

БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

С. Тонев

НАУЧЕН СЕКРЕТАР:

М. Кагурина

PRINCIPAL EDITOR:

S. Tonev

SCIENTIFIC SECRETARY:

M. Kadurina

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Н. Цанков

К. Праматаров

Д. Господинов

Г. Матеев

Ж. Казанджиева

С. Василева

Р. Янкова

К. Николова

EDITORIAL BOARD:

N. Tsankov

K. Pramatarov

D. Gospodinov

G. Mateev

J. Kazandjieva

S. Vassileva

R. Yankova

K. Nikolova

XLIX, БРОЙ 3 / 2011

ISSN 0417-0792

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

КОЖНА ИРИТАЦИЯ И КОНТАКТНА СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Р. ДЪРЛЕНСКИ, Ж. КАЗАНДЖИЕВА, Н. ЦАНКОВ 3

ЛЕКАРСТВЕНО-ИНДУЦИРАНИ БУЛОЗНИ ЕРУПЦИИ

К. МАМУЛЯН, К. ДРЕНОВСКА, С. ВАСИЛЕВА 13

ФЕНОМЕН НА РЕЙНО

Хр. ДОБРЕВ, Д. НОЧЕВА 24

ФАРМАКОГЕНОМИКА НА ПСОРИАЗИС И АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

Ж. БОЧЕВА 33

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

РЯДКА КЛИНИЧНА ФОРМА НА LUPUS PERNIO В СЪЧЕТАНИЕ СЪС SARCOIDOSIS NODULARIS

М. КАДУРИНА, А. ШИШКОВА, В. МАТЕЕВА, А. ЙОРДАНОВА 38

КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ, ПРЕДИЗВИКАН ОТ АКРИЛАТИ

М. ГЕРГОВСКА, Р. ДЪРЛЕНСКИ,
А. НИКОЛОВА, Ж. КАЗАНДЖИЕВА 45

ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ПРОТИЧАНЕТО НА КОНТАКТНИТЕ ДЕРМАТИТИ ПРИ МЕДИЦИНСКИ ПЕРСОНАЛ

Е. ХРИСТАКИЕВА, В. ТОДЕВА, Д. ГАНЧЕВА,
Г. ВЪШИНА, Н. КИРИЯК 48

РЕДКИ КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

АЛЕРГИЧЕН КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ КЪМ ПАРАБЕН МИКС И ПРОПИЛЕНГЛИКОЛ

М. КАДУРИНА, Л. ЦАНКОВА,
М. ГЕРГОВСКА, Ж. КАЗАНДЖИЕВА 55

URTICARIA PIGMENTOSA: СИМПТОМ НА DARRIER, ИНДЕКС SCORMA, ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЛОКАЛЕН TACROLIMUS

Хр. ДОБРЕВ, Д. НОЧЕВА, А. ГЮРОВА, М. АРНАУДОВА 60

РЕЗЮМЕТА

СОФИЙСКИ ДЕРМАТОЛОГИЧНИ ДНИ

„ПРОФ. Д-Р АСЕН ДУРМИШЕВ“

XX НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ

„КЛИНИЧНА ДЕРМАТОЛОГИЯ И

РЯДКО НАБЛЮДАВАНИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ“ 65

IN MEMORIAM

СТН.С. ЛЮБЕН БОЯНОВ СТОЯНОВ

(17.08.1921–08.06.2011) 87

REVIEW ARTICLES

SKIN IRRITATION AND SENSITIZATION

R. DARLENSKI, J. KAZANDJIEVA, N. TSANKOV 3

DRUG-INDUCED BULLOUS ERUPTIONS

K. MANUELYAN, K. DRENOVSKA, S. VASSILEVA 13

RAYNAUD'S PHENOMENON

HR. DOBREV, D. NOCHEVA 24

PHARMACOGENOMICS OF PSORIASIS AND ATOPIC DERMATITIS

G. BOCHEVA 33

ORIGINAL ARTICLES

RARE CLINICAL MANIFESTATION OF LUPUS PERNIO IN ASSOCIATION WITH SARCOIDOSIS NODULARIS

M. KADURINA, A. SHISHKOVA, V. MATEEVA, A.YORDANOVA 38

CONTACT DERMATITIS FROM ACRYLATES

M. GERGOVSKA, R.DARLENSKI,
A. NIKOLOVA, J. KAZANDJIEVA 45

STUDY ON THE COURSE OF CONTACT DERMATITIS IN HEALTH PERSONNEL

E. HRISTAKIEVA, V. TODEVA, D. GANCHEVA,
G. VASHINA, N. KIRIYAK 48

RARE CLINICAL REPORTS

ALLERGIC CONTACT DERMATITIS FROM PARABEN MIX AND PROPYLEN GLYCOL

M. KADURINA, L. TSANKOVA,
M. GERGOVSKA, J. KAZANDJIEVA 55

URTICARIA PIGMENTOSA: DARRIER'S SIGN, SCORMA INDEX, AND TOPICAL TACROLIMUS.

HR. DOBREV, D. NOCHEVA, A. GYUROVA, M. ARNAUDOVA 60

ABSTRACTS

SOFIA DERMATOLOGICAL DAYS

“PROF. DR. ASEN DOURMISHEV”

XX SCIENTIFIC CONFERENCE

“CLINICAL DERMATOLOGY

AND RARE CLINICAL CASES” 65

IN MEMORIAM

ASSOC PROF. LUBEN BOYANOV STOYANOV

(17.08.1921–08.06.2011) 87

Кожна иритация и контактна сенсibilизация

Р. Дърленски¹, Ж. Казанджиева², Н. Цанков¹

¹ Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница – София

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

Skin Irritation and Sensitization

R. Darlenski¹, J. Kazandjieva², N. Tsankov¹

¹ Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital – Sofia

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

Резюме

Класическото разбиране на контактните кожни реакции разглежда иритацията и сенсibilизацията като два противоположни полюса. Понастоящем се налага схващането, че двата процеса са взаимно свързани и неразделни при възникването на контактния дерматит. На-

стоящият обзор дискутира този съвременен аспект на контактната иритация и сенсibilизация на кожата.

Ключови думи: иритация, контактен дерматит, контактна алергия, субективна/сензорна иритация

Abstract

Skin irritation and sensitization have been traditionally considered as two opposite poles in the contact skin reactions. The modern concept accepts that the two processes are interrelated in the development

of contact dermatitis. This concept is discussed in the current review.

Keywords: irritancy, contact dermatitis, contact allergy, sensory/subjective irritancy

Въведение

Контактният дерматит (КД) представлява възпалително, неинфекциозно заболяване, което възниква в резултат от контакта на кожата с вредни физични, химични или биологични агенти от заобикалящата среда [1]. Случаи на контактен дерматит са познати още от древността, но за първо писмено доказателство се приема описанието на Pliny (I в. пр.Хр.), който описва дерматит при дървосекачи [2]. Първите опити за доказване на причинно-следствената връзка между екзогенния агент и заболяването датират от 1884, когато Neisser описва дерматит от живак при болни, лекувани от сифилис. Josef Jadassohn през 1896 представя своя труд „Zur Kenntnis der medicamentösen Dermatosen“ и така слага началото на историята на епикутанното тестване [2]. В последствие Bloch (в Европа) и Sulzberger (в САЩ) развиват и обогатяват трудовете на Jadassohn и спомагат за

стандартизиране на алергените за епикутанно тестване.

В България първите описания на алергични кожни заболявания се свързват с имената на проф. Л. Попов и проф. П. Попхристов, които публикуват множество научни трудове в тази област [3]. За първи път системен курс по алергология за студенти по медицина се провежда от проф. В. Цончев през 1936 г. [4]. Доц. Давид Кан, емигрант от Аржентина, предава своя опит за производство на алергени към лабораторията по алергология към Научния институт по дерматология и венерология – София. Дерматоалергологията в България развиват проф. П. Михайлов, който работи основно в областта на професионалните алергодерматози, и проф. Н. Борова. През втората половина на XX в. контактната свръхчувствителност и кожната иритация са проучвани от проф. Л.

Странски, проф. Зл. Пенев, проф. А. Байнова, доц. Р. Янкова, доц. Б. Дърленски, доц. А. Лалова, доц. Ж. Казанджиева, г-р М. Кръстева и гр. [1, 3, 5–17]. Днес специализирани кабинети и лаборатории по дерматоалергология съществуват към всички университетски кожни клиники.

В наши дни понятията „екзема“ и „дерматит“ се приемат понастоящем за синоними и се използват взаимнозаменяемо. В немскоезичната литература с „дерматит“ се обозначава остра контактна реакция на кожата, докато „екзема“ се отнася за хроничните случаи. Контактният дерматит бива алергичен и иритативен, а когато в етиопатогенезата участва и слънчевата светлина, говорим за фотодерматит (фототоксичен и фотоалергичен) [18]. Фотодерматитите не са обект на настоящия обзор и няма да бъдат разгледани.

Иритативният контактен дерматит (ИКД) представлява остра или хронична възпалителна реакция в резултат от контакта на кожата с екзогенни вещества, които оказват директно увреждане върху кожата [1]. ИКД е дозозависима реакция, определя се от времето на експозиция с иританта и се развива на мястото на контакта с дразнещата субстанция [18]. При ИКД не е задължителен предварителният контакт с вредния агент (сенсibiliзация) и често заболяването засяга голяма част от експонираните на действието на иританта индивиди. В литературата понятията „иритация“ и „иритативна реакция“ се използват често като синоними на ИКД. Chew и Maibach [19] систематизират иритативните реакции на кожата в 10 подгрупи, в зависимост от тяхното протичане, клинична характеристика и прогноза (табл. 1).

Таблица 1. Класификация на иритацията на кожата по Chew и Maibach [19]

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

Алергичният контактен дерматит (АКД) представлява имунологично-медицирана, възпалителна реакция от забавен (IV) тип при сенсibiliзирани към гаген алерген индивиди [18, 20]. Клинично АКД се характеризира с еритем, едем, везикуляция, ексудация и крусти в острия фаза, и лихенификация, хиперкератоза и атрофия с десквамация в хроничната. Съществуват над 3000 субстанции, които могат да предизвикат сенсibiliзация при контакт с кожата, които произхождат от битовата и професионалната среда на пациентите [21]. Понятията „контактна свръхчувствителност“ и „контактна алергия“ са синоними и обозначават сенсibiliзация и патологично увеличена чувствителност на гаген индивид към определен алерген. „Алергична реакция“ или „положителна алергична реакция“ носят същия смисъл, но се употребяват най-често при интерпретиране на резултатите от епикутанното алергологично тестване [20]. Трябва да се прави разлика между контактна свръхчувствителност/алергия/реакция и АКД, който обозначава клиничната изява (заболяване), резултат от патологичната реактивност на организма.

Социално и икономическо значение на контактния дерматит: епидемиологични данни

Контактният дерматит е най-честата дерматоза в развитите и втора по честота, след инфекциозните дерматози, в развиващите се страни [18]. От 15 до 25% от случаите в една дерматологична практика представляват контактен дерматит [22]. Контактният дерматит заема второ място сред най-често поставяните дерматологични диагнози. Редица фактори затрудняват определянето на болестността и заболяемостта, като критерии за поставяне на диагнозата, активно регистриране на случаите и разностранната клинична изява. В световен мащаб болестността варира от 2,7 до 13,6 случая на 1000 [23]. Във Великобритания 85% от консултираните случаи с неуточнен контактен дерматит са изисквали хоспитализация. Въпреки че няма точни данни, счита се че контактният дерматит е по-чест при индивиди от бялата раса в сравнение с представители на негроидната. Отношението мъже:жени е 1:2 [23].

Честотата на ИКД е значително по-голяма в сравнение с тази на АКД [24]. Според различните автори отношението между ИКД и АКД варира, но във всички случаи преобладава ИКД,

като обхваща между 55 и 80% от случаите [23, 24]. Често ИКД служи като терен, на който се развива контактна свръхчувствителност – фактор, затрудняващ проследяването на реалното разпределение между ИКД и АКД. Според някои проучвания жените имат по-силна реактивност към иританти спрямо мъжете [25], но други автори не потвърждават тази зависимост [26].

Данните за заболяемостта от АКД варират между 5 и 15% годишно [21–23]. Значително по-висока е честотата на контактната свръхчувствителност, определена чрез епикутанно тестване и достигаща до 30–40% от популацията [22, 27]. Разпределението по пол е трудно за обобщаване, тъй като зависи от групи фактори, като вида на алергена, време на експозиция, професионална група, съпътстващи дерматози и др. Най-честият контактен алерген е никелът, който се открива при 19,7 до 24,4% от случаите, следван от кобалт (6,2–8,8%), калиев бихромат (2,4–5,9%), перувиански балсам (5,3–6,8%), пара-фенилендиамин (4–6,2%) и methylchloroisothiazolinone/ methylisothiazolinone (2,7–4,1%) [1, 16, 21, 28, 29].

Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване и достига до 30% от всички заболявания и до 90% от всички дерматози, възникнали в работната среда [23, 30]. АКД съставлява 7% от всички професионални заболявания в САЩ и е причината годишно да се изразходват 250 000 000 щатски долара за обезщетения от работодателя, медицински грижи и загубена трудоспособност [31]. Най-често засегнатите професионални групи са хората, занимаващи се с козметични грижи (включително фризьори), ангажираните в хранително-вкусовата индустрия, цветари, строители, фармацевти, медицински персонал, земедельци, бояджии и др. [23]. Това се дължи на комбинирането на различни увреждащи фактори на професионалната среда при изброените групи.

През последните години медицинското значение и научният интерес към на АКД сред професионалните козметици нарастват значително. Тази тенденция може да бъде обяснена с разкриването на голям брой козметични салони и козметични студия, както и с увеличаващото се разнообразие от нови козметични продукти. По данни на European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA), годишно над 5 милиона козметични продукта се продават в рамките на Европейския съюз. Хората, занимаващи се професионално с козметични грижи, са в постоянен контакт с източници на различни контактни алергени [32]. Matsunaga и

сътвт. [33] определят никел, пара-фенилендиамин, кобалт, амониев тиогликат, пара-толулендиамин, пара- и орто-аминофенол и тимеросал като най-честите контактни алергени сред козметиците. Авторите посочват като рискови фактори за развитието на АКД положителната фамилна анамнеза за атопия, както и продължителния контакт с вода, който нарушава защитната водно-липидна мантия на кожата. Най-честата клинична проява на АКД сред козметици е дерматитът на ръцете, като избягването на честия контакт с вода (употребата на защитни ръкавици) води до значително подобрене на дерматологичното заболяване [34]. Фризьорите са най-често засегнатата група сред лицата, занимаващи се професионално с козметични средства.

Роля на иритацията на кожата за възникването и развитието на контактната свръхчувствителност

Кожната иритация има важна роля както за възникването на контактната свръхчувствителност (сенсублизация), така и за реакцията на организма при повторен контакт с алергена (ефекторна фаза) [35, 36]. Сенсублизирането на морски свинчета с никелови и хроматни соли е възможно само при комбинираното им приложение с анионния детергент натриев лаурил сулфат (НАС) [37]. Magnusson и Kligman [38] демонстрират при експериментални животни, че сенсублизацията към определени алергени е значително по-силна в присъствието на НАС. При това приложението на иританта (НАС) е в дози, които не предизвикват самостоятелно видими признаци на кожна иритация (ертем, едем, десквамация). Резултатите се потвърждават и при замяната на НАС с друг тип иританти, като кротеново масло, и механично разрушаване на кожната бариера [38]. Приложението на иританти способства сенсублизацията при много по-ниска доза на алергена [39]. Сенсублизацията към алергена динитрохлоробензен (ДНХБ) се улеснява значително при успоредното приложение на НАС, без това да ускорява пенетрацията на алергена [40]. Проучвания при хора показват, че приложението на алергени в концентрации, които нормално не могат да предизвикат реакция, заедно с НАС в концентрации, които не водят до клинично проявена иритация, води до индуциране на алергичен отговор при сенсублизирани индивиди [41]. Реакцията се наблюдава както при едновременното приложение на

алергена и иританта, така и при приложение на НАС 24 часа след алергена. Тези резултати показват, че причината за това не може да бъде ускорената пенетрация на алергена, опосредствена от действието на иританта. Редица проучвания демонстрират синергичното действие на различни алергени и иританти при комбинираното им приложение (табл. 2). Повечето проучвания описват корелация между положителни реакции към иританти и алергени от групата на металите (никел) [50, 51], докато такава връзка се отрича от други автори [52]. Smith и съвт. [53] доказват, че индивиди, които са алергични към колофон, имат по-нисък праг на гразнене (изразено предразположение към иритация на кожата). Същият колектив доказва, че фризьори с по-нисък праг на иритация са предразположени към развитие на контактна свръхчувствителност и професионален контактен дерматит [54].

Резултатите от експерименталните модели и проучванията при хора доказват ролята на кожната иритация за възникването на контактната свръхчувствителност и за осъществяване на ефекторната фаза (реакция при повторен контакт с алергена при сенсублизирани) на контактния дерматит. Патогенетичните механизми, обясняващи този феномен, не са напълно изяснени. Редица проучвания демонстрират ролята на полиморфизма при гени, отговарящи за синтеза на проинфламаторни цитокини, като tumor necrosis factor alpha (TNF α), interleukin-1 (IL-1) и interleukin-1-рецепторен антагонист, за възникване на ИКД и АКД [55–59]. Така хора, при които се наблюдава по-висока базална секреция на TNF α и IL-1, са предразположени към развитието на кожна иритация и сенсублизация [57, 59].

Наскоро предложена хипотеза определя кератиноцитите като ключов елемент за влиянието на иритацията върху контактната свръхчувствителност [35, 36]. Считани преди за имунологично-инертни, понастоящем за кератиноцитите е доказано, че самостоятелно могат да продуцират и секретират проинфламаторни цитокини под действието на екзогенни стимули [60]. Lewis и съвт. [61] демонстрират отделяне на TNF α в големи количества от кератиноцитите под действието на иританти. От друга страна, TNF α опосредствява контактната сенсублизация чрез регулиране синтеза на протеините на главния комплекс на тъканната съвместимост клас I и II (отговорни за антигенното разпознаване),

Таблица 2. Обобщение на клиничните проучвания за комбинираното приложение на иританти и алергени

Дизайн на проучването	Използвани алергени и иританти	Резултати	Източник
Последователно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иританти – НАС, ДМСО, фенол, в дози, непричиняващи видима иритация; 16 различни алергена	Увеличаване на интензивността на алергичните реакции при комбинираното приложение, в сравнение със самостоятелното приложение на алергените.	[42]
Последователно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иританти: НАС или дитранол Алергени: никел, хромат, парфюм микс, тиурам микс, ланолин, колофон, бензотиазолови производни	Комбинирането на алерген и иритант предизвиква алергична реакция. Самостоятелното приложение на алергена в същата концентрация е недостатъчно да индуцира отговор.	[41]
Последователно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иритант: НАС; алерген – никел, в различни концентрации	Не се наблюдава реакция при концентрация на никела от 100 р.р.м., докато при концентрации от 1000 р.р.м. 4000 р.р.м. и комбинирано приложение на никел и НАС са регистрирани 22 алергични реакции.	[43]
Последователно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди. Контролна група от здрави хора	Иритант: НАС; алерген – никел, в различни концентрации	Приложението на никел в концентрации 10 р.р.м. и 100 р.р.м. върху третирана с НАС кожа индуцира силна възпалителна реакция на кожата. При здрави такава реакция не се наблюдава.	[44]
Едновременно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	1) Никел + детергент или 2) Хромат + детергент	Прибавянето на иритант води до поява на реакции, които са отрицателни при самостоятелното приложение на алергените.	[45]
Едновременно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иритант – НАС; Алерген – никел	Никелът не индуцира реакция, въпреки увреждането на кожата под действие на иританта.	[46]
Едновременно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иритант – НАС; Алерген – никел	Синергичен ефект, отчетен клинично и чрез инструментално определяне на еритема; адитивен ефект, отчетен чрез повишение в ТЕВЗ.	[47]
Едновременно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иритант – хидроксицитронелал самостоятелно или в комбинация с НАС Алерген – никел	По-силно изразена алергична реакция при комбинираното приложение на хидроксицитронелал и НАС, отколкото само при хидроксицитронелал.	[48]
Едновременно приложение на иританта и алергена при сенсibiliзирани индивиди	Иритант – НАС; Алерген – метилдиглутаронитрил	Адитивен ефект на иританта и алергена.	[49]

стимулира миграцията на Лангерхансовите клетки от епидермиса към лимфните възли и спомага за антигенната презентация в лимфните възли [62, 63]. Според предложената хипотеза, уритантите стимулират отделянето на проинфламаторни цитокини от кератиноцитите, без които осъществяването на сенсублизацията е невъзможно [36].

Субективната (сензорна) уритация на кожата

Субективната (сензорна) уритация на кожата, състояние, познато още като чувствителна кожа или *синдрома на чувствителната кожа*, е актуален проблем, от който страда голяма част от популацията [64]. Няма консенсус за точното определение на това състояние, характеризиращо се със субективно усещане за парене, щипане и сърбеж на кожата, без клинично доловими признаци на кожно възпаление [64]. Най-често тези симптоми се проявяват след приложение на козметични продукти, но някои автори включват и някои фактори на средата като етиологични агенти, като студ, висока температура на въздуха, висока влажност и силен вятър [65, 66]. Популацията на хората с чувствителна кожа може да се раздели на четири подгрупи: а) индивиди със съпътстващо кожно заболяване; б) хора, при които има субклинични или атипични признаци на кожно заболяване; в) индивиди с анамнеза за предишно кожно заболяване; и г) индивиди, които не могат да бъдат причислени в другите категории и са клинично здрави при дерматологичния преглед [67].

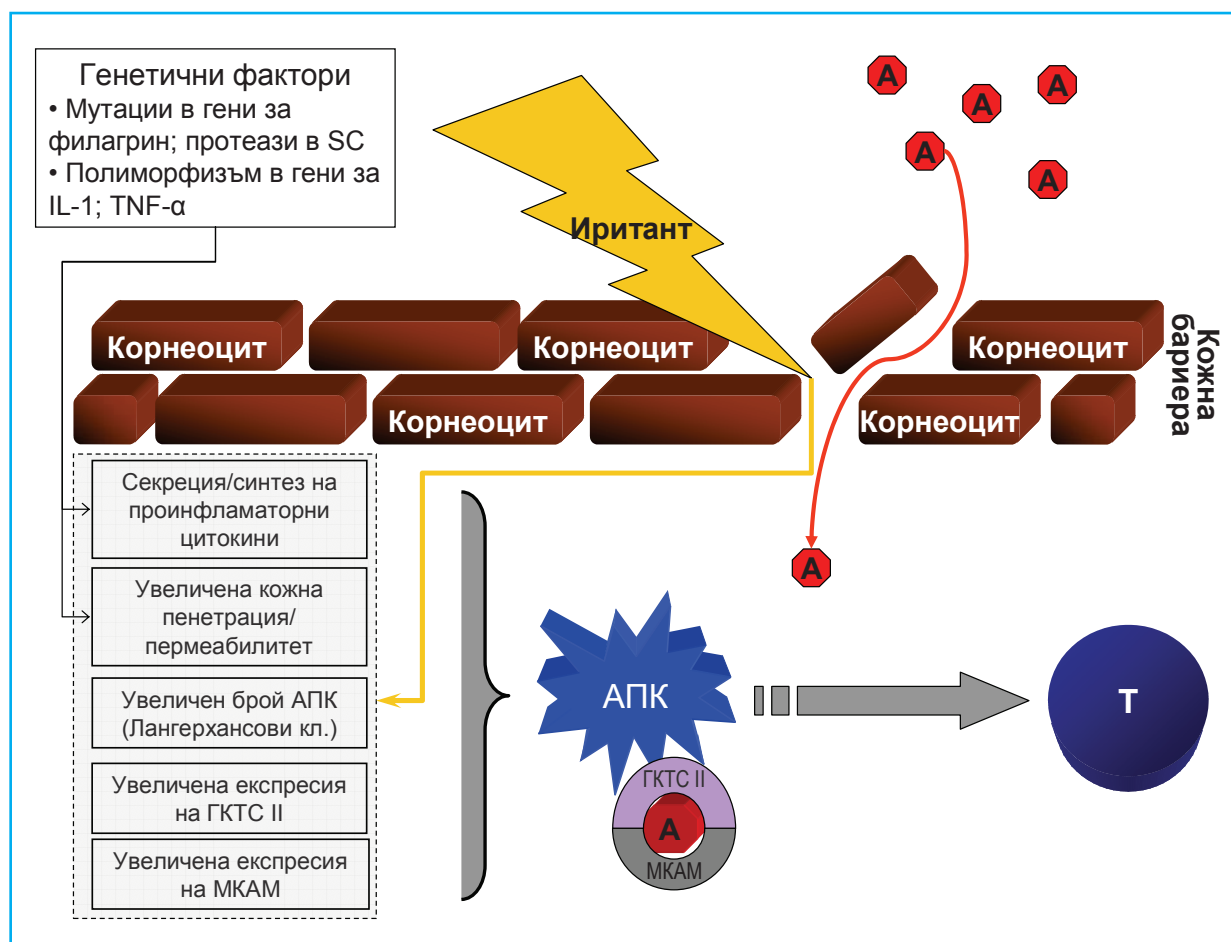
Данните за честотата на субективната уритация (чувствителна кожа) сред популацията са противоречиви. Епидемиологични проучвания посредством анкетни методи показват висока честота, достигаща до 40% от общата популация, със значително преобладаване на женския пол [68]. Провеждането на специализирани тестове за диагностициране на синдрома на чувствителната кожа, като сензорния тест с млечна киселина, показва, че едва 14% от общата популация проявява субективна уритация [69].

Вероятността за съпътстваща дерматоза е значително по-голяма при пациенти с чувствителна кожа (49%) спрямо хората с нормална кожна чувствителност (2%) [70]. Най-честите заболявания, които се асоциират със синдрома на чувствителната кожа, са атопичен дерматит, розацея и акне [71–75]. Патогенетичните механизми на кожната хиперреак-

тивност не са напълно изяснени. При атопичния дерматит нарушената бариерна функция на кожата, повишената кожна пенетрация и вариациите в броя, разпределението и прага на възбуждане на невросензорните окончания в кожата се приемат за основните елементи в етиопатогенезата на синдрома на чувствителната кожа [71, 72]. Сензорната уритация е значително по-изразена при пациентите с еритемо-телеангиектатична розацея в сравнение с болните с папуло-пустулозна форма [73, 74]. Въз основа на тези данни авторите заключават, че кожната хиперреактивност при това заболяване вероятно се дължи на патологична съдова реактивност, като не изключват и неврогенни механизми.

Методите за диагностициране на синдрома на чувствителната кожа могат да се разделят на три основни групи: а) сензорни тестове; б) неинвазивни, биофизикални методи (акцентирани върху бариерната функция на кожата – ТЕВЗ, хидратация на SC, pH); в) тестове за определяне на обективната кожна уритация, т.е. чувствителността на кожата към различни химични агенти. Класически метод, който спада към първата група, е сензорният тест с млечна киселина (Lactic Acid Sting Test – LAST), въведен от Kligman и Frosch през 1977 г. [69]. В зависимост от интензивността на чувството за щипане от млечната киселина се определя точков сбор (LAST score) и тестваните се разделят на положителни и отрицателни.

Използването на неинвазивни методи за характеризиране на бариерната функция на кожата има предимството, че те имат висока чувствителност, дори още преди проявата на клиничните признаци на заболяването [76]. По-високи базални стойности на ТЕВЗ (свидетелстващи за нарушена епидермална бариера) са описани при пациенти с чувствителна кожа, реагирали положително при LAST теста [65, 77–79]. Чувството за щипане се проявява значително по-бързо при индивиди с по-висока ТЕВЗ и намалена хидратация на SC [79]. Така авторите демонстрират връзката между нарушената бариерна хомеостаза и сензорната уритация на кожата. Индивидите с повишена субективна кожна чувствителност имат по-ниска хидратация на SC [79, 80], което може да обясни повишената реактивност при употреба на сапуни и детергенти. Други автори не откриват връзка между хидратацията на кожата и сензорната уритация [77]. Киселинността на кожата при пациенти със синдрома на чувствителната кожа е равна или незначително по-висока от тази при здрави индивиди [77, 79].



Фигура 1. Схематично представяне на връзката между кожната иритация и контактната свръхчувствителност. Използвани схематични означения и съкращения: А – контактен алерген; ГКТС II – главен комплекс на тъканна съвместимост – клас II; АПК – антиген-представяща клетка; Т-лимфоцит; SC – stratum corneum; МКАМ – междуклетъчни адхезионни молекули

Проучването на обективната кожна иритация при индивиди с чувствителна кожа включва приложението на различни иританти (НАС, ДМСО, бензоена киселина, метил никотинат и др.). Резултатите са противоречиви, като някои откриват корелация между субективната и обективната кожна иритация, докато според други такава връзка не съществува [78, 81]. Повишената кожна реактивност към дадено вещество не означава задължително, че индивидите ще проявят хиперергичност и към други потенциални иританти.

В заключение, кожната иритация и сенсбилизация са комплексни процеси, които включват различни патогенетични механизми – увреждане на кожната бариера, имунологичен дисбаланс, влияние на оксидативния стрес и др. Синергичното действие на иританти и алергени може да бъде схематично обобщено на фигура 1.

Книгопис

1. Михайлов П: Професионални заболявания на кожата. София, Медицина и физкултура, 1974.
2. Lachapelle J-M: Historical aspects; in Frosch PJ, T.Menné, Lepoittevin J-P (eds): Contact dermatitis. Berlin Heidelberg New York, Springer 2006, pp 1-7.
3. Михайлов П, Берова Н: Клинична дерматоалергология. София, Медицина и физкултура, 1980.
4. Цончев ВТ: Алергология. София, Медицина и физкултура, 1966.
5. Байнова А: Токсикологични проблеми при въздействието на химичните вещества върху кожата. София, 1985.
6. Берова Н: Алергични реакции от козметични средства. София, Медицина и физкултура, 1970.
7. Берова Н, Странски А, Кръстева М, Машал Р: Локалните анестетици в етиологията на алергичния контактен дерматит. Дерматология и венерология 1989; 3:19-23.

8. Дърленски Б: Професионални кожни заболявания сред работници в животновъдството и обработката на животински продукти. Толбухин, 1987.
9. Казанджиева Ж, Демерджиева З, Ботев И, Петрова Е, Странски Л, Цанков Н: Алергични реакции след временни татуировки. Дерматология и венерология 2003; 3-4:8-10.
10. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Марина С: Нови алергени в козметиката: Контактен дерматит от масажни масла. Дерматология и венерология 2008; 1:37-39.
11. Кръстева М: Имuno-алергологични проучвания върху контактната свръхчувствителност към парафенилендиамин. София, 1994.
12. Лалова А, Странски Л, Видинова Ю: Проучване на atopичната предиспозиция на жени с екзема на ръцете, извършващи домакинска работа. Дерматология и венерология 1986; 1:19-24.
13. Михайлов П: Диагностична стойност на епикутанните проби и някои методи за функционално изследване при професионални дерматити и екземи. София, 1959.
14. Пенев З: Професионални дерматити и екземи – клинични и експериментални изследвания, нови средства за тяхната диагноза и профилактика. София, 1985.
15. Странски Л: Проучване на ролята на някои екологични фактори в етиологията на контактния дерматит. София, 1994.
16. Странски Л, Янкова Р, Кръстева М: Сравнителни проучвания върху промените в структурата на причинителите на контактен дерматит и екзема в София и Пловдив. Дерматология и венерология 1989; 2:9-13.
17. Янкова Р: Методът „Кожен прозорец“ при проучвания върху контактната свръхчувствителност. Пловдив, 1990.
18. Странски Л: Дерматит, екзема; in Зламков НБ (ed) Дерматология и сексуално предавани болести. София, МИ Арсо, 1999, 235-253.
19. Chew AL, Maibach HI: Irritant dermatitis. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
20. Basketter D, Darlenski R, Fluhr JW: Skin irritation and sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. Skin Pharmacol Physiol 2008; 21:191-202.
21. Uter W, Ramsch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MM, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Cooper S, Corradin MT, Elsner P, English JS, Fartasch M, Mahler V, Frosch PJ, Fuchs T, Gawkrödger DJ, Gimenez-Arnau AM, Green CM, Horne HL, Jolanki R, King CM, Krecisz B, Kiec-Swierczynska M, Ormerod AD, Orton DI, Peserico A, Rantanen T, Rustemeyer T, Sansom JE, Simon D, Statham BN, Wilkinson M, Schnuch A: The european baseline series in 10 european countries, 2005/2006--results of the european surveillance system on contact allergies (essca). Contact Dermatitis 2009; 61:31-38.
22. Przybyllo B, Rueff F: Contact dermatitis; in Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds): Braun falcó's dermatology Berlin Heidelberg, Springer, 2009.
23. Coenraads P-J, Diepgen T, Uter W, Schnuch A, Gefeller O: Epidemiology; in Frosch PJ, T.Menné, Lepoittevin J-P (eds): Contact dermatitis. Berlin Heidelberg New York, Springer 2006, 135-163.
24. Dickel H, John SM: Ratio of irritant contact dermatitis to allergic contact dermatitis in occupational skin disease. J Am Acad Dermatol 2003; 49:360-361; author reply 361-362.
25. Robinson MK: Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. Contact Dermatitis 2002; 46:86-93.
26. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R: Patch testing in children, adults, and the elderly: Influence of age and sex on sensitization patterns. Pediatr Dermatol 2003; 20:119-123.
27. Schafer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J: Epidemiology of contact allergy in adults. Allergy 2001; 56:1192-1196.
28. Thyssen JP, White JM: Epidemiological data on consumer allergy to p-phenylenediamine. Contact Dermatitis 2008; 59:327-343.
29. Михайлов П, Пенев З: Проблеми на контактния дерматит и профдерматозите в НРБ. Дерматология и венерология 1987; 2:1-7.
30. Diepgen TL, Weisshaar E: Contact dermatitis: Epidemiology and frequent sensitizers to cosmetics. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 Suppl 2:9-13.
31. Burnett CA, Lushniak BD, McCarthy W, Kaufman J: Occupational dermatitis causing days away from work in U.S. Private industry. Am J Ind Med 1998; 34:568-573.
32. Странски Л, Борова Н, Николова А, Машал Р: Най-често срещани алергени в козметиката. Дерматология и венерология 1988; 4:35-41.
33. Matsunaga K, Hosokawa K, Suzuki M, Arima Y, Hayakawa R: Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. Contact Dermatitis 1988; 18:94-96.
34. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanitz HJ: [preventing skin damage in beauticians]. Gesundheitswesen 2001; 63 Suppl 1:S32-34.
35. McFadden JP, Basketter DA: Contact allergy, irritancy and 'danger'. Contact Dermatitis 2000; 42:123-127.
36. Smith HR, Basketter DA, McFadden JP: Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. Clin Exp Dermatol 2002; 27:138-146.
37. Nilzen A, Wikstrom K: The influence of lauryl sulphate on the sensitization of guinea pigs to chrome and nickel. Acta Derm Venereol 1955; 35:292-299.
38. Magnusson B, Kligman A: Allergic contact dermatitis in guinea pig. Illinois, Charles C. Thomas, 1970.
39. Basketter DA: Guinea pig predicative test for contact hypersensitivity; in Dean, Munson, Luster, Kimber (eds): Immunotoxicology and immunopharmacology. London, Raven Press, 1994, 693-702.

40. Cumberbatch M, Scott RC, Basketter DA, Scholes EW, Hilton J, Dearman RJ, Kimber I: Influence of sodium lauryl sulphate on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced lymph node activation. *Toxicology* 1993; 77:181-191.
41. McLelland J, Shuster S, Matthews JN: 'irritants' increase the response to an allergen in allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol* 1991; 127:1016-1019.
42. Kligman AM: The sls provocative patch test in allergic contact sensitisation. *J Invest Dermatol* 1966; 46:573-583.
43. Menne T, Calvin G: Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis* 1993; 29:180-184.
44. Nielsen NH, Menne T, Kristiansen J, Christensen JM, Borg L, Poulsen LK: Effects of repeated skin exposure to low nickel concentrations: A model for allergic contact dermatitis to nickel on the hands. *Br J Dermatol* 1999; 141:676-682.
45. Kvorning SA, Svendsen IB: A synthetic detergent as a provocative agent in patch tests. *J Invest Dermatol* 1956; 26:421-426.
46. Allenby CF, Basketter DA: The effect of repeated open exposure to low levels of nickel on compromised hand skin of nickel-allergic subjects. *Contact Dermatitis* 1994; 30:135-138.
47. Agner T, Johansen JD, Overgaard L, Volund A, Basketter D, Menne T: Combined effects of irritants and allergens. Synergistic effects of nickel and sodium lauryl sulfate in nickel-sensitized individuals. *Contact Dermatitis* 2002; 47:21-26.
48. Heydorn S, Andersen KE, Johansen JD, Menne T: A stronger patch test elicitation reaction to the allergen hydroxycitronellal plus the irritant sodium lauryl sulfate. *Contact Dermatitis* 2003; 49:133-139.
49. Pedersen LK, Haslund P, Johansen JD, Held E, Volund A, Agner T: Influence of a detergent on skin response to methyl dibromo glutaronitrile in sensitized individuals. *Contact Dermatitis* 2004; 50:1-5.
50. Elsner P, Burg G: Irritant reactivity is a better risk marker for nickel sensitization than atopy. *Acta Derm Venereol* 1993; 73:214-216.
51. Van der Valk PG, Kruis-de Vries MH, Nater JP, Bleumink E, de Jong MC: Eczematous (irritant and allergic) reactions of the skin and barrier function as determined by water vapour loss. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10:185-193.
52. Coenraads PJ, Bleumink E, Nater JP: Susceptibility to primary irritants: Age dependence and relation to contact allergic reactions. *Contact Dermatitis* 1975; 1:377-381.
53. Smith HR, Holloway D, Armstrong DK, Basketter DA, McFadden JP: Irritant thresholds in subjects with colophony allergy. *Contact Dermatitis* 2000; 42:95-97.
54. Smith HR, Armstrong DK, Holloway D, Whittam L, Basketter DA, McFadden JP: Skin irritation thresholds in hairdressers: Implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 146:849-852.
55. Allen MH, Wakelin SH, Holloway D, Lisby S, Baadsgaard O, Barker JN, McFadden JP: Association of tnfa gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics* 2000; 51:201-205.
56. Dai Y, Leng S, Li L, Niu Y, Huang H, Cheng J, Zheng Y: Genetic polymorphisms of cytokine genes and risk for trichloroethylene-induced severe generalized dermatitis: A case-control study. *Biomarkers* 2004; 9:470-478.
57. De Jongh CM, John SM, Bruynzeel DP, Calkoen F, van Dijk FJ, Khrenova L, Rustemeyer T, Verberk MM, Kezic S: Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58:269-277.
58. De Jongh CM, Khrenova L, Kezic S, Rustemeyer T, Verberk MM, John SM: Polymorphisms in the interleukin-1 gene influence the stratum corneum interleukin-1 alpha concentration in uninvolved skin of patients with chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58:263-268.
59. Ertam I, Itirli G, Onay H, Alper S, Ozkinay F: Interleukin-1 receptor antagonist and tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in turkish patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009; 61:86-90.
60. Barker JN, Mitra RS, Griffiths CE, Dixit VM, Nickoloff BJ: Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337:211-214.
61. Lewis RW, McCall JC, Botham PA, Kimber I: Investigation of tnfa release as a measure of skin irritation. *Toxicology in vitro* 1993; 7:393-395.
62. Cumberbatch M, Dearman RJ, Griffiths CE, Kimber I: Langerhans cell migration. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:413-418.
63. Cumberbatch M, Kimber I: Tumour necrosis factor-alpha is required for accumulation of dendritic cells in draining lymph nodes and for optimal contact sensitization. *Immunology* 1995; 84:31-35.
64. Misery L, Myon E, Martin N, Consoli S, Boussetta S, Nocera T, Taieb C: Sensitive skin: Psychological effects and seasonal changes. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21:620-628.
65. Farage MA, Katsarou A, Maibach HI: Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: A review. *Contact Dermatitis* 2006; 55:1-14.
66. Kligman AM, Sadiq I, Zhen Y, Crosby M: Experimental studies on the nature of sensitive skin. *Skin Res Technol* 2006; 12:217-222.
67. Mills OH, Jr., Berger RS: Defining the susceptibility of acne-prone and sensitive skin populations to extrinsic factors. *Dermatol Clin* 1991; 9:93-98.
68. Misery L, Boussetta S, Nocera T, Perez-Cullell N, Taieb C: Sensitive skin in europe. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23:376-381.
69. Frosch PJ, Kligman AM: A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Cosmetic Chem* 1977; 28:197-209.
70. Misery L, Myon E, Martin N, Verriere F, Nocera T, Taieb C: [sensitive skin in france: An epidemiological

- approach]. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:425-429.
71. Kobayashi H, Kikuchi K, Tsubono Y, Tagami H: Measurement of electrical current perception threshold of sensory nerves for pruritus in atopic dermatitis patients and normal individuals with various degrees of mild damage to the stratum corneum. *Dermatology* 2003; 206:204-211.
72. Lonne-Rahm S, Berg M, Marin P, Nordlind K: Atopic dermatitis, stinging, and effects of chronic stress: A pathocausal study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:899-905.
73. Lonne-Rahm S, Nordlind K, Edstrom DW, Ros AM, Berg M: Laser treatment of rosacea: A pathoetiological study. *Arch Dermatol* 2004; 140:1345-1349.
74. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M: Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:460-461.
75. Willis CM, Shaw S, De Lacharriere O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD: Sensitive skin: An epidemiological study. *Br J Dermatol* 2001; 145:258-263.
76. Andreassi L: Bioengineering in dermatology: General aspects and perspectives. *Clin Dermatol* 1995; 13:289-292.
77. An S, Lee E, Kim S, Nam G, Lee H, Moon S, Chang I: Comparison and correlation between stinging responses to lactic acid and bioengineering parameters. *Contact Dermatitis* 2007; 57:158-162.
78. Marriott M, Holmes J, Peters L, Cooper K, Rowson M, Basketter DA: The complex problem of sensitive skin. *Contact Dermatitis* 2005; 53:93-99.
79. Wu Y, Wang X, Zhou Y, Tan Y, Chen D, Chen Y, Ye M: Correlation between stinging, tawl and capacitance. *Skin Res Technol* 2003; 9:90-93.
80. Distanto F, Rigano L, D'Agostino R, Bonfigli A, Berardesca E: Intra- and inter- individual differences in sensitive skin. *Cosmetics & Toiletries magazine* 2002; 117:39-46.
81. Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T, Serup J: Guidelines on sodium lauryl sulfate (sls) exposure tests. A report from the standardization group of the European society of contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997; 37:53-69.

Лекарствено-индуцирани булозни ерупции

К. Мануелян, К. Дреновска, С. Василева

Клиника по кожни и венерически болести, Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет – София

Drug-Induced Bullous Eruptions

K. Manuelyan, K. Drenovska, S. Vassileva

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

Резюме

Кожните лекарствени ерупции често представляват диагностично предизвикателство в рутинната дерматологична практика, тъй като могат да наподобяват разнообразни етиологично несвързани дерматози, в това число вирусни екзантеми, бактериални и микотични инфекции, съединителнотъканни болести, atopичен дерматит и групи алергодерматози, инфламаторни дерматози като лихен планус и псориазис, аутоимунни булозни дерматози и пр. Настоящият литературен обзор се фокусира върху булозните лекарствени ерупции и в частност върху лекарствени дерматити/екземни реакции, erythema fixum, Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, лекарствено-индуциран пемфигус, лекарствено-индуциран пемфигоид, ле-

карствено-индуцирана линеарна IgA булозна дерматоза, porphyria cutanea tarda и pseudoporphyria. Представят се патогенезата, епидемиологията и най-честите медикаментозни агенти, които причиняват гореспоменатите заболявания. Обръща се внимание на особеностите при снемане на анамнеза, оценката на клиничните белези при булозни лекарствени ерупции, необходимостта от лабораторни изследвания и най-важните методи за лечение и профилактика.

Ключови думи: Булозни лекарствени ерупции, фиксна еритема, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствено-индуциран пемфигус, пемфигоид, линеарна IgA булозна дерматоза, порфирия кутанеа тарда, псевдопорфирия

Abstract

Adverse drug reactions of the skin and visible mucous membranes occupy a significant place in the spectrum of adverse drug reactions are a major problem in modern drug therapy. Cutaneous drug eruptions represent often a diagnostic challenge in the routine dermatology practice, since they can mimic various etiologically unrelated skin diseases, including viral exanthema, bacterial and fungal infections, connective tissue diseases, atopic dermatitis and other allergic dermatoses, inflammatory dermatoses such as lichen planus and psoriasis, autoimmune bullous dermatoses, etc. This review article focuses on bullous drug eruptions, in particular drug dermatitis/eczematous reactions, fixed drug reaction, Stevens-Johnson syndrome, Toxic

Epidermal Necrolysis, drug-induced pemphigus, pemphigoid, drug-induced linear IgA bullous dermatosis, porphyria cutanea tarda and pseudoporphyria. The pathogenesis, epidemiology and most common causative drug agents are presented. Attention is drawn to obtaining a detailed medical history, assessment of clinical signs in bullous drug eruptions, the need for laboratory tests and the most important methods of treatment and prevention.

Keywords: Bullous drug eruptions, erythema fixum, Stevens-Johnson syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, drug-induced pemphigus, pemphigoid, linear IgA disease, porphyria cutanea tarda, pseudoporphyria

Въведение

Нежеланите лекарствени реакции от страна на кожата и видимите лезии заемат значително място в спектъра на страничните лекарствени действия, които са основен проблем в съвременната медикаментозна терапия. Кожните лекарствени ерупции представляват труден диагностичен проблем, тъй като могат да наподобяват разнообразни етиологично несвързани кожни заболявания, в това число вирусни екзантеми, бактериални и микотични инфекции, съединителнотъканни болести, atopичен дерматит и други алергодерматози, инфламаторни дерматози като лихен планус и псориазис, аутоимунни булозни дерматози и пр. Неслучайно лекарствените ерупции се считат за най-големия „имитатор“ в дерматологията. Проблемът става още по-комплексен поради факта, че редица медикаменти могат да влошат или да променят клиничната картина на вече съществуващи кожни заболявания.

Таблица 1

Класификация на лекарствените дерматози
Лекарствени екзантеми
Макуло-папулозни, морбилиформни, скарлатиниформни
Erythrodermia (ексфолиативен дерматит)
Erythema fixum medicamentosum
Urticaria/angioedema
Акне и акнеиформни ерупции
Psoriasis и псориазиформни ерупции
Purpura
Vasculitis
Stevens-Johnson синдром
Токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell)
Везикуло-булозни лекарствени ерупции
Лекарствени фотодерматози
Лихеноидни лекарствени ерупции
Лекарствено-индуцирани пигментни нарушения
Медикаментозни алопеции
Медикаментозни хипертрихоза
Медикаментозни онихопатии

Единна и общоприета класификация на лекарствено-индуцираните дерматози липсва. Удобна за рутинната медицинска практика е класификацията според морфологията на елементарните лезии, която ги разделя на лекарствени екзантеми, уртикариални реакции, булозни и пустулозни ерупции. Друга класификация систематизира лекарствените дерматози на базата на комбинация от клинично-морфологични белези и патогенетични принципи (табл. 1) [1, 2].

Настоящият литературен обзор се фокусира върху булозните лекарствени дерматози. Наред с лекарствено индуцираната анафилаксия и синдромите на свръхчувствителност, булозните лекарствени ерупции са сред най-сериозните странични лекарствени реакции, а някои от тях, като синдрома на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и токсичната епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN), могат да бъдат животозастрашаващи [3, 4]. Везикули и були възникват в клиничната картина на редица лекарствено-индуцирани дерматози, които се класифицират в следните основни групи [5].

- Лекарствени дерматити/екземни реакции
- Erythema fixum
- Erythema exsudativum multiforme-подобни реакции
- Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза
- Лекарствено-индуцирани аутоимунни булозни дерматози
 - Лекарствено-индуциран пемфигус
 - Лекарствено-индуциран пемфигоз
 - Лекарствено-индуциран lichen planus pemphigoides
 - Лекарствено-индуцирана линейна IgA дерматоза
- Porphyria cutanea tarda
- Pseudoporphyria

Патогенеза

Причините за развитие на булозни лекарствени ерупции са разнообразни и често остават ненапълно изяснени. В най-общи линии патогенетичните механизми в основата на лекарствените екзантеми могат да бъдат разделени на имунологични и неимунологични. Голям брой булозни лекарствени ерупции са резултат от имунологично медираните реакции на свръхчувствителност, при които се касае за интензивен и наднормен имунен отговор спрямо даден ле-

Таблица 2

Основни типове реакции на свръхчувствителност по Coombs и Gell	
Тип I	анафилактични реакции (IgE медирувани): анафилаксия, anaphylactoid, уртикария, ангиоедема
Тип II	цитотоксични реакции: тромбоцитопения, TEN
Тип III	имуно-комплексни реакции: серумна болест, васкулит
Тип IV	клетъчно-медирувани реакции: морбилиформен раш, TEN, лекарствен дерматит

TEN – Toxic epidermal necrolysis

карствен агент (имуноген). Лекарствата или техните метаболити действат като хаптени, които се свързват ковалентно с пептидите и ги променят, така че последните се превръщат в имуногени и индуцират клетъчно-медируван или хуморален имунен отговор. В този процес може да бъде застъпен всеки един от четирите основни вида реакции на свръхчувствителност по класификацията на Coombs и Gell (табл. 2) [6]. От друга страна, повечето кожни лекарствени ерупции възникват по неимунологични механизми като кумулативни токсични въздействия, свръхдоза, фоточувствителност, лекарствени взаимодействия, ензимни дефекти, метаболитни нарушения и др.

От хистологична гледна точка патоморфологичните механизми, заложи в медикаментозните ерупции, са разнообразни и се проявяват на различни нива в рамките на епидермиса или в областта на дермо-епидермалната граница (ДЕГ). Такива механизми са спонгиоза (екзоцитоза), формиране на субкорнеални спонгиозни пустули, вакуолна дегенерация и кератиноцитна некроза, образуване на антиепидермални антитела (автоимунна акантолиза), отлагане на имуноглобулини в зоната на базалната мембрана и фото-индуцирани процеси в колагена, които водят до механо-булозни промени [3, 4].

Епидемиология и рискови фактори

Данните относно честотата на булозните лекарствени ерупции са оскъдни, като болшинството от тях касаят появата на страничните кожни лекарствени реакции като цяло. Счита се, че медикаментозни кожни реакции развиват 2–3% от хоспитализираните пациенти. Съгласно проучвания от САЩ, странични кожни реакции към лекарства, в това число булозни ерупции, се наблюдават при 0,1–2,2% от курсовете на лечение. Подобна честота се съобщава в голяма част от страните в Западна Европа. В България данните се базират

на по-стари проучвания за период от 10 години, като е установена честота от 2,58 % в стационарни условия и 2,05% за амбулаторни условия [5]. В действителност честотата на лекарствените ерупции вероятно е по-висока, имайки предвид резултатите от проучване от Обединеното кралство, което показва, че едва 2–10% от сериозните реакции се описват и съобщават в литературата [7].

Някои медикаменти като полусинтетичните пеницилини и сулфонамидите (сулфаметоксазол/триметоприм) са известни със своя по-висок потенциал да причиняват кожно-лигавични странични реакции. Тяхната честота възлиза на 3–5% от проведените лечебни курсове. Антиконвулсантите са познати с повишен риск от развитие на тежки булозни лекарствени ерупции от типа на SJS/TEN. Антимикробните средства, по-конкретно сулфонамиди, хинолони и тетрациклини, са добре известни с повишен риск за индуциране на фототоксични реакции [8].

Нежелани лекарствени екзантеми развиват често пациенти с нарушен имунен статус, например при инфекции с Epstein-Barr вирус, human immunodeficiency virus (HIV) и cytomegalovirus, както и human herpes virus-6 (HHV-6) и HHV-7 [9]. Пример за подобна предиспозиция към лекарствени ерупции е свръхчувствителността към co-trimoxazole при болни с HIV и СПИН.

Възрастта на пациентите е фактор, който има отношение към честотата на кожните лекарствени ерупции. Така например SJS и TEN са по-чести при пациенти на възраст под 20 или над 65 години. Нежеланите лекарствени реакции са по-редки при децата в сравнение с възрастните, като честотата им прогресивно нараства с напредване на възрастта, по-големия брой придружаващи заболявания и съответно по-честата полимедикация. Вариации във фармакокинетиката на лекарствата вероятно също обуславят различната честота на лекарствените ерупции в различните

възрастови групи. Това се илюстрира от ниската честота на медикаментозни реакции при новородени, които получават комбинация от медикаменти. От друга страна, важно е да се има предвид, че новородени и кърмачета могат да развият нежелани реакции към лекарства, приемани от майката, които преминават през плацентата или се отделят чрез кърмата [10]. Отбелязва се по-често засягане на пациенти от женски пол.

Определени имуногенетични фактори също обуславят риска към развитие на лекарствени ерупции. Пациенти с фенотип на бавни N-ацетиламини са предразположени към суфонамид-индуцирани реакции. Носители на определени антигени от главния комплекс на тъканна съвместимост показват предиспозиция към различни лекарствени реакции. Така например HLA-DR4 се асоциира с предразположение към лекарствено-индуциран пемфигус, а HLA-B22 – към erythema fixum [11].

Някои съпътстващи заболявания като системни съединително-тъканни болести могат да доведат до имунни нарушения и засилване на риска от кожни лекарствени ерупции. Нарушения в бъбречната и/или чернодробната функция също увеличават риска от нежелани лекарствени екзантеми.

Анамнеза и субективни симптоми

Диагностичният алгоритъм при подозирана лекарствена дерматоза включва няколко стъпки с изключителна важност: първоначален дерматологичен статус и оценка на кожните промени, клинична диагноза, диференциална диагноза, анализ на лекарствената експозиция, преглед на литературата с цел откриване на вече описани подобни реакции, анализ на резултатите от параклиничните и лабораторни тестове. Нужна е прецизна документация на всички приемани от пациента лекарства, в това число лекарства без рецепта, хранителни добавки и пр. Важна е също информацията за предшестваща експозиция към лекарства, които могат да реагират кръстосано с тези, приемани в момента. Получаването на детайлна лекарствена история често е затруднено, затова от основно значение е да се обърне внимание на хронологичната връзка между приема на всеки един медикамент и еволюцията на кожните промени. Лекарства, приемани през последните 6 седмици, са по-вероятни причинители на нежелани лекарствени ерупции от такива, приемани с години. От друга страна, лекарства, чийто

прием е започнал преди по-малко от седмица, не могат да доведат до имунологични реакции при липса на предишна експозиция или кръстосана свръхчувствителност. Важна стъпка в поставянето на диагнозата е лекарят да се информира от специализирани източници за химичните свойства на медикаментите и сходствата им с други лекарствени средства или групи. Друг важен компонент от систематизирания подход към изясняване на подозирана лекарствена ерупция е литературната справка, която може да предостави информация относно честотата на асоциация на специфичната кожна ерупция с конкретен медикамент.

Субективните симптоми, за които съобщават пациентите при различни кожни реакции, варират според типа и размера на кожно-лигавичното засягане.

Лекарствените екземни/дерматитни ерупции могат да се развият в резултат на предшестваща контактна сенсibiliзация към лекарството или да възникнат *de novo*. При приложение на локални средства тяхната честота достига 12,1%. По-рядък е системният контактен дерматит при перорална, ректална, интравенозна или инхалаторна експозиция на даден агент, към който вече има изградена свръхчувствителност [12]. Дифузният сърбеж е доминиращ симптом, но могат да се наблюдават общи явления – главоболие, неразположение, втрисане, гадене, повръщане и диария.

Erythema fixum е от най-честите лекарствени ерупции, отстъпвайки по-честота единствено на уртикария/ангиоедема. Внимателно снетата анамнеза обикновено показва, че лезиите се развиват 6–48 часа след приема на лекарството. Субективните оплаквания са сърбеж или парене. При пациенти с повтарящи се епизоди на erythema fixum често се съобщава за засилваща се хиперпигментация на мястото на преминалите лезии.

Класификацията на ЕЕМ е дискутабилна. ЕЕМ се разделя на две групи: minor и major. В исторически аспект ЕМ major и SJS синдром са използвани като синоними, но в съвременната литература се разделят като две отделни заболявания. ЕМ се свързва с инфекциозни агенти като herpes simplex, B19 parvovirus или mycoplasma. Лекарствата причиняват ЕМ-like реакции, които могат да прогресират до SJS/TEN.

SJS засяга по-често млади мъже. Прогромите включват висока температура, астения, болки в мускулите, диария, повръщане, арт-

ралгии и фарингит и предшестват с няколко дни засягането на две или повече лигавични повърхности. Това се последва бързо от кожно засягане. TEN има подобна симптоматика, съпроводена от дифузно повишена кожна чувствителност, наподобяваща тежко слънчево изгаряне.

Лекарствено-индуцираният пемфигус може да се развие дни, седмици или месеци след започването на приема на лекарството, което го причинява [13]. След разкъсването на булите се откриват болезнени ексудиращи ерозии без тенденция към спонтанна епителизация. Сърбежът е рядък симптом. Често е засегната оралната мукоза, налице са дисфония, дисфагия и foetor ex ore. Въз основа на различната клиника и еволюция на свързаните с прием на лекарства случаи, се различават медикаментозно-индуциран и медикаментозно-тригериран пемфигус. При тригерирувания пемфигус медикаментът има отключваща роля за развитие на заболяването у предразположени индивиди, които впоследствие развиват аутоимунен пемфигус с клиника, хистология, имунопатология и прогноза, подобни на идиопатичните форми, без спонтанна ремисия при прекратяване приема на лекарството [14]. При индуцирания пемфигус основна роля за развитие на заболяването има приложеният медикамент. Заболяването протича леко, със спонтанна ремисия след спиране на лекарството и с благоприятна прогноза. Възможни са продромни неспецифични прояви, подобно на баналните лекарствени реакции: морбилиформни ерупции, ануларен еритем, уртикариални плаки преди появата на пемфигусни лезии. В спектъра на медикаментозно-индуцирания пемфигус, като отделна подгрупа, се обособява „контактен пемфигус“, обозначаващ случаите, при които контактният дерматит се последва от развитие на пемфигус. Заслугите за въвеждането на понятието „контактен пемфигус“ принадлежат на български автори, описали заболяването след контакт с базохром, фосфамиди и ДДТ [15].

Лекарствено-индуциран пемфигус може да се развие след приложение на системни или локални медикаменти. Сърбежът е задължителен симптом. Пациентите често са по-млади от тези с идиопатичен пемфигус и по-често развиват лигавично засягане [16]. Lichen planus pemphigoides (LPP) е рядка имуно-булозна дерматоза, която съчетава клинични, хистологични и имунологични белези на пемфигус и лихен планус [17]. За разлика от булозния вариант на

lichen planus, при който интензивната вакуолна дегенерация може да доведе до поява на були в областта на лихенните папули, LPP се медикува от антитела срещу BP180 (антиген 2 на булозния пемфигус) и се характеризира с були върху непроменена кожа [18]. Независимо че LPP е по-често „идиопатичен“, нерядко се описват случаи, асоциирани с вирусни заболявания, неоплазми и употреба на някои лекарства като АСЕ-инхибитори, нестероидни противовъзпалителни, статини, както и фототерапия [19]. Интервалът между приема на отключващия медикамент и началото на лезиите варира от 2 до 12 седмици, а прекратяването на терапията води до регресия на обрива в рамките на няколко седмици.

Лекарствено-индуцираната IgA-линеарна дерматоза (Linear IgA disease, LAD) представлява малка част от всички случаи на заболяването. Лекарствено-индуцираната форма обикновено се развива 1–2 седмици след приема на медикамента, но е възможно да се прояви и по-рано. Пациентите с индуцирана LAD често са с влошено общо състояние поради тежка съпътстваща патология, която е наложила приема на провокиращия медикамент. Характерно субективно оплакване е сърбежът [20].

Porphyrja cutanea tarda (PCT) е вродено заболяване, резултат от ензимен дефект в биосинтеза на хема. При лекарствено-индуцираната псевдопорфирия подобни подлежащи метаболитни нарушения липсват. И за двете заболявания са характерни лесна ранимост на кожата, както и повишена фоточувствителност, които водят до образуване на мехури по гърба на дланите и по предмишниците.

Клинична картина

Клиничните симптоми при булозните лекарствени ерупции са изключително разнообразни. Характеристиките на лекарствените екземни ерупции са подобни на тези при дифузен или ограничен контактен дерматит. Те включват еритемо-едемни плаки, микровезикулария и крусти. Други по-специфични белези са дисхидротична екзема на дланите, EM-like лезии, пурпура, уртикариални лезии и васкулит-like изменения. Една дифузна дерматитна ерупция може да наподобява тежък епизод на атопичен дерматит [21].

Erythema fixum medicamentosum се характеризира с появата на единични или множествени,

рязко ограничени, окръглени еритемни макули по устните, в гениталната област или по трункуса, които често конfluират помежду си (фиг. 1). Лезиите преминават с резидуална хиперпигментация и засягат същите участъци при повторен прием на лекарството причинител. В 30% от случаите се развива везикуло-булозна реакция, като генерализираната булозна фиксна еритема може да наподобява SJS-TEN [22].

SJS и TEN са едни от най-тежките медикаментозно провокирани булозни кожни реакции. Разликата между тези нозологични единици е степенна. Счита се, че при засягане на по-малко от 10% от кожата се касае за SJS, между 30 и 50% – за SJS/TEN overlap, а при повече от 30% за TEN [23]. Наблюдават се т.нар. псевдомаргетни лезии, които са плоски, конfluиращи, с неправилна форма, със засягане на трункуса и две или повече лигавици (фиг. 2). Устната кухина, наред с полулигавицата на устните, е често засегнатата при SJS, като могат да бъдат обхванати и фаринксът, ларинксът, хранопроводът, бронхите и гениталната лигавица. TEN се представя с дифузен еритем, който често започва от лицето и се разпространява цефало-каудално. Капилициумът не е засегнат. Максимално изразена клинична картина се наблюдава на втория-третия ден. Характерно за TEN е обширното свличане на епидермиса в засегнатите области. Могат да се формират и хлабави були, а знакът на Николски е положителен. При 85–95% от пациентите се засягат две или повече лигавични покривки.

При лекарствено-индуцирания пемфигус напълно развитата клинична картина в повечето случаи отговаря на pemphigus foliaceus с образуване на сквамо-крусти, последващи разкъсването на нетрайни суперфициални були (фиг. 3). Понякога картината е на pemphigus erythematosis с пеперудообразен обрив по лицето и лезии в себореините области или може да наподобява pemphigus herpetiformis с ануларни и гиратни везикуло-крустозни или уртико-подобни изменения. Рядко лекарствено-индуцираният пемфигус протича с големи хлабави мехури върху непроменена кожа, както при „идиопатичния“ pemphigus vulgaris. Лигавично засягане се среща в едва половината от случаите [13].

Напрегнати були върху непроменена или еритемо-едемна кожа са типична находка при лекарствено-индуцирания пемфигуид. След разкъсване на булите ерозиите заздравяват спонтанно без атрофия и цикатрикс. Могат да се наблюдават еритемни и уртикоподобни плаки, както и таргетоидни лезии по кожата на лицето,



Фигура 1. Erythema fixum – булозна форма



Фигура 2. Псевдомаргетни лезии при SJS



Фигура 3. Лекарствено-индуциран pemphigus foliaceus

трункуса, крайниците, дланите и стъпалата и мукозните мембрани. За разлика от „идиопатичния“ пемфигуид, знакът на Николски може да бъде положителен. Цикатризиращият пемфигуид засяга конюнктивите, оралната, гениталната или аналната лигавица. Лезиите преминават с атрофия и формиране на цика-

трикси, което води до сраствания, стриктури и дисфункция в съответната област. Клиничната картина на лекарствено-индуцирания LPP е сходна с тази на „идиопатичния“ вариант, с изключение на набелязана тенденция към по-често засягане на лигавиците при медикаментозните форми.

При лекарствено-индуцираната LAD морфологията на лезиите не се отличава от „идиопатичната“ форма на заболяването, т.е. наблюдават се уртикариални плаки, напрегнати везикули и були, както и ануларни и таргетовидни изменения (фиг. 4). Съществуват съобщения за лекарствено-индуцирана LAD с клиниката на ТЕН с подчертано съвличане на обширни кожни участъци [24]. Лекарствено-индуцираните варианти на заболяването се разграничават от „идиопатичните“ в няколко аспекта. Прекратяването на приема на отключващия медикамент се последва от бърза спонтанна ремисия с изчезване на имунните отлагания в кожата, докато при идиопатичните форми ремисия настъпва едва при 10–50% от случаите, а отложените имунореактанти персистират в кожата, независимо от обратното развитие на кожните промени. Пациентите с лекарствено-индуцирана LAD в повечето случаи са в напреднала възраст и значително по-рядко имат лигавично засягане, в това число конюнктивални лезии. При лекарствено-индуцирания вариант болестните промени показват предилекция към участъците от кожата, подложени на триене и травма.

РСТ и псевдопорфирията споделят общи клинични белези, които се представят от напрегнати мехури, ерозии и милиуми по гърба на дланите и предмишниците, т.е. в участъците, подложени на механична травма. За разлика от РСТ, при псевдопорфирия не се наблюдават хипертрихоза, дисхромия и кожна склероза. Боледуват както мъже, така и жени.

Причиняващи агенти

Лекарствените средства от различни групи причиняват различни по тип и тежест лекарствени реакции. Съпоставянето на клиничната картина и лабораторните данни с приеманите медикаменти е от изключителна важност за поставяне на правилна диагноза и откриване на причиняващия агент.

Контактната сенсibilизация към определени медикаменти за локално приложение може да доведе до предиспозиция към системна дерматитна реакция към същото или химично подобно лекарство. Контактна свръхчувс-



Фигура 4. Лекарствено-индуцирана линейна IgA-булозна дерматоза

ствителност към пеницилин може да доведе до дифузна дерматитна реакция към системно приложен пеницилин или дори към незначителни количества пеницилин, приети например перорално с кравето мляко. Контактна свръхчувствителност към локални сулфонамиди може да причини реакция към системно приет сулфаметоксазол или сулфониурейни препарати, но не и към гапсон и сулфапиридин. Контактна свръхчувствителност към етилендиамин, който се открива като консервант в някои локални медикаменти, може да доведе до реакция при системен прием на аминофиллин, теофиллин, трипенамин, антазолин, метапиринен, хидроксизин и пириламин. Пациенти със свръхчувствителност към парафенилендиамин реагират към азо бои, които се приемат перорално, или към лекарства, съдържащи парагрупа. Много медикаменти предизвикват дерматитна ерупция, която не се предшества от контактна свръхчувствителност: карбамазепин, златни препарати, гризеофулвин, фенитоин, пироксикам, тиазидни диуретици и витамин К.

Редица лекарства причиняват erythema fixum (табл. 3), като някои от тях са описани във връзка с генерализирана булозна форма на заболяването, а именно: аминифеназон, антипирин, барбитурати, ко-тримоксазол, гуазепам, парацетамол, фенилбутазон, пироксикам, сулфадиазин и сулфатиазол. Различните лекарства водят до фиксна еритема с тенденция към различна локализация. Така например фиксната еритема от аспирин показва предилекция към трункуса и крайниците, от тетрациклини – към гениталната област, а от фенилбутазон – към засягане на устните.

SJS и TEN са свързани най-често с прием на:

- Антибиотици – сулфонамиди, приметоприм/сулфаметоксазол, пеницилици, цефалоспорици, хлорамфеникол, клиндамицин, гризеофулвин, рифампицин, стрептомицин, тетрациклин.
- Нестероидни противовъзпалителни – ибупрофен, аспирин, кетотифен.
- Антikonвулсанти – фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин.
- COX-2 инхибитори и др.

Медикаментите, предизвикващи немфигус (табл. 4), се делят най-общо на тиолови (сяра съдържащи) и нетиолови. Тиоловите, към които спадат пенициламин и кантоприл, съдържат сулфхидрилна (SH-) група и са най-честите причинители на лекарствено индуциран немфигус (81%) [25]. SH-група се освобождава при метаболизма на медикаменти, съдържащи в молекулата си дисулфидна (S-S) връзка, каквито са например златните соли. Български автори описват първия случай на немфигус, индуциран от златни соли, прилагани за лечение на ревматоиден артрит, при който прекратяването на медикамента води до ремисия на булозната дерматоза [26]. Счита се, че тиоловите медикаменти индуцират немфигус, а нетиоловите вероятно го тригерират, поради което при втората група лекарства спонтанно излекуване след преустановяване на приема им е малко вероятно.

Повече от 30 медикамента за системно приложение се асоциират с индуциран или агравиран булозен немфигус (табл. 5). Те принадлежат към различни терапевтични групи, сред които се открояват нестероидните противовъзпалителни средства, кардиоваскуларните лекарства и пеницилиновите антибиотици. Макар и значително по-рядко, се описва възникване на немфигус след локално приложение на антипсориактици (катрани, антралин, флуороурацил и пр.) и антисклизозни средства [27].

Таблица 3

Лекарства, индуциращи erythema fixum	
ACE-инхибитори	Metamizole
Acetaminophen	Metronidazole
Acetylsalicylic acid	Nystatin
Allopurinol	Omeprazole
Chloral hydrate	Paclitaxel
Clindamycine	Penicillin
Dapsone	Phenolphthalein
Dextromethorphan	Piroxicam
Diltiazem	Pseudoephedrine
Fluconazole	Sulfadiazine
Erythromycin	Sulfamethoxazole-trimethoprim
Lamotrigine	Tetracyclines
Lansoprazole	Tetrahydrazoline

Таблица 4

Медикаменти, причиняващи лекарствено-индуциран немфигус	
Acetyl salicylate	Mercaptopropionyl-glycine*
Ampicillin	
Captopril*	Nifedipine
Cephalosporin	Penicillamine*
Cytokines	Penicillin
DPA*	Phenobarbital
Enalapril	Piroxicam*
Glibenclamide	Progesterone
Gold sodium thiomalate*	Propranolol
Heroin	Pyritinol*
Indomethacin	Rifampicin
Levodopa	Thiopronine*
Lysine	5-Thiopyridoxine*

* съдържащи сяра

LPP се описва след употреба на кантоприл, рамиприл, цинаризин, симвастатин и парацетамол [28].

Най-честата причина за лекарствено-индуцирана LAD е ванкомицин, наред с голям брой други средства, принадлежащи към различни фармакологични групи (табл. 6).

РСТ се провокира от барбитурати, естрогени, гризеофулвин, рифампицин и антиконвулсанти и сулфонамиди. Лекарствата, които индуцират псевдопорфирия, са фуросемид, набуметон, налидиксова киселина, напроксен, тетрациклин и др. [29].

Някои медикаменти имат потенциал да индуцират морфологично и патогенетично различни лекарствени ерупции. Диуретикът фуросемид например е описан в основата на различни медикаментозни реакции – erythema multiforme-like изменения, булозен пемфигус, epidermolysis bullosa acquisita и фототоксична булозна реакция. Съществува описание на индуциран от фуросемид хеморагичен вариант на lichen planus bullosus с негативна директна и индиректна имунофлуоресценция, при който спирането на медикамента се последва от пълно обратно развитие на лихенните и булозни лезии [30].

Своеобразна форма на медикаментозна булозна ерупция се наблюдава на местата на натиск при пациенти с барбитуратна кома. Касае се за смесена патогенеза, в която участват хипоксията вследствие от натиска и токсичните ефекти на медикаментите. Подобни промени възникват и при коматозни състояния вследствие на свръхдоза с бензодиазепини, мепробамат, хидрокодон, битартарат, имипрамин, глутетимид и пр. [5].

Изследвания

При дерматитна лекарствена ерупция лабораторните изследвания може да покажат еозинофилия, левкоцитоза и повишена СУЕ. При erythema fixum може да са налице левкоцитоза, еозинофилия и хипермаглагобулинемия. Въпреки това клиничните и хистологични характеристики са в основата на диагнозата. Пациенти с широко разпространени лезии при SJS/TEN могат да развият електролитни нарушения и хипоалбуминемия. Антинуклеарни антитела могат да бъдат открити при пациенти с лекарство-индуциран пемфигус. Периферна еозинофилия се установява при пациенти с лекарство-индуциран пемфигус. При псевдопорфирия лабораторните изследвания не показват аномалии в биосинтеза на хема или чернодробни нарушения, за разлика от РСТ.

Епикутанното тестване с подозираните медикаменти при лекарствените дерматити може да даде положителен резултат. Епикутанно тестване и перорална провокация се прилагат, за да се определи ролята на конкретен лекарствен агент при erythema fixum. Важно е да се има предвид, че при сенсibiliзирани пациенти провокационните тестове могат

Таблица 5

Медикаменти, асоциирани с булозен/цикатризиращ пемфигус	
Amoxicillin	Methyldopa
Ampicillin	Nadolol
Anti-influenza vaccine	Omeprazole
Arsenic	Penicillamine
Azapropazone	Penicillin
Captopril	Phenacetin
Clonidine	Placental extracts
Dactinomycin (Actinomycin D)	Potassium iodide Practolol
Enalapril	Psoralens (+ UVA)
Flupenthixol	Risperidone
Furosemide	Salicylazosulfapyridine
Gold thiosulfate	Sulfonamide
Ibuprofen	Thiopronin
Interleukin-2	Tiobutaryl
Mefenamic acid	Tolbutamide

Таблица 6

Лекарства, асоциирани с линейна IgA дерматоза	
Amiodarone	Iodine
Ampicillin	Lithium
Atorvastatin	Metronidazole
Captopril	Penicillin
Ceftriaxone	Phenytoin
Diclofenac	Piroxicam
Furosemide	Rifampicin
Glibenclamide	Sulfamethoxazole-trimethoprim
Interferon-c	Vancomycin
Interleukin-2	Vigabatrin

да доведат до анафилактичен шок, грастична тромбocyтопения или TEN, които са потенциално фатални състояния.

Хистологичното изследване може да бъде от помощ при изясняване на лекарствената генеза, като цели да установи белези, характерни за медикаментозна ерупция, както и да елиминира в диференциално-диагностичен план други

нозологични единици. Рутинното хистологично изследване на биопсичен материал от лезия е уместно при съмнение за erythema fixum, SJS/TEN, пемфигус, пемфигоид, порфирия и псевдопорфирия [31].

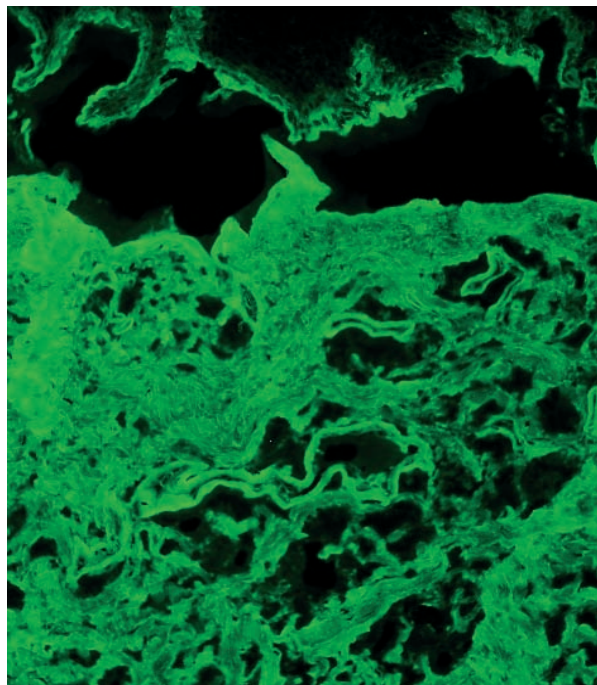
Резултатите от директната и индиректната имунофлуоресценция имат решаващо значение при отгиференциране на лекарствено-индуцираните варианти на придобитите аутоимунни булозни дерматози. При лекарство-индуцирания пемфигус, подобно на „идиопатичните“ варианти, директната имунофлуоресценция показва интерцелуларно отлагане на имуноглобулин G (IgG) и C3 в епидермиса, а чрез индиректна имунофлуоресценция в серума на пациента се откриват циркулиращи пемфигусни антитела. Лекарствено-индуцираният пемфигоид се характеризира с *in vivo* отложени в кожата IgG-анти-базалномембранны антитела, а линейното отлагане на IgA по хода на базалната мембрана е характерна находка за лекарствено-индуцираната LAD. И при двете заболявания индиректната имунофлуоресценция е положителна за съответния клас циркулиращи анти-базалномембранны антитела [32].

Директната имунофлуоресценция е с първостепенно значение за поставяне на диагнозата в случаи на псевдопорфирия, като находката е идентична с тази при РСТ при нормални нива на порфирины в кръвта и урината. Патогномонична диагностична находка са хомогенните отлагания на IgG в областта на базалната мембрана около кръвоносните съдове в дермата, подобно на „маншони“ (фиг. 5).

Лечение

Най-важният аспект в лечението на булозните лекарствени реакции е прекъсването на приема на провокиращия медикамент. Повечето състояния са самоограничаващи се и рядко се налага прибегване до локално лечение с мокри компреси и апликация на дермокортикостероиди. При по-тежки случаи може да се наложи прилагането на системни кортикостероиди.

Използването на кортикостероиди при SJS и TEN е спорно. Пациенти с SJS и TEN обикновено се третират в интензивно отделение или отделение по изгаряния. Хидратация, контрол на електролитния баланс, алкално-киселинното равновесие и подходящ хранителен режим са най-важните елементи в терапията. От изключително значение е предпазването от вторична инфекция на засегнатите обширни раневи участъци. Терапевтична алтернатива при TEN са интравенозните имуноглобулини



Фигура 5. Директна имунофлуоресценция при *porphyria cutanea tarda* – отлагания на IgG по дермо-епидермалната граница и около кръвоносните съдове в дермата

(IVIg), които намаляват апоптозата, като блокират CD95 рецепторите на Т-клетките.

Ограничени форми на ЕМ могат да бъдат лекувани в амбулаторни условия, но при пациенти със SJS и TEN трябва внимателно да се прецени нуждата от ранно насочване към интензивно отделение, както и да се направи оценка на очното засягане и нуждата от специализирана офталмологична грижа.

От съществена важност за лекаря е не само да диагностицира и третира лекарствената ерупция, но също така да направи всичко възможно за предотвратяване на повторен епизод, тъй като при всяка следваща експозиция медикаментозната реакция може да протече по-тежко. Идентифицирането на причиняващия агент и внимателното документиране на клиниката са от изключителна важност. Недобре снетата анамнеза относно лекарствени реакции в миналото, както и недобре проучената медицинска документация на пациента могат да имат катастрофални здравни и съдебномедицински последици.

Най-важната профилактична мярка при лекарствено-индуцираните булозни ерупции е избягването на провокиращия медикамент, което често изисква колаборация между дерматолози, лекари от други медицински специалности, общо практикуващи лекари и фармацевти.

Книзопус

1. Цанков Н. Лекарствени дерматози. В: *Дерматология и сексуално предавани болести*, под редакцията на Н. Златков, София: Арсо, 1997, 255-261.
2. Lee A, Thomson J. Drug-induced skin reactions. In: Lee A. (Ed.) *Adverse drug reactions*, 2nd ed, Pharmaceutical Press, 2006.
3. Sassolas B, Duong TA. Dermatology and the effects of medication on the skin. *Soins* 2010; 748:42-44.
4. Naisbit DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004; 194: 179-196.
5. Берова Н., Цанков Н. Лекарствени дерматози. Медицина и Физкултура, София, 1984, 70-71.
6. Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. 1st ed. Oxford, England: Blackwell; 1963.
7. David F Butler, MD, Dirk M Elston, MD, *Drug-Induced Bullous Disorders*, Medscape reference, Updated Jan 6, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/1062790-overview>.
8. Vassileva S, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial photosensitive reactions. *Arch Intern Med* 1998; 158:1993-2000.
9. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al: Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155:344.
10. Giannetti A, Malmusi M, Girolomoni G. Vesiculobullous drug eruptions in children. *Clin Dermatol* 1993; 11: 551-555.
11. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 278-99.
12. Thyssen JP, Maibach HI. Drug-elicited systemic allergic (contact) dermatitis—update and possible pathomechanisms. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 195-202.
13. Pisani M, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1986; 4:118-132.
14. Дреновска К. Съвременни аспекти в етиопатогенезата, клиниката и диагностиката на пемфигуза. Дисертационен труд, София, 2002.
15. Tsankov N, Dimitrova J, Obreshkova E et al. Induzierter pemphigus von pesticid Phosphamid verursacht. *Z Hautkrh* 1987; 3: 196-201.
16. Vassileva S. Drug-induced pemphigoid: bullous and cicatricial. *Clin Dermatol* 1998; 16: 379-389.
17. Bouloc A, Vignon-Pennamen D, Caux F, et al. Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998; 138: 972-980.
18. Gawkrödger DJ, Stavropoulos PG, McLaren KM et al. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides clinico-pathological comparisons. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 150-153.
19. Ben Salem C, Chenguel L, Ghariani N, Denguezli M, Hmouda H, Bouraoui K. Captopril-induced lichen planus pemphigoides. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008; 17: 722-724.
20. Tonev S, Vassileva S, Kadurina M. Depot sulfonamid associated linear IgA bullous dermatosis with erythema multiforme-like clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 165-168.
21. Nijhawan RI, Molenda M, J. Zirwas MJ, et al. Systemic contact dermatitis. *Dermatol Clin* 2009; 27: 355-364.
22. Leivo T, Heikkilä H. Naproxen-induced generalized bullous fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2004; 151:232.
23. Miteva LG, Tsankov NK, Stoimenov AP. Overlap Stevens-Johnson syndrome-Toxic epidermal necrolysis. A case report. *Eur J Pediatr Dermatol* 1997; 7: 141-144.
24. Khan I, Hughes R, Curran S et al. Drug-associated linear IgA disease mimicking toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 34: 715-717.
25. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J dermatol* 1991; 30: 307-312.
26. Papacharalambous VG, Pramatarov KD, Tsankov NK. Development of pemphigus in a patient with rheumatoid arthritis during a course of gold therapy. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 65-66.
27. Stransky L, Vassileva S, Mateev G. Contact bullous pemphigoid? Contact Dermatitis 1996; 35: 182.
28. Zhu YI, Fitzpatrick JE, Kornfeld BW. Lichen planus pemphigoides associated with ramipril. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1453-1455.
29. Harber LC, Bickers DR. Porphyria and pseudoporphyria. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 207-209.
30. Праматаров К, Балабанова М. Lichen planus bullosus haemorrhagicus om furanthril. *Дерматол. и Венерол.* 1982; 3: 166-168.
31. Crowson A, Magro CM. The dermatopathology of drug eruptions. *Curr Probl Dermatol* 2002; 14: 117-146.
32. Vassileva S, Prost C. Discovering vesiculobullous drug eruptions through dermatopathologic techniques. *Clin Dermatol* 1993; 11: 557-565.

Феномен на Рейно

Хр. Добрев, Д. Ночева

Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

Raynaud's Phenomenon

Hr. Dobrev, D. Nocheva

Department of Dermatology and Venereology, University Hospital "St. George" – Plovdiv

Резюме

Феноменът на Рейно представлява провокиран от студ или емоционален стрес пристъпен вазоспазм на периферните кръвоносни съдове, протичащ с последователна смяна на цвета на пръстите на ръцете и по-рядко на краката (побеляване, посиняване, почервяване), придружен от изтръпване или болка. Той може да бъде първичен (идиопатичен) или вторичен, свързан с различни болестни

състояния или причини. За разграничаване на двете форми помагат клиничният преглед, капиляроскопското изследване и имунологичните тестове. Лечението е комплексно и включва общи мероприятия, системни и локални медикаменти, хирургични манипулации.

Ключови думи: Morbus Raynaud, Syndroma Raynaud.

Abstract

Raynaud's phenomenon represents as episodic vasospasm of the peripheral vessels, causing colour changes of the digits (pallor, cyanosis, and redness) with paraesthesia or pain, usually in response to cold exposure or stress. It can be primary (idiopathic) or secondary to several different conditions and causes.

Physical examination, nailfold capillaroscopy and immunological tests can differentiate primary from secondary RP. Treatment includes general measures, pharmacologic therapy and surgical care.

Keywords: Raynaud's disease, Raynaud's syndrome.

Въведение

Феноменът на Рейно (ФР) представлява, провокиран от студ или емоционален стрес пристъпен, симетричен вазоспазм на пръстите на ръцете и по-рядко на краката, протичащ с последователна смяна на техния цвят (побеляване, посиняване и почервяване). Описан е за първи път от френския лекар Auguste-Maurice Raynaud (1862) като „епизодичен, симетричен, акрален вазоспазм, характеризиращ се с бледост, цианоза, руменина и чувство за изтръпване или опънатост, понякога болезнено, провокиран от излагане на ниска температура“ [1–6].

Феноменът на Рейно, предпочитан термин днес, може да бъде: (1) самостоятелно заболяване (първичен ФР, Morbus Raynaud) и (2) свързан с друго заболяване (вторичен ФР, Syndroma

Raynaud). Първичният ФР има честота на разпространение 5–20% при жените и 4–13% при мъжете. От него боледуват предимно момичета и млади жени на възраст между 10–30 години, като съотношението жени:мъже е 9:1. Вторичният ФР се среща по-рядко и разпространението му е в зависимост от честотата на съпътстващото го заболяване [2–8].

Етиология и патогенеза

Етиология

Първичният (идиопатичен) ФР се разглежда като самостоятелно заболяване, за възникването на което не се установява конкретна причина. Вторичният ФР се наблюдава в асоциация с друго заболяване, което се счита за негова причина, или е индуциран от външни фак-

тори (от околната среда или медикаменти). Най-често срещана е асоциацията с прогресираща системна склеродермия (90%) и смесена съединителнотъканна болест (85%). Вторичен ФР е наблюдаван също при други имуно-медиурани (lupus erythematosus systematisatus, dermatomyositis, arthritis rheumatoides, syndroma Sjogren, антифосфолипиден синдром, криоглобулинемия, васкулит), професионални (M. Vibrationis, интоксикация с поливинилхлорид), съдови (aterosclerosis, thrombangiitis obliterans), хематологични (левкемия, лимфоми, полицитемия), ендокринни (диабет, акромегалия, микседем, феохромоцитом, климакс), неопластични (белодробен аденокарцином), инфекциозни (хепатит В и С, микоплазмени инфекции и др.) заболявания, анатомични аномалии (допълнително шийно ребро, синдром на карпалния тунел), медикаменти (бета-блокери, блеомицин, цисплатина, винбластин, интерферон, естроген) и интоксикации (ерготамин, кокаин, никотин), вазоспастични синдроми (livedo reticularis, acrocyanosis, perniones), измръзване (табл. 1) [2–6, 8–12].

Отключващи фактори

Отключващ фактор в около 90% от болните с първичен и вторичен ФР е студовата експозиция, под формата на излагане на открито, контакт със студени предмети, експозиция на климатик и излизане от плувен басейн на

открито. По-редки отключващи фактори са емоционален стрес и физическо усилие. 14% от пациентите с първичен ФР и 7% от пациентите с вторичен ФР не съобщават за конкретен отключващ фактор. В някои случаи пристъпи на ФР могат да бъдат индуцирани от хормонална терапия, мюлтонопушене (никотин) и консумация на кафе (кофеин) [2–6, 8–12].

Патофизиология

При феномен на Рейно настъпват обратими промени в кръвотока на акралните части на тялото с продължителност от няколко минути до няколко часа. Наблюдават се три фази с последователна промяна на цвета на засегнатия участък [2–6, 8–12]:

- Бял цвят – побледняване, свързано с първоначална вазоконстрикция на артериите, артериолите и А-V шънтове.
- Син цвят – посиняване, дължащо се на последваща дилатация на капиллярите и венозна стаза при продължаващ артериален и артериолен вазоспазм.
- Червен цвят – почервяване в резултат на дилатиране на артериите и артериолите, причиняващо бързо връщане на кръвен ток, т.е. реактивна хиперемия.

След преминаване на пристъпа настъпва нормализиране на кръвния ток и кожата възвръща нормалния си розов цвят.

Таблица 1. Заболявания, асоциирани с вторичен феномен на Рейно

ГРУПА	ЗАБОЛЯВАНЕ
Автоимунни	ПС (90%), ССТБ (85%), ЛЕС, ДМ, РА, с-м на Съогрен, АФ с-м, васкулит
Професионални	Вибрационна болест (Vibration white finger, hypothenar hammer s-me), интоксикация с поливинилхлорид, измръзване
Съдови	Atherosclerosis, thrombangiitis obliterans (Buerger's disease), thoracic outlet syndrome
Вазоспастични синдроми	Livedo reticularis, acrocyanosis, perniones
Хематологични	Левкемия, лимфоми, полицитемия, парaproтеинемии, криоглобулинемия
Ендокринни	Диабет, акромегалия, микседем, феохромоцитом, климакс
Инфекциозни	Хепатит В и С, микоплазмена инфекция (асоциирани с криоглобулини)
Неопластични	Белодробен аденокарцином
Анатомични аномалии	Допълнително шийно ребро, синдром на карпалния тунел (Carpal tunnel syndrome)
Медикаменти	Бета-блокери, ефедрин, епинефрин, блеомицин, цисплатина, винбластин, циклоспорин, интерферон, естроген
Интоксикации	Никотин, кокаин, ерготамин

Докаато първичният ФР е свързан само с функционални смущения и засягане на терморегулаторния кръвоток, то при вторичния ФР участват също структурни микроваскуларни аномалии, като е засегнат и нутритивният кръвен ток в кожата, което води до тъканна хипоксия и исхемия.

Патогенеза

Съществуват три групи патогенетични механизми в развитието на ФР [1–6, 8–13]:

I. Съдови смущения, включващи:

- (1) Ендотелна дисфункция, представляваща се с намалена продукция на вазодилаторни субстанции (nitric oxide), дължаща се на увеличена продукция на endothelial nitric oxide synthetase inhibitor, и повишени нива на вазоконстрикторни агенти (endothelin-1 и angiotensin II), предимно при пациенти с вторичен ФР.
- (2) Структурни нарушения, водещи до редуциране на дисталния кръвоток. Те включват апоптоза на ендотелните клетки, фиброзна пролиферация на интимата, уголемяване и атрофия на капилярите, ангиогенеза и се наблюдават предимно при пациенти с вторичен ФР.

II. Неврогенни смущения, включващи:

- (1) Централни механизми, изразяващи се в намалена приспособимост към външни stimuli и емоционални въздействия, преобладаващи при първичен ФР.
- (2) Локални механизми, водещи както до смутена вазодилатация поради загуба на нервни влакна в капилярите, намалено ниво на вазодилаторния агент calcitonin gene-related peptide – CGRP, и повишено ниво на вазоконстрикторния пептид Y, така и до смутена вазоконстрикция поради повишена активност на вазоконстрикторните alpha2-adrenoreceptors, придружена с повишена активност на protein tyrosine kinase.

III. Вътресъдови аномалии, включващи повишена активация и агрегация на тромбоцитите, повишена продукция на тромбоцитен thromboxane A2 (потентен вазоконстриктор), дефектна фибринолиза, повишен вискозитет на кръвта, наличие на повишени свободни радикали.

Допълнителна патогенетична роля могат да играят също [1, 13]:

- Естрогените – участието им се подозира поради по-честото засягане на женския пол,

особено в периода между появата на първия мензис и менопаузата.

- Генетична предиспозиция. В 25% от пациентите с първичен ФР има данни за фамилност. Проучванията на *Susol et al.* [14] насочват за възможна връзка на предразположеността към първичен ФР с определени генетични локуси. ФР често е намиран в асоциация с мигрена.

Клинична картина

Локализация

Най-често се засягат пръстите на ръцете, но може също и пръстите на краката, носа, ушите. Съобщавани са единични случаи на засягане на езика [15], гръдните зърна [16] и дори на пениса [17]. Промените обикновено са симетрични, като се ангажират един или няколко пръста. Палците не се засягат. Ако това е налице, то подсказва наличие на вторичен ФР с подлежащо заболяване [18, 19].

Обективна симптоматика

Типичният пристъп се състои от внезапна бледност на един или повече пръсти, последвана след няколко минути от цианоза или понякога от еритема. Наблюдава се последователна промяна в цвета на засегнатия участък – бял (бледност), син (цианоза) и червен (хиперемия), като побледняването е най-важно за диагнозата. Между засегнатата и незасегнатата зона има ясна граница. Промените в цвета обикновено са в посочената последователност, но могат да бъдат и в друга, както и да има редуване само на два цвята [2–6, 8–12]. Около 60% от пациентите съобщават за редуване на класическите три цвята, при 14–40% има само две фази (побледняване и посиняване), а при 10–30% има само един цвят – побледняване или посиняване [3]. Продължителността и честота на пристъпите са различни. Промените са обратими, но могат при тежки случаи да доведат до локална исхемия и улцерация. При пациентите могат да се наблюдават и други симптоми на ревматични болести като livedo reticularis, обрив (неперудообразен, васкулитен, dermatomyositis), артрит, индурация и орални улкуси.

Субективна симптоматика

Пациентите могат да се оплакват от вкочаненост и болка в засегнатите области. Болката е слаба в началото и става най-силна във фазата на артериална хиперемия [4–7].

Първичен ФР

Отличава се по следните критерии: периодични атаки от промяна в цвета (побледняване или цианоза) на дисталните части на крайниците, понякога лек, обратим едем на фалангите, симптоми с давност минимум 2 г., липса на признаци за органична периферна артериална оклузия, симетрична или билатерална локализация, често засягане на всички пръсти, изключване на друго заболяване, професионален фактор, травма или медикамент, които биха могли да доведат до вазоспастични аномалии, негативна имунология, нормална СУЕ, женски пол и възраст под 25 г., анамнеза за студова чувствителност от детството, нормална капилярскопия [2–6, 8–12, 20, 21].

Вторичен ФР

Отличава се с късно начало (над 30 г.), асиметрично засягане, ангажиране на един или няколко пръста, по-тежки и болезнени атаки, по-изразен и траен оток на фалангите, наличие на вторични промени по кожата (телеангиектазии, огнищни трофични до некротични промени на върховете на пръстите (табл. 2) [2–6, 8–12, 20, 21].

Клинична оценка на тежестта на ФР

Raynaud's Condition Score (RCS)

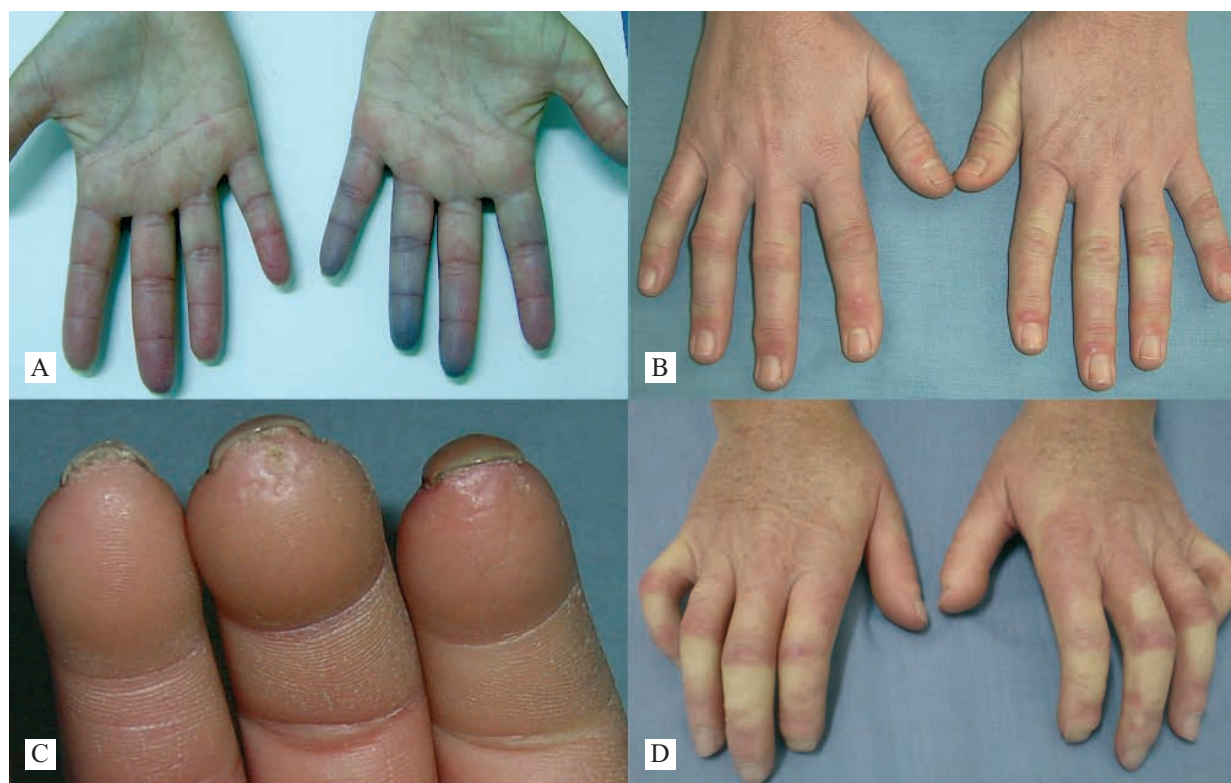
Представява скала за оценка на състоянието, с която се измерва степенята на ежедневните затруднения, които пациентите изпитват в резултат на пристъпите от ФР [22]. Оценката се извършва по визуална аналогова скала (VAS) от 0, без затруднения, до 100, максимални затруднения (т.е. пациентът се чувства максимално затруднен от тях) или по 11-точкова скала на Likert. Скалата се попълва ежедневно в продължение на 1 или 2 седмици и се вземат осреднените стойности за периода.

Minimally important difference (MID)

Обозначава се като „минимална значима разлика в оценката“. Представява най-малкото подобрене в стойността на оценката, което пациентите възприемат като благоприятно и което може да окаже влияние върху мениджмънта на заболяването. Промяна от 14–15 точки (0–100 VAS) се счита за MID за подобрене на състоянието [22].

Таблица 2. Критерии за отличаване на първичен и вторичен ФР (Leroy & Medsger, 1992)

Първичен (M. Raynaud)	Вторичен (S-та Raynaud)
Липсва съпътстващ медицински проблем	Има съпътстващо заболяване/други фактори
Ранно начало, възраст под 25 г., женски пол, отзвучаване след раждане, фамилност	Късно начало (над 30 г.)
Периодични атаки със засягане на дисталните части на крайниците	По-тежки и болезнени атаки
Симетрично билатерално засягане	Асиметрично засягане
Често засягане на всички пръсти	Ангажиране на един или няколко пръста
Понякога лек, обратим едем на фалангите	По-изразен и траен оток на фалангите
Липсват некротични изменения	Наличие на телеангиектазии, огнищни трофични до некротични промени на върховете на пръстите
Негативна имунология, нормална СУЕ	Позитивна имунология, ускорена СУЕ
Нормална капилярскопия	Патологична капилярскопия
Нисък риск от последващо развитие на автоимунно заболяване, като лупус или склеродермия	Могат да се наблюдават и други симптоми на ревматични болести като livedo reticularis, обрив (неперудообразен, васкулитен, dermatomyositis), артрит, индурация и орални улкуси



Фигура 1. Клинична картина на първичен феномен на Рейно (А и В) и вторичен феномен на Рейно (С и D).

Patient Acceptable Symptom State (PASS)

Обозначава се като „ниво на допустимо от пациента състояние“. Представява абсолютната стойност, отвъд която пациентите смятат себе си в добро състояние. Тази стойност е 34 точки при пациенти с активен ФР [22].

Инструментална оценка на тежестта на ФР

За оценка на периферното кръвообращение се използват няколко неинвазивни инструментални изследвания:

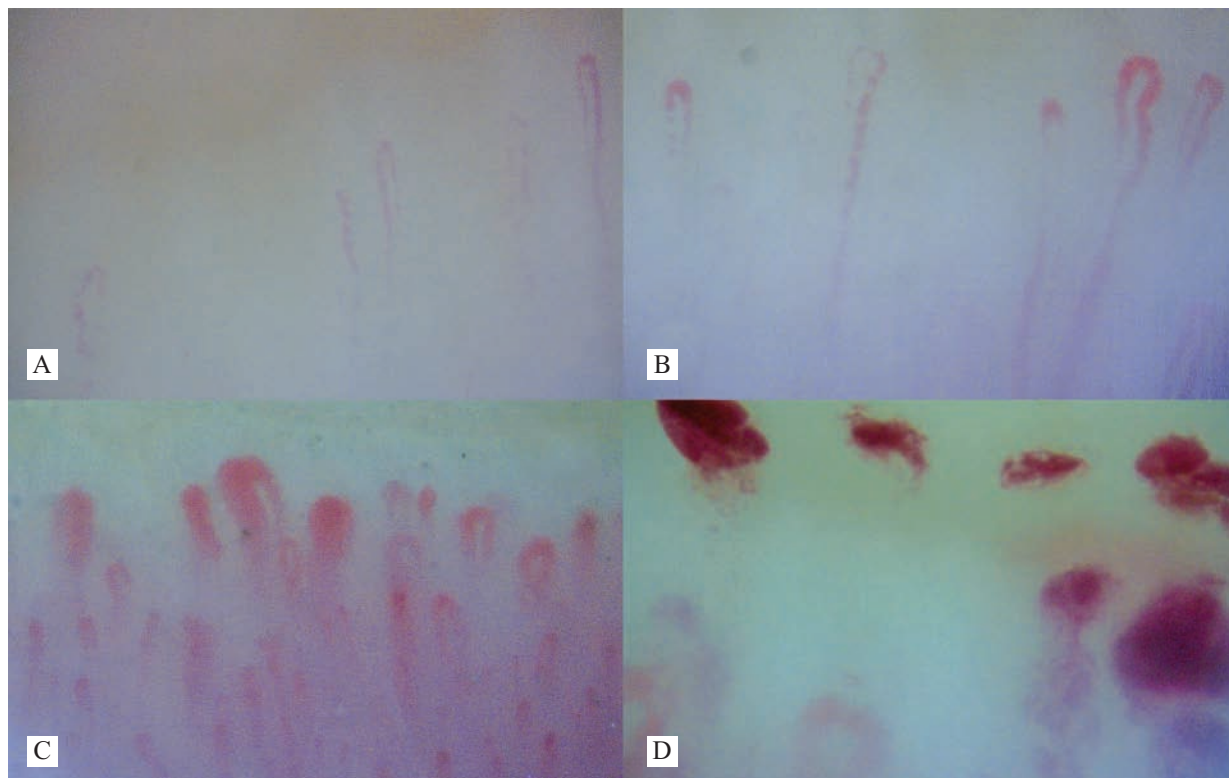
Капиляроскопия

Тя е най-достъпен, но същевременно и много показателен неинвазивен метод за оценка на периферното кръвообращение. Извършва се на околоноктния вал на пръстите предимно на ръцете с помощта на видеокапиляроскопи с увеличение 100–400 пъти. В първата фаза се наблюдава блед фон, изразена спастичност или спастикоатония, удължени капилляри, докато във втората фаза по-често се наблюдават цианотичен фон и атонични дилатирани капилляри. Различават се два основни типа патологична капиляроскопска находка [23–25]:

- Първият тип „феномен на Рейно“ се характеризира с нормален брой правилно подредени капилляри с различна по степен спастичност и/или дилатация на капиллярите (спастичност, атония или спастикоатония). Липсват огнищно разреждане, хеморагии и тромбози. Наблюдава се при ФР, перниони и акроцианоза.
- Вторият тип „склеродермия“ се характеризира с намален брой капилляри, неправилно подреждане, огнищно разреждане с аваскуларни зони, наличие на гигантски, силно дилатирани капилляри, хеморагии и/или тромбози, ангиогенеза. Наблюдава се при вторичен ФР, асоцииран с прогресираща склеродермия, смесена съединителнотъканна болест, дерматомиозит. Посочената капиляроскопска картина има доказана прогностична стойност за предсказване развитието на прогресираща склеродермия.

Студова проба

При нея с помощта на кожен термометър се измерва изходната температура на всеки пръст. Ръцете се изстудяват в студена вода 15°C за 1 минута, след което кожната температура се измерва на всеки 5 минути, докато достигне



Фигура 2. Капиляроскопска картина при първичен (А – изразена спастичност, В – спастикоатония, С – атония) и вторичен феномен на Рейно (D).

изходната си стойност. Нормалното възстановяване настъпва за 15 минути. При ФР то настъпва след повече от 20 минути. Като допълнителен показател е въведен т.нар. „Distal-dorsal difference“, който представлява разлика $>1^{\circ}\text{C}$ между върха на един или повече пръсти и гърба на ръката при стабилни условия и се счита за предсказващ за наличие на вторичен ФР [26, 27].

Инфракчервена термография

Тя регистрира пасивната инфракчервена радиация от повърхността на човешкото тяло. С помощта на цветно кодиране за различните температурни интервали се получават двуизмерни температурни изображения на отделните части или на цялото тяло. Измерванията на температурата служат за косвена оценка на кръвообращението и обменните процеси в изследваните участъци. Използва се за диагностика и мониториране на ФР самостоятелно или в съчетание със ступова провокационна проба [28, 29].

Laser Doppler Flowmetry и Laser Perfusion Imaging

Основават се на използването на лазерен светлинен източник (най-често He-Ne лазер) и т.нар.

феномен на Доплер. Прилагат се две техники за изследване на периферното кръвообращение. При първата техника, наречена лазер-доплер флоуметрия (LDF), се използва статичен лазерен лъч за определяне на промените в обема и скоростта на кръвния ток в кожните капилари. При втората, наречена лазерно изобразяване на кръвообращението (LDI), се използва безконтактен подвижен лазерен лъч, като въз основа на 4096 измервани точки и определяне на пространствените промени в кожната микроциркулация се получава двуизмерна цветна карта на кръвообращението в по-голям участък (до 144 cm^2) [30, 31, 32].

Измерване на механичните свойства на кожата

Проучванията на Dobrev [33] показват, че механичните свойства на кожата на пациенти с подозиран вторичен ФР се различават достоверно от тези при първичен ФР и наподобяват промените в едемната фаза на прогресираща склеродермия. По този начин измерването на кожната еластичност и вискоеластичност би било полезно за откриване на пациентите с ФР, при които е налице риск за развиване на прогресираща склеродермия.

Оценка на качеството на живот при ФР

Пристипите на ФР биха могли да направят хората неспособни да използват пръстите си. Дейности като изваждане на монети от портмонето, посочване на пинкод на банкомат, отваряне на капачки или дори отключване на врата могат да станат невъзможни.

За оценка на нарушенията в качеството на живот на пациентите с ФР се използва специален въпросник за оценка на здравето, т.нар. The Health Assessment Questionnaire (HAQ), в съчетание с индекс на валидизация, т.нар. Disability Index of Health Assessment Questionnaire (DI-HAQ) [34]. Въпросникът включва осем раздела (обличане, придвижване, хранене, ходене, протегане, ръкостискане, хигиена, активности) с по 2 или 3 въпроса, оценявани от пациентите по скала 0–3. Всеки раздел получава най-високата оценка, дадена на въпрос от него. Оценките на всички раздели се сумират и делят на 8 и получената стойност се означава като Disability Index.

Проучвания при пациенти с ФР с помощта на въпросника 36-Item Short-Form Health Survey и въпросника EuroQol-5D е показало, че качеството на живот е намалено при пациенти с първичен ФР, като в по-голяма степен е засегнато психологическото, отколкото физическото благополучие [35].

Прогноза

При първичен ФР прогнозата е добра в 80% от случаите, но при останалите се наблюдава прогресиращо инвалидизиране. При вторичен ФР прогнозата е тази на подлежащото заболяване и може да бъде лоша [5–7]. 12–20% от възрастните пациенти с първоначален първичен ФР преминават след 10 и повече години във вторичен ФР. При деца подобен преход се съобщава в 18–23,6%, но за по-кратък период (средно 1,3–2,4 години).

Доказано прогностични показатели за този преход са [2]:

- (1) наличието на траен оток на фалангите;
- (2) положителни АНА;
- (3) капилароскопски промени тип „склеродермия“.

Като допълнителни прогностични фактори се посочват наличието на автоантитела като АСА (AntiCentromere Antibodies) и промените в механичните свойства на кожата, измерени с кутометър [33].

Лечение

Лечението на ФР е комплексно и има за цел регулиране на броя и тежестта на пристъпите и предотвратяване на тъканна увреда.

Немедикаментозно лечение

Обикновено то е ефективно и достатъчно при първичен ФР. Включва следните общи мероприятия [1–6, 8–12, 21–22, 36–39]:

- Отстраняване на всички индивидуални провокиращи фактори като студ, влага, вятър, емоции, вибрации, медикаменти и др.
- Спиране на тютюнопушенето (никотинът понижава температурата и може да отключи пристъп).
- Съхраняване на топлината и предпазване от измръзване. Необходимо е поддържане на ръцете и краката топли и сухи, носене на адекватно облекло (шанки, ръкавици, чорапи, обувки, електрически и химически грейки), избягване на допир със студени метали, вода, лед и престой в помещения с ниска температура.
- Активно поведение по време на пристъп, изразяващо се в затопляне на дисталните части на тялото (ръце и крака) посредством обливане с топла течаща вода или потапянето им в съд с топла вода, покой на крайниците и релаксиращи техники, при студено време – влизане на топло.
- Грижи за кожата посредством приложение на хидратиращи емулсии, особено след измиване на ръцете.
- Контрол върху стреса – избягване на стресови ситуации и използване на релаксационни техники.
- Гимнастика, каляваща и подобряваща общото здравословно състояние. Прилагат се контрастни ванички с топла и студена вода, масаж на дланите на ръцете, упражнение „мелница“ или пък просто въртене на ръцете във вертикална посока 20–50 пъти.

Въпреки че липсват обективни директни доказателства за ефективност на изброените общи мероприятия, тяхното приложение е все пак поуместно, отколкото да не се прави нищо [37].

Медикаментозно лечение

Налага се предимно при тежки случаи на вторичен ФР, протичащи с трофични промени на кожата и отразяващи се на качеството на живот на пациентите. Използват се следните подходи и медикаменти:

I. Увеличаване на вазодилатацията

1. Вазодилататори:

- Блокерите на калциевите канали – Nifedipine, Diltiazem, Amlodipine (Norvasc). Те отпускат гладките мускули и дилатират малките кръвоносни съдове. Намаляват честотата и тежестта при 70% от пациентите [37]. Считат се за средство на избор.

- Пуринови производни – Pentoxifylline (Agapurin, Trental, Pentillin, Pentoxifylline), нафтигидрофурил (Drosunal, Dusodryl, Dusopharm).
- Растителни продукти – гинко билоба (Ginkgo biloba extract).

2. Инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE-5) – Sildenafil (Viagra), който освен ефект върху еректилната дисфункция, оказва микро- и макроваскуларен гулатативен ефект, Vardenafil (Levitra) и Tadalafil (Cialis).

3. Интравенозен азотен окис (Nitropress) – има вазодилатативен ефект, но липсва у нас.

4. Простаноиди (заместват ендогенния простагландин) – Epoprostenol (Flolan). Освен вазодилатативен ефект, той инхибира и агрегацията на Тг. Прилага се при тежки дигитални улцерации и гангрена. Липсва у нас.

5. Простагландини. Те имат комплексно действие като вазодилататори, инхибитори на тромбоцитната агрегация и левкоцитната миграция, фибринолитичен ефект. Прилагат се простагландиновият аналог Piroprost (Pirodin 20 mg) и Prostaglandin E1 – Alprostadil (Prostasin amp). Piroprost, приложен венозно, намалява честота и тежестта на пристъпите на вторичен ФР при системна склеродермия, докато приложени орално, простагландините не са ефективни [37].

II. Инхибиране на вазоконстрикцията

1. Ангиотензинови инхибитори (АСЕ инхибитори и angiotensin II рецепторни блокери) – Captopril, Enalapril и Losartan.

2. Селективни блокери на серотониновия рецептор – Fluoxetine (Bioflox, Prozac).

3. Алфа-адренергични блокери – Prazosin (Prazosin). Те причиняват химична симпатектомия.

4. Инхибитори на endothelin-1 рецепторите – Bosentan (Tracleer). Прилага се с обещаващ ефект за предпазване от исхемични дигитални улкуси при вторичен ФР, свързан с прогресираща склеродермия, но ефектът му не е доказан при пациенти без наличие на предшестващи дигитални улкуси [37]. Липсва у нас.

III. Протекция на ендотела

1. Антиоксиданти – IV N-acetylcysteine и Probucol (понижава холестерола и действа антиоксидантно).

IV. Инхибиране на Тг агрегация

1. Антиагреганти, антикоагуланти, фибринолитичи. Ефектът им не е доказан. Най-често се прилагат салицилати (Aspirin) и Clopidogrel (Plavix).

Особености на медикаментозното лечение:

- То невинаги е успешно. Пациентите с първичен ФР отговарят по-добре от тези с вторичен ФР.

- Един медикамент може да бъде по-ефективен от друг.
- Може да имат странични ефекти, водещи до спиране на лечението.
- Ефективността на медикамента може да намалее с времето.

Локално лечение

Прилагат се ревулзивни (Sp. camphoratae) и съдоразширяващи (Nitroglycerin topical 2% унзент или пластири) средства [1]. При наличие на дигитални улкуси те се почистват и покриват с антибиотичен унзент (Bactroban, Fucidin) и/или епителелизиращи (Vitamerfen, Actovegin) средства. В някои случаи се прилага и физиотерапия – топли бани, сух и подведен масаж, парафин, магнитно поле, както и йонофореза с Acetylcholine chloride или Sodium nitroprusside [40].

Хирургическо лечение

То включва извършване на цервикална или дигитална симпатектомия (счестана с перипаретална денервация) главно при вторичен ФР. Ефектът им обаче е противоречив [2]. Може да се приложи лазер терапия (недостатъчно проучена) и електроакунктура [41]. Извършва се също почистване на налична некротична тъкан, съдова реконструкция, ампутация на фаланга след гангрена [1].

Заклучение

Феноменът на Рейно е сравнително често срещано и лесно диагностицирано заболяване с благоприятна прогноза. Въпреки това, уместно е болните да бъдат периодично проследявани за поява на главните прогностични показатели, с цел навременно откриване и менѝджирание на евентуално подлежащо системно заболяване.

Библиография

1. Bakst R, Merola J, Franks, Jr A et al. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2008; 59 (4): 633-53.
2. Block J, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. Lancet 2001; 23; 357 (9273): 2042-8.
3. Browne B, Jotte R, Rolnick M. Raynaud's phenomenon in the emergency department. J Emergency Med 1995; 13 (3): 369-378.
4. Klippel J. Raynaud phenomenon. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D (eds), 7th ed, McGraw Hill Medical, New York, 2008: 463-468.
5. Li SC. Raynaud Phenomenon. Updated Mar 13, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1355650-overview>.
6. Narayanan S, Lisse J, Oberto-Medina M. Raynaud Phenomenon. Updated: Jun 3, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/331197-overview>.

7. Carpentier P, Satger B, Poensin D et al. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: a long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. *J Vasc Surg* 2006; 44 (5): 1023-8.
8. Hansen-Dispenza H. Raynaud Phenomenon. Updated: Sep 22, 2011. <http://emedicine.medscape.com/article/331197-overview>.
9. Dhadly M, Dean SM, Eberhardt RT. Cutaneous changes in peripheral vascular arterial disease. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D (eds), 7th ed, Mc Graw Hill Medical, New Yourk, 2008: 487-499.
10. Kaufman M, All A. Raynaud's disease: patient education as a primary nursing intervention. *J Vasc Nurs* 1996; 14 (2): 34-9.
11. Pierard G, Henry F, Pierard-Franchimont C. Cold injures. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D (eds), 7th ed, Mc Graw Hill Medical, New Yourk, 2008: 844-852.
12. Wollina U. Disorders caused by physical and chemical damage. In: Braun-Falco's Dermatology. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. (Eds.) 3rd ed., Springer-Verlag, New York 2009: 598-616.
13. Herrick A. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2005; 44 (5): 587-596.
14. Susol E, MacGregor A, Barrett J et al. A two-stage, genome-wide screen for susceptibility loci in primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (7): 1641-6.
15. Rosato E, Salsano F. Raynaud phenomenon of the tongue in a patient with scleroderma. *J Clin Rheumatol* 2010; 16 (4): 201.
16. Hardwick J, McMurtrie F, Melrose E. Raynaud's syndrome of the nipple in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102 (2): 217-8.
17. Kropman RF. Raynaud's phenomenon of the penis. *J Urol* 2004; 171 (4): 1630.
18. Chikura B, Moore T, Manning J et al. Sparing of the thumb in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (2): 219-21.
19. Chikura B, Moore T, Manning J et al. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J Rheumatol* 2010; 37 (4): 783-6.
20. LeRoy E, Medsger T Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10 (5): 485-8.
21. Wigley F. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 1001-1008.
22. Khanna P, Maranian P, Gregory J et al. The minimally important difference and patient acceptable symptom state for the Raynaud's condition score in patients with Raynaud's phenomenon in a large randomised controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (3): 588-91.
23. Cutolo M, Pizzorni C, Meroni M et al. The role of nailfold videocapillaroscopy in Raynaud's phenomenon monitoring and early diagnosis of systemic sclerosis. *Reumatismo* 2010; 62 (4): 237-247.
24. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (3): 405-10.
25. Nagy Z, Czirják L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (1): 62-8.
26. Anderson M, Moore T, Lunt M et al. The „distal-dorsal difference“: a thermographic parameter by which to differentiate between primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 (3): 533-8.
27. Clark S, Hollis S, Campbell F et al. The „distal-dorsal difference“ as a possible predictor of secondary Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1999; 26 (5): 1125-8.
28. Murray A, Moore T, Manning J et al. Noninvasive imaging techniques in the assessment of scleroderma spectrum disorders. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (8): 1103-11.
29. Schlager O, Gschwandtner M, Herberg K et al. Correlation of infrared thermography and skin perfusion in Raynaud patients and in healthy controls. *Microvasc Res* 2010; 80 (1): 54-7.
30. Murray A, Herrick A, King T. Laser Doppler imaging: a developing technique for application in the rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43 (10): 1210-8.
31. Rosato E, Borghese F, Pisarri S et al. Laser Doppler perfusion imaging is useful in the study of Raynaud's phenomenon and improves the capillaroscopic diagnosis. *J Rheumatol* 2009; 36 (10): 2257-63.
32. Rosato E, Molinaro I, Rossi C et al. The combination of laser Doppler perfusion imaging and photoplethysmography is useful in the characterization of scleroderma and primary Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol* 2011; 40 (4): 292-8.
33. Dobrev H. In vivo study of skin mechanical properties in Raynaud's phenomenon. *Skin Res Technol* 2007; 13 (1): 91-4.
34. Bruce B, Fries J. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 20.
35. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Health-related quality of life in primary Raynaud phenomenon. *J Clin Rheumatol* 2008; 14 (4): 206-10.
36. Pope J. Raynaud's phenomenon (primary). *Clin Evid (Online)*. 2008; 2008: 1119.
37. Herrick A. Raynaud's phenomenon (secondary). *Clin Evid (Online)*. 2008; 2008: 1125.
38. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007; 74 (1): e1-8.
39. Levien T. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 24 (6): 167-77.
40. Murray A, Moore T, King T et al. Vasodilator iontophoresis a possible new therapy for digital ischaemia in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (1): 76-9.
41. Schlager O, Gschwandtner M, Mlekusch I et al. Auricular electroacupuncture reduces frequency and severity of Raynaud attacks. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123 (3-4): 112-6.

Фармакогеномика на псориазис и atopичен дерматит

Ж. Бочева

Катедра по фармакология и токсикология – Медицински университет, София

Pharmacogenomics of Psoriasis and Atopic Dermatitis

G. Bocheva

Department of Pharmacology and Toxicology – Sofia Medical University

Резюме

Псориазисът и atopичният дерматит са кожни заболявания, които често не се повлияват от прилаганата терапия или тя води до нежелани лекарствени реакции. Генетичните фактори също могат да повлияят лекарствената ефикасност и токсичност. Затова

фармакогеномиката би могла да оптимизира лекарствената терапия на молекулно ниво, минимизирайки нежеланите реакции.

Ключови думи: псориазис, atopичен дерматит, PSORS гени, ATOD гени, фармакогеномика

Abstract

Psoriasis and atopic dermatitis are skin diseases which often do not respond to treatment or cause adverse drug reactions. Genetic factors can also influence drug efficacy and toxicity. Therefore, phar-

macogenomics can optimize drug therapy at the molecular level, minimizing adverse drug reactions.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, PSORS gene, ATOD gene, pharmacogenomics

Въведение

Значителен процент от пациентите с кожни заболявания не отговарят на провежданата терапия, а нежеланите лекарствени реакции (НР) са чест проблем. Средната ефикасност на повечето лекарства от различни терапевтични групи е средно 51,5% [1]. Нежеланите лекарствени реакции са също изключително важен проблем и се наблюдават при 6% от хоспитализираните болни, като дават смъртност над 100 000 души годишно в САЩ [2, 3]. Различни фактори могат да повлияят лекарствения отговор като: възраст, чернодробна и бъбречни функции, лекарствени взаимодействия, ко-морбидност и начин на живот. Генетичните фактори също са важна детерминанта за лекарствената ефективност и токсичност. Най-често те се дължат на ДНК полимор-

физъм, като при 90% от него се касае за единичен нуклеотиден полиморфизъм – промени в алели на единични двойка бази, които съществуват при здрави индивиди. През последните 10 години са идентифицирани повече от 10 милиона мутации. Международен НарМар проект генотипизира над 4 милиона често срещани единични нуклеотидни мутации и ги поставя в геномна карта [4].

Фармакогенетиката изследва вътреиндивидуалните вариации в ДНК секвентите, свързани с лекарствения отговор, тоест с ефикасността към медикаментите и лекарствено-индуцирана токсичност. Фармакогеномиката, от своя страна, изследва единични гени с цел оптимизиране на лекарствената ефикасност, минимизиране на НР и създаване на нови лекарствени средства. Новите геномни техно-

логии дават информация на молекулно ниво за кожните заболявания. Необходими са обаче по-нататъшни стъпки за пълно интегриране на тези данни в клиничната практика.

Тук ще разгледаме две кожни заболявания с непълен терапевтичен успех – псориазис и atopичен дерматит, като обсъдим генетичното влияние на системно прилаганите средства за тяхното лечение, както и генетичния риск от развитие на медикаментозни кожни реакции.

Psoriasis

Псориазисът е хронично кожно заболяване, засягащо до 2,5% от бялата раса. Независимо от напредъка в разбиране на патогенезата му и наличието на нови терапевтични средства, значителен процент от пациентите не се повлияват от настоящата терапия (табл. 1).

Мултифакторната етиология на заболяването включва и комплекс от генетични фактори. HLA-Cw*0602 алела на човешки левкоцитен антиген (HLA), клас HLA-Cw6 е главният генетичен фактор при псориазиса, означаващ като PSORS1 („psoriasis susceptibility“) на хромозома 6p21. PSORS1 обхваща 30–50% от фамилияния комплекс при псориазис, а при ниска пенетрантност (около 10%) – други генетични и външни фактори вземат участие [5]. Много от незасегнатите от заболяването хора носят един или повече от тези алели, но при тях липсват други генетични фактори и/или фактори от околната среда, необходими за възникване на заболяването. Това обяснява защо псориазис се развива само в около 10% от HLA-Cw-позитивните пациенти. Останалите главни чувствителни локуси и техните кадидагени при псориазис са представени на таблица 2.

Клиничната изява на псориазиса се дължи на инфилтриране на кожата с Т-Лум (Т-лимфоцити) и освобождаване на възпалителни цитокини. Интерлевкин 12 (IL-12), а от скоро и интерлевкин 23 (IL-23) се свързват с патогенезата на псориазисните лезии. Нови терапевтични средства, включващи моноклонални антитела, насочени срещу IL-12/ IL-23, са създадени за лечение на псориазис. Идентифицирането и функционалното охарактеризиране на чувствителни алели може да доведе в бъдеще до откриване на нови молекулни таргети за фармакологично повлияване, като например IL12B и IL23R. IL-12 индуцира диференцирането на CD4+ Т-Лум към Т-H₁ клетки и активира NK клетките (natural killer cells). IL-23

Таблица 1. Процент засегната площ при псориазис и PASI 75 редукция след около 12-седмична терапия

Медикамент	Пациенти с терапевтичен отговор (%)
Goeckerman и RePUVA	100
Calcipotriene + PUVA	87
Cyclosporin	78,2–80,3
Infliximab	80
Adalimumab 40 mg/седмично	80
PUVA	63
Methotrexate	60
Acitretin	52
Etanercept 50 mg два пъти седмично	49
Etanercept 25 mg два пъти седмично	34
Efalizumab	31,4
Alefacept	21

Таблица 2. Чувствителни локуси при псориазис и асоциирани с тях гени

Име на локуса	Локализация	Име на гена
PSORS1	6p21.3	HLA (Human Leucocyte antigen)
PSORS2	17q25	N-acetyltransferase family (novel member)
PSORS3	4q25	INF regulatory factor 2
PSORS4	1q21	Peptidoglycan recognition protein
PSORS5	3q21	
PSORS6	19p13-q13	
PSORS7	1p	IL 23 receptor
PSORS9	4q31.2	IL15

подпомага пролиферацията и преживяването на Т-Н₁₇ клетки (нов субклон CD4+клетки), характеризиращи се с продукция на IL-17, който участва в хроничното възпаление. Двата цитокина (IL-12 и IL-23) имат обща локализация – 12p40, кодирани чрез IL12B гена. Много проучвания показват, че IL12B и IL23R са строго асоциирани с риск за псориазис, даващи допълнително генетично доказателство, че IL-12/IL-23 пътят може да бъде прицел за повлияване на заболяването [6]. Това се подкрепя от експериментални проучвания при опитни животни и хора. Трансгенни мишки, които свъхекспресират IL-12 p40, развиват възпалителни кожни лезии. В допълнение, дефицит на IL-12 при хора и +/- миши модели предполага потенциален риск от възникване на инфекции и нарушен късен тип хиперсензитивен отговор. Тази генетична инсуфициенция крие потенциален риск от развитие на нежелани лекарствени реакции при клиничното приложение на анти-IL-12 p40 терапия [7].

Фармакогенетичен анализ (генотипизиране) и фенотипизиране на протеинно ниво, включително и серумно ниво, биха могли да определят оптималната доза на лекарствени средства при пациентите с цел повлияване на IL12/IL23.

Класификацията на псориазиса на молекулярно ниво би помогнала за индивидуализиране на терапията. Най-честото разделяне на псориазиса включва: хронична плакатна форма (psoriasis vulgaris – PV), гутатен псориазис (psoriasis guttata – PG), пустулозен псориазис (psoriasis pustulosa – generalisata et palmoplantaris – PPP) и ерупторогермична форма [8].

Клиничният опит на дерматолозите показва тенденция за прилагане на различни медикаменти при различните форми на заболяването: например Acitretin при генерализиран пустулозен псориазис; Cyclosporin – при остра форма. От друга страна, различните подтипове на псориазиса се асоциират със специфични генетични алтерации. Установено е, че PSORS1 се асоциира с PV и дори по-силно с PG, но не с PPP. Това предполага различия между PV/PG и PPP и сходство между PG и PV. Други доказателства също подкрепят генетичните разлики между PV и PPP.

Генетичните вариации при псориазиса показват различия по отношение на възраст на поява на заболяването, тежест на протичане, както и отговор към терапията, дори при пациенти със сходни клинични фенотипове. Класически, пациентите с това заболяване се разделят в две групи според началото на възникването му: с ранно начало (преди 40 години) и късно

начало (след 40 години), които са асоциирани с HLA-Cw0602 алела. Полиморфизмът често е асоцииран с високи нива на различни цитокини. Цитокини като IL-10 или антитела, блокиращи цитокинна функция, са под клинични изпитвания.

Като допълнение, етническата принадлежност може да допринася също за тази хетерогенност, защото генетичният полиморфизъм може да бъде популационно специфичен.

Локалното лечение на псориазиса също може да бъде изучавано на фармакогенетично ниво. Рецепторът за витамин D (VDR) е кандидат-ген, който притежава имуносупресивни ефекти и участва в анти-пролиферативните и про-диференциращите пътища в кератиноцитите. Установена е асоциация между полиморфизма на A и T-алелите на A-1012G гена на VDR с подобрен терапевтичен отговор към локален Calcipotriol [9]. Лечението с Cyclosporin също инхибира гените по време на обратното развитие на псориазисните лезии.

Тези геномни промени дават „геномен подпис“ за успешна антипсориазисна терапия. Те са подходящи таргети за нови терапевтични агенти. Сравняване на генетичните промени след терапия с Cyclosporin или други медикаменти би могло да обясни различната ефикасност на използваните медикаменти [10].

Таблица 3. Полиморфизъм, влияещ върху протичането на псориазиса

Алели	Фенотип
HLA-Cw*0602	Ранно начало (преди 40-годишна възраст) По-често PG и psoriasis eruptiva По-често влошаване след ангини Често наблюдаван феномен на Köbner Рядко дистрофични нокътни промени Често наблюдавани ремисии по време на бременност
VEGF +405CC	Тежка форма на псориазис (PASI ≥ 12) Ранно начало
VEGF – 460TC	Повлияване от Acitretin

Atopic dermatitis

Атопичният дерматит (АД) е хронично, възпалително, силно сърбящо кожно заболяване, засягащо 5–20% от децата и 2–3% от възрастните [11]. Характеризира се с екземни плаки по кожата и начало в ранна детска възраст. АД се асоциира с други прояви на атопия (напр. атопична астма). То е комплексно заболяване, при което роля играят както генетичните, така и факторите на околната среда.

Широки геномни проучвания са генотипизирали някои потенциално чувствителни региони върху следните хромозоми: 1q21(ATOD2); 3q21(ATOD1); 5q31-33(ATOD6); 13q12-14(ATOD5); 17q25(ATOD4) и 20p(ATOD3).

Най-разпространената терапевтична стратегия за лечение на АД включва: емолиенти, локални и системни кортикостероиди, имуносупресивни средства, но невинаги терапевтичният отговор е задоволителен. Затова са необходими нови терапевтични средства и подходи. Това създава и необходимост от по-добро дефиниране на клиничните фенотипове на АД, включително идентифициране на чувствителни гени за различните му форми.

IL-4 генната експресия играе важна роля в АД, като се наблюдава връзка между генния полиморфизъм на T-алелите на IL-4 промоторния регион и АД [11, 12]. Подобно IL-13 кодира функционални мутации в проксималния промоторен регион на RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted) гена (CCL5) и се асоциира с увеличена продукция на RANTES при пациентите с атопичен дерматит. Двата полиморфизма в промотора на eotaxin 1 (CCL11) гена са асоциирани със серумните нива на IgE при пациенти с АД. Еозинофилите играят важна про-инфламаторна роля в широк брой от заболявания, включително АД и астма. Eotaxin-1 и неговият рецептор CCR3 участват в премиването на еозинофиите от кръвта във възпалителните тъкани. Затова инхибирането на връзката Eotaxin-1/CCR3 може да играе потенциална терапевтична роля при алергично възпаление с еозинофилна инфилтрация. Антагонист на eotaxin-1 рецептора (прилаган орално) инхибира както ранната, така и късната фаза на антиген-индуцираното кожно възпаление в миши модел на алергия [13].

В клиничната практика се наблюдава различен терапевтичен отговор към локалната терапия при пациенти с АД. Например Tacrolimus (унгвент) не е еднакво ефикасен при всички пациенти с това заболяване и може да прояви карциногенен риск. Локалният Tacrolimus нама-

лява броя на еозинофиите в тъканите и инхибира експресията на eotaxin-1, CCR3, RANTES и IL-5, свързани с пролиферация, миграция, активиране и преживяване на еозинофиите в лезионална кожа на пациенти с атопичен дерматит [14].

Вариант на полиморфизъм в SPINK5-гена – Glu420Lys, кодиращ серинния протеазен инхибитор Kazal 5, е установен в асоциация с АД [15]. Този ген се експресира в повърхностните слоеве на епидермиса и е свързан с болестта на Netherton – автозомно рецесивно заболяване, съчетаващо ихтиоза и атопичен дерматит. Нарушената бариерна функция на епидермиса е главният момент в патофизиологията на АД. Филагринът (FLG) е есенциален фактор за формиране на бариерната функция на кожата. Той е ключов протеин, осигуряващ терминална диференциация на епидермиса. Мутации в гена на FLG (R501X и 2282del4) причиняват ichthyosis vulgaris и предразположение към АД [16, 17]. Тези 2 FLG алела са най-честите независимо репликиращи се генетични фактори, подчертаващи чувствителността на европейците към АД. Загубата на функционален FLG предразполага към ранно начало и тежко, персистиращо протичане на АД, както и съчетаването му с атопична астма [16].

Фармакогенетичните изследвания биха могли да предвидят терапевтичния отговор и да измерят лекарствено модифицираната активност.

Четири чувствителни локуса при АД (1q21, 3q21, 17q25 и 20 p) се припокриват с чувствителни локуси при псориазис [18]. Установената ко-локализация между PSORS4 и ATOD2 върху човешка хромозома 1q21 дава доказателство за участието на лорикрин в патогенезата на двете заболявания [19].

Заклучение

Псориазисът и атопичният дерматит са заболявания, свързани с имунологични нарушения, и представят типичен пример за комплексни заболявания, тригирани от генетични фактори и фактори на околната среда.

Изследване на генната експресия при псориазис и атопичен дерматит преди започване на терапия и след проведеното лечение (напр. със Cyclosporin) би могло да идентифицира гените, участващи в клиничния отговор. Това ще даде възможност за по-добро разбиране на патогенезата на двете заболявания и за създаване на потенциално нови терапевтични средства.

Клизуонус

1. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001; 7(5):201-4.
2. Griffin JP. The cost of adverse drug reactions. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. 1997; 16(2):75-8.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279(15):1200-5.
4. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005; 437(7063):1299-1320.
5. Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chia N, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol*. 2001; 137(11):1447-54.
6. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, Schreiber S, Kabelitz D, Lim HW, Voorhees JJ, Christophers E, Elder JT, Weichenthal M. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(7):1653-61.
7. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(6):1059-68.
8. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol*. 2007; 156(2):258-62.
9. Halsall JA, Osborne JE, Pringle JH, Hutchinson PE. Vitamin D receptor gene polymorphisms, particularly the novel A-1012G promoter polymorphism, are associated with vitamin D3 responsiveness and non-familial susceptibility in psoriasis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(5):349-55.
10. Pincelli C, Pignatti M, Borroni RG. Pharmacogenomics in dermatology: from susceptibility genes to personalized therapy. *Exp Dermatol*. 2009; 18(4):337-49.
11. Forrest S, Dunn K, Elliott K, Fitzpatrick E, Fullerton J, McCarthy M, Brown J, Hill D, Williamson R. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(5):1066-70.
12. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, Hamaguchi H. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet*. 1998; 35(6):502-4.
13. Suzuki K, Morokata T, Morihira K, Sato I, Takizawa S, Kaneko M, Takahashi K, Shimizu Y. In vitro and in vivo characterization of a novel CCR3 antagonist, YM-344031. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 339(4):1217-23.
14. Park CW, Lee BH, Han HJ, Lee CH, Ahn HK. Tacrolimus decreases the expression of eotaxin, CCR3, RANTES and interleukin-5 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005; 152(6):1173-81.
15. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol*. 2003; 148(4):665-9.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38(4):441-6.
17. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, Carrick T, Evans AT, Liao H, Zhao Y, Campbell LE, Schmuth M, Gruber R, Janecke AR, Elias PM, van Steensel MA, Nagtzaam I, van Geel M, Steijlen PM, Munro CS, Bradley DG, Palmer CN, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007; 39(5):650-4.
18. Cookson WO, Ubhi B, Lawrence R, Abecasis GR, Walley AJ, Cox HE, Coleman R, Leaves NI, Trembath RC, Moffatt MF, Harper JI. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2001; 27(4):372-3.
19. Giardina E, Sinibaldi C, Chini L, Moschese V, Marulli G, Provini A, Rossi P, Paradisi M, Chimenti S, Galli E, Brunetti E, Girolomoni G, Novelli G. Co-localization of susceptibility loci for psoriasis (PSORS4) and atopic dermatitis (ATOD2) on human chromosome 1q21. *Hum Hered*. 2006; 61(4):229-36.

Рядка клинична форма на lupus pernio в съчетание със sarcoidosis nodularis

М. Кагурина, А. Шишкова, В. Матеева, А. Йорданова

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Rare Clinical Manifestation of Lupus Pernio in Association with Sarcoidosis Nodularis

M. Kadurina, A. Shishkova, V. Mateeva, A. Yordanova

Department of dermatovenereology and allergology – Military Medical Academy, Sofia

Резюме

Саркоидозата е мултисистемно заболяване, което се характеризира с клетъчно медирано грануломатозно възпаление, засягащо всички системи на организма. Кожните лезии са специфични (хистологично характеризирани се неказеифициращи грануломни формации) – лупус пернио, плакатни лезии и макуло-папулозни ерупции, субкутанни нодули, инфилтрации в цикатрикси, улцерации, и неспецифични – еритема нодозум, улцерации и алопеция. Поради многообразната морфология на кожните промени саркоидозата е известна като един от „великите имитатори“ в дерматологията. Съществува изявена корелация между вида на кожните изменения и тежестта на засягане на вътрешните органи.

Представя се случай на 46-годишна жена с оплаквания от поява на еритемо-ливидни, възловидни лезии в областта на скулите, носа и ушните миди и жълтеникави окръглени плаки по екстензорните повърхности на предмишниците. Измененията са с давност от 3 години, безсимптомни, бавнопрогресиращи, без тенденция към конfluиране. Въз основа на клиничната картина, хистологичното изследване и резултатите от образната диагностика се доказва саркоидоза – рядко клинично съчетание на лупус пернио с нодуларна саркоидоза. Пациентката се представя в хода на терапия със системни и интраlesiонални кортикостероиди с много добър терапевтичен ефект.

Ключови думи: саркоидоза, лупус пернио, нодуларна саркоидоза, кортикостероиди

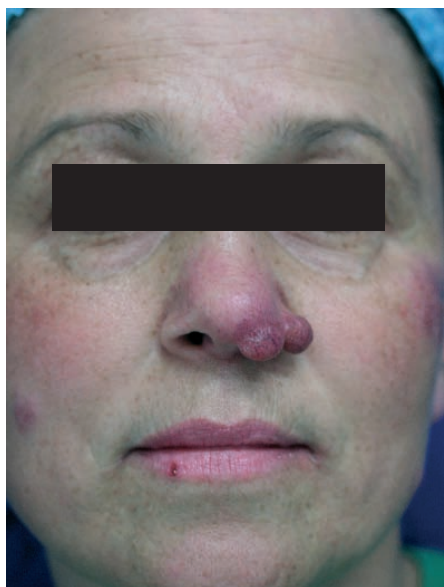
Abstract

Sarcoidosis is a multisystem disorder of unknown aetiology, most commonly affecting young adults and characterized by the formation of antigen-mediated, non-caseating epithelioid granulomas in all affected organs and derangement of normal tissue architecture. The lesions are specific- lupus pernio, plaques, macula- papular eruptions, subcutaneous nodules and scars and unspecific- erythema nodosum, calcinosis cutis, prurigo etc. Because of its various clinical appearance the disease is often called „the Great imitator“, or a „clinical chameleon“. Some of the types of skin changes in sarcoidosis have prognostic value- lupus pernio and the plaque lesions are associated to systemic involvement and chronic- recurrent course of the

disease, while erythema nodosum is a sign for acute, benign sarcoidosis.

We present a case of an 46-years-old woman with reddish nodules 0,5-1 cm/d on the cheeks, nose and ears and yellowish plaques on the extensoral areas on the forehands with 2-3cm diameter. The skin changes are symptomless, slowly progressive, with no tendency for confluence. The X- Ray showed swollen hilares lymph nodes. The patient is with the clinical picture of lupus pernio in association with nodular sarcoidosis. We present her in the course of therapy with systemic and intralesional corticosteroids with very good clinical result.

Keywords: sarcoidosis, lupus pernio, nodular type, corticosteroids



Фигура 1



Фигура 2

Въведение

Саркоидозата е антиген-медицирано мулти-системно заболяване, характеризиращо се с образуване на неказеифициращи епителоидни грануломи в засегнатите органи. Честотата на разпространение в общата популация е 3–5:100 000 [1]. Белите дробове са ангажирани в >90%, лимфните възли – в 90%, черният дроб – в 40–75%, очите – в 25%, слезката – в 10%, костите в 5% от случаите на системна саркоидоза [2]. Кожни манифестации се откриват в около 25% от случаите на саркоидоза. Засегнати са индивиди от всички раси, като по-висока честота се открива при афроамериканци, живеещи в Карибския басейн, шведи и ирландци, вероятно поради особености в генетичния терен и фактори на околната среда [3]. Съотношението жени:мъже е 1,84. Заболяването е с възрастов пик на изява 20–40 години, по-рядко в детска възраст.

Кожните лезии при саркоидоза са описани за първи път от Sir Jonathan Hutchinson през 1877 г. Две години по-късно Ernest Henri Besnier (1831–1909) в труда си *Lupus pernio de la face; synovites fongueuses (scrofulo-tuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures* описва за първи път морфологията на измененията при *lupus pernio* като „une variété de lupus érythémateux à forme d'érythème pernio ou d'asphyx locale“⁴⁴.

Норвежкият дерматолог Caesar Peter Möller Boesk (1845–1917) анонсира първия случай на саркоидоза с кожни прояви и засягане на лимфните възли, а шведският му колега Jorgen

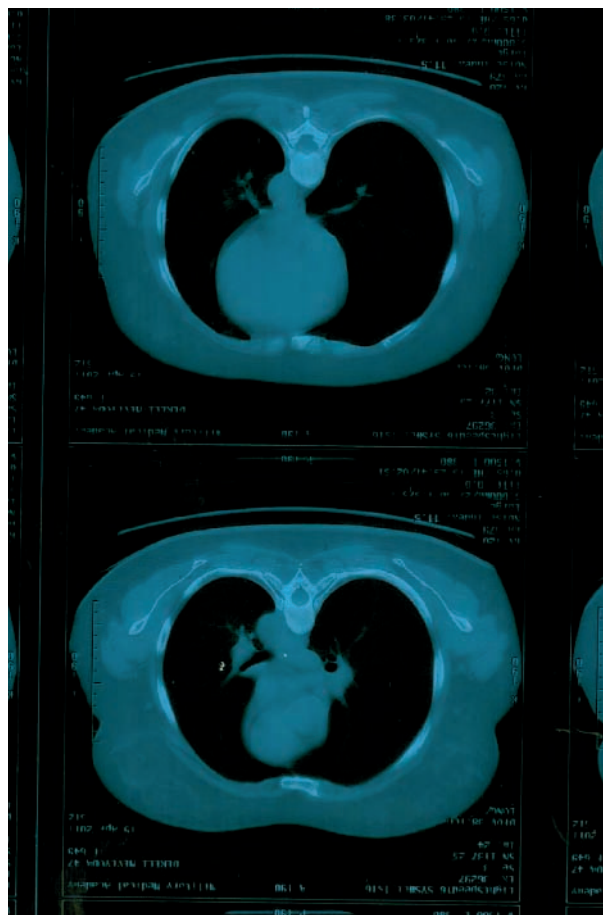
Nilsen Schaumann (1879–1953) съобщава за системните прояви при заболяването [5, 6, 7].

Veien и съавт. през 1987 г. публикуват най-обширното засега ретроспективно проучване на 181 пациенти с остра и хронична кожна саркоидоза, според което плакатните лезии, *lupus pernio* (LP) и инфилтрацията в белези се асоциират с тежко системно засягане [8].

LP е най-характерната и отличителна специфична кожна лезия при саркоидоза. Терминът *lupus* произлиза от XIX век, когато заболяването се е считало за форма на кожна туберкулоза. LP се характеризира със симетрични изменения, представени от виолетово-червеникави макули и инфилтрирани плаки с предилекция към лицето – чело, скули, нос, ушни миди и горзалната повърхност на крайниците. *Sarcoidosis nodularis* се характеризира с формирането на големи, червено-кафеникави телеангиектатични нодули, често локализирани в областта на носа, ушните миди и скулите. LP и *Sarcoidosis nodularis* влизат в спектъра на специфичните кожни изменения при саркоидоза и са рядко клинично съчетание. Представяме първия за България случай на клинично съчетание на двете форми [9].

Описание на случай

М. Д., 46-годишна жена с оплаквания с давност от 3 години, изразяващи се в поява на еритемо-ливидни макули, плаки и нодули по кожата на носа, скулите и ушните миди. Две години по-рано



Фигура 3. Компютърна томография с изразена медиастинална лимфопатия

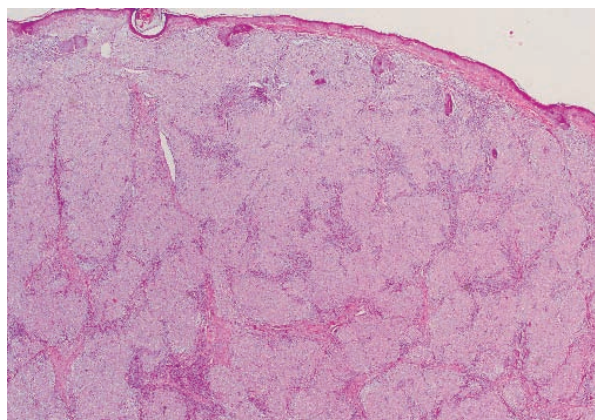
подобни лезии се появяват по кожата на лицето и аксилите и 4 месеца по-късно изчезват без лечение. Липсват придружаващи субективни оплаквания. Фамилната анамнеза на пациентката е необременена. По повод настоящите оплаквания са прилагани амбулаторно локални кортикостероиди без задоволителен терапевтичен ефект.

Дерматологичен статус

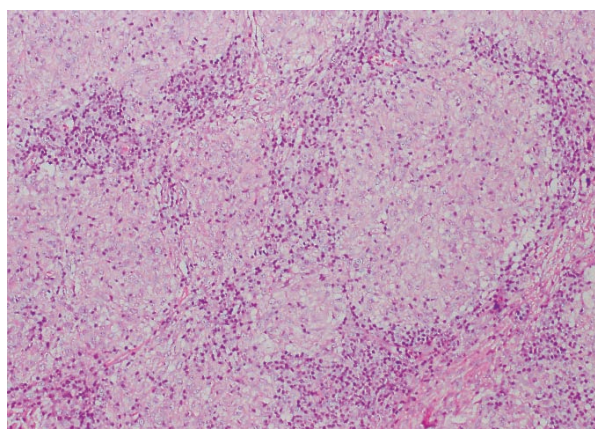
Патологичните изменения са локализирани по кожата на лицето – нос, скули и ушни миди. Представени са от еритемо-ливидни индурирани плаки, с неравномерни очертания и размери от 3–4 cm/d, единични макули с телеангиектазии, милиарни папули върху лезиите на ушните миди (фиг. 1 и 2).

Параклинични изследвания и консултации

От рутинните параклинични изследвания се открива повишена стойност на СУЕ (32 mm), леко повишени стойности на чернодробните



Фигура 4. ХЕ x 40



Фигура 5. ХЕ x 100

ензими АСАТ и АЛАТ, на LDL (3,51 mmol/l), холестерола (5,89 mmol/l), триглицеридите (2,33 mmol/l) и CRP (19,1 mg/l). От микробиологичната посевка от кожата на лицето бе изолиран *S. aureus*. Направените имунологични изследвания (ANA, ADNA, Anti-Sm, Anti-Scl70, Anti-Ro и Anti-La) не показаха отклонения от референтните стойности.

При направената консултация с пулмолог се отчете нормергична туберкулинова проба на Манту с 5МЕ ППД. Рентгенографията на бял дроб не откри патологични сенки в белодробния паренхим. При компютър-томографското изследване се откриват данни за медиастинална и аксиларна лимфопатия, които, съчетани с типичната кожна изява, са характерни за саркоидоза (фиг. 3).

При консултацията с гастроентеролог и направената ехография на коремни органи се откриха данни за повишена ехогенност на чернодробния паренхим и свободно подвижни жлъчно-каменни конкременти. Офталмологичната консултация не откри патологични отклонения от нормалния статус.

Хистологично изследване

От изследването на взетия биопсичен материал от лезия се установи дифузно разположени неказеифициращи грануломни инфилтрати в горна и средна дерма, съставени от палисадно подредени епителоидни клетки с еозинофилна цитоплазма и ивицовидни инфилтрати от лимфоцити сред тях (фиг. 4 и 5).

Лечение

При пациентката се назначи терапевтичен курс със системни кортикостероиди по 40 mg дневно, метилпреднизолон за 10 дни с постепенна редукция на дозата. Извърши се интралезионално приложение на кортикостероиди, бетаметазон дипропионат на плаките на скулите и ушните миди двукратно през 20 дни. Нодуларните лезии бяха хирургично ексцизирани (фиг. 6).

Обсъждане

Относно етиологията на саркоидозата се обсъждат редица хипотези, сред които най-много доказателства има в посока на инфекциозната теория. Предполагат се множество антигенни стимулатори, отговорни за тригериране на патогенетичната верига при имунологично предразположени лица (табл. 1).

Най-вероятни тригериращи инфекциозни агенти са *Mycobacterium* и *Propionibacterium acnes*. От *Mycobacterium* е изолиран микобактериален антиген mKaG, срещу който се образуват антитела, а от *P. acnes* – дериватни протеини биха могли да стимулират лимфоцитите в периферната кръв и по имунопатологичен механизъм да развият възпалителен процес, идентичен на този при саркоидоза [11].



Фигура 6

Заболяването от саркоидоза се асоциира с известна генетична предиспозиция. Тя е комплексна и е детерминирана от множество гени. Високият риск за развитие на заболяването се асоциира с HLA class II системата, независимо от възрастта, пола, расовата принадлежност и наличието или липсата на фамилна обремененост.

Таблица 1. Предполагаеми етиологични причинители [10]

Инфекциозни		Неинфекциозни
Бактериални	Вирусни	
- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	- Human herpes virus-8 (HHV-8)	- Органични вещества (полени и др.)
- Атипични микобактерии	- Epstein-Barr virus (EBV)	- Неорганични вещества (цирконий, боксит, почва и талк)
- <i>Propionibacterium</i>	- Hepatitis C virus (HCV)	
- <i>Rickettsia Helvetica</i>	- Retrovirus	
- <i>Chlamydia pneumoniae</i>		
- <i>Borrelia Burgdoferi</i>		

ност. HLA алелите HLA – DRB1*03/DQB1*02, DR 11, DR 18 са свързани с висок риск от развитие на саркоидоза и типа на началните изяви и протичането на болестта [12, 13].

Генетично проучване на полиморфизма при индивиди със саркоидоза показва силна връзка с ANXA 11 (annexin 11 gene) на хромозома 10q22.3. Ролята на annexin 11 gene остава неясна, но се счита, че влияе върху патогенезата на саркоидозата, като засяга механизма и пътищата на апоптоза на клетките [14]. Друго проучване показва повишена експресия на gli-1 oncogene в биопсичен материал при кожна саркоидоза. Gli-1 oncogene е транскрипторен фактор, медиращ хеджхог сигналните механизми. Въз основа на тези факти би могъл да се обсъжда терапевтичният потенциал на gli-1 инхибитори, както е локалният макролимус при кожна саркоидоза [15].

Съвременната концепция за патогенезата на саркоидозата се изразява в това, че заболяването е предизвикано от хроничен имунологичен отговор, предизвикан от въздействието на генетично предразположени индивиди на неидентифицирани досега антигенни стимулатори [10].

Патогенезата на саркоидозата се изразява с каскадно индуциране на хронично клетъчно медирано от Th 1 и макрофаги възпаление, характеризиращо се с образуване на неказеифициращи грануломи в съответните тъкани. Активирани CD4+T-клетки индуцират имунен отговор чрез продукцията на цитокини и лимфокини и стимулират секрецията на проинфламаторни IL-1, IFN- γ , TNF α , IL-12, Macrophage Inflammatory Protein-1 и Monocyte Chemotactic Protein-1. Стимулира се активацията на Th 1 клетките, които потенцират клетъчна миграция и проли-

ферация в засегнатите органи и тъкани, при което се оформя грануломатозен възпалителен процес. В кожата ключова роля за развитието на патологичен Th 1 клетъчен отговор имат дендритните клетки и макрофагите, които инициират каскадните реакции и се явяват регулатор на имунния отговор [16].

Хистологично хроничното специфично възпаление при саркоидоза се изразява с дифузно разположени възпалителни инфилтрати, предимно в дермата, представени от неказеифициращи саркоидни грануломи – „naked granuloma“. Образувани са от епителовидни клетки със светла цитоплазма и овални ядра, заобиколени с инфилтрати от лимфоцити. На места се наблюдават гигантски клетки тип Лангханс/тип „чуждо тяло“. Последните може да съдържат астероидни телца или Schaumann bodies [17].

Специфични кожни лезии се откриват при 9–37% от случаите на системна саркоидоза [18].

Според съобщенията в литературата някои от типове кожни изменения при саркоидоза имат и прогностично значение – LP се асоциира с по-протрахирано протичане на заболяването, честоти рецидиви и по-често засягане на вътрешни органи като фиброза на белия дроб, лимфопараназална, костна саркоидоза с образуване на костни кисти и хиперглобулинемия и хиперкалциемия, докато еритема нодозум е белег за остро, бенигнено протичане, често в асоциация с лимфаденопатия на хилусните белодробни лимфни възли (синдром на Löfgren) [19]. Прието е тежестта на системната саркоидоза да се оценява в 4 стадия според степента на белодробното засягане (табл. 2). LP се асоциира със стадии 2 и 4 по тази клас-

Таблица 2. Стадии на саркоидозата [2]

Стадий	Засягане	Вероятност за спонтанна ремисия
0	Нормална рентгенография на гръден кош и бял дроб	Обикновено влиза в ремисия
I	Билатрална хилусна, паратрахеална и медиастинална лимфаденопатия без паренхимна инфилтрация на белия дроб	60–80%
II	Билатрална хилусна и медиастинална лимфаденопатия с интерстициална инфилтрация на белия дроб	50–65%
III	Дифузни интерстициални инфилтрати на белия дроб без хилусна лимфаденопатия	< 30%
IV	Дифузна фиброза, бронхиектазии и кисти	0%

• Score erythema, induration, desquamation 0 = None 1 = Slight 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very severe • Score area 0 = 0% 1 = 1–9% 2 = 10–29% 3 = 30–49% 4 = 50–69% 5 = 70–89% 6 = 90–100% • Maximum score 72	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erythema</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Induration</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Desquamation</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>Sum</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>× area</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>=</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>× 0.25 =</td> <td>Q1 ☐</td> </tr> </tbody> </table>		Score	Erythema	☐	Induration	☐	Desquamation	☐	Sum	☐	× area	☐	=	☐	× 0.25 =	Q1 ☐	
	Score																	
Erythema	☐																	
Induration	☐																	
Desquamation	☐																	
Sum	☐																	
× area	☐																	
=	☐																	
× 0.25 =	Q1 ☐																	
SASI = Q1 ☐ + Q2 ☐ + Q3 ☐ + Q4 ☐ = ☐																		

Фигура 7. Определяне на SASI [22]

сификация [20]. При нашата пациентка LP в съчетание с нодуларна форма на саркоидоза, но противно на очакването за по-тежко системно засягане, не се установи такова, с изключение на лимфаденомегалия на хилусните и аксиларните лимфни възли, отговарящо на I. стадий. Не се установи паренхиматозно засягане на белия дроб, засягане на костите, хиперглобулинемия или хиперкалцемиа.

Лечението на LP е проблематично. Кожните лезии отговарят на терапия със системни и локални кортикостероиди. LP е индикация за системно лечение, каквито са и засягането на очите, нервната, сърдечно-съдовата, отделителната система, тежка белодробна саркоидоза и хипокалцемиа. Според литературни данни лечението се започва с 0,5–1 mg/kg преднизон или еквивалент за 6–12 седмици до достигане на пълна ремисия, последвано от постепенно намаляване на дозата през 6–12 седмици. Поддържащото лечение продължава с години (най-малко 12 месеца) и алтернативи на кортикостероидите са синтетични антималярии, метотрексат и лефлуномид. В литературата се описва успешно лечение на хроничните кожни лезии с талидомид и инфликсимаб при липса на сърдечно засягане. Провежда се и хирургична ексцизия на нодуларните лезии. Етиологичното и патогенетичното лечение остават в експериментална фаза.

При нашата пациентка се наблюдава значително клинично подобрение, въпреки относително по-краткия курс на системно лечение с кортикостероиди. Осем месеца след последната апликация се наблюдава пълна морбистаза [21].

В литературата е предложен метод за отчитането на резултата от лечението на кожните лезии, наречен SASI (Sarcoidosis Activity and Severity Index) – по аналогия с PASI при псориазис. Изчислява се чрез измерване на еритема, индурацията, десквамацията и процента засегната площ поотделно за четирите квадранта на лицето и носа. Общият SASI за цялото лице е сбор от SASI на отделните квадранти и се нарича facial SASI (фиг. 7).

Нашата пациентка е със SASI 6 преди терапията и 2 след прилагането на системни и интравенозни кортикостероиди и хирургична ексцизия на нодулите. Относителното намаляване на SASI се дължи главно на намаляната инфилтрация на лезиите на LP.

Заклучение

Представяме първия за България случай на LP със Sarcoidosis nodularis при болна в I-ви стадий на системна саркоидоза, с относително подобрение на SASI след терапия със системни и интравенозни кортикостероиди и хирургична ексцизия на нодул. Предвид многообразната морфология на кожните лезии при саркоидозата и наблюдаваното рядко клинично съчетание, завършваме с думите на един от „бащите“ на саркоидозата: “The skin, gentlemen, has more diseases than all other organs together” („Господа, кожата има повече заболявания от всички други органи, взети заедно“) (Воеск).

Книзопус

1. Tchernev G. Cutaneous sarcoidosis: The Great Imitator: etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:375-382.
2. Newman S. Sarcoidosis. *Merk Manual*, 2009.
3. Scharhoff T. Epidemiologie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1993; 10, 588-592.
4. Besnier E.. Lupus pernio de la face; synovites fongueuses (scrofulo-tuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures. *Annales de dermatologie et de syphilographie*, Paris, 1889; 2nd series; 10:333-336.
5. Boeck C. P. M.. Multipelt beningt hud-sarcoi. Med 4 tavler. (En hidtil ikke beskrevet hudaffektion. *Norsk Magazin for Lægevidenskaben*, Kristiania (Oslo), 1899; 60: 1321-1334. Multiple benign sarcoid of the skin.
6. Boeck C. P. M.. Weitere Beobachtungen über das multiple benigne Sarkoid der Haut. Mit 1 Tafel. *Festschrift zu Ehren von Moriz Kaposi. Journal of Cutaneous and Genitourinary Diseases*, Chicago, 1899; 17:543-550.
7. J. Schaumann. Étude sur le lupus pernio et ses rapports avec les sarcoides et la tuberculose. *Annales de dermatologie et de syphilographie*, Paris, 1916-1917; 6:357-373.
8. Veien NK, Stahl D, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:534-40.
9. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis, *Clin Dermatol* 2007; 25:276-287.
10. Ali Mm, Atwan Aa, Gonzalez MI, Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis, *JEADV* 2010; 24:747-755.
11. Du Bois R. M., Goh N., Mcgrath D. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis?, *J Intern Med* 2003; 253: 4-17.
12. Rossman MD, Thompson B, Frederick M et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73:720-735.
13. Baughman RP, Lower EE, Du Bois R. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118.
14. Hofmann S, Franke A, Fischer A et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1103-1106.
15. Macaron N., Cohen C., Suephy C., Gli-1 Oncogene Is Highly Expressed in Granulomatous Skin Disorders, Including Sarcoidosis, *Arch Dermatol.* 2005; 141:259-262.
16. Rosen Y. Pathology of Sarcoidosis. *Sem in Resp and Critl Care Med*; Vol 28, Num 1 2007.
17. Ал Дхайџи С., Димитрова Й., Обрешкова Е. Сравнителни имунохистопатологични проучвания при гранулома ануларе, некробиозис липоидика и саркоидоза на кожата. *Дерматология и Венерология* 1983; 1:35-38.
18. Marcoval J., Mañá J., Rubio. M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *J Clin Exp Dermatol* 2011.
19. Mañá J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61:219-25.
20. Кагурина М., Димитров Б., Тонев С. Кожна саркоидоза: успешно лечение с интравенозен дексаметазон. *Военна медицина* 2003; 1:13-18.
21. Londner, C., Zendah, I., Freynet, O., et al. Traitement de la sarcoïdose. *Revue de Medecine Interne* 2011; 32:109-113.
22. Baughman P., Judson M., Teirstein A., et al. Chronic Facial Sarcoidosis Including Lupus Pernio. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9:155-161.

Контактен дерматит, предизвикан от акрилати

М. Герговска¹, Р. Дърленски², А. Николова¹, Ж. Казанджиева¹

¹Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет – София

²Клиника по кожни и венерически болести, Токуда болница – София

Contact Dermatitis From Acrylates

M. Gergovska¹, R. Darlenski², A. Nikolova¹, J. Kazandjieva¹

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

² Department of Dermatology and Venereology, Tokuda Hospital – Sofia

Резюме

Представяме жена на 26-годишна възраст със сърбящи еритемни папули, инфилтрирани плаки и десквамация по кожата на ръцете. Оплакванията са с давност от около два месеца и са свързани с новата работа на пациентката като маникюрист. Във връзка с професионалната анамнеза на пациентката се проведе тестване със специализирана серия акрилати, към която се отчита девет силно позитивни реакции (+++ към 2-хидроксиетил метакрилати, етиленгликол диметакрилат и тетраетиленгликол диметакрилат). Постави се диагноза професионален алергичен контактен дерматит от акрилати. След ограничаване контакта с алер-

гените и проведеното локално лечение с кортикостероиди и емолиенти, настъпи значително подобрение в клиничната картина.

Алергичният контактен дерматит (АКД), предизвикан от акрилати, е професионална дерматоза в стоматологията, печатарството, стъклопроизводството. Напоследък се отчита увеличаване честотата на този вид АКД при козметици, специализирани в скулптурирането на изкуствени нокти.

Ключови думи: Алергичен контактен дерматит (АКД), акрилати, епикутанно тестване, професионална дерматоза

Abstract

A 26-year-old Caucasian female patient is presented for itchy, erythematous papules and plaques on the skin of the hands with scant desquamation, dating from two months. The patient associates the skin changes with the beginning of a new job as a manicurist. Regarding the professional history of the patient we conduct Patch test with specialized series acrylates. The test reading showed nine strong positive reactions - (+++) to 2-hydroxyethylmethacrylate, ethylenglycol dimethacrylate and tetraethylenglycol dimethacrylate. The diagnosis of occupational allergic contact dermatitis to acrylates was made. After

cessation of contact with the allergens and the short-term treatment with methylprednisolone aceponate 0,1%, the skin lesions improved significantly.

The allergic contact dermatitis (ACD) caused by acrylates is a common occupational dermatosis reported among dentists, printers, and fiberglass workers. Recently this form of ACD is reported also by beauticians and manicurists, specialized in sculpting of artificial nails.

Keywords: allergic contact dermatitis (ACD), acrylates, patch test, occupational dermatosis



Фигура 1. Еритемни и десквамация по кожата на палеца



Фигура 2. Еритем, едем, десквамация по кожата на показалеца

Клиничен случай

Касае се за пациентка на 26-годишна възраст, при която се появили сърбящи еритемни папули, плаки и десквамация по кожата на ръцете, с давност от около два месеца (фиг. 1 и 2). По същото време пациентката започва нова работа като маникюрист. Оплакванията съвпадат по време и с оформянето на нейните нокти с фотоакрилен гел и лак. Рутинните параклинични изследвания са в границите на нормата, а микробиологичното изследване и нативният препарат за мицели са негативни. Пациентката е с придружаващи оплаквания – алергичен ринит и с фамилен анамнез за дядо с астма. Проведе се епикутанно тестване със специализирана серия акрилати ((Meth) Acrylate Series MN-1000 Nails-Artificial, Chemotechnique, Diagnostics) във връзка с професионалната анамнеза на пациентката, като се отчетоха девет силно позитивни реакции (++++) към бутил акрилати, n-бутил метакрилати, 2-хидроксиетил метакрилати, 2-хидроксипропил метакрилати, етиленгликол диметакрилати, триетиленгликол диметакрилати, етил акрилати, 2-хидроксиетил акрилати, тетраетиленгликол диметакрилати (фиг. 3). На базата на специализираното епикутанно тестване се постави диагноза алергичен контактен дерматит, като се отчете връзка с професията на пациентката. Настъпи значително подобрение в дерматологичния статус след ограничаване контакта с алергените и проведеното локално лечение с кортикостероиди и емолиенти.

Дискусия

Акрилатите са синтезирани в началото на XIX век. Представляват соли и естери на акрилова/метакрилова киселина. Познати са още и като пропеноати (2-пропеноева киселина), като съдържат винилови групи и образуват голяма група

от полимери – акрилови пластмаси, които лесно полимеризират. Поради високата си стабилност, трайност, твърдост и устойчивост на външни въздействия акрилатите намират широко приложение в електронната и компютърната индустрия, в стъклопроизводството, при изработката на медицински и стоматологични консумативи, също така при производството на бои, лепила, смоли, PVC и платове [1].

Първият случай на алергичен контактен дерматит (АКД) от акрилати е описан през



Фигура 3. Девет положителни реакции на 72 ч. към специализирана серия акрилати

1941 г. [1]. Оттогава „акрилатен дерматит“ се докладва при различни професии – в печатарството, в козметичната индустрия [1], при работа с медицински консумативи и най-вече в ортопедичната хирургия, където е най-честият контакт с акрилати [2].

За пръв път акрилатите се въвеждат в скулптурирането на нокти през 1970 г. и оттогава намират все по-широко приложение при оформянето на маникюра [3]. Съдържат се в лаковете, втвърдителите за лак, използват се при лепене на изкуствени нокти с цианакрил, както и за скулптуриране на естествената нокътна плочка. Най-често засегнати от алергични реакции към акрилати са маникюристите. Вероятният механизъм на сенсibilизация е свързан с обработката на фотоакрилните гелове и лепила, използвани при скулптурирането на изкуствените нокти. Материалът, който се използва за оформяне на ноктите, съдържа микс от акрилатни мономери и полимери. Един от най-използваните методи е чрез смесването на прахообразен полимер с течен и последващото му нанасяне върху нокътната плочка, след което следва втвърдяване с UV светлина [4]. Сенсibilизирането настъпва постепенно, с всяко последващо нанасяне и облъчване с UV светлина, което се прави през 7-десетдневен период, за да се осигури поддържање на маникюра. Този факт обяснява защо сенсibilизацията към акрилатите отнема по-дълго време, като АКД може да се развие за период от няколко месеца до няколко години [5]. Най-силните сенсibilизатори между акрилатите са метил метакрилати, изобутил-, етил- и тетра-хидрофурфурил метакрилати, както и течният мономер – етил метакрилат.

Използването на изкуствени акрилни нокти е основна причина за развитието на АКД, като напоследък се отчита значително увеличение на честотата му. Кожните прояви се характеризират с еритем и едем около нокътната плочка, периунгвална екзема, десквамация, фисури и рани на върха на пръстите, паронихия, нокътна дистрофия, онихолиза, онихия [6], субакутна и хронична екзема на ръцете и лицето, периорбитален дерматит [7, 8]. Прахообразният акрилатен полимер може да бъде транспортиран и чрез въздуха и да доведе до развитието на „airborne“ дерматит или до развитие на ангиоедем, риноконюнктивит и симптоми на астма [8]. По-редки са случаите на фотоалергичен контактен дерматит, контактна уртикария, палмоплантарна псориазиформена ерупция или лихеноиден дерматит на ръцете [10].

Освен IV тип реакции, описани са и случаи на генерализиран едем на лицето, както и на уртикариални лезии в различни части на тялото, които не са в пряк контакт с алергена

материал [9]. Тези състояния се развиват едновременно с респираторни симптоми по тип I имунологични реакции [9].

Възможни са кръстосаносвързани реакции на акрилатите, най-често с вещества, съдържащи карбокси-етилова група [11]. Цианакрилатът и прахообразните полимери, използвани при лепенето на изкуствени нокти, могат да съдържат хидрохинон, бензоил пероксид, еугенол, резорцинол гр. и затова се налага да се проведе епукутанно тестване и за тези алергени [11].

Заключение

Изкуствените фотоакрилни нокти набират все по-голяма популярност заради по-добрия козметичен ефект. Тъй като продуктите за скулптуриране на ноктите съдържат силни сенсibilизатори като моно/метил/акрилати, работещите с тях, както и техните клиенти трябва да бъдат наясно с рисковете за развитие на АКД, като се препоръчва използването на no-touch техника, предпазни средства или смяна на професията при маникюристи с доказана алергия към акрилати.

Книгопис

1. Ann R Coll Allergic contact dermatitis to acrylates in disposable blue diathermy pads. Surg England 1999; 81: 187–190.
2. Stevenson WJ. Methyl methacrylate dermatitis. Contact Point 1941; 18:171.
3. T. Ferringer, C. Mowad. CM. Contact dermatitis from acrylic nails. Dermatology Online Journal 2002; 8(2):22B.
4. Rich P. Nail cosmetics. Dermatol Clin. Jul 2006; 24(3):393–9.
5. Freeman S, Lee MS, Gudmundsen K. Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and a literature review. Contact Dermatitis 1995; 33:381–5.
6. Kanerva L, Estlander T. Allergic onycholysis and paronychia caused by cyanoacrylate nail blue, but not photobonded methacrylate nails. Eur J Dermatol. 2000; 10:223–5.
7. Mowad CM, Ferringer T Allergic contact dermatitis from acrylates in artificial nails. Contact Dermatitis 2004 Mar; 15(1):51–3.
8. M. Cravo, J. C. Cardoso, M. Goncaxalo Allergic contact dermatitis from photobonded acrylic gel nails: a review of four cases. Contact Dermatitis 2008; 59:250–251.
9. Roche E, de la Cuadra J, Alegre V. Sensitization to acrylates caused by artificial acrylic nails: review of 15 cases. Actas Dermosifiliogr. 2008 Dec; 99(10):788–94.
10. Lazarov A. Sensibilization to acrylates is a common adverse reaction to artificial fingernails. JEADV. 2007; 21: 169–74.
11. Tosti A, Rapacchiale B, Piraccini BM, Perluso AM. Occupational airborne contact dermatitis due to ethyleneglycol dimethacrylate. Contact Dermatitis. 1991; 24:152–3.

Проучване върху протичането на контактните дерматити при медицински персонал

Е. Христкаева, В. Тодева, Д. Ганчева, Г. Въшина, Н. Кирияк

Клиника по кожни и венерически болести, Тракийски университет, МФ, Стара Загора

Study on the Course of Contact Dermatitis in Health Personnel

E. Hristakieva, V. Todeva, D. Gancheva, G. Vashina, N. Kiriya

Clinic of Dermatology and Venereology, Trakia University, Medical Faculty, Stara Zagora

Резюме

Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване. Една от петте категории с най-висок риск за развитие на професионални заболявания са медицинските работници. От професионалните кожни заболявания при медицински персонал преобладават иритативните и/или алергичните контактни дерматити и контактната уртикария към латекс.

Целта на проучването е да се определи видът на контактните дерматити и най-честите алергени, отговорни за възникването на дерматозата сред медицински работници с помощта на „Patch test“ и „Prick test“, на базата на което да се изработи регистър и модел на превантивно поведение.

Проведохме скрининг при 71 медицински работници, от които 48 тествахме епикутанно. Отчетохме иритативни и положителни алергични реакции при 30 лица. Получените резултати са сравними по вид и честота до тези, посочени в литературата. Категорична

връзка между изявата на алергичен контактен дерматит и въздействие на фактори от професионалната среда отчетохме при медицински специалисти с положителни алергични реакции към тиурам микс, меркаптобензотиазол и меркапто микс, които влизат в групата на т.нар. „rubber allergy“.

При 21 пациенти проведохме Prick latex test без отчитане на положителна реакция.

При двама от тестваните пациенти, въпреки наличието на клинични данни за алергичен контактен дерматит, провокиран от фактори на професионална среда, не отчетохме положителни алергични реакции към алергените от Стандартната европейска серия и при латекс тест. Това налага необходимостта от допълнителни тествания с прицелни серии и/или материали от професионалната среда.

Ключови думи: медицински персонал, пач тест, алергия към латекс, професионален контактен дерматит

Abstract

Contact dermatitis is the most common occupational skin disease. One of the five categories with the highest risk of occupational diseases are medical personnel. Irritative and/or allergic contact dermatitis and contact urticaria to latex are prevalent in medical staff.

The aim of this study was to determine the type of contact dermatitis and the most common allergens responsible for the occurrence of contact dermati-

tis among medical workers with “Patch test” and “Prick test”. On the basis of this study is developed register and model of preventive behavior.

The screening was conducted in 71 medical workers, 48 of them epicutaneously tested with Standard European Series. We had positive irritative and allergic reactions in 30 patients. The results obtained are comparable in type and frequency

to those in literature. Clear association between the expression of allergic contact dermatitis and impact factors of work we have seen in medical professionals who had positive allergic reactions to thiuram mix, mercapto mix, merkaptobenzotiazol. These allergens are in the group called "Rubber allergy".

We tested 21 patients with prick latex test without positive reaction. In two patients despite clinical

evidence of allergic contact dermatitis provoked by occupational factors of environment we have not seen positive reactions to allergens of European Standard Series and prick latex test. This require need for further testing with target series and / or materials from the professional environment.

Keywords: contact dermatitis, medical workers (staff), patch test, rubber allergy, occupational contact dermatitis

Въведение

Контактният дерматит е най-честата дерматоза в развитите страни и втора по честота след инфекциозните дерматози в развиващите се страни [1]. Професионалните контактни дерматити са на първо място сред всички професионални заболявания в много страни и средната им честота е 0,5–1,9 случая на 1000 души, работещи на пълно работно време за една година.

Една от петте категории с най-висок риск за развитие на професионални заболявания са медицинските специалисти. От професионалните кожни заболявания при медицински персонал преобладават иритативните и/или алергичните контактни дерматити и контактната уртикария към латекс.

Епидемиологичните проучвания имат много важна роля за отчитане тенденциите за разпространение на контактните дерматити, анализиране на рисковите фактори, мониториране на ефекта на превантивните мерки при работещите, както и връзката между екзогенни (алергени, иританти) и ендогенни фактори, прогноза, социална и икономическа ефективност [2, 3].

Цели и задачи

1. Да се изследва видът на контактните дерматити при медицински работници.
2. Да се установят най-честите групи етиологични агенти, предизвикващи контактни дерматити при медицински работници.
3. Да се състави регистър на пациентите, участващи в проучването.
4. Да се отчете времето на експозиция и видът на въздействащия агент.
5. Да се отчете налична връзка с атопия.
6. Да се изработи модел за превантивно поведение при медицински персонал с контактен дерматит.

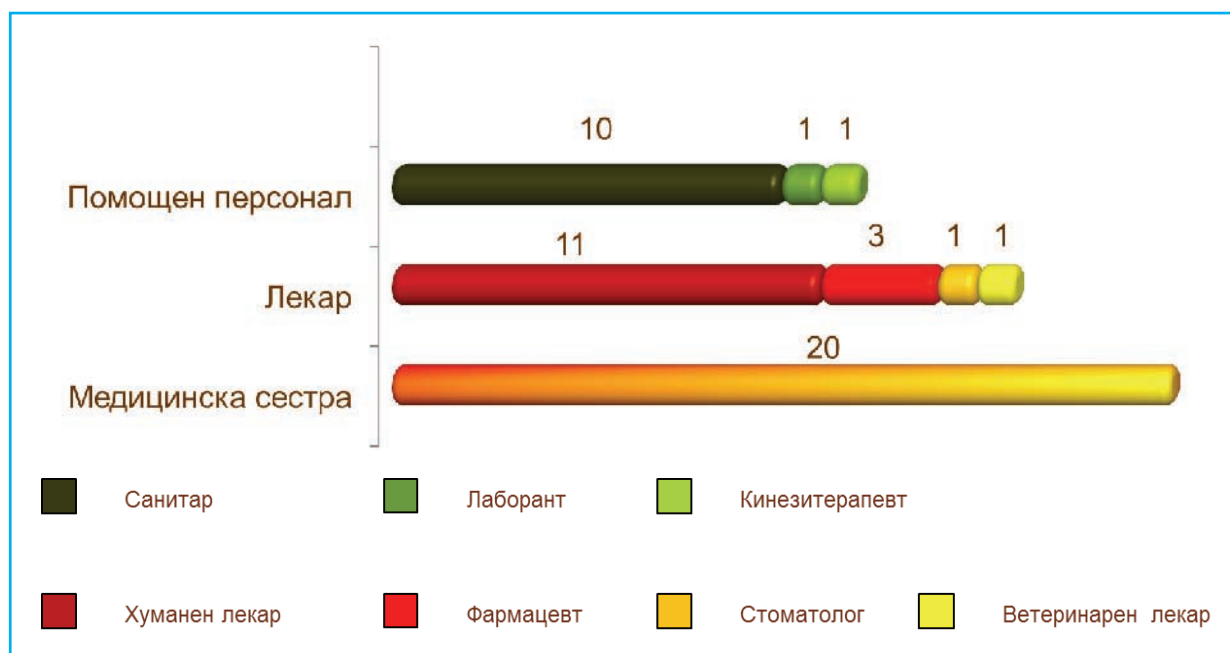
Дизайн и структура

1. Подбиране на прицелна група от медицински работници с анамнестични и клинични данни за контактен дерматит (иритативен или алергичен).
2. Изготвяне на подробна анкетна карта, включваща информация за пациента, анамнеза, общ и дерматологичен статус, прием на медикаменти с отношение към описаните по-долу тествания, отчитане на показания и противопоказания, придружаващи заболявания.
3. Запознаване с вида на провежданото изследване и попълване на информирано съгласие от всеки участник.
4. Провеждане на алергични тестове за верификация на контактните дерматити – епикутанно тестване със Стандартна европейска серия и допълнителни алергени: хлорхексидин диклуконат (chlorhexidine diolconate) и хлорхексидин гуацетат (chlorhexidine diacetate) и прук латекс тест.
5. Провеждане на лечение и проследяване.
6. Целенасочено обучение и профилактика.

Участници в проучването и методи на работа

Прицелните групи в проучването бяха активно издирвани чрез срещи по работни места в различни лечебно-диагностични структури в гр. Стара Загора, медийна и на хартиен носител разпространена информация за риска и спецификата на алергичните кожни заболявания при медицински персонал, както и по време на втората национална кампания „Диагностика и профилактика на кожните алергични заболявания“.

В периода от септември 2010 до септември 2011 година в кожен кабинет на ККВБ – Стара Загора, проведохме скрининг на медицински персонал с оплаквания от дерматологични за-



Фигура 1. Разпределение по групи на медицински работници, тествани епикутанно

болявания. Прегледахме общо 71 пациенти на възраст от 22 до 60 години.

При 23-ма не проведохме алергологично тестване поради наличие на някои изключващи критерии или дерматологично заболяване, нямашо отношение към същността на проекта. Изключващите критерии за участие в проучването бяха: данни за прием на системни кортикостероиди и/или антихистамини, локална стероидна терапия, активно излагане на слънчева светлина поне 4 седмици преди провеждане на тестването, както и акутно кожно или аутоимунно и неопластично заболяване.

При 48 медицински работници с анамнестични и/или клинични данни за иритативен или алергичен контактен дерматит проведохме епикутанно тестване със Стандартна европейска серия и допълнителни алергени: хлорхексидин диклоронат и хлорхексидин гуацетат. От изследваните пациенти 44 са жени и 4-ма – мъже. Тестваните пациенти разделихме в три групи (фиг. 1).

1. Медицински сестри – 41,7% от тестваните.
2. Лекари хуманна и ветеринарна медицина, стоматолози и фармацевти – 33,3% от тестваните.
3. Санитари, лаборанти и кинезитерапевти – 25 % от тестваните.

За прецизното установяване на етиологичния причинител на контактните дерматити из-

ползвахме метода „Patch test“. Техниката е създадена от Jadasson и Bloch през 1895 г. и представлява по своята същност епикутанен провокационен тест. Използвахме и „Prick test“, който е най-удобният метод за определяне на IgE-медирана алергия [4]. Тези тестове са стандартни за диагностиката на алергичните контактни дерматити, икономически изгодни са и се понасят добре от пациентите.

Стандартна европейска серия може да се използва за скрининг за откриване на пациенти с алергичен контактен дерматит, но не би могла да покрие голямото разнообразие от етиологични нокси, които отделният пациент среща в околната среда [5, 6, 7].

В работата по настоящото проучване предвидихме три основни риска:

1. Възможно получаване на фалшиво положителни и/или фалшиво отрицателни реакции, което може да наложи извършването на контролни тествания и изследвания.
2. Невъзможността всички алергени от професионалната среда да бъдат покрити с наличните серии.
3. Несъдействие от страна на пациентите, свързано с условията на тестването по време на цялото проучване.

Резултати

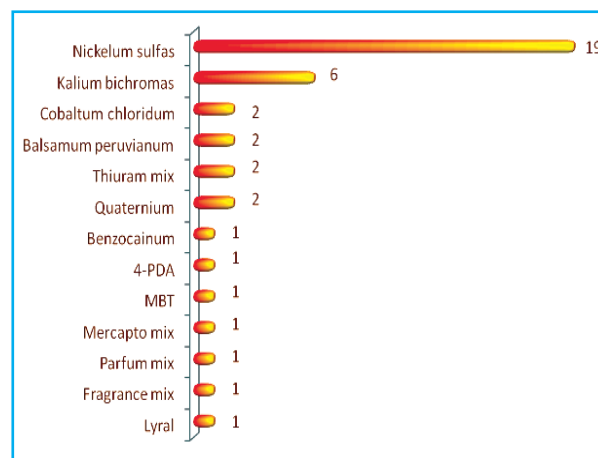
От епикутанно тестваните 48 пациенти отчетохме иритативни и положителни алер-



Фигура 2. Отчетени реакции при епикутанно тестване

гични реакции при 30 лица. Общият брой отчетени положителни реакции е 40 поради наличие на лица, реагирани с положителна реакция към повече от един алерген (фиг. 2).

При изследваната група най-голяма е честотата на положителните алергични реакции към никелов сулфат – 19 реакции (47,5%), следвани от калиев бихромат – 6 реакции (15%). Останалите алергични реакции са към кобалтов хло-



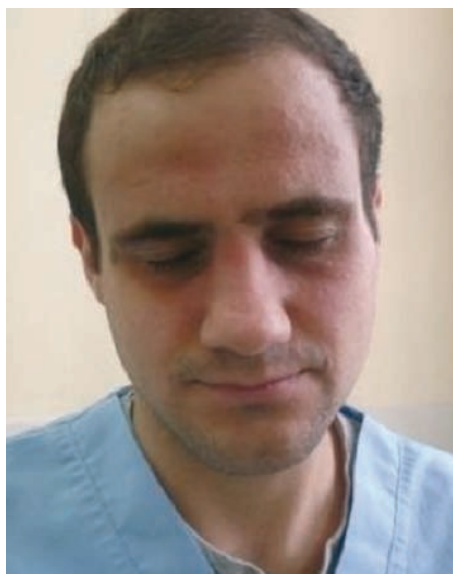
Фигура 3. Разпределение на броя на положителните алергични реакции по алергени

рид, тиурам микс, балсам на перу, кватерниум по 2 реакции (5%) и меркаптобензотиазол, меркаптомикс, 4-парафенилендиамин, бензокаин, лирал, фразанс микс и парфюм микс по 1 реакция (2,5%) (фиг. 3).

Резултатите от проведеното епикутанно алергологично тестване са обобщени в таблица 1. При изследваните от нас медицински работници, разделени в три групи, не се на-

Таблица 1. Обобщено представяне на резултатите, разпределено по алергени и професионални групи

Професия		Лекари/ фармацевти	Медицински сестри	Помощен персонал	Общ брой/ %
Общ брой тествувани		16 (33,3%)	20 (41,7%)	12 (25%)	48 (100%)
Общ брой положителни реакции		13 (32,5%)	18 (45%)	9 (22,5%)	40 (100%)
Алергени	Nickelum sulfas	6 (31,6%)	8 (42,1%)	5 (26,3%)	19 (100%)
	Kalium bichromas	3	3	-	6
	Thiuram mix	-	1	1	2
	Balsamum peruvianum	-	1	1	2
	Cobaltum chloridum	-	1	1	2
	Quaternium15	1	-	1	2
	4-PDA	-	1	-	1
	Benzocainum	-	1	-	1
	MBT	-	1	-	1
	Mercapto mix	-	1	-	1
	Parfum mix	1	-	-	1
	Fragrance mix	1	-	-	1
	Lyrall	1	-	-	1



Фигура 4. Алергичен контактен дерматит на длани, предмишници и лице при пациент (санитар операционен сектор) с положителна алергична реакция към тиурам микс

блודהват съществени различия в общия брой на положителните реакции, както и в броя на положителните реакции към най-често срещания алерген никелов сулфат. В трите групи броят на изследваните не е еднакъв, но процентно съотношението на тестваните и положителните реакции е около единица.

Отчетохме връзка между изявата на алергичен контактен дерматит и въздействие на фактори от професионалната среда при трима пациенти, работещи в операционен сектор – две медицински сестри и един санитар. Двама от тях са с положителна алергична реакция към тиурам микс (фиг. 4, фиг. 5), а третият – към меркаптобензотиазол и меркаптомикс (фиг. 6).

При 21 пациенти проведохме Prick latex test без отчитане на положителна реакция. При 27 не се проведе изследването поради липса на съдействие от страна на пациентите.

При всеки един от участниците в проучването при потърването на индивидуален фактор и снемането на дерматологичен статус търсихме налична връзка с атопия. Само четирима от пациентите покриваха необходимия брой критерии (Hanifin and Rajka, 1980) за поставяне на диагноза атопичен дерматит. При двама от тези пациенти отчетохме положителни реакции към никел, а при останалите не наблюдавахме реакции.

Обсъждане

Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване [8]. Средната годишна честота на професионалните кож-



Фигура 5. Положителна алергична реакция към тиурам микс



Фигура 6. Медицинска сестра с анамнестични данни за контактен дерматит и с положителни алергични реакции към МБТ и меркаптомикс

ни заболявания при медицински специалисти според Mahler и съавтори е 7,3 на 10 хиляди. Преобладават иритативните и/или алергичните контактни дерматити и контактната уртикария в следното разпределение: 61% иритативен контактен дерматит, 31% алергичен контактен дерматит, 27% контактна уртикария към латекс, 11% от горепосочените са с алергичен контактен дерматит към тиурам микс и контактна уртикария към латекс [3].

Разграничаването на алергичен от иритативен контактен дерматит в практиката невинаги е лесна задача. В съображение влизат наличие на имунологична реакция, предходна експозиция на алергена, данни за подобна реакция при други лица, изложени на същите условия, дозозависима реакция, разпространение на екзантема извън мястото на контакта с алергена. Кожните иританти допълнително подпомагат възникването на алергичен контактен дерматит [9, 10].

Според литературни данни няма съществени различия в честотата на алергични реакции към никел между медицински специалисти и общата популация. Експозицията на различни материали, съдържащи никел, не може да бъде отхвърлена като рисков фактор при медицински работници, особено в комбинация с други предразполагащи фактори като използване на дезинфектанти, почистващи агенти, честото миене на ръцете [11]. Честотата на измиване на ръцете >35 на работна смяна се отчита като един от основните фактори, влошаващи контактния дерматит [12].

Повишаването на използването на ръкавици в медицинския сектор през последните 10 години повишава и честотата на т.нар. „rubber allergy“ [11]. При „rubber“ дерматита най-често се позитивира алергична реакция към тиурам микс (thiuram mix) и в по-малък процент към карба микс (carba mix), меркаптобензотиазол (mercaptobenzothiazole), меркапто микс (mercapto mix) [13]. По-висока честота на положителна алергична реакция към тиурам микс се среща при операционни сестри, хирурзи и зъболекари [11].

Развитието на контактен дерматит при медицинските специалисти, в резултат на използването на ръкавици, може да се дължи и на контактна алергия към латекс. След 1990 година се отчита намаляване честотата на контактната свръхчувствителност към латекс в резултат от промяна в производството на ръкавици и използване на „powder free, low protein natural rubber gloves“ [14]. В пос-

ледните години в Европа честотата на контактна уртикария към латекс възлиза на 2,8–10,7% [15]. При изследване на медицински специалисти, проведено през последните години в България се установява 6,5% свръхчувствителност от бърз тип към латекс. При тези пациенти като рисков фактор с най-голяма тежест се идентифицира личната анамнеза за атопия [16].

В рамките на проведеното от нас проучване на базата на клинично-анамнестичните данни и епикутанното тестване при 48 медицински работници отчитаме по-висока честота на иритативните контактни дерматити – при 28 от изследваните (58%). В трите групи честотата на положителните алергични реакции към никел, самостоятелно или в комбинация с други алергени, е висока – 47,5%.

Отчитаме съществена роля на предразполагащите фактори като често измиване на ръцете, излагане на различни иританти в професионалната и домашната среда, работа в операционен сектор, както и съчетание с други алергични реакции.

Сигурна връзка между оплакванията, характерната морфология и локализация на екзантема и професионалната среда е налице при санитар и медицински сестри, работещи в операционен сектор. При тези пациенти регистрирахме положителни реакции към тиурам микс (thiuram mix), меркаптобензотиазол (mercaptobenzothiazole) и меркапто микс (mercapto mix), които влизат в групата на т.нар. „rubber allergy“.

При двамата от тестваните пациенти – медицински сестри в хирургичен сектор, въпреки категоричните данни за алергичен контактен дерматит, провокиран от фактори от професионалната среда, не наблюдавахме положителни алергични реакции към алергените от Стандартната европейска серия и при латекс тест. Това налага необходимостта от допълнителни тествания с прицелни серии и/или материали от професионалната среда.

При професионалните заболявания ролята на профилактиката е съществена. В рамките на проучването проведохме целенасочено обучение на изследваната група и други медицински специалисти в насока превенция. Указанията бяха насочени към запознаване с основните принципи за протекция на кожата в професионалната среда.

- Измиване с хладка вода.
- Сваляне на пръстените в работната среда.

- Намаляване честота на употреба на дезинфектанти за ръце.
- Приложение на подходящи емолиенти за ръце, избягване приложението на емолиенти на базата на вазелин под ръкавиците.
- Протекция на ръцете и в домашната среда особено за жените, които са и домакини.
- Използване на подходящи ръкавици непосредствено преди експозиция за възможно най-кратък период от време.
- Използване на памучни подложки при работа с ръкавици >20 минути.
- Използване на алтернативни ръкавици: ръкавици без талк, винилови ръкавици, нитрилови ръкавици [17,18].

Заклучение

Въпреки развитието на нови медикаменти и подобрения на работната среда за последните 50 години прогнозата за постигане на клинична ремисия на професионалните контактни дерматити не се е променила значително. Ето защо е необходимо разширяване на изследванията в търсене на етиологичните фактори, предизвикали иритативните или алергичните реакции, с цел да се избегнат неправилната диагноза и продължаващо излагане на увреждащи фактори [19]. Контактният дерматит е заболяване с добра прогноза по отношение на общото здравословно състояние на пациента. От друга страна, не трябва да бъде подценявана неговата значимост, тъй като много често той е причина за нарушение на трудоспособност, когато работната среда е източник на агенти, причиняващи контактния дерматит. Обикновено тяхното отстраняване води до постепенно затихване на проявите на заболяването и оздравяване на пациента, при което той отново активно може да изпълнява своите работни и домашни задължения [20].

Признателност

Настоящото проучване е осъществено по научен проект 14/2009 към Тракийски университет, Стара Загора.

Книгопис

1. Златков, Н. Дерматология и сексуално предавани болести, 1997 г., 235.
2. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*. Nov 1999; 72(8):496-506.

3. P.J.Frosch, T.Menne, J.-P.Lepoittevin, *Contact Dermatitis*, 2006, 735.
4. J.-M. Lachapelle H. I. Maibach, *Patch Testing and Prick Testing, A Practical Guide*, Springer, 2003.
5. Cohen DE, Brancaccio R, Andersen D, Belsito DV. Utility of a standard allergen series alone in the evaluation of allergic contact dermatitis: a retrospective study of 732 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36 (6 Pt 1):914-8.
6. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI, et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1998; 38(6 Pt 1):911-8.
7. Larkin A, Rietschel RL. The utility of patch tests using larger screening series of allergens. *Am J Contact Dermat*, 1998; 9(3):142-5.
8. Hogan DJ. *Occupational skin disorders*. New York: Igaku-Shoin; 1994.
9. Jacobs JJ, Lehe CL, Hasegawa H, Elliott GR, Das PK. Skin irritants and contact sensitizers induce Langerhans cell migration and maturation at irritant concentration. *Exp Dermatol*. Jun 2006; 15(6):432-40.
10. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler, Braun-Falco *Dermatology Third Edition*, 2009, 378.
11. A. Schnuch, W. Uter, J. Geier, P.J. Frosch and T. Rustemeyer, *Contact Allergies in Healthcare Workers. Results from the IVDK*. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78: 358-363.
12. Forrester BG, Roth VS. Hand dermatitis in intensive care units. *J Occup Environ Med*. Oct 1998; 40 (10):881-5.
13. P.J.Frosch, T.Menne, J.-P.Lepoittevin, *Contact Dermatitis*, 2006, 741.
14. T.Burns, Rooks *Textbook of Dermatology*, Eight edition, 2010, 275.
15. A. Fisher at all, *Fisher's contact dermatitis*, 153.
16. Mateeva V., Darlenski R., Kulberg A. Contact Reactions to Latex in Healthcare Practitioners. *Journal of Clinical Medicine* 2010; 3 (3).
17. T.Burns, Rooks *Textbook of Dermatology*, Eight edition, 2010, 27.10.
18. Dr. Louise Reiche, Dermatologist, Palmerston North, New Zealand, *Hand care for healthcare workers*. *DermNet*.
19. Hogan DJ. The prognosis of occupational contact dermatitis. *Occup Med*. Jan-Mar 1994;9(1):53-8.
20. Милева, Ж. Клинична алергология, 2001, 324.

Алергичен контактен дерматит към парабен микс и пропиленгликол

М. Кадурина¹, А. Цанкова¹, М. Герговска², Ж. Казанджиева²

¹Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

²Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Allergic Contact Dermatitis from Paraben Mix and Propylen Glycol

M. Kadurina¹, L. Tsankova¹, M. Gergovska², J. Kazandjieva²

¹Department of dermatovenereology and allergology – Military Medical Academy, Sofia

²Department of dermatology and venereology – Medical University, Sofia

Резюме

Парабените са предпочитани от производителите консерванти в козметичната и фармацевтичната промишленост поради антибактериалните им свойства и ниските производствени разходи. При нарушена цялост на кожата бариера, като хроничен дерматит и/или улкуси на подбедриците, приложението на парабен-съдържащи средства води до алергични реакции. Тази особеност на естерите на р-хидроксибензоената киселина е известна като „парабенов парадокс“. Алергията към парабени и емулгатори трудно може да се открие в анамнестичните данни или в

клиничната проява на контактния дерматит и затова е важно провеждането на епикутанно тестване. Представяме случай на алергичен контактен дерматит след употреба на дермазин крем и положителни реакции при епикутанно тестване към парабен микс и пропиленгликол, съдържащи се в крема като помощни съставки. Досега в българската литература няма публикувани данни за установен „парабенов парадокс“ и сенсibiliзация към пропиленгликол.

Ключови думи: алергичен контактен дерматит, парабен микс, пропиленгликол

Abstract

Parabens are preferred conservants in pharmaceutical and cosmetic industry because of their antibacterial properties and lower production costs. When the skin barrier is damaged by chronic dermatitis and/or chronic leg ulcers the local application of paraben – containing products causes allergic reactions. This property of the esters of p-hydroxybenzoic acid is known as “paraben paradox”. The allergy to parabens and emulgators is hard to be found in a case history or in the clinical manifestation of the contact dermatitis they cause.

It is necessary to make patch testing for a proper diagnosis. We present a case of allergic contact dermatitis after therapy with dermazin cream and positive patch test reactions to paraben mix and propylen glycol used as ingredients in the cream. There is no data in the Bulgarian medical documentation regarding cases with “paraben paradox” or sensibilization to propylene glycol.

Keywords: allergic contact dermatitis, paraben mix, propylene glycol



Фигура 1. Еритемни папули с десквамация и корусти по екстензорни повърхности на пръстите



Фигура 2а. Еритемна инфилтрирана плака с десквамация в областта на долна трета на лява подбедрица – медиална глезенна става

Въведение

Алергичният контактен дерматит (АКД) е един от често срещаните проблеми в дерматологичната практика. Диагнозата се основава на подробната анамнеза, клиничния преглед, локализацията на обрива и епикутанното тестване, което днес се приема за златен стандарт в диагностиката на контактните алергични заболявания.

Сравнително честата причина за развитието на алергичен контактен дерматит са консервантите. Те се използват в козметиката, в средства за лична хигиена, домакински и индустриални продукти. Въпреки че консервантите са необходимост, много от тях са мощни контактни алергени. През втората половина на XX век са били наблюдавани различни епидемии от контактни алергии, причинени от консерванти.

Парабените са най-разпространените консерванти от въвеждането им през 30-те години на миналия век до наши дни. Те представляват съвкупност от 4 химични вещества, използвани самостоятелно или в комбинация. Широкото използване на парабени в козметиката и лекарствата е свързано с техния нисък при-



Фигура 2б. – в близък план – еритемна инфилтративна плака с десквамация в областта на медиална глезенна става

тиращ потенциал, липсата на цвят и мирис. Честотата на развитие на АКД към парабени е ниска, не надхвърля 0,1–3,2% и не показва тенденция към увеличаване.

Описание на случай

С. И. Щ., 38-годишен мъж, от 1993 г. работи като техник на шевни машини. Февруари 2006 г. е опериран по повод варикозни вени на лява подбедрица. Септември 2010 г. – на мястото на постоперативния цикатрикс по кожата на лява подбедрица в близост до медиалния малеол се появила улцерозна лезия. Проведено е лечение с антисептични средства и Dermazin крем, като измененията постепенно епителизирали. В началото на месец декември на същата година перилезионално се появили сърбящи обриви, а малко по-късно подобни екземни плаки се развили и по кожата на двете подбедрици и ляво бедро. Пациентът започва локално лечение с кортикостероиди в продължение на няколко месеца без особен ефект. Към терапията са добавени антихистамини, системни кортикостероиди и емолиенти с временен ефект. Една година по-късно (септември 2011 г.) кожните промени се увеличават по брой и големина, като по кожата на ляво бедро, подбедрици и пръстите на двете ръце се появяват силно сърбящи еритемни папули и плаки.

Дерматологичен статус

Патологичните промени ангажират кожата на горните и долните крайници. Представени са от дисеминирани еритемни папули и плаки на места с фини разади и жълтеникави крусти по екстензорните повърхности на мишници и дорзалната повърхност на пръстите на ръцете (фиг. 1). Еритемни инфилтрирани плаки с десквамация се наблюдават по задната повърхност на дясно бедро, предната повърхност на двете подбедрици и долната трета на лява подбедрица, както и в медиалната област на лява глезенна става (фиг. 2).

Изследвания

При пациента бе проведено епикутанно тестване с International Comprehensive Baseline Series (ICB-1000). ICB-1000 серията съдържа 80 алергена. Тази селекция е създадена в резултат на дългогодишни проучвания за честотата на контактните алергени, представени от North American Contact Dermatitis Group.



Фигура 3а. Положително епикутанно тестване на 48-ия час – положителна реакция към парабен микс на 26 място



Фигура 3б. Положително епикутанно тестване на 72-рия час, положителна реакция към парабен микс на 26 място и пропилен гликол на 79 място

На 48-ия час бе отчетена положителна (++) алергична реакция към парабен микс (метилпарабен, етилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен). На 72-рия час освен към Paraben mix се отчете и положителна реакция към Propylene Glycol (++) (фиг. 3 б), която се запази и на 7-ия ден.

Проучването за релевантност показва, че пациентът е провеждал лечение с Dermazin крем за улцерозната лезия през 2010 г., като по време на терапията започват и първите прояви на

АКД. При разглеждане на състава на Dermazin стеге се оказва, че освен активното вещество сребърен сулфат, като помощни съставки в него се съдържат метилпарахидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарахидроксибензоат (пропилпарабен) и пропиленгликол.

Обсъждане

Парабените са алкилни естери на р-хидроксибензоената киселина. Те са широко използвани като консерванти в козметичната и фармацевтичната промишленост и са предпочитани от производителите поради добрите антибактериални свойства, високата активност срещу *G (-) Pseudomonas aeruginosa* и ниските производствени разходи [1]. Приложение намират основно четири естера на р-хидроксибензоената киселина – метилпарабен, етилпарабен, пропилпарабен и бутилпарабен. Преди няколко десетилетия са били използвани в по-високи концентрации, като в момента ползите от употребата на използваните концентрации от 0,1% до 0,3% надвишават риска от сенсibilизация, който е около 0,5% до 1% от всички епикутанно тествани пациенти [2].

Алергията към парабените е комплексен и широко обсъждан въпрос. Първият случай на АКД към парабени е бил описан през 1940 г. [3]. Когато парабените се използват от хора със здрава кожа, те не причиняват иритативен или алергичен контактен дерматит. При нарушена цялост на кожната бариера като стазис дерматит и/или улкуси на подбедриците, приложението на парабенсъдържащи средства води до алергични реакции. Тази особеност на естерите на р-хидроксибензоената киселина се нарича „парабенов парадокс“ [4]. Терминът парабенов парадокс е въведен от Фишер през 1973 г., с което описва два феномена. Първият парадокс е, че парабенсъдържащите продукти, които предизвикват АКД, често дават фалшиво отрицателни епикутанни тестове при сенсibilизирани пациенти. Вторият парадокс е, че повечето пациенти с хронични улкуси на долните крайници и парабенова алергия могат да прилагат парабенсъдържащи продукти върху здрава кожа в други области на тялото без странични ефекти. Развитието на алергичен контактен дерматит от парабени се наблюдава предимно при пациенти с увредена кожа. При тях повтарящото се приложение на медикаменти с ниски концентрации на алкилни-

те естери може да доведе до сенсibilизация. Възможно е тези повторни апликации да позволят развитието на парабенрезистентни микроорганизми върху кожата. Тези резистентни микроорганизми могат да предизвикат или засилват свръхчувствителността [3]. Наличието на парабен микс като алерген в стандартните серии за епикутанно тестване е важно, тъй като алергията към парабени трудно може да се открие в анамнестичните данни или клиничната проява на контактният дерматит.

Пропиленгликол е безцветен, вискозен, алифатен алкохол, който намира приложение като ингредиент поради хигроскопичните си свойства и качества на разтворител. Широко е използван като разтворител, вехикулум и емулгатор в локални дерматологични и недерматологични медикаменти като кортикостероиди, ацикловир, емолиенти, антибиотични и химиотерапевтични средства. Намира приложение като емулгатор и хумектант в хранителни продукти, където концентрацията му е твърде ниска, за да причини кожни реакции. Някои хидратиращи средства съдържат повече от 20% пропиленгликол.

Пропиленгликол е най-често срещаният алерген във вехикулума на локалните кортикостероиди [2, 5, 6]. Пропиленгликолят може да доведе до развитието на АКД, иритативен контактен дерматит, неимунологична контактна реакция или да причини локална иритация. Тъй като е силен иритант, често могат да бъдат наблюдавани фалшиво положителни епикутанни тестове, поради което задължително положителните реакции се проверяват на 72-рия час и 7-ия ден. Пропиленгликолят притежава много слаб сенсibilизиращ потенциал. Положителните реакции са между 0,1 и 3,8% [7, 8]. Сенсibilизацията към пропиленгликол е улеснена от широкото му използване като помощна съставка в локални медикаменти за хронична венозна недостатъчност. Наблюдението, че контактната алергия към пропиленгликол е често асоциирана със стазис дерматит на долните крайници, изглежда интересно поради следните две причини:

- Стазис дерматит, евентуално усложнен с улкуси, е предразполагащ рисков фактор за възникване на свръхчувствителност към алергени, дори за химични субстанции с доказана слаба ефикасност на сенсibilизиращ агент като емулгаторите.

- От теоретична гледна точка хроничният дерматит на долните крайници може да допринесе за появата на необходимите възпалителни сигнали за възникване на имунологична реакция. В много случаи локалното въздействие на контактния алерген е достатъчно, за да отключи продукция на цитокини, необходими за появата на свръхчувствителност [2, 6].

Заключение

Описаният клиничен случай представя алергичен контактен дерматит, възникнал след лечение с Dermazin смете на улцерозна лезия на лява подбедрица. Екземните промени по кожата се появяват и дисеминират в резултат на сенсублизация към парабен микс и пропиленгликол. Случаят представлява интерес поради факта, че двата алергена са трудно разпознаваеми в анамнестичните данни, битовата и професионалната среда на пациента. В българската литература не се откриват публикувани данни за възникване на „парабенов парадокс“ и сенсублизация към пропиленгликол.

Книгопис

1. Rastogi SC, Schouten A, de Kruijf N, Weijland JW (1995) Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis* 32: 28-30.
2. Erin M. Warshaw, Nina C. Botto, Howard I. Maibach (2009) Positive Patch-Test Reaction to Propylene Glycol: A Retrospective Cross-Sectional Analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006. *Dermatitis* 20: 14-20.
3. Allison L. Cashman and Erin Warshaw (2005) Parabens: A review of Epidemiology, Structure, Allergenicity, and Hormonal Properties. *Dermatitis* 16: 57-66.
4. Fisher AA (1973) The paraben paradox. *Cutis* 12: 830-832.
5. Fisher AA, Pascher F, Kanof NB (1971) Allergic contact dermatitis due to ingredients of vehicles. A "vehicle tray" for patch testing. *Arch Dermatol* 104: 286-290.
6. De Groot AC (1997) Cocamidopropyl betaine: a "new" important cosmetic allergen. *Dermatosen* 45: 60-63.
7. Mortz CH, Otkjaer A, Andersen K (2009) Allergic contact dermatitis to ethylhexylglycerin and pentylene glycol *Contact Dermatitis* 61: 180.
8. De Groot AC, van der Walle HB, Weijland JW (1995) Contact allergy to cocamidopropyl betaine. *Contact Dermatitis* 33: 419-422.

Urticaria pigmentosa: симптом на Darier, индекс SCORMA, приложение на локален tacrolimus

Хр. Добрев, Д. Ночева, А. Гюрова, М. Арnaudова

Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

Urticaria Pigmentosa: Darier's Sign, SCORMA Index, and Topical Tacrolimus.

Hr. Dobrev, D. Nocheva, A. Gyurova, M. Arnaudova

Clinic of Dermatology and Venereology, University Hospital "St. George" – Plovdiv

Резюме

Представя се момче на 3 г. с urticaria pigmentosa. Заболяването започва след раждането с поява на червенокафяви петна и папули последователно по кожата на врата, лицето, тялото и крайниците. Диагнозата е потвърдена с положителен симптом на Darier и хистопатологично изследване. Започнато е лечение със сироп Ketotifen и сравнително третиране на отделни лезии с Tacrolimus 0,03% унгвент и Methylprednisolone 0,1% крем. След два месеца е отчетено клинич-

но подобрение, изразяващо се в намаление на индекса SCORMA, по-слаба интензивност на симптомата на Darier и по-видимо намаляване на пигментацията в лезиите, третирани с Tacrolimus 0,1% унгвент. Тези резултати подсказват, че локалните калциневринови инхибитори могат да бъдат безопасна и ефикасна алтернатива на локалната кортикостероидна терапия.

Ключови думи: детска мастоцитоза, tacrolimus

Abstract

We report a 3-year-old boy with urticaria pigmentosa. The disease started shortly after birth with an appearance of red-brown macules and papules with positive Darier sign located on the face, trunk and both extremities. A punch biopsy confirmed the diagnosis of mastocytosis. Treatment with oral histamines and comparative application of tacrolimus ointment and methylprednisolone cream was initi-

ated. After two months, a clinical improvement expressed by significant decrease in SCORMA index, lower intensity of Darier sign, and more visible loss of color at skin areas treated with tacrolimus was observed. This case suggests that topical calcineurin inhibitors are safe and efficacious alternative to topical steroid therapy.

Keywords: children mastocytosis, tacrolimus

Въведение

С термина мастоцитоза се обозначава хетерогенна група от заболявания, характеризирани се с абнормно отлагане на мастоцити в една или повече тъкани в човешкото тяло и съпътстващо отделяне от тях на химични медиатори. Заболяването се среща рядко, като може да засегне деца и възрастни, с вариращи клинични прояви и прогноза.

Детската мастоцитоза се характеризира с няколко особености, по-важните от които са [1–6]:

- Ранно начало. Заболяването започва най-често между 0–2-годишна възраст (в 55%) и по-рядко между 2–15 г. (в 10%) и над 15 г. при 35% от случаите.
- По-рядко, отколкото при възрастни пациенти, се откриват генни мутации, свързани

трансмембрания рецептор kit на растежния фактор на стволовите клетки.

- Преобладава кожната форма, като системното засягане е изключително рядко.
- Кожната форма се представя най-често с уртикария пигментоза (86%), солитарен мастоцитом (6%) и най-рядко с дифузна кожна мастоцитоза (4%). Булозни лезии могат да се наблюдават и при трите клинични варианта, като честотата им варира между 16–25%.
- Сърбежът е най-честият субективен симптом при децата (88%). Наблюдават се също флъшове (65%), гастроинтестинални оплаквания като повръщане, диария и коремна болка (45%), главоболие (12%).
- Серумните нива на хистамин и триптаза, които са индикатори за активация на мастоцитите, могат да бъдат нормални или завишени в различна степен.
- Изключително рядка е асоциацията с миеلودиспластична или миелопролиферативна неоплазия.
- Обикновено прогнозата е добра със склонност към спонтанна регресия още преди пубертета. При мастоцитом се наблюдава пълно или значително подобрение при 90% от децата. При уртикария пигментоза – подобрение се наблюдава при 80% от децата (частично) и при 56% (пълно) в срок от средно 7–10 г.

Диагнозата на детската мастоцитоза се основава преди всичко на клиничната картина. Възприети са следните клинични диагностични критерии за кожна мастоцитоза:

- Уртикария пигментоза – пръснати множествени, червенокафяви хиперпигментни макули, папули или нодули.
- Мастоцитом – една или две лезии, представящи се като леко надигнати червени до светлокафяви плаки или нодули.
- Дифузна кожна мастоцитоза – дифузен еритем и инфилтрация на кожата тип „портокалова кора“, често придружени от везикули.

Потвърждение се получава с наблюдаването на позитивен симптом на Darier и откриването на мастоцитна хиперплазия в кожна биопсия. Допълнителни изследвания се правят само при показания.

Лечението на повечето форми на мастоцитоза у децата е консервативно и симптоматично. Пациентите се инструктират да избягват всички фактори, водещи до имунологична и неумонологична дегранулация на мастоцитите,



Фигура 1. Клинична картина преди лечение

като някои храни (пикантни храни, сирене, омари, топли напитки, алкохол,) и медикаменти (нестероидни противовъзпалителни средства, aspirin, codeine, chininum, procaine, dextran, morphine). Средство на избор в лечението на детската мастоцитоза са класическите H1-антихистамини. Най-значимо облекчаване на симптоматиката е наблюдавано от приложение на Hydroxyzine (Atarax), както и на Ketotifen (стабилизатор на мастоцитите). Третирането на кожните лезии с локални кортикостероиди е с противоречив ефект.

Клиничен случай

Анамнеза

Представя се момче на 3 години, при което няколко дни след раждането по кожата на врата се появили червеникави петна с големина до монета, които през следващите месеци последователно ангажирали лицето, тялото и крайниците. Петната били постоянни, придружени от сърбеж и преходно зачервяване, набъбване и уголемяване при къпане и разтриване. Липсват данни за фамиленост.

Дерматологичен статус

Болезните промени са локализирани по кожата на лицето, тялото и крайниците. Представят се с пръснати множествени макулозни и макулопапулозни лезии с размер от 0,5 до 4 cm в диаметър и вариации в цвета (еритемни, кафеникави, ливидни) (фиг. 1). Установява се положителен симптом на Дарие с начало 30 сек след разтриване на лезията и продължителност над 9 min. Изразен дермографизъм. Индекс SCORMA – 50,5.

Параклиника

Хематологичните и биохимичните показатели са в референтни граници. Ехо коремни органи:



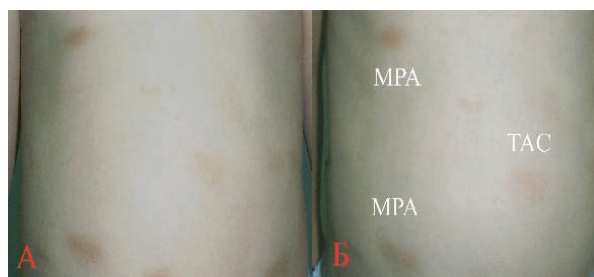
Фигура 2. Симптом на Darier преди (А) и след двумесечно лечение (В)

б.о. Хистопатологичното изследване на кожна биопсия от лезия показва непроменен епидермис, ограничени периваскуларни инфилтрати от клетки с кубоидална форма на ядрата в дермата и наличие на метахроматични гранули в клетъчния инфилтрат при оцветяване за метахромазия с толуидин блу. Тази находка е интерпретирана като отговаряща на кожна мастоцитоза. Консултация с педиатър: б.о.

Въз основа на клиничната картина и хистопатологичната находка е поставена диагноза кожна мастоцитоза тип уртикария пигментоза.

Терапия и проследяване

При пациента се проведе лечение с Ketotifen сугур и сравнително третиране на отделни плаки с Methylprednisolone асепонат $cr\ 0,1\ \%$ и Tacrolimus ung $0,1\%$ локално. След два месеца беше отчетено клинично подобрене, изразяващо се в: (1) достоверно намаляване на стойностите на индекса SCORMA (50,5 срещу 31,9), (2) по-слаба интензивност на симптомата на Darier, изразяваща се с по-бавно начало (2 срещу 1 min) и по-кратка продължителност (6 срещу 9 min) и (3) по-забележимо избледняване и отрицателен симптом на Darier в лезиите, третирани с Tacrolimus ung (фиг. 2 и 3).



Фигура 3. Клинична картина преди (А) и след двумесечно лечение (В). По-видимо избледняване на лезиите, третирани с tacrolimus ung. (TAC), в сравнение с лезиите, третирани с methylprednisolone асепонат creme (MPA)

Обсъждане

Urticaria pigmentosa е добре познато на българските дерматолози заболяване [7–9]. Ето защо настоящата дискусия е акцентирана върху някои по-малко познати аспекти на заболяването.

Симптом на Дарие (Darier's sign)

Описан е за първи път от френския дерматолог Ferdinand-Jean Darier [10, 11]. Определя се като поява на локален сърбеж, еритемно halo, уртика и дори везикула в отговор на триене

или разчесване на лезии на кожна мастоцитоза (може да се наблюдава и върху клинически нормална кожа). Започва след 2–5 min и има продължителност до 30 min (часове).

Патофизиологията на симптома на Дарие се обяснява с възприемане на настъпващата механична деформация на тъканите от механорецептори, разположени върху мастоцитите, което директно индуцира тяхната дегранулация, съпроводена от отделяне на хистамин и други медиатори. Предполага се, че подобна „конституционална генерализирана механична чувствителност“ на мастоцитите вероятно е в основата и на изразения дермографизъм при някои индивиди. Симптомът на Дарие се наблюдава при 94% от случаите с urticaria pigmentosa, но е съобщаван също и при други заболявания (лимфоми, левкемии, ювенилна ксантогрануломатоза и хистиоцитозис X), при които се свързва с участие на лимфокини и други неуточнени фактори.

В диференциално-диагностично отношение се имат предвид две състояния:

(1) Псевдосимптом на Darier се наблюдава при вроден хамартом на гладките мускули и се представя с преходна пилорекция и елевация или увеличена индурация на лезията, провокирани от триене. Служи за различаването му от вроден окосмен невус.

(2) Дермографизъм е форма на физикална уртикария, при която се счита, че симптомът е свързан по-скоро с хиперчувствителност на мастоцитите, отколкото с увеличение на техния брой, както е при мастоцитоза.

Индекс SCORMA (SCORMA Index)

Индексът SCORMA (SCORing MAstocytosis Index) е въведен през 2001 г. като алтернативен метод за оценка на тежестта и мониториране на заболяването [3, 12, 13]. Методиката за неговото изчисляване включва три части (фиг. 4):

- Част А. Определя се разпространеността на кожните лезии чрез попълване на специален SCORMA формуляр. След това маркираните участъци получават оценка в % засегната кожна повърхност. При множествени мастоцитомии на кожата, всяка лезия получава стойност от 1% засегната кожа. При дифузна кожна мастоцитоза почти цялата кожа е засегната и така се получава оценка 100%.
- Част В. Оценява се тежестта на заболяването. За целта се избира една представителна лезия, типична по форма, големина и цвят, за предпочитане на гърба (слънцезащи-

SCORMA INDEX			
Institution :	Name of patient :		
Physician :	Date of birth :		
Date of visit :	Patient number :		

Between brackets: Age under 2 yrs.

A: Extent please indicate the area involved []

B: Intensity average representative area []

Criteria	Intensity	Intensity items
1. Pigmentation / erythema	[]	0 = absent
2. Vesiculation	[]	1 = mild
3. Elevation	[]	2 = moderate
4. Positive Darier's sign	[]	3 = severe

C: Subjective Symptoms []

	Visual Analog Scale (by parents if child < 5 years)
1. Provoking Factor(s)	0 10
2. Flushing	0 10
3. Diarrhea	0 10
4. Pruritus	0 10
5. Localized Bone Pain	0 10

Scorma index: $A/5 + 5B + 2C/5$ []

Фигура 4. Форм за оценка на SCORing MAstocytosis Index (no Heide R. Et al., 2008 [13])

тена област), която след това се оценява по следните показатели: пигментация/еритем, везикуляция, елевация и симптом на Darier. Всеки показател се оценява от 0 до 3, където 0 е липсва и 3 е максимална тежест.

- Част С. Оценяват се 5 субективни симптома, като провокиращи фактори, флъшинг, диария, сърбеж и локализирана болка в костите, които биха могли да се наблюдават при мастоцитоза. Пациентът може да оцени тези симптоми от 0 до 10 (по визуална аналогова скала), където 0 е липсва и 10 е непрекъснато наличие.

Накрая се изчислява самият индекс (SCORMA score) по формулата: $A/5 + 5B + 2C/5$. Стойностите на индекса варират между 5,2 и 100.

Приложение на локални калциневринови инхибитори

В достъпната литература съществуват само две съобщения за приложение на локални калциневринови инхибитори в лечението на кожна мастоцитоза.

Първото съобщение [14] е за успешно приложение на локален Tacrolimus при момче на 6 месеца с булозна мастоцитоза от 3-месечна възраст, при което е приложено лечение с Fluocinonide 0,05% cream и Tacrolimus 0,1% ointment върху активните лезии. Наблюдавано е подобрение в периода на проследяване.

Второто съобщение [15] е за приложение двукратно, дневно на локален Pimecrolimus крем в съчетание с орален антихистамин при момиче на 14 месеца и момче на 26 месеца с локализиранни кожни мастоцитозни лезии. Наблюдаван е почти пълен ефект след 4-месечна терапия, като липсвали рецидиви при проследяване от 4 и 2 години съответно.

Авторите съобщават също и за свое непубликувано наблюдение на 4 момчета на възраст 7–16 месеца с urticaria pigmentosa, при които е приложен Pimecrolimus крем, двукратно, дневно в съчетание с Loratidine 5 mg дневно за 3 месеца с наблюдаване на подобрение, след което 1 x дневно до 2 месеца след преминаване на лезиите.

Счита се, че механизъм на действие на локалните калциневринови инхибитори (Tacrolimus и Pimecrolimus) е свързан с инхибиране на активацията на Т-клетките и освобождаването на цитокини [14, 15]. Те могат да потиснат реакциите, медирувани от мастоцити чрез редуциране на тяхната дегранулация. От друга страна, калциневриновите инхибитори индуцират освобождаването на невропептиди (substance P и calcitonin gene-related peptide), които се свързват с мастоцитите и предизвикват дегранулацията им. Това обяснява преходното парене и сърбеж при започване на терапията. Обаче в експериментален модел е показано, че продължителното приложение на локален Tacrolimus потиска медираните от мастоцити реакции по-скоро чрез намаление на тяхната дегранулация, отколкото чрез намаление на техния брой [16].

Калциневриновите инхибитори притежават следните предимства спрямо локалните кортикостероиди: по-селективен механизъм на действие, липса на кожна атрофия и липса на системна абсорбция.

В заключение, тежестта на кожната мастоцитоза може успешно да се оценява и мониторира посредством симптома на Darier и индекса SCORMA. Приложението на локален Tacrolimus представлява безопасна и ефикасна алтернатива на локалната кортикостероидна терапия.

Книгопис

1. Kettelhut B, Metcalfe D. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96 (Suppl): 15-18.
2. Kiszewski A, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L et al. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (3): 285-90.
3. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen H. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *IMAJ* 2005; 7 (5): 320-322.
4. Heide R, Beishuizen A, De Groot H et al. Mastocytosis in children: a protocol for management. *Pediatr Dermatol* 2008; 25 (4): 493-500.
5. Singalavanija S, Limpongsanurak W. Cutaneous Mastocytosis in Thai Children. *J Med Assoc Thai* 2008; 91 (Suppl 3): S143-6.
6. Castells M, Metcalfe D, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (4): 259-70.
7. Бакърджиев И, Томов Г, Колев Зл. Urticaria pigmentosa. *Дерматология и венерология* 1999; 38 (2): 47.
8. Лалова А, Дурмишев А, Бомев И. Urticaria pigmentosa. *Дерматология и венерология* 2003; 42 (3-4): 30.
9. Нанкова В, Митева Л, Балабанова М. Urticaria pigmentosa bullosa. *Дерматология и венерология* 2001; 40 (2): 25.
10. Surjushe A, Jindal S, Gote P. et al. Darier's sign. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73 (5): 363-364.
11. Kiorpelidou D, Gaitanis G, Bassukas I. Darier's sign: A model for studying dermographism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74 (3): 271-272.
12. Heide R, Middelkamp Hup M, Mulder P. et al. Mastocytosis Study Group Rotterdam. Clinical scoring of cutaneous mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2001; 81 (4): 273-6.
13. Heide R, van Doorn K, Mulder P. et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing MASTocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (4): 462-8.
14. Avshalumov K, Pichardo R, Jorizzo J et al. Bullous mastocytosis: report of a patient and a brief review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2008; 30 (5): 455-7.
15. Correia O, Duarte A, Quirino P et al. Cutaneous mastocytosis: Two pediatric cases treated with topical pimecrolimus. *Dermatology Online Journal* 2010; 16 (5): 8.
16. Ma Z, Tovar J, Kwong K et al. Pimecrolimus induces apoptosis of mast cells in a murine model of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 153 (4): 413-8.
17. Ma Z, Jiao Z. Mast cells as targets of pimecrolimus. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (34): 3823-3829.

Софийски дерматологични дни „Проф. д-р Асен Дурмишев“

XX научна конференция КЛИНИЧНА ДЕРМАТОЛОГИЯ И РЯДКО НАБЛЮДАВАНИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

СЕСИЯ „АВТОИМУННИ И БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ“

Булозен пемфигоид, индуциран от термично изгаряне

К. Мануелян, К. Дреновска, А. Дурмишев, Д. Етузов, З. Негенцова, Я. Попов, С. Василева
ККВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

Представяме пациент на 88 години, който развива множество булозни лезии, локализирани на мястото на термично изгаряне в областта на челото. Два месеца по-късно по трункуса и крайниците се образуват подобни изменения, представени от напрегнати були върху непроменена кожа и ерозии, на места покрити с хеморагични корусти. Заболяването е клинично, хистологично и имунофлуоресцентно доказано като булозен пемфигоид.

Булозният пемфигоид засяга предимно възрастни хора и може да бъде отклучен от лекарства и физични агенти. В литературата са описани повече от 10 случая на пемфигоид, индуциран от термична травма. Съществуват редица хипотези относно патогенетичните механизми, по които термалното уврежда-

не може да доведе до автоимунен отговор. Предполага се, че в основата на патологичния процес лежат повишеното „разкриване“ на антигените на булозния пемфигоид вследствие увреда на базалната мембрана, както и увеличеното отлагане на антитела поради повишения пермеабилитет на кръвоносните съдове. Дисеминацията на лезиите извън засегнатата от изгарянето кожа може да се обясни с имунологичния феномен, наречен „epitope spreading“. При него тъканна увреда от първичен възпалителен процес индуцира освобождаването на предишно изолирани или скрити антигени, което води до вторичен автоимунен отговор и разпространяване на болестния процес в други области.

Ключови думи: булозен пемфигоид, изгаряне

Линеарна IgA-дерматоза в асоциация с хроничен улцерозен колит

К. Дреновска¹, К. Мануелян¹, Я. Попов¹, Г. Матеев¹, П. Янков², К. Присагашка¹, П. Чернев², М. Балабанова¹, С. Василева¹

¹ Клиника по дерматология, УМБАЛ „Александровска“ – София

² Клиника по гастроентерология към КПВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

Линеарната IgA-дерматоза (Linear IgA dermatosis, LAD) е идиопатична антитяло-медицирана субепидермална булозна дерматоза. В някои случаи заболяването се асоциира с хронична ин-

фламаторна ентеропатия (хроничен улцерозен колит (ХУК), болест на Crohn), лимфопролиферативни заболявания, солидни тумори, колагенози или ендокринопатии. Описани са и медика-

ментозно-индуцирани случаи на LAD, свързани най-често с прием на Vancosupine, пеницилинови антибиотици и нестероидни противовъзпалителни средства.

Представят се двама мъже на 41 и 74 години, при които по повод поява на везикуло-булозна ерупция по кожата на трункуса са проведени специализирани хистологични и имунофлуоресцентни изследвания, на базата на които е поставена диагноза LAD. И при двамата пациенти кожните изменения се развиват на фона на предшестващ диагностициран ХУК с различна

давност. Началото и последващите рецидиви на кожното заболяване са свързани с обостряне на гастро-интестиналните оплаквания.

Наблюдаваните случаи поставят въпроса доколко закономерна или случайна е връзката между LAD и ХУК и подчертават необходимостта от скрининг на гастро-интестиналния тракт, дори в случаите на LAD, които не са асоциирани с други заболявания или преципиращи фактори.

Ключови думи: линейна IgA-дерматоза, хроничен улцерозен колит

Болест на Hailey-Hailey

К. Семкова, М. Герговска, Е. Петрова, И. Ботев, И. Грозев, А. Митева

Клиника по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Болестта на Hailey-Hailey (Pemphigus benignus familiaris) е аутозомно рецесивно заболяване с непълна пенетрантност и хронично-рецидивиращ ход. Развива се в резултат на генетична мутация за протеин ATR2C1, който е част от калциевите помпи. Този първичен дефект се транслира в нарушена адхезия на кератиноцитите и интраепидермална акантолиза. Честотата на заболяването е неясна, но около две трети от пациентите имат фамилен анамнез. Терапевтичните възможности са ограничени и включват кортикостероиди, антибиотици, метотрексат и ретиноиди. Прогнозата по отношение на продължителността на живота е добра, тъй като заболяването представлява по-скоро козметичен проблем.

В клиниката постъпи пациентка на 51 години с оплаквания от около две години с поява на мехурчета и рани по гърба, в областта на врате и

нални гънки и под гърдите и след провеждане на многократни курсове с антибиотици и антимикотици. От фамилен анамнез имаше данни за сестра със сходни клинични оплаквания, диагностицирана с болест на Hailey-Hailey. При дерматологичен преглед се установи наличие на обширни еродирани плаки с изразен периферен еритем и множество жълтеникави крусти. Хистологичното изследване показва интраепидермална и супрабазална акантолиза с негативна директна имунофлуоресценция. Въз основа на анамнестичните и клиничните данни и на резултатите от проведените изследвания беше поставена диагнозата болест на Hailey-Hailey. Проведохме лечение с бетаметазон валерат локално и цефтриаксон i.v., което доведе до значително подобрение.

Ключови думи: фамилен бенигнен пемфигус, ATR2C1

Pemphigus vulgaris с клинична картина на синдрома на Lyell

К. Дреновска¹, С. Марина¹, О. Хаджийски², А. Николова¹, Д. Танчева², Д. Серафимова¹, Е. Бърдаров¹, Ж. Казанджиева¹, К. Мануелян¹, М. Балабанова¹, С. Василева¹

¹ Клиника по дерматология, УМБАЛ „Александровска“ – София

² Клиника по изгаряния и пластична хирургия, отделение по анестезиология и интензивно лечение, МБАЛСНМП „Пирогов“ – София

Пемфигусът е аутоимунна булозна дерматоза, медирана от аутоантитела срещу дезмозозни антигени, в резултат на което настъпва интраепидермална акантолиза. Pemphigus vulgaris

се характеризира с тежко протичане и с потенциално животозастрашаващ характер поради обширното кожно-лигавично засягане, което би могло да наподобява клинично на масивната дезе-

пителизация, наблюдавана при токсичната епидермална некролиза (ТЕН, Синдром на Lyell).

Представя се 24-годишен мъж, хоспитализиран в Клиниката по дерматология – София, по повод поява на булозно-ерозивни лезии с първоначална локализация по кожата на трункуса и последващо ангажиране на видимите лигавици и обширни кожни повърхности, в т.ч. длани и ходила. Проведените хистологични и имунофлуоресцентни изследвания потвърждават клиничната диагноза *pemphigus vulgaris*. Приложено е лечение със системни кортикостероиди, Azathioprine и комбинация от широкоспектрни антибиотици. На фона на поддържаща терапия в амбулаторни условия настъпва влошаване на общото състояние и агравирание на кожния статус с масивно свличане на епидермиса и оголване на обширни кожни и лигавични повърхности, подобно на картината при ТЕН. На фона на незабавни реанимационни мероприятия и високодозово кортикостероидно лечение пациентът е преведен в Клиника по изгаряния и пластична хирургия, отделение по анестезиология и интензивно лечение, МБАЛСНМП „Пирогов“. Повторните имунофлуоресцентни изследвания са положителни в насока пемфигус. Хистологичната находка би могла да се интерпретира и в насока ТЕН. Проведено е лечение с кортикостероиден пулс и високи дози интравенозни имуноглобулини на фона на реанимационни грижи и адекватна локална обработка. Обширното кожно-лигавично засягане при представения пациент по типа на „синдрома на попарената кожа“ поставя дискусията: дали се касае за един тежко протичащ *pemphigus vulgaris*, или асоциация на *pemphigus vulgaris* и синдром на Lyell. В спектъра на „синдрома на попарената кожа“, наред с медикаментозно индуцираната ТЕН и *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), се дефинира терминът „Lyellisation“ или „вторична епидермална некролиза“, описана при пемфигус, остър генерализиран пустулозен псориазис *тип Von Zumbusch*, изгаряния и др.

Обширното кожно-лигавично засягане при представения пациент по типа на „синдрома на попарената кожа“ поставя дискусията: дали се касае за един тежко протичащ *pemphigus vulgaris*, или асоциация на *pemphigus vulgaris* и синдром на Lyell. В спектъра на „синдрома на попарената кожа“, наред с медикаментозно индуцираната ТЕН и *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), се дефинира терминът „Lyellisation“ или „вторична епидермална некролиза“, описана при пемфигус, остър генерализиран пустулозен псориазис *тип Von Zumbusch*, изгаряния и др.

Обширното кожно-лигавично засягане при представения пациент по типа на „синдрома на попарената кожа“ поставя дискусията: дали се касае за един тежко протичащ *pemphigus vulgaris*, или асоциация на *pemphigus vulgaris* и синдром на Lyell. В спектъра на „синдрома на попарената кожа“, наред с медикаментозно индуцираната ТЕН и *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS), се дефинира терминът „Lyellisation“ или „вторична епидермална некролиза“, описана при пемфигус, остър генерализиран пустулозен псориазис *тип Von Zumbusch*, изгаряния и др.

Ключови думи: *pemphigus vulgaris*, S-ма Lyell, Lyellisation

Рядка клинична форма на *Lupus pernio* в съчетание със *Sarcoidosis nodularis*

М. Кагурина, А. Шишкова, З. Цветанова, А. Йорданова, С. Тонев

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Саркоидозата е антиген-медицирано заболяване с полиорганно засягане, което най-често протича с образуване на грануломни формации в засегнатите органи – бял дроб, очи, кожа, черен дроб, слезка, ЦНС, бъбреци, медиастинални и периферни лимфни възли. Кожните лезии при саркоидоза могат да бъдат специфични, хистологично характеризирани се с грануломни формации, непоказващи данни за казеификация – лупус пернио, инфилтрирани плаки, макуло-папулозни ерупции, субкутанни нодули, инфилтрации в цикатрикси, улцерозни лезии, и неспецифични – най-често еритема нодозум. Някои от типове кожни изменения при саркоидоза имат и прогностично значение – лупус пернио и плакатните лезии се асоциират със системно засягане и хронично-рецидивиращ ход на заболяването, докато еритема нодозум е белег за остро, бенигнено протичане.

В терапевтичен аспект се обсъждат локални, интралезионални и системни кортикостероиди;

антималарици; цитостатици, ретиноиди и биологични продукти и комбинации между тях.

Представяме случай на 46-годишна жена, постъпваща в клиниката с оплаквания от появата на еритемо-ливидни, възловидни образувания с големина 1–5 cm/диаметър, локализирани в областта на скулите, носа и ушните миди, както и жълтеникави окръглени плаки по екстензорните повърхности на предмишниците с големина 2–3 cm/диаметър. Измененията са безсимптомни, бавно прогресиращи, без тенденция към конfluиране. Рентгенографски са доказани увеличени хилусни лимфни възли. Пациентката е с разгърната клинична изява на лупус пернио в съчетание със саркоидозис нодуларис. Представя се в хода на терапия със системни и интралезионални кортикостероиди, с много добър терапевтичен ефект.

Ключови думи: саркоидоза, лупус пернио, нодуларна форма

СЕСИЯ „АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ. КОЗМЕТИЧНА ДЕРМАТОЛОГИЯ“

Syndroma Schnitzler

А. Ванеска¹, Ж. Казанджиева¹, И. Ботеv¹, М. Балабанова¹, С. Марина¹, К. Праматаров²

¹ Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

² Университетска болница „Лозенец“, Клиника по дерматология и венерология – София

Syndroma Schnitzler е рядко, системно заболяване от групата на аутоинфламаторните синдроми, което се характеризира с появата на хроничен, несърбящ уртикариален обрив, моноклонална имуноглобулин М (IgM) гамапатия и поне две от следващите клинични прояви: треска, артралгия или артрит, лимфаденопатия, хепатомегалия или спленомегалия, високи нива ESR, високо CRP и/или левкоцитоза, костни изменения.

Точната патогенеза на синдрома на Шницлер не е изяснена. Първата хипотеза е, че отлагането на парaproтеина IgM води до образуването на имунни комплекси и активиране на каскадата

на комплемента. Второто предложение включва неконтролираното активиране на интерлевкин 1-алфа (IL-1alpha).

Представяме 69-годишна жена със Syndroma Schnitzler, който при пациентката се представя с уртикоподобен обрив, увеличена телесна температура до 39°C, артралгии, болки в костите, болки в коремната област, намаление на слуха, повишен IgM, тромбоцитоза, високо CRP, лека анемия.

Ключови думи: syndroma Schnitzler, IgM, IL-1 alpha

Контактен дерматит, предизвикан от акрилати

М. Герзовска¹, Р. Дърленски², А. Николова¹, Ж. Казанджиева¹

¹ Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

² Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница – София

Представяме пациентка на 26 години, маникюрист по професия, с оплаквания от екземни промени по кожата на ръцете. Кожните промени датират от два месеца и се представят от сърбящи еритемни папули, плаки и десквамация по кожата на ръцете. Пациентката е с анамнеза за алергичен ринит и с фамилен анамнез за астма. Във връзка с професионалната анамнеза на пациентката се проведе епикутанно тестване със специализирана серия акрилати. При отчитането се диагностицираха девет положителни реакции, най-силно изразени (+++) към 2-hydroxyethylmethacrylate, ethylenglycol dimethacrylate и tetraethylenglycol dimethacrylate. Резултатите

от епикутанното тестване дадоха основание за поставяне на диагноза – „Професионален алергичен контактен дерматит от акрилати“.

Алергичният контактен дерматит (АКД), предизвикан от акрилати, е професионална дерматоза в стоматологията, печатарството, стъклопроизводството. Напоследък се отчита увеличаване честотата на АКД и при козметици, специализирани в скулптурирането на изкуствени нокти.

Ключови думи: алергичен контактен дерматит (АКД), никел, кобалт, парабен микс и акрилати, епикутанно тестване, професионална дерматоза

Контактен дерматит, предизвикан от Катон CG

М. Герзовска, Ж. Казанджиева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Катон CG представлява широко разпространен в световен мащаб консервант, използван в различни козметични продукти, бои, лепила, в петролната индустрия, притежаващ висока антимикробна активност.

Представяме пациентка на 5-годишна възраст със сърбящи еритемни папули, конfluиращи в плаки, в аногениталната област, с давност от около девет месеца. Клинично се постави диагноза контактен дерматит. Рутинните лабо-

раторни изследвания бяха в нормални граници, хистологичното изследване потвърди диагнозата. След проведено епикутанно тестване със стандартна европейска серия, се отчете силно позитивна реакция към катон, проявена още на 9-ия час от поставяне на алергена.

След елиминиране на контакта на пациентката с алергена и проведеното локално лечение с кортикостероиди и емолиенти настъпи значително подобрение в клиничната картина.

Ключови думи: Катон CG, контактен дерматит, епикутанно тестване

Фитодерматит от *Euphorbia trigona*

Р. Дърленски, Н. Цанков

Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница – София

Контактният дерматит към растения, известен още като фитодерматит, представлява сравнително честата реакция на кожата. Представя се 56-годишна пациентка, при която по кожата на лицето се развива остро сърбящ кожен обрив. Състоянието започнало след почистване на декоративно растение в дома на пациентката – *Euphorbia trigona*. Дерматологичният статус включва еритем и едем, отграничени от здравата кожа в областта на инфраорбиталните и периоралната зони. Седем дни след започ-

ване на терапия с Methylprednisolone asetonate 0,1% cream – локално и системно Desloratadine 5 mg (поради интензивния сърбеж), се наблюдава значително подобрение в състоянието на пациентката. Етиологичната роля на растението се доказва и чрез провеждане на епикутанно алергологично тестване.

Ключови думи: африканско млечно дърво, сукулентно растение, *Euphorbia hermentiana*, уртикативен дерматит

Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)

М. Герзовска, И. Бомев, К. Семкова, И. Гроздев, Е. Петрова, А. Митева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет – София

Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP) е описано за първи път през 1979 г. Етиологията е неясна. PUPPP започва внезапно с появата на сърбящи еритемни папули по кожата на трункуса и крайниците, обикновено при първа бременност, късно в трети семестър и най-често при близнаци. Заболяването е със средна продължителност около 6 седмици, с добра прогноза за майката и плода.

Представяме пациентка на 27-годишна възраст, бременна в 36-а г.с., с дисеминирани по кожата на лицето, трункуса и крайниците сърбящи ери-

темни папули, конфлуиращи в плаки, с давност един ден преди хоспитализацията. Въз основа на клиничната картина бе поставена диагноза полиморфна ерупция на бременността и проведено системно лечение с метилпреднизолон по схема, антихистамини и локално, с емолиенти.

Ключови думи: Полиморфна ерупция на бременността, Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP), прурито на бременността с късно начало, Toxic rash of pregnancy, Toxic erythema of pregnancy сърбящи еритемни папули

Angiokeratoma circumscriptum

Б. Камуна, Ж. Казанджиева, А. Николова, Е. Бърдаров, С. Марина

Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет – София

Терминът ангиокератома означава хиперкератотични папули с тъмночервен до синьо-червен цвят, с размери от 1–10 mm в диаметър. Хистопатологично те се виждат като ектазии на съдовете в горната част на дермата с надлежаша епидермална хиперкератоза.

Съвременната класификация на ангиокератомите различава локализирани и генерализирани форми. Ангиокератомите се разделят на 8 вида, като могат да бъдат единични или мултиплени. Най-чести са вариантите с разположение по гениталиите (Fordyce's angiokeratoma),

дорзално по пръстите на ръцете и краката (Mibelli's angiokeratoma) и под формата на сливащи се плаки (angiokeratoma circumscriptum).

Представяме 15-годишно момиче с Angiokeratoma circumscriptum, локализирана между лява аксила и лява мамила, с давност от една година, която се разширява по размери. Angiokeratoma circumscriptum се е появила на мястото на цикатрикс от операция за киста, направена преди 7 години.

Лазерното лечение е един от ефективните варианти за премахване на локализирана ангиокератома. В спектъра на терапевтичните възможности влизат аблативните лазери, аргон лазер и IPL. При нашата пациентка постигнахме отличен и бърз терапевтичен резултат, използвайки лазерен апарат с elos технология.

Ключови думи: Ангиокератома циркумскриптим, посттравматична, лазерна терапия, elos технология

Pseudoxanthoma elasticum в хода на лечение с фракционирания 1540 nm Er:Glass лазер

М. Кагурина¹, В. Мамеева¹, А. Шеф¹, Х. Вудинова², И. Лимов¹

¹ Катедра по дерматовенерология и алергология,

² Клиника по офталмология, Военномедицинска академия, София

Pseudoxanthoma elasticum е генетично заболяване с автозомно-рецесивно унаследяване, дължащо се на мутации в ABCC6-гена и засягащо кожата, зрителната и сърдечно-съдовата система. Клиничната картина включва жълтеникави папули отстрани по двете страни на врата и в интертригиозните повърхности като лакътни, задколенни и ингвинални гънки, и аксилите. Промените от страна на зрителната система включват striae angioides, намалено зрение и загуба на централно зрение. Сърдечно-съдовата патология включва: атеросклеротични изменения, исхемична болест на сърцето, saudicatio intermittens, остър миокарден инфаркт и мозъч-

но-съдова болест, хеморагии от вътрешни органи и гастро-интестиналният тракт.

Представяме случай на 28-годишна жена с анамнеза за обрив в областта на шията, тила и аксиларната област и загрубяване на кожния релеф от детска възраст. Обективно се установяват сгрупирани жълтеникави полигонални папули в областта на тила, аксилите и корема. Фамилна анамнеза: сестра със сходни изменения. Започната е терапия с 1540 nm Er:Glass лазер.

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

Съвременни концепции за лазерно премахване на татуировки с TattooStar Effect Ruby лазер

К. Паскова

Клиника ДермаВита – София

Татуирането е част от човешката култура още от дълбока древност. Към настоящия момент се счита, че повече от 25% от младите хора под 30 години имат поне една татуировка. Бошинството от тях в рамките на няколко месеца след татуирането съжаляват за това решение поради редица причини и търсят разрешение на проблема.

Татуировките се състоят от малки частици пигмент, разположени в повърхностната и средната дерма. Тези пигментни частици се разполагат предимно вътреклетъчно, но се откриват и малки агрегати екстрацелуларно с размери от порядъка на 0,1–10 µm.

Откриването на принципа на селективната фототермолиза прави възможно избиращата деструкция на пигментните частици

с минимално засягане на околните тъкани и структури. Това от своя страна носи малък риск от странични реакции. За целта лазерният апарат трябва да излъчва импулси с кратка продължителност (наносекунди) при висок интензитет. Такива параметри притежават единствено Q-switch лазерите. Q-switch лазерите са идеални за премахване на татуировки, тъй като тяхната енергия се поглъща слабо от хромофорите – меланин, хемоглобин и вода.

В настоящата презентация ще ви представим няколко пациенти, започнали курс по премахване на татуировки и пигментни лезии с Q-switch TattooStar Effect Ruby (694 nm) лазер.

Ключови думи: татуировки, Q-switch Ruby laser, селективна фототермолиза

СЕСИЯ „ВЪЗПАЛИТЕЛНИ И ЛЕКАРСТВЕНИ ДЕРМАТОЗИ“

Bureau-Barriere syndrome при пациент с Psoriasis vulgaris**Х. Добрев¹, П. Атанасова², Д. Ночева¹, А. Зисова¹, Е. Зографова³**¹ Клиника по дерматология и венерология, ² Клиника по неврология, УМБАЛ – Пловдив,³ Кожен кабинет в ДКЦ 5 – Пловдив

Представя се мъж на 48 г. Преди 10 г. започнали да се появяват ограничени омазоявания по плантарната повърхност на стъпалата и фалангите симетрично, след отстраняване на които се откривали болезнени, дълбоки и секретирани язви. Въпреки прилаганото лечение, язвите персистирали дълго време. Съобщава за променена температурна чувствителност на кожата на долните крайници. Боледува от псориазис от 28 г. Минали заболявания – последователни фрактури на дясно стъпало, лява предмишница, ляво стъпало и лумбални прешлени в периода 2000–2008 г. Вредни навици – тютюнопушене и консумация на алкохол от 25 г. Фамилност – б.о. Професионален контакт с колофон, олово, киселини.

Дерматологичен статус: По плантарната повърхност в основата на пета метатарзална кост двустранно симетрично и на ляв палец се наблюдават окръглени хиперкератотични участъци с диаметър около 2 см, в центъра на които се откриват секретирани, умерено дълбоки улкуси с неравни ръбове. Еритемопапулосквамозен обрив по капилциум, задущни гънки, лице, туловище и крайници. Ониходистрофия на палците на краката. Левостранна ингвинална лимфаденопатия.

Параклинични изследвания: Рутинни изследвания – в норма. Микробиологично изследване от улкус – растеж на *Proteus vulgaris*. Микологично изследване от нокти – растеж на *Roduturulla* и *Trichophyton mentagrophytes*. Рентгенография на кости на стъпалата – остеопороза, артрозни

и дегенеративни промени, анкилозиране. Рентгенография на лумбален сегмент от гръбначен стълб – остеопороза, компресионни фрактури на Th11-12 и L1, лумбална спондилоза. Консултация с невролог – наличие на умерено тежък полиневритен синдром от сензоромоторен тип, ангажиращ долни крайници. От стимулационната ЕМГ се установяват данни за аксонална полиневропатия – среднотежка степен. СП е снижена само за n. fibularis.

Лечение: Локални антисептични и антипсориазиатични средства, системни антибиотици, съдоразширяващи, поливитаминови и антимиотик. Наблюдавано е вливане на псориазиатичните лезии и бавно епителизиране на улкусите.

Дискусия: Въз основа на клиничната картина и параклиничните изследвания е поставена диагноза *Acropathia ulceromutilans et deformans pseudosyringomyelitica non familiaris* (Bureau-Barriere syndrome). Касае се за рядко придобито деструктивно заболяване на кожата и подлежащите кости, предимно на долните крайници, в резултат на едностранна или двустранна полиневропатия, свързана най-често с хроничен алкохолизъм. Описан е за първи път от Bureau и Barriere през 1958 г. Ние съобщаваме втория случай в достъпната литература на асоциация на Bureau-Barriere syndrome и psoriasis vulgaris.

Ключови думи: *Acropathia ulceromutilans et deformans pseudosyringomyelitica non familiaris*

Множествени ефелиди след лечение на псориазис**Х. Добрев¹, В. Гаров¹, Е. Порязова², М. Чукарова¹**¹ Клиника по дерматология и венерология, ² Отделение по патоанатомия, УМБАЛ – Пловдив

При пациенти с псориазис е възможна поява на лентигинозни лезии в зоните на преминали псориазиатични плаки, обикновено след проведена фототерапия (т.нар. PUVA lentigines). Когато такава връзка липсва, появата им се обяснява с вероятна постинфламаторна хиперпигментация. Описвани са случаи след

лечение с биологични препарати (etanercept, adalimumab), methotrexate, локален calcipotriol и рубинов лазер.

Ние съобщаваме за 54-годишен пациент, с 36-годишна давност на псориазиса и периодично провеждано локално лечение с емолиенти, кератолици, кортикостероиди и гутранолов унгвент.

При дерматологичен преглед се наблюдават множествени пигментни макули, пръснати по кожата на лицето, капилицума, туловището и крайниците, на фона на видимо нормална кожа, постлезионална дисхромия и около свежи псориатични лезии. Дерматоскопското изследване на лезиите показва еднообразна светло- до тъмнокафява ретикуларна структура с неравни („нагризани“) краища.

Поставена е диагноза постинфламаторни множествени ефелиди. Извършеното сравняване

с клинични фотоси на пациента от предишни пролежавания показва, че пигментните лезии са с над 5-годишна давност и прогресиращо развитие в местата на преминали псориатични плаки. Като индуциращ фактор се обсъжда многократно прилагания във високи концентрации дитранолов унгвент. На пациента е препоръчана употреба на локални фотопротектори и перидично проследяване на пигментните лезии.

Ключови думи: постинфламаторна хиперпигментация

Терапевтично резистентен псориазис – превключване на биологични продукти. Има ли предел?

М. Кагурина, Д. Николова, И. Пеев, М. Чакърова

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Псориазисът е възпалително, Т-клетъчно медирано, системно заболяване с неизвестна етиология и хронично-рецидивиращ ход, което значително намалява качеството на живот на болния. Въвеждането на биологичните продукти, които блокират специфични етапи от имунологичния процес, водещ до поява на болестта, бележи нова ера в системното лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакетен псориазис и псориатичен артрит. Високата цена и стриктните критерии за реимбурсиране на тези продукти ограничават обаче приложението им в клиничната практика. В допълнение, при някои пациенти, лекувани с TNF- α инхибитори, се налага спиране на лечението с даден продукт, поради липса на терапевтичен ефект или поява на странични ефекти. Логично ли е в тези случаи да се премине към друг агент от същата група или към друг биологичен продукт?

Превключването между TNF- α инхибитори (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) при неуспех в лечението с някои от тях е често и успешна

практика. Краткосрочният опит с Ustekinumab (IL-12/23 антагонист, лицензиран за лечение на средно тежки и тежки форми на псориазис vulgaris) показва, че понастоящем този продукт е ефективна алтернатива на TNF- α антагонистите. Непрекъснатият напредък в изясняването на генетичните и имунологичните основи на заболяването несъмнено ще доведе до идентифицирането на нови мишени за таргетно лечение. По отношение на безопасността и ефективността от превключването на биологични продукти при терапевтично резистентни групи пациенти са необходими повече доказателства от дългосрочни наблюдения върху голям брой пациенти, каквито понастоящем липсват. Представяме пациентка с еритродермична форма на псориазис и съпътстващ псориатичен артрит, превключена между два TNF- α инхибитора (Infliximab и Adalimumab) и понастоящем на лечение с Ustekinumab с добър терапевтичен ефект.

Ключови думи: Psoriasis vulgaris, Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab

Pustulosis subcornealis (Morbus Sneddon-Wilkinson)

К. Пазигас, В. Кантарджиев, И. Пеев, М. Кагурина

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Субкорнеалната пустулоза на Sneddon-Wilkinson е рядко срещана, придобита дерматоза с неясна етиология, характеризираща се с поява на стерилни пустули и везикули върху еритемна основа по кожата на трункуса, проксималните

части на крайниците и кожните гънки. Първичната лезия е малка, неболезнена пустула, която постепенно нараства на размер и се превръща в улцерация, покрита с хеморагична коруста. Така описаната лезия зараства с лека хиперпигментация

ция. В последните години редица големи проучвания доказваха развитие на оверлап синдром при субкорнеалната пустулоза на Sneddon-Wilkinson с Pyoderma gangrenosum, Sweet Syndrome и Morbus Crohn, при пациенти с IgA гамопатия. В диференциално-диагностично отношение трябва да бъдат изключени Impetigo contagiosa, IgA Pemphigus foliaceus, Pustulosis palmo-plantaris, Psoriasis pustulosa von Zumbusch. За лечение на субкорнеалната пустулоза на Sneddon-Wilkinson средството на първи избор е Dapsone, като в случаите, при които терапията с Dapsone е не-ефективна, алтернативни средства на избор са оралните ретиноиди, acitretin, isotretinoin, системна или bath PUVA.

Представяме случай на 50-годишна жена с оплаквания от поява на групирани пустули с размер до 0,5 cm в диаметър, върху еритемна основа и на места улцерации, покрити с хеморагични корустки. Патологичните изменения засягат кожата

на трункус, горни и долни крайници. Появата на обрива е придружена с парене в засегнатите участъци и повишаване на телесната температура до 38,0° C. При направеното хистологично изследване се визуализира субкорнеална пустула, изпълнена с неутрофили и смесен периваскуларен възпалителен инфилтрат. Имунофлуоресцентното изследване показва негативен резултат и в серума на пациента не се откриха циркулиращи IgA антители, както и повишени титри на IgG и IgM. След отхвърлянето на глюкозо-6-фосфатна недостатъчност бе започната терапия с Dapsone, но поради изразен анемичен синдром в края на първия месец терапията беше заменена с Acitretin. Поради незадоволителен терапевтичен отговор и след коригиране на хематологичните промени, на пациентката бе включен отново Dapsone с много добър клиничен отговор.

Ключови думи: morbus Sneddon-Wilkinson, Dapsone, Acitretin

Psoriasis pustulosa generalisata

Т. Ганчева¹, Н. Кирияк¹, Ж. Троева¹, М. Ганева², В. Велев³, Е. Христкаева¹

¹ Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ, Стара Загора

² Секция по фармакология и клинична фармакология, МФ, ТУ, Стара Загора

³ Катедра по обща и клинична патология, МФ, ТУ, Стара Загора

Представя се болна на 55 години с анамнеза за псориазис от 3 години с локализация на обривите в областта на капилицума, лактите и гънките. В амбулаторни условия по повод ставни болки е аплициран мускулно депо-стероид трикратно през 2 седмици. Около 14 дни след последната апликация се появяват яркочервени петна с зноини мехурчета по трункуса и крайниците, придружени от отпадналост, безапетитие, фебрилитет до 40°С и дизурични оплаквания.

При физикалното изследване се установява уверено общо състояние, фебрилитет, ритмична тахифреквентна сърдечна дейност с хипотония, чисто везикуларно дишане, положително succissio renalis. Липсва органомегалия и периферна лимфаденомегалия. От дерматологичния статус: екзантем по трункус и крайници, представен от неясно лимитирани конfluиращи еритемиедемни плаки с мултиплени нефоликуларни пустули. В еволюция се наблюдава кранио-каудална прогресия, десикация на пустулите в сквамозни, лека инфилтрация на плаките и обилна ламелозна десквамация. Налице е ангажиране на гънките с ярък еритем, мацерация, ерозии и рагади.

От клинично-лабораторните изследвания се установява ускорено СУЕ, левкоцитоза с оле-

вяване, леко завишени трансаминази, хипопротеинемия. Микробиологичните изследвания на секрет от пустула и хемокултурите са негативни. От урокултурите се изолира *S. agalactiae* в сигнификантни стойности. Абдоминалната ехография е с данни за калкулозен пиелонефрит вдясно и киста на ляв бъбрек. Хистологичното изследване потвърди клиничната диагноза Psoriasis pustulosa generalisata. Осъществени са интердисциплинарни консултативни прегледи, уточнени придружаващите заболявания: обострен калкулозен пиелонефрит и тревожно разстройство.

При хоспитализацията на болната е започнато перорално лечение с Azitrox, водно-електролитна инфузионна терапия, антипиретици, витамини, антихистамини, хепато- и гастропротектори, психофармака. След консултации с нефролог, съобразно антибиограмата, е включен Fortum 2g/24h i.v. и Fungolon 100 mg/24h p.o. Локално са прилагани Linimentum cum Chlorocido, Dermazin cream и емолиенти. Отчетено е терапевтично повлияване на екзантема и уроинфекцията. В амбулаторни условия е започната 311 nm UVB фототерапия. В хода на проследяване на болната се регистрира ек-

зацербация на пиелонефрита и по-лек рецидив на дерматозата. Предприето е аналогично терапевтично поведение. Постигната е клинична ремисия. Пациентката се проследява.

Psoriasis pustulosa generalisata е рядък вариант на псориазис с тежко протичане, описан от Von

Zimbusch през 1910 г. Дискутира се нозологията на заболяването, отключващите фактори, диференциалната диагноза и терапевтичните схеми.

Ключови думи: Psoriasis pustulosa generalisata, терапия

Странични реакции от страна на кожата след лечение с Interferon – два клинични случая

Р. Дърленски, З. Демерджиева, Н. Цанков

Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница – София

Интерфероните са цитокини, представляващи важни имунни медиатори в противотуморния имунитет и защитата спрямо патогени, основно вируси. На тях се възлагат големи надежди и съответно приложението им нараства в лечението на някои онкологични заболявания и хронични вирусни. Кожата е един от най-често засегнатите органи от нежелани реакции в хода на лечение с интерферони.

Представят се два случая на странични кожни реакции в резултат от приложение на интерферони. Първият е на 57-годишна пациентка, при която се появила реакция на зачервяване на кожата на мястото на приложение на Interferon alpha 2a, както и на дисеминиран еритемо-макулозен обрив по тяло и крайници в хода на приложение на медикамента по повод хроничен С хепатит. Редуцирането на дозата на медикамента наполовина доведе до преминаване на екзантема и значително от-

слабване на локална реакция на мястото на приложение.

Вторият случай е на 23-годишна пациентка, която е на лечение с Interferon beta 1a по повод мултиплена склероза. На местата на приложение на медикамента (средна трета на бедрата) се появили първоначално еритем и инфилтрация на кожата, а в последствие се развила атрофия без засягане на надлежащите повърхностни слоеве на кожата. Въз основа на клиничните и анамнестичните данни се постави диагноза lipoatrophia. Бе започната физикална ултразвукова терапия, като пациентката се проследява. За предотвратяване на бъдещи нежелани реакции от този тип бе предписано посменно приложение на Methylprednisolone asetonate 0,1% cream и Diclofenac 1,16% gel на местата на приложение на интерферона.

Ключови думи: лекарствена дерматоза, липоатрофия, хепатит С, мултиплена склероза

Erythema fixum

И. Юнгарева, А. Николова, М. Балабанова, Г. Пехливанов, Д. Каплилов, А. Стоименов, Г. Матеев

Катедра по дерматология и венерология, Медицински факултет – София

Представяме пациент на 78 години. Заболял четири дни преди хоспитализацията с поява на були върху инфилтрирана еритемна основа по лява ушна мида, дясна мишница, дорзалната повърхност на лява ръка и обширна ерозия, покрита с жълтеникави крусти в областта на капилициума. Чувства сърбеж в областта на лезиите.

Оплакванията се появяват след прием на таблетки Ambroxol hydrochloride по повод остро респираторно заболяване. Въз основа на анамнезата, клиничната картина и хистологично-

то изследване се постави диагноза erythema fixum.

Фиксната еритема се характеризира с локализирана поява на обриви на едно и също място в резултат на приемане на някои медикаменти. Интерпретира се като класическа проява на алергична реакция от забавен тип. Наблюдават се основно две клинични форми – еритемо-едемна (70%) и еритемо-булозна. Терапията включва основно локални кортикостероидни препарати. Профилактиката изисква абсолютна забрана на приемането на етиологичния медикамент.

СЕСИЯ „ГЕНОДЕРМАТОЗИ. СЪДОВИ ДЕРМАТОЗИ“

Urticaria pigmentosa: акцент върху синтом на Darier, индекс SCORMA и локален tacrolimus

Х. Добрев, А. Гюрова, М. Арнаудова, Д. Ночева

Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ – Пловдив

Момче на 3 години, при което няколко дни след раждането по кожата на врата се появили червеникави петна с големина до монета, които през следващите месеци последователно ангажирали кожата на лицето, тялото и крайниците. Петната били постоянни, придружени от сърбеж и преходно се зачервявали, набъбвали и уголемявали при къпане и разтриване. Фамилност – б.о.

Дерматологичен статус: по лицето, тялото и крайниците се наблюдават множествени пръснати макулозни и макулопапулозни лезии с диаметър 0,5–4 cm и вариации в цвета (еритемни, кафеникави, ливидни). Положителен симптом на Дарие. Видими лъгавици – б.о. Кожни пригатици – б.о.

Параклинични изследвания: в норма. Биопсия на кожа – наличие на ограничени периваскуларни инфилтрати от клетки с кубоидна форма на

ядрата. При оцветяване с толуидин блу се откриват метахроматични гранули в клетъчния инфилтрат.

Въз основа на клиничната картина и хистопатологичната находка е поставена диагноза Mastocytosis cutis mun Urticaria pigmentosa. Назначено е лечение със сироп ketotifen 0,2 mg/ml (Ketotifen) и сравнително третиране на отделни лезии с tacrolimus 0,03% унгвент (Protopic) и Methylprednisolone 0,1% крем (Advantan). Два месеца по-късно е отчетено клинично подобрение, изразяващо се в намаление на индекса SCORMA, значително по-слаба интензивност на симптомата на Darier и намалена пигментация в лезиите, третирани с Tacrolimus 0,1% унгвент.

Ключови думи: urticaria pigmentosa, SCORMA, Tacrolimus

Съдови аномалии: инфантилни хемангиоми и portwine stains – успешно лечение с Intense Pulse Light Long pulse и 1064 Nd:YAG лазер

А. Шеф, М. Кагурина, М. Чакърлова, А. Йорданова

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Според съвременната класификация на Mulliken и Glowacki съдовите аномалии се разделят на две големи групи: съдови тумори и съдови малформации, като най-често срещаните в ежедневната практика са инфантилни хемангиоми (ИХ) и portwine stains (PWSs).

ИХ са най-честите тумори на ранна детска възраст, които се срещат при 10–12% от децата под една година. По-малко от 20% от хемангиомите се демонстрират още при раждането, а приблизително 80–90% от тях се появяват през първите 4 седмици от живота, разположени предимно в областта на главата и шията. ИХ се характеризират с начална фаза на бърза пролиферация и растеж, след което следва бавно обратно развитие и възможност

за намаляване на размерите на лезията. В повечето случаи те не се нуждаят от незабавна терапия, поради очакваната спонтанна регресия. Ранното лечение е показано само при: ИХ, които пречат на функцията на жизненоважни органи; големи лицеви хемангиоми, които регресират с перманентни белези; улцерирани хемангиоми или психологически причини. Съществуват много терапевтични подходи при лечението на тези васкуларни тумори: медикаментозна терапия (стероиди, б-блокери пропранолол, интерферон алфа-2а), хирургична и лазерна терапия. Използват се различни видове съдови лазери: pulsed dye laser (PDL), kalium-titanyl-phosphat (КТР) (532 nm), alexandrite лазера (755 nm), диоден лазер (800–900 nm) и най-съвременният

neodymium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) лазер (1064 nm), както и източниците на интензивна пулсираща светлина (IPL).

PWSs са най-честите съдови малформации, появяващи се при 0,3% от новородените, обикновено още при раждането, разположени най-често в областта на главата и шията. PWSs растат пропорционално с растежа на детето, постепенно потъмняват на цвят до наситено червено-лилав цвят и хипертрофират в течение на времето. Златен стандарт при лечение на пациенти с PWSs е лазерната

терапия, започваща още по време на ранно детство.

Представяме случаи на пациенти с ИХ и PWSs с отлични терапевтични резултати в хода на провежданата лазерна терапия. В зависимост от типа на лезиите при пациентите се провежда терапия с Nd: YAG лазер (1064 nm), IPL или комбинирана терапия по индивидуални терапевтични протоколи.

Ключови думи: съдови аномалии, инфантилни хемангиоми, portwine stains, лазерно лечение, Nd:YAG, IPL

Hypohidrotic ectodermal dysplasia, X- linked (Syn. Christ- Siemens- Touraine)

И. Денчева, И. Грозев, И. Ботеф, Е. Петрова, А. Митева

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

Hypohidrotic ectodermal dysplasia се характеризира с частична или пълна липса на потни жлези, хипотрихоза и хипогонтия. Честотата на заболяването е 1:100 000. Мъжкият пол е засегнат в 90% от случаите. Разгърнатата клинична картина на синдрома не се среща често при жени, като при тях симптомите са изразени в по-лека степен.

Представяме 11-годишно момиче, с характерни клинични белези на hypohidrotic ectodermal dysplasia – хипогонтия, дистрофични нокти, хипотрихоза, хипохидроза, суха кожа, ателия, намалени слух и зрителна острота.

Ключови думи: hypohidrotic ectodermal dysplasia

Ангиолимфоидна хиперплазия с еозинофилия – успешно лечение с хирургична ексцизия

Ю. Ананиев¹, М. Гълъбова¹, В. Велев¹, А. Карашмалъков², Г. Чернев³

¹ Катедра по обща и клинична патология, Тракийски университет – Стара Загора

² Катедра по хирургия, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

³ Поликлиника по дерматология и венерология, СУ „Св. Климент Охридски“, Университетска болница „Лозенец“ – София

Ангиолимфоидната хиперплазия с еозинофилия (АЛХЕ) е рядко доброкачествено съдово заболяване. Въпреки това лезията често персистира и е трудна за отстраняване. Най-често клинично АЛХЕ се представя като папула или възел с тъмен, кафяв, розов или матово червен цвят, локализирана най-вече в областта на главата и шията, по-специално около ушите, челото или скалпа.

Засягат се всички раси, но повечето съобщения са за болели азиатци. Заболяването има

неспецифични клинични изяви, в повечето случаи изискващо биопсично изследване за поставянето на точна диагноза.

Ние представяме случай на заболяване с необичайна клинична картина, имитиращо липоматозна формация и излекувано успешно с помощта на хирургична ексцизия.

Ключови думи: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, Kimura disease, medical worker

Syndroma Stewart-Treves

И. Цингов, Д. Николова, М. Чакърова, М. Кагурина

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Ангиосаркомът е рядък злокачествен тумор, произхождащ от съдовия ендотел, който засяга преимуществено кожата и повърхностните меки тъкани. Той показва агресивен ход и тенденция към локално рецидивирание и метастазиране, най-често в черния дроб, белите дробове, слезката и лимфните възли. Прогнозата на заболяването е лоша, като 5-годишна преживяемост се наблюдава в 10% до 35% от случаите. Различават се три клинични форми на кожен ангиосарком: класически (идиопатичен) – най-чест, с предилекция към засягане на кожата на главата и шията при възрастни мъже; лъчево-индуциран, развиващ се години след проведено лъчелечение и асоцииран с хроничен лимфедем. Ангиосаркомът, асоцииран с лимфедем, известен като Syndroma Stewart-Treves (STS), се среща в около 10% от случаите с кожен ангиосарком и се описва най-често в областта на горните крайници при жени с хроничен лимфедем след извършена радикална мастектомия и дисекция на аксиларните лимфни възли по повод карцином на млечната жлеза. STS може да се наблюдава и в областта на долните крайници, и рядко в коремната област при пациенти с патологично затлъстяване. Латентният период на заболяването

варира от 4 до 27 години след първоначалната манифестация на лимфедема. Нарушеният локален имунитет и стимулирането на ангиогенезата в зоната на лимфедема са предпоставка за развитие на неоплазии, главно STS и Sarcoma Kaposi. В някои случаи хистологичната картина на двете заболявания се припокрива, което затруднява поставянето на дефинитивна диагноза. Интерес представляват и съобщенията в литературата за поява на дерматози – като булозен пемфигоз, токсична епидермална некролиза и опортюнистични инфекции в зоните на хронична лимфостаза. Стандартната терапия на ангиосаркома е хирургическа ексцизия, самостоятелно или в съчетание с лъчетерапия и/или химиотерапия.

Представяме 59-годишна жена със STS, ангажиращ десния долен крайник, развиващ се на базата на хроничен лимфедем след проведена радикална хистеректомия с дисекция на регионални лимфни възли и последваща радиотерапия по повод карцином на маточната шийка. Пациентката проведе три курса химиотерапия с Vincristine и Bleomycin с много добър терапевтичен ефект и се проследява в еволюция.

Ключови думи: Angiosarcoma, syndrome Stewart-Treves

Локално лечение на хемангиоми в кърмаческа и детска възраст с тимолол малеат

К. Семкова, Ж. Казанджиева, С. Марина

Клиника по дерматология и венерология, Медицински университет – София

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

хемангиоми при кърмачета и деца. Локалната терапия е за предпочитане в показаните случаи, тъй като позволява при правилно и стриктно проследяване да се намалят нежеланите ефекти на системното приложение, без да се компрометира ефикасността на лечението. Представяме случай на бързо обратно развитие на неусложнен хемангиом от 12-седмично лечение с локалния неселективен бета-блокатор тимолол малеат 0,1% гел.

Ключови думи: детски хемангиоми, тимолол малеат

СЕСИЯ „ТУМОРИ НА КОЖАТА“

Morbus Paget

Е. Павлова, П. Троянова

УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУА, София

Представя се болна на 43 години с еритемна, екзематозна плака в областта на мамилата, унilaterално разположена, с размери 0,5 на 1 cm, с давност от около 4 месеца. Пациентката е провеждала локална терапия с кортикостероиди и антибиотици, без терапевтично повлияване.

При направената „тройна“ диагностика, включваща клиничен преглед, образна диагностика (мамография) и цитологично изследване на материал, получен чрез тънкоиглена аспирационна биопсия, се установява наличието на болестта на Пейджет. Проведено е оперативно лечение – секторална резекция на гърдата, включваща тумора и защитна зона от видимо здрава тъкан с размер около 2–3 cm и последващо лъчение. Болната подлежи на проследяване.

В продължение на много години се води спор за естеството на болестта на Пейджет. Самият Джеймс Пейджет, който още в 1874 г. описва тази форма на интраепидермален кар-

цином, приема, че мамиларната лезия винаги предшества развитието на рака на млечната жлеза в продължение на 1–2 години. По-късно се установява, че заболяването представлява интрадуктален карцином на млечната жлеза, който вторично засяга кожата на мамилата.

През 1901 г. Dubreuilh съобщава за екстрамамарна форма на заболяването, която води началото си от потните жлези.

Днес е напълно отхвърлено схващането, че болестта на Пейджет е облигатна преинвазивна. Правилните възгледи върху патогенезата на заболяването обуславят и правилния терапевтичен подход към това злокачествено новообразувание със склонност към инвазия и метастазиране.

Ключови думи: morbus Paget, интрадуктален карцином на гърдата, екстрамамарна форма на болест на Пейджет, секторална резекция, ТАБ – тънкоиглена аспирационна биопсия, епидермис на мамилата

Немеланомни кожни карциноми – радикални и възстановителни операции

Ц. Спиридонова, В. Бумбаров, П. Троянова

УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУА, София

Представяме трима пациенти, оперирани по повод на злокачествените кожни тумори в областта на лицето.

Първият пациент е с цитологично доказан базоцелуларен карцином в областта на лява нарина. Проведено е радикално хирургично отстраняване на тумора в здрави граници, с последваща реконструкция на трансфиксиращата загуба на субстанция чрез смесена кожнохрущялна присадка.

Вторият пациент се представя с базоцелуларен карцином в лява букална област, нодуло-улцерозна форма. Туморът е ексцизиран едноетапно и формираният дефект е затворен чрез локално ротационно ламбо.

При третия болен, след радикалното премахване на базоцелуларен карцином в областта на десен долен клепач, е извършена реконструкция с ретроаурикуларен кожен трансплант.

Съвременното лечение на злокачествените кожни тумори на лицето изисква мултидисциплинарен подход с колаборацията на дерматолог, хирург, онколог и групи специалисти. Хирургичното лечение е водещ метод за лечение на кожните тумори. Неговата основна цел е да се постигне хистологично потвърдена, пълна ексцизия на тумора, с достатъчна граница на сигурност на ширина и дълбочина и чрез това да не се допусне персистенция на тумора, да се предотвратят рецидивите и да се намали рискът от метастази. На второ място се цели да се постигнат добри функционални и естетични резултати, което може да се направи едноетапно или многоетапно в зависимост от вида, големината, локализацията на дефекта и вида на отстранения тумор.

Ключови думи: сантинелна биопсия на стражеви АВ, ММ, сателитни лезии, далечни метастази, персистенция и рецидив на тумора, локални и далечни метастази, полихимиотерапия

Паранеопластичен *Syndroma Sweet*, асоцииран с *Mycosis fungoides*

М. Кагурина, М. Чакърова, Д. Николова, В. Кръстева, С. Тонев

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Syndroma Sweet (SS, остра фебрилна неутрофилна дерматоза) е рядко срещано заболяване, характеризиращо се с еритемни кожни лезии, представени от папули, възли и плаки, фебрилитет, периферна неутрофилна левкоцитоза и бързо повлияване от системни кортикостероиди. Хистологично се открива дифузен инфилтрат, състоящ се предимно от неутрофили в горната дерма, без данни за васкулит. Патогенезата му е неизяснена, като се предполага, че е резултат на хиперсензитивна реакция към антиген или суперантиген. Според съвременната етиологична класификация на заболяването се различават следните подгрупи: класическа (идиопатична), параинфламаторна, паранеопластична и лекарствено-индуцирана.

Paraneoplastic *Syndroma Sweet* се среща в 10–20% от случаите на изява на заболяването. Може да се наблюдава при пациенти с установено злокачествено заболяване – хематологична дисплазия или солиден тумор, недиагностициран до момента. Най-често се свързва с остра миелогенна левкемия и лимфом. SS може да пред-

хожда или да се появи едновременно с диагностицирането на туморното заболяване.

Представяме жена на 56 години с хистологично диагностициран *Mycosis fungoides*, с давност от 6 г., провела два курса системна PUVA терапия. Постъпва в клиниката по повод поява на еритемо-едемни окръглени лезии с големина 3–4 cm в диаметър, някои центрирани от везикули и були, ангажиращи кожата на крайниците и трункуса, като част от тях са разположени върху постлезионални плакатни лезии на *Mycosis fungoides*, а други – върху видимо здрава кожа. Кожните промени са съпроводени от повишена температура (до 39°C), обща отпадналост, неразположение, адинамия, гагене и многократно повръщане. След вземане на биопсичен материал от описаните лезии и направените хистологични изследвания се доказва *Syndroma Sweet*. Проведена бе терапия със средни дози системни кортикостероиди с отличен терапевтичен резултат.

Ключови думи: *Mycosis fungoides*, Paraneoplastic Sweet Syndrome, кортикостероидна терапия

Плоскоклетъчен карцином на езика – рядка находка в рамките на дерматологичния скрийнинг

К. Иванова¹, Ю. Ананиев¹, Г. Чернев², М. Гълъбова¹

¹ Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

² Поликлиника по дерматология и венерология, Медицински факултет, Университетска болница „Лозенец“, Академична учебна болница на университета „Свети Климент Охридски“ – София

Карциномите на устната кухина, и в частност на езика, представляват сравнително рядка патология. За правилното стадиране и определяне прогнозата и преживяемостта е необходимо екзактно хистологично верифициране и стадиране по критериите на TNM. В настоящата статия ние представяме случай на пациентка с карцином на езика, диагностициран в рамките на проведен дерматологичен скрийнинг. Туморът е класифициран като плоскоклетъчен карцином на езика с вродяване и умерена степен на диференциация. Нерядко подобна находка създава сериозни диагностични и прогностични затруднения, породени от късното откриване

на тумора, както и непълното му отстраняване, необходимо за точното му стадиране. Пациентът беше подложен на частична дясна глосектомия и селективна шийна дисекция, които бяха извършени под системна наркоза.

Внимателният преглед на оралната и гениталната лигавица в рамките на дерматологичния скрийнинг е от първостепенно значение за навременно диагностициране на преканцерозни лезии и тумори, локализирани в областта на кожата и преходните лигавици.

Ключови думи: squamous cell carcinoma, surgical removal, laser therapy, TNM

Улцеративна лезия в ингвиналната област – рядък случай на метастазиращ плоскоклетъчен карцином с летален изход

Ю. Ананиев¹, Г. Чернев², М. Гълъбова¹

¹ Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

² Поликлиника по дерматология и венерология, Медицински факултет, Университетска болница „Лозенец“, Академична учебна болница на университета „Свети Климент Охридски“ – София

Плоскоклетъчният карцином (ПК) продължава да бъде една от най-често срещаните неоплазми на кожата. Редица фактори определят развитието и прогресията на заболяването, което от своя страна има отношение към установяване терапевтичното поведение от друга. В основата на тези фундаментални фактори са стадирването по TNM класификацията, както и определянето степенята на диференциация на тумора.

Ние представяме случай на пациент с улцеративна лезия в ингвиналната област и проксималната медуларна част на лявото бедро, която

след биопсично изследване показва наличието на спиноцелуларен карцином с ниска степен на диференциация. Месеци след проведено лечение туморът рецидивира и метастазира, което доведе както до промяна при класифицирането му по TNM, така и до сравнително бързата му прогресия и летален изход. При представянето на този случай ние поставяме акцент върху морфологичните характеристики на тумора, неговото класифициране по TNM и връзката с прогресията му.

Ключови думи: Squamous cell carcinoma, TNM classification, degree of differentiation

Базоцелуларен карцином с нетипична локализация и атипична клинична картина

Е. Онал¹, Ю. Ананиев¹, Г. Чернев², М. Гълъбова¹

¹ Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

² Поликлиника по дерматология и венерология, Медицински факултет, Университетска болница „Лозенец“, Академична учебна болница на университета „Свети Климент Охридски“ – София

Базоцелуларният карцином (БЦК) е най-често срещаният неоплазмен процес на кожата и съставлява до 80% от кожните злокачествени заболявания. Множествени са причините, водещи до възникването му, като най-важните са свързани с интензивното ултравиолетово лъчение и светлия тип кожа при пациентите. БЦК се развива от базалния слой клетки на кожата. Повишеното излагане на слънчева светлина води до формирането на тиминови димери от увреждането на ДНК веригата. Докато се извършва ДНК репарирание на увредените от UV лъчи участъци, части от нея остават непоправени. Увреждането на ДНК води на по-късен етап до мутации. Отделно от това дистрибуцията, който бива предизвикван от слънчевото лъчение, води и до потискане на имунната система и спад в имунната бдителност по отношение на новообразуваните туморни клетки.

Среща се главно при пациенти със светла кожа и фамилна предиспозиция. Слънчевата светлина е фактор, оказващ влияние за фенотипната изява на тумора едва във второто-третото десетилетие, поради което за тези пациенти се препоръчва ранен кожен скрининг. Една трета от случаите на базоклетъчни карциноми на кожата възникват на места, непряко изложени на слънчева светлина. Характерната локализация на БЦК е кожата на лицето и шията, но макар и рядко, тази неоплазма може да се срещне и в други области на тялото. Представяме случай на пациент с БЦК с нетипична локализация и атипична клинична картина, изискващи правилен терапевтичен подход, хистологична верификация и проследяване на болния.

Ключови думи: Базоцелуларен карцином, елипсовидна ексцизия, хистологична верификация

Множествени базалиоми – мост към Nevoid basal cell syndrome (Gorlin-Goltz). Лечение с Imiquimod (Aldara)

Р. Янкова, М. Гюрова, Д. Бръмбарова

Катедра по дерматология и венерология, МУ – Пловдив

Базоцелуларният карцином е най-често срещаният карцином на кожата с характеристика на единична, бавно нарастваща плоска, повърхностна, нодуларна или инфилтративна лезия с перлообразна повърхност, централно улцерирание, кървене, формиране на корусти и изключително локална малигненост. Множествената проявеност на тумора се свързва с имунологични и генетични фактори, включително с обособяване на синдроми, сред които Nevoid basal cell syndrome (S. Gorlin-Goltz). Лечението е с оперативна, електро-, лазерна и криохирургия, радиологична и фотодинамична терапия, а също и локални цитостатични и имуномодулиращи средства.

Представя се пациент с множествени петнистости и плакатни повърхностни изменения на гърба

и раменете с размери от 5 до 25 mm и единичен нодуло-улцерозен елемент върху най-широката плака. Биопсии са взети от нодуларната и две повърхностни лезии, всички с хистологична находка на базоцелуларен карцином. Потърсени са имунологични отклонения, както и клиничко-гистопатологични параметри на Syndroma Gorlin-Goltz. Извършено е електрохирургично нивелиране на туморния елемент. Проведено е 12-седмично локално приложение на Imiquimod (Aldara) върху всички патологични промени с много добър терапевтичен резултат.

Предстои проследяване на пациента, предвид риска от рецидиви и развитие на нови лезии.

Ключови думи: множествени базалиоми, Nevoid basal cell syndrome, S. Gorlin-Goltz, лечение с Imiquimod

СЕСИЯ „VARIA“

Bier's spots

Х. Добрев, Д. Ночева

Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ – Пловдив

Представя се мъж на 28 г., който от около 10 години забелязал поява на безсимптомни „бели петънца“ по кожата на крайниците, предимно по гърба на предмишниците и ръцете. Петната ставали по-видими и големи при висящи крайници, а изчезвали при повдигане на ръцете, физическо натоварване, притискане на кожата, след излагане на топлина и студ. Отрича други оплаквания и минали заболявания. Фамилност – б.о. Вредни навици – тютюнопушене. Професионални вредности – работа при ниски температури.

При дерматологичен преглед се откриват множество бледи, кръгловасти макули с диаметър 3–10 mm, разположени по екстензорната повърхност на крайниците, особено на предмишниците и гърба на ръцете. При поставяне на турникет на мишницата се наблюдава увели-

чаване на броя и размера на петната върху цианотичен фон.

Параклинични изследвания – в норма. Капиляроскопия на околонокътна гънка на ръцете – лека спастичност на капилярите. Дерматоскопия – изразен вазоспазм в белите петна по кожата на гърба на ръцете и пръстите.

Въз основа на клиничната картина и дерматоскопската находка е поставена диагнозата физиологични анемични макули (Bier's spots). Касае се за много рядко физиологично състояние, описано за първи път от Bier през 1928 г., наблюдавано се самостоятелно при някои физиологични състояния (бременност) или заболявания (хипоплазия на аортата, склеродермия, криоглобулинемия), което не налага лечение.

Ключови думи: multiple anemic macules

Acrokeratoderma syringaealis aquagenica

Р. Дърленски, З. Демерджиева, Н. Цанков

Отделение по дерматология и венерология, Токуда болница – София

Acrokeratoderma syringaealis aquagenica, известна в англоезичната литература още като reactive papulotranslucent acrokeratoderma и aquagenic palmar hyperwrinkling, е сравнително рядко, придобито състояние, като понастоящем са описани не повече от 30 случая. Представя се 31-годишен пациент, чиито оплаквания започнали преди месец и свързани с поява на асимптоматични бели папули по кожата

на дланите, които се появяват 10–15 минути след намокряне на ръцете и преминаващи до 60 минути след изсъхването им. Започната бе локална терапия с 20 % Aluminum chloride, която доведе до подобрене на състоянието в хода на лечението.

Ключови думи: transient papulotranslucent acrokeratoderma, вода, aquagenic syringeal acrokeratoderma

Pruritus brachioradialis

А. Ванеска, Ж. Казанджиева, К. Семкова, С. Марина

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Pruritus brachioradialis е рядко заболяване, характеризиращо се с неврогенен сърбеж на горните крайници. Локализиран е по дорзолатералната повърхност на предмишниците като обхваща проксималната част на брахиорадиалния мускул и по-рядко може да засегне подмишниците и раменете. Основни хипотези за възникване на брахиорадиален пруритус са ортопедични заболявания в цервикалната част на гръбначния стълб и продължителна фотоекспозиция.

Представяме 46-годишна жена от София с Pruritus brachioradialis, който датира от 1 година. Клиничната картина се характеризира с екскориаии на кожата в областта на дорзолатералната повърхност на предмишниците. Терапевтичното повлияване е изключително трудно, като включва психотропни лекарства, емолиенти и физиотерапия.

Ключови думи: pruritus, pruritus brachioradialis

Pyoderma gangrenosum versus Münchhausen syndrome

М. Кагурина, И. Пеев, Н. Боянова, А. Йорданова, С. Тонев

Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Pyoderma gangrenosum (PG) е рядка неутрофилна дерматоза с неизвестна етиология и чест асоциация със системни заболявания. Описани са следните клинични форми на заболяването: улцеративна (класическа), булозна, пустулозна, вегетативна, перистомална, генитална, детска и извънкожна. Класическата форма се представя от единични или множествени улкуси с неправилна форма, надигнати подкопани ръбове с еритемо-ливиден цвят, обкръжени от еритемно хало и некротично гъно. Диференциалната диагноза е широка и включва: инфекциозни дерматози, злокачествени процеси, васкулити, венозна и артериална недостатъч-

ност, медикаментозни реакции и изгаряния от химични агенти.

Münchhausen syndrome (MS) представлява заболяване от групата на dermatitis factitia. При него се наблюдава самоувреждащо се поведение, без суицидност, с цел да се спечели вниманието и съчувствието на медицинския персонал. Лезиите обикновено се причиняват механично (натиск, фрикция, оклузия, ухапване, термална увреда, самоинфектиране, киселини, основи и други токсични вещества). При изгаряне с корозивни вещества се наблюдават некрози, които клинично могат да отговарят на PG. MS се характеризира с три основни

черти: „обикаляне от болница на болница“, pseudologia phantastica (патологично лъжение) и самонараняване.

Представяме случай на 29-годишна жена, приета в клиниката с множество улкуси с неправилна форма с надигнат подкопан ръб и единични есхари на гърба на лявата ръка. Пациентката съобщава за поява на оплакванията след реоперация, по повод ganglion на дорзалната повърхност на същата ръка. На фона на терапията с високи дози антибиотици, кортикостероиди, цитостатици и антиметаболит

наблюдавахме поява на идентични изменения на другата ръка. Отхвърлянето на подлежащо заболяване, хистологичната картина, консултацията с психиатър (тревожно хипогенерисивен синдром), незадоволителният ефект от терапията и нежеланието на пациентката да съдейства в лечебния процес ни дадоха основание да мислим за Pyoderma gangrenosum versus Münchhausen syndrome, причинен от изгаряне с корозивни вещества.

Ключови думи: Pyoderma gangrenosum, Münchhausen syndrome, изгаряне с киселина

Vitiligo et Erythema dyschromaticum perstans

Н. Курияк¹, Т. Ганчева¹, Д. Каршакова¹, Ж. Троева¹, М. Ганева², П. Гойчева³, В. Велев⁴, Е. Христкаева¹

¹ Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ, Стара Загора

² Секция по фармакология и клинична фармакология, МФ, ТУ, Стара Загора

³ Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ, Стара Загора

⁴ Катедра по обща и клинична патология, МФ, ТУ, Стара Загора

Представя се болна на 27 години с анамнеза за Vitiligo с давност 2 години и сърбящи сиво-синкави петна по кожата, датиращи от 2 месеца. Болната е с кожен фототип IV и дисеминиран дисхромичен екзантем по трункус, крайници и периорбитално. Хипо- и ахромните макули са с неправилна форма, размер от 0,5 до 20 cm в диаметър. Хиперхромните са неясно лимитирани синьо-сивкави с овална форма и размер от 0,5 до 2 cm в диаметър. Проведеното хистологично изследване на хиперхромните макули показва хидропична дегенерация на базалния слой, пигментна инконтиненция и оскъбен периваскуларен инфилтрат в горната дерма, което потвърди клиничната диагноза Erythema dyschromaticum perstans. От осъществените клинично-лабораторни изследвания и консулта-

тивни прегледи са уточнени придружаващите заболявания: желязодефицитна анемия, хроничен гастрит, бактериален колит и тиреотоксикоза. Проведено е системно перорално лечение с Ciprofloxacin 2x500 mg, Ferro-gradumet 1x325 mg и витамини. Амбулаторно са назначени: ерадикураща терапия за H. pylori и Metizol 2x10 mg. Прилагани са емолиенти и 311 nm UVB фототерапия. Представяме рядък случай на Vitiligo и Erythema dyschromaticum perstans. Етиологията на двете заболявания е неизвестна, дискутира се патогенетичната роля на цитотоксичен Т-клетъчен отговор. В литературата са описани единични случаи на съчетание на двете дерматози.

Ключови думи: vitiligo, erythema dyschromaticum perstans

Lichen ruber planus по линиите на Блашко

К. Семкова, Д. Странски, М. Герговска, Е. Петрова, И. Ботева, И. Грозев, А. Митева

Клиника по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Линиите на Блашко представляват класически модел на кожен мозаицизъм, който може да се наблюдава при различни вродени и придобити дерматози. Счита се, че отразяват пътя на ектодермално развитие. Придобитите

инфламаторни дерматози, като лихен планус, които се локализируют по тези линии, най-вероятно се развиват в резултат на мутация, която повишава чувствителността за определено мултифакторно дерматологично забо-

ляване. В литературата са описани единични случаи на линеарната форма на lichen ruber planus с локализация по линиите на Блашко, като засягането е предилекционно в детска възраст.

Дете на 16 години постъпи в клиниката с лихеноиден обрив по трункуса с давност от три години. При клиничния преглед наблюдавахме пруритинозни, еритемо-ливидни, плоски, блестящи папули, локализирани по линиите на Блашко.

Хистологичното изследване показва хиперкератоза с хипергранулоза, неравномерна акантоза, ивицовиден лимфоцитен инфилтрат по дермо-епидермалната граница с вакуолна дегенерация на базалния слой. Въз основа на анамнестичните и лабораторните данни беше поставена диагноза lichen ruber planus linearis. Започнахме локално лечение с клобетазол пропионат и такролимус.

Ключови думи: лихен планус, линии на Блашко

Случай на Pyoderma gangrenosum при пациентка с Erythema elevatum diutinum и моноклонална IgA гамапатия

И. Йорданова¹, Д. Господинов¹, R. Hügel²

¹ Сектор по дерматология и венерология, Медицински факултет, МУ – Плевен

² Department of Dermatology, venereology and clinical immunology, University of Kiel, Germany

Представя се 37-годишна пациентка, постъпила на стационарно лечение в КДВ Плевен по повод улцерозно-некротична лезия по кожата на дясна подбедрица с давност от м. февруари 2011 г. Лезията нарасна бързо до значителни размери и се покрила със жълтозеленикави налени.

Пациентката има съпътстващо системно заболяване, Erythema elevatum et diutinum с кожно и лигавично засягане с асоциирана моноклонална IgA гамапатия, диагностицирано през 2009 г. в Клиниката по дерматология, венерология и алергология в гр. Киел, Германия, по повод на което приема Dapson 2 x 50 mg/гн. Фамилно необременена.

Дерматологичен статус: Патологичните кожни промени ангажират кожата на дясна подбедрица и се представят от окръглена ерозивно-улцерозна лезия с размери 10/12 cm; инфилтриран еритемо-ливиден ръб, гъно, покрито с жълтозеленикав, некротичен налел в периферията; център с хипертрофични грануляции. По кожата на горни и долни крайници и в областта на глутеусите – множество разнотипни постлезионални атрофични и хипертрофични цикатрикси. Лигавица на твърдото небце вдясно – единична улцерозна лезия с d 1 cm, вдлъбнат център и еритемо-ливиден инфилтриран ръб. Нокти и косми – б. о. ПЛВ – увеличени.

Рутинни параклинични изследвания: В норма, с изключение стойностите на Hb – 88 g/l, Hct – 274, Er – 2,98. Микробиологично изследване от улкус – Escherichia coli. Хистологично изследване от ръба на улцерозната лезия: епидермис с акантоза; субепидермално – оформяне на абсцеси и некроза в папиларния слой на дермата, лимфоцитно-плазмоцитни кръглоклетъчни възпалителни инфилтрати периваскуларно. Проведени консултации: с хематолог – медикаментозно предизвикана анемия с метхемоглобинемия.

Въз основа на данните от анамнеза, статуса и проведените параклинични изследвания се прие диагнозата Pyoderma gangrenosum.

Проведено лечение: системно – Urbason amp. 60 mg/гн., Medaxon fl. 2 g/гн., Gentamicin amp. 0,160 g/гн. i.v., Dapson 3 x 50 mg/гн.; локално – Argosulfan cr, IntraSite-gel, Iruhol ung. На фона на проведеното лечение вторичната инфекция бе овладяна, некротичните налени намаляха. Пациентката продължи лечението в амбулаторни условия с Medrol tabl. по схема в постепенно намаляваща дозировка до 16 mg/гн., Dapson 3 x 50 mg/гн.; локално – Actovegin gel и Tacrolimus 0,1 % cream до почти пълна епителизация на лезията в рамките на 1 месец. Наблюдението продължава.

Ключови думи: pyoderma gangrenosum, erythema elevatum diutinum, моноклонална IgA гамапатия, Dapson, Tacrolimus

Bowenoid Papulosis

Д. Николова, Е. Петрова, И. Ботеф, И. Грозев, А. Митева

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

Представяме 45-годишна жена с множествени, конfluиращи, хиперпигментни папули с размери 2–10 mm, с червено-кафяв цвят. Локализиранни са по външните полови органи, двустранно симетрично. Гениталните изменения са с 8-годишна давност, лекувани многократно – кондилини, солкожин, криотерапия, изопринозин, алдара. Хистологичното изследване показва дисплазия, обхващаща цялата дебелина на епителния пласт (bowenoid dysplasia), до степен на carcinoma in situ.

Bowenoid Papulosis (BP) е вирусно индуцирано премалигнено състояние, причинено от високорисковите HPV вируси, най-често тип 16 и по-рядко тип 18, 32, 39, 42, 48, 53, 58. Заболя-

ването засяга еднакво и двата пола и е характерно за млади, половоактивни лица между 20 и 40 г. При мъжете се засягат препуциум, гланс пенис, а при жените – големите срамни устни, перианалната област. Диференциалната диагноза включва M. Bowen, condylomata acuminata, verrucae planae, psoriasis vulgaris, lichen ruber planus.

Независимо от доброкачественото протичане, ниския малигнен потенциал и възможността за спонтанна регресия, честите рецидиви на заболяването налагат активно поведение.

Ключови думи: BP, bowenoid dysplasia, carcinoma in situ

Erythema annulare centrifugum, асоциирана с миелодиспластичен синдром

М. Гергювска, И. Ботеф, К. Семкова, И. Грозев, Е. Петрова, А. Митева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

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

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

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

Red Scrotum Syndrome

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

¹Клиника по кожни и венерически болести, ²Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“

³Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

Представя се 35-годишен мъж с оплаквания от зачервяване на кожата на скротума, придружено от смъдене, сърбеж, парене или болка с различен интензитет през деня, с давност от четири месеца. Провеждано е антибиотично и антимикотично лечение – без ефект.

От направените изследвания не се доказва инфекциозен причинител. Хистологичното 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, за което няма документирана причина и ясен принцип на лечение. Авторите споделят опита си за повлияване на този депресиращ болков синдром.

Ключови думи: скротодиния, габапентин, инфекции

Грануломатозна дерматофития, причинена от *Trichophyton rubrum* при бъбречно трансплантиран пациент

В. Николаева¹, З. Негенцова², М. Кагурина¹, Е. Обрешкова¹, А. Кузманов¹, Т. Кантарджиев¹, Г. Матеев², С. Василева²

¹ Катедра по дерматовенерология и алергология, Военномедицинска академия – София

² ККВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

Представяме 62-годишен мъж, постъпил в клиниката по повод вегетиращи лезии по двата лакътя с давност от 4–5 месеца. Пациентът е с бъбречна трансплантация и е на тройна имunosупресивна терапия с Medrol – 4 mg/гн., CellSept/mycophenolate mofetil/ – 2 gr/гн., Prograf/tacrolimus/ – 1,5 mg/гн. Хистологично при оцветяване с PAS се откриват множество септирани мицелни нишки и кръгли двойно контурирани спори. При посевка върху среда на Sabouraud се изолира първоначално *Alternaria*, а след това и *Trichophyton rubrum*. Лечението с Terbinafine доведе до почти пълно клинично излекуване.

Пациентите с органна трансплантация получават дългосрочна имunosупресивна терапия, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания орган. Така се потиска клетъчния и хуморалния имунитет, което е предпоставка за развитие на опортюнистични инфекции. Дерматофитите са кератофилни организми, които паразитират върху str. corneum, косата и ноктите. Тези организми не се считат за опортюнистични патогени, но при имunosупресирани болни водят до тежки атипични инфекции.

Ключови думи: дерматофития, бъбречна трансплантация, имunosупресия

Ухапване от гървеници (cimicosis)

К. Мануелян, К. Дреновска, С. Василева

ККВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

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

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

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

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

Ключови думи: ухапване от гървеници, cimicosis, паразити

Ст.н.с. Любен Боянов Стоянов (17.08.1921–08.06.2011)

На 08.06.2011 г. ни напусна завинаги д-р Любен Боянов.

Той е роден на 17.08.1921 г. в град Казанлък в семейството на учители. Завършва средното си образование в гр. Казанлък през 1940 г. като първенец на випуска. През същата година е приет за студент по медицина в Медицински факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“. Дипломира се като лекар през 1948 г. с отличен успех.

След кратък стаж като лекар на младежките бригади започва работа в отдел „Здравна просвета“ на Министерството на Народното здраве, след което в отдел „Кожни и венерически болести“ в същото министерство.

През 1958 г. след успешно издържан конкурс постъпва като асистент в Университетската кожна клиника в гр. София, ръководена от един от колосите на българската дерматология – проф. Любен Попов.

През 1973 г. се хабилитира като старши научен сътрудник II степен с хабилитационен труд на тема „Идиопатична ювенилна мрежовидна меланодермия“.

Под ръководството на своя учител д-р Боянов се оформя като един от най-изтъкнатите клиницисти морфолози в историята на българската дерматология. Диагностицира и описва за първи път в България: *Syndroma Gianotti-Crosti*, *Syndroma Sjogren-Larsson*, *Syndroma Louis-Bar*, *Syndroma Jadasson-Lewandowsky*, *Syndroma Weber-Cockayne*, *Syndroma Sulzberger-Garbe*, *Morbus Kyrle*, *Granulomatosis Wegener*, *Protoporphyrria erythrooetica*, *Mucinosi follicularis*. Списъкът е твърде дълъг, за да бъде цитиран. По данни от архива на д-р Боянов той включва над 64 синдрома и редки болести, диагностицирани за първи път от него и сътрудници в Университетската кожна клиника – София.

Съвместно с проф. А. Попов описват за първи път в литературата *Melanoderma reticularis juvenilis idiopatica* и *Syndroma cataracto-comedonicum congenitale*.

Блестящ клиницист, д-р Боянов бе и незабравим учител. Спомням си, че в една от съвместните ни публикации за *Syndroma Lesser-Trellat* пуска да види дерматологичния статус, който аз бях написал. След като го прочете, ми подаде бели



листове и започна да диктува – изписах цели 4 страници! По това време имах около 9 години стаж като дерматолог и останах изумен от фините и на пръв поглед незначителни детайли, които не убягваха от окоето му и които изграждаха убедително клиничната диагноза.

Спомням си, че след обедните консултации в Университетската кожна клиника той отиваше в библиотеката, където незабравимата библиотекарка г-ца Керачева струпваше пред него купища списания и книги, които д-р Боянов трескаво разгръщаше, докато постави поне 3 предполагаеми диагнози. От него съм запомнил, че добрият дерматолог винаги трябва да знае 7 диференциални диагнози на тази, която е поставил. Това показва медицинската култура на дерматолога. На млади години човек невинаги разбира мъдростта, базирана на дългогодишен опит и труд. В последващите години тези изречени думи се осъзнават и стават правило за следване.

Д-р Боянов бе главен редактор на сп. „Дерматология и венерология“ от основаването му през 1963 до 1984 г.

Работил и придобил опит като главен редактор в издателство „Медицина и физкултура“ от 1963 до 1965 г., имайки опит и идеи за развитието на списанието, той гореше и живееше за него. Поместваха се резюмета на всички значителни статии, които се печатаха в световната дерматологична литература, във време, когато не всички знаеха чужди езици, а международните конгреси и конференции не бяха достъпни.

Библиотека на Университетската кожна клиника бе оживено място, в което дерматолозите от цялата страна учеха, подготвяха случаите си, дисертационните и хабилитационните си трудове. Един от литературните източници, от които всички се учеха и цитираха, бе списание „Дерматология и венерология“.

Д-р Л. Боянов бе заместник-директор по научната част на Научноизследователския институт по дерматология и венерология до пенсионирането си през 1984 г.

Клиницисти като д-р Л. Боянов биха направили чест на всяка европейска клиника. Той има-

ше шанса да има големи и утвърдени в Европа учители и съвременници – колеги в Университетската кожна клиника, с висока интелигентност, с които взаимно се допълваха. Спомням си с какво старание, труд и обсъждания бяха подготвени клиничните случаи за II национален конгрес на българските дерматолози през 1975 г. Под негово ръководство Й. Димитрова, Е. Обрешкова, Н. Берова и невръстните тогава К. Праматаров, Д. Дограмаджиев, Д. Няголова и Н. Цанков подготвиха отлични демонстрации. Професор Antoine Puissant винаги изтъкваше, че е научил диагнозата *Teleangiectasia macularis eruptiva perstans* при посещението си в София през 1975 г.

След пенсионирането си д-р Боянов престана да посещава любимата си клиника.

През 2008 г. беше удостоен със званието „Почетен член на Българското дерматологично дружество“.

По думите на съпругата му – д-р Дишlieва-Стойнова, той напуска света „достойно, спокоен и примирен“.

Sit tibi terra laevis Professore!

Чл.-кор. проф. Николай Цанков