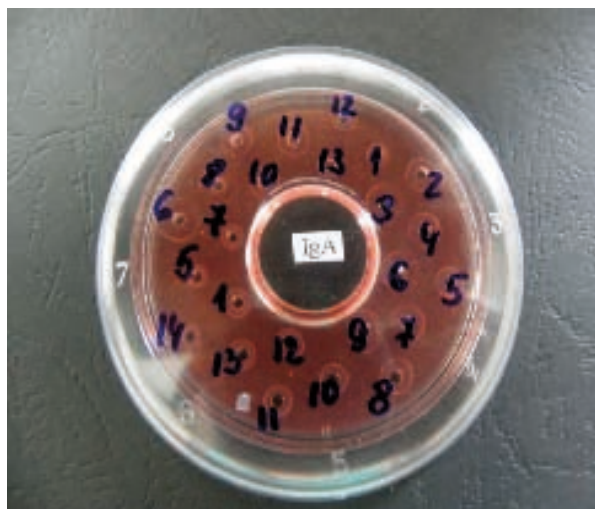
За статистическа обработка на данните използвахме програмите Excel и SPSS Software 13,0 на Windows®. Качествените и количествените данни на изследваните характеристики са представени като медиана или средно $\pm$ стандартно отклонение (SD) и процент (95% Confidence Interval of the Difference).

Резултати

В два дерматологични центъра – Клиника по дерматология и венерология – Плевен, и Център по кожни и венерически болести – Русе, паралелно, за период от юни 2009 г. до юли 2010 г. бяха селектирани и изследвани 39 деца на възраст от 0 до 18 години, съответно 26 и 13 от двата центъра. От всички изследвани 21 са от женски, а 18 от мъжки пол. Те бяха разпределени в 2 групи – контролна група от 13 здрави и група от 26 болни деца с клиника на АД. На всички беше взета венозна кръв и проба от слюнка.

Средната аритметична стойност на резултатите от контролната група за s-IgA от слюнка е 45,5793 mg/ml (табл. 1), а при болните – 21,9110 mg/ml (табл. 2). При изследването на серумния IgA се получиха следните стойности – при групата болни от АД – 1,4604 и 1,6684 за здравите контроли (при референтен интервал 1,39 $\pm$ 0,44, изчислен на база възраст).

За статистическата обработка на резултатите беше използвана програмата SPSS на Windows®. При въвеждане на данните от изследването на s-IgA и серумния IgA се получиха стойности за медиана (Median) на двете групи – контролна и лица с АД съответно: 40,7875 mg/ml и 20,7820 mg/ml, където се отчита, че



Фигура 2. Радиална имунодифузионна плака с легенда



Фигура 3. Радиална имунодифузионна плака с преципитат

медианата при atopиците е с двойно по-ниска стойност (табл. 3). Стандартната грешка на средната стойност (Std. Error of Mean) на контролната група е 10,56471, а на лицата atopици – 1,90262.

Беше извършен и дескриптивно-статистически анализ на резултатите при двете групи (табл. 4). По този начин беше получена средна стойност (Mean) и стандартно отклонение на резултатите (Standart deviation, SD). Средната стойност на контролната група е 45,5794, а при децата с АД е 21,9113. Тези резултати отново показват двойно понижени стойности на s-IgA при лицата atopици в сравнение със здравата контролна група. Стойността на стандартното отклонение при контролната група е 39,74172, на групата с АД – 9,88629.

Пациент	Средна абсорбция	Абсорбционно разреждане	s-IgA (mg/ml)	Serum IgA
1	0,120	1,0	167,897	1,23
2	0,243	1,0	18,418	1,18
3	0,290	1,0	8,864	0,88
4	0,178	1,0	50,965	1,69
5	0,194	1,0	39,137	2,40
6	0,189	1,0	42,438	2,54
7	0,162	1,0	67,596	1,81
8	0,204	1,0	33,398	2,04
9	0,264	1,0	13,381	1,08
10	0,189	1,0	42,438	1,03
11	0,289	1,0	9,011	1,08
12	0,166	1,0	62,853	2,54
13	0,199	1,0	36,136	2,19
			45,5793	1,6684 (1,39+/-0,44)

Таблица 1. Резултати от s-IgA от слюнка и серумен IgA в контролната група

Пациент	Средна абсорбция	Абсорбционно разреждане	s-IgA (mg/ml)	Serum IgA
1	0,206	1,0	32,370	2,00
2	0,204	1,0	33,398	2,00
3	0,224	1,0	24,547	1,51
4	0,281	1,0	10,254	1,69
5	0,282	1,0	10,092	0,98
6	0,245	1,0	17,870	0
7	0,294	1,0	8,297	0
8	0,266	1,0	12,975	0
9	0,261	1,0	14,012	0,75
10	0,196	1,0	37,903	1,08
11	0,279	1,0	10,586	0,70
12	0,199	1,0	36,136	0,75
13	0,244	1,0	18,142	2,26
14	0,234	1,0	21,098	1,63
15	0,221	1,0	25,693	1,81
16	0,307	1,0	6,643	0,93
17	0,235	1,0	20,782	0,98
18	0,263	1,0	13,589	1,51
19	0,198	1,0	36,714	1,18
20	0,226	1,0	23,813	0,46
21	0,204	1,0	33,398	3,22
22	0,213	1,0	29,042	1,75
23	0,262	1,0	13,799	0,75
24	0,195	1,0	38,514	2,06
25	0,238	1,0	19,862	3,63
26	0,237	1,0	20,164	1,13
			21,9110	1,4604 (1,39+/-0,44)

Таблица 2. Резултати от s-IgA от слюнка и серумен IgA при групата болни от АД

Case Summaries ^a			
		s-IgA (контрола) mg/ml	s-IgA (АД) mg/ml
1		167,00	.
2		18,42	32,37
3		8,86	33,40
4		50,96	24,55
5		39,14	10,25
6		42,44	10,09
7		67,60	17,87
8		33,40	8,30
9		13,38	12,98
10		42,44	14,01
11		9,01	37,90
12		62,85	10,59
13		36,14	36,14
14		45,58	18,14
15		.	21,10
16		.	25,69
17		.	6,64
18		.	20,78
19		.	13,59
20		.	36,71
21		.	23,81
22		.	33,40
23		.	29,04
24		.	13,80
25		.	38,51
26		.	19,86
27		.	20,16
28		.	21,91
Total	N	14	27
	Median	40,7875	20,7820
	Std. Error of Mean	10,56471	1,90262
	Minimum	8,86	6,64
a. Limited to first 100 cases.			

Таблица 3. Резултати на s-IgA при двете групи и стойност на медиана и стандартна грешка на средната стойност

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
s-IgA(k)	14	8,86	167,90	45,5794	39,74172
S-IgA(AD)	27	6,64	38,51	21,9113	9,88629
Valid N (listwise)	13				

Таблица 4. Дескриптивно-статистичен анализ, средна стойност и стандартно отклонение при двете групи

Таблица 5 е информативна за стойностите, които се получиха по метода на Paired Samples Test. Така се дефинира средна стойност, средно $\pm$ стандартно отклонение (SD) и процент конвенционален интервал на разлика (95% Confidence Interval of the Difference) на изследваните групи. Данните, които се получиха от Paired Samples Test, показват статистически значима разлика при групите, участвали в проучването ($p=0,054$). За онагледяване на вътрегруповото разпределение на резултатите бяха построени графики за двете групи с максимални и минимални стойности на стойностите за s-IgA (фиг. 4, 5). На фигура 5 се отбелязва по-разтеглена графика, в сравнение с тази на фигура 4 – поради големината на групата (26 лица), но стойностите на s-IgA отново са ниски в сравнение с тези при контролната група (фиг. 4).

Обсъждане

Секреторният имуноглобулин А (s-IgA) е доминиращият имуноглобулин във външната респираторна и интестинална секреция, която е по мукозата и често се характеризира като компонент на имунната система, като „първа линия на защита“ срещу патогенните микроорганизми, вируси и бактерии [8]. В литературата има единични научни публикации, които са изследвали секреторната фракция на s-IgA при деца с atopичен дерматит [9]. Настоящото проучване е пилотно за заболяването АД в България. s-IgA има параболична връзка с възрастта. При раждането на индивида нивата на s-IgA са незначителни, но с напредване на възрастта има постепенно увеличаване. Пациентите, които сме изследвали, попадат във възрастовия интервал от 0 до 18 години. На 7-годишна възраст нивата на s-IgA достигат своя среден пик. Нивата на s-IgA остават сравнително високи до средна възраст, след което намаляват с напредване на възрастта. В медицинската литература няма унифицирани референтни стойности за s-IgA от слюнка при деца. Това най-вероятно се дължи на разлики в методологията на различните методи, които се използват за изследването на тази фракция,

Paired Samples Test									
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	s-IgA(k) – s-IgA(A/I)	15,66402	26,48208	7,34481	-,33894	31,66698	2,133	12	,054

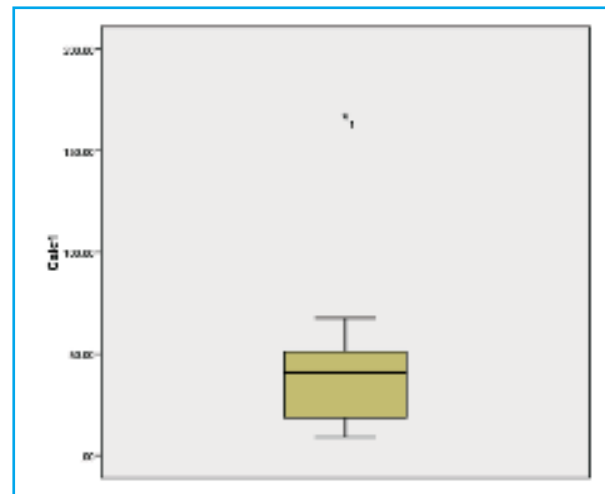
Таблица 5. Средна стойност, средно+/-стандартно отклонение (SD) и процент (95% Confidence Interval of the Difference) на изследваните групи

липсата на стандарт за събирането на материала от слюнка и използването на различни мерни единици. В настоящото проучване средната аритметична стойност на фракцията на s-IgA при контролната група е 45,5793 mg/ml, а на лицата с АД – 21,9110 mg/ml. Средните стойности, препоръчани от Salimetrics™, са 367 µg/ml за възрастни, а при деца под 16 години стойностите са значително по-ниски [9]. Трябва да се отчете фактът, че мерните единици, които нашата апаратура използва, са mg/ml и оттам се получават известни различия. Стойностите, които получаваме за контролната група, са в рамките на тези, посочени от предишни автори [9, 10].

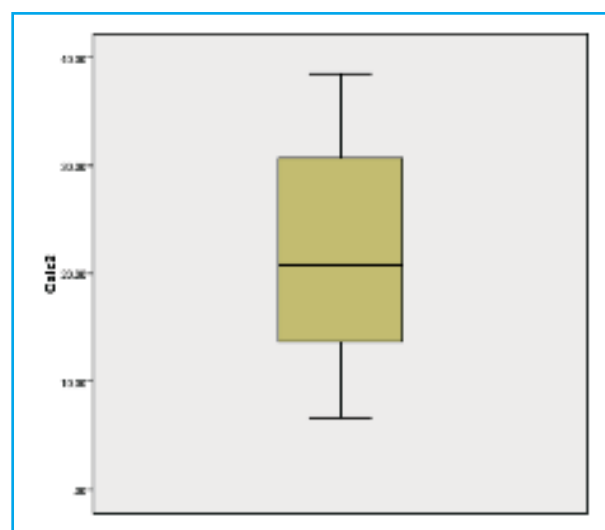
Медианата за стойностите на s-IgA при контролната група е 40,7875+/-10,56471, а на болните с АД – 20,7820+/-1,90262. Дескриптивният анализ дава резултати, които също са в насока на доказване целта на проучването. Средната стойност за контролната група е 45,5794, а стандартното отклонение при тази група е 39,74172. За болните с АД средната стойност е 21,9113, а стандартното отклонение – 9,88629. Резултатите, които се получиха след статистическия анализ, показват, че има статистически значима връзка между стойностите на изследваните параметри в двете проследявани групи ($p=0,054$). Прави впечатление значително по-ниските стойности на лицата с доказан atopичен дерматит в проучването.

Вътрегруповото разпределение на резултатите при двете изследвани групи отбелязва поразителна по ординатна ос графика, поради големината на групата – 26 лица, но стойностите на s-IgA отново са ниски в сравнение с тези при контролната група.

Не е регистрирана никаква разлика в нивата в двата пола, затова и не очакваме в проучването, което сме провели, да има такава. s-IgA в слюнката не е свързана директно със серумните нива на s-IgA. При ниска концентрация на



Фигура 4. Вътрегрупово разпределение на получените резултати с минимални и максимални стойности при контролната група (Calc1* Стойността на s-IgA при контролна група)



Фигура 5. Вътрегрупово разпределение на получените резултати с минимални и максимални стойности при групата atopици (Calc2* Стойността на s-IgA при пациентите с АД)

s-IgA в слюнката се смята като рисков фактор за инфекции на горни респираторни пътища при деца и възрастни. Също така индивидуални разлики в нивото на s-IgA в слюнката в резултат на инфекции е идентифициран като потенциален рисков фактор. Ниските нива на s-IgA се свързват с повишен риск от периодични заболявания и кариес, въпреки че колектив от японски автори, описва проучване, където няма връзка между заболяемостта от кариес и секреторния имуноглобулин А [10]. Няколко проучвания свързват стреса и емоционалното състояние с нивата на s-IgA [11, 12]. Това предполага, че вариационността в слюнкения състав трябва да се има предвид, когато се измерват слюнкените нива на s-IgA и се прави сравнение между различните индивиди. В допълнение според D. Malamud намаляването на слюнкения IgA се демонстрира именно при пациенти с АД [13].

Настоящият метод е имуен метод и показва значителни преимущества пред традиционното s-IgA измерване, което включва единична радиална имунодифузия (single radial immunodiffusion – SRID). Въпреки това е направена корелация с общия имуноглобулин А и секреторната му фракция от слюнка при здравата контрола и тези с клиника на АД. Стойностите за общия имуноглобулин А за контролната група и атопичите са съответно – 1,6684 и 1,4604 (при референтен интервал 1,39+/-0,44, изчислен на база възраст). Те попадат в референтните граници и при двете групи изследвани на общия имуноглобулин А за тази възраст.

Изводи

Ние доказваме, че изследваните атопици имат двойно по-ниски стойности на s-IgA. И двете изследвани групи – атопици и здрави контроли, дават стойности в референтните граници за общия серумен IgA. Това се потвърждава чрез получените резултати при статистически значима разлика ($p=0,054$).

Предстои да бъдат разгледани подробно и публикувани корелации между тежестта на клиничната картина на АД и стойностите на s-IgA при тези пациенти.

Заклучение

Структурата на IgA молекулата все още не е проучена напълно, както и точната ѝ връзка с патогенезата на атопичния дерматит. Поради нарастващия интерес към лигавичния имуни-

тет и потенциалното терапевтично приложение на IgA, информацията относно структурата му ще допринесе за изясняване на функциите на този важен имуноглобулинов клас. Отговорът на всички тези въпроси, както и детайлното проучване на взаимодействието между елементите на вродения и придобития имунитет при заболявания като АД, ще подпомогне изясняването на механизмите за поддържане на нормалната лигавична хомеостаза при тези болни и евентуално създаване на рационални лигавични ваксини [6]. Тъй като IgA системата е слабо проучвана при пациенти с АД, то само данните от предишни изследвания показват [9], че транзиторен серумен IgA дефицит би могъл да доведе до атопично заболяване.

Книгопис

1. Златков Н. *Дерматология и сексуално предавани болести*, APCO, 1997, 244–251.
2. Трашлчева М., *Атопична екзема*, Плевен, 1999, 5–14.
3. Ring J., Przybilla, Ruzicka T., *Handbook of Atopic Eczema*, 2nd edition, Springer, 2006, 26–35.
4. Hanifin JM, Rajka G, Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol and Vener*, 1980, 92: 44–47.
5. Bieber T., *Atopic dermatitis*, NEJM, 2008, 358: 1483–1498.
6. Wolff K., Johnson R.A., Suurmond D., *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of dermatology*, The McGraw-Hill Comp., 2005, 36–41.
7. Маринова-Мимова С., Костадинова-Янкова Р. *Лигавичен имунитет*, София, 2009, 51–60.
8. Tomasi T. B. Jr., *The immune system of secretions*, 1976, Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.
9. Voltz J M; Molé C; Aubin F; Gibey R; Faivre B; Seilles E; Humbert P, Serum and salivary immunoglobulins A in atopic dermatitis. Prospective and comparative case control study, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 1998; 125(2): 100–4.
10. Watanabe Y., Mizoguchi H., Masamura K., No Relationship of Salivary Flow Rate or secretory immunoglobulin A to dental caries in children, *Environmental Health and Preventive Medicine*, 1997; (3): 122–125.
11. Kugler, J. (1991). Mood and salivary immunoglobulin A: A review. *Psychotherapy, Psychosomatic Medicine and Psychology*, 41, 232–242.
12. Jemmot III, J.B., & Magloire, K. (1988). Academic stress, social support, and secretory immunoglobulin A. *Journal of Personality and Social Psychology*, 55, 803–810.
13. Malamud D. Salivary diagnostics. The future is now. *Journal of the American Dental Association* 2006; 137: 284–286.

Локален тимолол малеат за лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст

К. Семкова, Ж. Казанджиева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Topical timolol maleate for treatment of infantile hemangiomas

K. Semkova, J. Kazandjieva

Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Sofia

Резюме

Хемангиомите са най-честите доброкачествени тумори в ранна детска възраст. Характеризират се със специфична еволюция с начална пролиферация, последвана от спонтанна регресия. Неусложнените малки хемангиоми подлежат на активно наблюдение, а животозастрашаващите усложнения и козметично-неприемливите деформации налагат лечение. Случайното откриване на драматичен отговор на хемангиомите към системен пропранолол доведе до ревизия на препоръките за лечение. Ние първи в България въведохме лечение с лока-

лен бета-блокатор за хемангиоми при кърмачета и деца. Локалната терапия е за предпочитане в показаните случаи, тъй като позволява да се избегнат нежеланите ефекти на системното приложение, без да се компрометира ефикасността на лечението. Представяме два случая на бързо обратно развитие на неусложнени хемангиоми от 8-седмично лечение с локалния не-селективен бета-блокатор тимолол малеат 0,1% гел.

Ключови думи: хемангиоми, бета-блокери, тимолол малеат 0,1%

Abstract

Haemangiomas are the most common benign tumours of infancy. They are characterized by specific evolution with early proliferation followed by spontaneous regression. Active follow up is usually sufficient for small, uncomplicated hemangiomas, but life-threatening complications and disfigurement warrant treatment. The serendipitous discovery of a dramatic response of infantile hemangiomas to systemic propranolol resulted in revision of treatment guidelines. In Bulgaria we were the first to introduce a topical

beta-blocker for the treatment of infantile hemangiomas. Topical therapy is the preferred option when indicated as it enables the physicians to prevent the adverse effects of systemic therapy without compromising treatment efficacy. We herein report two cases of rapid regression of uncomplicated hemangiomas after 8 weeks of treatment with the topical non-selective beta-blocker timolol maleate 0,1% gel.

Keywords: haemangiomas, beta-blockers, timolol maleate 0,1%

Въведение

Хемангиомите в кърмаческа и детска възраст са често срещани, доброкачествени съдови тумори, които засягат до 10% от новородените в нормална гестационна възраст и до 30% от недоносените кърмачета [1, 2]. Характеризират се със спонтанно обратно развитие за няколко месеца или години след начална фаза

на бърза пролиферация. Това позволява като стандартен подход при малките неусложнени хемангиоми да се приеме „активна ненамеса“ – активно проследяване и терапевтична **наме-са** при необходимост. Терапията е необходима за лечение на функционални нарушения, болков синдром или цикатризиране, както и за профилактика или овладяване на животозастраша-

ващи усложнения [3]. Доскоро възможностите за лечение бяха ограничени до сравнително агресивна системна терапия (кортикостероиди, интерферон, химиотерапевтици) и лазерни и хирургични интервенции. През 2008 г. Léauté-Labrèze и колеktiv [4] случайно откриха високата ефективност на неселективния бета-блокатор пропранолол за лечение на хемангиоми във всички фази на развитие. Това доведе до радикална промяна в терапевтичната схема и понастоящем пропранолол е първи избор на лечение в много центрове по света.

В България ние първи въведохме локално лечение с бета-блокатор при деца с хемангиоми. Представяме два случая на бързо обратно развитие на неусложнени хемангиоми от 8-седмично лечение с локалния неселективен бета-блокатор тимолол малеат 0,1% гел.

Описание на случаи

Случай 1

Момченце на 3 месеца, родено при нормално протекли бременност и раждане, беше доведено в клиниката за диагностично и терапевтично уточняване на ограничен, зачервен обрив на главата. Майката забелязва обрива един месец преди консултацията и наблюдава постепенно сливане на някои от „пъпчиците“. Клиничният преглед показва няколко сгрупирани, на места конfluиращи, съдови лезии с размери 1–2 mm, разположени на средната линия в париеталната област на скалпа. При дерматоскопия се наблюдаваха червени глобуларни, линейарни и запетайковидни съдове. След поставяне на диагнозата хемангиом в начална фаза на развитие, предписахме лечение с локален гел тимолол малеат 0,1%. Родителите бяха инструктирани да прилагат гела върху засегнатия участък 4–5 пъти дневно с леко втриване, да проследяват детето за евентуални странични ефекти и при необходимост да се свържат с лекуващия лекар.

След 4 седмици на лечение беше наблюдавано значително подобрение с избледняване на цвета и ограничаване на релефа, оценено чрез сравняване с изходните снимки и регистрирани размери. След курс на приложение от 8 седмици, хемангиомът изчезна напълно (фиг. 1.). В хода на лечението не бяха наблюдавани странични ефекти.

Случай 2

Момиченце на 1 година и 2 месеца беше доведено за консултация на вече диагностициран хемангиом, който по данни на родителите е спрял да расте на 6-месечна възраст, но не е показал

признаци на обратно развитие. При клиничен преглед се установи наличие на повърхностен хемангиом с яркочервен цвят и мека консистенция, обхващащ латералната половина на ушната мида. Започнахме лечение с тимолол малеат гел 0,1%, прилаган 4–5 пъти дневно. При контролни прегледи на 4 и 8 седмици от лечението наблюдавахме значително обратно развитие на хемангиома с избледняване на цвета и намаляване на обема (фиг. 2.). Не бяха регистрирани странични ефекти от лечението.

Обсъждане

Естественото спонтанно обратно развитие на хемангиомите в кърмаческа и детска възраст е основната причина повечето дерматолози и педиатри да залагат на активно наблюдение без лечение при засегнатите деца, чиито хемангиоми не отговарят на критериите за функционално- и животозастрашаващи. Въпреки това много родители търсят помощ и лечение за неусложнени хемангиоми, локализирани по лицето или откритите части на тялото. За тези родители идеята за неизменното обратно развитие с течение на времето често не е достатъчна, за да неутрализира ефекта от притеснителните коментари и отношение от близки и непознати [5]. Въпреки че психологическият афект не е теоретично показание за лечение на хемангиомите, той е важен фактор при избора на подход и често, освен родителско обучение и често наблюдение, дерматолозите се нуждаят и от безопасна и ефективна терапевтична алтернатива.

През 2008 г. Léauté-Labrèze и колеktiv [4] случайно откриха високата ефективност на неселективния бета-блокатор пропранолол за лечение на хемангиоми във всички фази на развитие. Механизмът на действие на бета-блокери при хемангиомите не е напълно изяснен, но се приема, че ефективността му се дължи на три допълващи се фармакодинамични характеристики – вазоконстрикция, инхибиране на ангиогенезата и индукция на апоптозата [6]. Клинично, тези три механизма се транслират в бързо изсветляване на повърхността на хемангиома, спиране на растежа и обратно развитие.

Въз основа на единични съобщения от литературата, в България ние за първи път въведохме лечение с бета-блокатор за локално приложение. Тимолол малеат е локален неселективен бета-блокатор, произведен на пропранолола, одобрен за лечение на глаукома с отворен ъгъл. Отделни съобщения в литературата показват ефектив-



Фигура 1. Пълно обратно развитие на хемангиом след лечение с тимолол малеат 0,1% гел: а. преди започване на лечението; б. след 8 седмици на лечение



Фигура 2. Частично обратно развитие на хемангиом след лечение с тимолол малеат 0,1% гел: а. преди започване на лечението; б. след 8 седмици на лечение

ност на тимолол малеат за лечение на малки, повърхностни хемангиоми [7, 8]. Драматичен отговор към тимолол малеат 0,5% разтвор е наблюдаван и при пациент с хеми-фациален хемангиом в контекста на PHACES синдром [9]. Пациентите на лечение с локален тимолол и незадоволителен отговор след 2–6 седмици на лечение или персистираща пролиферация, независимо от лечението, могат да преминат на перорален пропранолол [8].

Системната бионаличност на тимолол след очно приложение при здрави доброволци е около 50% [10]. Съобщаваните нежелани реакции на тимолол при лечение на деца с глаукома включват сънливост, брадикардия, сърбеж, дишане тип Cheyne-Stokes, апнея и екзацербация на подлежаща астма [11]. Фармакокинетиката

на епикутанно приложен тимолол малеат не е детайлно проучена. Въпреки че тимолол не е показал странични ефекти при лечение на хемангиоми [7, 8], той трябва да се предписва от специалист с опит в приложението на бета-блокери за хемангиоми в кърмаческа и детска възраст. Това е задължително, тъй като, от една страна, всяка локална форма носи потенциален риск за системна абсорбция, и от друга – при офталмологично приложение вече има описани нежелани системни реакции [8].

Нашият опит от лечение на деца показва, че локално приложен тимолол малеат е ефективен за лечение на повърхностни хемангиоми без дълбока компонента както в пролиферативната, така и във фазата на инволюция. От представените случаи, от нашия опит и опита на

други автори [7] може да се заключи, че ранна интервенция в началото на пролиферативната фаза води до бързо, ефективно и безопасно обратното развитие на хемангиома.

Относително ниският риск от токсичност и високата ефективност на тимолол малеат, приложен като локално лечение за хемангиоми в кърмаческа и детска възраст, го определят като подходящо средство на избор при повърхностни и малки хемангиоми. Благоприятното отношение полза:риск го прави идеалното терапевтично решение за деца, чиито родители предпочитат лечение пред активно наблюдение, както и за деца с по-големи хемангиоми, при които родителите отказват системно лечение.

Книгопис

1. Kilcline C, Frieden I. Infantile hemangiomas: how common are they? *Ped Dermatol*. 2008;25;168-173.
2. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, et al. Infantile haemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008;153;712-15.
3. Maguiness SM, Frieden IJ. Current management of infantile hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29;106-114.
4. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358;2649-51.
5. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998;101;446-52.
6. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010;163;269-74.
7. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010;146;564-5.
8. Blatt J, Morrell DS, Buck S, et al. {beta}-Blockers for Infantile Hemangiomas: A Single-Institution Experience. *Clin Pediatr (Phila)* 2011, [Epub ahead of print].
9. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol*. 2011;164;886-8.
10. Volotinen M, Hakkola J, Pelkonen O, et al. Metabolism of ophthalmic timolol: new aspects of an old drug. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;108;297-303.
11. Zimmerman TJ, Kooner KS, Morgan KS. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1983;28;262-264.

Benign cephalic histiocytosis

М. Кагурина, И. Пеев, А. Йорданова, Е. Обрешкова

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Benign cephalic histiocytosis

М. Kadurina, I. Peev, A. Jordanova, E. Obreshkova

Department of Dermatovenereology and Allergology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме

Benign cephalic histiocytosis (BCH) е рядко срещана нелангерхансова хистиоцитоза с неизяснена етиология, която се характеризира с поява на малки плоски жълто-кафеникави папули, разположени най-често в областта на лицето, шията и горната част на тялото. Рядко ангажира крайниците, лигавиците и вътрешните органи. Засяга най-често деца между 2- и 3-годишна възраст и обикновено не се асоциира с други заболявания. В литературата са докладвани два случая на асоциация с diabetes insipidus и diabetes mellitus. Измененията са асимптомни и спонтанно преминават в рамките на 2 до 5 години, като на тяхно място остава умерена хиперпигментация.

Представяме случай на 12-месечно момче с поява на множествени, асимптомни, червено-кафеникави папули (2–3 mm в диаметър), локализирани

първоначално по лицето и шията, а впоследствие и по бедрата. Хистологично се установява инфилтрат от големи клетки в горната дерма с еозинофилна цитоплазма и овални везикулозни ядра с една или две нуклеоли. Имунохистохимичното изследване показва негативно оцветяване за маркери на лангерхансовите клетки, CD1 и S-100 протеин и позитивно оцветяване за макрофаги (CD68). Тези клиникопатологични изменения, насочващи към нелангерхансова хистиоцитоза, са изцяло съвместими с клиничната диагноза – benign cephalic histiocytosis. Настоящият пациент е под наблюдение, като се регистрира спонтанна регресия на някои от папулите по лицето.

Ключови думи: Нелангерхансова хистиоцитоза, доброкачествено протичане, спонтанна регресия

Abstract

Benign cephalic histiocytosis is a rare non-Langerhans histiocytic disorder of unknown etiology, which presents as a self-healing eruption of small tan papules mainly distributed on the face, neck and upper trunk in infants. Generally the condition shows no acral, systemic and oral involvement, however a two cases that were associated with diabetes insipidus and diabetes mellitus had been reported. The lesions are asymptomatic and resolve within 2 and 5 years usually with postlesional hyperpigmentation.

We report a 12 month-old Caucasian boy presented with an asymptomatic, firm, red-brown papules (2–3 mm in diameter) localized first on his face and neck and later involving the thighs. Histologic ex-

amination revealed infiltrate of large cells in the upper dermis with abundant eosinophilic cytoplasm and oval vesicular nuclei with one to two nucleoli. Immunohistochemical studies showed negative staining for the Langerhans cell markers, CD1a and S-100 protein, while positive staining for the macrophage/histiocytic marker CD68. These clinicopathological findings indicated a non-Langerhans cell histiocytic disorder, entirely consistent with the clinical diagnosis of benign cephalic histiocytosis. The patient is under observation and to date remains well with spontaneous regression of some of the papules on the face.

Keywords: Non-langerhans cell histiocytosis, benign disease, selfhealing

Въведение

Хистиоцитните синдроми представляват голяма, все още не напълно разгадана група от заболявания, характеризиращи се с пролиферация на клетки, наречени хистиоцити.

В термина „хистиоцит“ са включени две групи клетки: моноцито-макрофаги и лангерхансови клетки. Хистиоцитите имат антиген-преработващи и антиген-представящи свойства и произлизат от CD34⁺ прогениторните клетки на костния мозък. Според асоциацията на хистиоцитозите, приела класификацията на хистиоцитните синдроми през 1987 г., последната ги разделя на три големи групи:

I група – лангерхансови хистиоцитози;

II група – хистиоцитози от мононуклеарни фагоцити, с изключение на лангерхансовите клетки (нелангерхансови хистиоцитози);

III група – малигнени хистиоцитози.

BCH се причислява към II група хистиоцитози. Към тази група спадам още: histiocytosis generalisata eruptiva (HEG), xanthogranuloma juvenilis (XGJ), xanthoma papulosis (XP), xanthogranuloma necrobioticum (XN), sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML), multicentric reticulohistiocytosis (MR) и много редки форми с поменциално агресивно протичане като: histiocytosis indeterminata (HI), histiocytosis progressiva nodularis (HPN), hereditary progressive mucinous histiocytosis (HPMH), Erdheim-Chester disease (ECD) и sea-blue histiocytic syndrome (SBHS) [1]. BCH, XGJ и HEG на свой ред представляват отделна рядко срещана група нелангерхансови хистиоцитози (т.нар. цефалични хистиоцитози) със сходна хистологична и клинична характеристика, които протичат доброкачествено и имат тенденция за самоизлекуване [2].

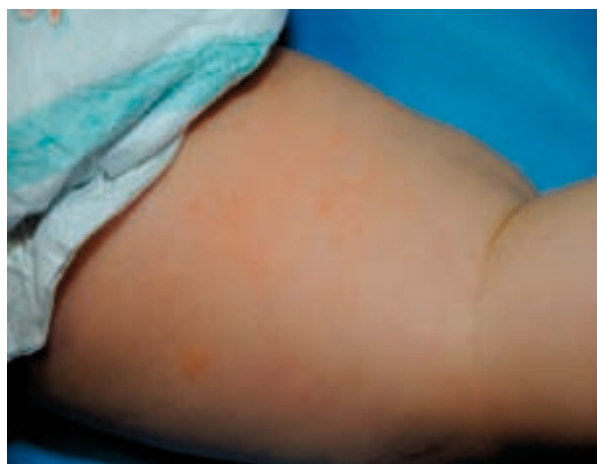
За първи път BCH е описана от Gianotti през 1971 г. [3], като до момента в литературата има съобщения за 45 случая на BCH. Средната възраст за развитие на заболяването варира от 2 до 34 месеца (средно 10 месеца), като съотношението мъже:жени е приблизително 1:1 [4]. Клиничната картина започва с ерупция от леко надигнати жълто-кафяви папули и нодуларни лезии с големина 2–3 mm/диаметър. Болестните изменения ангажират първоначално горната част на тялото, основно лицето и по-рядко рамената, ръцете, седалището, слабините и пубиса. Не се съобщават случаи на ерупция по дланите, стъпалата и лигавиците. Заболяването не засяга вътрешните органи, но има описания за асоциация на BCH с мета-



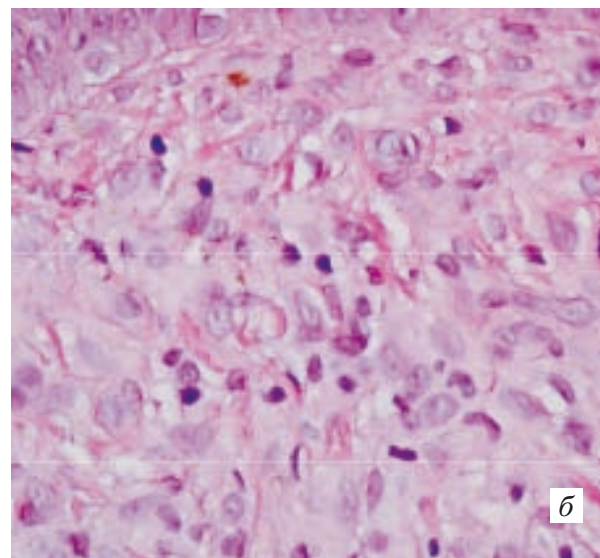
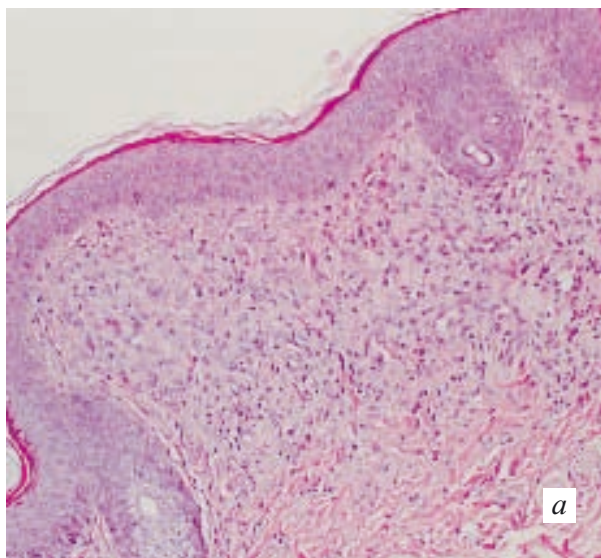
Фигура 1.



Фигура 2.



Фигура 3.



Фигура 4. (ХЕ)

болитни нарушения, като diabetes mellitus и diabetes insipidus [5, 6], както и с лангерхансови хистиоцитози със засягане на скелетно-мускулната система, черния дроб, слезката, белите дробове и централната нервна система [7]. Ходът на заболяването е доброкачествен, като се наблюдава регресия на лезиите след втората – четвъртата година. Поведението е неагресивно, поради липсата на данни за малигнизация и рецидив на лезиите. Желателен е продължителен период на проследяване, предвид потенциалната опасност на заболяването да преминава в други по-агресивно протичащи хистиоцитни синдроми [8]. Докладвани са опити за третиране на лезиите с CO_2 лазер при случаите с по-тежко изразена клинична картина [9] и антибиотично лечение с цефалоспорици и макролиди [10] – с добър ефект.

Представяме случай на 12-месечно момче с поява на множествени, асимптомни, червено-кафеникави папули, локализирани първоначално по лицето и шията, по-късно по задната част на бедрата, които хистологично и клинично отговарят на рядка форма на нелангерхансова хистиоцитоза. Това е първият описан случай на ВСН в България.

Описание на случая

К. М., 12-месечно момче с оплаквания, датиращи от 7 месеца, изразяващи се в поява на малки (2–3 mm), дискретни жълто-кафеникави макули и папули, първоначално ограничени в областта на лицето. С времето техният брой

се увеличавал и лезиите обхващали ушите, шията и задната страна на бедрата. Наблюдавано е обратно развитие на част от лезиите по шията. От физикалния преглед не се установи засягане на лигавиците, при палпация липсват увеличени лимфни възли, увеличен черен дроб и слезка. Липсват субективни оплаквания и семейна генеза на заболяването. Лекуван амбулаторно, с криотерапия, в насока verrucae planaе – без ефект.

Дерматологичен статус

Патологичните изменения ангажират кожата на лицето, скалпа, ушите, шията, раменете и задната повърхност на бедрата (фиг. 1, 2, 3). Представени са от множествени, дисеминирани неконфлуирани еритемо-кафеникави папули и макули с гладка повърхност, окръглена форма и големина 2–3 mm/диаметър. Измененията са концентрирани основно по лицето и скалпа.

Лабораторни изследвания

ПКК, биохимичен анализ на кръв и урина – в референтни граници. Ехографията на коремните органи и рентгенографията на бял дроб и сърце не показаха патологични отклонения.

Хистологично изследване

При хистологичното изследване на лезия от лице се установи предимно хистиоцитен инфилтрат в горна дерма без навлизане в епидермиса. Клетките са със светли везикулозни ядра с изпъкнали нуклеоли. Инфилтратът е умерено плеоморфен, съставен от хистиоцити, лимфоцити и единични еозинофили, наблюдават се

и единични клетки с ксантомизация. В горна и средна дерма се откриват дилатирани кръвоносни съдове (фиг. 4 (а, б)). Имунохистохимичното изследване показва негативно оцветяване за маркери на лангерхансовите клетки, CD1 и S-100 протеин и позитивно оцветяване CD 68 – за макрофаги (фиг. 5 (а, б), 6 (а, б), 7 (а, б)).

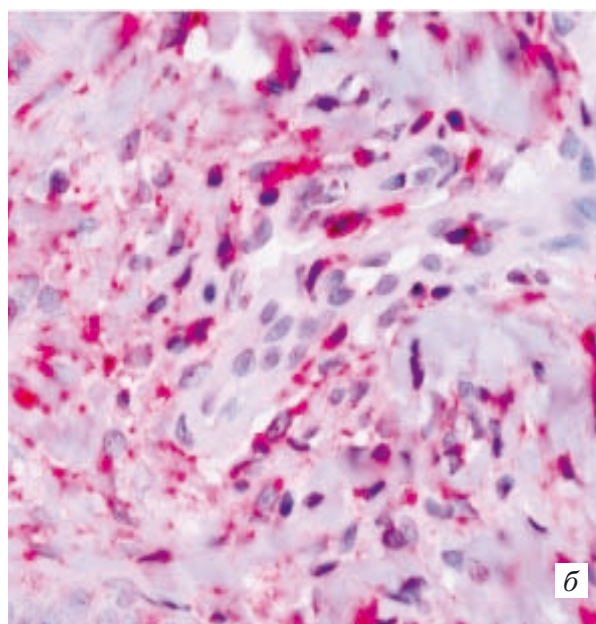
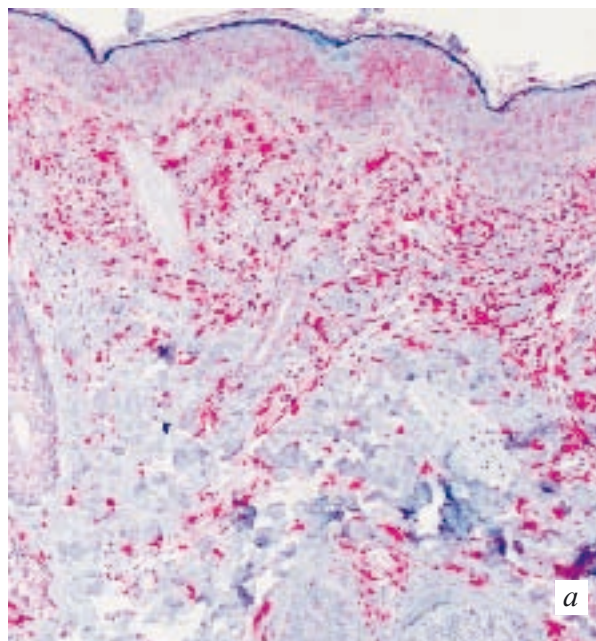
Поведение

След обсъждане на потенциалните възможности за терапия пациентът е оставен под наблюдение за проследяване в еволюция. В рамките на два месеца се наблюдава постепенно обратно развитие на лезиите, като към момента има единични лезии.

Обсъждане

Хистиоцитните синдроми са група заболявания със сходна патогенеза и неясна етиология. Основната им характеристика е пролиферацията на клетки от моноцитно/макрофагния рег. Традиционната класификация ги разделя според типа на клетките на: лангерхансови хистиоцитози и нелангерхансови хистиоцитози. Двете групи са с клинични и хистопатологични особености и различна прогноза. Обособена е и трета група на малигнените хистиоцитни заболявания. Според класификацията на СЗО хистиоцитните синдроми се разделят на две групи: свързани с дендритните клетки и свързани с макрофагите [11] (табл. 1). BCH влиза в групата на дендритно-свързаните хистиоцитози.

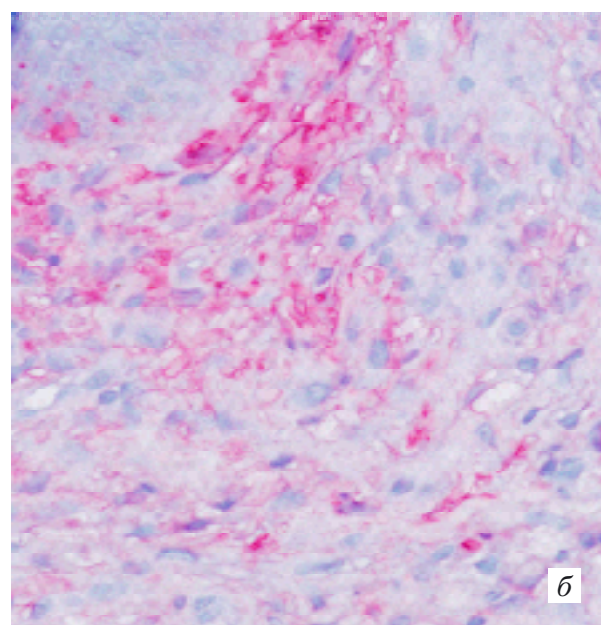
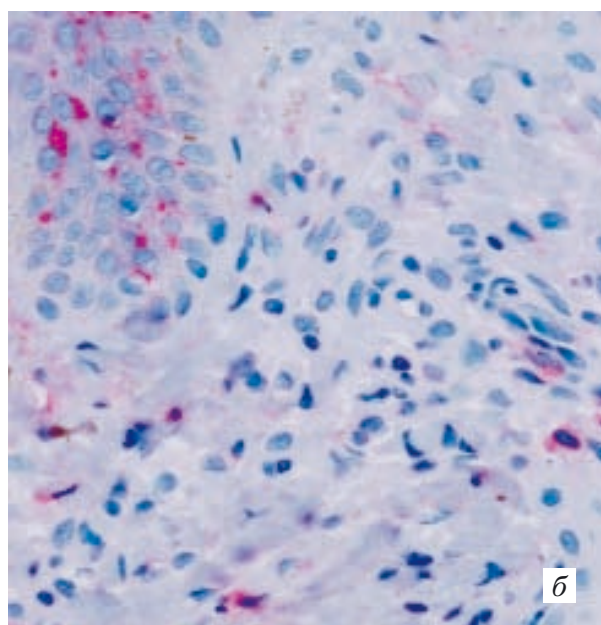
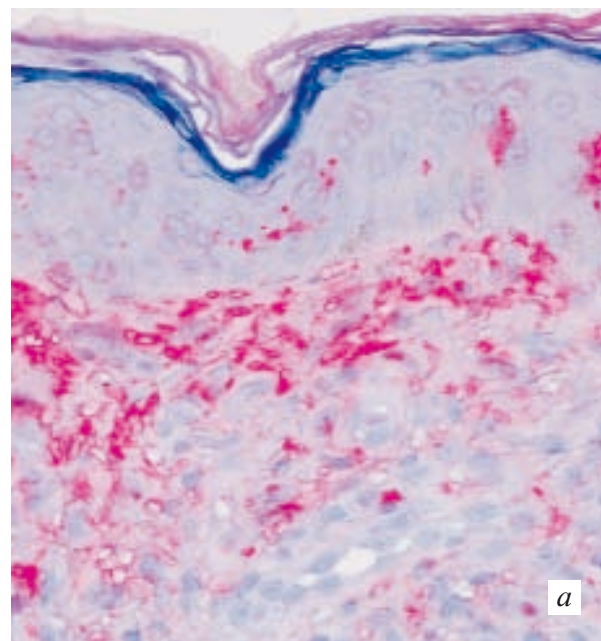
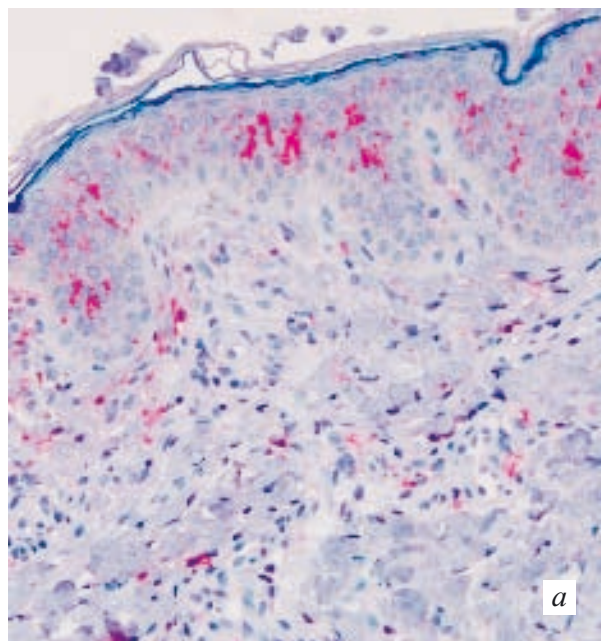
Основни белези на разграничаване на лангерхансови хистиоцитози от нелангерхансови хистиоцитози са: при лангерхансовите хистиоцитози клетките се оцветяват позитивно с CD1 и S-100 имунореактант; при нелангерхансовите хистиоцитози клетките са негативни при CD1a и S-100 маркиране. Лангерхансовите клетки съдържат гранули на Birbeck; нелангерхансовите клетки не съдържат тези гранули.



Фигура 5. (CD 68+)

Традиционна класификация		
лангерхансови хистиоцитози	нелангерхансови хистиоцитози (BCH, JXG, xanthoma disseminatum, histiocytoma eruptiva generalizata)	малигнени хистиоцитни заболявания
Класификация на СЗО		
дендритно свързани заболявания (LCH, BCH, XGJ)	макрофагеално свързани заболявания (хемофагоцитен синдром, малигнена хистиоцитоза)	

Таблица 1. Класификация на хистиоцитозите



Фигура 6. (CD1a)

Фигура 7. (S-100)

Групата на нелангерхансовите хистиоцитози обхваща кожни и системни нелангерхансови хистиоцитози. Към системните нелангерхансови хистиоцитози (фамилната хемофагоцитна лимфохистиоцитоза) макрофагите се активират по класическия път. Класическият път на активация на макрофагите (МФ1) съответства на отговора на Th1 лимфоцитите, повишена секреция на проинфламаторните възпалителни цитокини (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12) и повишената експресия на Fc γ рецепторите I, II и III, както и различни адхезионни молекули.

Системните нелангерхансови хистиоцитози се срещат предимно при деца. Остават често недиагностицирани, поради липса на кожни изменения.

За разлика от системните форми, при кожните (ВСН) активацията на макрофагите (МФ2) се извършва по алтернативния път в резултат на отговора на Th2 лимфоцитите [9]. Концепцията за активирането на антиген-презентиращите клетки по алтернативен път се въвежда за първи път от Simon Gordon през 1992 г. [12] на базата на *in vitro* получени данни от лабора-

торни мишки. Доказва се, че продуцираните от Th2, IL-4 и глюкокортикоиди притежават антиинфламаторна активност и въздействат върху МФ2, като повишават способността им за ендцитоза и антигенно представяне. Освен IL-4, така и IL-10, 13 и TGF- β въздействат върху превръщането на моноцитите в хистиоцити. Горепосочените фактори водят *in vivo* до супресия на имунния отговор, индукция на толерантност и понижават интензивността на възпалителните реакции. Нови изследвания показват, че диференциацията на МФ1 (класически път) и МФ2 (алтернативен път) е динамична, което поставя под съмнение класическото разделение на нелангерхансовите хистиоцитози на системни и кожни.

ВСН е рядко срещана кожна нелангерхансова хистиоцитоза, която обикновено не засяга вътрешните органи и има доброкачествен ход. Характеризира се с асимптомна кожна ерупция основно по главата и шията и по-рядко по рамената, седалището, бедрата и слабините [4]. Лезиите обикновено се появяват между 2-ия и 34-ия месец и спонтанно инволуират между 8 и 48 месеца. Пълното излекуване настъпва между 54 и 72 месеца [5].

Хипотезите за генезата на ВСН са обект на широки дискусии. Според една от тях групата на цефаличните хистиоцитози (ВСН, НЕГ и ХГJ) са форми на едно и също заболяване, които преминават едни в други (overlap). Описани са няколко случая на преминаване на ВСН в ХГJ при новородени [7, 8], без да има засягане на органите при тези пациенти. В подкрепа на тази хипотеза е сходната морфология на хистиоцитите при трите състояния – овални или кръгли, най-често с бъбрековидни ядра и вакуолизирана цитоплазма, характерно е положителното им оцветяване за фактор XIIIa и наличието на вътреклетъчни телца, които на електронен микроскоп имат формата на запетая [8]. Coldiron и сътр. описват пациент с папулозна ерупция с давност 4 години, който клинично отговаря на няколко заболявания от групата на хистиоцитозите, а именно: xanthoma disseminatum (XD), НЕГ, indeterminate cell histiocytosis (ICH) [7]. През 1995 г. са публикувани 4 случая от Mullan и неговия екип на генерализирана нелангерхансова хистиоцитоза с характерни прояви на други заболявания от същата група, в това число ВСН (например пациент с лезии тип HPN, facies leonita и плаки, отговарящи на XD, без засягане на лигавиците, но с нарушения на костите, характерни за XD). Тези няколко случая водят до създаването на концепцията на

Zelger [13] за класифициране на нелангерхансовите хистиоцитози въз основа на доминиращия тип мононуклеари в лезиите (вакуолизирани, вретеновидни, ксантоматозни, фестоцирани, онкоцитни и мултинуклеарни). Преобладаването на няколко от тези вида клетки води до полиморфна клинична картина.

Клиничните прояви при нашия пациент отговарят на ВСН, поради типичната локализация, асимптомното протичане, спонтанната регресия и липсата на органно засягане. Диференциацията на ВСН от ХГJ и НЕГ по клинични белези е трудна.

ХГJ се характеризира с множествени малки, по-рядко единични големи първоначално тъмнокафяви, а по-късно жълто-оранжеви мекоеластични папули, които преминават спонтанно с атрофични цикатрикси (каквито не се наблюдаваха при нашия пациент). При дисеминирата ХГJ лезиите са локализираны основно по лицето, скалпа и горната част на трункуса. Засягане на вътрешните органи се наблюдава при конгениталните форми (гигантска, очна) [1, 14]. Най-често се засягат очите (при приблизително 0,4% от децата под 2-годишна възраст), което се асоциира с усложнения като: глаукома, хифема, увеит, ирит, хетерохромия, проптоза, рядко слепота.

НЕГ се среща много рядко при деца [13] и протича с поява на множество розово-кафеникави папули, които се развиват на голяма площ и персистират с години.

Хистологичното отгиференциране на ВСН от НЕГ и ранна нексантоматозна ХГJ също представлява трудност. Характерно за хистиоцитозите от цефаличната група (ВСН) е липсата на експресия на CD1a и S-100 протеин. Съществуват обаче и варианти, при които се установява S-100 протеин позитивност [2]. Това показва необходимостта от по-специфични изследвания в диагностиката на нелангерхансовите хистиоцитози. ВСН е заболяване с благоприятен ход, което не налага лечение. В литературата е описан само един случай на проведено антибиотично лечение от Quins и сътр. Те прилагат Cefuroxime за една седмица, последван от поддържаща доза Erythromycin при пациент с ВСН и установен IgA дефицит и бактериална суперинфекция (*S. aureus*), при което е започнала ремисия след 3-месечен период с пълно обратно развитие на лезиите до 9-ия месец [10]. В случаите на ексцесивно разрастване на лезиите средство на избор е приложението на аблативни лазери (CO²), след внимателна оценка на риска от развитие на цикатрикси [9].

Трудността в поставянето на диагнозата ВСН се определя от широкия спектър на групата на нелангерхансовите хистиоцитози, която може да се разглежда като една нозологична единица с много клинични форми, които преминават от една в друга.

Важен момент в поставянето на диагнозата е изключването на засягането на вътрешните органи, неагресивният подход и дългосрочното проследяване.

Книгопис

1. Ruggero Caputo, MD, et. al. Unusual variants of non-Langerhans cell histiocytoses. *J Am Acad Dermatol* 2007; vol. 57; number 6.
2. Andrea D'Auria, Brittney De clerck. Benign cephalic histiocytosis with S-100 protein positivity. *J cutan Pathol* Oct .2011; Vol 38.
3. Gianotti F, Caputo R, Ermacora E. Singuliere histiocytose infantile a cellules avec particules vermiformes intracyto- plasmiques. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1971; 78: 232–3.
4. Khoo BP, Tay YK. Benign cephalic histiocytosis in Singapore. A review of 8 cases. *Singapore Med J* 1999; 40: 697–9.
5. Saez-De-Ocariz M, Lopez-Corella E, Duran-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Ruiz-Maldonado R. Benign cephalic histiocytosis preceding the development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 101–102.
6. Weston WL, Travers SH, Mierau GW et al. Benign cephalic histiocytosis with diabetes insipidus. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 296–298.
7. Ayelet Shani-Adir, M.D., Puline Chou M.D. et. al. A child with both langerhans and non-langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dermatol*; 2002; vol. 19; No 5.
8. R. U. Sidwell et. al. Is Disseminated Juvenile Xanthogranulomatosis Benign CephalicHistiocytosis? *Pediatric Dermatology* Vol. 22 No. 1 40–43. 2005.
9. John Utikal, Claus-Detlev Klemke. Die Kutanen non-langerhans cell histiozytosen. *JDDG* 2003; band 1.
10. Sven R. Quist, Heike Weidling. Possible Acceleration of Regression by Antibiotic Treatment in Benign Cephalic Histiocytosis with Infiltration of CD11a/CD11c+ Macrophages. *Acta Dermato-Venereologica* 2010; Feb 15.
11. Favara Be, Feller AC, Mauli M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO committee on histiocytic/reticul cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocytic society. *Med. Pediatr. Oncol* 1997; 29: 157–166.
12. Stein M, Keshav S. Interleukin 4 potentially enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J exp Med* 1992; 176:287.
13. Zelger BW, Sidoroff A. A new unifying concept. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 490–504.
14. Schwartz TL. Carter KD. Judisch GF. et al. Congenital macronodular juvenile xanthogranuloma of the eyelid. *Ophthalmology* 1991; 98(8): 1230–1233.

Фитодерматит от контакт с *Hylotelephium spectabile*

Р. Дърленски¹, Ж. Казанджиева², А. Николова², З. Демерджиева¹, Н. Цанков¹

¹Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница, София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Phytopodermatitis to *Hylotelephium spectabile*

R. Darlenski¹, J. Kazandjieva², A. Nikolova², Z. Demerdjieva¹, N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital, Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Резюме

Контактният дерматит, причинен от растения, известен още като фитодерматит, е сравнително честа кожна реакция, която трябва да бъде разпознавана и своевременно лекувана. Представяме случай на контактен дерматит от растението *Hylotelephium spectabile*, популярно в народната медицина още като „дебела Мара“.

Ключови думи: фитодерматит, дебела Мара, екзема

Abstract

Contact dermatitis to plants, also known as phytopodermatitis, represents a relatively common contact skin reaction that should be recognized and properly managed. Herein, a case of phytopodermatitis to *Hylotelephium spectabile* that is used in alternative medicine and also known as “showy stonecrop” is presented.

Keywords: phytopodermatitis, showy stonecrop, eczema

Въведение

Контактният дерматит към растения е сравнително честа контактна реакция, която може да възникне по различни механизми и към разнообразни етиологични агенти [2, 11, 12]. Патогенетичните механизми са различни, като включват реакции от бърз тип, токсични реакции, контактно-алергични механизми и реакции с участието на слънчевата светлина – фитофотодерматит. Честотата на контактните реакции към растения и растителни продукти е между 5 и 10% от всички пациенти с дерматит, потърсили дерматологична помощ [5]. Описва се клиничен случай на фитодерматит от растение, *Hylotelephium spectabile*, намиращо приложение в народната медицина и познато като „дебела Мара“.

Клиничен случай

Пациент на 28 години с български етнически произход се представя с еритемо-едемна плака с окръглена форма по предно-страничната част на средната трета на подбедрицата (фиг. 1). Болният съобщава за предхождащо

ухапване от насекомо в същата кожна зона (фиг. 2). Във връзка с това пациентът започнал да прилага на мястото на ухапването листа от *Hylotelephium spectabile*, познато още като „дебела Мара“ (фиг. 3, 4). Няколко дни след първото приложение на растението се появил еритемът, съпроводен от слабо проявени болка и сърбеж.

Болният е в добро общо състояние, не приема и не е приемал медикаменти по време на поява на измененията. Личната и фамилната анамнеза за кожни и системни заболявания е негативна.

Епикутанно тестване с растението не се проведе поради противопоказания в момента на кожната реакция и неявяване на пациента в по-късен етап. Въз основа на анамнестичната връзка и дерматологичния статус се постави диагнозата – фитодерматит към *Hylotelephium spectabile*.

Прилагането на листата на растението се преустанови. Проведе се локално лечение с крем, съдържащ Fusidic acid 20 mg/Betamethasone valerate 1 mg, два пъти дневно за период от 2 седмици, с добър терапевтичен ефект.



Фигура 1. Еритем и едем в областта на подбедрицата на пациента



Фигура 2. Близък план на патологичните изменения, маркиращи и мястото на ухапване от насекомото

Обсъждане

Фитодерматитите са чести кожни реакции при локално прилагани растения и растителни продукти с различна етиопатогенеза и разнородна клинична картина [11]. Проучване на Fregert установява, че 8% от жените и 6% от мъжете, консултирани във връзка с професионално обусловени дерматози, се дължат на растения или растителни продукти [7]. В етиологично отношение ботаническото разнообразие на растения, които могат да индуцират контактни кожни реакции, е голямо. Съществуват бази данни, които представляват изчерпателен и референтен източник по въпроса: BoDD (Botanical Dermatology Database) – <http://www.botanical-dermatology-database.info>

Hylotelephium spectabile, или „дебела Мара“, принадлежи към сем. Тлъстигови (*Crassulaceae*). То е представено от множество растения, широко разпространени из сухите, каменисти, сипеини места. В народната медицина листата на растението се използват поради техните болкоуспокояващи, противовъзпалителни, антибактериални свойства и способстват за бързото заздравяване на рани [1]. За първи път през 1927 г. е описан случай на положителен пач тест към *Hylotelephium spectabile* („дебела Мара“) при пациент на 22 години с рецидивиращ дерматит на лицето и врата [3]. Реакциите от бърз тип възникват по неимунологични механизми, най-типичният пример от



Фигура 3. Листата на *Hylotelephium spectabile* („дебела Мара“), донесени от пациента

които са представителите на сем. *Urticaceae* – *U. dioica*, *U. urens* и *U. pilulifera* (различни видове коприва) и на сем. *Solanaceae* – *Capsicum spp.* Когато реакциите от незабавен тип са имунологично медицирани (IgE-медицирани), най-често реакциите се наблюдават при атопици, типичен пример за което представляват реакциите към брезата (сем. *Betulaceae*), както и реакциите към различни плодове и зеленчуци [5]. Специфичен проблем представлява и контактната имунологична уртикария към изделия, изработени от естествен латекс, съдържащ *Hevea brasiliensis* (сем. *Euphorbiaceae*). Протеиновият контактен дерматит съчетава



Фигура 4а. *Hyalotelephium spectabile*, познат още като *Sedum spectabile*



Фигура 4б. Ботаническа рисунка на характерните особености на рода *Hyalotelephium* (източник: Jacob Sturm, Johann Georg Sturm – Deutschlands Flora in Abbildungen (1796). www.biolib.de)

наличието на хроничен дерматит, обикновено на ръцете, с пристъпи на уртикариална реакция при контакт с определени растителни продукти – марули, лук, картофи, моркови, аспержи и др. Заболяването се среща най-често в професионалната среда на болни от atopичен дерматит [8].

Спектърът на иритативните реакции на кожата от растения варира от остри корозивни изгаряния (*Euphorbia* spp., *Ranunculus bulbosus*), формация на грануломи (кактусови растения) и картина на остър или хроничен иритативен дерматит [4]. Спектърът на растенията, причиняващи иритация на кожата, е представен в таблица 1.

Алергичен контактен дерматит може да бъде предизвикан от различни растителни алергени, като класически пример е алергията към представители на сем. *Asteraceae/Compositae* с над 20 000 растителни вида, най-чести от които са маргарити, галии, хризантеми, арника, лайка, марули и др. [12]. Алергичната реакция е към мо-

лекулен комплекс (sesquiterpene lactones), общ за всички представители и съдържащ се в Стандартната Европейска серия за епикутанно тестване. Други чести причинители на алергичен контактен дерматит са сем. *Alliaceae* (лукови, с представители лук и чесън), сем. *Liliaceae/Alstroemeriaceae* (лилии, лалета, кремовете) с общ алерген – tulipalin A (α -methylene- γ -butyrolactone), сем. *Amaryllidaceae* (нарциси), сем. *Anacardiaceae* (*Rhus Toxicodendron*, с представители различни видове бръшлян) и много др.

Контактните реакции към растения се обогатяват и от описаните случаи на erythema multiforme – подобни реакции към *Primula obconica*, *Dalbergia nigra*, *Machaerium scleroxylon* и *Tanacetum* spp., air-borne дерматит (сем. *Compositae*, *Toxicodendron* spp.) и индуциране на pemphigoid (*Fagaria heitzi*) [6, 9, 10].

Реакциите с участието на УВ светлина (фитофотодерматити) са най-често фототоксични, за сметка на значително по-малкия

Семейство	Вид
Agavaceae	<i>Agave americana</i>
Amaryllidaceae	<i>Narcissus pseudo-narcissus</i>
Araceae	<i>Dieffenbachia picta</i> , <i>Philodendron</i> spp.
Bromeliaceae	<i>Ananas cosmosus</i>
Brassicaceae	<i>Armoracia rusticana</i> , <i>Brassica oleracea</i> , <i>Brassica nigra</i> , <i>Raphanus sativus</i> , <i>Sinapis alba</i>
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia</i> spp., <i>Codiaeum variegatum</i> , <i>Hippomane mancinella</i> , <i>Ricinus communis</i>
Liliaceae	<i>Hyacinthus orientalis</i>
Polygonaceae	<i>Rheum rhaponticum</i>
Ranunculaceae	<i>Anemone pavonina</i> , <i>Ranunculus acer</i> , <i>Aquilegia vulgaris</i> , <i>Caltha palustris</i>
Solanaceae	<i>Capsicum frutescens</i> , <i>Capsicum annuum</i>

Таблица 1. Растения, причиняващи иритативни кожни реакции

Семейство	Вид
Apiaceae/ Umbelliferae	<i>Ammi majus</i> , <i>Angelica archangelica</i> , <i>Angelica sylvestris</i> , <i>Anthriscus sylvestris</i> , <i>Apium graveolens</i> , <i>Apium graveolens</i> , <i>Daucus carota</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> , <i>Heracleum lanatum</i> , <i>Heracleum mantegazzianum</i> , <i>Heracleum sphondylium</i> , <i>Heracleum stevenii</i> , <i>Pastinaca sativa</i> , <i>Petroselinum crispum</i>
Fabaceae/ Leguminosae	<i>Psoralea corylifolia</i> , <i>Myroxylon peirerae</i>
Moraceae	<i>Ficus carica</i>
Rutaceae	<i>Citrus aurantifolia</i> , <i>Citrus aurantium</i> , <i>Citrus bergamia</i> , <i>Citrus limetta</i> , <i>Citrus limon</i> , <i>Citrus paradisi</i> , <i>Citrus sinensis</i> , <i>Cneoridium dumosum</i> , <i>Dictamnus albus</i> , <i>Pelea anisata</i> , <i>Ruta chalepensis</i> , <i>Ruta graveolens</i>

Таблица 2. Растения, които могат да индуцират фототоксични реакции

брой фотоалергични реакции, най-често към псоралени и представители на сем. *Asteraceae* (*Parthenium hysterophorus*). Таблица 2 представя списък на растенията, които могат да индуцират фототоксични реакции [13].

В процеса на изграждане на диагнозата фито-дерматит от основно значение е детайлната анамнеза и идентификацията на растителния вид, който вероятно е предизвикал контактната реакция. Провеждането на алергологичното тестване е желателно, като освен стандартна редица, от значение е и включването на целева серия „растения“. Тестване с растителния материал може да се проведе, но резултатите трябва да се интерпретират с внимание, поради големия процент фалшиво-положителни и токсични реакции. Тестването се провежда “as is” (направо с материала) с частта от растението (листа, цвят, стъбло или корен), която се предполага като контактен алерген. Това правило има изключение, например алергени с дървесен произход не могат да се тестват “as is”, поради риска от сенсibiliзация и големия брой иритативни реакции. В тези случаи се използва вехикулум вазелин или първоначално материалът се обработва с ацетон за екстракция на алергенната молекула.

Фотоеникутанното тестване намира приложение при разнородностите на фитофотодерматитите. При съмнение за контактна уртикария и протеинов контактен дерматит се провежда т.нар. “prick-to-prick” тест, при който с ланцета, с който убождаме пациента, първо убождаме подозираното растение.

В заключение, описаният клиничен случай представя контактна кожна реакция към рядък етиологичен причинител. Лечебните растения, използвани от народната медицина, могат да причиняват и някои нежелани реакции при приложението им върху кожата, каквато представлява описаният от нас случай на фито-дерматит.

Книзопус

1. Akerreta, S., et al., *Analyzing factors that influence the folk use and phytonomy of 18 medicinal plants in Navarra*. J Ethnobiol Ethnomed, 2007. 3: 16.
2. Basketter, D., R. Darlenski, and J.W. Fluhr, *Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment*. Skin Pharmacol Physiol, 2008. 21(4): 191-202.
3. Biberstein, *The botanical dermatology database*, in <http://www.botanical-dermatology-database.info>. 1927, Richard J. Schmidt, PhD.
4. Coz, C.J.L. and G. Ducombs, *Plants and Plant Products*, in *Contact dermatitis*, P.J. Frosch, T.Menné, and J.-P. Lepoittevin, Editors. 2006, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 751-780.
5. Coz, C.J.L. and G. Ducombs, 2006, in *Contact dermatitis*, P.J. Frosch, T.Menné, and J.-P. Lepoittevin, Editors. *Plants and Plant Products*, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 751-780.
6. Ducombs, G., B. Félix, and J. Allery, *Erythème polymorphe-like dû au bois d'Olon. A propos d'un nouveau cas*. Lettre GERDA, 1996. 13: 70-71.
7. Fregert, S., *Occupational dermatitis in a 10-year material*. Contact Dermatitis, 1975. 1: 96-107.
8. Hannuksela, M. and A. Lahti, *Immediate reactions to fruits and vegetables*. Contact Dermatitis, 1977. 3(2): 79-84.
9. Hjorth, N., J. Roed-Petersen, and K. Thomsen, *Airborne contact dermatitis from Compositae oleoresins simulating photodermatitis*. Br J Dermatol, 1976. 95(6): 613-20.
10. Le Coz, C.J. and J.P. Lepoittevin, *Occupational erythema-multiforme-like dermatitis from sensitization to costus resinoid, followed by flare-up and systemic contact dermatitis from beta-cyclocostunolide in a chemistry student*. Contact Dermatitis, 2001. 44(5): 310-1.
11. Sasseville, D., *Clinical patterns of phytodermatitis*. Dermatol Clin, 2009. 27(3): 299-308, vi.
12. Schempp, C.M., E. Schopf, and J.C. Simon, *[Plant-induced toxic and allergic dermatitis (phytodermatitis)]*. Hautarzt, 2002. 53(2): 93-7.
13. Stransky, L. and N. Tsankov, *Contact dermatitis from parsley (Petroselinum)*. Contact Dermatitis, 1980. 6(3): 233-4.

Erythema annulare centrifugum, асоциирана с миелодиспластичен синдром

Л. Митева, И. Ботеv, М. Гергoвска

Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет, Медицински университет – София

Erythema Annulare Centrifugum Associated with Myelodysplastic Syndrome

L. Miteva, I. Botev, M. Gergovska

Department of Dermatology and Venereology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Резюме

Представяме пациентка на 55-годишна възраст с множество дисеминирани по трункуса и долните крайници еритемни ануларни лезии, с давност два месеца преди хоспитализацията. Въз основа на клиничната картина и резултата от хистопатологичното изследване беше поставена диагноза erythema annulare centrifugum. От 2000 г. болната е диагностицирана с миелодиспластичен синдром с хронично-рецидиви-

ращ ход. Обсъжда се патогенетичната роля на миелодиспластичния синдром в провокацията на erythema annulare centrifugum. Считаме, че erythema annulare centrifugum е вероятен маркер за активиране на лимфопролиферативното заболяване или за трансформацията му в остър левкемия.

Ключови думи: Erythema annulare centrifugum (EAC), миелодиспластичен синдром (МДС)

Abstract

A 55-year-old Caucasian female patient is presented with multiple disseminated annular erythematous lesions on the skin of the trunk and lower extremities with two month duration. The skin lesions were clinically interpreted as erythema annulare centrifugum and the histology was compatible with that diagnosis. Since 2000 year the patient had been suffered from myelodysplastic syndrome with chronic-recurrent course. The pathogenetic role of

myelodysplastic syndrome in provocation of the erythema annulare centrifugum is discussed. We considered that erythema annulare centrifugum is a potential marker responsible for activation of the lymphoproliferative disease or its transformation into acute leukaemia.

Keywords: Erythema annulare centrifugum (EAC), myelodysplastic syndrome (MDS)

Клиничен случай

Касае се за жена на 55 години с начало на заболяването от два месеца преди хоспитализацията, когато първоначално по кожата на дясното бедро се появила солитарна еритемоануларна лезия, с последваща дисеминация на обрива по цялото тяло. Лезиите бавно нараствали периферно и си променяли формата, като субективно били придружени от слаб сърбеж. Наблюдаваха се ануларни еритемни плаки с оформяне на ясно ограничени и леко надигнати ръбове и оскъдна десквамация, ангажиращи кожата на бедрата, подбедриците, глезе-

ните, корема, деколтето и шията (фиг. 1, 2, 3). Рутинните параклинични изследвания бяха в границите на нормата, с изключение на хемоглобин – 102 g/l, ретикулоцити – 19 g/l, СУЕ – 26 mm/h и наличие на еритробласти в диференциалната кръвна картина. Серологичните изследвания за *Borrelia burgdorferi* (ELISA) и нативният препарат за мицели бяха отрицателни. Хистопатологичното изследване на кожна биопсия № 41045/26.11.2010 г. показва умерена хиперкератоза, умерена акантоза, лека спонгиоза и добре ограничени периваскуларни лимфоцитни инфилтрати, засягащи повърхностния



Фигура 1. Дисеминирани еритемо-ануларни лезии по кожата на бедрата и подбедриците



Фигура 2. Еритемо-ануларна лезия по кожата на лявото бедро



Фигура 3. Еритемо-ануларна лезия по кожата на дясното бедро

сърцов плексус, както и слабо проявен интерстициален лимфоцитен инфилтрат (фиг. 4, 5). Тази хистологична находка беше интерпретирана като отговаряща на еритема ануларе центрифугум, повърхностна форма.

През 2000 година при болната е диагностициран миелодиспластичен синдром, по повод на който са провеждани многократни кръвопреливания. По анамнестични данни от една година не е провеждано лечение поради липса на оплаквания. На базата на отклоненията в кръвните показатели, наличието на еритробласти в ДКК и консултацията с хематолог, болната беше насочена за провеждане на миелограма и неопластичен скрининг относно активността на миелодиспластичния синдром. От проведеното лечение с Allergosan 2 x 1 амп. i.m. дневно и Lorinden C ung. локално се отчете умерено клинично подобрене на кожните промени.

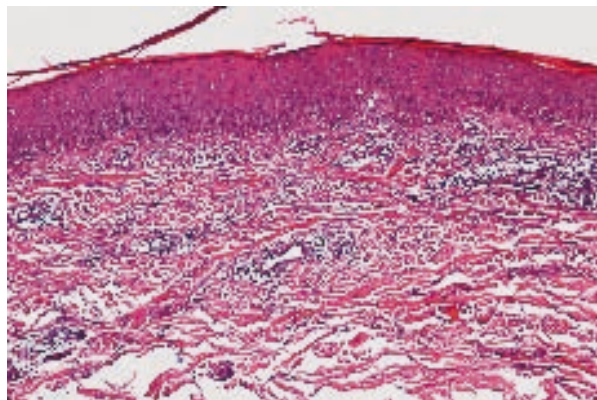
Дискусия

Erythema annulare centrifugum (EAC) е описана през 1916 година от Ferdinand-Jean Darier [1], който я характеризира като ануларна еритемна ерупция с постепенно избледняващ център и леко надигнати ръбове, показваща тенденция към периферен растеж и формиране на полициклични фигури. Класифицира се към фигуралните (зиратни) еритеми. Заболяването е рядко, с честота 1/100 000 души население за година и засяга всички възрастови групи. Средната му продължителност е около 11 месеца [2]. Най-често еритемоануларните лезии се локализируют по кожата на бедрата, подбедриците, по-рядко по горните крайници и трункуса. Хистологично се разграничават две форми – повърхностна и повърхностна и дълбока [2]. Повърхностната форма се характеризира с

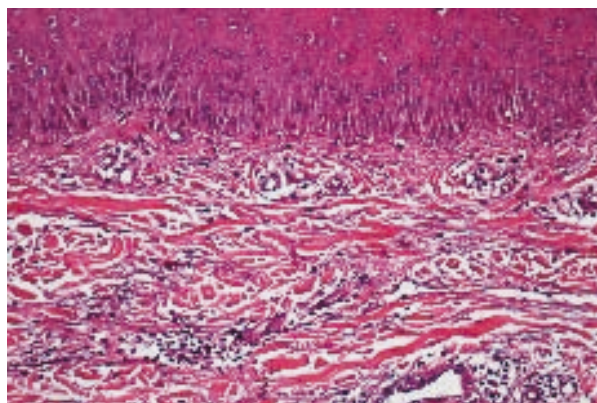
паракератоза, спонгиоза, едем в папиларната дерма и наличие на повърхностен периваскуларен и в по-слаба степен дифузен лимфоцитен инфилтрат. При повърхностната и дълбока форма се установяват добре ограничени (като маншони) периваскуларни лимфоцитни инфилтрати, обхващащи средния и дълбокия съдов прексус. Патогенезата на заболяването не е изяснена напълно. Счита се, че представлява Th-1 медирана реакция към инфекциозни агенти (бактериални, вирусни, микотични, микобактериални [3, 4]), медикаменти (пироксикам, симетидин, ампицилин, амитриптилин и др., [5–8]), системни заболявания (синдром на Съогрен, саркоидоза, чернодробни заболявания, хипертиреоидизъм, Базедова болест [9–12]). ЕАС се разглежда и като паранеопластична реакция към злокачествени тумори на вътрешните органи – карциноми на бронхите, простата, яйчниците, назофаринкса, ректума и черния гроб [13–15].

Сред хематологичните заболявания ЕАС се асоциира най-често с лимфоми [16, 17], левкемии [18–20], тромбоцитемия [21], полицитемия вера, мултиплен миелом, диспротиемия, криоглобулинемия и миелодиспластичен синдром [22]. Миелодиспластичният синдром включва хетерогенна група от клонални заболявания на хемопоетичните стволови клетки с неефективна хемопоеза и периферна цитопения (моно-, би- или панцитопения). Касае се за количествени (пролиферация) и качествени (матурация) смущения на хемопоезата. Костният мозък е богат на клетки с повишен дял на бластите и белези на дисмиелопоеза. Разрастването на ненормалния клон може да изхожда от различни стволови клетки. Клиничната симптоматика се определя от нарушеното кръвотворене, като в зависимост от вида на засегнатата кръвна редица се развива различна клинична картина. При засягането на еритробластните предшественици се развива рефрактерна анемия, както е случаят при нашата пациентка. Синдромът се счита за предлевекемично състояние, тъй като в еволюция (в течение на месеци или години) е възможно да се трансформира в остра левкемия. На базата на проведените лабораторни изследвания и хематологична консултация, при болната беше отчетен хроничен ход на протичане без данни за преход към остра левкемия в настоящия момент.

В заключение: представяме случай на 55-годишна жена с 10-годишен хронично-рецидивиращ МДС в асоциация с ЕАС. Предвид съчетанието на ЕАС с разнородни лимфопролиферативни за-



Фигура 4. Умерена хиперкератоза, умерена акантоза, лека спонгиоза, добре ограничени повърхностни периваскуларни лимфоцитни инфилтрати и слабо проявен интерстициален лимфоцитен инфилтрат (хематоксилин-еозин, x100)



Фигура 5. Добре ограничени повърхностни периваскуларни лимфоцитни инфилтрати и слабо проявен интерстициален лимфоцитен инфилтрат (хематоксилин-еозин, x200)

болявания [16–20, 22], както и възможността за трансформация на МДС в остра левкемия, пациентката беше насочена към хематологична клиника за регулярен скрининг. Клиничният случай демонстрира и поставя на дискусия въпроса за вероятната патогенетична роля на МДС в провокацията на ЕАС.

Книгопис

1. Darier J. De l'érythème annulaire centrifuge. Ann Dermatol Syphiligr 1916; 6: 57.
2. Weyers W, Diaz-Cascado C, Weyers I. Erythema annulare centrifugum: A result of a clinicopathologic study of 73 patients. Am J Dermatopathol 2003; 25: 451-62.
3. Borbujo J, de Miguel C, Lopez A, de Lucas R, Casado M. Erythema annulare centrifugum and Escherichia coli urinary infection. Lancet 1996; 347: 897-8.

4. Alex MP, Mohan L, Singh KK, Mukhija RD. Erythema annulare centrifugum due to candida infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1999; 65: 283-4.
5. Hogan DJ, Blocka KL. Erythema annulare centrifugum associated with piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 840-1.
6. Merrett AC, Marks R, Dudley FJ. Cimetidine-induced erythema annulare centrifugum: No cross-sensitivity with ranitidine. *Br Med J* 1981; 283: 698.
7. Gupta HL, Sapra SM. Ampicillin induced erythema annulare centrifugum. *J Indian Med Assoc* 1975; 65: 307-8.
8. Garcia-Doval I, Peteiro C. Amitriptyline-induced erythema annulare centrifugum. *Cutis* 1999; 63: 35-6.
9. Ruzicka T, Faes J, Bergner T, Peter RU, Braun-Falco O. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: A variant of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 557-60.
10. Altomare GF, Capella GL, Frigerio E. Sarcoidosis presenting as erythema annulare centrifugum. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 502-3.
11. Launay P, Blanc D, Paris W et al. Erythema annulare centrifugum disclosing hyperthyroidism. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115: 721-3.
12. Braunstein BL. Erythema annulare centrifugum and Grave's disease. *Arch Dermatol* 1982; 118: 623.
13. Tyring SK. Reactive erythemas: Erythema annulare centrifugum and erythema gyratum repens. *Clin Dermatol* 1993; 11: 135-9.
14. Kim KJ, Chang SE, Choi JH et al. Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. *J Dermatol* 2002; 29: 61-7.
15. Summerly R. The figurate erythemas and neoplasia. *Br J Dermatol* 1964; 76: 370-3.
16. Yaniv R, Shpielberg O, Shpiro D, Feinstein A, Ben-Bassat I. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1993; 32: 59-61.
17. Carlesimo M, Fidanza L, Mari E, Pranteda G, Cacchi C, Veggia B, Cox MC, et al. Erythema annulare centrifugum associated with mantle B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 319-20.
18. Gündeşlioğlu AO, Ertaş NM, Celebioğlu S, Hücümenoglu S. Erythema annulare centrifugum: An unusual presentation for acute leukemia. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 798-9.
19. Stokkermans-Dubois J, Beylot-Barry M, Vergier B, Bouabdallah K, Doutre MS. Erythema annulare centrifugum revealing chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1045-47.
20. Miljković J, Bartenjev I. Hypereosinophilic dermatitis-like erythema annulare centrifugum in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 228-31.
21. Motohashi N, Satoh T, Yokozeki H et al. Annular erythema associated with essential thrombocythaemia. *Acta Dermatovenereol (Stokh)* 2002; 82: 390.
22. Erythema annulare centrifugum. In: Rook's Textbook of Dermatology, Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds.), Blackwell Science Ltd., 7th Ed., 2004, 59.72-59.74.

Ухапване от гървеници (cimicosis)

К. Мануелян, К. Дреновска, С. Василева

Катедра и клиника по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Bed bug bites (cimicosis)

K. Manuelyan, K. Drenovska, S. Vassileva

Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine – Sofia, Bulgaria

Резюме

Гървениците са ектопаразити, познати на човека от най-малко 3500 години, които използват нощта, за да се хранят с кръв от човек или друг гостоприемник. През последните години се наблюдава увеличение в прираста на тези насекоми, изразяващ се в множество съобщения за епидемии във Великобритания, САЩ, Канада, Австралия, Италия, Южна Франция и гр. При ухапване от гървеници обичайно са засегнати области от кожата, които не са покрити с дрехи, като лицето и дисталните части на крайниците. Имунологичната реакция към слюнката на гървениците води до еритем и сърбящи папули, в някои случаи везикуло-булозни реакции и гр.

Представяме жена на 23 години, с оплаквания, датиращи от около две седмици, която съобщава за внезапно възникнал обрив, съпроводен от сърбеж. Пациентката живее в студентско общежитие, където е открила множество малки насекоми, скрити между гървена ракла и стена в спалното помещение. По кожата на ръцете и лицето се наблюдават множество еритемни папули, на места групирани линеарно по тройки, с характерно разположение тип „закуска, обед и вечеря“. Откриват се точковидни хеморагии с изразена уртикариална реакция.

Диагнозата cimicosis (cimicidosis) се поставя чрез идентифициране на фотографираните членестоноги като гървеници, което напълно съответства на характерните за ухапвания от тези насекоми субективни оплаквания и кожни промени при пациентката.

Гървениците не са екзотично явление, а се превръщат във все по-актуален глобален проблем, който не отминава и България. Ухапванията могат да доведат до невротизиране и намалено качество на живот, а опитите за премахване на паразитите – до големи финансови разходи. Дерматолозите заемат изключително важно място в борбата с гървениците не само при лечението на кожните промени и сърбежа. Чрез своевременно диагностициране на ухапването и насочване на пациента към санитарни служби за професионална помощ срещу вредителите, дерматологът помага за прекъсване на разпространението на гървениците. Не на последно място, чрез координирано събиране на информация за честотата на ухапванията, мрежата от дерматолози може да допринесе за съставяне на по-точна оценка за мащабите и тежестта на проблема.

Ключови думи: ухапване от гървеници, cimicosis, паразити

Abstract

Bed bugs are ectoparasites known to man for at least 3500 years, using the night to feed on human blood. In recent years there is an increase in the growth of these insects in terms of number of reported outbreaks in the UK, USA, Canada, Australia, Italy, Southern France. Bed bug bites commonly affect areas of skin not covered with clothes – the face and distal parts of limbs. An immunological reac-

tion to the saliva of the bedbugs leads to erythema and itchy papules, vesicles, in some cases, bullous reactions, etc.

We present a 23 years old female patient with complaints dating back about two weeks, when a rash appeared accompanied by itching. The patient lives in a student dormitory, where she found many small insects hidden between a wooden chest and the

bedroom wall. We observed multiple erythematous papules, sometimes grouped in linear order, with typical “breakfast, lunch and dinner” arrangement. Pinpoint hemorrhages were found with marked urticarial reaction.

The diagnosis cimicosis (cimicidosis) was made through the identification of the photographed arthropods as bed bugs, which fully corresponded to the characteristic subjective symptoms and skin changes in our patient.

Bed bugs are not an exotic phenomenon, but are currently becoming a global problem that affects Bulgaria. Bites may lead to reduced quality of life,

and attempts to eradicate the parasites cause great financial expenditures. Dermatologists play a very important role in the fight against bed bugs, not only in the treatment of skin changes and itch. With timely diagnosis of bed bug bites and referring the patient to health care services for professional pest control, dermatologists helps to interrupt the spread of bed bugs. Last but not least, through a coordinated collection of information about the frequency of bites, the network of dermatologists can help to establish a more accurate estimate of the magnitude and severity of the problem.

Keywords: bed bug bites, cimicosis, parasites, insects

“Good night, sleep tight, don’t let the bed bugs bite”

Детско приспивно стихче

Въведение

Дървениците са познати като човешки паразит най-малко от 3500 години, за което свидетелстват екземпляри от насекомото, открити в гробници в Ахетатон, Египет [1]. В исторически план, ухапванията от дървеници обикновено са били ендемични, като причини за това са лошата хигиена и струпването на много хора във военни или бежански лагери. През 1930 година в Лондон е засегната една трета от населението [1]. След Втората световна война дървениците се срещат много по-рядко в развитите страни поради социалния и икономическия прогрес и създаването на нови за времето си синтетични инсектициди, сред които най-ефикасен, макар и силно токсичен, е DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT).

През последните години се наблюдава увеличение в прираста на тези насекоми, изразяващ се

в множество съобщения за епидемии във Великобритания, САЩ, Канада, Австралия, Италия, Южна Франция и др. [2, 3]. Активизирането им най-вероятно се дължи на по-честите пътувания и развиването на резистентност към най-често използваните инсектициди. Развитието на туризма улеснява пасивното пренасяне на дървениците чрез различни транспортни средства (самолети, кораби, влакове) и багажа на туристите. Промискуитетът, имиграцията и продажбата на мебели и книги „на старо“ също допринасят за разпространението им в големите градове. Най-често дървеници се откриват в хотели, мотели и общежития, казарми, социални домове, кина и театри, магазини за дрехи и офис сгради – места, в които обитателите се сменят често. За разрастването на проблема допринася замената на DDT и органофосфатите с по-малко токсични и специфични за определени видове инсектицидни устройства („капани“). Те не унищожават дървениците, но премахват техните естествени врагове, каквито са хлебарките, червените мравки и паяците.



Фигура 1. Множество дървеници в различни стадии на развитие, фотографирани върху касова бележка със стандартен размер



Фигура 2. По-голямо увеличение. Наблюдават се нимфи в различни стадии, както и възрастни екземпляри

Описание на клиничен случай

Жена на 23 години с оплаквания, датиращи от около две седмици, съобщава за внезапно възникнал обрив, съпроводен от силен сърбеж, който се появява нощно време и достига най-голяма интензивност в ранните сутрешни часове. Липсват анамнестични данни за системни заболявания или прием на лекарства през последния месец. Пациентката е студент и живее в общежитие, където е открила множество малки насекоми, скрити между дървена ракла и стена в спалното помещение. След третиране на стаята с инсектицид пациентката е фотографирала насекомите и ни предоставя снимков материал (фиг. 1 и 2).

Патологичните изменения са разположени по частите на тялото, открити през нощта – ръце (фиг. 3) и лице. Представени са от множество еритемни папули, на места групирани линейно по тройки, с характерно разположение тип „закуска, обед и вечеря“ (фиг. 4). Откриват се точковидни хеморагии с изразена уртикариална реакция.

Диагнозата *cimicosis* (*cimicidosis*) се постави чрез идентифициране на фотографираните членестоноги като дървеници, което напълно съответства на характерните за ухапвания от тези насекоми субективни оплаквания и кожни промени при пациентката.

Обсъждане

Дървениците (лат. *Cimex*) са ектопаразити от семейство *Cimicidae*, разред *Hemiptera*, които използват нощта, за да се хранят с кръв от човек или друг гостоприемник. Те притежават жлези, които отделят олеозен секрет с характерна остра миризма със защитна функция, която може да бъде усетена при наличие на голям брой от насекомите в затворено помещение [4]. Съществуват различни видове дървеници, но със значение за човека са два вида – *C. hemipterus*, разпространени изключително в тропическите региони, и *C. lectularius*, които обитават регионите с умерен климат. *C. lectularius* е безкрило пълзящо насекомо с дължина 3–6 mm и широчина около 3 mm, с 6 крака и твърдо, приплеснато в дорзално-вентрална посока тяло и овална форма [5]. Мъжките екземпляри са с по-малки размери от женските. Дървениците са кафяви на цвят, но при кръвосмучене придобиват тъмночервен оттенък. Женската снася дневно до 15 яйца, които преминават през стадии на ларви и нимфи и достигат полово зрели форми. През деня дърве-



Фигура 3. Множество еритемни папули, разположени дистално по ръцете на пациентката



Фигура 4. Характерно групиране на лезиите „закуска, обед и вечеря“

ниците се крият на тъмни и сухи места като цепнатини в стени, подове, мебели, дъски на кревати, матраци и тапети, зад картини и др., а през нощта попадат върху човека чрез пълзене или падат от тавана в леглото му, привлечени от топлината и въглеродния двуокис. За да се нахранят, дървениците са в състояние да пропълзят учудващо големи разстояния – от стая в стая или от един апартамент в друг. Актът на смучене на кръвта трае приблизително 3–15 минути и се повтаря на всеки 5–10 дни. Тъй като през деня самите паразити са добре скрити, за присъствието им се съди по наличието на техните екскременти, които могат да бъдат забелязани като тъмни дребни петна по спалното бельо, където се откриват също кръвави петна от смачкани дървеници или части от хитиновата им обвивка.

Откриването на дървеници в студентско общежитие в България вероятно е резултат от цитираните фактори плюс проблеми в поддържането на сградния фонд. Справка в РИО-КОЗ София показва, че в последните години се наблюдава значително увеличаване на броя на съобщенията за поява на дървеници в различни квартали на града.

При ухапвания от дървеници обичайно са засегнати области от кожата, които не са покрити с дрехи, като лицето и дисталните части на крайниците. Лезиите често са линейно („закуска, обед и вечеря“) [2] или ануларно групирани, а някои от тях са с характерен хеморагичен център. Имунологична реакция към слюнката на дървениците, която съдържа антикоагуланти, вазодилаторни съставки и протеолитични ензими, води до еритем и сърбящи папули. Имунологичният статус на гостоприемника определя тежестта на кожния отговор. При повтарящи се ухапвания може да настъпи десенсибилизация. Понякога се наблюдават и везикуло-булозни реакции, които се обясняват като IgE-медирана свръхчувствителност от забавен тип към съставки на слюнката на *C. lectularius* (nitrophorin) [6]. Описан е един случай на еритродермия [7]. Сърбежът е най-силен сутрин, а в някои случаи е терапевтично резистентен. Може да се развие вторична бактериална инфекция. Много редки усложнения са анафилаксия от слюнката на паразита, серумна болест и железен дефицит.

В диференциално-диагностично съображение влизат ухапвания от други артроподи. *Pulicosis* или ухапвания от *бълхи* обикновено се наблюдават в области на пристягане от дрехите, както и по глезените и подбедриците. Комарите също атакуват откритите части, но лезиите не са групирани, а единични. Ужилването от мравки обикновено е по-болезнено, като характерно за него е наличието на пустулозни елементи. Сърбящи папули и везикули могат да се развият и при *scabies*, но в повечето случаи засягат и покрити части от тялото, като допълнително се наблюдават и характерните ходове. *Pyemotes ventricosus* е акар, предизвикващ дерматит, при който се наблюдава т.нар. „знак на кометата“ (comet sign) – типичната за ухапване от членестоного сърбяща лезия е свързана с еритемна макула с линейна форма, наподобяваща комета [3]. Трябва да се имат предвид и други дерматози като *urticaria* (лезии са преходни) и алергичен контактен дерматит (причиняващият агент може да бъде открит при добре снета анамнеза). Пациенти с налудност за паразитоза, известна като бо-

лест на Екбом, при която липсва реален паразитен субстрат, могат да доведат до диференциално-диагностични затруднения поради наличието на множество ексорицирани лезии. Правилната преценка на поведението на пациента играе водеща роля при поставянето на тази диагноза.

В по-далечен план могат да се обсъждат *acrodermatitis papulosa eruptiva infantum* (syndroma Gianotti-Crosti), *dermatitis herpetiformis* (morbus Duhring), а в случай с образуване на були – *impetigo bullosa*, *herpes simplex*, *varicella* и автоимунни булозни дерматози като булозен пемфигоз, линейна IgA булозна дерматоза и *epidermolysis bullosa acquisita*.

За лечение на сърбежа могат да се използват локални кортикостероиди, цинкови микстури, ментолов спирт и гр. При тежки случаи се използват системни антихистамини [8, 9]. Най-важна стъпка остава унищожаването на дървениците в помещенията.

Все още не е изяснено значението на дървениците като преносител на различни инфекциозни агенти. Насекоми от същия разред (Hemiptera) са преносители на *Trypanosoma cruzi*, причинител на болестта на Chagas (американска трипанозомиаза). Открити са дървеници, заразени с *Borrelia recurrentis* (причинител на възвратен тиф), *Bacillus anthracis*, *Leishmania donovani* (висцерална лайшманиоза), *Francisella tularensis* (туларемия), *Trypanosoma cruzi*, *Rickettsia prowasekii* (тиф), *Coxiella burnetii* (Q трепка), *Wuchereria bancrofti* и гр. [3]. Подозирана е векторната роля на дървениците при вирусни заболявания като хепатит В и С и HIV, но без доказателства при нито една от тези инфекции [10]. Последни съобщения показват ролята на дървениците като „скрит резервоар“ на метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицин-резистентен *Enterococcus faecium* (VRE).

Дървениците са малки по размер, но устойчиви и при по-ниски температури имат способността да оцеляват до 2 години без храна [1] в цепнатини в спалните помещения. Изключително важно е премахването на дървениците да става с помощта на професионалисти в борбата с вредителите. Ерадикацията включва най-щателно почистване на чаршафи, покривала, дрехи и калъфи на матраци, изпиране на температура над 60° C, изсмукване с прахосмучка, запущване на дупки и цепнатини в пода и стените, ефективно прилагане на подходящ инсектицид. В редица случаи се налага третирането на съседните помещения [11, 12].

Специално обучени кучета, които разпознават специфичната миризма, могат да се използват за откриване на дървениците.

От особено значение е населението да бъде информирано за опасността, а установените случаи да бъдат съобщавани в съответните регионални инспекции за опазване и контрол на общественото здраве. Полезно е създаването на брошури, насочени към дерматолози, военни и общопрактикуващи лекари, чрез които да се предостави информацията относно диагностицирането и лечението на ухапванията от дървеници, както и начините за премахване на паразитите.

Уместно е да се създаде въпросник, който да бъде изпратен до всички дерматолози в страната, с цел събиране на по-точна информация за разпространението на паразитите и изграждане на реална епидемиологична и географска представа за честотата на ухапванията от дървеници. Френски колектив предлага анкета [3], насочена към кожните лекари и съставена от четири точки:

1. Брой предполагаеми случаи на ухапване от дървеница от началото на годината и брой доказани такива;
2. Изпитани трудности по време на лечението;
3. Нужда от контрол на вредителите или ентомологична експертиза;
4. Мнение за степента на важност на проблема с дървениците в района.

Заклучение

Дървениците не са екзотично явление, а се превръщат във все по-актуален глобален проблем, който не отминава и България. Ухапванията могат да доведат до невротизиране и намалено качество на живот, а опитите за премахване на паразитите – до големи финансови разходи. Дерматолозите заемат изключително важно място в борбата с дървениците не само при лечението на кожните промени и сърбежа. Чрез своевременно диагностициране на ухапва-

нето и насочване на пациента към санитарни служби за професионална помощ срещу вредителите дерматологът помага за прекъсване на разпространението на дървениците. Не на последно място, чрез координирано събиране на информация за честотата на ухапванията мрежата от дерматолози може да допринесе за съставяне на по-точна оценка за мащабите и тежестта на проблема.

Книгопис

1. Levy Bencheton, A., J. Berenger, et al. Resurgence of bedbugs in southern France: a local problem or the tip of the iceberg? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 25: 599-602.
2. Criado PR, Belda Junior W., et al. Bedbugs (Cimicidae infestation): the worldwide renaissance of an old partner of human kind. *Braz J Infect Dis* 2011; 15: 74-80.
3. Heymann WR. Bed bugs: A new morning for the nighttime pests. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 482-3.
4. Delaunay, P., V. Blanc, et al. Bedbugs and infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 200-10.
5. Parish LC, Witkowski JA, Vassileva S (Editors). *Color Atlas of Cutaneous Infections*, Blackwell Science, Inc., Oxford, 1995, pp. 154.
6. Leverkus M, Jochim RC, Schaed S, et al. Bullous allergic hypersensitivity to bed bug bites mediated by IgE against salivary nitrophorin. *J Invest Dermatol* 2006; 126, 91-6.
7. Liebold K, Schliemann-Willers S, Wollina U. Disseminated bullous eruption with systemic reaction caused by *Cimex lectularius*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 461-3.
8. Braun-Falco's *Dermatology*, 3rd edition, Springer 2009, "Bedbugs" 327-8.
9. Тонев С. Екзопаразитни инфекции. В: *Дерматология и сексуално предавани болести*, под ред. на Н. Б. Златков, Арсо 1997, с. 161.
10. Kolb A, Needham GR, et al. Bedbugs. *Dermatol Ther* 2009; 22(4): 347-52.
11. Manuel, J. "Invasion of the bedbugs." *Environ Health Perspect* 2010; 118(10): A429.
12. Haynes, K. F., M. H. Goodman, et al. Bed bug deterrence. *BMC Biol* 2010; 8: 117.

Атрофодерма на Pasini Pierini

А. Желязков¹, М. Балабанова², Н. Цанков¹

¹Клиника по дерматология – Токуда болница, София

²Катедра по дерматология и венерология – Медицински университет, София

Atrophoderma of Pasini and Pierini

A. Zhelyazkov¹, M. Balabanova², N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology – Tokuda Hospital, Sofia

²Department of Dermatology and Venereology – Medical University, Sofia

Резюме

Атрофодермата на Pasini Pierini (АПП) е идиопатично заболяване, засягащо предимно жени в млада възраст. Лезиите ангажират основно трункус – лумбосакрална или абдоминална област, горни крайници. Представят се от хиперпигментни макулозни лезии и хлътнали спрямо околната кожа полета. В литерату-

рата въпросът дали АПП е самостоятелно заболяване или форма на sclerodermia placata е спорен. Представяме случай на АПП, като обсъждаме мястото на заболяването в спектъра на склеродермиформените състояния.

Ключови думи: атрофодерма, Pasini Pierini, склеродермия, морфея, Borelia Burgdorferi

Abstract

The atrophoderma of Pasini and Pierini is an idiopathic disease and predominantly affects young women. The lesions are located mostly on the trunk, lumbosacral or abdominal area and the upper limbs. They are presented with oval, hyperpigmented, atrophic

plaques. Different opinions exist whether APP is a variant of morphea or a separate distinct entity. We present a case of APP and discuss the place of the disease in the spectrum of sclerotic conditions.

Keywords: Pasini Pierini, scleroderma

Въведение

Атрофодермата на Pasini Pierini (АПП) е идиопатично заболяване, засягащо предимно жени в млада възраст. Клинично се характеризира с дермална атрофия и формиране на овални хиперпигментни плаки. В повечето случаи предходна инфилтрация не се наблюдава. В литературата съществува спор дали АПП е самостоятелно заболяване или форма на sclerodermia placata.

Клиничен случай

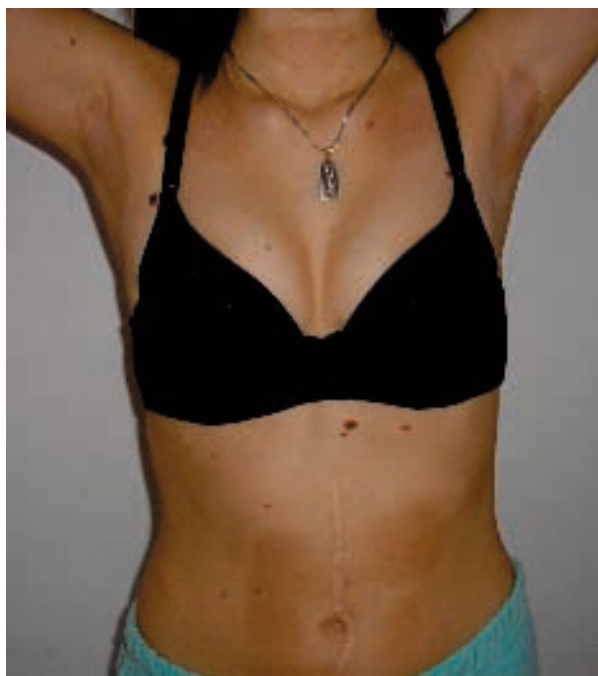
Анамнеза

Пациентка на 23 години постъпва в клиниката с оплаквания, датиращи повече от 10 години. Тя съобщава за поява на тъмни петна перимубликално и впоследствие поява на подобни лезии около двете ключици, предната част на шията и двустранно аксиларно. Тези лезии не са придружени от субективни оплаквания.

От няколко години не се наблюдават нови лезии, като старите персистират без промяна в морфологията. Пациентката е провеждала терапия единствено с локални козметични средства, които не може да уточни.

Дерматологичен статус

Патологичните изменения са симетрично разположени в областта на трункуса, перимубликално, около клавикулите, двустранно аксиларно и в областта на шията – зоната на щитовидната жлеза. Наблюдават се хиперпигментни светлокафеникави макули с размери около 5–6 cm, ясно ограничени от околната кожа, атрофични на места с прозиращи подкожни съдове (фиг. 1, 2). В областта на гърба се наблюдават хипопигментни макули, несиметрично разположени, с големина 1–2 cm. Лезиите са от двете страни на гръбначния стълб на ниво Th10 – L1 – атрофични, хлътнали под нивото на околната кожа, окръглени с големина 2–3 cm (фиг. 3).



Фигура 1. Хиперпигментни макуларни лезии, засягащи абдоминалната област, аксилите, предната част на шията и околоклавикуларните зони



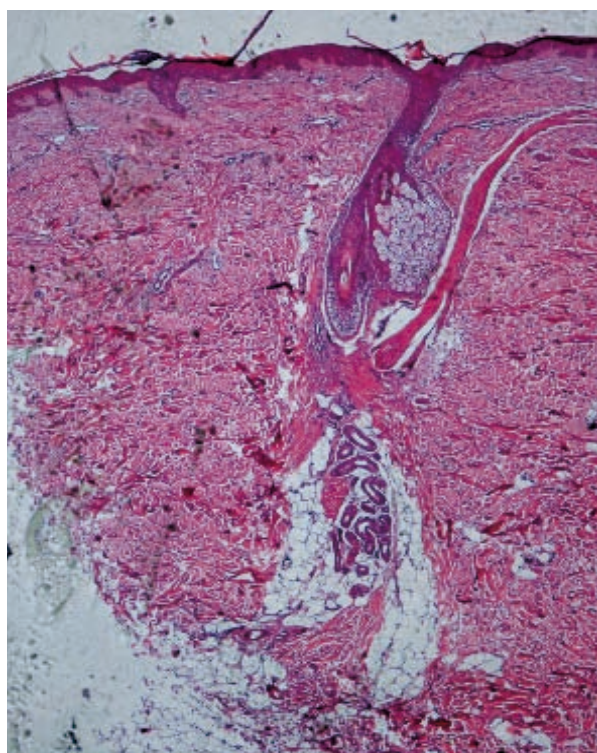
Фигура 2. Абдоминално разположени хиперпигментни макули. В средата, атрофичен цикатрикс от предхождаща лапаротомия по повод перитонит

Параклиника

Периферната кръвна картина, диференциалното броене и кръвната захар при пациентката са в норма. В седимента на урината се наблюдават 10–12 левкоцита, бактерии и епителни клетки. Серологичното изследване за Лаймска болест е отрицателно. Изследването за *Pityrosporum ovale* от хипопигментна макула на гърба с оглед изключване на питеириазис веризколор също беше отрицателно.



Фигура 3. В областта на гърба – хипопигментни макули, някои под нивото на околната кожа, свидетелстващи за дермална атрофия



Фигура 4. Хистологично – хиперкератоза, ектопия на кожните придатъци в ретикуларна дерма, уплътнен и хомогенизиран колаген в цялата дерма

Хистология

Направена беше пънч биопсия от атрофична лезия на гърба. Наблюдава се хиперкератоза, в цялата дерма е налице хомогенизиран и уплътнен колаген с ектопия на кожните придатъци в ретикуларна дерма (фиг. 4).

Диференциална диагноза

В диференциална диагноза се обсъдиха морфея, АПП, както и меланоза на Вескер, невус спилус, кортикоостероидна атрофия.

Терапия

При пациентката се проведе курс с пеницилин в доза 8 милиона IU дневно за 8 дни.

Дискусия

За първи път Атрофодермата на Pasini Pierini (АПП) е описана от Pasini през 1923 г. под името прогресивна идиопатична атрофодерма. Впоследствие заболяването е проучвано от Pierini и сътрудници. През 1958 г. е представено в американската дерматологична литература от Canizares и сътр. [1].

АПП се счита за локализирана форма на дермална атрофия, засягаща предимно жени в млада възраст. Представя се от хиперпигментни макули под нивото на околната кожа. Характерна е липсата на предхождащи инфламаторни изменения и склероза. Обикновено лезиите ангажират трункуса – предимно гърба и лумбосакралната област, както и гръдния кош, горни крайници и корем, като в повечето случаи са разположени симетрично [2]. Съществуват и единични съобщения за несиметрична унилатерална локализация [3–5]. В проучване, проведено върху 40 души, съотношението мъже:жени е било 2:1, средната възраст 30 г.; първата изява е била най-рано на 7-годишна възраст, а най-късно на 66 г.; 8 от четирidesетте пациенти са развили заболяването преди 13-годишна възраст [6].

Полът, младата възраст, клиничната картина, липсата на характерния lilac ring (лилав пръстен) и предходна индурация при нашата пациентка ни даде основание да поставим диагнозата АПП.

В литературата съществува спор дали АПП е самостоятелно заболяване или форма на локализирана склеродермия. Някои автори го разглеждат като отделно заболяване заради липсата на характерния за морфея лилав пръстен, наличието на дермална атрофия без предходна индурация и дерматосклероза [1]. Проучване на Уокоуата и сътр. е в подкрепа на тази теза, като демонстрира понижени нива на гликозаминогликани при АПП, за разлика от морфея, където тези нива са повишени [7].

Rufli и сътр. в проучване върху 34 души с диагноза АПП демонстрират преходни индурации на лезиите при около 40%. При една част от тях са намерени антитела срещу *Borrelia burgdorferi* [2].

Според Кенска и сътр. заболяването е или тясно свързано с морфея, или представлява абортивна форма с липса на индурации и характерна хистологична картина. В проучване,

което авторите провеждат върху 139 души за период от 30 години, при 17,3% се наблюдават преходни централни индурации, а при 22% – плаки на морфея извън атрофичните плаки. При голяма част от пациентите индурациите и съпътстващите плаки се развиват едновременно. Тези данни, заедно с демонстративната клинична и хистологична прилика с регресирала морфея, свидетелстват за общата генеза на двете заболявания. Дългогодишното проследяване на пациентите показва бенигнен ход на заболяването без нито един случай преминал в дисеминирана морфея [8].

Интересна е и гледната точка на Верман и сътр., които разглеждат заболяването в спектъра на локализираните склеродермии. Според тяхното схващане на единия полюс са заболявания с повърхностно възпаление в горна дерма (като при lichen sclerosus et atrophicus), а на другия полюс са тези, засягащи цялата дерма и дори хиподермата (морфея) и най-дълбоките форми, засягащи мускули и сухожилия (акрална пансклероза). В този спектър атрофодермата засяга само дермата и може да бъде разглеждана като морфея без склероза [9].

Въпреки всички прилики с морфея, АПП заслужава различното си име поради благоприятната си прогноза и липсата на необходимост от терапия в повечето случаи.

Според повечето автори терапията с пеницилин има благоприятен ефект върху прогресиращите случаи с нови лезии, но тези резултати са спорни, поради самоограничаващия се характер на заболяването [8].

Библиография

1. Canizares, O., et al., *Idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini*. AMA Arch Derm, 1958. **77**(1): 42-58: discussion 58-60.
2. Buechner, S., A., and T. Rufli, *Atrophoderma of Pasini and Pierini. Clinical and histopathologic findings and antibodies to Borrelia burgdorferi in thirty-four patients*. J Am Acad Dermatol, 1994. **30**(3): 441-6.
3. Miteva, L., and M. Kadurina, *Unilateral idiopathic atrophoderma of Pasini and Pierini*. Int J Dermatol, 2006. **45**(11): 1391-3.
4. Iriondo, M., R.F. Bloom, and K.H. Neldner, *Unilateral atrophoderma of Pasini and Pierini*. Cutis, 1987. **39**(1): 69-70.
5. Wakelin, S.H. and M.P. James, *Zosteriform atrophoderma of Pasini and Pierini*. Clin Exp Dermatol, 1995. **20**(3): 244-6.
6. Stanislaw, A., T.R., *Atrophoderma of Pasini and Pierini*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1994. **30**: 441-6.

7. Yokoyama, Y., S. Akimoto, and O. Ishikawa, *Disaccharide analysis of skin glycosaminoglycans in atrophoderma of Pasini and Pierini*. Clin Exp Dermatol, 2000. **25**(5): 436-40.
8. Kencka, D., M. Blaszczyk, and S. Jablonska, *Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea*. Dermatology, 1995. **190**(3): 203-6.
9. Berman, A., G.D. Berman, and R.K. Winkelmann, *Atrophoderma (Pasini-Pierini). Findings on direct immunofluorescent, monoclonal antibody, and ultrastructural studies*. Int J Dermatol, 1988. **27**(7): 487-90.