

Коморбидност при псориазис

Д. Господинов¹, С. Тишева²

Сектор по дерматология и венерология¹, Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология², Медицински факултет, МУ – Плевен

Co-morbidity in Psoriasis

D. Gospodinov¹, S. Tisheva²

Department of Dermatology¹, Department of Cardiology, Pulmology and Endocrinology² - Faculty of Medicine, Medical University of Pleven

Резюме

Psoriasis vulgaris е имуномедиурана хронично-рецидивираща дерматоза, засягаща около 1-3 % от населението в световен мащаб. Известно е, че псориазис не е само заболяване на кожата и ставите, а е системна възпалителна аутоимунна болест, която може да се асоциира с други инфламаторни кожни и вътрешни алтерации. Активацията на възпалителния процес и на Th1-медиураната цитокинова каскада (с IFN- γ , TNF- α , IL-2) е вероятният пусков механизъм както за псориазис, така и за голяма част от коморбидните състояния. Рециди ендогенни (генетични) и екзогенни (околна среда, инфекции, стрес, начин на живот) фактори могат да се окажат рискови, като

водят до изява или рецидив на дерматозата. Повечето от тях са общи както за псориазис, така и за доста други системни заболявания. Високата честота сред псориазиците на съпътстващи, особено кардиометаболитни, нарушения е един от значимите медико-социални проблеми на съвременето. Тези факти изискват прецизен интердисциплинарен подход с оглед адекватна и пълноценна терапия, както и предотвратяване на потенциално негативните последици при пациентите, някои от които животозастрашаващи.

Ключови думи: коморбидност, метаболитен синдром, кардио-васкуларен риск

Abstract

Psoriasis vulgaris is an immune-mediated chronic disease and affects 1-3% of world human population. It's well known that psoriasis is not only disorder of skin and joints, but a systemic inflammatory autoimmune illness associated with others inflammatory dermatological and internal alterations. Activation of Th1-mediated cytokine cascade (IFN- γ , TNF- α , IL-2) is the psoriasis trigger as well as for a lot of co-morbid conditions. Endogenous (genetics) and exogenous (environment, infections, stress, life style) factors

may lead to express or recurrence of the disease. More of them are a common occurrence not only for psoriasis but for other systemic disorders also. The high co-morbidity prevalence in psoriatic patients is an important medical and social problem of today. These facts require exact interdisciplinary approaches concerning adequate therapy and prophylaxis of potentially negative conditions some of them life-dangerous.

Keywords: co-morbidity, metabolic syndrome, cardiovascular risk

Коморбидност

Според “Wikipedia, the free encyclopedia”, коморбидност (коморбидитет, co-morbidity) е термин в психологията, който се отнася до диагностицирането на две или повече психични разстройства при едно и също лице. Пример за това е честата асоциация между депресия и тревожни разстройства. В медицината, като цяло, се приема за едновременно присъствие на едно или повече заболявания или разстройства в допълнение към основната болест или ефектът върху организма от такива допълнителни състояния. В осмото издание на Mosby’s Medical Dictionary коморбидност представлява две или повече съпътстващи заболявания или болестни процеси, които са в допълнение към първоначалната диагноза [3]. Кожната патология се състои от изключително разнообразни клинични синдроми, някои като самостоятелни диагнози, други като кожни стигми на редица вътрешни заболявания, което определя коморбидитета като често срещано явление в дерматологията. Трябва да се има предвид и факта, че повечето дерматози повлияват негативно качеството на живот на пациентите, а прилаганата терапия да окаже негативно въздействие върху някои от физиологичните механизми на здравия организъм [4]. Същевременно влиянието оказват както генотипа и възрастта на отделния индивид, така и факторите на околната среда, като инфекции, климат, начин на живот и др. Взаимодействието между тези разнообразни клинично-физикални феномени определя и мястото на дерматологията като интердисциплинарна наука, изискваща индивидуален подход към всеки отделен пациент и колаборация с medici от други специалности [5] (Фиг. 1).

Псориазична болест

Класическата дерматоза Psoriasis vulgaris е еритемо-папуло-сквамозна болест с неясна патогенеза, разнообразни клинични форми и хронично-рецидивиращ ход. Засяга около 3% от земната популация и често е рефрактерна на прилаганата терапия [1, 6]. През последното десетилетие се натрупаха достатъчно научни доказателства, свидетелстващи, че псориазис е не само заболяване на кожата и ставите, а е мултифакторна системна аутоимунна болест [2, 7]. В генетично направление са идентифицирани 9 генни локуса (PSORS 1 – 9), отговорни за заболяването. Показана е и генетична връзка с други възпалителни кожни и вътрешни алтерации – витилиго, atopичен дерматит, болест на Крон, диабет, системен еритемен лупус, ревматоиден артрит и др. [6, 7, 8]. Рисккови фактори на околната среда, като стрептококови инфекции, стрес, травма, мютлюнопушене, злоупотреба с алкохол, затлъстяване, също представляват част от това мултисистемно разстройство [9]. Патолофизиологията е свързана със скъсен клетъчен turnover в епидермиса, водещ до дисбаланс между кератиноцитните пролиферация и диференциация и натрупване на несъвършен кератин по повърхността на кожата. Кератиноцитната хиперпролиферация е пряко следствие на възникналото възпаление, което се генерира от множество цитокини, хемокини, тъкани и растежни фактори [1, 6, 7, 10]. Водеща роля имат отделяните от активираните Т-лимфоцити цитокини – IFN- γ , TNF- α , IL-2 от Th1-клетките, и IL-8, 17, 22 от Th17. Например: IFN- γ инхибира апоптозата и допринася за хиперпролиферацията на епитела в кожата. IL-2 стимулира пролиферацията на Т-лимфоцитите, а TNF- α дисбалансира рав-



Фигура 1. Коморбидност в дерматологията (по Wakkee & Nijsten, 2009)

новесието между пролиферацията и диференциацията на кератиноцитите. Други ефекти на TNF- α са стимулиране производството на цитокини от Т-лимфоцити и макрофази, освобождаване на хемокини от макрофагите, както и експресия на адхезионни молекули от клетките на съдовия ендотел. IL-17 и IL-22 активират кератиноцитната пролиферация, като IL-17 не се установява в нормална кожа, но корелира със засегнатата от псориазиса площ, тежестта на дерматозата и ефекта от прилаганата терапия [6, 10, 11].

Хистопатологично в псориаитичните лезии се наблюдават хипер- и паракератоза, акантоза и папиломатоза заедно с дилатирани капиляри в дермалните папили. Микросъдовите промени обикновено предхождат хиперплазията на кератиноцитите и появата на самите обриви. При псориазис патологичната ангиогенеза се отключва от хипоксия или от нараняване (клинично представени с феномените на Auspitz и Koebner), но също така и при ендотелна дисфункция, както е при атеросклерозата, например [1, 12, 13]. Този факт доказва колатералност в патогенезата на тези две заболявания. Факторите, индуциращи ангиогенезата (VEGF, хипоксия индуциращ се фактор-1, TNF- α , TGF- β и IL-17) активират ендотелните клетки за изграждане на нови съдове. Например: съдовият ендотелен растежен фактор – VEGF, при псориазис е свръхекспресиран, като нивата му корелират с тежестта на заболяването [11, 14, 15].

Инфекциите също могат да индуцират или обострят вече съществуващ псориазис. Най-сериозното доказателство за това е проявата на гутатната форма на болестта след стрептококов тонзилит, за която се предполага, че включва първоначално Т-клетъчно активиране от стрептококовите токсини, последвано от имунен отговор на антиген-специфични Т-клетки, които могат също така да отговорят и срещу автоантигени на кожата. Т.е. налице е аналогичен принцип на формиране на лезиите както при ревматизъм [5, 16].

Активацията на възпалителния процес и на Th1-медираната цитокинова каскада е вероятният пусков механизъм както за псориазис, така и за голяма част заболявания, протичащи самостоятелно или в коморбидитет. Ето защо прогресиращият ход, клиничната форма и степенята на засягане на кожата повърхност при псориазис може да се асоциира с канцерогенеза, ендокринни синдроми, съдови заболявания, депресивни състояния и др. [5, 17, 18].

Коморбидност при псориазис

Анализът на публикуваните през последните 10 години проучвания за коморбидност в дерматологията показва засилен интерес към пациентите с псориазис. Коморбидните състояния при тях могат да се класифицират по следния начин [5, 17].

Arthritis psoriatica (PsA) – среща се в около 10% сред псориаитиците (между 6 и 40% според различните проучвания) [1, 19]. Представлява серонегативна спондилартропатия, която се изяснява с 5 клинични форми – артрит на дисталните интерфалангеални стави, асиметричен олигоартрит, симетричен полиартрит, спондилит и мутилиращ артрит. Обикновено настъпва от 7 до 10 години след началото на кожното засягане, но в близо 10% от случаите може да протича като самостоятелно заболяване без кожно ангажиране. Висок риск за изясняване на PsA съществува при фамилно обременени псориаитици, пациенти с ранно начало на дерматозата, нокътни дистрофии, умерено изразен го тежък псориазис, psoriasis pustulosa [5, 20]. По данни на National Psoriasis Foundation от 2012 г. псориаитиците с артропатична форма на болестта са предразположени към сърдечно-съдов коморбидитет с висок с риск за хипертония, стренокардия и миокарден инфаркт [18].

Кардиоваскуларни заболявания и метаболитен синдром – коморбидност с особена медико-социална значимост, като се има предвид и факта, че именно тези патологични отклонения са най-честата причина за преждевременна смърт от внезапни сърдечни и мозъчносъдови инциденти в световен мащаб. Застрашени са и псориаитиците, покриващи 3 от 5-те критерии за сърдечносъдов риск (затлъстяване, повишен холестерол, високи нива на триглицериди, хипертония и нарушен глюкозен толеранс) [1, 2, 20, 21]. Кардиометаболитните болести са инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемия и неалкохолна чернодробна мастна стеатоза. Именно настъпващият и прогресиращ метаболитен дисбаланс сред болните от псориазис е причина за по-високата честота на инфаркт, стенокардия, атеросклероза, захарна болест, периферна съдова болест и инсулти [22, 23, 24]. При тежки форми на дерматозата, особено в млада възраст, рискът от миокарден инфаркт се увеличава 4-кратно, в сравнение с младите диабетици. Комплексната оценка на риска от преждевременна смърт показва, че той е с 50% по-висок при пациенти с тежки форми на психо-

риазис в сравнение с индивиди без заболяването, а смъртността, като цяло, предхожда с 4 години тази при неболедащите [18]. Ето защо се налага задължителен комплексен подход към такива пациенти в колаборация с медиците от други специалности, редовен контрол и мониториране на всички отклонени параметри, както и промяна в начина на живот на псориаитиците с оглед преустановяване на тютюнопушене, алкохолна употреба, прием на ненужни лекарства или други токсични вещества [9, 22, 24, 25].

Неоплазми – немеланомни кожни тумори, lymphoma, карциноми на бял дроб, гърда, панкреас, черен дроб, вулва, пенис, ларинкс, фаринкс, бъбреци и пикочен мехур [5, 26, 27]. Тази коморбидност налага прецизност и отчетност в провежданата фото- и фотохимиотерпия с UVA, UVB и PUVA, съобразяване на локалното лечение с каменовъглен катран със засегнатата кожна повърхност [28, 29]. Карциномите, повече от които с жлезен произход, изискват редовна профилактика, съобразена с възрастта на псориаитиците, тяхната семейна анамнеза и начина им на живот [27]. Задължителни са преценката и контролът при всички пациенти, лекувани или предстоящи да се лекуват с имunosупресори и биологични продукти, с което намалява риска от миелопролиферативни заболявания, вкл. Т-клетъчни лимфоми [6, 17, 30].

Инфекции – Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Mycobacterium tuberculosis, HIV и др. (срещат се в около 7% от псориаитиците) [5, 16, 31, 32, 33]. Продължават изследванията, свързани с ролята на различните ваксинации, като тригер на дерматозата и причина за рецидивит [34]. Сравнително ниската честота на инфекциите (за сравнение – 30% при болни от атипичен дерматит) се отпада на експресията на т. нар. антимикробни пептиди и протеини (AMPs) като функция на естествения имунитет [35]. Честотата на системните инфекции при псориаитиците е сравнима с тези при общата популация, но трябва да се има предвид, че употребата на някои антибиотици и туберкулостатици (Rifampicin) и антиретровирусни медикаменти, всички с имуномодулиращо действие, подобряват клиничната картина на псориазис [36, 37]. Други имunosупресори и имуномодулатори, обаче, могат да обострят съществуващи в организма на болния латентни инфекции (туберкулоза, хепатит В и С) – methotrexate, cyclosporine, TNF-α рецепторни инхибитори [6, 17, 38, 39].

Други коморбидни заболявания – към тази група могат да се причислят състояния, свързани с нездравословен начин на живот като подагра (хранене), хронична обструктивна белодробна болест (тютюнопушене), чернодробна мастна стеатоза (хранене и алкохол) [4, 7, 9, 17, 40]. Те могат да възникват както преди, така и след изявата на псориаитичната болест, но трябва да се има предвид и фактът, че в едно голямо популационно проучване сред повече от 12 500 лица с псориазис, честотата на ХОББ е с 25% по-висока в сравнение с адекватно подобрени контроли от общата популация [40].

Не на последно място, тук би трябвало да се присъединят дистрес синдрома и честите депресивни състояния сред псориаитиците. Като класическа психосоматична дерматоза psoriasis може да започне след стресово изживяване, но не трябва да се забравя, че влошеното качество на живот на пациентите задълбочава психичния им дестабилитет, което ги прави рискови за усвояване или задълбочаване на разнородните вредни за здравето навици [1, 9, 41].

Клинични случаи

(Март-април 2012,
Клиника по дерматология – Плевен)

Клиничен случай 1

Б. Г. М. – 48 г.

От анамнезата: През 2001 г. след силен психострес (смърт на съпругата) отключва хипертонична болест с 2 кризи през същата година (АН до 220/140 mm Hg). За следващите две години увеличава теллото си с 60-70 kg. През 2005 г. е диагностициран захарен диабет II тип, през 2007 г. се установява хиперхолестеролемия, а през 2009 г. ставен синдром с преходни еритем, едем и болезненост на глезени и колена. До 2010 г. развива симптоматиката на хронична сърдечна болест със стенокардни кризи, СН II-III ФК, исхемична кардиомиопатия, коронарни оклузии. Пенсиониран с 60% нетрудоспособност. През месец ноември 2011 г., след нов стрес, изявява клиниката на бързо прогресиращ плакатиен псориазис. Семейно обременен (родители с хипертония). Не пуши, приема алкохол ежедневно – до 150 ml концентрат и 500 ml бира. Не приема редовно назначените медикаменти и не контролира стойностите на кръвното налягане, кръвна захар и липидния профил.

От статуса: телесно тегло 150 kg, ръст – 171 cm, обиколка на талия – 170 cm, BMI – 51,3, глухи сърдечни тонове, затруднени движения



Фигура 2. Клиничен случай 1

в коленните стави. Дерматологично – разнокалибровени овални еритемо-сквамозни плаки, с големина от 5 до 30 cm в диаметър по крайници, торс и каплицуим; нокътно засягане с точковидни депреси и онихолиза. PASI – 24,4, BSA – 30-49%, PGA – 3

От изследванията: хипергликемия – 7,6 mmol/l, дислипидемия, (холестерол – 7,9 mmol/l) пикочна киселина - 636 μ mol/l (н. 214 – 476), ЕКГ данни за исхемия, ЕхоКГ – миокардиопатия; от инзвинални и коремна гънки и аксилу – *Candida albicans*

ДИАГНОЗА: Умерено-тежка форма на *Psoriasis placata*, Кардиометаболически синдром с висок кардиоваскуларен риск. Подагра/псориазичен артрит (?)

Клиничен случай 2

Г.С.Т. – 65 г.

От анамнезата: От 35-годишна възраст страда от артериална хипертония (стойности 140-180/100-120 mm/Hg). През 1990 г. е диагнос-

тициран идиопатичен хипотиреозидизъм. След хроничен дистрес през 2001 г. се изяснява псориазис с периоди на пълна клинична ремисия и рецидиви след стрес, които ангажират по-обширни кожни повърхности. През 2003 и 2007 г. преживява 2 инфаркта на миокарда, след втория развива постинфарктна кардиомиопатия с проводни нарушения. През 2008 г. е установен нарушен глюкозен толеранс, появява се болезненост в тазобедрени и коленни стави, китките и поясната област. В хода на сърдечна криза през 2010 г. е проведена ангиография и са поставени два стента – на лява и на дясна коронарна артерия. Фамилно обременена (баща с псориазис). Не пуши и не консумира алкохол. Пенсioniрана с 91% нетрудоспособност. Редовно приема назначените медикаменти и контролира състоянието си и параклиничните показатели.

От статуса: телесно тегло 84 kg, ръст – 153 cm, обиколка на талията - 122 cm BMI - 35,9, глухи сърдечни тонове. Дерматологично – разнокалибровени овални еритемо-сквамозни плаки,

с големина от 10 до 40 cm в диаметър, по краища и торс; нокътна дистрофия и онихолиза. PASI – 10,2, BSA – 30-49%, PGA – 2

От изследванията: лекостепенна анемия, кръвна захар и липиден профил в норма. ЕКГ - данни за прекаран обширен преден ИМ, ЕхоКГ – миокардиопатия; АБ от ингвинални и коремна гънки – *S. aureus* и *E. coli*

ДИАГНОЗА: Psoriasis placata. Hypothyroidismus idiopathica. Кардиометаболически синдром с висок кардиоваскуларен риск. Псориазичен артрит (?)

Диагнозата Psoriasis е поставена на база на клиничната картина и е верифицирана хистологично. И при двамата болни тежестта на дерматозата е оценена след изчисление на PASI, BSA (Body Surface Area, засегната повърхност на кожата на тялото в 4 региона – глава и врат, горни и долни крайници, торс) и PGA (Physician's Global Assessment).

Метаболическият синдром е диагностициран с критериите на IDF (International Diabetes Federation), NCEP:ATPIII (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) и

American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) на базата на обезитет III – IV степен и BMI (индекс на телесната маса) по-голям от 30 kg/m² и за двамата пациенти. Диагнозата се поставя при наличие на първия и още два от следващите 4 критерия (табл. 1). Размерът на обиколката на талията е съобразен с европейските норми [24, 42, 43].

Кардиоваскуларният риск е преценен въз основа на покриване на 3 от 5-те критерии за сърдечносъдов риск – и при двамата има затлъстяване, хипертония и нарушен глюкозен толеранс. В допълнение, при 48-годишния Б. Г. М. има неконтролирана дислипидемия, която не се лекува редовно (високи нива триглицериди – 2,30 mmol/l и холестерол 7,9 mmol/l), което го прави пациент с особено висок риск за преждевременна смърт [21, 22].

Идиопатичният хипотиреоидизъм при Г. С. Т. също приемаме за коморбидност, поради достатъчно натрупаните през годините научни данни за връзката между заболяванията на щитовидната жлеза и свързаната с тях многообразна дерматологична патология, вкл. псориазис [44].



Фигура 3. Клиничен случай 2

КРИТЕРИИ	СТОЙНОСТИ	Б. Г. М.	Г. С. Т.
Затлъстяване (обиколка на талията)	Мъже ≥ 94 cm Жени ≥ 80 cm	170 cm	122 cm
Триглицериди	$> 1,7$ mmol/l или текущо лечение за дислипидемия	2,30 mmol/l	1,6 mmol/l
HDL – Cholesterol	Мъже $< 1,03$ mmol/l Жени $< 1,29$ mmol/l или текущо лечение за дислипидемия	Не е изследван не провежда редовно лечението	Не е изследвана провежда редовно лечението
Кръвна захар	$> 5,6$ mmol/l или диагностициран вече диабет тип 2	7,6 mmol/l Диагностициран диабет тип 2	4,96 mmol/l Нарушен глицеролен толеранс
Хипертония	$\geq 130/85$ mm Hg или текущо лечение за хипертония	до 160/110 mm Hg не провежда редовно лечението	до 180/110 mm Hg провежда редовно лечението

Таблица 1. Диагностициране на метаболитния синдром при пациентите (по Kassi et. al., 2011)

Заклучение

Коморбидността в медицината е ежедневно явление в лекарската практика. В областта на дерматологията тя съпътства голяма част от пациентите със сериозни възпалителни и аутоимунни кожни болести и е поредното доказателство за системния характер на псориазисната болест. Цитираните морбидни асоциации, за жалост не редки, представят псориазисните като рискова група хора, което изисква задълбочен интердисциплинарен анализ на тяхното физическо и психологично състояние, адекватно комплексно лечение, както и превенция на застрашаващите пациента последствия.

Книгопис

1. Бомев, Н., Бомев И., *Псориазис*, 2006, изд. Арсо.
2. Желязков А., Цанков Н., *Псориазис и съпътстващи заболявания. Нов поглед върху псориазиса като системно заболяване*, Дерматол и венерол., 2010; 48 (1): 12 – 16.
3. Mosby's Medical Dictionary, 8th Edition, 2009, Elsevier, ISBN: 978-0-323-05290-0.
4. Mrowietz U., Elder J.T., Barker J., *The importance of disease association and concomitant therapy*, Arch Dermatol Res, 2006; 298: 309 – 319.
5. Wakke M., T. Nijsten, *Comorbidities in dermatology*, Dermatol Clin. 2009; 27 (2): 137–47.
6. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J., *Psoriasis*, N Engl J Med., 2009; 361 (5): 496 – 509.
7. Chong L., *Is Psoriasis a Cutaneous Disease or Systemic Disease?*, The Hong Kong medical Dyary, 2010; 15 (11): 9–11.

8. Becker K.G., Barnes K.C., *Underlying disease specificity of genetic loci in atopic dermatitis*, J Invest Dermatol, 2001; 117: 1325–1327.
9. Khan G.A., Malik L.M., Jahangir M., *Prevalence of smoking, alcohol, and comorbid conditions in psoriasis*, J. Pak. Assoc. Dermatol., 2010; 20: 212–216.
10. Takahashi H., Tsuji H., Hashimoto Y. Et al., *Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis*, Clin Exp Dermatol., 2010; 35 (6): 645–649.
11. Krueger G., Ellis C.N., *Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment*, J A; Acad Dermatol., 2005; 53 (1): S94–S100.
12. Gotsman I., Gupta R., Lichtman A.H., *The influence of the regulatory T lymphocytes on atherosclerosis*, Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2007; 27 (12): 2493–2495.
13. Armstrong A.W., Voyles S.V., Armstrong E.J. et al., *A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis*, Exp Dermatol., 2011; 20 (7): 544–549.
14. Bhushan M., McLaughlin B., Weiss J.B. et al., *Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis*, Br J Dermatol., 1999; 141 (6): 1054–1060.
15. Ghazizadeh R., Shimizu H., Tosa M. Et al., *Pathogenic Mechanisms Shared between Psoriasis and Cardiovascular Disease*, Int. J. Med. Sci., 2010; 7(5): 284–289.
16. Gudjonsson J.E., Thorarinsson A.M., Sigurgeirsson B. Al., *Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study*, Br J Dermatol, 2003; 149(3): 530 – 534.
17. Puig-Sanz L., *Psoriasis, a systemic disease?*, Actas Dermosifiliogr. 2007; 98: 396–402.
18. National Psoriasis Foundation, *Psoriasis and Comorbid Conditions Issue Brief*, January 2012.

19. Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J., et al., *Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States*, J Am Acad Dermatol, 2005; 53 (4): 573–577.
20. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*, Arthritis Rheum, 2006; 54 (8): 2665 – 2673.
21. Pearson K.C., Armstrong A.W., *Psoriasis and cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms and clinical implications*, Dovepress Journal Psoriasis: Targets and therapy, 2012; 2: 1 – 11.
22. Wakkee M., Thio H.B., Prens E.P. et al., *Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients*, Atherosclerosis, 2007; 190: 1 – 9.
23. Cozzi A., Gizondi P., Girolomoni G., *Cardio-metabolic comorbidities in patient with psoriasis*, Vol I - No 2 - April - Four Monthly Publication, 2011; 1 (2)& 1 – 8, ISSN 1853-4244.
24. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement...*, **Circulation**, 2009; 120:1640 – 1645.
25. Altobelli E., Petrocelli R., Maccarone M. et al., *Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on sociodemographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption*, Eur J Dermatol., 2009; 19 (3): 252 – 256.
26. Margolis D., Bilker W., Hennessy S. et al., *The risk of malignancy associated with psoriasis*. Arch Dermatol, 2001; 137 (6): 778 – 783.
27. Boffetta P., Gridley G., Lindelof B., *Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden*. J Invest Dermatol, 2001; 117,(6):1531 – 1537.
28. Marcil I., Stern R.S., *Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study*, Lancet, 2001; 358 (9287): 1042 – 1045.
29. Roelofzen J.H., Aben K.K., van der Valk P.G. et al., *Coal tar in dermatology*, J Dermatolog Treat., 2007; 18 (6): 329 – 334.
30. Gelfand J.M., Shin D.B., Neimann A.L. et al., *The risk of lymphoma in patients with psoriasis*, J Invest Dermatol, 2006; 126,(10):2194 – 2201.
31. Gudjonsson J.E., Thorarinsson A.M., Sigurgeirsson B. Et al., *Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study*, Br J Dermatol, 2003; 149 (3): 530 – 534
32. Tomi N.S., Kranke B., Aberer E., *Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects*, J Am Acad Dermatol, 2005; 53 (1): 67 – 72.
33. Sadick N.S., McNutt N.S., Kaplan M.H., *Papulosquamous dermatoses of AIDS*. J Am Acad Dermatol, 1990; 22 (6 Pt 2): 1270 – 1277.
34. Lebwohl M., Bagel J., Gelfand J.M. et al., *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis*, J Am Acad Dermatol, 2008; 58 (1): 94 – 105.
35. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V. et al., *Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide*, Nature, 2007; 449 (7162): 564 – 569.
36. Tsankov N., Grozdev I., *Rifampicin - A mild immunosuppressive agent for psoriasis*, Journal of Dermatological Treatment, 2011; 22 (2): 62 – 64.
37. Goh B.K., Chan R.K., Sen P. et al.. *Spectrum of skin disorders in human immunodeficiency virus-infected patients in Singapore and the relationship to CD4 lymphocyte counts*. Int J Dermatol, 2007; 46 (7): 695 – 699.
38. Smith J.D., Knox J.M., *Psoriasis, methotrexate and tuberculosis*, Br J Dermatol, 1971; 84 (6): 590 – 593.
39. Lebwohl M., Bagel J., Gelfand J.M. et al., *From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis*, J Am Acad Dermatol, 2008; 58 (1): 94 – 105.
40. Dreier J., Weitzman D., Shapiro J. et al., *Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study*, Br J Dermatol, 2008.
41. Langley R.G., Krueger G.G., Griffiths C.E., *Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life*, Ann Rheum Dis., 2005; 64, Suppl 2: ii18 – ii23; discussion ii24 – ii15.
42. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. et al., *The metabolic syndrome – a new worldwide definition*, Lancet, 2005; 366 (9491): 1059 – 1062.
43. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G. et al. *Metabolic syndrome: definitions and controversies*, BMC Medicine, 2011; 9:48, <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/48>.
44. Antonelli A., Delle Sedie A., Fallahi P., et al., *High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis*, J Rheumatol, 2006; 33: 2026 – 2028.

Mohs микрографска хирургия при кожни карциноми

В. Василев¹, М. Кагурина²

¹Отделение по пластична и реконструктивна хирургия – Военномедицинска академия, София

²Катедра по дерматовенерология и алергология – Военномедицинска академия, София

Mohs Micrographic Surgery for The Cutaneous Carcinomas

V. Vassilev¹, M. Kadurina²

¹Unit of Plastic and Reconstructive Surgery – Military Medical Academy, Sofia

²Department of Dermatology and Allergology – Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Mohs микрографската хирургия е създадена от общия хирург д-р Frederic E. Mohs. Тя представлява микроскопски контролирана операция, използвана за лечение на често срещаните видове рак на кожата. Това е метод за получаване на пълен контрол на границите на лезията по време на отстраняване на рака на кожата (пълен надлъжен, периферен и в дълбочина контрол), използвайки замразени микротомни разрези и

микроскопски контрол. Mohs хирургията дава възможност за отстраняване на рака на кожата в много тесни хирургични граници и висок процент на излекуване [16].

Ключови думи: Mohs микрографска хирургия, микроскопски-контролирана ексцизия на кожни тумори, хемохирургия, техника с пресни тъкани, немеланомни кожни карциноми

Abstract

Mohs micrographic surgery is created by general surgeon, Dr. Frederic E. Mohs. It is microscopically controlled surgery used to treat common types of skin cancer. This is a method of obtaining full control of the borders of the lesion during the removal of skin cancer (complete longitudinal, circumferential and depth control) using frozen microtome

sections and microscopic control. Mohs surgery allows to remove skin cancer in very narrow surgical margins and in a high cure rate.

Keywords: Mohs micrographic surgery, microscopic-controlled excision of cutaneous tumors, chemosurgery, fresh tissue technique, non-melanoma cutaneous carcinomas

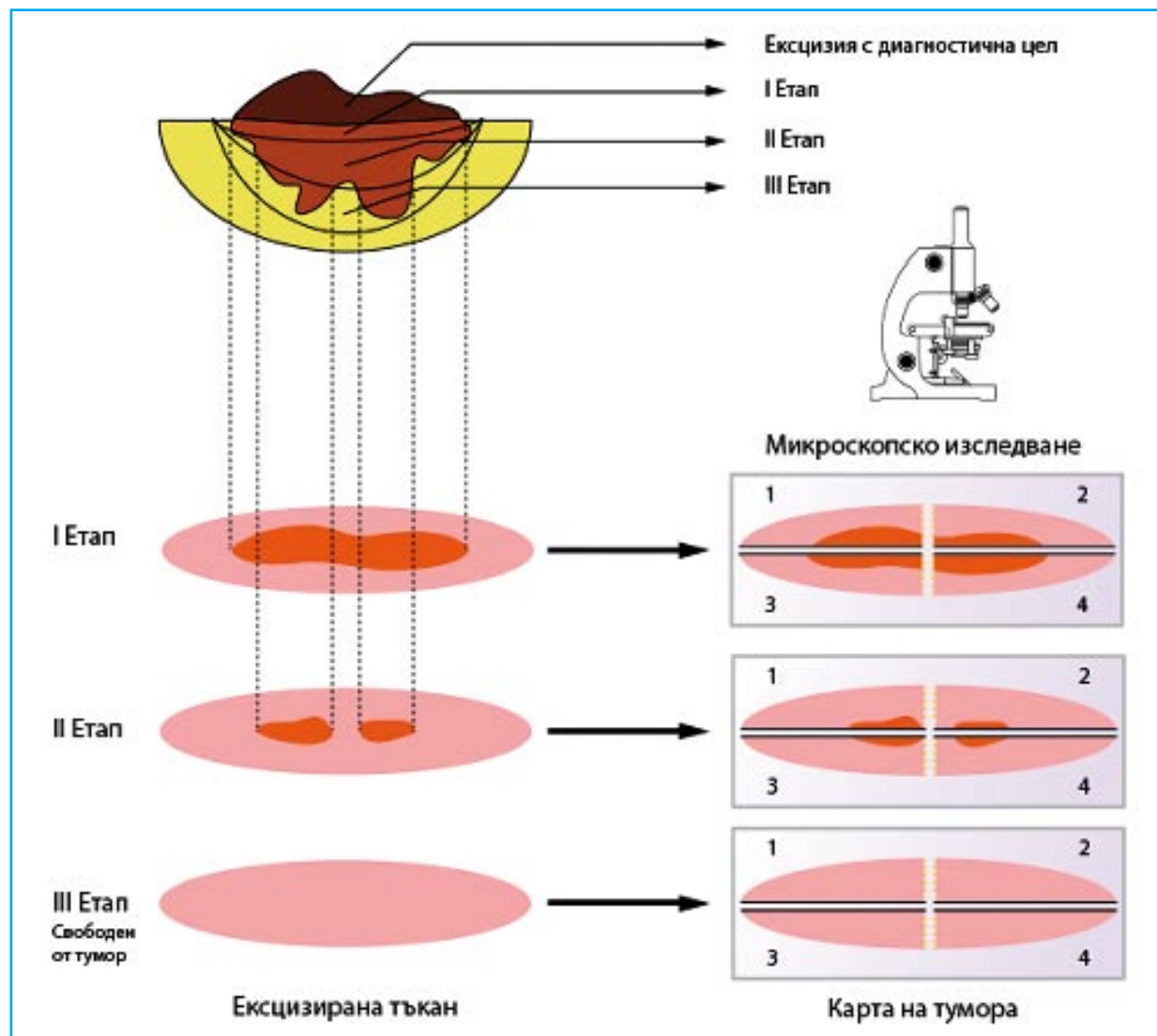
През 1933 г. 23-годишният Frederic Edward Mohs е научен сътрудник и експериментира като инжектира различни химикали в тумори на плъхове и следи за специфичните реакции. Той открива, че един от тези химикали, разтвор на цинков хлорид, може да “подготвя” кожата за микроскопско изследване, като я запазва без да промени структурата на клетките [1, 2] Първоначално д-р Mohs използва като кератолитичен агент цинков хлорид и пулвис от *Sanguinaria* (корен на растението *Sanguinaria canadensis*, което съдържа алкалоида тебаин). Оригиналните съставки са били: 40.0 g стибнит, 10,0 g *Sanguinaria* на прах и 34.5 ml от разтвор на на-

ситен цинков хлорид. Сместа се поставя върху тумора с оклузивна превръзка за 6-24 часа, след което лезията и околните тъкани са анестезирани, готови за оперативната интервенция. След ексцизията тъканта се изследва под микроскоп. Ако не е изрязана в здраво (в границите се откриват туморни клетки), пак се прилага от сместа и пациентът се връща на следващия ден за нова ексцизия [3, 4]. Д-р Mohs нарича метода – chemosurgery. Този метод днес се нарича техника с фиксирани тъкани. Техниката с фиксирани тъкани се използва рядко. Например, може да бъде полезна при карциноми на пениса, поради богатото кръвоснабдяване на тази зона [2, 5].

В днешно време използването на местна анестезия и микротомно замразяваща хистопатология, прилагани за пресни тъкани, позволява процедурата да се извърши на същия ден, в по-тесни тъканни граници и висок процент на излекуване. Терминът “chemosurgery” и днес се използва при описание на Mohs микрографската хирургия [5, 6]. На годишната среща на Американския колеж по Chemosurgery през 1985 г. името на процедурата е официално променено на „микрографска операция на Mohs” или „Mohs микрографска хирургия” [1, 2]. Хирургичното отстраняване на рака на кожата се основава на проучване на размера на тумора, вида и хистологичния му подтип. При различните кожни тумори е възприет подходът ексцизията да отстои от границите на тумора в здраво между 3 до 20 mm при по-агресивни тумори. Този подход предполага, че растежът на

тумора е симетричен във всички посоки, което често не е така, особено при рецидивни, големи или инфилтративни тумори. Освен това, широката хирургична ексцизия, която води до високи проценти на излекуване, често води до функционално или козметично неприемливи резултати, особено в областта на лицето или скалпа, които са най-честите предилекционни места при кожните карциноми [7, 8, 9]

Стандартният метод на криохистология обикновено използва техниката за вертикално разделяне при вземане на проби от случайно избрана тъкан, наречена “метод на филията хляб”. Този метод се базира на статистическа извадка, която изследва по-малко от 5% от общата площ на тъканния препарат, което е предпоставка за грешки. В статистически смисъл изследването на повече сектори на препарата се разглежда като ниско “погрешно отрицателна”.



Фигура 1.

Грешка възниква, когато патологът разчита ексцизията като “свободна от остатъчен карцином”, а туморните клетки могат да присъстват в раната и той да ги пропусне поради случайната извадка [7, 11]. В действителност повечето патологични лаборатории разглеждат само 3 до 8 сектора на препарата. Този недостатък на традиционните методи за хистопатологично изследване е в основата на високия процент от рецидиви след хирургичното лечение на кожните карциноми. При много внимателно изследване на всички сектори на препарата може да се постигне резултат, близък до този на Mohs микрографския метод, но това на практика е неприложимо поради трудната обработка на тъканите по стандартния метод [10, 12, 13]. Д-р Mohs предлага прост и ефикасен начин за проучване на целия препарат от ексцизията на тумор и границите в здраво. При обработката чрез Mohs микрографския метод се изследва целият препарат. Mohs микрографската хирургия се базира на хоризонталното разделяне на тъканния препарат, като се визуализират 100% от пробата [14, 15, 16].

Техника с прясно замразени тъкани

Процесът на извършване на техниката с прясно замразени тъкани на Mohs микрографската операция варира в зависимост от индивидуалната практика на лекарите, но основните стъпки на процедурата са посочени по-долу.

Схема на Mohs техника: (фиг. 1)

Хирургът започва с очертаване на тумора с маркер или виолетово синьо преди инжектиране на района с местна упойка (например 1% Lidocaine с 1:100,000 адреналин), защото след инжектирането на анестетика могат да се нарушат анатомичните граници на тумора (фиг. 2).

След като изчакат няколко минути за максимална анестезия и вазоконстрикция някои лекари използват кюрета за премахване на тумора [15] (който е по-мек от околната нормална кожа) за по-добро очертаване на неговите граници. Но този метод е неефективен при БЦК морфеоформен тип или при други неподдаващи се на кюретаж тумори. За това по-добре е да се ексцизира същинският тумор под ъгъл 45° (фиг. 3)

За да се даде възможност точната ориентация на ексцизията вече тумор, някои хирурзи оцветяват тумора с метиленово синьо, докато други използват конци, скоби или повърхностни разрези със скалпел по периферията на образеца (фиг. 4).



Фигура 2.



Фигура 3.



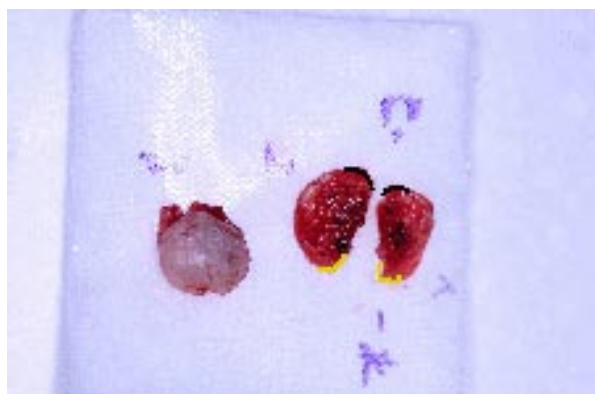
Фигура 4.



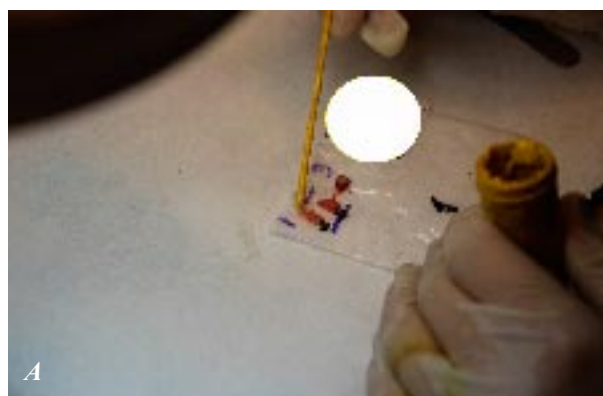
Фигура 5. – А, Б



Фигура 6.



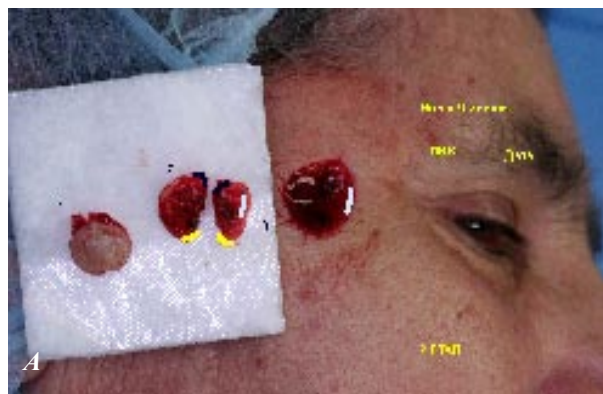
Фигура 7.



Фигура 8. – А, Б



Фигура 9. – А, Б



Фигура 10. – А, Б

Ексцизирант се със скалпел под ъгъл 45° на кожата на отстояние 1,5-2 mm в здраво от границите, като ексцизията продължава по окръжността около тумора под същия ъгъл и под кожата, успоредна на повърхността, така че дълбоката граница да е отрязана хоризонтално (фиг. 5).

Хемостазата се постига чрез използване на точкова електрокоагулация, лигатурен шев, Surgicel, трипсия или други методи.

Съставя се двуизмерна карта на дефекта на пациента. Тази карта включва използваните конци, скоби или разрези за ориентация на образеца т.нар Colour coding. При съвременното кодиране се използва компютърно обработена снимка [18] (фиг. 6).

Тъканта на здравите граници се разделя на части (2, 4 или повече), които се оцветяват за ориентация с тъканни бои [20, 21] (фиг. 7).

Лаборанта монтира тъканта, като тя е компресирана по подлежащите тъкани в хоризонтална равнина. След това прави микротомно разрязване 7 mm на хоризонталните замразени елементи на всеки екземпляр чрез използването на криостат. Много е важно при рязането на микротом да са представени всички тъканни слоеве от епидермиса надолу, за да не се изпуснат ракови клетки. Хистологичната подготовка за микроскопско изследване в Mohs хирургията изисква съвместност и практика (фиг. 8 А, В)

Препаратите се оцветяват (обикновено с хематоксилин еозин или толуидин синьо). Хирургът или патологът интерпретират резултатите (фиг. 9 А, В).

Всички остатъчни новообразувания се маркират на картата с мастило или на нова компютърна карта. Хирургът може точно да премахне допълнителната тъкан, където се идентифицира остатъчният тумор. По този начин се избърива тъканно съхраняваща операция, ексцизия само на мястото, където са открити остатъчни туморни клетки (фиг. 10 А, В).



Фигура 11.

При техниката със замразени пресни тъкани може едновременно да се избърви пластична реконструкция на дефекта [16, 18] (фиг. 11).

Тясната координация между дерматолози, патолози, дермато и/или онкохирурзи и реконструктивни хирурзи помага да се интерпретират съвместно хистопатологията и клиничните находки, което намалява възможността за грешки при всеки пациент [22, 23, 24].

Показания за Mohs микрографска хирургия: Базоцелуларни и спиноцелуларни карциноми (БЦК и СЦК)

Mohs микрографската хирургия е метод на избор за хирургично лечение на базоцелуларни и спиноцелуларни карциноми с висок риск за локален рецидив. Въпреки че тези карциноми могат да бъдат успешно лекувани с помощта на рутинни методи като кюретаж и каутеризация, обикновена хирургична ексцизия, криохирургия, при Mohs микрографската хирургия имаме най-нисък процент на рецидиви и е в най-висока степен органосъхраняваща [25]. Доказано е от петгодишно проследяване на пациенти с първични базоцелуларни карциноми, оперирани с проста

ексцизия и такива с Mohs хирургична техника, че рецидивите при простата ексцизия са 17%, а тези с Mohs – 4,5% [35].

Mohs микрографската хирургия като цяло е показана за лечение на тумори в области, където съществува висок риск от рецидив и козметичните резултати са от решаващо значение.

Критериите за използването на Mohs операция се основава на множество фактори, както е описано по-долу. Тумори, лекувани с микрографски операции, в идеалния случай трябва да имат един-единствен фокус на злокачествените клетки с хистологични особености, които подлежат на тълкуване с техниката на замразени пресни тъкани. По-агресивните тумори или туморите с по-висок риск от метастази изискват допълнително лечение, включително дисекция на лимфните възли, лъчелечение, химиотерапия или имунотерапия, дори и след като са постигнати хистологично чисти граници [19, 24, 25].

Базоцелуларен карцином (БЦК)

Базоцелуларните карциноми съставляват 80% от така наречените немеланомни кожни карциноми. Най-често предилекционните места за БЦК са глава и шия поради най-интензивната слънчева експозиция на тези места. Най-вече БЦК се срещат в т.нар Н линия – средна трета на лицето [18]. Всички рецидивирани или с висок риск от рецидив първични тумори с една или повече от следните характеристики са кандидати за Mohs микрографска хирургия:

- Разположение на анатомични места, при които конвенционалните методи на лечение имат по-висок потенциален риск от рецидив: периаурикуларният сукулусен регион, периорбиталните и кантални региони, назолабна гънка и периназален регион, периоралният регион, периорбиталните и кантални региони, колумелата, регионът на трагуса, средна трета на лицето (Н-зона) [25, 26]
- Разположение на анатомични места, при които има нужда от съхраняване на тъканите, за оптимално естетично и функционално възстановяване: нос – връх и крила, клепачите, устните, ушната мида, гениталиите, ръцете и краката [27, 28, 29].
- Базоцелуларни карциноми с агресивен хистологичен модел на растеж: инфилтративна форма, морфеоформна БЦК, метатипични БЦК, микронодуларна форма, съседни тумори (БЦК и СЦК), мултицентрични форми БЦК, клинично зле дефинирани форми БЦК,

улцерозна форма, перинеурално и периваскуларно разположени БЦК, кистична форма, засягане на тъкани и кости в дълбочина [28].

- Други характеристики: голям размер – над 2 см, анамнеза на непълна ексцизия, бърз растеж или агресивно клинично поведение, тумори при пациенти с имуносупресия, тумори, възникващи при пациенти с история на предшестваща лъчетерапия, тумори при млади пациенти, лезии на лицето при млади пациенти, дълготрайно пренебрегвани тумори [29, 30, 31].

Недостатъци

Mohs микрографската хирургия обикновено е амбулаторна процедура – средно Mohs процедурата отнема 2 часа, но може да отнеме и по-дълъг период, когато туморите са по-големи от обикновено или ако хирургът използва ненужно голям брой етапи за изчистване на малки тумори. Друг недостатък е, че Mohs микрографската хирургия изисква преминали през продължително специално обучени дерматохirurg/пластичен хирург и спомагателен персонал.

Усложнения

При хирургичната процедура, дори и при идеални условия, винаги съществува риск от усложнения. Подобно на други хирургични процедури, най-честите усложнения включват следоперативен хематом, серома, дехисценция на оперативната рана, некроза на ламбото, лиза на присагката, инфекция, хипертрофични цикатрикиси, келоиди и рецидив на тумора. Като цяло, усложненията са малко и обикновено незначителни. Освен това, вероятността от рецидив на тумора е много по-малка с Mohs хирургия, в сравнение с други по-рутинни терапевтични и хирургични методи за лечение [31, 32].

Показанията и хирургичното лечение при спиноцелуларни карциноми чрез Mohs микрографска хирургия са подобни както при базоцелуларните карциноми [29, 30]. При лечението на спиноцелуларните карциноми трябва да се обърне по-голямо внимание на по-високия процент метастазиране и перинеурална инвазия [18].

Други кожни тумори, при които Mohs хирургията е показана и е с висока ефективност са: кератоакантома, верукозна карцинома, еритроплазия на Queyrat, болест на Bowen, екстрамамарна болест на Paget, меланом in situ, дерматофибросаркома протуберанс, атипична фиброксантома, микрокистична аднексална карцинома, себацейна карцинома, кожна лейомиосаркома, карцинома на Merkel, апокринна аденокарцинома, ангиосаркома и други [33, 34].

Обобщение

Mohs микрографската хирургия, чрез своята уникална техника на хоризонтално сециране при прясно замразени тъкани, е с най-висока степен на излекуване и максимално тъканно съхраняване. Mohs хирурга действа като дерматолог, онкохирург, патолог и реконструктивен хирург, което допринася за по-бързото и качествено лечение на първичните и рецидивиращи форми на рака на кожата.

Книзопус:

1. **Hanke CW.** History of Mohs micrographic surgery. *J Drugs Dermatol* 2002; 2:169-74.
2. **Leonid B. Trost, MD^a, Philip L. Bailin, MD, MBA^b** History of Mohs surgery Department of Dermatology, Dermatology and Plastic Surgery Institute, Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, A-61, Cleveland, OH 44195, USA. *Dermatologic Clinics [Dermatol Clin]* 2011 Apr; Vol. 29 (2), pp. 135-9, vii. United States *NLMID*: 8300886 *Publication Model*: Print *Cited Medium*: Internet *ISSN*: 1558-0520 (Electronic) *Linking ISSN*: 07338635 *NLM ISO Abbreviation*: *Dermatol Clin Subsets*: MEDLINE
3. **Mohs, F.E.** Chemosurgery: Microscopically controlled methods of cancer excision. *Arch. Surg.* 42:279, 1941.
4. **Mohs FE.** Chemosurgery for the microscopically controlled excision of cutaneous cancer. *Head Neck Surg.* Nov-Dec 1978;1(2):150-66.
5. **Robins P and Menn H.** Chemosurgery in the treatment of skin cancer. *Hosp Pract* 1970; 5: 40-50.
6. **Mohs FE.** Origin and progress of Mohs micrographic surgery. In: Mikhail GR, ed. *Mohs Micrographic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991: 1-10.
7. **Tromovitch TA, Stegman SJ.** Microscopic-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. *Cancer* Feb 1978; 41: 653-658.
8. **Robins P, Albom MJ.** Mohs surgery—fresh tissue technique. *J Derm Surg* 1975; 1:2: 37-41.
9. **Hruza GJ.** Mohs micrographic surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* Oct 1990;23(5): 845-64.
10. **Jiang BS.** Mohs surgery. *emedicine*. 2009
11. **Miller PK, Roenigk RK, Brodland DG, Randle HW.** Cutaneous micrographic surgery: Mohs procedure. *Mayo Clin Proc.* Oct 1992;67(10): 971-80.
12. **Proper SA, Rose PT.** Preoperative evaluation of the Mohs surgery patient. In: Mikhail GR, ed. *Mohs Micrographic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co;
13. **Mohs FE.** Origin and progress of Mohs micrographic surgery. In: Mikhail GR, ed. *Mohs Micrographic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991: 1-10.
14. **Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O.** Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. *J Dermatol Surg.* Oct 1975;1(3): 21-4.
15. **Chung VQ, Bernardo L, Jiang SB.** Presurgical curettage appropriately reduces the number of Mohs stages by better delineating the subclinical extensions of tumor margins. *Dermatol Surg.* Sep 2005;31(9 Pt 1): 1094-9; discussion 1100.
16. **Maureen Ann Mooney, MD, Edward Parry, MD** *Mohs Micrographic Surgery*, feb 27, 2009 (eMedicine)
17. **Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, et al.** Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* Aug 1995;33(2 Pt1):271-8.
18. **Joseph Alcalay, Ronen Alcalay,** *Mohs Micrographic Surgery at a glance, Fitzpatrick 2012*
19. **Steinman HK.** Indications for Mohs surgery. In: Gross KG, Steinman KH, Rapini RP, eds. *Mohs Surgery Fundamentals and Techniques*. St. Louis: Mosby; 1999: 9-14
20. **Lang PG Jr.** Mohs micrographic surgery. Fresh-tissue technique. *Dermatol Clin.* Oct 1989;7(4): 613-26.
21. **Miller PK, Roenigk RK, Brodland DG, Randle HW.** Cutaneous micrographic surgery: Mohs procedure. *Mayo Clin Proc.* Oct 1992;67(10): 971-80. [Medline]
22. **Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF Jr.** Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* Jul 1998;39(1): 79-97.
23. **Shriner DL, McCoy K, Goldberg DJ, Wagner RF.** Mohs micrographic surgery. *J Amer Acad Dermatol* 1998; 39: 79-97.
24. **Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, et al.** Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 271-278.
25. **Snow SN, Madjar DD.** Mohs surgery in the management of cutaneous malignancies. *Clinics in Dermatol* 2001; 19:339-47.
26. **Dellon AL, DeSilva S, Connolly M, Ross A.** Prediction of recurrence in incompletely excised basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg.* Jun 1985;75(6):860-71.
27. **Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW, et al.** Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 271-278.
28. **Smith SP, Grande DJ.** Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* Jan 1991;17(1): 26-30.
28. **Robins P.** Mohs' surgery in the treatment of basal cell and squamous cell carcinoma of the skin. In: Andrade R, Gumport SL, Popkin GL, Rees TD, eds. *Cancer of the Skin*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1976: 1537-50
29. **Larson PO.** Surgical complications. In: Mikhail GR, ed. *Mohs Micrographic Surgery*. Philadelphia: 1991: 193-206.
30. **Arnon O, Papini R, Mamelak AJ, Goldberg LH.** Mohs micrographic surgery: current techniques. *Israel Med Assn J* 2010; 12: 431-435.
31. **Smith SP, Grande DJ.** Basal cell carcinoma recurring after radiotherapy: a unique, difficult treatment subclass of recurrent basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* Jan 1991;17(1):26-30.
32. **Rapini RP.** Basal cell and squamous cell carcinomas in Mohs sections. In: Gross KG, Steinman HK, Rapini RP, eds. *Mohs Surgery Fundamentals and Techniques*. St Louis: Mosby; 1999:161-191.
33. **Nelson BR, Railan D, Cohen S.** Mohs' micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. *Clin Plast Surg.* Oct 1997;24(4):705-18. fMedline.
34. **Zitelli JA.** Mohs surgery for melanoma. In: Mikhail GR, ed. *Mohs Micrographic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991:275-88
35. **Rowe DE et al** :Long-term recurrence rates in previously untreated(primary) basal cell carcinoma: Implications for patient follow-up. *J Dermatol.Surg.Oncol* 15:315,1989

Съвременна терапия на псориазис в детска възраст

И. Денчева, А. Митева

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

Modern Treatment of Childhood Psoriasis

I. Dencheva, L. Miteva

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

Резюме

Псориазисът е хронично, системно, възпалително заболяване, което се среща във всяка възраст. При една трета от пациентите заболяването започва през първата или втората декада от живота с разнообразие от клинични форми. В детска възраст преобладава лека до умерена по степен тежест на заболяването, което позволява прилагане на локални средства за ефективно лечение. Терапията с UVB-лъчи с тесен спектър (narrow band UVB) е

предпочитана разновидност на фототерапия за лечение на псориазис при деца. Системната терапия намира приложение при неповлияване от локални средства и фототерапия, както и при тежки форми на заболяването – erythrodermia psoriatica, psoriasis pustulosa и psoriasis arthropathica.

Ключови думи: псориазис, терапия, детска възраст

Abstract

Psoriasis is a chronic multisystem, inflammatory disease that occurs at any age. About one third of all patients have onset of the disease in the first or second decade of life, with a variety of clinical types. Most children have mild to moderate psoriasis which can be generally treated effectively with topical agents. Narrow band UVB (NB-UVB) is

a preferred phototherapeutic modality in children. Systemic therapy is reserved for more severe and extensive cases that cannot be controlled with topical agents and phototherapy, and for severe cases, such as erythrodermic and generalized pustular psoriasis and psoriatic arthritis.

Keywords: psoriasis, treatment, childhood

Псориазисът е Т-клетъчно-медиувано, хронично, възпалително заболяване на кожата, характеризиращо се с хиперпролиферация и нарушена диференциация на кератиноцитите [1, 2]. Клинично псориазисът се проявява с характерна предилекционна локализация - лакти, колена, капулицум [3]. При 1/3 от пациентите с psoriasis vulgaris началото на заболяването е в детска възраст и се свързва с влиянието на тригериращи фактори – стрептококови инфекции, стрес, травма и др. [4, 5].

Псориазисът в детска възраст се отличава от псориазиса при възрастни с характерна епиде-

миология, клинични форми, терапевтични възможности и прогноза.

При пациенти с начало на заболяването в детска възраст има анамнестични данни за родственици от първа линия с псориазис. Съществуват различни данни за честотата на фамилната обремененост. Някои проучвания показват до 49% [3], а други до 89% фамилна обремененост при деца с псориазис [6].

През последното десетилетие се доказва, че псориазисът е Th-1-медиувано имунологично заболяване [7, 8]. Проучени са около 20 генетични локуса, асоциирани с псориазис. От тях само

PSORS 1, който включва HLA-C ген в хромозома бр21 се счита, че е отговорен за ранното начало на заболяването [9, 10].

Провокиращи фактори, сред които травми, стрептококови инфекции, медикаменти, ваксини, стрес, могат да отклонят или влошат заболяването [11].

В лечението на леки до средни по тежест форми на псориазис в детска възраст се прилага локална терапия. При тежките форми, освен локални средства се използва фототерапия и/или системна терапия.

Локална терапия

Емолиенти

Емолиентите притежават противовъзпалително действие. Те нормализират хиперпролиферацията, диференциацията и апоптозата. Приложението им непосредствено преди фототерапия засилва терапевтичния ефект на UVB-лъчи с тесен спектър (NB-UVB) [12].

Кератолитици

Салициловата киселина (*Acidum salicylicum* 3%, 6%) намира приложение при деца над 6 г. с малки по площ инфилтрирани плаки, разположени по капилициум, длани и стъпала. Не се прилага при кърмачета и деца до 3 г., поради повишената перкутанна резорбция и риск от нежелани системни ефекти [13].

Катрани

Каменовъгленият катран (*Pix Lithanthracis* 2-10%) се прилага за лечение на псориазис в различни лекарствени форми – унгвенти, желеа, алкохолни разтвори или екстракти и бани с катранени шампоани и емулсии. Българският опит от приложението на *Psadenol* при 90 деца (1-15 г.) с еруптивни и плакатни форми на псориазис дава следните резултати: отличен – 67 деца (75%), голямо клинично подобрение – 9 деца (10%), слабо клинично подобрение – 9 деца (10%), неповлияни – 5 деца (5%) (14). Каменовъгленият катран се комбинира с локални кортикостероиди, салицилова киселина и ултравиолетова светлина (режим на Göckerman) [15]. Най-честите усложнения при продължителна употреба на катрани са акне, фоликулити, дерматити и меланодермии. Приложението на катрани в детска възраст е дискутабилно, тъй като има съобщения за канцерогенното му действие при животни и *in vitro*.

Дитранол

Дитранолът (*Anthralin*) представлява антраценово производно. Притежава антипролифе-

ративно и противовъзпалително действие. Дитранолът *in vitro* ускорява образуването на пероксиди, които действат върху синтеза на ДНК, върху клетъчното дишане и гликолизата, което води до нормализиране на клетъчния цикъл и нарушената кератинизация. Допуска се, че дитранолът взаимодейства с нуклеиновите киселини в клетките и образува комплексно съединение потискащо синтеза на протеини [16].

Дитранолът е ефективно и безопасно средство за лечение на псориазис в детска възраст. Прилага се в ниски (0.1%-0.5%) и във високи (1-3%) концентрации. Използването на високи концентрации дитранол за период от 15-30 минути намалява страничните му ефекти – иритация и временни пигментации. В проучване върху 58 деца на възраст 2-15 г., лекувани с дитранол (0.1%-2%), ремисия е постигната при 47 от пациентите (81%).

За усиляване действието на дитранола се препоръчва комбинираното му прилагане с ултравиолетова светлина (метод на Ingram) [17].

Кортикостероиди

Локалните кортикостероиди притежават противовъзпалително, антипролиферативно, имunosупресивно, вазоконстриктивно и антипруригиозно действие. Показани са за приложение в интертригиозните области и гениталиите. При деца продължителното използване на мощни кортикостероиди трябва да се избягва, тъй като в кърмаческа възраст рискът от системна резорбция е най-висок. Стратегии за намаляване количеството на използваните кортикостероиди са „уикенд терапия“, „пулс терапия“, или комбинация с други локални средства – каменовъглен катран, дитранол, калципотриол и калциневринови инхибитори [18].

Продължителната употреба на локални кортикостероидни препарати води до атрофия на епидермиса, реактивна вазодилатация, телеангиектазии, стероидно акне, стрии и др. Наблюдавани нежелани системни ефекти при продължителна употреба на широки площи в кърмаческа възраст са надбъбречна недостатъчност и развитие на ятрогенен *S. Cushing* [19].

Витамин D3 аналози

Calcipotriol е синтетичен аналог на витамин D3, който регулира клетъчната пролиферация и диференциация. В проучване при 66 деца на възраст 2-14 г. е прилаган *calcipotriol* унгвент (50µg/g) до 45 g/m²/седмично в продължение на 8 седмици, без промяна в серумните нива на

калция [20]. Във Великобритания calcipotriol (50 g/g cream, ung.) е разрешен за употреба при деца над 12 г., с максимална доза 75 g/седмично, а при деца 6-12-годишна възраст – 50 g/седмично. Иритация на кожата в областта на лицето и интертригиозните участъци се наблюдава в около 10% от пациентите, поради което не се препоръчва използването му в тези области. При приложението над 100 g унгвент седмично е възможно обратимо нарушение в обмяната на калция с хиперкалциемия, изразяваща се в мускулна слабост, умора, загене, повръщане, констипация, полидипсия и хиперкалциурия. За намаляване страничните действия на calcipotriol и за усиляване на терапевтичния му ефект се препоръчва комбинирането му с betamethasone dipropionate.

Калциневринови инхибитори

Pimecrolimus (Elidel® 1% cream) и Tacrolimus (Protopic® 0.03% и 0.1% ung.) са нестероидни имуномодулиращи макролактами, които инхибират продукцията на IL-2, активацията и пролиферацията на Т-клетките.

В литературата е описан добър терапевтичен ефект от приложението на Tacrolimus (0.1% ung.) при 20 деца с псориазис, засягащ лицето и гънките [21-23]. Пълна клинична ремисия е постигната и при две деца с psoriasis inversa след лечение с Pimecrolimus (1% cream) [24, 25].

Нежелани странични ефекти от приложението на калциневриновите инхибитори са парене, сърбеж и еритем, поради освобождаване на медиатори от сетивните влакна и дегранулация на мастоцитите. Възможна е системна абсорбция и токсичност, когато се прилагат при увредена бариерна функция.

Калциневриновите инхибитори са възможна алтернатива на локалните кортикостероиди и аналозите на витамин D за лечение на псориазис в детска възраст, локализиран по лице, гънки и аногениталната област. Те са подходящи локални средства за дългосрочно приложение, поради липса на канцерогенен риск и тахифилаксия. Tacrolimus и Pimecrolimus са противопоказани за употреба при активна вирусна, бактериална или микотична кожни инфекции [26].

Локални ретиноиди

Tazarotene е синтетичен ретиноид, който възстановява нормалната кератинизация, увеличава синтеза на ДНК и броя на митозите в базалния слой и регулира диференциацията на епидермалните клетки, поради задебеляване на гранулозния слой и нормализиране на паракератозата.

Tazarotene (Tazorac 0.05% и 0.1% gel) е основен представител на локалните ретиноиди, но понастоящем липсват достатъчно данни за ефикасността и безопасността от приложението му в детска възраст. Клинично подобрене е отчетено при единични случаи на терапия с Tazarotene 0.05% gel, прилаган веднъж дневно за 8 седмици при psoriasis unguium [27].

Системна терапия

Системна терапия при деца с псориазис се прилага при тежки форми на заболяването – erythrodermia psoriatica, psoriasis pustulosa и psoriasis arthropathica, както и при липса на ефект от приложението на локални средства и фототерапия.

Антибиотици

Стрептококови инфекции на горни дихателни пътища често са провокиращи фактори за появата на psoriasis guttata в детска възраст [28].

Използването на thiamphenicol (20 mg/kg/24h) води до клинично подобрене в около 50% от случаите [29], а приложението на erythromycin (50 mg/kg/24h) за период от 2 седмици повлиява благоприятно псориазичните лезии [30]. Описан е случай на 20-дневно лечение при дете с psoriasis guttata с amoxicillin/clavulanic acid (Augmentin®) – 50 mg/kg/24h), с добър терапевтичен ефект [31].

Rosenberg et al. [32] отчитат добър терапевтичен отговор от 10-14-дневно приложение на penicillin или erythromycin при 4 деца с псориазис. През последните 5 дни към терапията се включва и rifampin. При 3 деца авторите установяват много добър ефект, а при 1 от децата – отличен.

Vincent et al. [33] в плацебо-контролирано проучване, относно употребата на penicillin, erythromycin и rifampin при 3 деца с псориазис не наблюдават промяна в клиничната картина за 14-дневен период.

Понастоящем терапевтичният ефект на антибиотиките за лечение на psoriasis guttata в детска възраст е дискусатилен, поради липсата на достатъчно мащабни клинични проучвания.

Methotrexate

Methotrexate (MTX) е показан за лечение на тежки форми на псориазис в детска възраст, както и при резистентни на локална терапия и неповлияващи се от фототерапия случаи. Прилага се в доза 0.2-0.4 mg/kg/седмично, като максималната допустима седмична доза е 12.5-

20 mg. Препоръчва се антиметаболитът да се комбинира с фолиева киселина – 1-5 mg/дневно. При проучване върху 2 деца с psoriasis placata, 3 – с erythrodermia psoriatica и 2 – с psoriasis pustulosa лечението с МТХ за период от 6-10 седмици води до намаляване на еритема и сквамите в 75% [34]. Collin et al. [35] установяват при 10 деца с тежка форма на psoriasis placata пълна клинична ремисия в 20%, много добро повлияване в 60% и липса на отговор в 10%. Прилаганата начална доза на МТХ е 0.03-0.24 mg/kg/седмично, с последващо увеличение – 0.10-0.41 mg/kg/седмично за период от 6-178 седмици. Други автори [36-39] съобщават за пълна клинична ремисия при деца с psoriasis pustulosa, лекувани с МТХ 4-12 седмици.

МТХ е ефективна възможност за лечение на умерен до тежък по степен psoriasis vulgaris. Приложението му при ювенилен идиопатичен артрит дава отлични терапевтични резултати. Най-честите нежеланите странични ефекти – загене и повръщане се срещат в 45% от случаите, а транзиторно повишение на чернодробните ензими е установено в 60% от пациентите [34, 35].

Системни ретиноиди

Ароматните ретиноиди са синтетични деривати на витамин А киселина, които инхибират кератинизацията.

Системните ретиноиди са ефективни за лечение на тежки форми на псориазис в детска възраст – psoriasis pustulosa и erythrodermia psoriatica.

Salleras et al. [40] постигат пълна клинична ремисия при 1 дете с erythrodermia psoriatica, лекувано с acitretin (0.5 mg/kg/дневно) за период от 3 месеца.

Kim et al. [41] прилагат etretinate (0.5-0.9 mg/kg/24h) 4-5 месеца и наблюдават пълна клинична ремисия при 3 деца с erythrodermia psoriatica. Има единични съобщения [42] за добър терапевтичен отговор след лечение с etretinate, начална доза 25 mg/kg/24h при 2 деца с psoriasis placata 4-6 седмици, с последващо редуциране на дозата до 12.5 mg/kg/24h, с обща продължителност 13-17 седмици.

Най-честите описани странични ефекти от лечението със системни ретиноиди при деца са хейлит, епистаксис, конюнктивит, пруритус и дефлувиум [41-42].

При продължителна употреба на системни ретиноиди в детска възраст съществува риск от забавяне на костния растеж, поради преждевременно затваряне на епифизите. Сис-

темните ретиноиди не са средство на избор за лечение на псориазис в детска възраст, поради потенциалния тератогенен ефект и липсата на достатъчно клинични проучвания.

Cyclosporin A

Cyclosporin A възпрепятства активирането на Т-лимфоцитите, което повлиява транскрипцията на гена на IL-2. Cyclosporin A е липофилен и високи концентрации от него се откриват в кожата, черния дроб и бъбреците. Показан е за лечение на псориазис, засягащ над 30% от кожата повърхност, psoriasis pustulosa, psoriasis arthropathica и erythrodermia psoriatica. Kilic et al. [43] постигат добър терапевтичен ефект при 3 деца с psoriasis pustulosa, лекувани с Cyclosporin A (1-2 mg/kg/24h) 6-12 месеца. Други автори [44] съобщават за липса на терапевтичен отговор към Cyclosporin A при 4 деца с различни клинични форми на псориазис – erythrodermia psoriatica – 1, psoriasis pustulosa – 1, psoriasis placata – 1, pustulosis palmo-plantaris – 1.

В литературата съществуват противоречиви данни относно ефекта и безопасността от приложението на Cyclosporin A за лечение на псориазис в детска възраст. Поради това Cyclosporin A не се препоръчва в конвекционалната терапия на детски псориазис.

Биологични средства

Etanercept (Enbrel®) е моноклонално антитяло – TNF- α антагонист и е единственият одобрен и лицензиран биологичен препарат за лечение на тежка по степен форма на psoriasis placata при деца над 6 г. – 0.8 mg/kg (max 50 mg), както и за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит при деца над 2 г. – 0.4 mg/kg (max 25 mg). Paller et al. [45], след подкожно приложение на etanercept 0.8 mg/kg/седмично за 12 седмици при 211 деца с psoriasis placata на възраст 4-17 г., отчитат добър терапевтичен ефект. Други автори (46-50.52) прилагат etanercept при деца с псориазис – 50 mg/седмично в два приема за 3-31 месеца. Липса на терапевтичен отговор установяват при 1 дете [52], добър ефект – при 3 деца [46, 50] и пълна клинична ремисия при 8 от пациентите [46-49].

Нежеланите странични ефекти, наблюдавани при деца от лечение с etanercept, са гастроентерит, дехидратация, овариална киста, пневмония. Липсват съобщения за тежки опортюнистични инфекции и неоплазии [45].

Infliximab (Remicade®) е химерно моноклонално антитяло – TNF- α антагонист. В литературата са описани само 4 случая на приложение на infliximab при деца с psoriasis placata, psoriasis

pustulosa и erythrodermia psoriatica. Инфузии с infliximab 3.3-5 mg/kg, прилагани на 0, 2-ра и 6-та седмица, последвани от инфузии на всяка 8-ма седмица, водят до много добро терапевтично повлияване [52, 53, 54, 55].

Infliximab не е одобрен понастоящем за лечение на псориазис в детска възраст, поради липса на проучвания за безопасността и ефективността му при деца.

Фототерапия

Фототерапията притежава антипролиферативно, противовъзпалително и имunosупресивно действие. Тя е основен метод за лечение на псориазис в детска възраст, засягащ над 15% от кожата повърхност и неповлияващ се от локална терапия.

UVB-фототерапия се използва за лечение на psoriasis guttata и psoriasis placata. Прилага се самостоятелно или в комбинация с катрани (метод на Göckerman) [56]. Фототерапията с тесен спектър – UVB-лъчи (NB-UVB) е предпочитан метод за лечение на псориазис при деца [57]. Комбинацията на NB-UVB с локални средства – калципотриол, тазаротен, дитранол ограничава кумулативната доза на UVB-лъчите и понижава канцерогенния риск [58, 59].

Фототерапията е контраиндицирана при кърмачета и деца до 3 г., поради по-висок риск от изгаряне на кожата [18]. Не се прилага при повишена фоточувствителност и фамилен анамнез за меланом.

Системната PUVA-терапия се прилага с повишено внимание при деца, поради риск от странични ефекти – загене, повръщане, главоболие, хепатотоксичност. Препоръчва се при деца над 12-годишна възраст [60-62].

Съвременна разновидност на PUVA-терапията е балнео-PUVA. Предимствата на балнео-PUVA пред системната PUVA са, че тя намалява риска от нежеланите ефекти на системните псоралени [57].

NB-UVB-фототерапия се препоръчва за лечение на psoriasis placata и psoriasis guttata в детска възраст. PUVA-фототерапията е с ограничено приложение за лечение на псориазис в детска възраст, поради недостатъчния клиничен опит и проучвания относно нейната ефективност и безопасност [60].

Хелио- и таласотерапия

Псориазисът е хелиофилна дерматоза с подчертана сезонност и географско разпределение (прогресивно увеличаване от екватора към полюсите), която много добре се повлиява от

активна хелиотерапия на морския бряг. Най-добри лечебни резултати се получават при продължителност на таласотерапията 24-28 дни, през месеците юни, юли и август, когато метеорологично несмутените дни са над 80%, температурата на въздуха е средно 22-24°C, а на морската вода – 22-26°C. Хелиотерапията е желателно да се провежда през първите дни предимно сутрин след 8 часа, с постепенно увеличаване на слънчевите облъчвания. Децата не трябва да бъдат излагани повече от 4 часа на директното въздействие на слънчевите лъчи и като най-подходящ метод се считат изгрите на морския бряг. Необходимо е слънчевите бани да се придружават от няколкократно 5-10 минутни къпаня в морето.

Морелечението на псориазиса води до удължаване на ремисиите, намалява броя на рецидивите и почти не дава странични действия. Таласотерапията е приоритет на българската дерматологична школа с над 40-годишен опит [16, 63].

Заключение

Псориазисът в детска възраст представлява диагностичен и терапевтичен проблем. Регула лекарствени средства и методи, използвани при възрастните с много добри резултати – метотрексат, ароматни ретиноиди, циклоспорин А и PUVA, са с ограничено приложение в лечението на псориазис в детска възраст, поради тяхната токсичност, анатомо-физиологичните особености и несъвършените регулаторни механизми в обменните процеси на детската кожа [64]. Възрастта на пациентите изисква индивидуален подход при избора на лечебен план, с цел постигане на ремисия на заболяването и подобряване качеството на живот. Българската дерматологична школа е считала и счита, че класическата терапия на псориазиса, съчетана с таласотерапия, е най-добрата терапевтична алтернатива в детска възраст.

Библиография

1. Mitev V, Le Panse R, Coulumb B, Miteva L, Houdebine L- M. Epidermal growth factor stimulates mitogen-activated protein kinase by a PKC – dependent pathway in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;208:245-252.
2. Mitev V, Miteva L. Signal transduction in keratinocyte proliferation and differentiation. *Biomed Rev* 1997;8:73-85.
3. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2000; 17: 174–178.

4. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int*. 2006; 48: 525–530.
5. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol*. 2004; 43: 654–658.
6. Farber EM, Mullen RH, Jacobs AH, Nall L. Infantile psoriasis: a follow up study. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 237–43.
7. Carneiro SCS. Psoríase: mecanismos de doença e implicações terapêuticas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
8. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 574–80.
9. Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496–509.
10. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 563–7.
11. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 606–15.
12. Jain VK, Bansal A, Aggarwal K, Jain K. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base. A single-blind controlled study. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 559–64.
13. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 380–6.
14. Стоименов, А., Н. Б. Зламков, Ас. Дурмишев и др. Нашият опит в терапията на псориазиса в детска възраст. *Дерматол. и венерол.* 28, 1989, 2, 24–27.
15. Romiti R, Maragno L, Armone M, Takahashi MD. Psoriasis in childhood and adolescence. *An Bras Dermatol*. 2009 Jan-Feb; 84(1): 9–20.
16. Зламков Н.Б., И. Бомев. Псориазис. АРСО, София, 2006.
17. Zvulunov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 1994; 33: 808–10.
18. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 357–365.
19. Gilbertson EO, Spellman MC, et al. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(2): 318–321.
20. Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 1996; 135: 390–3.
21. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim- Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 76–80.
22. Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 713–6.
23. Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 419–20.
24. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 742–3.
25. Mansouri P, Farshi S. Pimecrolimus 1 percent cream in the treatment of psoriasis in a child. *Dermatol Online J* 2006; 12: 7.
26. Cordoro KM. Systemic and light therapies for the management of childhood psoriasis: part II. *Skin Therapy Lett*. 2008; 13: 1–3.
27. Diluvio L, Campione E, Paternç EJ, Mordenti C, El Hachem M, Chimenti S. Childhood nail psoriasis: A useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 332–3.
28. Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: a controlled study. *Int J Dermatol*. 2008; 47: 950–952.
29. Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 144–6.
30. Patrizi A, Costa AM, Fiorillo L, Neri I. Perianal streptococcal dermatitis associated with guttate psoriasis and/or balanoposthitis: a study of five cases. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 168–71.
31. Pacifico L. Acute guttate psoriasis after streptococcal scarlet fever. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 388–9.
32. Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, Skinner RB Jr, Bond MJ, Crutcher N. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis: preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 761–4.
33. Vincent F, Ross JB, Dalton M, Wort AJ. A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 458–61.
34. Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 271–3.
35. Collin B, Ogboli M, Moss C. Methotrexate therapy in 10 children with severe plaque psoriasis: P-29. *Br J Dermatol* 2006; 155(Suppl): 33.
36. Kalla G, Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 45–6.
37. Dogra S, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate in severe childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 283–4.
38. Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 277–82.
39. Ivker RA, Grin- Jorgensen CM, Vega VK, Hoss DM, Grant- Kels JM. Infantile generalized pustular psoriasis associated with lytic lesions of the bone. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 277–82.
40. Salleras M, Sanchez- Regana M, Umbert P. Congenital erythrodermic psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 1995; 12: 231–4.

41. Kim BS, Shin S, Youn JI, Lee YS. Treatment of erythrodermic psoriasis with etretinate. *Ann Dermatol* 1991; 3: 107–11.
42. Van der Rhee HJ, van Gelderen HH, Polano MK. Is the use of Ro 10- 9359 (Tigason) in children justified? *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 274–5.
43. Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, Karadeniz A, Ildirim I. Low dose cyclosporine A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 246–8.
44. Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, Teillac- Hamel D, de Prost Y. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137 :1532–3.
45. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 241–51.
46. Papoutsaki M, Costanzo A, Massotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 181–3.
47. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (Suppl): S126–8.
48. Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidus* infection in a 14- year- old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 285–8.
49. Fabrizi G, Guerriero C, Pagliarello C. Etanercept in infants: suberythrodermic, recalcitrant psoriasis in a 22 month- old child successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 245.
50. Safa G, Loppin M, Bousser AM, Barbot S. Etanercept in a 7- year- old boy with severe and recalcitrant psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (Suppl): S19–20.
51. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti- TNF- alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology* 2006; 213: 350–2.
52. Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J* 2005; 11: 11.
53. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5: 849–856.
54. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 87–8.
55. Weishaupt C, Metze D, Luger TA, Stander S. Treatment of pustular psoriasis with infliximab [German]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 379–9.
56. Вълкова С. Фототерапия в дерматологията. Пейчинску, Плевен, 2003.
57. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 69–75.
58. Kopp T, Karlhofer F, Szipfalusi Z, Schneeberger A, Stingl G, Tanew A. Successful use of acitretin in conjunction with narrowband ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004; 151: 912–6.
59. Pasić A, Ceović R, Lipožencić J, Husar K, Susić SM, Skerlev M, *et al.* Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 71–7.
60. De Jager, De Jong EM, Van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 1013–30.
61. Дограмаджиев, Д. Фотохимиотерапия (ПУВА) на някои дерматози. Кангидатска дисертация. 1986.
62. Златков, Н. Б., А. Л. Дурмишев. Фотохимиотерапия на кожните болести. Дерматол. и венерол. 19, 1980, 2, 61–71.
63. Златков, Н. Б. Проучвания върху морелечението на псориазиса. Кангидатска дисертация. 1973.
64. Стоименов, А. Псориазис в детска възраст. Дерматол. и венерол. 27, 1988, 2: 1–5.

Неинвазивни методи за изследване на бариерната функция на кожата

Р. Дърленски¹, Ж. Казанджиева², Н. Цанков¹

¹Отделение по дерматология и венерология, Болница Токуда – София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински Факултет, Медицински университет – София

Non-invasive methods for the assessment of skin barrier function

R. Darlenski¹, J. Kazandjieva², N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital – Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Кожата с нейния най-външен слой (stratum corneum) осъществява бариерната функция на кожата. Техниките за изучаване на бариерната функция на кожата *in vivo* биват инвазивни и неинвазивни. Инвазивните методи се използват все по-ограничено заради дискомфорта за пациента и високата цена. Неинвазивните методи са приоритетна област при изследва-

нето на кожната бариера поради високата им информативност, минималните неудобства за пациента и липсата на интерференция с изследваните физиологични процеси.

Ключови думи: stratum corneum, транспидермална водна загуба, хидратация, pH, себум, Раман конфокална микроспектроскопия

Abstract

Skin with its outermost layer (stratum corneum) accomplishes the protection of the human organism against exogenous physical, chemical, and biological agents. Different approaches to the studying the epidermal barrier functions exist. The invasive methods give way to non-invasive techniques due to the lack of discomfort to the patient, the high

reproducibility and the lack of interference with the physiological processes by the latter. Herein the major non-invasive methods for the assessment of skin barrier functions are described

Keywords: stratum corneum, transepidermal water loss, hydration, pH, sebum, Raman confocal microspectroscopy

Въведение

Бариерната функция на кожата се осъществява от роговия слой с основните си градивни елементи, корнеоцити и междуклетъчните двуслойноорганизираните липиди. Тези структури осъществяват непосредствената защита на организма от факторите на външната среда [1, 2]. Кожата представлява не само инертна покривка на човешкото тяло, а осъществява и редица важни функции: защитна, терморегу-

лационна, екскреторна, резорбтивна, метаболитна и сетивна.

В ерата на медицина, базирана на доказателства, се изисква прецизно характеризиране на тежестта на дадено увреждане/заболяване и стандартизиране на методите за неговото изследване [3]. Това позволява съпоставимост на резултатите и е основа за намаляването на влиянието на субективния фактор (от страна на изследователя и пациента). В началото на

XXI век ставаме свидетели на развитието на нови методи за изследване, характеризиращи се с по-голяма прецизност и минимална инвазивност [3]. Техниките за изучаване на бариерната функция на кожата *in vivo* биват инвазивни и неинвазивни. Инвазивните методи, като микродиагностика, изследване на съдържанието на експериментално-предизвикана кожна була и биопсия с последващ хистологичен анализ, се използват все по-ограничено, заради тяхната инвазивност, дискомфорт за пациента и високата цена. Неинвазивните методи са приоритетна област при изследването на кожната бариера *in vivo*, поради високата им информативност, минималните неудобства за пациента, липсата на интерференция с изследваните физиологични процеси и краткото време за тяхното осъществяване.

1. Трансепидермална водна загуба

Трансепидермалната водна загуба (ТЕВЗ) характеризира количеството вода, което преминава през епидермиса чрез процеси на дифузия и изпарение, отнесени към единица площ и време [4]. Определянето на ТЕВЗ се счита за най-стандартизиран, надежден и рутинно прилаган метод при изследване на бариерната функция на кожата [3]. Измерването на този параметър се използва при нормални условия, а също и за проследяване на процесите на възстановяване на експериментално увредена бариера за проследяване на те-

рапевтичния ефект при заболявания с нарушена бариерна функция (напр. atopичен дерматит). Валидността на ТЕВЗ е потвърдена и чрез гравиметрични методи при *ex vivo* проучвания [5].

Съществуват различни методи и измервателни устройства за измерване на ТЕВЗ: неувентилирана (затворена) камера, вентилирана камера и метод, използващ отворена камера [5]. Устройствата, използващи отворена камера, имат предимство, тъй като не предизвикват оклузия на кожата и дават възможност за продължително измерване. Измервателният принцип се основава на закона на Fick за дифузията, показваща количество, преминало през стандартна площ за единица време. Стойността се представя в $\text{g/m}^2/\text{h}$ (грам на квадратен метър за час). Резултатите, получени чрез различни устройства, не могат да бъдат директно сравнявани, въпреки установената корелация между стойностите, определени посредством 4 различни уреда с отворена камера и 3 със затворена [5]. Различни фактори от заобикалящата среда (околна температура влажност на въздуха, циркадни колебания, директна слънчева светлина и др.) и от страна на доброволците/пациентите (възраст, раса, анатомична локализация, консумация на кофеин, някои медикаменти) влияят на измерването на ТЕВЗ и трябва да се отчитат при планиране и провеждане на проучвания (табл. 1) [6, 7].

Таблица 1. Влияние на различни фактори върху параметрите, характеризиращи бариерната функция на кожата. Използвани символи: „+“ оказва влияние; „Ø“ не оказва влияние; „н.д.“ няма данни; „+/-“ противоречиви данни.

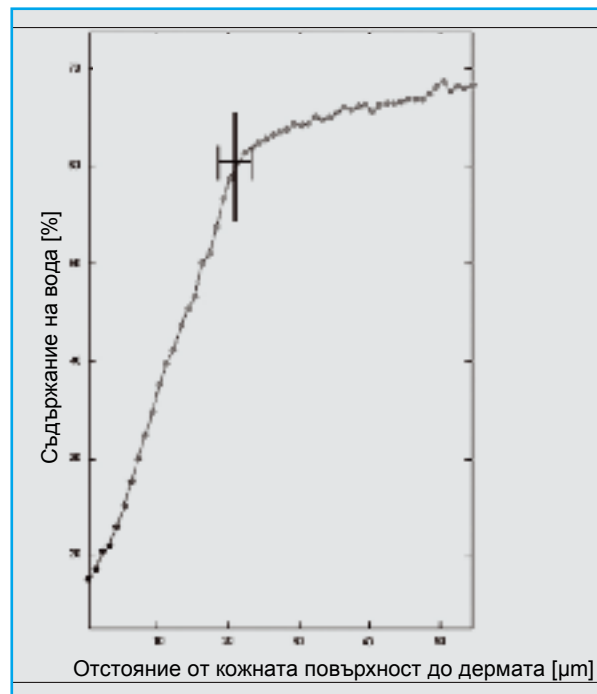
Фактор	Параметър			
	ТЕВЗ	Хидратация	pH	Липиди на кожната повърхност
В зависимост от изследвания субект				
Възраст	+	+	+	+
Пол	Ø	Ø	+/-	+
Раса/ етнос	+/-	+/-	+	-
Анатомична локализация	+	+	+	+
Температура на кожата	+	+	+/-	н.д.
Изпотяване	+	+	+	+
В зависимост от околната среда				
Околна температура	+	+	н.д.	н.д.
Влажност на въздуха	+	+	н.д.	н.д.
Движение на въздуха (в зоната на измерване)	+	+	н.д.	н.д.
Сезон	+	+	+	+
Циркадни ритми	+	+/-	+	+
Директна светлина	+	н.д.	н.д.	н.д.

Ниски стойности на ТЕВЗ са характерни за здравата кожа с компетентна бариерна функция [5, 8]. При редица заболявания, които се характеризират с нарушение в епидермалната бариера, като атопичен дерматит, *ichthyosis vulgaris* и *psoriasis*, се наблюдават по-високи стойности в сравнение със здрави доброволци, измервани при същите условия [9, 10]. Приложението на различни агенти, директно увреждащи епидермалната бариера (детергенти, ацетон, уританти, механични дразнителни), също води до повишаване на стойностите на ТЕВЗ [11-13]. Измерването на ТЕВЗ е подходящо и в случаите, когато нарушенията в кожната бариера не са различни клинично, както е случая с приложението на слаби уританти върху кожата [14]. Друго приложение на метода е като показател, характеризиращ пермеабилитета на бариерата за локално приложени екзогенни субстанции [15, 16].

2. Хидратация на роговия слой

За определянето на хидратацията на SC се използват уреди, използващи различни измервателни принципи: микровълни, термични, спектроскопични, ядрено-магнитен резонанс и др. [17]. Най-широко разпространени и използвани в практиката са устройствата, измерващи електричните свойства (проводимост, съпротивление, импеданс) на повърхностните кожни слоеве. Принципът, използван при тези методи се базира на промяната на електричните свойства на кожата, в зависимост от съдържанието на вода (добър проводник). Влиянието на различни фактори върху измерването на хидратацията на роговия слой е обобщено в таблица 1.

Основен недостатък на електричните методи е, че те дават информация за интегралното количество на вода в повърхностните кожни слоеве, но не показват реалното водно разпределение в епидермиса. Нов метод, *in vivo* Раман конфокална микроспектроскопия (РКМ), дава точна картина на концентрацията на вода в кожата [18, 19]. Той се базира на нееластичното пречупване и разсейване на светлината от различните молекули. Посредством регистрираните спектри на разсейване от различните химични компоненти и математически преобразования дава възможност да се изчисли концентрацията на дадено вещество в различни слоеве на кожата. Високата аксиална разделителна способност (2 μm) определя високата прецизност на РКМ за определяне на концентрацията на вода и други компоненти (липиди,



Фигура 1. Крива, демонстрираща реалното разпределение на вода в епидермиса, получена чрез *in vivo* Раман конфокална микроспектроскопия на воларната повърхност на предмишницата при здрави доброволци. Маркерът, поставен на дълбочина около 20 μm , отговаря на границата между *stratum corneum* и *stratum granulosum*.

лактат, урея, екзогенно приложени вещества) в различните слоеве на епидермиса и дермата [20]. Авторите демонстрират плавно покачване на водното съдържание в SC от 15 до 25%, което достига до 40% на границата на SC и *stratum granulosum* [18]. С преминаване към по-дълбоките слоеве на епидермиса се наблюдава рязко увеличение на водното съдържание до 70% и се запазва константно в целия епидермис. Типична крива на разпределението на водата в епидермиса, получена чрез РКМ при здрави доброволци, е представена на фигура 1 (моуфицирана от Darlenski, R. и съавт. *Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties*. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 72(2):295-303).

Важна характеристика на здравата кожа е съответствието между ТЕВЗ и хидратацията на SC [3]. Увреждането на кожната бариера води до неконтролируема загуба на вода и редуциране на хидратацията на роговия слой. Методът е подходящ за количествено охарактеризиране на хидратацията при заболявания, протичащи със сухота на кожата, като атопичен дерматит, *ichthyosis vulgaris*, *xerosis senilis*. Посредством определяне на капаци-

тивното съпротивление е установено е, че при пациенти с atopичен дерматит сухотата на кожата е генерализирана и се наблюдава и в участъци, които не са засегнати от лезии на заболяването [11, 21]. Методът е приложим и при изучаване на влиянието на различни хидратиращи козметични продукти и лекарствени средства.

3. Определяне pH на кожата повърхност

Различни методи са въведени за определяне на кожното pH, като pH-чувствителни флуоресцентни бои, изглени електроди и др. Най-широко приложение намира методът със стъклен, контактен електрод поради високата възпроизводимост на резултатите, лесното техническо изпълнение и малкото време, нужно за провеждане на измерването. Установено е съответствие между методите на базата на стъклен електрод и тези, използващи флуоресцентно маркиране [22].

Еднократно излагане на здрава кожа на действието на разтвор с алкално pH не води до нарушаване на бариерната хомеостаза [23]. Продължителното и няколкократно приложение на алкален разтвор води до увреждане на кожата бариера [24]. Това може да обясни терапевтичната резистентност на някои професионални дерматози (иритативен контактен дерматит).

4. Измерване на себумната секреция и липидите на кожата повърхност

Определянето на количеството на себума на кожата повърхност носи важна информация при изследването на епидермалната бариера. *In vivo* методите, които се използват за тази цел са екстракция на липидите с органични разтворители, гравиметричен метод с цигарена хартия, бентонитна смола и фотометричен анализ [25]. Намалено количество себум се наблюдава при пациенти с активен atopичен дерматит, докато себумът е в нормални количества при пациенти в ремисия [26]. Изследване на липидите на повърхността на кожата при atopици и здрави контроли, показва различа единствено в нивата на церамид-1 и сходни нива на себумните липиди [27]. Това противоречие демонстрира водещата роля за кожата бариера на липидите, доставени до SC чрез телцата на Odland в сравнение със себумните липиди. Други автори не откриват връзка между тежестта на експериментално-индуциран

иритативен дерматит и намалението на количеството на себума [27]. Ето защо, определянето на себумната секреция не трябва да се разглежда изолирано като показател, характеризиращ кожата бариера, а само в контекста на всички регистрирани параметри.

5. Методи за събиране на количествен материал от роговия слой на епидермиса

Тези методи намират приложение при изучаването на биохимичните компоненти на SC, както и за определяне на нивата на екзогенни вещества (медицименти, токсични субстанции) в повърхностните кожни слоеве [28]. Съществуват различни техники, но най-широко използван е методът *"tape stripping"*, при който адхезивен пластир се залепя на кожата повърхност. С всеки последователен пластир се премахва слой от SC с дебелина 0.5-1 μm [29]. Материалът, събран върху пластирите, се подлага на изследвания чрез специализирани оцветявания, спектроскопски методи, цитологичен и биохимичен анализ. Основни недостатъци са липсата на достатъчно проучвания, които да внедрят масово метода, както и известният дискомфорт, който се причинява на пациентите.

Бариерната функция на кожата се характеризира от различни показатели – TEVЗ, хидратация, pH, но нито един от тях не отразява цялостно функциите на епидермалната бариера. Прилагането на мулти-параметричен подход при инструменталната оценка на кожата бариера е наложителен. От съществена важност за гарантиране на точността на резултатите е нужно неинвазивните методи на изследване да се провеждат при стандартизирани условия.

Книгопис

1. Elias PM: Skin barrier function. Curr Allergy Asthma Rep 2008; 8: 299–305.
2. Elias PM, Schmuth M: Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 437–446.
3. Darlenski R, Sassning S, Tsankov N, Fluhr JW: Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties. Eur J Pharm Biopharm 2009; 72: 295–303.
4. Дурмишев А, Лалова А: Функционална диагностика в дерматологията. София, Медицина и физкультура, 1987.
5. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM: Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: Validation

- in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006; 15: 483–492.
6. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J: Guidelines for transepidermal water loss (tewl) measurement. A report from the standardization group of the european society of contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164–178.
 7. Rogiers V: Eemco guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 117–128.
 8. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D: Skin irritation and sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. Part 1: Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; accepted for publishing.
 9. Chamlin SL, Frieden IJ, Fowler A, Williams M, Kao J, Sheu M, Elias PM: Ceramide-dominant, barrier-repair lipids improve childhood atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1110–1112.
 10. Rim JH, Jo SJ, Park JY, Park BD, Youn JI: Electrical measurement of moisturizing effect on skin hydration and barrier function in psoriasis patients. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 409–413.
 11. Angelova-Fischer I, Bauer A, Hipler UC, Petrov I, Kazandjieva J, Bruckner T, Diepgen T, Tsankov N, Williams M, Fischer TW, Elsner P, Fluhr JW: The objective severity assessment of atopic dermatitis (osaad) score: Validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 767–773.
 12. Atrux-Tallau N, Huynh NT, Gardette L, Pailler-Mattei C, Zahouani H, Viviant E, Hirsch H, Marek H, Falson F, Pirot F: Effects of physical and chemical treatments upon biophysical properties and micro-relief of human skin. *Arch Dermatol Res* 2008.
 13. Endo K, Suzuki N, Yoshida O, Sato H, Fujikura Y: The barrier component and the driving force component of transepidermal water loss and their application to skin irritant tests. *Skin Res Technol* 2007; 13: 425–435.
 14. Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T, Lazzarini S, Pelosi A, Gloor M, Berardesca E: Testing for irritation with a multifactorial approach: Comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol* 2001; 145: 696–703.
 15. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW: Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: Biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2007; 21: 39–45.
 16. Engel K, Reuter J, Seiler C, Schulte Monting J, Jakob T, Schempp CM: Anti-inflammatory effect of pimecrolimus in the sodium lauryl sulphate test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 447–450.
 17. Rawlings AV, Harding CR: Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; 17 Suppl 1: 43–48.
 18. Caspers PJ, Lucassen GW, Carter EA, Bruining HA, Puppels GJ: In vivo confocal raman microspectroscopy of the skin: Noninvasive determination of molecular concentration profiles. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 434–442.
 19. Caspers PJ, Lucassen GW, Puppels GJ: Combined in vivo confocal raman spectroscopy and confocal microscopy of human skin. *Biophys J* 2003; 85: 572–580.
 20. Caspers PJ, Williams AC, Carter EA, Edwards HG, Barry BW, Bruining HA, Puppels GJ: Monitoring the penetration enhancer dimethyl sulfoxide in human stratum corneum in vivo by confocal raman spectroscopy. *Pharm Res* 2002; 19: 1577–1580.
 21. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML: The objective severity assessment of atopic dermatitis score: An objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1417–1422.
 22. Wagner H, Kostka KH, Lehr CM, Schaefer UF: Ph profiles in human skin: Influence of two in vitro test systems for drug delivery testing. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 55: 57–65.
 23. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM: Ph directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345–353.
 24. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V, Roseeuw D, Feingold KR, Elias PM: Sustained serine proteases activity by prolonged increase in ph leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 510–520.
 25. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Marks R, Paye M, Rogiers V: Eemco guidance for the in vivo assessment of skin greasiness. The eemco group. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 372–389.
 26. Tagami H, Kobayashi H, O'Goshi K, Kikuchi K: Atopic xerosis: Employment of noninvasive biophysical instrumentation for the functional analyses of the mildly abnormal stratum corneum and for the efficacy assessment of skin care products. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 140–149.
 27. Wilhelm KP, Maibach HI: Factors predisposing to cutaneous irritation. *Dermatol Clin* 1990; 8: 17–22.
 28. Herkenne C, Alberti I, Naik A, Kalia YN, Mathy FX, Preat V, Guy RH: In vivo methods for the assessment of topical drug bioavailability. *Pharm Res* 2008; 25: 87–103.
 29. Breternitz M, Flach M, Prassler J, Elsner P, Fluhr JW: Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: Integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping. A randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 231–240.

Ефективно лечение на Angiokeratoma Fordyce в гениталната област с 1064 nm long-pulse Nd:YAG лазер

М. Кагурина, А. Шеф

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Successful Treatment of Angiokeratomas of Fordyce in Genital Region with 1064 nm Long-pulse Nd:YAG Laser

М. Kadurina, A. Shef

Department of dermatovenereology and allergology – Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Ангиокератомите на Fordyce са асимптоматични, доброкачествени васкуларни лезии, най-често локализирани по кожата на скротума, ствола на пениса при мъже и големите срамни устни при жени. Лечението на ангиокератомите обикновено се налага с козметична цел или в случаи на кървене.

Целта на настоящото проучване е да се определи безопасността и ефективността на long-pulse 1064 neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) лазер при третирането на ангиокератомите на Fordyce. Седемнадесет пациенти са третирани чрез три до пет процедури през интервал от един месец. Изработена е петстепенна скала за оценка на резултатите, която се базира на клинична оценка и цифрова фотографска документация, направени преди

началото на лечението и три месеца след края на лечението. Много добро повлияване/редукция на лезиите до 90% / се наблюдава при 70% от пациентите, отлично повлияване/редукция на лезиите до 100% / се отчита при 30% от пациентите. Подобряване качеството на живот /QLI/ се отчита при 100% от пациентите, които са напълно доволни от получения резултат. Сериозни странични ефекти не са отчетени при нито един пациент в хода на лечението.

В заключение, long-pulse 1064 nm Nd: YAG лазер е високо ефективен и безопасен метод за лечение на ангиокератомите на Fordyce, който може да се използва и при деца.

Ключови думи: ангиокератомите на Fordyce, лазерна терапия, long-pulse Nd: YAG лазер

Abstract

Angiokeratomas of Fordyce are typically asymptomatic benign vascular lesions, most often located on the scrotum, shaft of penis in men and labia majora in women. Treatment of angiokeratomas is usually performed for cosmetic purposes or in cases of bleeding, leading to patient anxiety and social embarrassment.

The aim of the present study is to determine the safety and effectiveness of long-pulse 1064 neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) laser for the treatment of angiokeratomas of Fordyce. Seventeen patients were treated in three to five sessions with an interval of one month. A five-degrees scale is elaborated to assess the improvement of the lesions based on clinical assessment

and digital photographs before and three months after the end of the treatment. Very good results / up to 90% reduction in the lesions/ are observed in 70% of the patients, excellent results /up to 100% reduction in the lesions/ is observed in 30% of the patients. Improvement of the quality of life index /QLI/ is seen in 100% of the patients, who are all satisfied with the results of the treatment. No serious side effects were observed.

In conclusion, the long-pulse Nd:YAG laser is a highly effective and safe treatment for angiokeratomas of Fordyce, which can be used in also children.

Keywords: angiokeratomas of Fordyce, laser treatment, long-pulse Nd:YAG laser

Ангиокератомите са доброкачествени васкуларни лезии, които обикновено са асимптоматични. Те представляват червени до синкаво-черни папули с хиперкератотична сквамозна повърхност и размер 2-5 mm в диаметър. Описани са четири типа – angiokeratoma circumscriptum, angiokeratoma corporis diffusum (Fabry), angiokeratoma Fordyce, която засяга предимно гениталните области и angiokeratoma Mibelli с акрална локализация [1, 2].

Ангиокератомите на Fordyce са разположени най-често по скротум, ствола на пениса при мъжете и големите срамни устни при жените. Точната честота на ангиокератомите на Fordyce е неизвестна, но се счита, че са по-чести при мъжете, отколкото при жените с преобладаване във възрастовите групи над 40 години [1, 2]. Патолофизиологията на ангиокератомите остава неизвестна, въпреки че съществува хипотеза, че увеличението на венозното налягане може да допринесе за тяхното формиране [3]. Хистологичната картина се характеризира с изобилие от екстатични, тънкостенни и конгестивни кръвоносни съдове в повърхностния слой на дермата (папиларната дерма или повърхностния слой на субмукозата) и хиперкератотичен надлежащ епидермис [4, 5]. Въпреки че се считат за доброкачествени и обикновено не изискват лечение, ангиокератомите на Fordyce могат да кървят спонтанно, по време на полов акт или при одраскване. Това може да доведе до тревожност и психологично обременяване у пациента. При необходимост от лечение съществуват няколко терапевтични метода, включващи електрокоагулация, ексцизия, криотерапия и лазер-терапия [1, 5, 6].

Различни лазерни системи се използват за лечение на ангиокератомите [7-9], но някои от тях не се употребяват понастоящем, поради високата честота на странични ефекти като белези и продължителен дискомфорт [8-11] след процедурата.

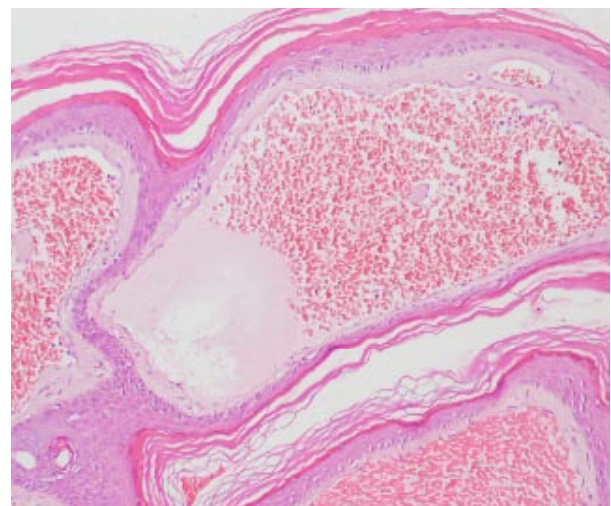
Long-pulse Nd: YAG лазер е с дължина на вълната от 1064 nm, което позволява по-дълбоко проникване и по-добро усвояване на енергията от хемоглобина на кръвта в дълбоките съдови структури, отколкото при традиционно използваните късовълнови лазери (KTP, PDL, IPL, диоден лазер) [12]. Така Nd:YAG лазерът позволява да се създаде коагуляционен ефект на дълбочина от 5-6 mm [13].

Целта на настоящото проучване е да се анализира ефикасността и безопасността на long-pulse Nd: YAG лазер при лечението на ангиокератоми на Fordyce.

Пациенти и методи

Седмнадесет пациенти с ангиокератоми на Fordyce, подложени на лечение в периода между февруари 2008 г. и май 2012 г., бяха включени в настоящето изследване. При всички анализирани случаи диагнозата бе поставена на базата на клинични данни и хистологично изследване (фиг.1). Критерий за изключване бе наличието на анамнеза за нарушения в кръвосъсирването или коагулопатия, анамнеза за хипертрофични цикатрикси и келоиди, в резултат на травматичен процес и/или предходни оперативни интервенции. Всички пациенти бяха подробно информирани за целите и възможните резултати от лечение и бе получено тяхното писмено информираното съгласие за процедурата. При един от случаите на пациент на 13 години информираното съгласие бе взето от пациента и двамата родители и подписано от родителите.

Проучването включва 14 мъже и 3 жени на възраст между 13 и 57 години (средна възраст 43 години). При 12 пациента лезиите бяха разположени по скротума, като при 1 от тях бе налице засягане и на glans penis в централната му част; в 2 от случаите бе засегната само главичката на пениса едностранно. При 3 пациентки се наблюдаваше локализация по големите срамни устни. Лезиите бяха с давност от 4 до 30 месеца преди началото на терапията, като за съответния период са нараствали по брой и размер. При първичния преглед лезиите варираха по размер от 1 mm до 6 mm в диаметър, по цвят – от тъмночервеникаво-лилаво до синьо, и по брой – от няколко до



Фигура 1. Хистологично изследване (оцветяване с Н&Е) - акантотичен и хиперкератотичен епидермис с дилатирани кръвоносни съдове.



Фигура 2. Ангиокератоми на Fordyce при пациент на 13 години, локализирани по скротума: (А) преди лечение; (Б) три месеца след третата процедура с long-pulse 1064 nm Nd: YAG laser



Фигура 3. Ангиокератоми на Fordyce при пациент на 44 години, локализирани по скротума: (А) преди лечение; (Б) три месеца след четвъртата процедура с long-pulse 1064 nm Nd: YAG laser



Фигура 4. Ангиокератоми на Fordyce при 29-годишна пациентка, локализирани по големите срамни устни: (А) преди лечение; (Б) три месеца след четвъртата процедура с long-pulse 1064 nm Nd: YAG laser

няколко десетки (фиг. 2А, 3А, 4А). Четирима пациенти (трима мъже и една жена) бяха лекувани преди това с криотерапия и електрокоагулация с временен и незадоволителен за пациента резултат. Оценката на кожата по Fitzpatrick показва, че петима от тях са фототип II, единадесет пациенти с фототип III и един – с фототип IV.

Пациентите бяха третираны с 1064 nm long-pulse Nd: YAG лазер (Coolglide, Vantage, Cutera Inc., Brisbane, CA), като при седем от случаите бе приложена локална анестезия с 5% lidocaine-prilocaine creme (EMLA, AstraZeneca AB, Sodartalje, Sweden), по молба на пациентите поради силното усещане за болка. При останалите пациенти не бе прилагана локална анестезия, поради вазоконстриктивния ефект на lidocaine-prilocaine creme, което намалява ефективността на приложеното лазерно лечение, включващо фототермолиза с таргет хемоглобина на кръвта.

В хода на терапевтичния курс използвахме накрайник с контактно охлаждане и диаметър 3 mm или 5 mm, в зависимост от големината на третираните лезии, енергия 95-145 J/cm² и продължителност на импулса 15-20 ms. Лечението при отделните пациенти се състоеше от 3 до 5 процедури през интервал от един

месец. След всяка процедура на пациентите бе назначаван локално methylprednisolone асепонат 0.1% крем, приложен два пъти дневно в продължение на един, два дни.

Проследяването на пациентите се извършваше на седмици 0, 4, 8, 12, /16 и 20 при пациентите с 5 процедури/, както и на 3-ти и 6-ти месец, след приключване на процедурите.

Отчитането на резултатите се извършваше посредством създадена петстепенна скала, отчитаща степента на редукция на лезиите (табл.1).

Таблица 1. Скала за оценка

СТЕПЕН	% НА РЕДУКЦИЯ НА ЛЕЗИИТЕ	ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА
I	0	липса на повлияване
II	1% – 30%	задоволително
III	30% – 60%	добро
IV	60% – 90%	много добро
V	100%	отлично

Резултати

Първоначалните локални реакции към лазер-терапия включваха еритем, лек оток и слаба болка според описанието на пациентите, при които не бе прилагана никаква анестезия. Всички тези странични ефекти бяха наблюдавани като бързопреходни и добре толерирани от пациента. Проследяването на пациентите се извършваше на всеки месец в хода на лечението, както и на третия и на шестия месец след последната процедура.

Отчетените резултати показват – много добро повлияване/редукция на лезиите до 90% / при 70% от пациентите, отлично повлияване/редукция на лезиите до 100% / при 30% от пациентите (диагр. 1).

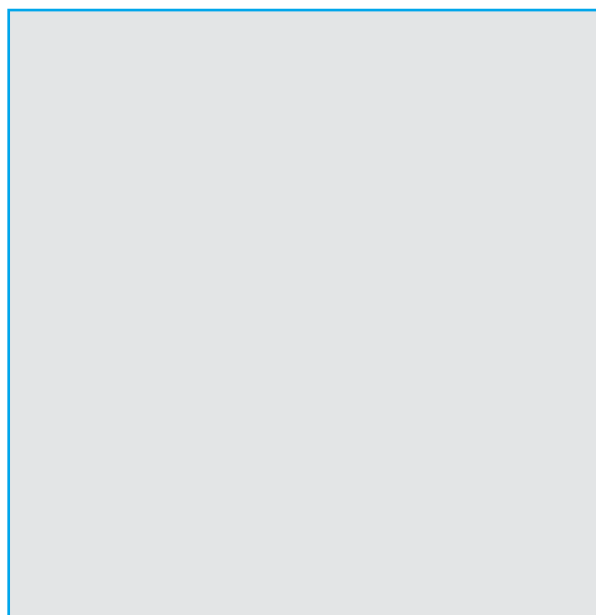
През посочения период на проследяване при нито един от случаите, явили се и на двата контролни прегледа, рецидив не бе наблюдаван. Отчетените резултати (фиг. 2Б, 3Б и 4Б) са показателни по отношение на ефективността при третиране ангиокератоми на Fordyce с long-pulse 1064 nm Nd: YAG лазер, което може да бъде определено като високо ефективен и безопасен метод.

Подобряване качеството на живот (QLI) се отчита при 100% от пациентите, които са напълно доволни от получения резултат.

Дискусия

Лечението на ангиокератомите на Fordyce обикновено се извършва по козметични съображения [7]. До момента в литературата съществуват ограничен брой публикации на проучвания и доклади на случаи, лекувани с лазерни и светлинни устройства, като potassium titanyl phosphate (KTP) 532 nm лазер, CO₂-лазер [3], 578 nm copper vapor laser [4], long-pulsed Nd:YAG laser [5], diode лазер, 585 nm pulsed dye (PDL) лазер [1] и комбиниран erbium:YAG и 532 nm KTP (frequency-doubled neodymium:YAG) лазер [2], които отчитат добри трайни козметични резултати с минимални странични ефекти.

Lapidoth и сътр. описват 12 пациенти с ангиокератоми на скротума и пениса, третирани с 585 nm flashlamp pulsed dye (PDL) лазер, с добро до отлично повлияване (>50% клирънс) при всички пациенти след 2-6 терапевтични процедури и подчертават по-високия профил на безопасност PDL, в сравнение с аргон- и Nd:YAG лазер, които са свързани с по-голяма честота на белези и по-силно субективно усещане за болка от страна на пациентите [14].



Диаграма 1.

Sommer и колеги през 2001 г. съобщават случай на 6-годишно момиче с рецидивна акрална форма на ангиокератоми на Mibelli пет години след третиране с CO₂-лазер. Авторите докладват за успешно третиране на пациентката с long-pulse Nd: YAG лазер в повтарящи се процедури. Въпреки успеха си, те изтъкват появата на атрофични белези и хиперпигментации като нежелани ефекти [15].

Beshara и съавтори описват случай на ангиокератоми на Fordyce по главичката на пениса. Посредством комбинирано третиране с Erbium:YAG и 532 nm KTP (frequency-doubled Nd:YAG) лазери те постигат отлични клинични резултати. На базата на своя клиничен опит, авторите подчертават, че всеки пациент следва да бъде оценяван отделно, като му се съставя индивидуален терапевтичен план, избирайки най-адекватната лазер-терапия на базата на интензивността на хиперкератозата на лезиите. Авторите подчертават, че ако при изразена хиперкератоза, първата стъпка е нейното отстраняване с помощта на аблативен лазер, като CO₂- или Erbium:YAG лазер. За по-нататъшното третиране на съдовата компонента на хиперкератотичните лезии те препоръчват използването на KTP-лазер, чийто таргет е хемоглобинът [7]. Противно на тази констатация и в унисон с Cıvaş и колеги [16], ние постигнахме отлични резултати в лечението на скротална форма на ангиокератоми на Fordyce посредством прилагането само на 1064 nm long-pulse neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd: YAG) лазер.

Заклучение

На базата на отчетените резултати и наличните литературни данни, можем да заклучим, че 1064 nm long-pulse neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd: YAG) лазер е безопасен и високо ефективен съвременен метод за лечение на ангиокератомите на Fordyce за постигане на отлични, трайни козметични резултати. Сравнително добрата поносимост на терапевтичните процедури от страна на пациентите го прави приложим и при деца.

Книгопис

1. Carrasco L, Izquierdo MJ, Farina MC, et al. Strawberry glans penis: a rare manifestation of angiokeratomas involving the glans penis. *Br J Dermatol* 2000; 142:1256–7.
2. Hoekx L, Wyndaele JJ. Angiokeratoma: a cause of scrotal bleeding. *Acta Urol Belg* 1998; 66: 27–8.
3. Ozdemir M, Baysal I, Engin B, et al. Treatment of angiokeratoma of Fordyce with long-pulse neodymium-doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* 2009; 35(1): 92–7.
4. Braverman IM, Ken-Yen A. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 489–97.
5. Schiller P, Itin P. Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 1996; 193: 275–82.
6. Gioglio L, Porta C, Moroni M, et al. Scrotal angiokeratoma (Fordyce): histopathological and ultrastructural findings. *Histol Histopathol* 1992; 7: 47–55.
7. Bechara FG, Jansen T, Wilmert M, et al. Angiokeratoma Fordyce of the glans penis: combined treatment with erbium: YAG and 532 nm KTP (frequency doubled neodymium: YAG) laser. *J Dermatol* 2004; 31:943–5.
8. Lapins J, Emtestam L, Marcusson JA. Angiokeratomas in Fabry's disease and Fordyce's disease: successful treatment with copper vapour laser. *Acta Dermatol Venereol* 1993; 73: 133–5.
9. Occella C, Bleidl D, Rampini P, et al. Argon laser treatment of cutaneous multiple angiokeratomas. *Dermatol Surg* 1995; 21: 170–2.
10. Flores JT, Apfelberg DB, Maser MR, et al. Angiokeratoma of Fordyce: successful treatment with the argon laser. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 835–8.
11. Hobbs ER, Ratz JL. Argon laser treatment of angiokeratomas. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 1319–20.
12. Adamic M, Troilius A, Adatto M, et al. Vascular lasers and IPLS: Guidelines for care from the European Society for Laser Dermatology. *J Cosmet Laser Ther* 2007; 9: 113–24.
13. Landthaler M, Hohenleutner U, Abd El Raheem TA. Therapy of vascular lesions in the head and neck area by means of argon, Nd:YAG, and flashlamp-pumped pulsed dye lasers. *Adv Otorhinolaryngol* 1995; 49: 81–6.
14. Lapidoth M, Ad-El D, David M, et al. Treatment of Angiokeratoma of Fordyce with Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg* 2006 Sep; 32(9): 1147–50.
15. Sommer S, Merchant WJ, Sheehan-Dare R. Severe predominantly acral variant of angiokeratoma of Mibelli: response to long-pulse Nd:YAG (1064 nm) laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 764–766.
16. Civaş E, Koç E, Aksoy B, et al. Report of two angiokeratoma of Fordyce cases treated with a 1064 nm long-pulsed Nd:YAG laser. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25(3): 166–8.

Клинико-епидемиологичен анализ на стационарно лекувани пациенти с псориатична болест

Д. Господинов

Факултет по медицина, сектор „Дерматология и венерология“ – Медицински университет – Плевен,

Clinical and Epidemiological Analysis of Stationary Treated Patients with Psoriatic Disease

D. Gospodinov

Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Pleven,

Резюме

Извършен е анализ на хоспитализациите в Клиниката по кожни и венерически болести в УМБАЛ – Плевен за периода януари 2007 – юли 2012 г.. С умерено-тежка до тежка форма на псориазис са лекувани 548 лица от общо 1552 стационарни пациенти. Псориатичните са разпределени по пол, възраст и давност на заболяването и са описани засегнатите зони на тялото и морфологията на патологичните кожни лезии. Според съвременните изисквания е определен типа на

дерматозата като ранен псориазис – тип 1 и късен псориазис – тип 2, клиничния субтип – локализиран или генерализиран, както и класифициран като непустулозен или пустулозен. Получените резултати и открити закономерности са сравнени с данните от подобни проучвания, публикувани през последните години.

Ключови думи: псориазис тип 1, псориазис тип 2, локализиран псориазис, генерализиран псориазис

Abstract

An analysis of the hospital admissions in the Department of Dermatology and Venereology at the University Hospital - Pleven in the period January 2007-July 2012 was made. With moderate to severe psoriasis 548 from total 1,552 in-patients were treated. Psoriatic patients were stratified according to gender, age and duration of the disease. The affected areas of the body and pathological morphology of the skin lesions were described. According to current classi-

fications the Psoriasis of early (type 1) and late (type 2) onset were determined. The clinical subtype of the disease was described as localized or generalized, as well as pustular or nonpustular. The achieved results and found patterns were compared to data from similar studies published in the recent years.

Keywords: psoriasis type 1, psoriasis type 2, localized psoriasis, generalized psoriasis

Въведение

Psoriasis (от гръцки „psora“, което означава „сърбеж“) е класическа имуно-медицирана еритемо-папуло-сквамозна дерматоза. Известна още от древността, за пръв път болестта е класифицирана като самостоятелно заболяване през 1808 г. от английския дерматолог Robert Willan [8]. Днес се знае, че псориатичната болест представлява системно възпаление с разнообразие от клинични изяви по кожата и нейните придатъци, вкл. ставния апарат. Засяга и двата пола във всяка възраст по всички

географски ширини, с по-висока честота в ареали на ограничено слънцегреене. Патогенезата все още не е изцяло изяснена, като множество генетични алтерации и фактори на околната среда, както и взаимодействията между тях, се приемат за база на настъпващите патологични промени [1, 2, 10, 23]. Тежестта на болестта се определя от вида и степента на засягане на кожата повърхност, като умерено-тежките и тежките форми могат да доведат до различни компликации, свързани с психо-социалната характеристика на индиви-

да, сърдечносъдовата система, метаболитен синдром и диабет и др. [2, 19, 20, 21].

Спецификата на здравеопазването у нас, нормативната му база и правилата за добра медицинска практика, налагат преосмисляне на поведението на дерматолозите и изискват съчетание на съвременното медицинско познание със съвременен прочит на епидемиологията, клиниката, усложненията, терапията и профилактиката на болестите.

Цел на проучването

Да се направи клинично-епидемиологичен анализ на кохорта болнични пациенти с тежък псориазис, хоспитализирани в университетската клиника в Плевен за 5-годишен период, като се определи честотата на дерматозата сред всички лекувани за периода болни, клиничната изява на заболяването, определи типа му и се класифицира по съвременните международни стандарти.

Материал и методи

За да постигнем целта си сме използвали наличната болничната документация (1552 листа „История на заболяването“) и данните от електронния регистър на УМБАЛ – Плевен за преминали болни през последните 5 години. Селектирани са 365 болни от псориазис, осъществили 548 хоспитализации, при които са спазени изискванията на Наредбата на НЗОК за клинична пътека (КП) 247 и регистрацията по МКБ-10. Данните са обработени с компютърните програми SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) и Excel (Office 2007) за Windows.

Резултати

Посоченият период съвпада с реструктурирането на Клиниката във Втора клинична база на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – ЕАД, Плевен, с разполагаеми 12 болнични легла за стационарно лечение на дерматологично болни, определени с Наредбата на НЗОК в 6 клинични пътеки и хоспитализирани, въз основа на изискванията на същата наредба, според клиничната изява на дерматозите:

- КП 245 – лечение на тежко протичащи булозни дерматози;
- КП 246 – тежко протичащи бактериални инфекции на кожата;
- КП 247 – тежко протичащи форми на псориазис – обикновен, артропатичен, пустулозен и еритродермичен;
- КП 248 – еритродермия;
- КП 249 – лечение на кожни прояви при съединително-тъканни заболявания и васкулити;
- КП 150 – лечение на сифилис при бременни жени и при малигнени форми (на вторичен и третичен сифилис) с кристален пеницилин

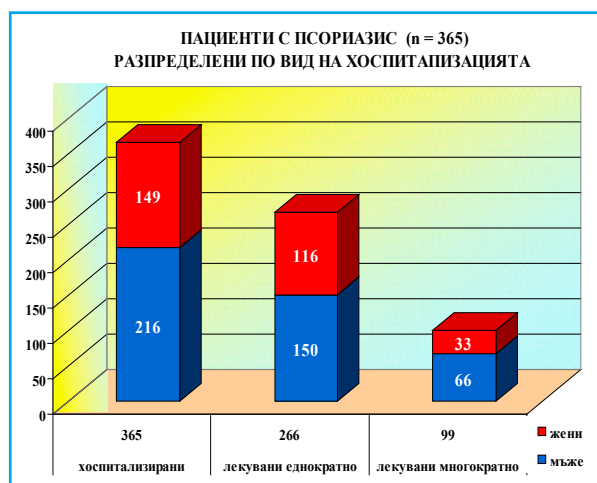
От началото на периода до средата на 2012 г. са преминали 1552 пациенти (764 мъже и 806 жени; 48,1% към 51,9%) с различни дерматози. По КП 247 („псориазис“) са 548 от тях (35,3%) – 347 мъже (63,3%) и 201 жени (36,7%). Докато стационарната патология, като цяло, е равномерно разпределена по пол, то при псориазис мъжете преобладават значително – 1,7:1 (табл. 1).

Таблица 1: Общ брой хоспитализации в клиниката и хоспитализации за псориазис през годините, разпределение по пол

ХОСПИТАЛИЗАЦИИ	ОБЩО ПРЕЗ ГОДИНИТЕ			КП 247 (ПСОРИАЗИС)		
Разпределение по години и по пол	Общо	Мъже	Жени	Общо	Мъже	Жени
Брой % от общия брой	1552	746	806	548 (35,3%)	347 (46,5%)	201 (24,9%)
Процент	100%	48,1%	51,9%	100%	63,3%	36,7%
2007	297	133	164	82	53	29
2008	312	157	155	98	61	37
2009	306	140	166	100	65	35
2010	266	127	139	100	63	37
2011	253	135	118	93	62	31
2012	118	54	64	75	43	32

Приемът на псориазиците е осъществяван според изискванията на Наредбата, а именно – болни със засягане на повече от 30% от кожата повърхност; или псориазична еритематодермия; или псориазична артропатия на повече от 1 става и засягане на повече от 20% от кожата повърхност; или генерализиран пустулозен псориазис; или асоциация с вътрешни болести (които нямат връзка с псориазиса и такива, които влошават псориазиса като ИБС, диабетес мелитус и др.); или медикаментозно влошен псориазис; или деца до 12 години за уточняване на диагнозата. По литературни данни тежестта на псориазиса се изчислява на база засягане на повърхността на кожата – лек псориазис – BSA (Body Surface Area) <3 или , средно тежък – BSA 3–5 и тежък – BSA >5 [6, 18]. Според Европейския консенсус за дерматозата при BSA ≤10% кожно засягане, PASI ≤10 и DLQI ≤10 се касае за лек псориазис, а при BSA >10% или PASI >10 и DLQI >10 за умерено изразен до тежък., което напълно отговаря при нашите пациенти – BSA >3 (средно 3,6), PASI >10 (средно 21,44) и DLQI >10 (средно 11,66) [15, 20].

Анализът на 548-те хоспитализации по КП 247 показва, че еднократно стационарни са 266 болни (150 мъже и 116 жени), а 99 – са лекувани повече от един път (66 мъже и 33 жени) (фиг. 1).



Фигура 1. Брой на пациентите по КП 247, разпределение по пол и вид на хоспитализациите

Възрастовата характеристика на стационарно пребиваващите пациенти с различни форми на псориазис е определена на база класификацията на СЗО за човешката възраст, а именно: 0–17 години – детска възраст; 18–44 години – младежка възраст; 45–59 години – зряла възраст; 60–74 години – възрастни хора 75–89 години – стари хора; 90–99 – дълголетници и над 100 години – столетници. Процентното съотношение на различните възрастови категории (спрямо общия брой лекувани псориазици) показва значително висок дял на боледувачите в млада и зряла възраст – общо 62,7% (табл. 2).

Спорег Т. Henseler и Е. Christophers [12] и за целите на изследването разделихме пациентите на такива с ранен псориазис – тип 1 (с първоначална изява на дерматозата до 40-годишна възраст, ПС-1) и късен псориазис – тип 2 (поява на болестта след тази възраст, ПС-2). От ПС-1 боледуват 197 (54%) от стационарните 365 псориазици, а 168 (46%) от ПС-2. Разпределението по пол показва, че с ПС-1 са 109 мъже (55,3%) и 88 жени (44,7%) от общите за типа 197 болни, а с ПС-2 са 107 мъже (63,7%) и 61 жени (32,3%) от общите за типа 168 хоспитализирани. Като се има предвид, че всички 365 пациенти са със средно-тежък до тежък псориазис, те са осъществили 548 хоспитализации, от които 266 еднократни и 282 многократни, т.е. повече от един път са лекувани стационарно 99 лица. От тях 61 са с ПС-1 (38 мъже и 23 жени; 62,3%:37,7%) и 38 с ПС-2 (28 мъже и 10 жени; 73,7%:26,3%). Резултатите от проучването на типа псориазис показват, че на болнично лечение с ПС-1 са били повече болни, като преобладават мъжете и в двете подкатегории (еднократни и многократни хоспитализации), особено сред рехоспитализираните. Мъжете са повече и при ПС-2, като се запазва същата тенденция, както при еднократно стационарните. Всъщност, преобладават случаите с умерено-тежък до тежък ПС-1, на който се дължат повече от половината от хоспитализациите при пациентите (таб. 3).

Таблица 2. Процентно изражение във възрастовите подкатегории хоспитализирани псориазици

възраст	До 17 год.		18 – 44 год.		45 – 59 год.		60 – 75 год.		Над 75 год.	
процент	7,4 %		22,7 %		40,0 %		28,5 %		1,4 %	
пол	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1 път	3,8 %	2,4 %	8,8 %	7,9 %	15,6 %	13,4 %	12,6 %	8,2 %	0,3 %	0,5 %
>1 път	0,5%	0,8 %	4,1 %	1,9 %	7,1 %	4,6 %	6 %	1,6 %	0,5%	0 %

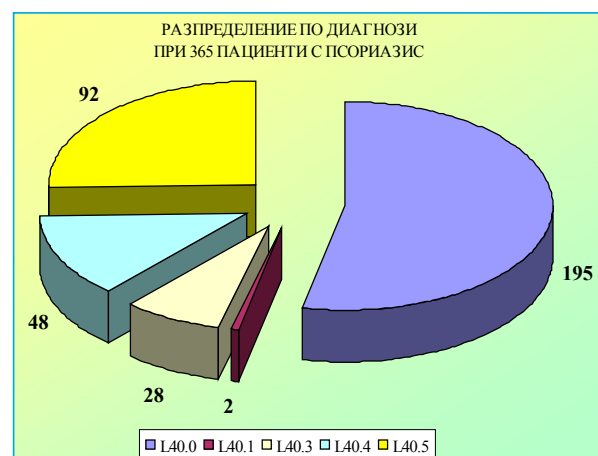
Таблица 3. Разпределение на 365 пациенти по тип на псориазиса, вида на хоспитализацията и по пол

тип	РАНЕН ПСОРИАЗИС – ТИП 1				КЪСЕН ПСОРИАЗИС – ТИП 2			
Вид на хоспитализацията	еднократни		многократни		еднократни		многократни	
брой пациенти / % в подкатегориите	брой	процент (от 136)	брой	процент (от 61)	брой	процент (от 130)	брой	процент (от 38)
Мъже	71	52,2 %	38	62,3 %	79	60,8 %	28	73,7 %
Жени	65	48,8 %	23	37,7 %	51	39,2 %	10	26,3 %
Общо за подкатегориите	136	100 %	61	100 %	130	100 %	38	100 %
Общо за категориите	197 (54 %)				168 (46 %)			

Анализирайки клиничната картина установихме, че кожата на горните и долните крайници се ангажира най-често (вкл. лакти и колене), съответно при 314 и 307 пациенти, т.е. в 86% и 84,1% от всички; плакати екзантем по тялото се среща при 282-ма (77,8%). Главата е засегната при 199 болни (54,5%) с еритемо-сквамозни папули и плаки по скалпа и/или лицето. Висок е процентът на нокътно засягане – 51,2% от общия брой псориазици (при 187), като липсват такива, боледуващи от Ps. unguium. Наблюдават се всички типични симптоми на нокътната увреда – мазни петна по нокътната плочка, точковидни депресии, липса на епонихиум, ониходистрофии. Дланите и ходилата са променени при 94 пациенти (25,7%), като трябва да се има предвид, че 46 от тях са само с палмо-плантарно засягане (28 са с палмо-плантарна пустулоза и 18 с палмо-плантарна форма на болестта). Гънките (аксиларни, кубитални, ингвинални, субмамарни, ретроаурикуларни) са ангажирани при 49 лица (13,4%), като липсват случаи на хоспитализации за инвертна форма на псориазис (L40.8 по МКБ-10).

След минимален болничен престой от 10 календарни дни и лечение болните са изписвани с кодовете на болестта по МКБ-10 както следва: L40.0 – Псориазис вулгарис, нумуларен псориазис, псориазис с плаки; L40.1 – генерализиран пустулозен псориазис, импетиго херпетиформис, болест на Von Zumbusch; L40.2 – акродерматитис континуа; L40.3 – палмо-плантарна пустулоза; L40.4 – гутатен псориазис; L40.5 – артропатичен псориазис (M07.0–M07.3*, M09.0*) и L40.8 – други видове псориазис, инвертен псориазис. От

обследваните по болничния регистър 365 пациенти, (хоспитализирани еднократно или многократно) с най-висока честота са тези, лекувани със средно-тежък до тежък псориазис с плаки (L40.0) – 195 човека, което е 53,4% от общия брой болни, хоспитализирани по КП 247. С артропатична форма са 92-ма (25,2%), гутатен псориазис е лекуван при 48 (13,15%), палмо-плантарна пустулоза при 28 (7,7%), а тежкият генерализиран пустулозен псориазис при 2-ма (0,55%). Според номенклатурата, другата най-тежка клинична изява на дерматозата – еритродермията (при 7 от нашите пациенти), е кодирана към L40.0, както и тази, със засягане само на дланите и ходилата (при 18) (фиг. 2). Болни с диагнозите Impetigo herpetiformis, Acrodermatitis continua и Psoriasis inversa не са постъпвали на стационарно лечение за проучения период. Същевре-



Фигура 2. Разпределение на пациентите по диагнози, според МКБ-10

менно, част от пациентите, лекувани многократно, са хоспитализирани с повече от една диагноза – псориазис с плаки + еритродермия; псориазис с плаки + артропатичен псориазис; псориазис с плаки + артропатичен псориазис + еритродермия; гутатен псориазис + псориазис с плаки.

Обобщените данни от статистическия регистър на УМБАЛ, наличната болнична документация и анализът на клиничните изяви дават възможност хоспитализираните 365 пациенти с псориазисна болест да се представят по предложението през 2012 г. от Е. Christopher подход [7], който класифицира дерматозата кръстосано на базата на клинични субтипове и морфология на обривите (табл. 4).

Обобщение на резултатите

От началото на 2007 г. до средата на 2012 г. са преминали 1552 пациенти с различни дерматози, от които 548 (35,3%) са по КП 247 – 347 мъже и 201 жени, което определя псориазиса като най-често лекуваната дерматоза в клиниката през последните 5 години. Всички хоспитализирани отговарят на критериите на Европейския консенсус за тежест на заболяването със средни стойности на BSA >3,6; PASI >21,44 и DLQI >11,66. 548-те хоспитализации по КП 247 са осъществени от 365 пациенти, от двата пола, с различна клинична картина на тежкия псориазис, като мъжете значително превъзхождат жените – 1,7:1. В стационарни условия се налага да се лекуват предимно болни с ПС-1 (54%) и клиничен субтип „генерализиран псориазис“ (непустулозен Psoriasis с дисеминирани по цялото тяло плаки – 71,8%) а по МКБ-10 най-висока е честотата на L40.0 (псориазис вулгарис, нумуларен псориазис, псориазис с плаки) и L40.5 (артропатичен псориазис, M07.0–M07.3*, M09.0*).

Дискусия

В направената библиографска справка открит хме единични съобщения за клинично-епидемиологичен анализ на хоспитализирани с псориазис пациенти. Подобни проучвания липсват и в българската специализирана литература през последните години.

По отношение на половото разпределение на изследваната популация резултатите ни (мъже: жени – 1,7:1) са в подкрепа на изнесените от В.А. Adam [3] и V. Meenu и сътр. [14]. Според Е.М. Farber и М.Л. Nall [8] и J.M. Gelfand и сътр. [9] обаче, преобладават болните от женски пол, а О. Stevenson и I. Zaki [24], както и М. Stahle и F. Sanchez [23] отчитат еквивалентно разпределение на псориазис сред двата пола. По данни на Е. Christophers [6] около една четвърт от пациентите имат умерено тежък до тежък псориазис с BSA>3, като жените са по-малко изложени на този риск от мъжете (OR = 1.37, 95% CI: 1.14–1.64). Това обяснява и причината за преобладаването на мъжкия пол над женския при нашите болни.

Възрастовата характеристика на пациентите показва, че в интервала 45–59 г. броят е най-висок (103-ма лекувани еднократно и 43 многократно), следвани от лицата във възраст 60–75 г. (съответно 75 и 26) и от млади хора в зоната 18–44 г. (съответно 61 и 22-ма). Като се има предвид, че лицата над 60-годишна възраст са пенсионери по възраст или по болест, то тежкия псориазис, налагащ хоспитализация сред тези в активна, продуктивна възраст (от 18 до 60 години, 63% от общият брой 365) е един обезпокоителен факт. Получените от нас резултати се доближават до публикуваните от V. Meenu и сътр. (2010 г.) данни за съотношение мъже:жени = 1,3:1 и 67 % на възраст между 20 и 60 години при 100 болни [14]. В проучване на В. Sinniah и сътр. (2010 г.) върху 531 пациенти, стационарно лекувани за 3-годишен период, съотношението мъже:жени е 1,6:1; най-засегна-

Таблица 4. Класификация на заболяването и брой болни (по Е. Christopher, 2012)

СУБТИПОВЕ НА БОЛЕСТТА	КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПСОРИАЗИС			
	НЕПУСТУЛОЗЕН	брой	ПУСТУЛОЗЕН	брой
ЛОКАЛИЗИРАН ПСОРИАЗИС	Psoriasis palmo-plantaris	18	Pustulosis palmo-plantaris	28
ГЕНЕРАЛИЗИРАН ПСОРИАЗИС	Psoriasis с дисеминирани по цялото тяло плаки	262	Psoriasis pustulosa generalisata	2
	Psoriasis guttata	48		
	Erythrodermia psoriatica	7		

та възраст е 40 – 60 год, следвана от 20 – 40 год. (при общо 86% от псориатиците) [22].

Класифицирането на болестта като „ранен“ и „късен“ псориазис започва в средата на 80-те години на 20-и век, след публикацията на T. Henseler и E.Christophers: „Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris“ през 1985 г. [12]. За последните 30 години тази идея е достатъчно усъвършенствана от много автори, като е приета за обичайна практика в научните изследвания [5, 13, 16, 19]. През 2006 г. A.L. Neimann и сътр. постулират бимодалния модел на активност на дерматозата и я определят като „Псориазис – тип 1“ с ранно начало до 40-годишна възраст, пик за изява между 16 и 22 години и засягащ 75% от боледуващите лица и „Псориазис тип – 2“ с начало след 40-годишна възраст и пик на поява след 57–60 години [17]. Тези данни касаят общата популация псориатици. Въпреки това, и имайки предвид факта, че с тежък псориазис боледуват по-често мъжете, направихме типизирането на нашите стационарни пациенти по този модел [7]. От ПС-1 боледуват 197 (54%) от лекуваните 365 псориатици, а 168 (46%) са с ПС-2. Разпределението по пол показва, че с ПС-1 са 109 мъже (55,3%) и 88 жени (44,7%), а с ПС-2 са 107 мъже (63,7%) и 61 жени (32,3%). Всичките 365 пациенти са осъществили 548 хоспитализации, от които 266 еднократни и 282 многократни, т.е. повече от един път са лекувани стационарно 99 лица – 61 са с ПС-1 (38 мъже и 23 жени; 62,3%:37,7%) и 38 с ПС-2 (28 мъже и 10 жени; 73,7%:26,3%). Налага се заключението, че преобладават случаите със средно-тежък до тежък ПС-1, на който се дължат повече от половината случаи на болнично лечение при пациентите, което още веднъж подкрепя твърдението на Gudjonsson et al. [11] и T.Henseler и E.Christophers [12], че тежките форми на псориатичната болест са по-чести, особено сред фамилно обременени индивиди (при нашите болни с ПС-1 са 74–46 мъже и 28 жени, а с ПС-2 едва 16–2 мъже и 4 жени), с ПС-1 в сравнение с болните от ПС-2.

За да класифицираме дерматозата според E. Christophers, в чисто клиничен аспект определихме честотата на типичните за псориазис еритемо-папуло-сквамозни лезии, дисеминирането им по кожата, засягането на придатъците (косми и нокти). В проучената литература резултатите от подобни изследвания са различни и варират между 10 и 30% разлика за всяка топографска област, което е поредното доказателство за многообразието в клиничната изява на псориатичната болест. В големите популационни проучвания повечето автори

определят крайниците и торса като най-често засегнати, отбелязват висока честота на нокътна патология (до 54%) при тежките форми и приемат нокътните промени като прогностичен фактор за прогресия и развитие на псориатичен артрит [1, 3, 7, 13, 10, 19, 21]. Нашите заключения са сравними с общите данни, както и с резултатите, публикувани през 2010 г. от B.Sinniah и сътр. [22] и S.Armeeto и сътр. (2011 г.) за болнични пациенти [14].

Псориатичната артропатия отсъства в предложената от E. Christophers класификация, но в практиката изолирано засягане само на ставите се среща в редки случаи, а съпровождащите артрита плакатни ефлоресценции могат да са локализирани (по лакти и колена или по длани и стъпала напр.) или генерализирани по цялото тяло, до степен на еритродермия [5, 6, 7]. Наблюдавахме това многообразие и сред изследваната популация от хоспитализирани псориатици, част от които са лекувани многократно с повече от една диагноза – гутатен псориазис + псориазис с плаки; псориазис с плаки + еритродермия; псориазис с плаки + артропатичен псориазис; псориазис с плаки + артропатичен псориазис + еритродермия. Получените резултати сравнихме с тези на V. Meenu и сътр. (2010 г.), D.J.Pearse и сътр. (2005 г.) и F.Valenzuela и сътр.(2011 г.) (табл.5).

Сравнявайки данните, трябва да се има предвид, че проучването на V. Meenu и сътр. е непроспективно, кръстосано-срезово, обхваща 100 пациенти за 5-месечен период и има за цел да се изследва честотата на псориазис сред голяма болнична популация, от дерматологичната практика, клиничната картина, съпътстваща патология (диабет, дислипидемия и ССЗ) и терапевтичните схеми, прилагани при болните [14]. D. J. Pearse и сътр. (2005 г.) представят ретроспективен анализ върху 753 пациенти от университетската клиника в Охайо, САЩ, селектирани за периода 1996–2003 г., за обективизиране на други кожни болести, коморбидни състояния (при 551 от тях, предимно с тежка форма), и определяне на риск от сърдечносъдови инциденти сред псориатици [21]. F.Valenzuela и сътр. (2011 г.) обследват 153 пациенти с псориазис, лекувани стационарно в дерматологична клиника за две годишен период, с акцент върху епидемиологията и качеството на живот, като ги разделят на такива с „ранно“ начало (до 30-годишна възраст) и с „късно“ начало (над 30 г.). В заключението си посочват, че изследваната кохорта има клинична характеристика и промени в QoL, съпоставими с пациентите от други страни [25].

Таблица 5. Клиничен субтип на псориазичната болест

Диагноза	V. Меену и сътр. (2010)	D. J. Pearce и сътр. (2005)	F. Valenzuela и сътр. (2011)	В нашето проучване
мъже	57%	42%	60,1%	63,3%
жени	43%	58%	39,9%	36,7%
Psoriasis placata	44%	51%	71,9%	72%
Psoriasis guttata	7%		17,7%	13%
Ps. palmo-plantaris	19%	9%	3,7%	5%
Erythrodermia	6%		2,9%	2%
Psoriasis pustulosa	2%		1%	7,8%
Arthropathia psoriatica		12%	6,5%	25%

Заключение

Българската дерматологична школа има своето достойно присъствие и авторитет в изследването и лечението на псориазиса в световен мащаб. Този факт е достатъчно мотивиращ за провеждане на съвременни проучвания върху епидемиологията и клиниката на хоспитализираната псориазична патология. Намрупващата се фактология за тежки и усложнени форми на дерматозата, съпътстваща коморбидност и промяната в качеството на живот, особено сред младите и хората в активна възраст, подчертават медико-социалната значимост на тази имуно-медицирана възпалителна болест.

Куцонис

- Бомев, Н., И. Бомев, *Псориазис*, 2006, изд. Арсо.
- Желязков А., Цанков Н., *Псориазис и съпътстващи заболявания. Нов поглед върху псориазиса като системно заболяване*, Дерматол и венерол., 2010; 48 (1): 12–16.
- Adam BA. *Psoriasis in a hospital population*. Med. J. Malaysia 1980; 34: 379–374.
- Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P et al. *Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients*, Actas Dermosifiliogr, 2011; 102(5): 365–372.
- Christopher E., *Psoriasis. Clinical spectrum and classification*, Future Medicine, London, UK, 2011.
- Christophers E., *Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum*, Clin Exp Dermatol, 2001; 26: 314.
- Christophers E., *Psoriasis: heterogeneity, innate immunity and comorbidities*, Expert Rev dermatol, 2012; 7(2):195–202.
- Farber EM, Nall ML., *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*. Dermatologica 1974; 148: 1–18.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB. et al., *Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. A population based Study*. Arch Dermatol, 2005; 141: 1537–1541.
- Griffiths EM, Barker JNWN., *Pathogenesis and clinical features of psoriasis*, Lancet 2007; 370: 263–271.
- Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir AA. et al.

HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. J Invest Dermatol, 2002; 118(2): 36–365.

- Henseler T, Christophers E., *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. J Am Acad Dermatol 1985;13: 450–456.
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE., *Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life*, Ann Rheum Dis., 2005; 64 (Suppl 2): ii18–25.
- Meenu V, Shini VK, Emmanuel J. et al., *Prevalence, clinical profile and prescribing pattern of psoriasis in a tertiary care referral hospital*, IJPT, 2010; 2(4): 1241–1252.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303: 1–10.
- Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. *Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms*. Clin Dermatol., 2006; 24(5): 438–447.
- Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM, *The epidemiology of psoriasis*, Expert Rev. Dermatol., 2006; 1(1): 63–75.
- Neimann AL, Shin DB, Wang X. et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis*, J Am Acad Dermatol., 2006; 55(5): 829–835.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J., *Psoriasis*, N Engl J Med., 2009; 361 (5): 496–509.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2009; 23 (Suppl.2): 1–70.
- Pearce D.J., Morrison A.E., Higgins K.B. et al., *The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice*, J Dermatol Treat, 2005; 16: 319–323.
- Sinniah B, Devi PSS, Prashant BS., *Epidemiology of Psoriasis in Malaysia: A Hospital Based Study*, Med J Malaysia, 2010; 65(2): 112–114.
- Stahle M, Sanchez F., *Immunogenetics of psoriasis*. ASHI Quarterly 2006; 19: 16–19.
- Stevenson O, Zaki I. *Introduction to Psoriasis*. Hospital Pharmacist., 2002; 9: 187–190.
- Valenzuela F, Silva P, Valdés MP et al., *Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile*, Actas Dermosifiliogr, 2011; 102(10): 810–816.

Наличие на анаеробни бактерии при болни с хроничен баланит и здрави контроли

А. Митев¹, А. Боянова², Г. Матеев¹, Г. Гергова², И. Митов²

¹Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

²Катедра по медицинска микробиология, Медицински университет – София

Presence of Anaerobes in Patients with Chronic Balanitis and Healthy Controls

A. Mitev¹, L. Boyanova², G. Mateev¹, G. Gergova², I. Mitov²

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

²Department of Medical Microbiology, Medical University – Sofia

Резюме

Анаеробните бактерии са чести причинители на тежки инфекции. В повечето случаи те са смесени аеробно-анаеробни инфекции, които често изискват бърза и адекватна антибиотична и хирургична терапия. Изоляцията, идентификацията и тестването за чувствителност на анаеробните бактерии са специфични и трудни, поради което тази диагностика се прави само в единични центрове у нас и в чужбина.

Цел на настоящето проучване беше да се установи наличието на анаеробни бактерии при мъже с хроничен баланит. Изследвани бяха 66 души с хроничен баланит, от които 45 нелекувани, 12 лекувани и 9 безсимптомни доброволци. Анаероби бяха доказани в 31 (68.9%) от нелекуваните симптоматични, в 5 (41.7%) от лекуваните симптоматични болни и в двама (22.2%) от безсимптомните. От нелекуваните симптоматични болни бяха изолирани 47 щамове грам-негативни анаероби, като най-чести изолати бяха *Prevotella* spp., а от грам-позитивните най-често се изолираха грам-положителни

анаеробни коки (ГПАК). От лекуваните симптоматични бяха доказани 9 щамове грам-негативни анаероби, като най-чести изолати бяха *Prevotella* spp., а от грам-позитивните анаероби най-чести изолати бяха ГПАК. От безсимптомните контроли бяха изолирани само два щамове - пигментна *Prevotella* и *Lactobacillus* sp. Клостридии бяха намерени в проби от четири нелекувани симптоматични болни. Интересно, един щам нетоксигенен *Clostridium difficile* беше намерен при нелекуван пациент. В заключение, анаероби бяха намерени два пъти по-често при нелекувани симптоматични (68.9%) отколкото при останалите (33.3%, $p=0.006$), което показва тяхното участие в етиологията на хроничните баланити. Сигнификантно преобладаваха грам-положителните анаероби (38 щамове) пред грам-отрицателните (20 щамове, $p=0.0008$). За първи път се съобщава наличието на *Clostridium difficile* при болни с хроничен баланит.

Ключови думи: хроничен баланит, анаероби, *Clostridium difficile*

Abstract

The anaerobic bacteria are common cause of serious infections. In most of the cases they are mixed aerobic-anaerobic infections, which demand fast and adequate antibacterial and surgical therapy. Isolation, identification and susceptibility testing for anaerobic bacteria are specific and difficult, that's why this kind of diagnostics is made in single centres in our country and abroad.

Aim of the present study was to evaluate the presence of anaerobic bacteria in men with chronic balanitis. There were examined 66 subjects, including 45 untreated and 12 treated patients with chronic balanitis, 9 asymptomatic volunteers. Anaerobes were detected in 31 (68.9%) of the untreated symptomatic patients, 5 (41.7%) of the treated patients and two (22.2%) of the asymptomatic

matic volunteers. From the untreated symptomatic patients we detected 47 anaerobic strains, most often in the Gram-negative anaerobes *Prevotella* spp., and in Gram-positive anaerobes- Gram-positive anaerobic cocci (GPAC). From the treated patients we found 9 strains, often in the Gram-negative anaerobes *Prevotella* spp., and in Gram-positive anaerobes- GPAC. From the asymptomatic controls we isolated only two strains- pigmented *Prevotella* and *Lactobacillus* sp. Clostridia were detected in four untreated symptomatic patients. Interestingly, one non-toxigenic *Clostridium dif-*

ficile strain was found in an untreated patient. In conclusion, anaerobic bacteria were found twice more often in the untreated symptomatic patients (68.9%) than in the reminder (33.3%, $p=0.006$), which shows their participation in the etiology of the chronic balanitis. Significantly predominated the Gram-positive anaerobes (38 strains) compared with the Gram-negative ones (20, $p=0.0008$). This is the first report on *Clostridium difficile* isolation in patients with chronic balanitis.

Keywords: chronic balanitis, anaerobes, *Clostridium difficile*

Увод

Анаеробните бактерии са чести причинители на тежки инфекции. В повечето случаи те са смесени аеробно-анаеробни инфекции, които изискват бърза и адекватна антибиотична и хирургична терапия. Изолацията, идентификацията и тестването за чувствителност на анаеробните бактерии са специфични и трудни, поради което тази диагностика се прави само в единични центрове у нас и в чужбина [6].

Баланитите представляват възпаление на glans penis, а когато е засегнат и препуциума, се наричат баланопости [3]. Инфекциозните баланити се наблюдават по-често при пациенти без циркумизация, както и при болни с диабет.

Инфекциозните баланити представляват локализирано заболяване или съпътстват друго - като диабет или имунокомпрометирано състояние на пациента. Причинители на тези инфекции могат да бъдат различни микроорганизми, напр. гъби- *Candida* spp., бактерии *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. от група B and D (чести причинители), но също и анаеробни бактерии, вируси и паразити [7, 8]. Сериозен проблем на тези инфекции е рискът от рецидивирание или хронифициране [3].

Участието на анаеробните бактерии в инфекциозните баланити е много слабо проучен медицински проблем. Счита се че анаеробните условия в субпрепуциалното пространство са главен фактор за развитието на анаеробните бактерии и последващо възпаление. [9].

Само единични публикации засягат участието на анаеробните бактерии в инфекциозните баланити и то предимно т. нар. гангрена на Fournier, която представлява специфична форма на некротизиращ фасциит, една от най-тежките анаеробни инфекции. Гангрената на Fournier е животозастрашаваща синер-

гична инфекция от анаеробни и аеробни микроорганизми [8]. Микроорганизмите, които участват в патогенезата на гангрената на Fournier, са *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., анаеробни бактерии и гъби [10].

Цел на настоящето проучване беше да се установи наличието на анаеробни бактерии в проби от нелекувани и лекувани с хроничен баланит и безсимптомни доброволци.

Материал и методи

Проби бяха вземани от кожата на glans penis от 66 необрязани мъже на възраст 19-55 години, от които 45 нелекувани и 12 лекувани с хроничен баланит, както и 9 безсимптомни доброволци.

Клиничните материали бяха изследвани за анаеробни бактерии според най-съвременните препоръки на Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual [6]. За изолация на бактериите беше използвана оптималната среда за възкителни анаеробни видове (Анаеробе Basal agar, Охид с овнешка кръв) и анаеробна инкубация с пликчетата Анаероген AN0025 (Охид), удължена до 7 дни за изолиране на бавно-растящите, или потиснатите щамове.

Изолацията на анаеробите беше направена както е описано в предишна публикация [2]. Щамовата идентификация беше правена според оцветяването по Грам, морфологията на колонииите, аеробните контроли, чувствителността към дискове със специално натопарване, спот индол, каталаза и API system Rapid ID 32 A (bioMerieux).

Статистически анализ

Различията между групите бяха доказвани с хи-квадрат, или Fisher's exact test, когато е подходящо.

Резултати

Анаероби бяха доказани в 31 (68.9%) от нелекуваните симптоматични, в 5-ма (41.7%) от лекуваните симптоматични болни и в двама (22.2%) от безсимптомните. От нелекуваните симптоматични болни бяха изолирани 47 анаеробни щамове, грам-негативни анаероби като най-често бяха намерени *Prevotella* spp., а от грам-позитивните анаероби най-чести изолати бяха грам-положителни анаеробни коки. От лекуваните симптоматични бяха доказани 9 щамове, от грам-негативни анаероби с най-чести изолати *Prevotella* spp., а от грам-позитивните анаероби най-чести изолати бяха ГПАК. От безсимптомните контроли бяха изолирани само два щамове - пигментна *Prevotella* и *Lactobacillus* sp. (табл. 1). Клостридии бяха изолирани от четири нелекувани симптоматични болни.

Обсъждане

Анаеробни бактерии бяха намерени два пъти по-често при нелекувани симптоматични (68.9%) отколкото при останалите (33.3%, $p=0.006$), което показва тяхното участие в етиологията на хроничните баланити. Анаеробни бактерии, напр. *Prevotella* и *Bacteroides* species, бяха изолирани от повечето (76%) от пациентите с баланопостити срещу само 21% от здравите пациенти в контролната група [3]. В настоящето проучване обаче преобладаваха сигнификантно грам-положителните анаероби (38 щамове) пред грам-отрицателните (20 щамове, $p=0.0008$).

Най-честите грам-негативни анаеробни изолати бяха *Prevotella bivia* and *Prevotella disiens* (10 щамове), а най-преобладаващите грам-позитивни бяха грам-позитивните анаеробни коки – 24 щамове, от които най-често беше намерена

Таблица 1. Анаеробни щамове изолирани от безсимптомни, нелекувани и лекувани симптоматични болни с хроничен баланит

Вид анаеробни бактерии	Брой щамове			
	Безсимптомни	Нелекувани симптоматични	Лекувани симптоматични	Общо
Брой на изследвани лица	9	45	12	66
<i>Prevotella</i> spp.	1	9	4	14
<i>Porphyromonas</i>	0	0	1	1
<i>Campylobacter gracilis</i>	0	1	0	1
<i>Fusobacterium</i> spp.	0	2	0	2
<i>Veillonella</i>	0	1	1	2
<i>Finegoldia magna</i>	0	9	1	10
<i>Anaerococcus prevotii</i>	0	3	1	4
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	0	4	0	4
Други видове ГПАК	0	6	0	8
<i>Clostridium innocuum</i>	0	1	0	1
<i>Clostridium difficile</i>	0	1	0	1
<i>Clostridium hastiforme</i>	0	1	0	1
<i>Clostridium tertium</i>	0	1	0	1
<i>Eggerthella/ Eubacterium</i>	0	5	1	6
<i>Lactobacillus</i>	1	1	0	2
<i>Bifidobacterium</i>	0	2	0	2
Общо грам-негативни	1	13	6	20
Общо грам-позитивни	1	34	3	38
Всичко	2	47	9	58

Finegoldia magna (10 шама). Това е важно с оглед на факторите на вирулентност на *F. magna*, които са едни от най-честите и вирулентни ГПАК [1]. Важно е също така наличието на най-вирулентните анаероби - клостридии - в проби от четири нелекувани безсимптомни болни. За първи път се съобщава наличието на *Clostridium difficile* (немоксигенен щам според токсигенната култура) при един нелекуван пациент.

Преобладаващите анаеробни бактерии при баланити се изолират често и при бактериална вагиноза, напр. ГПАК (*Anaerococcus* spp., *Finegoldia* spp. и *Peptoniphilus* spp.) и грам-негативните анаеробни пръчици (*Prevotella* spp.) [9]. Считаме че наличието на анаероби по пениса при мъжа, би могло да бъде асоциирано с честотата на бактериалната вагиноза у половата партньорка, както и вероятно обратното [9].

За терапия на инфекциозните баланити, Edwards et al. препоръчват системно лечение с metronidazole 2 пъти по 400 mg на ден за една седмица или amoxicillin/clavulanate 375 mg 3 пъти на ден за една седмица. Предложеното от тях локално лечение е с clindamycin крем 2 пъти дневно до преодоляване на симптомите. Могат да бъдат използвани също така макролиди (erythromycin и azithromycin) и цефалоспорици, както и различни антибиотични комбинации при наличие на смесена инфекция от аеробни и анаеробни бактерии [4].

Изводи

В заключение, анаеробни бактерии бяха намекнати два пъти по-често при нелекувани симптоматични мъже, отколкото при останалите, което показва тяхното участие в етиологията на хроничните баланити. Сигнификантно преобладаваха грам-положителните анаероби пред грам-отрицателните бактерии. За първи път се съобщава наличието на *Clostridium difficile* при болни с хроничен баланит.

Книзопус

1. Boyanova, L., D. Osmanliev, D. Petrov, I. Mitov, I. Usunova, S. Petrov, Tz. Minchev. Anaerobic cocci and their resistance patterns to penicillin, cefoxitin, clindamycin and metronidazole: a Bulgarian study. - Clin Microbiol Infect. 6, 2000, 622–624.
2. Boyanova, L., R. Kolarov, G. Gergova, E. Deliverska, J. Madjarov, M. Marinov, I. Mitov. Anaerobic bacteria in 118 patients with deep-space head and neck infections from the University Hospital of Maxillo-Facial Surgery, Sofia, Bulgaria. J. Med. Microbiol.- 55, 2006, 1285–1289.
3. Edwards, S. Balanitis and balanoposthitis: a review. - Genitourin Med. 72, 1996, 155–159.
4. Edwards, S.K., European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of balanoposthitis. - Int J STD AIDS. 12 Suppl 3, 2001, 68–72.
5. Ghnnam, W.M. Fournier's gangrene in Mansoura Egypt: A review of 74 cases. - J Postgrad Med 54, 2008, 106–109.
6. Jousimies-Somer, H., P. Summanen, D. Citron, E. J. Baron, H.M. Wexler, S.M. Finegold, eds. (2002). Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual. Belmont, Ca: Star Publishing.
7. Köhn, F.M. Skin changes of the penis. Differentiation between local findings and systemic diseases! - MMW Fortschr Med. 144, 2002, 30–32, 34–35.
8. Lisboa, C., A. Ferreira, C. Resende, A.G. Rodrigues. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. - Int J Dermatol. 48, 2009, 121–124.
9. Price, L.B., C.M. Liu, K.E. Johnson, M. Aziz, M.K. Lau, J. Bowers, J. Ravel, P.S. Keim, D. Serwadda, M. J. Wawer, R.H. Gray. The effects of circumcision on the penis microbiome. PLoS One. 5, 2010, e8422.
10. Talwar, A., N. Puri, M. Singh. Fournier's gangrene of the penis: a rare entity. - J Cutan Aesthet Surg. 3, 2010, 41–44.

Проучването беше осъществено с помощта на грант от Договор 3-Д/2011, Проект 1/2011 г. на МУ-София.

Комбинирано климатолечение на болни с psoriasis vulgaris в специализирана болница за рехабилитация – Тузлата

И. Богданов¹, И. Гроздев², К. Кирчева³, Н. Цанков¹

¹Отделение по дерматология и венерология, Болница Токуда – София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински Факултет, Медицински университет – София

³Специализирана болница за рехабилитация Тузлата – Балчик

Combinet Climat Therapy of Patients with Psoriasis Vulgaris in Specialized Hospitale for Rehabilitation – Tuzlata

I. Bogdanov¹, I. Grozdev², K. Kircheva³, N. Tsankov¹

¹Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital – Sofia

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

³Specialized Hospitale for Rehabilitation – Tuzlata, Balchik

Резюме

Псориазисът е хелиофилна болест и състоянието на повечето пациенти се подобрява значително при излагане на слънце. Това дава основание за търсене на различни терапевтични схеми, използващи слънцето и други естествени природни дадености за лечение на псориазис. Проучването доказва по-доброто терапевтично повлияване при пациенти с psoriasis placata, лекувани с комбинирано климатолечение, включващо таласотерапия, пелоидотерапия и балнеотерапия в Специализираната болница за ре-

хабилитаци “Тузлата” край Балчик в сравнение с контролна група пациенти с psoriasis placata, лекувани с тесноспектрна УВ-Б терапия. Обсъжда се икономическата целесъобразност на комбинираното климатолечение в сравнение със стационарното лечение на псориазис в рамките на сега съществуващите клинични пътеки на НЗОК.

Ключови думи: Psoriasis vulgaris, комбинирано климатолечение, Специализирана болница за рехабилитация - Тузлата

Abstract

The psoriasis is a heliophylic disease and the condition of the most of the patients improves substantially after exposure to sunlight. That's the main reason why we are searching for different therapeutic modalities, using the sunlight and other natural resources for treating the disease. This study proves the better therapeutic effect of combined climathotherapy including thalassotherapy, peloidotherapy

and balneotherapy provided by Specialized rehabilitation clinic of “Tuzlata” compared to the NB UVB phototherapy. We discuss the economic feasibility of the combined climatotherapy compared to the hospital treatment funded by NHIF.

Keywords: Psoriasis vulgaris, Combinet Climat Therapy, Specialized Hospitale for Rehabilitation – Tuzlata

Псориазисът е хелиофилна болест и кожният статус на повечето пациенти се подобрява значително при излагане на слънце. Описания на случаи на псориазис, лекуван със слънце и морска вода има още от древността, но първите сериозни проучвания в тази област са принос и на Българската дерматологична школа. За близо 50 години [1] повече от 15000 пациенти са лекувани по този метод в България [2, 3, 9, 17]. Добрите резултати, малкото странични реакции, високата удовлетвореност на пациентите и ниската себестойност, превръщат таласотерапията в ценна алтернатива на традиционното лечение на псориазиса не само в България, но и по света.

Балнео- и пелоидотерапията са други климатолечебни методи, с доказана ефективност за лечение на псориазис. Това лечение може да се провежда и на закрито, поради което не зависи от климатичните условия. Развитието на балнеоложкия туризъм в последните години даде известен тласък на този вид лечение. Сериозните проучвания в тази област в България обаче са оскъдни и са предимно в областта на балнеотерапията [4-8]. Липсата на проучвания върху лечебния ефект на калолечението в България ни лишава от ценни наблюдения за ползата му при пациенти с псориазис.

Доказателства за терапевтичния ефект на таласо-, балнео- и пелоидотерапията при псориазис се появяват все по-често предимно в чуждестранната специализирана литература. Въпреки това почти липсват проучвания на терапевтичния ефект при комбиниране на един ли повече климатолечебни метода. Това се дължи на факта, че местата, на които има събрани в непосредствена близост няколко климатични фактора, позволяващи провеждането на климатолечение, са голяма рядкост. Комбинирано климатолечение се провежда на Мъртво море [11] и на Синята Лагуна в Исландия [15]. Резултатите от проучванията на тези места показват по-голям терапевтичен ефект и по-дълги ремисии при комбинирането на две или повече форми на климатолечение.

Материал и методи

Нашето проучване се проведе в Специализираната болница за рехабилитация (СБР) – Тузлата, която се намира в местността Балчишка Тузла, на 5 километра от град Балчик. В него участваха 81 пациенти с плакетен псориазис (53 мъже и 28 жени) на възраст от 10 до 73 години, разпределени в две групи (група А и група В) в зависимост от вида на провежданото лечение.

В група А бяха включени 45 пациенти (25 мъже и 20 жени) на средна възраст 45 години (16-73) с плакатна форма на psoriasis vulgaris. 21 пациенти бяха 3-ти фототип и 24 пациенти 4-ти фототип.

При пациентите от тази група беше проведено 14-дневно лечение с хелиотерапия, бани с морска вода, пелоидотерапия, бани с лиманна вода, непосредствено преди и след калните процедури, балнеотерапия (душове с минерална вода) и употреба на емолиенти вечер след душовете с минерална вода (Хемосе®, Липикар®).

Хелиотерапията се провежда на плажната ивица непосредствено до СБР Тузлата чрез дозирано излагане на слънчевите лъчи в часовете 9:00-12:00 и 15:00-17:00. Времетраенето на излагането на слънчевите лъчи нараства постепенно, като през първите 2 дена то е от 30 до 60 минути, съответно по корем и по гръб и постепенно времетраенето се увеличава до достигане на общо 5 часа дневно.

Баните с морска вода се провеждат на плажната ивица непосредствено до СБР Тузлата по време на процедурите с хелиотерапия. Солеността на морската вода на повърхността достига 17,3 — 18,2 g/l. Общата минерализация на водата е 19,0 g/100 l. Характеристиката е на хлориднонатриева, а също и на горчива сулфатно-магнезиева вода. На ден се правят между 4 и 6 бани като еднократният престой в морската вода не надвишава 10 минути и се прекратява незабавно при появата на тръпки.

Пелоидотерапията се провежда по т. нар. „египетски метод“ в откритата калолечебница на СБР „Тузлата“ в слънчевите дни и по апликационния метод в закритата калолечебница на лечебното заведение при неподходящи климатични условия. При *египетския метод* тялото се намазва на открито с кал, изчаква се калта да изсъхне и да промени цвета си от черен в светлосив, след което се отмива с лиманна, морска или минерална вода. При *апликационния метод* отделни части или цялото тяло се намазват със затоплена до телесна температура кал и се увиват с фолио и одеяло. След 20-минутен престой, тялото се отмива и се измива с минерална вода. За целите на проучването се използва лечебната кал от находището на СБР Тузлата. Калта е лиманна, средно сулфидна (сероводород 0,6 g/kg), високо минерализирана (65,8 g/kg течна фаза) и има неутрална активна реакция. В течната фаза на тази кал се съдържа най-високата концентрация на сулфатни йони в лечебна кал в България (8,3 g/kg), както и калциеви йони (3,6 g/kg), натриеви йони (18,0

Таблица 1. Разпределение на пациентите с плакатоен псориазис в зависимост от проведеното лечение

	Група А	Група В1	Група В2
Пациенти (n)	45	36	17
Пол (мъже/жени)	25/20	28/8	15/2
Възраст	45 (16-73)	48 (10-70)	54 (37-67)
Форма на псориазис	плакатоен	плакатоен	плакатоен
Метод на лечение	климатолечение	фототерапия	фототерапия
Продължителност	14 дни	10 процедури	20 процедури

Таблица 2. Разпределение на пациентите с плакатоен псориазис в зависимост от началните и крайните стойности на PASI и намалението на PASI в проценти

	Група А	Група В1	Група В2
PASI преди	12,6	7,83	8,81
PASI след	4,8	4,01	2,35
Намаление на PASI	65,78%	49,09%	72,6%

g/kg), бромиди (92 mg/kg).

Балнеотерапията се провежда чрез прилагане на душове с минерална вода от термалното находище, намиращо се на територията на СБР Тузлата. Тази вода спада към слабо минерализираните минерални води. Тя е изотермална (температура 33°C), с леко алкална реакция (рН 7,8) и минерализация от 659 mg/kg. Със съдържание от 2 mg/kg сулфидни йони, тази минерална вода спада към сулфидосъдържащите минерални води. Балнеоспецифичното действие на тези води се обуславя от серни съединения на двувалентната сяра (сероводород, полисулфиди, хидросулфиди, тиосульфати и др.), които имат активно физиолого-терапевтично действие, благодарение на своите редукиционни свойства.

В контролна група В бяха включени 36 пациенти (28 мъже и 8 жени) на средна възраст 48 години (10-70) с плакатна форма на

Psoriasis vulgaris. Двама пациенти бяха 2-ри фототип, 13 пациенти – 3-ти фототип, 20 пациенти – 4-ти фототип и 1 пациент – 5-ти фототип.

Фототерапията на контролната група пациенти бе проведена в Клиниката по кожни и венерически болести на УБАЛ „Александровска“. За целите на проучването бе използван апарат на фирмата Waldmann (Waldmann Full Body UV Therapy System UV 5040) с 40 лампи Philips TL01

с мощност 100W, основно излъчване в диапазона 310-315 nm и максимум на излъчване при дължина на вълната от 311 nm.

Фототерапевтичните процедури бяха проведени с постепенно нарастващи дози по схема с начална доза в зависимост от фототипа на пациента и варираща от 200 mJ/cm² до 500 mJ/cm², като максималната доза в хода на лечението не надхвърли 2500 mJ/cm².

Като локална терапия бяха използвани само емолиенти (охладителен крем, Хемосе®, Lipikar®).

За оценка на терапевтичната ефективност на прилаганите лечебни методи беше използван PASI. Стойностите на PASI бяха изчислявани в началото и в края на климатолечението, както и в началото и в края на фототерапията.

Използвани бяха статистически тестове за сравняване на групи (*Student T тест* и *Mann-Whitney тест*).

Резултати

Средната стойност на PASI в началото (PASI преди) на климатолечението при пациентите от група А бе 12,6, а в края на лечението 4,8 (PASI след) (табл. 2).

В група В се оформиха две подгрупи: Група В1 (36 пациенти, от които 28 мъже и 8 жени, на средна възраст 48 години), провели 10 процедури фототерапия и Група В2 (17 пациенти, от



Фигура 1. Дерматологичен статус при пациент, провеждащ комбинирано климатолечение, на 1-ви и 15-и ден от климатолечебния курс



Фигура 2. Дерматологичен статус при пациент, провеждащ комбинирано климатолечение, на 1-ви и 15-и ден от климатолечебния курс



Фигура 3. Дерматологичен статус при пациентка, провеждаща комбинирано климатолечение, на 1-ви и 15-и ден от климатолечебния курс

които 15 мъже и 2 жени, на средна възраст 54 години), провели 20 процедури фототерапия.

Средната стойност на PASI в началото (PASI преди) на фототерапията при пациентите от група B1 е 7,83, а в на 10 процедура е 4,01 (PASI след) (табл. 2).

Средната стойност на намалението на PASI в проценти за пациентите, провеждащи комбинирано климатолечение бе 65,78%, докато средната стойност на намалението на PASI при пациентите, провели 10 процедури фототерапия е 49,09%. Между двете стойности има статистически значима разлика ($p < 0,001$). (фиг. 4)

38 (85%) от пациентите от група A и 19 (53%) от пациентите от група B1 са постигнали намаление на PASI с повече от 50%, 17 (38%) от пациентите от група A и 4 (11%) от пациентите от група B1 са постигнали намаление на PASI с повече от 75% и 7 (16%) от пациентите от група A са постигнали намаление на PASI с повече от 90% (фиг. 5).

Средната стойност на PASI при пациентите контролна група B2, преди започване на фототерапията (PASI преди), е 8,81, а средната стойност на PASI след приключване на курс от 20 процедури фототерапия (PASI след) е 2,35 (табл. 2).

Средната стойност на намалението на PASI в проценти за пациентите, провеждащи комбинирано климатолечение бе 65,78%, докато при пациентите провели по 20 процедури фототерапия тази стойност е 72,26%. Между двете стойности няма статистически значима разлика ($p = 0,266$) (фиг. 6).

38 (85%) от пациентите от група A и 16 (94%) от пациентите от група B2 са постигнали намаление на PASI с повече от 50%, 17 (38%) от пациентите от група A и 6 (35%) от пациентите от група B2 са постигнали намаление на PASI с повече от 75% и 7 (16%) от пациентите от група A и 3 (18%) от група B2 са постигнали намаление на PASI с повече от 90% (фиг. 7).

Обсъждане

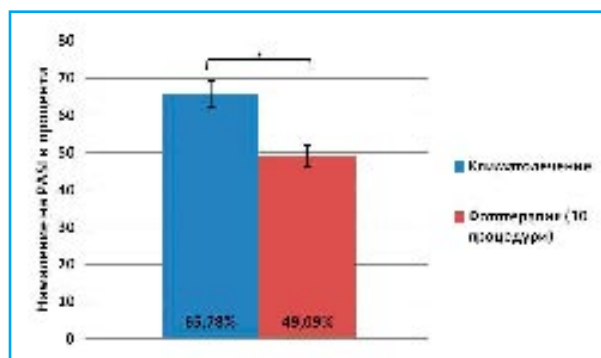
Резултатите показват, че комбинираното климатолечение е по-ефективно от лечението с 10 процедури тесноспектрна УВ-Б фототерапия по отношение на подобрението в дерматологичния статус на гладката кожа. Добрият ефект на климатолечението може да се обясни със синергичното действие на няколко лечебни фактора (слънчева радиация, минерална, морска и лиманна вода и лечебна кал). Аналогични

резултати са описани при провеждане на таласотерапия на българското Черноморие [3, 14], както и при провеждане на таласотерапия [12] и комбинирано климатолечение [16] на Мъртво море. В същото време трябва да се отбележи, че терапевтичен курс от 10 процедури фототерапия, в по-голямата част от случаите, е недостатъчен за постигането на добро клинично повлияване. Ограничението в броя процедури произлиза от факта, че клиничната пътека (КП №247) на НЗОК за лечение на тежко протичащи форми на псориазис е 10 дни и фототерапията след изтичането на клиничната пътека се заплаща изцяло от пациента. Ограниченията в продължителността на климатолечението по време на провеждане на проучването бяха свързани основно с цената на престоя, която също се заплаща изцяло от пациента. Данни от световната литература показват, че комбинирано климатолечение за 28 дена многократно превъзхожда по клинични резултати същото лечение за период от 12-14 дена [12, 15].

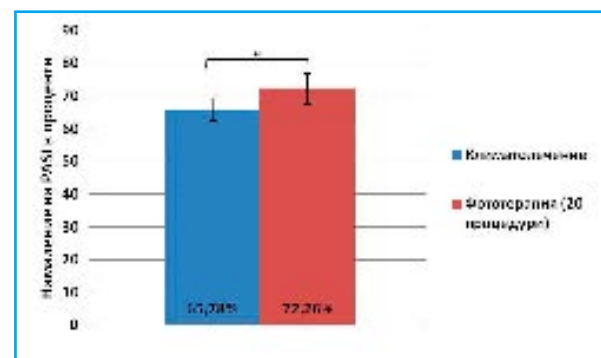
За да се повиши степента на терапевтично повлияване при пациентите, провеждащи тес-

носпектрна УВ-Б терапия, Френското дружество по фотодерматология препоръчва провеждане на курс на лечение с продължителност между 20 и 40 процедури [10]. При част от пациентите, при които бе възможно провеждането на фототерапия в амбулаторни условия, продължихме лечението до общо 20 процедури. Тази продължителност на лечебния курс води до повишаване на процента на пациентите с PASI 50 до 94%, а на пациентите с PASI 75 до 35,2%. Получените резултати са сходни с резултатите от други проучвания [13] и дават основание да се твърди, че 14-дневното комбинирано климатолечение е със същата ефективност, като курс от 20 процедури тесноспектрна УВ-Б фототерапия. В същото време себестойността на комбинираното климатолечение и на курса от 20 процедури тесноспектрна УВ-Б терапия е почти еднаква.

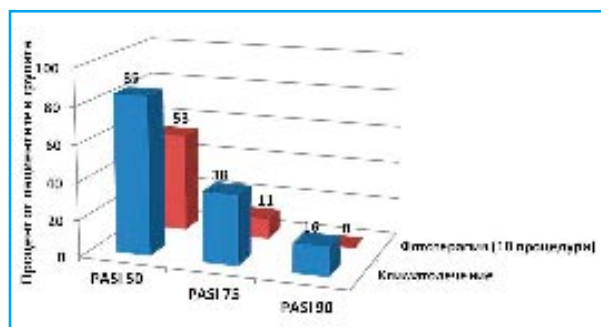
По-бързият ефект на климатолечението, вероятно се дължи на синергичното действие на различните климатотерапевтични фактори в състава на комбинираното климатолечение. От така изложените факти можем да заклю-



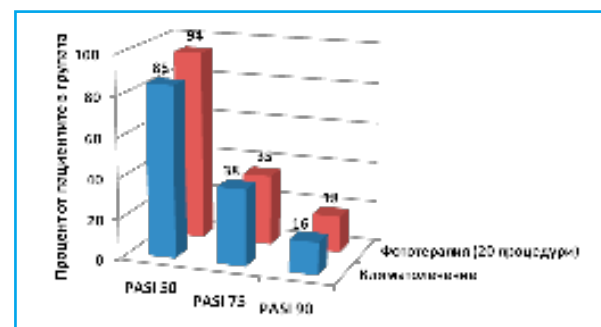
Фигура 4. Средното намаление на PASI в проценти при група А и контролна група В1 (средна $\pm$ стандартна грешка на средната) $^{*}(p < 0,001)$



Фигура 6. Средното намаление на PASI в проценти при група А и контролна група В2 (средна $\pm$ стандартна грешка на средната) $^{*}(p = 0,266)$



Фигура 5. Сумарно разпределение на пациентите провеждащи климатолечение (група А) и 10 процедури фототерапия (група В1) според намалението на PASI в проценти



Фигура 7. Сумарно разпределение на пациентите от група А и група В2 според намалението на PASI в проценти

чим, че комбинираното климатолечение е по-целесъобразно от стационарното лечение на плакатен псориазис в рамките на сега съществуващите клинични пътеки.

На фона на международната икономическа криза и влошаващия се икономически статус на населението, модерната медицина предлага все по-високотехнологични и все по-скъпи методи за лечение. Това неминуемо ще доведе до невъзможност на голяма част от населението да получи достъп до модерна терапия. Преоткриването на климатолечението като високоефективен и в същото време сравнително евтин метод за лечение в дерматологията, предлага една приемлива алтернатива на медикаментозното лечение.

Провеждането на такива проучвания е особено ценно за страна като България, разполагаща с огромно богатство на климатотерапевтични фактори и скромен бюджет за здравеопазване. Възможността за провеждане на комбинирано климатолечение, с използването на минерална, лиманна и морска вода, лечебна кал и подходящи условия за хелио- и аеротерапия, е уникална по рода си и крие сериозен потенциал за развитие на медицински туризъм.

Книгопис

1. Балева Н., Мустаков Г., Йовев С., *Хелио- и таласотерапия на псориазис на Черно море*. Медицина и Физкултура, 1962. 6: 41.
2. Ботева-Златкова Н., *Проучвания на таласотерапията при псориазис*. Канг. дис.1974, С.
3. Грозев И., *Терапевтични подходи при пациенти с псориазис*. Дисертация 2007, Медицински университет София. С.
4. Дайски А. *Балнеология*. Мед. и физк. 1977, С.
5. Караколев Д., Загорски Г., *Лечебно профилактични възможности на новооткритите балнеолечебни води в НРБ*. Мед. и физк. 1978 С.
6. Колев А., *Клинично наблюдение на кожно болни с минералната вода в с. Ягода Старозагорско*, in *XI национална конференция по дерматол. и венерол.* Стара Загора. 1988.
7. Колев А., Златков НБ, Цанков Н., *Комбиниран метод за лечение на псориазиса с минерална вода, фотохимиотерапия и псанол*, in *XI национална конференция по дерматол. и венерол.* Стара Загора. 1988.
8. Крумов Н, Златков НБ, Киряков А, Костова В, Попов Я, *Лечение на някои дерматози в мари-костинските бани*, in *XI национална конференция по дерматол. и венерол.* Стара Загора. 1988.
9. Мустаков Г, Златков НБ, Пехливанов Г, *Дългосрочни резултати от таласотерапия на псориазис*, in *2ри Конгрес на Българските дерматолози с международно участие*. София. (резюме). 1975.
10. Beani, J.C. and M. Jeanmougin, [Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology]. *Annales de dermatologie et de venereologie*, 2010. 137(1): 21–31.
11. Cohen, A.D., et al., *Effectiveness of climatotherapy at the Dead Sea for psoriasis vulgaris: A community-oriented study introducing the 'Beer Sheva Psoriasis Severity Score'*. *J Dermatolog Treat*, 2005. 16(5–6): 308-13.
12. Cohen, A.D., et al., *Outcome of "short-term" Dead Sea climatotherapy for psoriasis*. *Acta dermato-venereologica*, 2008. 88(1): 90–1.
13. Diffey, B.L., *Towards optimal regimens for the UVB phototherapy of psoriasis: a mathematical model*. *Acta dermato-venereologica*, 2004. 84(4): 259-64.
14. Kazandjieva, J., et al., *Climatotherapy of psoriasis*. *Clin Dermatol*, 2008. 26(5): 477–85.
15. Olafsson, J.H., B. Sigurgeirsson, and R. Palsdottir, *Psoriasis treatment: bathing in a thermal lagoon combined with UVB, versus UVB treatment only*. *Acta Derm Venereol*, 1996. 76(3): 228–30.
16. Sukenik, S., et al., *Treatment of psoriatic arthritis at the Dead Sea*. *J Rheumatol*, 1994. 21(7): 1305–9.
17. Zlatkov, N.B., A. Dourmishev, and D. Dogramadjiev, *PUVA, SUP and thalassotherapy in the treatment of psoriasis. Comparative investigations*, in *17th World Congress of Dermatology*. West Berlin. 1987 p. 32.

Trichorrhexis nodosa – клиничен случай с обзор в литературата

М. Кагурина, В. Матеева

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Trichorrhexis Nodosa – Clinical Case with Review in the Literature

М. Kadurina, V. Mateeva

Department of dermatovenereology and allergology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме

Trichorrhexis nodosa (TN) представлява сравнително често срещано нарушение на нормалната структура на космените стебла, характеризиращо се с образуването на възловидни структури по хода на косъма и фрактури в трансверзално направление с „четковиден” вид на свободния космен край. Етиологията на TN се свързва както с генетични дефекти, така и с въздействието на физични или химични фактори. Клинично се проявява като локализирана или дифузна алопеция и късо космено стебло.

Представяме случай на TN при момиче на 3 години с картина на изолирана дифузна алопеция и нормално психо-соматично развитие за възрастта. Касае се за дете от първа патологично протекла бременност, заченато in vitro след хормонална стимулация на майката и осеменяване с биологичен материал от съпруга поради неустановени репродуктивни

неполюки. Родоразрешението е извършено по спешност със sectio caesarea в 30 г. с. по индикации от страна на плода, като новороденото било в увредено общо състояние при раждането. Веднага след родовия акт цялото налично окосмяване опаднало. В последващия период максималната дължина на косменото стебло достига около 1 cm, след което се „чупи” при минимално физично въздействие. Обективно се установява фоликуларна хиперкератоза и рядко разположени космени стебла с дължина около 0,5-1 cm. При светлинна микроскопия се установява „paint brush” (четка за рисуване) разклонение на дисталния космен край. До момента е проведено лечение с локални кортикостероиди и имуномодулатори с умерен терапевтичен резултат. Фамилната анамнеза за заболявания на кожните придатъци е негативна.

Abstract

Trichorrhexis nodosa is a relatively common dermatologic condition due to structural defects in the hair shaft. Etiology is related to physical or chemical trauma or genetic defect. The clinical manifestation is with diffuse or localized alopecia and hairs breaking shortly above the skin level.

We present a case of a 3-year-old girl with isolated diffuse alopecia and normal psycho-somatic status. This is a child from in vitro conception and pathological pregnancy. The delivery is induced

through cesarean section in the 30th week because of deterioration of the fetal condition. After the birth all the hair fell out. In the neonatal period the hairs broke at the length of 0,5- 1 cm upon minimal physical trauma. The histopathological examination revealed “paint brush” deformity at the distal end of the hair. Until present it has been performed treatment with local corticosteroids and immunomodulators with moderate therapeutic effect. Familial anamnesis for hair shaft disorders is negative.

Въведение

Космените фоликули продуцират косми с различен размер от малки велусни до дебели терминални косми. Косъмът се разделя на булбус, супрабулбарна зона, истмус и инфундибулум. Космите са с ектодермален произход и водят началото си от космените герминативни клетки в ембриона, които вследствие взаимодействието си с мезенхимните клетки на дермалните папили се диференцират в анаген косми с всички фоликуларни компоненти, включително себацейни и апокринни жлези [1].

Нормална космена структура

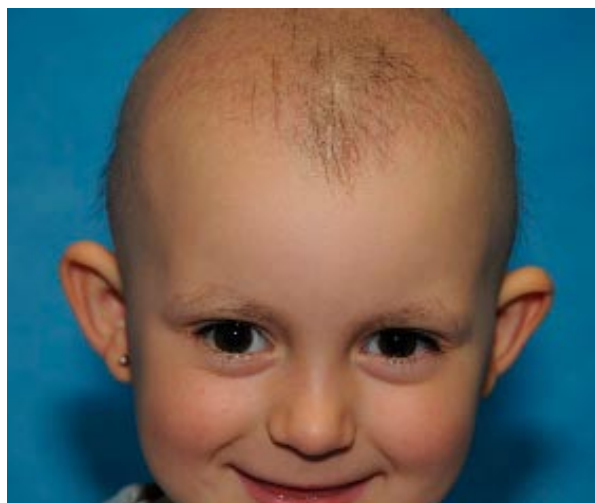
Косъмът се състои от три слоя – медула, кортекс и кутикула [1]. Медулата е разположена в центъра и е богата на аминокиселината цитрулин, която е специфична за нея и за вътрешния слой на кортекса. Последният също се състои от три слоя – кутикулата на вътрешния космен слой (internal root sheath- IRS), слоя на Huxley и слоя на Henle. Кератинизацията на IRS започва в слоя на Henle и осигурява стабилност на косъма до нивото на исмуса, където се дезинтегрира [2]. Патологичната кератинизация в тази област води до генезата на различни космени заболявания като loose anagen syndrome (LAS). Кутикулата може да се раздели от вътре навън на ендокутикула, А – слой на екзокутикулата с високо съдържание на сяра и фиброзна повърхностна мембрана на кутикулата. Най-външните два слоя на косъма са стъкловидният слой и фибрознит слой [3, 4].

Цикъл на космения растеж

Фазата на анаген на космените фоликули продължава от 2-7 години, като органично късите косми и велус-космите имат по-къса анаген-фаза. Анаген фоликулите са изцяло покрити с вътрешен и външен космен слой и достигат дълбоко в ретикуларната дерма.

През фазата на катаген матриксните клетки се отделят от дермалната папила и дегенерират. Стъкловидният слой задебелява и заедно с вътрешния и външен космен слой дезинтегрира и спира продукцията на пигмент. Дермалната папила и косменият фоликул се разполагат по-повърхностно отколкото през фазата на анаген. Около 1% от всички косми са във фаза на катаген.

Телоген космите са къси, липсва вътрешен и външен космен слой, имат заоблени корени и липсва пигмент. Дневно нормално отпадат 50-100 косъма, които са разположени повърхностно в папиларната дерма и лесно се откъсват при разресване на косата. Около 6-10% от всички терминални косми на скалпа са във фаза на телоген [5, 6].



Фигура 1.



Фигура 2.

Описание на случай

Касае се за момиченце на 3-годишна възраст, с оплаквания от дифузна алоpecia и ограничена дължина на космите на скалпа, които се начупват при минимална физическа травма. Оплакванията датират от раждането, като веднага след родовия акт всичкото налично окосмяване отпада.

В следродовия период окосмяването се възстановява, но космите достигат ограничена дължина до 0,5-1 cm, поради склонност към начупване при минимална травма. Проведеното лечение с локални кортикостероиди и имуномодулатори е с умерен терапевтичен ефект.

Детето е родено от четвърти опит за in vitro зачеване след стимулация с Decapenthil, Puregon и Merional. Родоразрешението е извършено по спешност в 30 г.с. със sectio caesarea по индикации от страна на плода, при тегло 2340 g.,



Фигура 3.



Фигура 5.



Фигура 4.



Фигура 6.

ръст 47 cm., Апгар на 1-ва минута – 6, на 5-та минута – 8. При раждането новороденото е в увредено общо състояние, с акроцианоза, хипотония, ограничена физическа активност и примитивни рефлексии. Налице е забавена кардиореспираторна адаптация. Проведено е лечение в кувиоз за 6 дни, в термолегло за 1 ден, кислородотерапия – 2 дни и фототерапия – 2 дни.

Дерматологичен статус

Патологичните изменения ангажират кожата на скалпа и веждите. Представени са от дифузна алопеция, фоликуларни папули и кисти (до 0,5-1 cm) косми с видимо нормална структура или начупени под тъп ъгъл (фиг. 1, 2).

При направеното микроскопско изследване на косми от скалпа се установиха елипсоидни възловидни структури по хода на косменото стебло и трансверзална фрактура на космите

с четковиден вид на свободните краища (фиг. 3, 4, 5).

Видеомикроскопията установи многобройни пробиващи скална косми с дължина 2-3 mm, излизащи от фоликуларните отвори (фиг. 6). Наблюдава се еритем от проведената локална терапия.

Дискусия

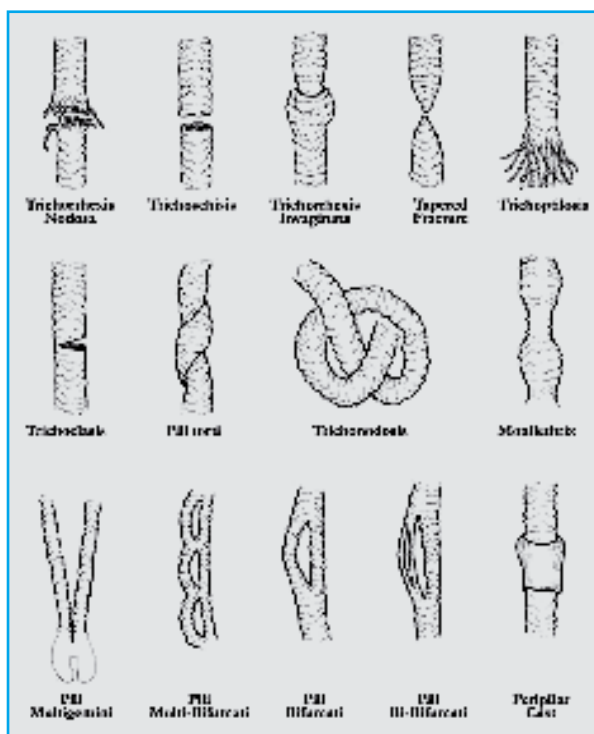
Алопециите или хипотрихозите в детска възраст се дължат на различни генетични увреди на космените стебла или аномалии в космения цикъл, проявяващи се най-често при раждането или в първите месеци от живота. Диференциалната диагноза обхваща заболявания, характеризирани с нарушение на космения растежен цикъл – loose anagen syndrome (LAS), структурни дефекти без повишена чувствителност на космите – Pili annulati, Uncombable

Hair Syndrome и такива с повишена чупливост – TN, Trichoschisis, Trichorrhexis invaginata, Pili torti и Monilethrix [7] (фиг. 7). Диагнозата се прецизира при изследване на космите под светлинна микроскопия и изключване на придружаващи заболявания [8, 9].

TN спада към уврежданията на космения фоликул, които се проявяват с повишена чупливост на космените стебла. При TN се наблюдават възловидни разраствания по хода на космените стебла, асоциирани с дистални космени краища с вид на „метла“ при светлинна микроскопия. Различават се придобитата форма на заболяването и TN с ранно начало, към която предразполагат различни генетични дефекти на космите (таб. 1).

Придобитата проксимална форма на TN се среща предимно сред хора със силно къдрави коси, желаещи да ги изправят с различни химични и физични методи, които травмирят космените стебла. Вродената TN се асоциира с различни генетични дефекти и се извървява самостоятелно или като компонент на генодерматози или метаболитни заболявания като хиперкератоза, зъбни дефекти и нокътни аномалии или с различни метаболитни заболявания като синдром на Menkes, Trichothiodystrophy, аргининосукуцинацидурия и цитрулинемия [10].

Придобитата форма на TN се дължи на увреждане на космите вследствие действието на физични и химични вещества, използвани за стилизиране на косата. Релаксантите или веществата за изправяне на косата, използвани от негроидната раса, съдържат натриев и гванидинов хидроксид, които увреждат иначе нормалната космена структура и водят до повишена чупливост на космите при последващи травматични въздействия. При тези случаи се наблюдава проксимална увреда



Фигура 7. Схематично представяне на дефектите на косменото стебло¹

и накъсване на космения ствол. Термичната травма при използване на маша и преса за изправяне на косата от хора с европоиден космен тип води до TN с дистално накъсване на космите [10]. При TN се наблюдава известна екзацербация през летния сезон, в резултат на продължителното експониране на слънчева светлина, контакта с морска вода, относително по-честото използване на измивни и стилизиращи средства.

В диференциалната диагноза на TN с ранно начало спадат аргининосукуцинацидурия, цитрулинемия, Monilethrix, Pseudomonilethrix, синдром на Netherton, Pili annulati.

Таблица 1. Форми на TN

Конгенитална форма
Изолиран дефект
Асоциирана с хиперкератоза, зъбни и нокътни аномалии
Асоциирана с метаболитни заболявания- аргининосукуцинацидурия, цитрулинемия, синдром на Menkes и Trichothiodystrophy
Придобитата форма
При въздействие на химични агенти като стилизанти за коса
При въздействие на физични агенти като топлина, често разресване на косата и четкане

Аргининосукцинацидурия

TN се среща при около 50% от случаите на аргининосукцинацидурия, която се дължи на генетичен дефект на аргининсукцинат-лиаза, която катализира получаването на аргинин и фумарат от аргининосукцинат в урейния цикъл и води до патологична екскреция на нитро-производните. Клинично се извършва в три форми. При най-тежката форма на заболяването се наблюдават летаргия, гърчове и респираторен дистрес при раждането и летален изход при липса на лечение. При втората форма се наблюдава изоставане в психо-соматичното развитие през първите месеци след раждането и развитие на хепатомегалия. Космените припадъци обикновено са нормални при раждането, с развитие на TN в последващите месеци. Лабораторните изследвания показват ниски нива на аргинин и високи серумни и уринни стойности на цитрулин [10].

Цитрулинемия

Заболяването се дължи на недостатък на ензима от урейния цикъл аргининосукцинацид синтетаза (ААС). Пациентите с инфантилна форма на заболяването имат ниски плазмени нива на аргинин и високи нива на цитрулин. Генът за ААС е локализиран в хромозома 9q34 [10].

Monilethrix

Monilethrix се характеризира с образуването на елипсовидни нодули по хода на косменото стъбло, отделени на равни интервали от изтънени участъци без наличие на медула [11]. Космите рядко достигат дължина над 1-2 cm, поради напукване в крехките зони между възлите. Унаследява се обикновено автосомно-доминанно с висока генна пенетрантност. Клинично се характеризира с кератотични фоликуларни папули в областта на тила, keratosis pilaris и TN [12, 13]. Обикновено дебютът на заболяването е в ранна детска възраст.

Генетичният дефект е в структурата на кератин тип II, чиито ген е локализиран в хромозома 12q13 [14, 15, 16]. Гените hNB6 hNB1 се експресират в космения кортекс. Най-честата мутация се свързва със замяна на глутаминов остатък с лизин в ХТМ участъка на ХВБ-гена [17, 18].

В представения случай на TN се касае за изолирана форма на заболяването с начало от раждането със съпътстващ генетичен дефект на космите. Липсва изоставане в нервно-психичното развитие и съпътстващи метаболитни аномалии или абнормна функция на вътрешни органи. Морфологията на космите с наличие

на елипсовидни нодули и интернодуларни фрактури с образуване на TN насочват към де novo мутация в контекста на Monilethrix. Обсъди се възможността за генетична верификация на диагнозата.

Лечението на Monilethrix се състои в избягване на травматични физични и химични въздействия и локално и системно, целящо повишаване на резистентността на космените стъбла. Системното прилагане на витамини, орално контрацептиви, griseofulvin и кортикостероиди, както и радиотерапията, са с ограничени терапевтични възможности [19]. В литературата съществуват съобщения за добро повлияване на заболяването при едногодишно прилагане на acitretin, но с бърз рецидив на заболяването след прекратяване на терапията [20]. Прилагането на разтвор на Minoxidil 2% сутрин и вечер води до видимо клинично подобрене в няколко случая. Minoxidil 2% вероятно е добра терапевтична алтернатива при Monilethrix.

Заклучение

Представихме случай на TN при Monilethrix при 3-годишно дете. Познаването на алопециите в детска възраст позволява поставянето на точна клинична диагноза. Медикаментозното лечение на заболяванията, дължащи се на генетичните дефекти на космите, понастоящем е с ограничени възможности.

Книгопис

1. Cheng A., Bayliss S. The genetics of hair shaft disorders. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: 1–22.
2. Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1 Pt 1): 1–17.
3. Jones LN. Hair structure anatomy and comparative anatomy. *Clin Dermatol* 2001;19: 95–103.
4. Jones LN, Steinert PM. Hair keratinization in health and disease. *Dermatol Clin* 1996;14: 633–50.
5. Sperling LC. Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1 Pt 1):1-17.
6. Dawber RPR. The embryology and development of human scalp hair. *Clin Dermatol* 1988;6:1–6.
7. Abdulwahab S., et al. Alopecia in children. *Clin in Dermatol* 2000;18: 735–743.
8. De Berker D, Dawber RPR. Monilethrix: Clinical and microscopic findings in 21 cases. *Br J Dermatol* 1991;125 (Suppl 38): 24.
9. Powell J, Dawber RPR, Ferguson DJ, et al. Netherton's syndrome: Increased likelihood of diagnosis by examining eyebrow hairs. *Br J Dermatol* 1999;141: 544–6.
10. Burghart CG., Burkhart CN. Trichorrhexis nodosa revisited. *Dermatology for the Clin* 2007; 25: 57–59.

11. Dawber R. Weathering of hair in monilethrix and pili torti. *Clin Exp Dermatol* 1977;2: 271–7.
12. Schaap T, Even-Paz Z, Hodes M, Cohen M, Hachman-Zadeh S. The genetic analysis of monilethrix in a large inbred kindred. *Am J Med Genet* 1982;11:469-74.
13. Summerly R, Donaldson EM. Monilethrix. A family study. *Br J Dermatol* 1962;74:387–91.
14. Healy E, Holmes S, Belgaid C, Stephenson A, McLean W, Rees J, et al. A gene for monilethrix is closely linked to the type II keratin gene cluster at 12q13. *Hum Mol Genet* 1995;4: 2399–402.
15. Stevens H, Kelsell D, Bryant S, Bishop D, Dawber R, Spurr N, et al. Linkage of monilethrix to the trichocyte and epithelial keratin gene cluster on 12q11-q13. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 795–7.
16. *Dermatol* 1997;137: 339–43.
17. Korge B, Healy E, Munro C, Punter C, Birch-MacHin M, Holmes S, et al. A mutational hotspot in the 2B domain of human hair basic keratin 6 (hHb6) in monilethrix patients. *J Invest Dermatol* 1998;111: 896–9.
18. Gebhardt M, Fischer T, Claussen U, et al. Monilethrix— improvement by hormonal influences. *Pediatr Dermatol* 1999;16: 297–300.
19. Harper J, Orange A, Prose N. Hair disorders. In: Olsen EA, editor. *Text book of pediatric dermatology*. Vol 2. London: Blackwell Science, 2002: 1463–90.
20. Karıncaoglu Y, Coskun BK, Seyhan ME, Bayram N. Monilethrix- Improvement with Acitretin. *Am J Of Clin Dermatol* 2005;6: 407–10.

Red Scrotum Syndrome

Е. Петрова¹, М. Караджова², А. Шеф³, М. Кагурина³

¹Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска“, София

²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, София

³Клиника по дерматология, алергология и венерология, Военномедицинска академия, София

Red Scrotum Syndrome

E. Petrova¹, M. Karadjova², A. Shef³, M. Kadurina³

²Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia

²Department of Neurology, Medical University, Sofia

³Department of Dermatovenereology and Allergology, Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Представя се 35-годишен мъж с оплаквания от персистиращо зачервяване на кожата на скротума, придружено от парене и болка с различен интензитет само през деня, с давност от четири месеца. Провеждано е локално и системно антибиотично и антимикотично лечение без ефект. Лабораторните изследвания не установиха наличието на инфекциозен причинител. Хистопатологичното изследване на кожа от скротума показва единствено дилатирани кръвоносни съдове без възпалителен

инфилтрат и без промяна на останалите кожни структури.

„Red scrotum syndrome“ е рядко описвано състояние от групата на локализираните невропатични нарушения. Етиологията е неизвестна и няма ясен принцип или метод на лечение. Ние споделяме опита си с използването на gabapentin за повлияване на този депресиращ болков синдром.

Ключови думи: red scrotum, erythromelalgia, невропатична болка, gabapentin

Abstract

We report the case of a 35-year-old man whose complaining's were persistent erythema of the scrotum accompanied by burning and pain with different intensity during the day only, from the last four months. The prescribed local and systemic antibiotic and antimycotic treatments were ineffective. All laboratory tests for infectious agents were negative. The histopathological examination revealed dilated vessels in the papillary derma without inflammatory infiltrate or structural changes.

„Red scrotum syndrome“ is a rarely reported condition and belongs to the group of localized neuropathic disturbances. The origin is not known and no clear medication or methods have been found so far. We present our experience with gabapentin in the treatment of this depressing painful syndrome.

Keywords: red scrotum, erythromelalgia, neuropathic pain, gabapentin

Въведение

С термина „red scrotum syndrome“ се обозначава състояние на персистиращ еритем по кожата на скротума, съпроводен от субективното чувство на парене и болка, понякога и сърбеж. Според единичните описани случаи пациентите са на възраст над 50 години и съобщават за

преминала инфекция, периоди на депресия и/или стрес, продължителна апликация на локални кортикостероиди [1, 2], но може да се появи и без ясна причина. Диагнозата се поставя клинично, но рядко се разпознава като сериозен проблем, което дистанцира пациентите, затруднява лечението и протичането може да хронифицира.

Клиничен случай

Представяме случая на 35-годишен мъж, който описва състоянието си като внезапно появяващи се болка, изтръпване и парене в областта на скротума, продължаващи с часове, през което време има усещане за подуване на кожата. Епизодите са само през деня и го правят раздразнителен и определено агресивен към околните. За период от четири месеца е лекуван с Doxycycline, Ciprofloxacin, Cefuroxime и други системни и локални средства, но липсата на ефект, и изобщо на яснота какво е заболяването му, го принуждават да се изолира от близките си и да търси самолечение. Пациентът е семеен, с едно дете, работи в офис; отрича придобити и наследствени болести, травми и стрес, и не счита че има семейни или професионални причини за възникване на състоянието си. Сънят и другите физиологични функции са незасегнати, но съобщава за обостряне на оплакванията всеки път, един – два дни след полов контакт.

Обективната находка се изразяваше в локализиран еритем, обхващащ кожата само на скротума и основата на пениса (фиг. 1 и 2). Проведените лабораторни изследвания изключиха бактериални, вирусни и микологични инфекции. Хистологичното изследване на кожа от засегната област показва нормален строеж на епидермиса и дермата без възпалителни инфилтрати. Единствената находка, която обяснява логично клиничните промени, се състоеше от множество дилатирани кръвоносни съдове в папиларната дерма (фиг.3).

Като взехме предвид неефективната терапия до момента и получихме съгласието на пациента за пълна колаборация, започнахме лечение с Gabapentin, в покачващи се концентрации до постигане на дневна доза от 1200 mg. С цел обективизиране на субективните оплаквания и в същото време оценка на терапевтичния процес използвахме общоприета десетстепенна скала за определяне интензитета на болката (фиг.4). В началото на лечението пациентът ни посочи 8-ма степен на болезненост, след две седмици – 2-ра степен, след един месец – нямаше субективните оплаквания, но еритемът остана непроменен. Целият курс с Gabapentin продължи 4 месеца с постепенно намаляване на дозировката. Десет месеца след края на терапията пациентът се самоопредели като оздравял и с възстановен кожен статус в гениталната област.



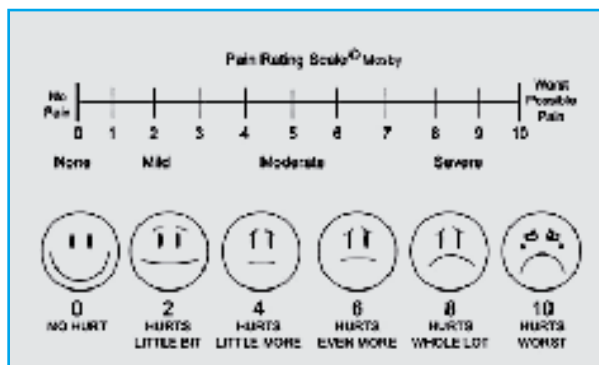
Фигура 1.



Фигура 2.



Фигура 3.



Фигура 3.

Дискусия

През последните две десетилетия дермато-венерологичната наука беше обогатена с нови диагнози, обособени под общото наименование „локализирани болкови синдроми“. При жените това са vulvodinia и vestibulodynia (vulvar vestibulitis), а при мъжете – scrotodynia (red scrotum syndrome) и prostatodynia. През 2007 година Prevost и English [3] предлагат хипотезата, че синдромът на червения скротум, и аналогично останалите „локализирани болкови синдроми“, са вид фенотипна проява на еритромелагия. По дефиниция знаем, че еритромелагията представлява зачервена и болезнена кожа, и бива първична и вторична. Първичната се дължи на генетична мутация в хромозома 2q31-32, водеща до дефект в натриевите канали, а това от своя страна нарушава вазомоторната регулация. Клинично се характеризира с ранна поява, симетрично засягане на крайниците (рядко се ангажират лице, уши и скротум) и облекчаване от студ. Вторичната еритромелагия се предизвиква от медикаменти, основно кортикостероиди, хематологични или съединителнотъканни заболявания и невропатии. Според класификацията на болката, тя бива остра – ноцицептивна и хронична – ноцицептивна, смесена и невропатична. От своя страна, невропатичната болка се появява при увреда или дисфункция на нервни влакна – след травма на периферни и черепно-мозъчни нерви, фантомна болка, при тригеминална невралгия, инфекции, неопластична компресия, метаболитни нарушения, токсични увреди, мозъчен инфаркт и идиопатично.

Според литературните данни, успешно повлияване на локализираните болкови синдроми може да се постигне с доста разнородни по вид и действие медикаменти – Propranolol [4], Clonazepam [5], Clonazepam и Beta-blocker [6], Doxycycline [7], Gabapentin [2, 3, 8]. Допълни-

телно се посочва, че Amitriptyline, tacrolimus, vit. A и охлаждащи процедури са предполагаеми терапевтични подходи, но липсва конкретен доказателствен материал [10].

Gabapentin е структурен аналог на γ -аминомаслената киселина (ГАМК), но не се свързва с ГАМК-рецепторите. Той модулира определени видове от калциевите потоци, вероятно чрез взаимодействие с $\alpha 2\delta$ -субединицата на волтаж-зависимите калциеве канали, разположени върху първичните аферентни неврони. Поради това може да потисне освобождаването на ексцитаторните аминокиселини от първичния аферентен неврон. Установен е и модулиращ ефект върху развитието на централната сенсibilизация. Клиничният ефект на тези свойства на Gabapentin се изразява в повлияване на невропатичните болка и сърбеж [9].

Причините за поява на red scrotum syndrome са неизвестни. Депресията и агресивността са чест и влошава симптомите, а може и да ги предизвикват. Иритативният контактен дерматит и локалните кортикостероиди, обикновено предписвани за лечението му, се считат за самостоятелни етиологични фактори [1]. Почти всички описани случаи са на мъже над 50-годишна възраст и анамнестично са съобщили за стресови ситуации, травми или инфекции в миналото. Наблюдаваният от нас пациент беше на 35 години и без данни за настоящи или предишни инциденти, поради което истинската причина за оплакванията не се установи. Направи впечатление обаче, че по-травмиращо за него беше зачервената кожа на скротума, отколкото неприятните субективни усещания. Дори впоследствие, в хода на лечението, когато липсваше вече болезненост, еритемът беше основната причина за ажитирана фиксация. Подобни наблюдения са описани и от други автори [10].

Въз основа на анамнестичните, клинични и хистологични данни приехме, че нашият пациент се отнася към случаите на вторична еритромелагия, дължаща се на невропатична болка с идиопатична генеза. Неефективното предишно лечение с доксициклин и други антибиотици, както и липсата на аргументи за предписване на транквилант, ни насочиха към провеждане на лечебен курс с Gabapentin. Използвахме препарата според опита на българската неврологична школа в лечението на невропатичната болка [11] и за пореден път установихме, че доза от 1200 mg на ден е оптимална за преминаване на оплакванията и се понася добре, без странични ефекти.

Съгласно направената справка, представеният случай на "red scrotum syndrome" е първото описание в българската литература. Макар да се счита за казуистика, броят на мъжете с подобно състояние е по-голям от съобщаваната честота, но рядко се споделя открито от самите пациенти и това го прави диагностично предизвикателство.

Книгозона

1. Fisher BK. The Red Scrotum Syndrome. *Cutis*, 1997; 60(3): 139-141.
2. Wollina U. Red scrotum syndrome. *J Dermatol Case Rep*, 21, 5(3): 38-41.
3. Preveost N, JC English 3rd. Case reports: red scrotal syndrome: a localized phenotypical expression of erythromelalgia, *J Drugs Dermatol*, 2007, 6(9): 935-936.
4. Bada JL. Treatment of erythromelalgia with propranolol. *Lancet*, 1977, 8034, art 412.
5. Kraus A. Erythromelalgia in a patient with systemic lupus erythematosus treated with clonazepam. *J Rheumatol*, 1990, 17, art 120.
6. Johnson E. et al. Erythema and burning pain in the vulva: a possible phenotype of erythromelalgia. Feb. 2011.
7. Abbas O, AG Kibbi, A Chedraoui, S Ghosn. Red scrotum syndrome: successful treatment with oral doxycycline. *J Dermatolog Treat*, 2008, 19 (6): 1-2.
8. Ceyhan AM, I Gurses, M Yildirim, VB Akkaya. A case of erythromelalgia: good response to treatment with gabapentin. *J Drugs Dermatol*, 2010, 9 (5): 565-7.
9. М.Кападжова, П. Шотеков. Невропатична болка и Gabapentin. *Българска неврология*, 2 (4), 2002: 116-123.
10. Pelisse M, L Edwards. Red scrotum syndrome, in *Genital dermatology Atlas*, Lippincott Williams & Wilkins 2004, 43-44.
11. М.Караджова, П.Шотеков. Clinical research in patients with neuropathic pain, treated with Gabapentin. 36-th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education. Sofia, 15-18.09.2004.

Бластен НК-клетъчен лимфом

К. Присадашка¹, М. Балабанова¹, М. Генова²

¹Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

²Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

Blastic NK-Cell Lymphoma

К. Prisdashka¹, М. Balabanova¹, М. Guenova²

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Sofia

²National specialized hospital for active treatment of hematological diseases – Sofia

Резюме

Бластният НК-клетъчен лимфом представлява рядка и агресивна неоплазия с висока честота на кожно засягане (почти в 100% от случаите), риск от левкемизация, със засягане на костния мозък и периферната кръв (60-90%), и лимфните възли (40-50%). Най-често заболяването засяга възрастни пациенти (>60 г.), но може да се наблюдава във всяка възраст, включително и в детска.

Представяме пациентка на 75-годишна възраст със солитарна туморна формация на дясна мишница, както и множество нодули по кожата

на лице, трункус и долни крайници, с давност 6 месеца преди хоспитализацията, и левкемична изява в костния мозък и периферната кръв. Въз основа на хистологично и имунохистохимично изследване на кожна лезия, костно-мозъчна биопсия, както и на морфологично и флоуцитометрично изследване на периферната кръв, беше поставена диагнозата бластен НК-клетъчен лимфом.

Ключови думи: Бластен НК-клетъчен лимфом, неоплазия от бластни плазмацитогенни гендритни клетки

Abstract

Blastic NK-cell lymphoma is a rare and aggressive neoplasm with a high incidence of cutaneous involvement (100%), risk of leukemic dissemination, involving the bone marrow and peripheral blood (60-90%), and lymph nodes (40-50%). The disease primarily affects elderly patients with a median age at diagnosis of 60 years but it can occur at any age including childhood.

A 75-year old female patient is presented with a solitary tumor formation on the right arm and

multiple nodules over her face, trunk, and legs, as well as with a leukemic involvement of the bone marrow and blood. The diagnosis of a Blastic NK-cell lymphoma was based on the histological and immunohistochemical examination of a skin lesion and bone marrow biopsy, as well as on the morphological and flow cytometry of peripheral blood.

Keywords: Blastic NK-cell lymphoma, Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

Клиничен случай

Касае се за жена на 75 години. В областта на дясна мишница се появили два нодулуса, които за период от около 2 месеца се уголемили и се оформила солитарна туморна формация. Успоредно с уголемяването на лезията, по кожата на гърба се появили множество инфилтрирани еритемо-ливидни, контузиформени нодулуси (фиг. 1).

При хистологично изследване на туморната формация от мишница беше установен дифузен лимфоиден инфилтрат, без изразен епидермотропизъм, който разслоява мускулните влакна в дълбочина, съставен предимно от средни по размер атипични бластни лимфоидни клетки (фиг. 2).

Проведеното имунохистохимично изследване показва отчетливо имуномаркиране на неоплас-

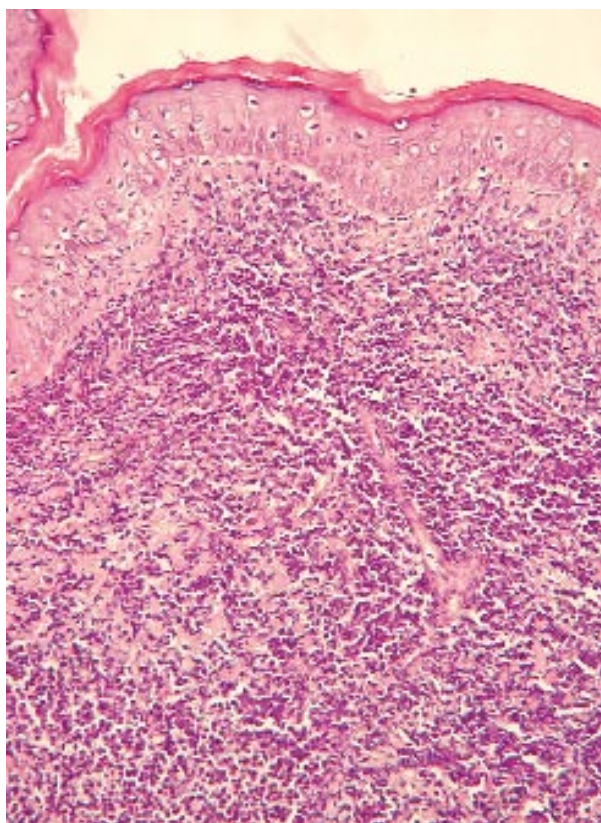


Фигура 1. Кожни лезии при първия преглед на пациента

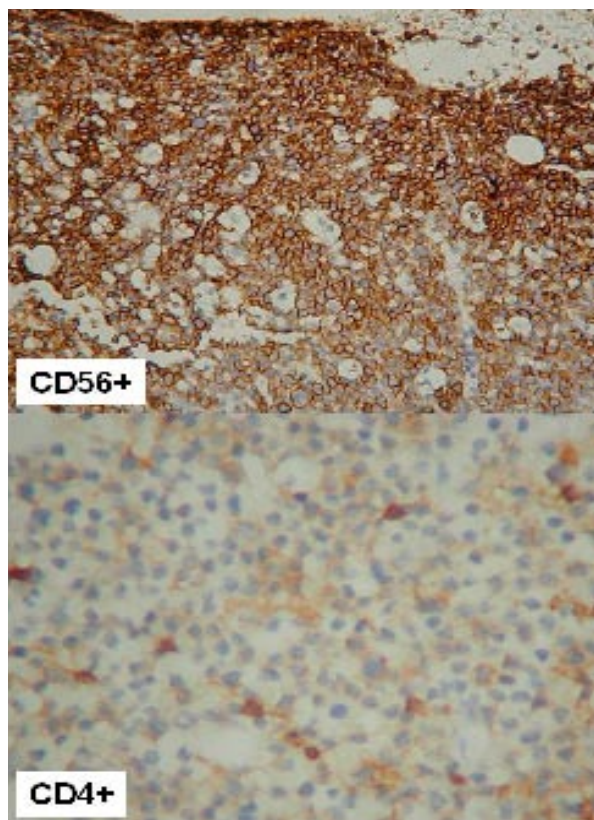
тичната популация за CD45, CD56 и CD4 (фиг. 3), със слабо позитивна реакция за Т-клетъчните маркери - CD3, CD5, CD8, CD45RO. Пролиферативната активност на базата на Ki-67 беше оценена >30%.

Хистологичното изследване на костномозъчна биопсия, взета от crista iliaca posterior показва

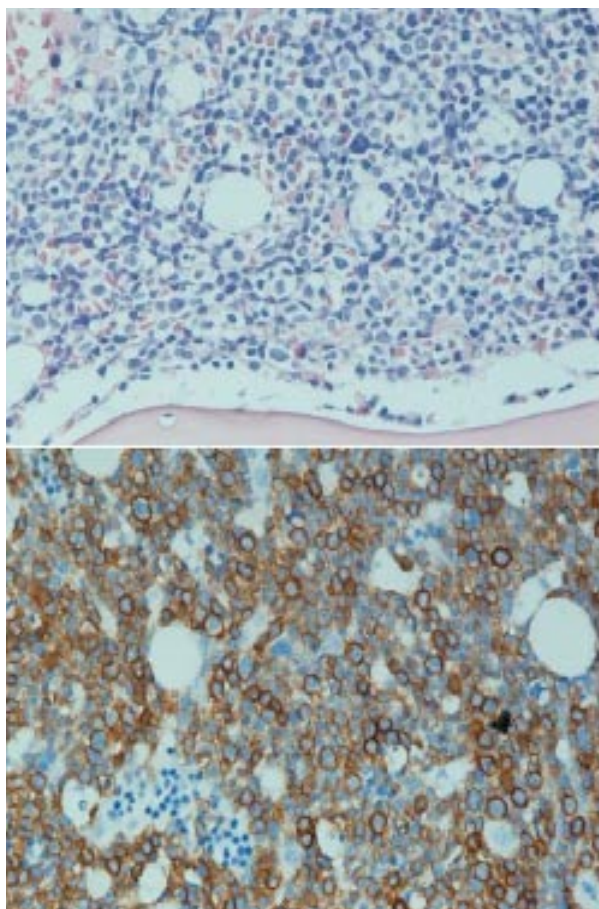
хиперцелуларен костен мозък, дифузна пролиферация на гребни и средни бластни лимфоидни клетки и редукция на нормалната хемопоеза. Имунохистохимичното изследване на биопсичния материал демонстрира аналогичен фенотип на неопластичните клетки – положително маркиране за CD56 и CD4 (фиг. 4).



Фигура 2. Хистологична картина (хематоксин еозин x100)



Фигура 3. Имунохистохимично изследване – CD56+, CD4+



Фигура 4. Костен мозък, положително маркиране за CD56

Микроскопското изследване на периферна кръв показва наличие на лимфоидни бластни клетки. При морфологичното изследване на костно-мозъчен аспират се наблюдава наличие на 40% абнормни клетки.

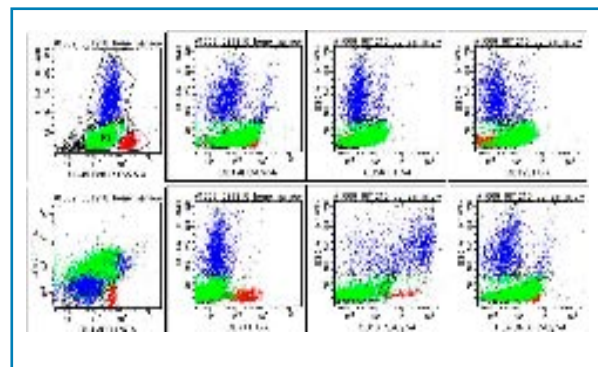
Флоуцитометричното изследване идентифицира бластна плазмацитоидна дендритноклетъчна популация – около 20% от всички клетки, с изразена експресия на CD45(+), CD56(+), CD4(+), CD123(+), HLA-DR(+) (фиг. 5).

Конвенционалната кариотипизация на метафазни пластини от костен мозък показва нормален женски кариотип 46,XX[20], без данни за бройни и структурни отклонения.

Компютър-томографското (КТ) изследване показва единичен увеличен ретростернален лимфен възел.

Бяха проведени общо 10 цикъла полихимиотерапия – по схема CHOP (cyclophosphamide, hydroxycarbonylicin, vincristine, prednisone).

След четвъртия цикъл от химиотерапията при пациентката се отчете значително по-



Фигура 5. Флоуцитометрия



Фигура 6. Прогресия на заболяването

добрене на кожните лезии. Миелограмата в този период показва цитологична ремисия на заболяването с редукция на абнормната клетъчна популация.

След осмия цикъл на химиотерапията пациентката се представи с рецидив на кожните лезии – множество контузиформени, инфилтрирани нодули, конfluиращи в обширни плаки по кожата на трункуса и крайниците. На мястото на първоначалната туморна формация на дясната мишница се наблюдаваше постлезионална хиперпигментация. Миелограмата към този момент даде данни за рецидив на заболяването. Проведена бе поддържаща кортикостероидна терапия, на фона на която пациентката постъпи с тежки прояви на прогресия, изявена с обширни инфилтрирани тъмно-лилави нодули и плаки по кожата на лицето. В областта на трункуса и крайниците се наблюдаваха множество нодуларни и нодуло-улцеративни лезии (фиг. 6). Проведени бяха два допълнителни курса химиотерапия по схема CHOP, но заболяването прогресира, с последващ екзитус.

Дискусия

Бластният НК-клетъчен лимфом е агресивен тумор, произхождащ от прекурсорите на плазмацитоидните дендритни клетки. Честотата на кожно и костно-мозъчно засягане е висока и съществува риск от левкемизация.

В класификацията на WHO/EORTC от 2005 г. на първичните кожни лимфому, заболяването е включено в групата на прекурсорните хематологични неоплазии [1].

В ревизираната класификация на СЗО на туморите от хемопоетични лимфоидни тъкани, 2008 г., тази неоплазия е включена в групата на острите миелоидни левкемии, като *Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm* [2].

За първи път заболяването е описано през 1994 г. със случай на 67-годишен мъж, при който има засягане на кожата, костния мозък и централна нервна система и диагностични критерии съответстващи на бластен НК-клетъчен лимфом [3].

През 1999 г. е описана серия от 7 добре проследени и документирувани случаи с морфологични, фенотипни, генотипни и цитогенетични данни, съответстващи на бластен НК-клетъчен лимфом [4].

При заболяването не се наблюдава етническа или расова предиспозиция. Най-често засяга възрастни пациенти. Съотношението мъже: жени е 3:1. В 30% от случаите заболяването се среща при лица под 50 г., като може да възникне и в детска възраст [5].

Клинично заболяването се характеризира с поява на солитарни или множествени тумори или нодули, с големина от няколко милиметра до 10 cm и контузиформен вид. Могат да се наблюдават еритем, хиперпигментации, пурпура и улцерации. В повечето случаи (60-90%) се засягат костния мозък и периферната кръв, като в 5-25% заболяването се предшества от остра левкемия. Понякога пациентите са с тежка цитопения, като при някои от тях е диагностициран съпътстващ миелодиспластичен синдром [5].

Прогнозата при пациентите с бластен НК-клетъчен лимфом е лоша, със средна преживяемост от 12 до 14 месеца. Напредналата възраст е неблагоприятен прогностичен фактор.

Повечето случаи имат частично повлияване от полихимиотерапия – (80-90%), но рецидиви с последваща лекарствена резистентност се наблюдават в по-голяма част от пациентите след средно 9 до 11 месеца. Дълги ремисии или спонтанно излекуване са съобщавани рядко, обикновено при млади пациенти [6-11].

Хистологично се наблюдава дифузен мономорфен инфилтрат в дермата, съставен предимно от средни по размер атипични клетки, наподобяващи лимфобласти или миелобласти [4, 12-15]. Епидермотропизъм се наблюдава рядко и когато е налице, е минимален. Обширно засягане на хиподермата може да се види при големите туморни лезии [16].

Имунофенотипът на заболяването се характеризира с експресия на CD4 и CD56, при отсъствието на други линейно-специфични маркери за Т-, В- и миеломоноцитни клетки. CD43, HLA-DR и CD45RA позитивност има в повечето случаи [5]. В кожните лезии обикновено се наблюдава висока експресия на CLA, HECA-452 (17). Експресията на EBV антигени, миелопероксидаза, лизозим, PAX-5, CD20, CD22 и Т-клетъчния рецепторен протеин (TCR) не потвърждават диагнозата [5].

Специфичен и силно чувствителен имуномаркер за плазмацитоидните дендритни клетки е CD123. При флоуцитометрия, той е силно позитивен и помага за доказването на диагнозата в повече от 90% от случаите [5].

Други маркери, които могат да потвърдят диагнозата, са TCL1 (T-cell leukemia 1) и лимфобластният маркер – TdT (терминална дезоксирибонуклеотидил трансфераза) [17].

Бластният НК-клетъчен лимфом е рядка неоплазия, с агресивно протичане и лоша прогноза. Неясен остава въпросът, дали заболяването е първичен кожен лимфом или системен лимфом с вторично кожно засягане. Някои автори считат, че бластният НК-клетъчен лимфом е остра левкемия, произхождаща от туморни клетки в костния мозък, които вторично засягат кожата. Според други – първичният кожен произход не се изключва. Petrella et al. [8] описват 30 случая, от които всички имат първоначална кожна изява, 77% от тях нямат костно-мозъчно засягане, а при 30% са засегнати лимфните възли.

По наши данни за първи път в българската литература се описва случай на бластен НК-клетъчен лимфом. Особено важно е ранното познаване на клиничните, хистопатологичните и имунохистохимичните прояви. Своевременното започване на полихимиотерапия е събоносно за пациентите и обикновено води до ремисия, въпреки че рецидивите с последваща лекарствена резистентност са много чести.

Благодарности: Осъществяването на високо-специализираните имунологични изследвания е подкрепено от Национален фонд Научни изследвания (грант Д002-35/12.03.2009)

Кнужонув

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768–85.
2. Facchetti F, Jones DM, Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: WHO Classification of tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.), Lyon, France: IARC Press: 2008; 4th ed.: 145–7.
3. Adachi M, Maeda K, Takekawa M, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *Am J Hematol*. 1994; 47: 278–282.
4. Petrella T, Dalac S, Maynadie M, et al. CD4+ CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanes (GFELC). *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 137–146.
5. Marco H, Jones D, CD4+/CD56+ Hematodermic Tumor. The features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127: 687–700.
6. Feuillard J, Jacob MC, Valensi F, et al. Clinical and biologic features of CD4(+) CD56(+) malignancies. *Blood*. 2002; 99: 1556–1563.
7. Reichard KK, Burks EJ, Foucar MK, et al. CD4(+) CD56(+) lineage-negative malignancies are rare tumors of plasmacytoid dendritic cells. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 1274–1283.
8. Petrella T, Bagot M, Willemze R, et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol*. 2005; 123: 662–675.
9. Rossi JG, Felice MS, Bernasconi AR, et al. Acute leukemia of dendritic cell lineage in childhood: incidence, biological characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47: 715–725.
10. Reimer P, Rudiger T, Kraemer D, et al. What is CD4+CD56+ malignancy and how should it be treated? *Bone Marrow Transplant*. 2003; 32: 637–646.
11. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, et al. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004; 15: 1097–1108.
12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds). World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
13. DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 1223–1230.
14. Jacob MC, Chaperot C, Mossuz P, et al. CD4+ CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica*. 2003; 88: 941–955.
15. Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, et al. «Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm» (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26: 852–862.
16. Penven K, Macro M, Salaun V, et al. Skin manifestations in CD4+, CD56+ malignancies. *Eur J Dermatol*. 2003; 13: 161–165.
17. Petrella T, Meijer CJ, Dalac S, et al. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol*. 2004; 122: 307–313.
18. Leroux D, Mugneret F, Callanan M, et al. CD4(+), CD56(+) DC2 acute leukemia is characterized by recurrent clonal chromosomal changes affecting 6 major targets: a study of 21 cases by the Groupe Français de Cytogenetique Hematologique. *Blood*. 2002; 99: 4154–4159.

Булозен пемфигоид, индуциран от термично изгаряне

К. Мануелян, К. Дреновска, С. Василева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София

Burn-Induced Bullous Pemphigoid

К. Manuelyan, К. Drenovska, S. Vassileva

Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia

Резюме

Представяме пациент на 88 години, който развива множество булозни лезии, локализирани на мястото на термично изгаряне в областта на челото. Впоследствие, булозната ерупция се появява и по кожата на трункуса и крайниците. Заболяването е диагностицирано като булозен пемфигоид въз основа на клинични, хистологични и имунологични критерии.

В литературата са описани повече от 10 случая на пемфигоид, индуциран от термична травма. Съществуват редица хипотези относно патогенетичните механизми, по които термалното увреждане може да доведе до автоимунен отговор. Предполага се, че в основата

на патологичния процес лежи „разкриване” на антигените на булозния пемфигоид вследствие увреда на базалната мембрана, както и увеличено отлагане на антитела поради повишен пермеабилитет на кръвоносните съдове. Дисеминацията на лезиите извън засегнатата от изгарянето кожа може да се обясни с имунологичния феномен „epitope spreading”, при който тъканна увреда от първичен възпалителен процес индуцира освобождаването на „скрити” до момента антигени, вторичен автоимунен отговор и разпространяване на болестния процес в други области.

Ключови думи: булозен пемфигоид, изгаряне

Abstract

We present an 88-year-old patient who developed multiple bullous lesions localized to the site of thermal burns on his forehead. Later the bullous eruption appeared on the trunk and extremities. The disease was diagnosed as bullous pemphigoid based on clinical, histological and immunological criteria.

More than 10 cases of burn-induced bullous pemphigoid were reported in the literature. Several hypotheses exist about the possible pathogenic mechanisms through which thermal injury causes an autoimmune response. It is proposed that the main pathological process is an increased exposure of

bullous pemphigoid antigens due to damage to the basal membrane, as well as increased deposition of antibodies related to the higher permeability of blood vessels. Dissemination of lesions outside the primarily affected skin is explained by the immunological phenomenon called “epitope spreading”, in which tissue damage resulting from an inflammatory process induces the release of previously sequestered or hidden antigens, secondary autoimmune response and spread of the disease process in new areas.

Keywords: bullous pemphigoid, burn-induced

Въведение

Булозният пемфигоид (БП) се счита за една от най-честите автоимунни булозни дерматози в Европа и засяга предимно възрастни хора над 60 години [1]. Заболяването се харак-

теризира с формиране на субепидермални були и се медира от автоантитела, насочени срещу структурни протеини на хемидезмозомите [2]. Описва се случай на БП, възникнал след изгаряне на кожата с огън.

Описание на случай

Представяме 88-годишен мъж, който при палене на стърнища претърпява изгаряне от II степен в областта на челото, в резултат на директен контакт на кожата с пламъците на огъня. Около един месец след заздравяване на лезиите в засегнатата област, първоначално в рамките на образувания цикатрикс, а впоследствие и по кожата на тялото и крайниците, се появяват напрежнати були, преминаващи в болезнени ерозии.

Пациентът боледува от захарен диабет втори тип и асоциирани с него ретино- и полиневропатия. По повод на диабетна гангрена пет години по-рано, са ампутирани втори и трети пръст на дясното стъпало. В допълнение, болният страда от исхемична болест на сърцето, миокардиосклероза, пълен AV блок с поставен пейсмейкър, ригидно-треморна форма на болестта на Паркинсон, хроничен пиелонефрит, частична глухота и сенилна катаракта. Провежда дългогодишна терапия с aspirin, spironolactone, pentoxiphylline, furosemide и insulin.

Дерматологичен статус

Клиничният преглед установява в областта на челото атрофичен цикатрикс с размери 8 x 12 cm, на чийто фон се наблюдават единични хлабави були и множество ерозии, покрити с хеморагични корусти (фиг. 1). Подобна ерупция се наблюдава симетрично по кожата на вътрешната повърхност на бедрата и ингвиналните гънки, където мехурите са разположени върху еритемо-едемна околна кожа, с тенденция към сливане в по-големи полиморфни плаки (фиг. 2). Видимите лигавици са свободни от патологични промени.

Изследвания

Рутинните параклинични изследвания на кръв и урина са в референтни граници с изключение на периферна еозинофилия – 8.3% и повишена стойност на кръвната захар до 9.7 mmol/l.

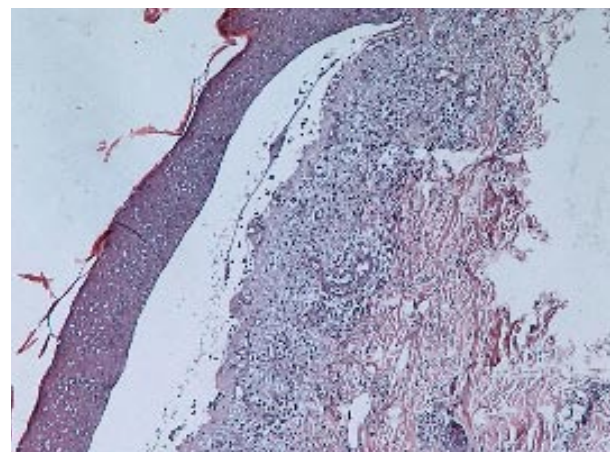
Хистологичното изследване на биопсичен материал от ръба на булозна лезия показва субепидермална була със смесен възпалителен инфилтрат в горна дерма (фиг. 3). Директната имунофлуоресценция (ДИФ) върху перилезионална кожа разкрива линейно отлагане на IgG (+) и C3 (+++) по хода на базалната мембрана (фиг. 4). Индиректната имунофлуоресценция (ИИФ) върху субстрат от сепарирана човешка кожа показва наличие на циркулиращи IgG анти базално-мембранни антитела от епидермален тип в титър 1:20. Чрез ELISA-BPAG2 (BP 180 ELISA kit, MBL, Nagoya, Japan) се установява наличие



Фигура 1. Единични ерозии, покрити на места с хеморагични корусти в рамките на атрофичен цикатрикс вследствие на термично изгаряне.



Фигура 2. Були, ерозии и хеморагични корусти в ингвиналната област.



Фигура 3. Хистологично изследване: субепидермална була.

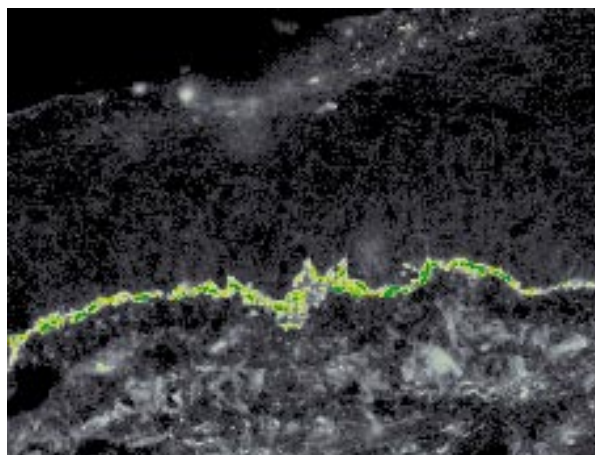
на анти-ВР180 антитела със стойност 174 U/ml (за положителен се счита резултат ≥ 9 U/ml).

Въз основа на клиничните данни и резултатите от проведените изследвания, при пациента се постави диагноза булозен пемфигоид. Проведена бе терапия с 12 mg dexamethasone i.m. и дермокортикостероиди, на фона на която настъпи обратно развитие на кожната ерупция с пълно епителизиране на ерозиите без атрофия и формиране на милиуми. Седем месеца по-късно, пациентът е все още в клинична ремисия, без терапия и без поява на нови булозни лезии.

Обсъждане

При описания пациент, диагнозата пемфигоид бе потвърдена по категоричен начин чрез установяване на характерните за заболяването отложени *in vivo* в кожата и циркулиращи анти-базалномембранни антитела, чиято специфичност бе анализирана и чрез високо чувствителния метод ELISA ВР180. Първоначалната поява на булозните лезии в областта, засегната от термичната травма, както и краткият времеви интервал от четири седмици между двете събития, дават основание да предполагаваме, че се касае за БП, индуциран от изгаряне.

В литературата са описани дванадесет случая (вкл. настоящият) на булозен пемфигоид, който се развива след термично изгаряне [4]. Данните са обобщени в таблица 1 [6-14].



Фигура 4. ДИФ: линейно отлагане на IgG по хода на базалната мембрана.

Описаните пациенти са девет мъже и три жени, на възраст между 49 и 89 години. Причината за изгарянето е контакт на кожата с вряща вода, гореща мазнина, нагорещени предмети или възпламенен газ. В един случай БП се свързва с химично изгаряне след излагане на кожата на действието на isothiazolinone и glutaraldehyde [10]. Периодът между термичната травма и появата на характерни за пемфигоид лезии варира от две до осем седмици. В два от случаите булозните лезии са локализирани само върху засегнатата повърхност [9,11], докато при всички останали пациенти, впоследствие се обра-

Таблица 1. Случаи на булозен пемфигоид, индуциран от изгаряне

Автори	Възраст /пол	Време от изгарянето до появата на БП лезии	ИИФ	Причинител на изгарянето
Jevtic and Grigoris [5]	80/М	2 седмици	(+)	Вряща вода
Vassileva et al [6]	79/М	1 месец	(+)	Нагорещена ракия
Quartey-Papafio and Hudson [7]	69/М	3 седмици	(+)	Гореща вода
Balato et al [8]	75/Ж	6–7 седмици	(+)	Термично изгаряне
Wagner et al [9]	49/Ж	5 седмици	Липсват данни	Гореща мазнина
.	67/М	2 месеца	Липсват данни	Запален газ
Chen and Fairley [10]	49/М	1–2 седмици	(-)	Glutaraldehyde, isothiazolinone
Vermeulen et al [11]	89/Ж	1 седмица	(-)	Термично изгаряне
Blaise et al [12]	72/М	40 дни	Липсват данни	Термично изгаряне

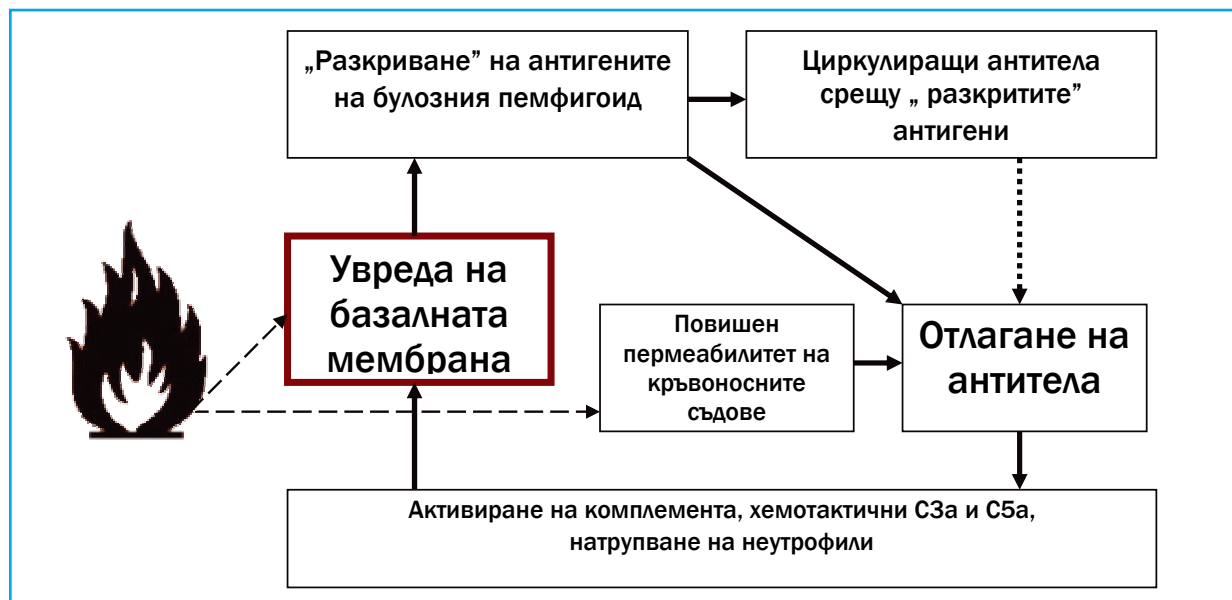


Схема 1. Предполагам патогенетичен механизъм при БП, индуциран от изгаряне

зуват мехури и в други кожни участъци. Хистологичното изследване винаги демонстрира субепидермална була, а ДИФ показва линейно отлагане на IgG и C3 в дермоепидермалната зона. ИИФ е положителна в пет от случаите и отрицателна в три от тях. При всички пациенти се постига бързо клинично подобрение с локални или системни кортикостероиди, без рецидиви на заболяването. Наред с горните публикации, в литературата съществуват немало съобщения за индуцирани от изгаряне pemphigus vulgaris [14, 15, 16, 17], pemphigus erythematosis [18], и линейна IgA-булозна дерматоза [19]. Ето защо, диференциалната диагноза на всяка булозна ерупция, възникнала в контекста на предшестваща термична травма на кожата, трябва да включва целия възможен спектър на придобити аутоимунни булозни дерматози.

От клинична гледна точка, булозните лезии при пациенти, претърпели изгаряне на кожата следва да бъдат отграничавани от един особен и малко познат клиничен вариант на булозна ерупция, а именно т. нар. delayed postburn blisters (късни мехури след изгаряне) [20]. Касае се за субепидермални були, които се появяват седмици или дори месеци след като са епителизирали остро възникналите мехури вследствие термичното поражение на кожата. Късните мехури могат да се развият върху кожни присадки с разцепен кожен трансплантат, в съответните донорни участъци или върху спонтанно епителизирал цикатрикс от изгарянето. Патогенезата на този феномен е не-

напълно изяснена, но съществуващите данни от проведени проучвания чрез имуномаркаж и имуно-електронна микроскопия свидетелстват за абнормна или понижена експресия на редица важни структурни компоненти на новосформираната след термичното увреждане базална мембрана на кожата [21, 22]. Същевременно, опитите за откриване на анти-епителни, в частност, анти-базалномембранны антитела при пациенти с късни були след изгаряне показват негативни резултати [20]. При настоящия клиничен случай, резултатите от имунофлуоресцентните изследвания и ELISA BP180 по недвусмислен начин отхвърлят възможността за късни були при изгаряне и потвърждават диагнозата БП.

Патогенетичният механизъм, по който БП се развива върху термично увредена кожа е спорен. Предполага се, че засегнатите структури в зоната на базалната мембрана могат да доведат до „разкриване“ на антигените на булозния пемфигоид, индуцирайки образуването на насочени срещу тях антитела. От друга страна, променената пропускливост на кръвоносните съдове в увредените тъкани вероятно е свързана с повишено отлагане на антителата. Следва тригериране на имунологична каскада, включваща активиране на комплемента, привличане на левкоцити и протеолитично разцепване на базалната мембрана, което води до възникване на субепидермални були. Формира се своеобразен порочен кръг, започващ и завършващ с увреда на базалната мембрана (схема 1).

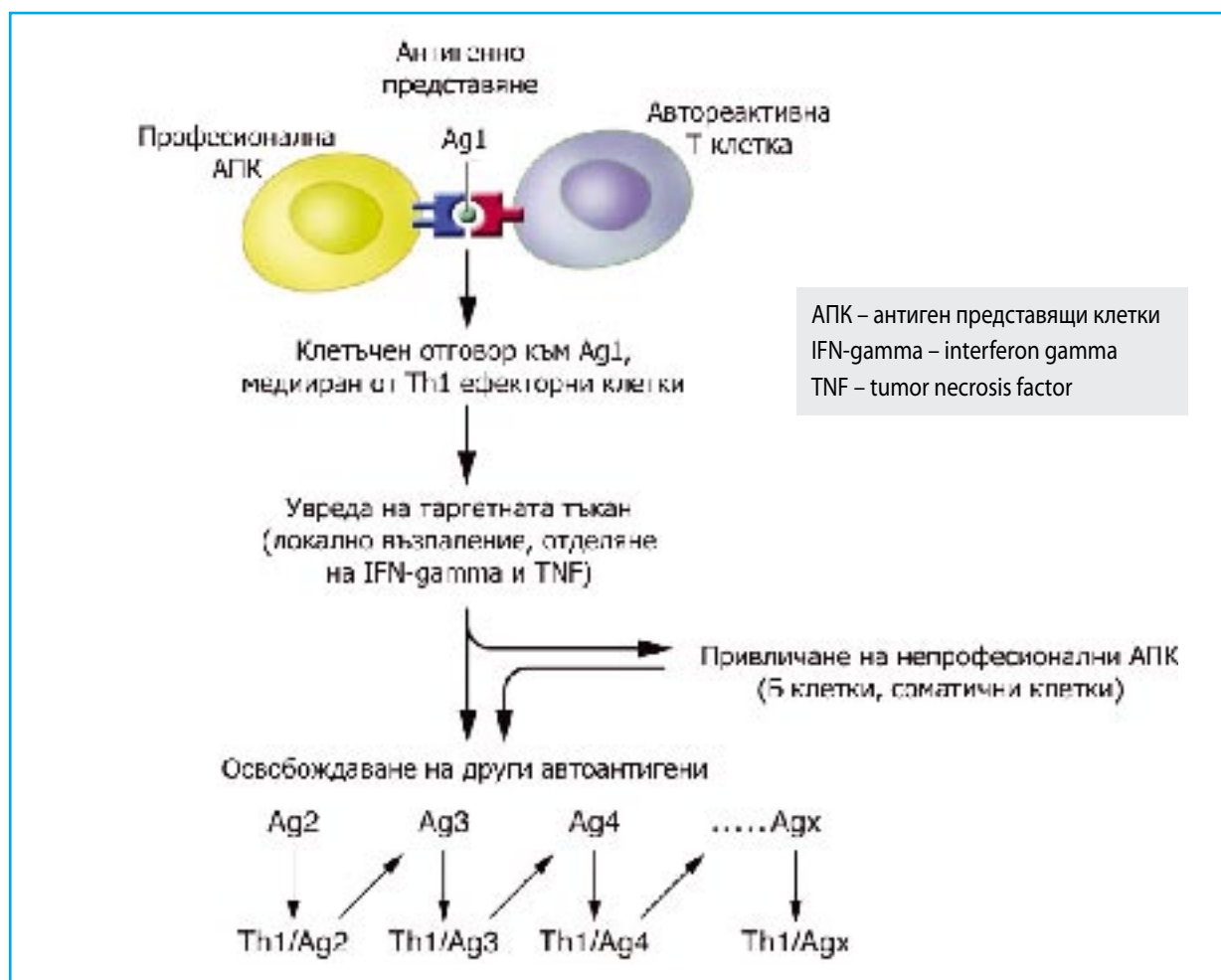


Схема 2. Епитопно разпространение

Интерес представлява фактът, че в много от случаите, подобно на описания пациент, лезиите се разпространяват извън засегнатата от изгарянето зона, понякога до степен на генерализирана кожна ерупция. Едно възможно обяснение на това явление включва разпространение на имунния отговор извън стриктно определените таргети на антителата с въвличане на различни епитопи в структурата на един и същи протеин или на различни протеини в същата тъкан. Този факт се обяснява с имунологичния феномен, наречен „епитопно разпространение“ (epitope spreading), при който тъканна увреда от първичен възпалителен процес индуцира освобождаването на изолирани или „скрити“ до момента антигени, което води до вторичен автоимунен отговор и разпространяване на болестния процес в отдалечени области [23].

Автоимунният процес най-често се иницира от определен първичен антиген (Ag1), срещу който под действие на проинфламаторни цитокини възниква Т-клетъчно медиран отговор с основни ефектори Т-хелперните клетки

(Th1). Настъпва увреда на таргетната тъкан и „разкриване“ на допълнителни автоантигени (Ag2, Ag3 и др.), предизвикващи специфична реакция (схема 2) [24]. Разширяването на специфичността на автоимунния отговор се превръща в молекулярна основа за хронифициране на процеса. Следователно, дискутираният механизъм има значение както за степента на засягане на таргетния орган, така и за хода на протичане на автоимунното заболяване.

Автоимунният отговор при БП е свързан с два структурни компонента на хемидезмозомите, известни като антиген 1 и антиген 2 на булозния пемфигонд (BPAG1 и BPAG2), с молекулярно тегло съответно 230 и 180 kDa. BPAG1 (BP230) е локализиран интрацелуларно и е свързан с хемидезмозомната плака, докато BPAG2 (BP180) е трансмембранен гликопротеин, чийто екстрацелуларен край е локализиран в lamina lucida на базалната мембрана [25]. Тези автоантигени съдържат множество епитопи, към които е насочено действието на авто-агресивни В- и Т-клетки.

Проследяването на IgG антителата за период от 12 месеца в хода на заболяването при 35 пациенти с БП показва, че при 17 от тях (49%) се установяват процеси на епитопно разпространение [26]. Те възникват по-често в ранните стадии на БП и са значимо свързани с тежестта на заболяването. При трима пациенти преминаването към интерцелуларни епитопи на BP180 и BP230 се предшества от разпознаване на екстрацелуларния домейн на BP180. В допълнение, реактивността на IgG спрямо екстрацелуларните епитопи на BP180 и интрацелуларните епитопи на BP230 корелира с тежестта на БП в еволюция. Тези резултати подкрепят твърдението, че разпознаването на ектодомейна на BP180 от IgG, е ранно и значимо събитие в патогенезата на БП, последвано от променливи интра- и интермолекулярни процеси на епитопно разпространение, които вероятно определят протичането на заболяването.

Не на последно място, възникването на булозната ерупция първоначално в засегнатия от изгарянето участък вероятно може отчасти да се обясни с изоморфния феномен на Коебнер, така добре познат при някои инфламаторни дерматози като psoriasis, lichen planus и vitiligo. По-рядко, Коебнер-феноменът е наблюдаван при пациенти с автоимунни булозни дерматози, в това число pemphigus, pemphigoid и dermatitis herpetiformis, където булозните лезии засягат участъците, подложени на предшестваща физична травма [27]. В този ред на мисли, интерес представляват описанията на БП, възникнал върху пост-оперативен цикамплекс [28], след фотохимиотерапия [29] и рентген терапия [30]. От друга страна, независимо, че изоморфният феномен е примамливо обяснение за появата на булозната ерупция върху цикамплекса от изгарянето, то той не може да обясни разпространението на лезиите извън засегнатата от термичното поражение кожа. Причините за появата на БП след изгаряне вероятно са много по-комплексни и отразяват различни аспекти на всяка една от обсъдените патогенетични възможности.

Въпреки че феноменът на епитопно разпространение играе роля в патогенезата на редица автоимунни заболявания като автоимунен гуабет и мултипла склероза, предполага се, че това е естествен механизъм, чрез който имунната система атакува по-голям брой таргетни антигени на инфекциозни агенти и ракови клетки. Потвърждение за това може да се открие в хода на инфекциите с човешкия имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепа-

тит В (HBV) и *Borrelia burgdorferi*, при които се наблюдава разгръщане на имунния отговор и поява на антитела с различна специфичност. При HIV инфекцията, например, наред с клиничното състояние, броят на CD4 лимфоцитите и нивата на HIV-антигените, като индикатор за степента на прогресия на заболяването се счита и комбинацията от различни профили на антителата [31].

Заклучение

При наблюдавания пациент развитието на булозен пемфигонд първоначално на мястото на термичното изгаряне, а впоследствие и върху отдалечени кожни участъци, както и направеният преглед на литературата, ни дават основание да предположим, че при появата и еволюцията на заболяването роля изпълняват механизми на разкриване на антигени в резултат от термичната травма, епитопно разпространение и изоморфният феномен на Коебнер. Настоящият случай е втори, описан от български автори сред общо 12 публикации по темата.

Книгопис:

1. Langan SM,
2. Bachmeyer C, Cabanne-Hamy A, Moguelet P, et al. Bullous pemphigoid after boiling water burn. *South Med J* 2010; 103: 1175–1177.
3. Jevtic A, Grigoris I. Bullous pemphigoid induced by a burn. *Australas J Dermatol* 1991; 32: 69–70.
4. Vassileva S, Mateev G, Balabanova M, et al. Burn-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1027–8.
5. Quartey-Papafio CM, Hudson PM. Bullous pemphigoid initially localized to sites of burns (scalds) in a patient on sulphasalazine for ulcerative colitis. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 281.
6. Balato N, Ayala F, Patruno C, et al. Bullous pemphigoid induced by a thermal burn. *Int J Dermatol* 1994; 33: 55–56.
7. Wagner GH, Ive FA, Paraskevopoulos S. Bullous pemphigoid and burns: the unveiling of the attachment plaque? *Australas J Dermatol* 1995; 36: 17–20.
8. Chen DM, Fairley JA. A bullous pemphigoid-like skin eruption after a chemical burn. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 337–340.
9. Vermeulen C, Janier M, Panse I, et al. Localized bul-

- lous pemphigoid induced by thermal burn. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 720–722.
12. Blaise G, Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, et al. [Post-thermal burn bullous pemphigoid]. *Rev Med Liege* 2008; 63: 182–183.
13. Xu HH, Xiao T, He CD, et al. Bullous pemphigoid triggered by a boiling water burn. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 466–467.
14. Chorzelski T, Jablonska S, Beutner EH, et al. Can pemphigus be provoked by a burn? *Br J Dermatol* 1971; 85: 320–325.
15. Kudejko J, Chorzelski T. Provoking factors in pemphigus in the light of the pobserved case. *Przegl Dermatol* 1979; 56: 261–266.
16. Hogan P. Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn. *Int J Dermatol* 1992; 31: 46–9.
17. Drenovska K, Vassileva S, Dencheva R, et al. Pemphigus vulgaris after a cutaneous thermal burn. *Bull CEEDVA* 2001; 3: 35–38.
18. Szymczykowa B, Jarzabek-Chorzelska M, Rzsza G, et al. [Case of pemphigus erythematosus following burns]. *Przegl Dermatol* 1975; 62: 591–595.
19. Girão L, Fiadeiro T, Rodrigues JC. Burn-induced linear IgA dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 507–510.
20. Compton CC. The delayed postburn blister. A commonplace but commonly overlooked phenomenon. *Arch Dermatol* 1992; 128: 249–252.
21. Chetty BV, Boissy RE, Warden GD, et al. Basement membrane and fibroblast aberration in blisters at the donor, graft, and spontaneously healed sites in patients with burns. *Arch Dermatol* 1992; 128: 181–186.
22. Bergman R, David R, Ramon Y., et al. Delayed post-burn blisters: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 429–433.
23. Chan LS, Vanderlugt CJ, Hashimoto T, et al. Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 103–109.
24. You S, Chatenoud L. Proinsulin: a unique autoantigen triggering autoimmune diabetes. *J Clin Invest.* 2006; 116: 3108–3110.
25. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33: 67–7.
26. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2271–2280.
27. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Martin S, et al. Pemphigus vulgaris on an old surgical scar: Koebner's phenomenon? *Eur J Dermatol* 1998; 8: 60–62.
28. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol* 1990; 29:401–10.
29. Albergo RP, Gilgor RS. Delayed onset of bullous pemphigoid after PUVA and sunlight treatment of psoriasis. *Cutis* 1982; 30:621–4.
30. Duschet P, Schwarz T, Gschnait F. Bullous pemphigoid after radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:441–4.
31. Powell AM, Black MM. Epitope spreading: protection from pathogens, but propagation of autoimmunity? *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 427–33.

Дермофибросакрома протуберанс

Т. Ефтимов¹, Д. Етугов², К. Мануелян², М. Кагурина³

¹Катедра по нервни болести и неврохирургия, Военномедицинска академия, София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет, София

³Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия, София

Dermatofibrosarcoma Protuberans

T. Eftimov¹, D. Etugov², K. Manuelyan², M. Kadurina³

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Military Medical Academy, Sofia

²Department of Dermatology and Venereology, Medical University, Sofia

³Department of Dermatovenereology and Allergology, Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) е сравнително рядък тумор на кожата и меките тъкани със средна или ниска степен на малигненост. Въпреки рядкото развитие на метастази, ДФСР е локално агресивен тумор с висока честота на рецидиви.

Представяме 30-годишна жена с шестмесечна анамнеза за безболезнено бързо нарастващо образуване в окципиталната област на скалпа. Биопсията потвърждава диагнозата ДФСР. При пациентката бе извършена широка хирургична ексцизия на тумора. Хистологичното из-

следване показва позитивна резекционна линия.

Широка ексцизия е метод на избор за лечение на ДФСР, но видимите граници на тумора не винаги съвпадат с истинските, което може да доведе до непълно отстраняване и висока честота на рецидиви. При лезии, разположени на главата и шията, по-добри резултати могат да бъдат постигнати чрез микрографска хирургия по Мос.

Ключови думи: дерматофибросаркома протуберанс, хирургично лечение

Abstract

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a relatively uncommon soft tissue neoplasm with intermediate- to low-grade malignancy. Although metastasis rarely occurs, DFSP is a locally aggressive tumor with a high recurrence rate.

A 30-year-old woman presented with a 6-month history of a painless rapidly growing tumor on the skin of the occipital region of the scalp. Surgical biopsy confirmed the diagnosis of DFSP. The patient underwent wide local surgical resection of the

tumor. Histological examination revealed a positive resection line.

Wide local excision is a treatment of choice in DFSP but the visible margins of the tumor are hard to assess which can lead to incomplete removal and high recurrence rates. For tumors on the head and neck, Mohs micrographic surgery may be particularly useful.

Keywords: dermatofibrosarcoma protuberans, surgical treatment

Въведение

Дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) е най-разпространеният сарком на кожата, но в сравнение с други ракови заболявания на кожата има по-ниска честота и годишна заболеваемост между 3 и 4.2 случая на милион [1, 8, 9]. Злокачествените клетки при ДФСР

произлизат от дермата и показват тенденция към локално инвазиране на околните тъкани. Туморът проявява средна или ниска степен на малигненост като метастази се развиват в малък брой от случаите за сметка на висока честота на рецидивите. Пет-годишната преживяемост е 99.2%, но се влошава значително

при наличие на метастази [2]. Обичайно се засягат лица между 20 и 50-годишна възраст, но са описани случаи при новородени и пациенти над 80-годишна възраст [3].

Към настоящия момент причината за възникване на ДФСП не е известна. Генетични изследвания показват наличието на хромозомни аберации, но липсват доказателства за фамилна или наследствена предиспозиция. В 10-20% от случаите, туморът възниква върху предишна травма като хирургичен белег, изгаряне или ваксинация [4].

Клинично заболяването може да започне дискретно като асимптоматична папула или неиндурирана плака. Постепенното нарастване на тумора води до забавяне при поставяне на диагнозата от порядъка на месеци и години. В еволюция се развива нодуларна лезия или склероатрофична плака, наблюдават се улцеративни промени и кървене. С времето туморът проявява склонност към инвазиране на дълбоките подкожни структури като мастна тъкан, фасции, мускули и кости.

Хирургичното лечение е първо средство на избор при ДФСП. Използват се широка ексцизия в здраво или микрографска хирургия по Мос (МХМ), която позволява постигането на по-добри резултати и е особено подходяща при тумори на главата или шията [5, 9]. При позитивни резекционни линии като постоперативна адювантна терапия може да се прилага лъчелечение в дози 50-70 Gy. [6] От 2006 година, за лечение на ДФСП се използва иматиниб мезилат (Gleevec, Glivec) – инхибитор на редица протеин-тирозин кинази, които са специфични за раковите клетки при неопластични заболявания като хронична миелоидна левкемия, гастроинтестинални стромални тумори и др. [7]

Описание на клиничен случай

Представяме 30-годишна жена, която постъпва в Клиниката по неврохирургия – ВМА, с оплаквания, датиращи от около шест месеца, когато забелязва туморче с големина на грахово зърно в тилната област на главата, което постепенно нараства на размер и в периферията му се появяват множество по-малки сателитни лезии. Един месец преди постъпването е извършена първоначално пункционна биопсия, а впоследствие ексцизия на най-голямото по размер образувание, което е хистологично верифицирано като дерматофибросарком. В периода между провеждането на биопсията и хоспитализацията, останалата формация увеличава размерите си близо двукратно. Пациентката съобщава

за епизодични стрелкащи болки в засегнатата област. Извършена е компютърна томография на глава, която показва туморна формация в областта на капилицума вдясно окципитално, без данни за инфилтрация на подлежащата кост. Мозъчният паренхим е интактен. След консултация с неврохирург болната е хоспитализирана за хирургично лечение.

Пациентката е в добро общо състояние, без отклонения в соматичния и неврологичен статус. Параклините изследвания са в границите на референтните стойности.

Дерматологичен статус

В дясна окципитална област в близост до средната линия се визуализира туморна формация с размери приблизително 4 x 5 cm (фиг. 1). Образуванието е с плътна консистенция, подвижно спрямо подлежащата кост, но неподвижно спрямо кожата без да променя значително релефа ѝ. Липсва палпаторна болезненост. Каудално се установява оперативен цикатрикс от предходната интервенция с наличие на хеморагични корусти.

Поведение

Въз основа на клиничните и образни данни за наличие на туморна формация в окципиталната област на капилицума, се прецени, че пациентката е показана за оперативно лечение – ексцизия в здрави граници и последваща кожна пластика. Под обща анестезия се направи триъгълен кожен разрез, включващ цикатрикса на предходната оперативна интервенция вдясно окципитално. Намери се туморна формация на капилицума, достигаща в дълбочина до галбата. Същата се ексцизира във видимо здрави граници и в дълбочина до периоста (фиг. 2, 3, 4). Направи се „Т“-образна кожна пластика на капилицума и кожата се затвори под умерено напрежение (фиг. 5).



Фигура 1



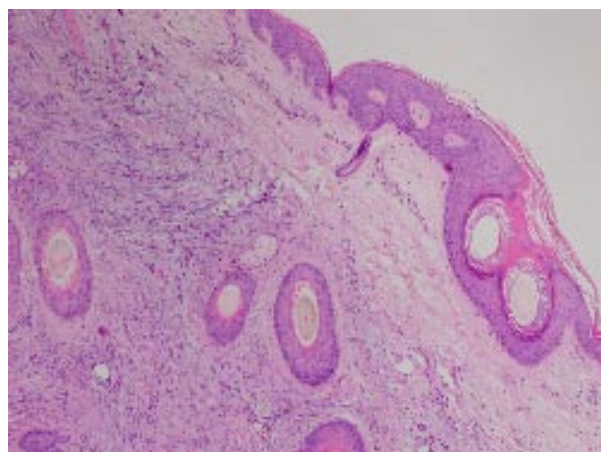
Фигура 2



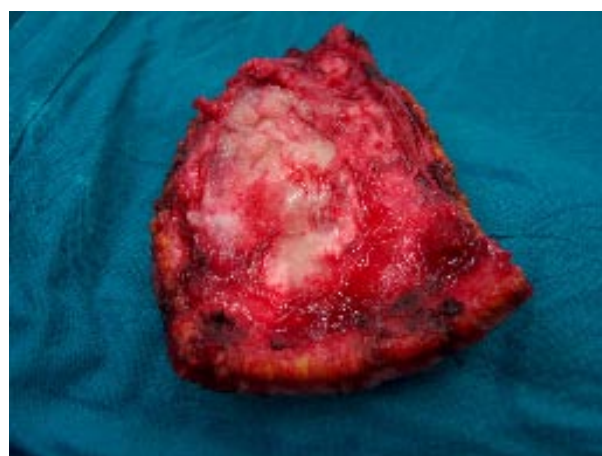
Фигура 5



Фигура 3



Фигура 6



Фигура 4



Фигура 7

Хистологичният резултат показва инфилтрация на ретикулационния слой на дермата и хиподермата от хиперцелуларен малигнен бластом от атипични фузиформени мономорфни клетки с източени ядра с диспергиран хроматин и неличаща нуклеола (фиг. 6). Цитоплазмата е светла и еозинофилна. Клетките са

организирани в снопчета, с огнищна палисадност. Наблюдава се огнищна лимфоцитна инфилтрация. Кожата и подкожието в резекционните краища с огнищна артериална коагулационна некроза. В един от четирите резекционни краища се установява инфилтрация от дерматофибросаркома протуберанс.

Следоперативният период протече гладко. Оперативната рана зараства първично като се наблюдава оформяне на участък с ръбцова некроза с дължина приблизително 5 cm и развитие на епидермолиза в съседство вдясно окципитално (фиг. 7), които се обработват хирургично.

Обсъждане

Откриването на позитивна резекционна линия при хистологичното изследване на премахнатия тумор, показва, че макроскопското определяне на здравите граници при пациенти с дерматофибросаркома протуберанс, е недостатъчно надеждно и може да доведе до непълна ексцизия и рецидив на заболяването. В редица случаи на ДФСП, особено при тумори, разположени в областта на главата или шията, радикалното премахване на злокачественото образуване чрез широка ексцизия е трудно и свързано с образуване на големи хирургични дефекти. Поради присъщото си свойство да засяга във възможно най-малка степен здравите тъкани, като същевременно напълно ерадикуира тумора, микрографската хирургия на Мос е средство за избор при ДФСП [5, 10, 11, 12].

Книгопис

1. Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma protuberans. **Dermatol Ther.** Nov-Dec 2008;21(6):428–32.
2. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. **Nat Genet.** Jan 1997;15(1):95–8.
3. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene

via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. **Nat Genet.** Jan 1997;15(1):95–8.

4. McLelland J, Chu T. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. **Arch Dermatol.** Apr 1988;124(4): 496–7.
5. Bogucki B, Neuhaus I, Hurst EA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Review of the Literature. **Dermatol Surg.** 2012 Jan 30.
6. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. **Am J Clin Oncol.** Dec 2005;28(6): 537–9.
7. McArthur G. Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress. **Ann Surg Oncol.** Oct 2007;14(10): 2876–86.
8. Monnier D, Vidal C, Martin L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** Nov 2006;20(10): 1237–42.
9. Chen, C., Siegel, D. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/1100203-overview> (Jul 2010).
10. Brewer JD, Roenigk RK, Otley CC. Wide local excision or mohs micrographic surgery for primary dermatofibrosarcoma protuberans. **Am J Clin Oncol.** 2011 Oct; 34(5):545–6.
11. Ratner D, Thomas CO, Johnson TM, Sondak VK, Hamilton TA, Nelson BR, Swanson NA, Garcia C, Clark RE, Grande DJ. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. **J Am Acad Dermatol.** 1997 Oct;37(4): 600–13.
12. Roh MR, Bae B, Chung KY. Mohs' micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. **Clin Exp Dermatol.** 2010 Dec;35(8):849–52. doi: 10.1111/j.1365–2230.2010.03819.