

БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

XLVII

БРОЙ
2009

1

Главен редактор: Ст. Тонев
Научен секретар: М. Кагурина

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

К. Праматаров
(зам.-главен редактор)

Н. Цанков

Л. Странски

Ж. Казанджиева

С. Василева

Р. Янкова

Кр. Николова

Principal Editor: St Tonev
Scientific Secretary: M. Kadurina

EDITORIAL BOARD:

K. Pramatarov
(Deputy Principal Editor)

N. Tzankov

L. Stranski

Zh. Kazandzhieva

S. Vasileva

R. Yankova

Kr. Nikolova

ISSN 0417-0792

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ИМУНОПАТОГЕНЕЗА НА ПСОРИАЗИСА

М. КАДУРИНА, Д. НИКОЛОВА 3

ДЕРМАТОЗИ НА БРЕМЕННОСТТА –

СЪВРЕМЕННИ КЛИНИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ

К. СЕМКОВА, Ж. КАЗАНДЖИЕВА, Л. СТРАНСКИ 13

АЛЕРГИЯ КЪМ ЛАТЕКС ПРИ МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ

А. КУЛБЕРГ, А. ТЪРЕВ, М. ЙОРДАНОВА, М. ЦВЕТКОВА,
Р. ДЪРЛЕНСКИ, Ж. КАЗАНДЖИЕВА 22

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПАПУЛОЗНА АКАНТОЛИТИЧНА ДИСКЕРАТОЗА

М. КАДУРИНА, Б. ДИМИТРОВ, Д. НИКОЛОВА,
Е. ОБРЕШКОВА, С. ТОНЕВ 28

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА АТОПИЧЕН

ДЕРМАТИТ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ НА СТАЦИОНАРНО

ЛЕЧЕНИЕ В КДВ – ПЛЕВЕН ЗА ПЕРИОДА 2000–2007 Г.

Д. ГРОЗЕВА, Д. ГОСПОДИНОВ 35

TINEA CAPITIS –ТЕРАПИЯ С FLUCONAZOLE

Л. ЗИСОВА, Е. БЪРДАРОВ 39

КОНГЕНИТАЛЕН СИФИЛИС У НОВОРОДЕНО

К. ЧУДОМИРОВА, Т. ШМИЛЕВ, М. ПАНОВА, М. ПУЛИУ 43

ВИРУСОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

ПРИ ПРЕКАНЦЕРОЗИ НА ПЕНИСА

В. ВЛАДИМИРОВ 46

ПРОУЧВАНЕ НА ЗАЩИТАТА НА БЪЛГАРСКИ КОЗМЕТИЧНИ

ПРОДУКТИ ОТ УЛТРАВИОЛЕТОВАТА(UV) СЛЪНЧЕВА РАДИАЦИЯ

С. УЗУНОВА, М. ИВАНОВА, А. ТАЧЕВ 50

РЕДКИ КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

СЛУЧАЙ НА HYPER IGE СИНДРОМ С MOLLUSCUM

CONTAGIOSUM. ПРИЛОЖЕНИЕ НА INTERFERON- α И IMMUNOVENIN

Д. ГОСПОДИНОВ, Д. ГРОЗЕВА, В. ВЪЛЧЕВ, И. ЙОРДАНОВА,
М. АЛЕКСИЕВА 57

МНОЖЕСТВЕНИ БАЗОЦЕЛУЛАРНИ КАРЦИНОМИ

ПРИ БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ ПАЦИЕНТИ

Т. ПЕТКОВ, А. СТОИМЕНОВ, С. КАВАКЛИЕВА, Н. ЦАНКОВ 61

ЕВРОПЕЙСКА АКАДЕМИЯ

ЛАЗЕРНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТАТУИРОВКИ И СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ

КЛАУС ФРИЦ 66

ИСТОРИЧЕСКА ХРОНИКА

ПРОФ. НИКОЛА БОТЕВ ЗЛАТКОВ НА 80 ГОДИНИ

..... 72

НАУКА, ИЗКУСТВО И МОРАЛ В ДЕРМАТОЛОГИЧНАТА

ПРАКТИКА (В ПАМЕТ НА Д-Р БОРИС ВАКАНОВ – ЧЕТИРИДЕСЕТГОДИШНИНА –1902–1966)

Л. БОЯНОВ 74

REVIEW ARTICLES

IMMUNOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

M. KADURINA, D. NIKOLOVA 3

PREGNANCY DERMATOSES – CURRENT CLINICAL AND

THERAPEUTIC APPROACHES

K. SEMKOVA, J. KAZANDJIEVA, L. STRANSKI 13

LATEX ALLERGY IN HEALTH CARE SPECIALISTS

A. KULBERG, A. TAREV, M. JORDANOVA, M. TSVETKOVA,
R. DARLENSKI, J. KAZANDJIEVA 22

ORIGINAL ARTICLES

PAPULAR ACANTHOLYTIC DYSKERATOSIS

M. KADURINA, B. DIMITROV, D. NIKOLOVA,
E. OBRESHKOVA, St. TONEV 28

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH OF ATOPIC DERMATITIS

PATIENTS IN THE DERMATOLOGY DEPARTMENT OF MEDICAL

UNIVERSITY – PLEVEN FOR TIME PERIOD 2000–2007

D. GROZEVA, D. GOSPODINOV 35

TINEA CAPITIS –TREATMENT BY FLUCONAZOLE

L. ZISOVA, E. BARDAROV 39

CONGENITAL SYPHILIS AT NEW-BORN

K. CHUDOMIROVA, T. SHMILEV, M. PANOVA, M. PULIU 43

VIRUSOLOGICAL STUDIES AT PRECANCEROSES

OF THE PENIS

V. VLADIMIROV 46

STUDY OF THE PROTECTION AGAINST

UV-RADIATION, PROVIDED BY BULGARIAN COSMETIC PRODUCTS

S. UZUNOVA, M. IVANOVA, A. TACHEV 50

RARE CLINICAL REPORTS

A CASE REPORT OF HYPERIMMUNOGLOBULIN E SYNDROME

(HYPER IGE SYNDROME) WITH MOLLUSCUM CONTAGIOSUM. TREATMENT WITH INTERFERON- α AND IMMUNOVENIN

D. GOSPODINOV, D. GROZEVA, V. VALTCHEV, I. YORDANOVA, M.
ALEXIEVA 57

MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMAS IN RENAL

TRANSPLANT RECIPIENT

T. PETKOV, A. STOIMENOV, S. KAVAKLIEVA, N. TZANKOV 61

EUROPEAN ACADEMY

LASER TREATMENT OF TATTOOS AND ADVERSE EFFECTS

KLAUS FRITZ 66

HISTORIE CHRONICLE

PROF. NIKOLA BOTEV ZLATKOV AT 80 YEARS

..... 72

SCIENCE, ART AND MORAL IN DERMATOLOGIE

PRACTICE (IN MEMORY OF BORIS VANKOV, MD 1902–1966)

L. BOYANOV 74

Имунопатогенеза на псориазиса

М. Кагурина, Д. Николова

Катедра по дерматовенерология и алергология, ВМА – София

Immunopathogenesis of psoriasis

M. Kadurina, D. Nikolova

Department of Dermatovenereology and allergology, MMA – Sofia

Резюме

Псориазисът е имуномедицирано кожно заболяване, което се характеризира с хронична Т-клетъчна активация от антиген представящите клетки (APCs) в кожата и отклонение на Т-клетъчната диференциация към тип 1 хелпери (Th1) и тип 1 цитотоксични Т клетки (Tc1), въпреки че все още не е установен специфичен антиген, отговорен за тази имунна стимулация. Предполага се, че повишената експресия на IL-12 и намалената експресия на IL-10, наблюдавани както в лезионалната кожа, така и в стимулирани периферни кръвни мононуклеари при пациенти с псориазис, подпомага тип 1 Т-клетъчната девиация. Псориазисът се характеризира с променена пролиферация и диференциация на кератиноцитите и резистентност на клетките към апоптоза. Понастоящем се приема, че лимфоцитна инфилтрация, съставена основно от Т-клетки, е движеща сила в индукцията на епидермалната хиперплазия, наблюдавана при псориазис. Доказателства за централната роля на Т-лимфоцитите в патогенезата на псориазиса се натрупват от различни източници, включително клинични наблюдения, лабораторни изследвания и прилагането на таргетни терапии. Процесът, при който Т-клетките индуцират фенотипните промени, при псориазиса, протича в три етапа: 1) активация на Т-клетките, 2) миграция на Т-клетките към кожата и 3) ефекторна функция на Т-клетките в кожата посредством секрецията на цитокини и засилване на имунологичната каскада. Активацията на Т-клетките с участието на антигенпредставящите клетки (APCs) е многоетапен процес, който изисква

както стимулация на Т-клетъчния рецептор, така и костимулаторни сигнали. Миграцията на Т-клетките към кожата също протича в няколко етапа и се медира чрез експресията на адхезионни молекули и взаимодействия между Т-клетките и ендотелните клетки. В последния етап от имунологичния процес Т-клетките продуцират тип 1 цитокини – IFN- γ , TNF- α и IL-2. Тези цитокини стимулират локалната продукция на пелора от цитокини, които регулират миграцията на нови инфламаторни клетки в кожата. Изясняването на патогенезата на заболяването доведе до създаването на нови продукти в лечението му. Биологичните агенти са протеини, които могат да бъдат екстрахирани от животински тъкани или получени чрез рекомбинантна ДНК технология, и блокират специфични етапи от имунологичния процес, водещ до развитието на заболяването. Съществуват четири основни стратегии за имуномодулация с биологични продукти: 1) блокиране на специфични междуклетъчни взаимодействия, водещо до потискане на Т-клетъчната активация или миграцията на Т-клетките към кожата, 2) намаляване броя на патогенетичните Т-клетки, 3) имунна девиация и 4) блокиране на наличните инфламаторни цитокини. Понастоящем пет биологични агента са одобрени от U. S. Food and Drug Administration (FDA) за лечение на псориазис и псориаатичен артрит (Alefacept, Efalizumab, Etanercept, Infliximab и Adalimumab).

Ключови думи: psoriasis, TNF- α , биологични продукти

Abstract

Psoriasis is an immune-mediated skin disease that is characterized by chronic T-cell activation by antigen-presenting cells (APCs) in the skin and deviation of T-cell differentiation to type 1 helper and type 1 cytotoxic T-cells, although no specific antigen has yet been determined. Increased IL-12 expression and decreased IL-10 expression observed in both the skin and stimulated peripheral blood mononuclear cells of psoriatic patients is considered to promote the type 1 T-cell deviation. Psoriasis is also characterized by abnormal proliferation and differentiation of keratinocytes and resistance of these cells to apoptosis. It has become increasingly clear that is the activity of the lymphocytic infiltrate, consisting primarily of T-cells, that is the driving force for the epidermal hyperplasia observed in psoriasis. Evidence of the central role of the T lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis comes from laboratory studies, clinical observations and use of target therapies. The process in which the T-cells induce the phenotypical changes in psoriasis can be divided in 3 steps: 1) initial activation of T-cells, 2) migration in T-cells into the skin and 3) effector function of the T-cells in the skin by secretion of cytokines and magnification of the immunologic cascade. The activation of T-cells in conjunction with mature APCs is a multi-step

process that requires both stimulation of TCR and several costimulatory signals. The process of the T-cell trafficking to the skin is also a multi-step process, regulated by secreted factors and cell-cell interactions between the T-cell and the endothelium. In the final step of the immunologic process T-cells produce type 1 cytokines, i.e. IFN- γ , TNF- α and IL-2. These cytokines influence other cells locally to secrete a plethora of cytokines that regulate the migration of new inflammatory cells into the skin. Research in the pathogenesis of psoriasis has contributed to the development of new treatment options. Biologic agents are proteins that can be extracted from animal tissue or produced by recombinant DNA technology and block specific steps in immunologic process leading to psoriasis. There are 4 basic strategies for immunomodulation with biologic therapies: 1) inhibition of the cell-cell interactions that govern T-cell activation and migration into the skin, 2) reduction of pathogenic T-cells, 3) immune deviation, and 4) blocking the activity of inflammatory cytokines. Five biologic agents are currently approved by FDA for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (Alefacept, Efalizumab, Etanercept, Infliximab and Adalimumab).

Key words: psoriasis, TNF- α , biologicals

Псориазисът е имуномедицирано заболяване, което се характеризира с хронична Т-клетъчна активация от антигенпредставящите клетки (АПК) в кожата и отклонение на Т-клетъчната диференциация към тип 1 хелпер (Th1) и тип 1 цитотоксични Т-клетки (Tc1) [1, 2]. Предполага се, че за възникването му основна роля играят както генетични, така и фактори на околната среда, като: механична травма, стрес, лъчеви въздействия, бактериални (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), вирусни (HPV-5, HIV-1, HERVs) или гъбични (*Candida albicans*, *Malassezia*) инфекции и някои медикаменти [3, 4, 5].

Основните хистопатологични промени при псориазиса са: епидермална хиперплазия с постоянна акантоза и удължаване на епидермалните гребени, изтъняване или липса на granulозния слой, паракератоза и микроабсцеси на Munro в роговия слой, множество дилатиран капилляри в дермалните папули, периваскуларни

инфилтрати, съставени от лимфоцити, макрофаги и мастоцити [6, 7].

Псориазисът се характеризира с променена пролиферация и диференциация на кератиноцитите [8] и резистентност на клетките към апоптоза [9]. Времето за пълна подмяна на епидермиса (turnover) в нормалната кожа е 27 дни, а при псориазиса то е само 4 дни. Ускореният 'turnover' на епидермиса при псориазис се дължи на следните промени в клетъчната кинетика.

1. Повече от осемкратно скъсяване на епидермалния клетъчен цикъл (36 часа, при норма 311 часа).

2. Почти двукратно увеличаване на пролифериращата клетъчна популация (герминативният слой на псориазисния епидермис съдържа около 52 000 клетки/mm², при норма около 27 000 клетки/mm²).

3. Увеличаване на растежната фракция до 100%, при норма 60%.

Променената диференциация на кератиноцитите хистологично се представя с изтънен или липсващ гранулозен слой и наличие на паракератоза. При псориазиса се наблюдава забавена диференциация в базалния слой, която води до променена цитокератинова експресия (излъчване). Появата на кератините K1 и K10 (най-ранните маркери на епидермална диференциация) в супрабазалните кератиноцити е забавена. Нормално те се установяват в 10% от клетките на базалния слой и във всички клетки на по-горните клетъчни слоеве. Кератините K5 и K14, които нормално се експресират в базалните кератиноцити, в псориазисния епидермис се откриват и в по-горните слоеве. Експресията на кератините K6 и K16 е повишена, при регенерация на епидермиса [10, 11, 12]. Въпреки липсата на гранулозен слой при псориазис, някои маркери, специфични за този слой, например: инволукрин и трансглутаминаза се експресират в епидермиса под гранулозния слой, докато други – филагрин, липсват или се откриват само в паракератотичните сквами [11].

В здравата кожа кератиноцитите от повърхностния слой на епидермиса претърпяват апоптоза (програмирана клетъчна смърт) и по този начин регулират пролиферацията на клетките в базалния слой [13, 14]. Апоптозата е физиологична, генетично заложена програма, която води до смърт на клетката [15]. Точният механизъм, който контролира апоптозата в нормалната кожа, е неизвестен, но се предполага, че зависи от баланса на про- (Bcl-2, Bcl-x) и антиапоптозни (Bcl-2, Bcl-x) протеини [16]. Установено е, че псориазисните плаки съдържат кератиноцити, които експресират повишено количество Bcl-x и малко Bcl-2 [17, 18]. Резултатите от проучвания с експериментални животни обаче показват, че е малко вероятно повишената експресия на Bcl-x самостоятелно да е отговорна за епидермалната хиперплазия при псориазиса [19].

Wrone-Smith и сътр. [9] доказват, че кератиноцитите в псориазисните плаки са резистентни на апоптоза в сравнение с кератиноцити от кожа на zdrav човек или клетъчни култури HaCat.

През последните три десетилетия патогенезата на псориазиса е била обект на многобройни и задълбочени проучвания. През 70-те години на миналия век се е приемало, че псориазисът се дължи на засилена пролиферация на кератиноцитите и нарушена диференциация [20]. Braun-Falco и сътр. [21] установяват, че дермата на псориазисни лезии съдържа възпалителни клетки, които се появяват преди видими промени в епидермиса. По-късно други

изследователи доказват, че лимфоцитна инфилтрация, съставена основно от Т-клетки, е движеща сила в появата на кожните промени при псориазиса [22, 23]. Понастоящем се приема, че епидермалната хиперплазия е вторично явление и е следствие на първоначално възникващото възпаление [22–24].

Доказателства за централната роля на Т-лимфоцитите в патогенезата на псориазиса се натрупват от клинични наблюдения, лабораторни изследвания и прилагането на таргетни терапии. Има съобщения за поява на псориазис при реципиент след костно-мозъчна трансплантация от донор с псориазис [25], както и за ремисия на псориазис при реципиент след костно-мозъчна трансплантация от zdrav донор [26]. Ако на мишка с тежък комбиниран имуноен дефицит (SCID mouse) се присади незасегната, клинично здрава кожа от пациент с псориазис и ако в дермата на трансплантираната кожа се инжектират предварително активирани *in vitro* автотелни кръвни имуноцити (основно Т-лимфоцити), взети от донора, след около 2–4 седмици по трансплантираната кожа се появяват псориазисформни лезии. Неактивирани имуноцити не могат да предизвикат такива промени в присадката [27, 28].

Направените имунохистохимични изследвания показват, че при псориазис Т-клетките преобладават в дермата и епидермиса и са разпределени така, че CD4+ Т-клетките преобладават в дермата, а CD8+ Т-клетките преобладават в епидермиса [24, 29]. Развитието на една псориазисна плака зависи първоначално от навлизане на CD4+ Т-клетки в дермата и епидермиса, докато персистирането на плаката зависи до известна степен от наличието на CD8+ Т-клетки [30, 31].

Ролята на Т-клетките в патогенезата на заболяването се подкрепя и от наблюденията на пациенти с псориазис, лекувани с различни препарати инхибиращи Т-клетките. Mueller и Herrmann [32] съобщават за значително подобрене в дерматологичния статус при пациенти с псориазис, които след бъбречна трансплантация са лекувани с Cyclosporin A за предотвратяване отхвърлянето на присадката. Добър терапевтичен ефект е наблюдаван и при прилагане на анти-CD4 антитела [33, 34] и denileukin difitox (фузионен протеин, съставен от IL-2 и фрагменти на дифтериен токсин) [35].

Процесът, при който Т-клетките индуцират фенотипните промени при псориазиса, протича в три етапа.

1. Активиране на Т-клетките.
2. Миграция на Т-клетките към кожата.

3. Ефекторна функция на Т-клетките в кожата посредством секрецията на цитокини и засилване на имунологичната каскада [36].

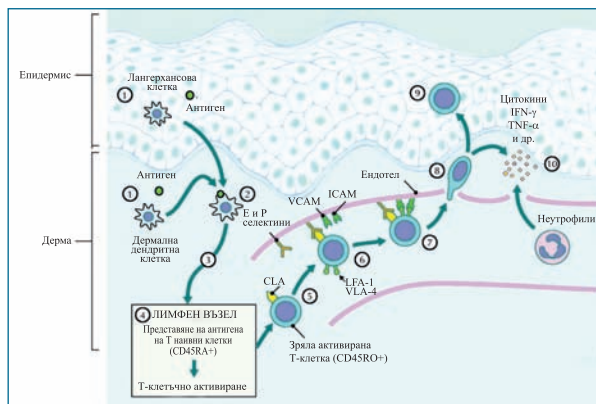
Антиген представящите клетки (Лангерхансови клетки или дермални дендритни клетки) улавят и обработват антигена, намиращ се в епидермиса или дермата, съответно и мигрират по аферентните лимфни пътища към регионалните лимфни възли, където го представят на т.н. Т-наивни клетки, които са CD45RA+ [1]. В лимфните възли започва активирането на Т-клетките /фиг. 1/.

Първата стъпка в този процес е свързването между Т-клетките и АПК, което се осъществява посредством адхезионни молекули на повърхността им – LFA-1 (интегрин, съставен от две субединици – CD11a и CD18) на повърхността на Т-клетките и ICAM-1 на повърхността на АПК /фиг. 2/.

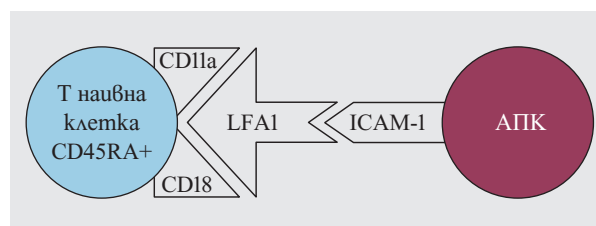
Втората стъпка е антиген-специфичното активиране или първи сигнал на имунопоезата. АПК представят на своята повърхност имуногенните части на антигена, асоциирани с молекули от главния комплекс на тъканната съвместимост (МНС I/II) на Т-клетъчно рецепторния комплекс TCR/CD3/CD4 или CD8. МНС II молекули представят антигена на CD4+ Т-клетки, докато МНС I молекули представят антигена на CD8+ Т-клетки /фиг. 3/.

Последната стъпка в процеса на активиране на Т-клетките е ко-стимулацията или втори сигнал на имунопоезата. Взаимодействието между ко-стимулаторни молекули и техните лиганди води до по-нататъшно активиране на Т-клетките, производство на цитокини и пролиферация. CD40L на повърхността на Т-клетките се свързва с CD40 на повърхността на АПК, CD2 (Т-клетки) взаимодейства с LFA-3 (АПК), CD28 (Т-клетки) се свързва с B7 протеин (АПК), състоящ се от две субединици – CD80 и CD86. Под влияние на определени стимули на повърхността на Т-клетките може да се експресира CTLA-4. Взаимодействието между CTLA-4 и B7 протеините, обаче оказва инхибиторен ефект върху Т-клетките. Ако не се осъществи ко-стимулация Т-клетките претърпяват апоптоза или възниква Т-клетъчна анергия /фиг. 4/ [37–40].

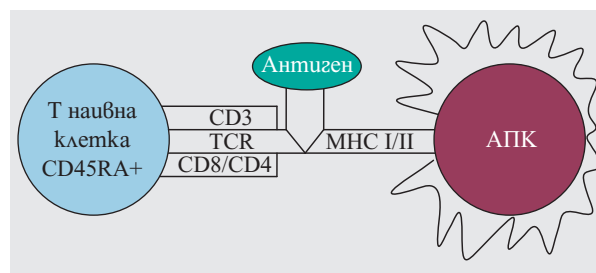
След активация Т-клетките пролиферират като дават клетъчен клон и се диференцират в Т-ефекторни клетки и Т-клетки на имунната памет, които са CD45RO+ (41). Под влияние на IL-12, отделен от АПК или IFN-γ, CD4+ Т-клетките се диференцират в Т-хелпери 1 (Th1), а CD8+ Т-клетките се диферен-



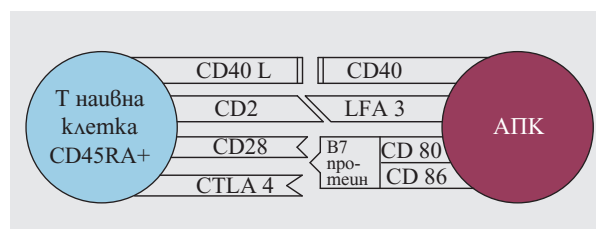
Фигура 1. Възникване на имунологичен отговор в кожата (Walsh, S.R.A и съпр. [1])



Фигура 2. Активиране на Т-клетките – свързване



Фигура 3. Антиген-специфично активиране (сигнал



Фигура 4. Ко-стимулация (сигнал 2)

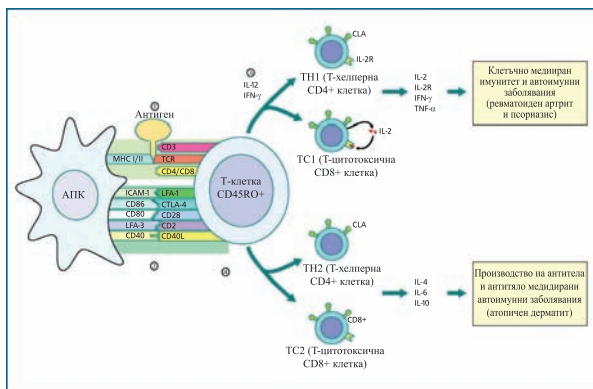
цират в Т-цитотоксични 1 клетки (Тс1). И двата типа клетки произвеждат тип 1 (провъзпалителни) цитокини: TNF-α, IL-2 и IFN-γ и цитокинов рецептор IL-2R (CD25). Секрецията на IL-2 и експресията на IL-2R води до автокринна пролиферация на Т-клетките. Под влияние на IL-4 или IL-10, CD4+ Т-клетките се

диференцират в Т-хелпери 2 (Th2), а CD8+ Т-клетките се диференцират в Т-цитотоксични 2 клетки (Tc2). Тези клетки произвеждат тип 2 (противовъзпалителни) цитокини: IL- 4, IL-5, IL-6, IL-10, и IL-11. Високите концентрации на тип 2 цитокини потискат диференцирането на Т-клетките в Th1 или Tc1 /фиг. 5/ [1, 2, 42].

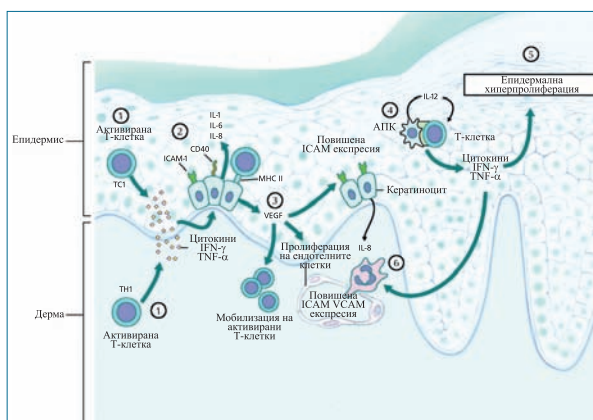
За псориазиса е характерно отклонението на Т-клетъчната диференциация към тип 1 клетки. Austin и съпр. [43] установяват, че лезионалните и периферни кръвни Т-клетки на пациенти с псориазис произвеждат главно тип 1 цитокини. Други изследователи наблюдават повишена експресия на IL-12 в псориазичните лезии и експресия на IL-12R в лезионалните Т-клетки [44, 45]. Установява се и намалена експресия на IL-10 в псориазичната кожа и значително намалено производство на IL-10 от стимулирани периферни кръвни мононуклеари на пациенти с псориазис [46, 47].

Активираните в лимфните възли Т-паметни-ефекторни (CD45RO+) клетки експресират CLA, протеин, който ги насочва към възпалената кожа [48]. За да достигнат там, Т-клетките трябва да навлезат повторно в циркулацията, да се прикрепят към ендотелните клетки и да преминат от посткапилярните венули в дермата. Този процес се медира чрез експресията на адхезионни молекули на повърхността на ендотелните клетки: Е- и Р-селектини, ICAM-1 и VCAM-1. Е- и Р-селектините са ендотелни лиганди за CLA на повърхността на Т-клетките. Свързването между тези молекули стимулира експресията на LFA-1 и VLA-4 върху Т-клетките, както и експресията на ICAM-1 и VCAM-1 върху ендотелните клетки. LFA-1 взаимодейства с ICAM-1, докато VLA-4 се свързва с VCAM-1 /фиг. 1/. По този начин Т-клетките се фиксират на повърхността на ендотелните клетки на мястото на възпалението и напускат дермалните капилляри чрез диапедеза [1, 2, 24, 49]. При здрави лица, ендотелните клетки на кожните посткапилярни венули не експресират Е- и Р-селектини. В незасегнатата кожа на пациенти с псориазис ендотелните клетки експресират както Е-, така и Р-селектин, докато в лезионалната кожа на пациенти с псориазис експресията на тези молекули е значително повишена [50].

В псориазичните лезии CD8+ Т-клетките се локализируют основно в епидермиса, докато CD4+ Т-клетките се локализируют предимно в дермата [29]. Причината за това различие в анатомичното разпределение на Т-клетките вероятно се дължи на различната експресия на хемокинови рецептори и интегрини на повърхността им [51-54].



Фигура 5. Пролиферация и диференциация на Т-клетките (Walsh, S.R.A и съпр. [1])

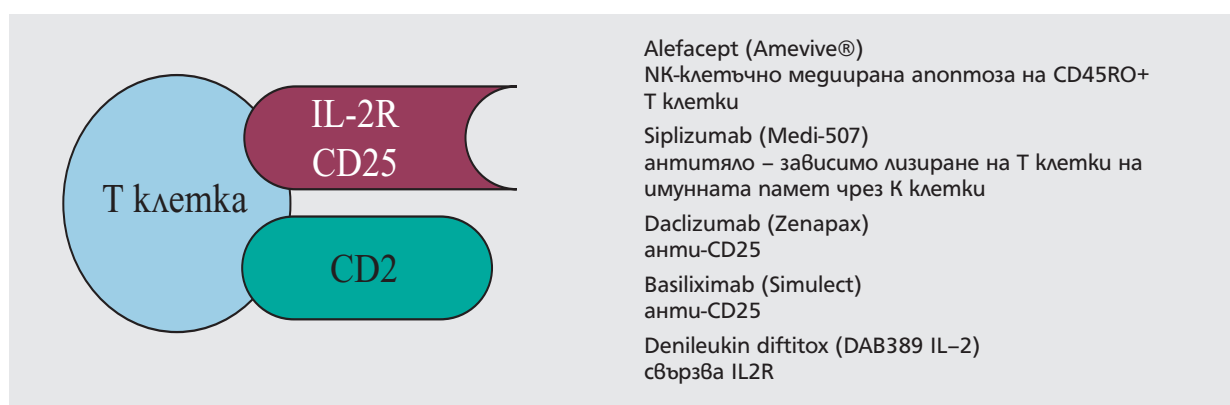


Фигура 6. Ефекторна функция на Т-клетките в кожата

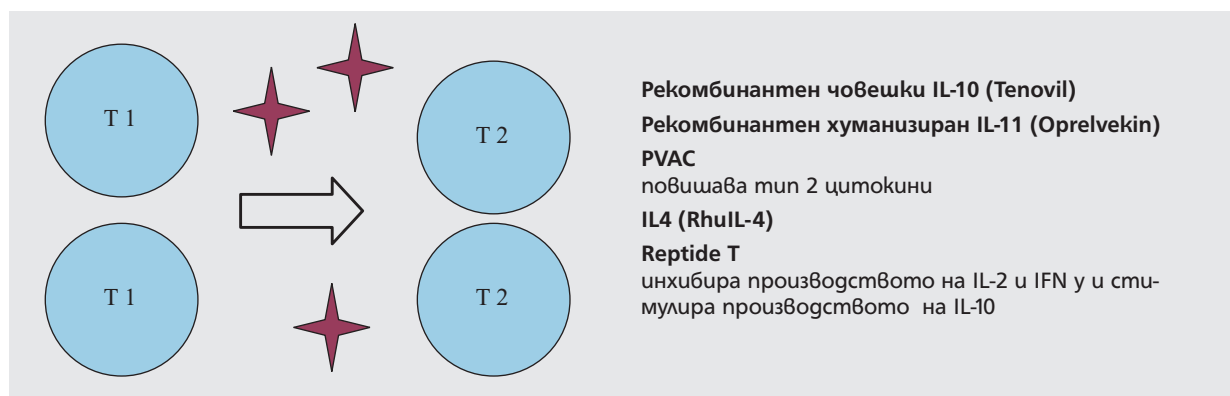
Активираните Т-клетки, достигнали до кожата, произвеждат възпалителни цитокини /фиг. 6/. Под влияние на TNF-α и IFN-γ кератиноцитите експресират адхезионни молекули – ICAM-1, ко-стимулаторни молекули - CD40 и МНС II молекули – HLA-DR, което подпомага по-нататъшното взаимодействие между кератиноцитите и Т-клетките. Нормално ICAM-1 се експресира в малки количества на повърхността на ендотелните клетки, но не и върху кератиноцитите. Установено е, че HLA-DR+ кератиноцити функционират като допълнителни клетки в стимулацията на Т-клетките от бактериални суперантигени. В допълнение, TNF-α стимулира продукцията на VEGF от кератиноцитите, което води до пролиферация на ендотелните клетки, повишена експресия на ICAM-1/ VCAM-1 на повърхността им и по-нататъшна мобилизация на активирани Т-клетки в кожата. **От този момент псориазичната плака започва да функционира като лимфен възел, с непрекъснато активиране на Т-клетките от АПК в самата кожа.** Под влияние на TNF-α кератиноцитите произвеждат



Фигура 7. Стратегия 1



Фигура 8. Стратегия 2



Фигура 9. Стратегия 3

IL-8 (хемотактичен фактор за неутрофили), IL-1 (активатор на всички имунокомпетентни клетки) и IL-6 (мултифункционален цитокин) [55, 56]. Известно е, че TNF-α увеличава пролиферацията на кератиноцитите *in vitro* [57], увеличава тип 1 VIP-рецепторна uPHK в кератиноцитите (свързването на VIP с неговия рецептор подпомага кератиноцитната пролиферация и стимулира синтеза на провъзпалителни цитокини, като IL-6, IL-8 (58) и повишава PAI-2, който предпазва клетките от апоптоза [59].

TNF-α индуцира съзряването на Лангерхансовите клетки и стимулира тяхната миграция от кожата към лимфните възли [60, 61].

Новите данни за патогенезата на заболяването доведоха до създаването на т.н. биологични агенти в лечението му. Това са протеини, които могат да бъдат извлечени от животински тъкани или получени чрез рекомбинантна ДНК технология и блокират специфични етапи от имунологичния процес, водещ до развитието на заболяването [62].

Съществуват четири основни стратегии за имуномодулация с биологични продукти. **Стратегия 1** цели блокиране на специфични междуклетъчни взаимодействия, водещо до потискане на Т-клетъчната активация или миграцията на Т-клетките към кожата /фиг. 7/.

Стратегия 2 цели намаляване броя на патогенетичните Т-клетки в периферията и/или в кожата, посредством блокиране на Т-клетъчната пролиферация или индуциране на Т-клетъчна деструкция /фиг. 8/.

Стратегия 3 цели имунна девиация посредством въвеждане на екзогенни тип 2 цитокини – IL-4, IL-10 и IL-11 /фиг. 9/.

Стратегия 4 цели свързване и инактивиране на наличните инфламаторни цитокини [1, 24, 36].

Понастоящем пет биологични агента са одобрени от U. S. Food and Drug Administration (FDA) за лечение на псориазис и псориаатичен артрит.

Alefacept (Amevive®) е човешки фузионен протеин, съставен от крайната (свързваща) част на LFA-3 и Fc-частта на IgG1. LFA-3 свързва CD2 на повърхността на Т-клетките и блокира взаимодействието между CD2 и естествения LFA-3 на повърхността на APCs, т.е. блокира се един от ко-стимулаторните сигнали, необходим за активирането на Т-клетките /фиг. 10/.

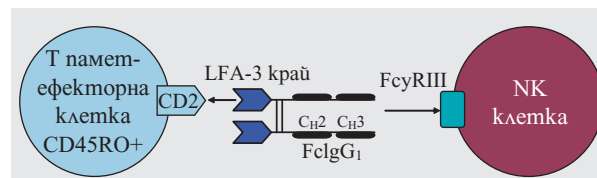
Специфични таргетни клетки за тази блокада са Т-памят-ефекторните (CD45RO+) клетки, които излъчват голямо количество CD2. Т-наивните (CD45RA+) клетки излъчват малко CD2 и остават почти незасегнати. В допълнение, alefacept индуцира апоптозата на CD45RO+ Т-клетки, играейки ролята на свързваща молекула между CD2 на повърхността на Т-клетките и FcγRIII рецептор на повърхността на т.н. клетки естествени убийци (NK клетки) [63].

Efalizumab (Raptiva®) е хуманизирано моноклонално антитяло насочено към CD11a субединицата на LFA-1, което инхибира Т-клетъчната активация, миграция и адхезия към кератиноцитите посредством блокиране взаимодействието LFA-1/ ICAM-1 /фиг. 11/ [64, 65].

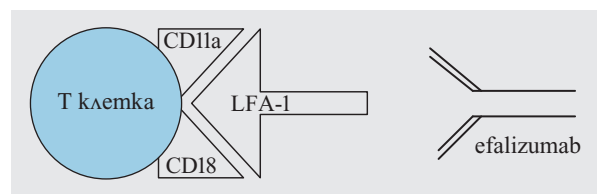
Etanercept (Enbrel®) е човешки димерен фузионен протеин, състоящ се от Fc-частта на IgG1 и извънклетъчната (свързваща) част на TNF-α рецептор, който има способността да свързва две молекули TNF-α, като по този начин предотвратява взаимодействието им с TNF-α рецепторите на повърхността на таргетните клетки /фиг. 12/ [66, 67].

Etanercept (Enbrel®)
антн-TNF-α
Infliximab (Remicade®)
антн-TNF-α
Adalimumab (Humira®)
антн-TNF-α
Smart anti-IFNγ
Ustekinumab
срещу IL12 и IL23 (обща p40 субединица)

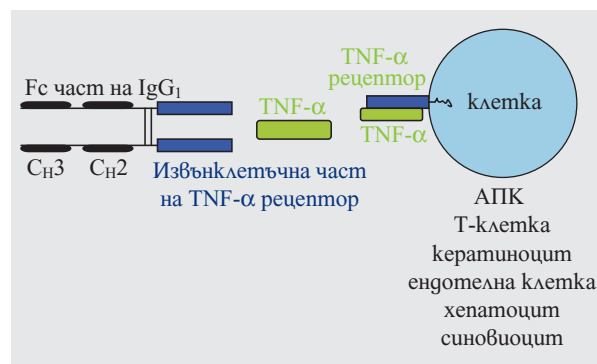
Стратегия 4



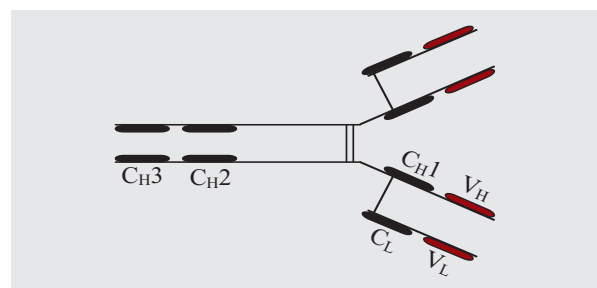
Фигура 10. Alefacept



Фигура 11. Efalizumab



Фигура 12. Etanercept



Фигура 13. Infliximab

Infliximab (Remicade®) е химерно моноклонално антитяло срещу TNF-α, състоящо се от вариабилната част на миши и константната част на човешки IgG1 /фиг. 13/ [68].

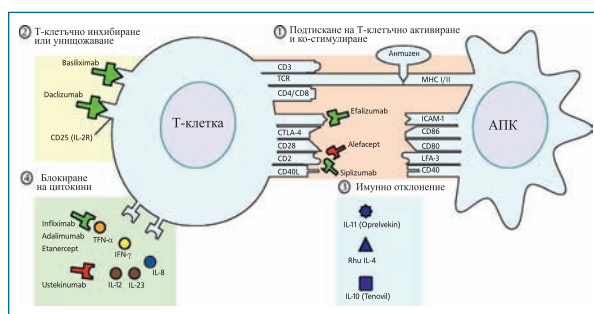
Adalimumab (Humira®) е първото човешко моноклонално IgG1 антитяло, което специфично свързва и неутрализира TNF- α [43].

Понастоящем се приема, че псориазисът е Т-клетъчно медирано заболяване с преобладаване на тип 1 (провъзпалителни) цитокини – TNF- α , IL-2 и IFN- γ и резултат от тясното взаимодействие между Т-клетки, АПК и кератиноцити.

С въвеждането на биологичните продукти, които блокират специфични етапи от имунологичния процес, водещ до развитието на заболяването, се бележи значителен напредък в терапията на псориазиса. Въпреки прогреса в изясняването на патогенезата на заболяването, точните молекулярни механизми и специфичният антиген отговорен за имунната стимулация предстоят да бъдат установени.

Използвани съкращения

uPHK – информационна рибонуклеинова киселина
 CLA – cutaneous lymphocyte associated antigen, кожен лимфоцит свързан антиген
 CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, цитотоксичен антиген-4 свързан с Т-лимфоцита
 HERVs – human endogenous retroviruses, човешки ендогенни ретровируси
 HLA – human leukocyte antigen, човешки левкоцитен антиген
 ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1, междуклетъчна свързваща молекула-1
 IFN- γ – interferon- γ , интерферон-гама
 IL – interleukin, интерлевкин
 LFA-1 – (lymphocyte function associated antigen-1), антиген-1 свързан с функцията на лимфоцита
 LFA-3 – (lymphocyte function associated antigen-3), антиген-3 свързан с функцията на лимфоцита
 MHC I/II – major histocompatibility complex I/II, главен комплекс на тъканната съвместимост клас I и II
 NK cells – natural killer cells, клетки естествени убийци
 PAI-2 – plasminogen activator inhibitor type 2, тип 2 инхибитор на плазминогеновия активатор
 SCID – severe combined immune deficiency, тежък комбиниран имуноен дефицит
 Tc – T cytotoxic, Т цитотоксична клетка
 Th – T helper, Т клетка помощник
 TNF- α – tumor necrosis factor- α , фактор на туморната некроза-алфа



Фигура 14. Биологични агенти и техните таргети

VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule-1, съдово клетъчна свързваща молекула-1

VEGF – vascular endothelial cell growth factor, съдов ендотелно клетъчен растежен фактор

VIP – vasoactive intestinal peptide, вазоактивен интестинален пептид

VLA-4 – very late antigen type 4, много късен антиген тип 4

Книгопис

- Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a T-AP dance. JAMC 2004; 170 (13): 1933–41
- Ozawa M and Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Current Drug Targets – Inflammation and Allergy 2004, 3 (2): 137–144
- Бомев, И., Н. Зламков. Псориазис. Мед. и физк., С., 2006
- Fry L, Baker . Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clinics in Dermatol 2007; 25 (6):606–615
- Антонов, Д.Т. Лекарствено-индуциран псориазис (епидемиологични, клинични и експериментални проучвания). Докл. Дус., С., 2006
- Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. Clin Dermatol 2007; 25 (6): 574–580
- Цанков, Н., Ж. Камарашев. Съвременни аспекти в етиологията и патогенезата на псориазиса. Дерматология и венерология Гог. 32, 2: 5–14
- Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz Sleds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th edn. New York: McGraw-Hill, 2003; 418
- Wrone-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, Jasty R, Castle VP and Nickoloff BJ. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. Am J Pathol 1997; 151 (5): 1321–9
- Bernard F, Magnaldo T, Darmon M. Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis. J Invest Dermatol 1992; 98: 902–10
- Bernard BA, Asselineau D, Schaffar-Deshayes L, Darmon MY. Abnormal sequence of expression of differentiation mark-

ers in psoriatic epidermis: inversion of two steps in the differentiation program? *J Invest Dermatol* 1988; 90: 801–5

12. Mommers JM, van Rossum MM, van Erp PE, van De Kerkhof PC. Changes in keratin 6 and keratin 10 co-expression in lesional and symptomless skin of spreading psoriasis. *Dermatology* 2000; 201: 15–20

13. Haake AR, Polakowska RR. Cell death by apoptosis in epidermal biology. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 107–112

14. McCall CA, Cohen JJ. Programmed cell death in terminally differentiating keratinocytes: role of endogenous endonuclease. *J Invest Dermatol* 1995; 97: 111–114

15. Raskin CA. Apoptosis and cutaneous biology. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 885–896

16. Potten CS, Hendry JH. Clonogenic cells and stem cells in the epidermis. *Int J Radiat Biol* 1973; 24: 537–540

17. Makagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic disease. *Cancer* 1994; 74: 1720–4

18. Wrone-Smith T, Johnson T, Nelson B, Boise LH, Thompson CB, Nunez G, Nickoloff BJ. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo. *Am J Pathol* 1995; 146: 1079–1088

19. Pena JC, Fuchs E, Thompson CB. Cell Growth Differ 1997; 8: 619–29

20. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clinics in Dermatol* 2007; 25 (6): 504–9

21. Braun-Falco O, Schmoeckel C. *Arch Dermatol Res* 1977; 258: 9–16

22. Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterization of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 340–3

23. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 181–9

24. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *JEADV* 2003; 17 (Suppl. 2): 1–5

25. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, et al. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1523

26. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990; 300: 908

27. Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M, Strieter RM. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol* 1995; 146: 580–8

28. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878–87

29. Bos JD, Hagenaaers C, Das PK, Krieg SR, Voorn WJ, Kapsenberg ML. Predominance of memory T cells (CD4+, CDw29+) over naïve T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 24–30

30. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis. A disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunol Today* 2002; 7: 256–9

31. Sigmundsdottir H, Gudjonsson JE, Jonsdottir I, Ludviksson BR, Valdimarsson H. The frequency of CLA+ CD8+ T cells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 365–9

32. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555

33. Nicolas JF, Chamchick N, Thivolet J, Wijdenes J, Morel P, Revillard JP. CD4 antibody treatment of severe psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 321

34. Prinz J, Braun-Falco O, Meurer M, et al. Chimeric CD4 monoclonal antibody in the treatment of generalized pustular psoriasis. *Lancet* 1991; 338: 320–1

35. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB 389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442–7

36. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 44–50

37. Aringer M. T lymphocyte activation-an inside overview. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 7–13

38. Berridge MJ. Lymphocyte activation in health and disease. *Crit Rev Immunol* 1997; 17: 155–78

39. Friedl P, Gunzer M. Interaction of T cells with APCs: the serial encounter model. *Trends Immunol* 2001; 22: 187–91

40. Trowsdale J, Campbell RD. *Eur J Immunogenet* 1992; 19: 45–55

41. Mosmann TR, Sad S. *Immunol Today* 1996; 17: 138–46

42. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; US experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3–15

43. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752–9

44. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053–7

45. Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB, Kikuchi T, et al. *J Clin Invest* 1999; 104: 1527–37

46. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, et al. *J Clin Invest* 1998; 101: 783–94

47. Aiba S, Uddin Z, Nakagawa S, Sugawara S, et al. *Exp Dermatol* 2002; 11: 337–43

48. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin-homing T cells. *Nature* 1997; 389: 978–81

49. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 341: 1817–28

50. Terajima S, Higaki M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M. An important role of TNF- α in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 246–52

51. Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T. Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris. *Exp Dermatol* 2004; 29: 658–63

52. Baekkevold ES, Wurbel MA, Kivisakk P, et al. A role for CCR4 in development of mature circulating cutaneous T helper memory cell populations. *J Exp Med* 2005; 201: 1045–51

53. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999; 400: 776–80
54. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4 and the integrin alpha E beta7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest* 2001; 81: 335–47
55. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1–23
56. Guenther LC, Ortonne JP. Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 2–7
57. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 68–75
58. Kakurai M, Fujita N, Murata S, Furukawa Y, Demitsu T, Nakagawa H. Vasoactive intestinal peptide regulated its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 743–9
59. Wang Y, Jensen PJ. Regulation of the level and glycosylation state of PAI-2 during human keratinocyte differentiation. *Differentiation* 1998; 63: 93–9
60. Schuler G, Steinman RM. Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 1987; 161: 526–46
61. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, Bhushan M, Griffiths CEM. Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Br J Dermatol* 2000; 142: 401–12
62. Menter A, Gottlieb A, Feldman S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5): 826–50
63. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–55
64. Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ, McCabe S, et al. Humanization of an anti-LFA1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to rhesus LFA1. *J Immunol* 1996; 157: 4986–95
65. Tsankov, N., I. Grozdev. Efalizumab for psoriasis. *Exp Rev Dermatol* 2006; 1, 4: 503–515
66. Goldenberg MM. Etanercept, a novel drug for the treatment of patients with severe, active rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1999; 21: 75–87
67. Peppel K, Crawford D, Beutler B. A tumor necrosis factor receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med* 1991; 174: 1483–9
68. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghrayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251–9

Дерматози на бременността – съвременни клинични и терапевтични подходи

К. Семкова, Ж. Казанджиева, Л. Странски

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Pregnancy dermatoses – current clinical and therapeutic approaches

K. Semkova, J. Kazandjieva, L. Stranski

Department of dermatology and venereology, Medical University – Sofia

Резюме

Дерматозите на бременността са хетерогенна група заболявания с различна патогенеза, различна клинична картина и еволюция и различни подходи на терапевтично повлияване. Познаването и разграничаването им е важно за практиката, за да се предпазят както плодът, така и майката от евентуалните рискове и усложнения от заболяването или лечението му.

Abstract

Pregnancy dermatoses are a group of heterogeneous disease entities with distinct pathogenesis, characteristic clinics and evolution and variable therapeutic approaches. Their distinction is practically important for the prevention of mother and fetus from the risks and complications ensuing from the disease itself and from its treatment.

Въведение

Нормално протичащата бременност се характеризира със създаване на естествена хомеостаза между майката и плода с развитие на толерантност към генетично и имунологично различните фетални тъкани. Нарушаването на стройните механизми на баланс на тази хомеостаза води до развитие на различни заболявания. Сложните метаболитни, имунологични, ендокринни и съдови промени в майчиния организъм рефлектират върху кожата като

Научните открития от последните години и събраните клинични данни значително подобриха разбирането за патогенезата, прогнозата и лечението на специфичните дерматози на бременността. Тези новости доведоха до ревизия и създаване на нова класификация на заболяванията от тази група.

The clinical and laboratory research from the recent years, along with the growing body of clinical experience hugely improved our understanding of the pathogenesis, treatment and prognosis of the specific dermatoses of pregnancy. The new insights led to revision and reclassification of the entities in this group.

три типа промени: 1) Физиологични промени; 2) Повлияване на предшестващи дерматози; 3) Специфични дерматози на бременността.

Дерматозите на бременността представляват хетерогенна група от заболявания, които се проявяват изключително по време на бременността и следродовия период и се характеризират с различна прогноза за плода и различно лечение. Съвременната класификация включва четири заболявания: 1) Полимор-

фна ерупция на бременността; 2) Гестационен пемфигоз; 3) Атопична ерупция на бременността; 4) Холестаза на бременността [1] (табл. 1).

Полиморфна ерупция на бременността

Полиморфната ерупция на бременността (ПЕБ) е самоограничаващо се, сърбящо възпалително кожно заболяване с разнообразна морфология и начало в последните няколко седмици на бременността или следродовия период.

Епидемиология

ПЕБ е най-честата дерматоза на бременността с честота 1 на 160 бременности [2]. Проявява се обикновено при първа бременност, но може да се наблюдава и при многораждали жени в асоциация с прекомерно повишаване на телното или многоплодна бременност [2], които са рискови фактори и за по-ранно развитие на заболяването [3].

Етиология и патогенеза

Тригериращите фактори и механизмите на развитие на ПЕБ все още не са напълно изяснени, но заболяването не е свързано с аутоимунна или хормонална генеза. Повечето автори приемат, че бързото разтягане на коремната стена при първескини води до увреждане на съединителната тъкан с образуване на стрии и превръщане на неантигенни молекули в антигени и предизвикване на възпалителен процес [4, 5]. Наличието на дермален периваскуларен инфилтрат от активирани Т-хелперни лимфоцити [4], както и повишената честота при фактори, свързани с по-изразено разтягане на коремната стена (многоплодна бременност и ексцесивно повишено тегло при майката), потвърждават тази теория.

В кожа от ПЕБ лезии е изолирана фетална ДНК, като авторите предполагат, че ерупцията се предизвиква в резултат на микрохимизъм – фетални клетки, които мигрират в кожата на майката [6]. Разтягането на коремната стена повишава съдовата пропускливост и така улеснява мигрирането на химерни клетки в майчината кожа [4].

Асоциация с повишено тегло на плода или мъжки пол понастоящем се отхвърля [3].

В голямо мултицентрово ретроспективно проучване при 181 жени с ПЕБ е наблюдавана атопия при 55% от пациентките [3]. Авторите приемат, че атопията повлиява естествения ход на заболяването, но значението на тази връзка все още остава неясно дефинирано.

Таблица 1. Съвременна класификация на дерматозите на бременността (1) (Предшестваща класификация по Holmes и Black* и Shornick**)

Заболяване	Предшшни наименования и синоними
Гестационен пемфигоз (ГП)*	→ Гестационен херпес (Herpes gestationis)**
Полиморфна ерупция на бременността (ПЕБ)*	→ Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)** → Toxemic rash of pregnancy → Пруриго на бременността с късно начало
Холестаза на бременността (ХБ)	→ Жълтеница на бременността → Pruritus/Prurigo gravidarum
Атопична ерупция на бременността (АЕБ)	→ Prurigo gravidarum*, ** → Prurigo gestationis → Пруриго на бременността с ранно начало → Папулозен дерматит на бременността (Papular dermatitis of pregnancy) → Пруригозен фоликулит на бременността (Pruritic folliculitis of pregnancy)* → Екзема при бременност



Фигура 1. ПЕБ – уртикариални папули и плаки по латералната част на бедрото при пациентка в 30 г.с. на първа бременност

Начало и ход на заболяването

ПЕБ се развива в трети триместър от бременността (29–39 г.с.) или непосредствено след раждането (15%), но има и единични съобщения за развитие в края на втори триместър [2, 3]. Средната продължителност на обрива е около 6 седмици (от 1 до 16 седмици) [3]. Рецидиви при следващите бременности са редки и обикновено са свързани с наличие на повече от един плод [2].

Клинична картина

Заболяването започва с поява на силно сърбящи уртикариални папули и плаки по хода на *striae distensae*, които при 70% от жените конfluират и се разпространяват по корема, бедрата и глутеалната област. Лезии в коремната област се наблюдават в 97% от случаите, но характерно без периферично засягане, което е диференциално диагностично разграничаване от гестационния пемфигоз [фиг. 1]. В хода на заболяването обривът може да стане полиморфен с поява на везикули, таргетни лезии, еритем и екзематозни промени. ПЕБ може да засегне лицето, дланите и стъпалата в малък процент от случаите, но ливавично засягане не се наблюдава [3].

Прогноза

Феталната прогноза е отлична, без поява на кожни лезии или други увреждания при плода [1, 2].

Лабораторна диагностика

Диагнозата ПЕБ е предимно клинична. Хистопатологичните промени не са характерни, като се наблюдават хиперкератоза, паракератоза и спонгиоза в епидермиса и оток на папилите и смесен клетъчен възпалителен инфилтрат периваскуларно в дермата. Директната (ДИФ) и индиректната имунофлуоресценция (ИИФ) обикновено са отрицателни и се използват за отдиференциране на ПЕБ от пребулозната фаза на гестационния пемфигоз. В редки случаи ДИФ може да покаже отлагане на С3 и имуноглобулини по ДЕГ и съдовите стени, но моделът не е линеарен, а ИИФ винаги е отрицателна [2, 3].

Диференциална диагноза

Клинично ПЕБ трябва да се разграничава от пребулозната фаза на гестационния пемфигоз, уртикария, лекарствен екзантем, скабиес, еритема мултиформе.

Лечение

Заболяването е самоограничаващо се, без сериозни последствия и лечението е главно симптоматично. Прилагат се емолиенти

и средно силни локални кортикостероиди с или без перорални антихистамини от първа генерация. Безопасен по време на бременност е *Chlorpheniramine maleate* – 4 mg вечер. При по-тежки случаи, придружени от непоносим сърбеж, може да се приложи *Prednisolon* 30 mg дневно по схема с намаляване за 7–14 дни [7].

Гестационен пемфигоз

Гестационният пемфигоз (ГП) е рядко срещана, самоограничаваща се, силно прurigинозна булозна дерматоза на бременността и пурпериума с автоимунна генеза и имунологична, патогенетична и клинична връзка с булозния пемфигоз (БП). Описани са случаи на ГП и в асоциация с трофобластни тумори, *chorioncarcinoma* и *mola hydatidosa* [8, 9]. Името гестационен пемфигоз (*Pemphigoid gestationis*) е предложено през 1982 г. от Holmes и Black и понастоящем се е наложило в Европа, но в САЩ е по-разпространен терминът *Herpes gestationis* [10].

Епидемиология

ГП се среща при 1 на 50 000 бременности, като заболяването се наблюдава по-често при жени от бялата раса във връзка с повишена експресия на HLA-DR3 и HLA-DR4 антигени [11, 4]. ГП се асоциира с други автоимунни заболявания като болест на Grave, тиреоидит на Hashimoto, *alopecia areata* [12, 13].

Етиология и патогенеза

Заболяването се медира от автоантитела от клас IgG1, насочени срещу NC16A домейна на колаген XVII (BP180) в *lamina lucida* на дермоепидермалната граница (ДЕГ) [14, 15]. Колаген XVII се открива както в кожата, така и в плацентата и имунният отговор се тригерира от представяне на този собствен антиген в контекста на аберантна експресия на МНС клас II в плацентата [16]. Образуваните IgG антитела реагират кръстосано с колаген XVII в кожата, където фиксират и активират комплемента и привличат клетки на възпалението. Този процес води до увреждане на структурните компоненти на ДЕГ и образуване на були [11].

Заболяването има и генетична предиспозиция, изразена като асоциация с антигените HLA-DR3 (61–85%), HLA-DR4 (52%) и комбинация от двата антигена (43–45%) [4, 17]. 90% от жените с ГП имат комплементарен полиморфизъм с С4 нулев алел, но все още не е изяснено дали се касае за първичен генетичен маркер или за връзка с DR3 и DR4 [18].

Активността и ходът на заболяването се повлияват от промяна в нивата на прогестерона и естрогените, като при някои жени се наблюдават рецидиви на заболяването при менструация или прием на орални контрацептиви [19, 20].

Начало и ход на заболяването

ГП обикновено се появява през втория или третия триместър на бременността (средно 21–28 г.с.), но може да започне и през първия триместър или непосредствено след раждането (14–25%) [1, 2, 12]. През последните няколко седмици на бременността се наблюдава ремисия с рецидив непосредствено след раждането при 75% от жените. Спонтанна ремисия настъпва средно след 28 седмици, но има съобщения за хроничен ГП с продължителност над 6 месеца и за преминаване на ГП в БП [11, 12].

ГП може да се развие при всяка бременност, като обикновено се наблюдава при всяка последваща с по-ранно начало и по-тежка клинична картина. Много рядко (5–8%) следваща бременност може да остане незасегната (skir pregnancy) [12].

Клинична картина

Заболяването започва със силен сърбеж, последван от поява на еритемни папули и плаки, върху които, след няколко дни до седмици, се развиват групирани, напрегнати везикули и були /фиг. 2/. При 50–90% от жените първоначално обривът е локализиран периаumbilикално, като постепенно се дисеминира по целия корем, крайниците, дланите и стъпалата. Лигавиците и лицето се засягат рядко [2, 11].

Прогноза

При майки с ГП е повишена честотата на преждевременните раждания (16% преди 36 г.с. и 32% преди 38 г.с.), както и на плодове с поднормено тегло [21], без промяна в честотата на спонтанните аборти или феталната смъртност. 10% от новородените развиват преходен полиморфен уртикариален или везикулозен обрив от пасивното трансплацентарно преминаване на антитела. Симптомите обикновено са леки и преминават в рамките на няколко дни до седмици от появата на обрива [4, 22, 23].

Лабораторна диагностика

Стандартните диагностични изследвания са хистологично изследване и директна имунофлуоресценция (ДИФ). При неясни случаи може да се направят и индиректна имунофлуоресценция (ИИФ), Western-blot и ELISA [24].

Хистологично се наблюдава субепидермална була с еозинофилна спонгиоза и некроза на кератиноцитите в епидермиса и папиларен оток и смесен възпалителен инфилтрат в дермата [19].

ДИФ от перилезионална непроменена кожа показва линейно отлагане на С3 (100%) и IgG (25–50%) по ДЕГ /фиг. 3/. Конвенционалната ИИФ показва наличие на циркулиращи антиколаген XVII антитела в серума на 20% от болните, а комплемент фиксиращата ѝ модификация показва наличие на антитела при почти всички пациентки [11, 25]. С различни мо-

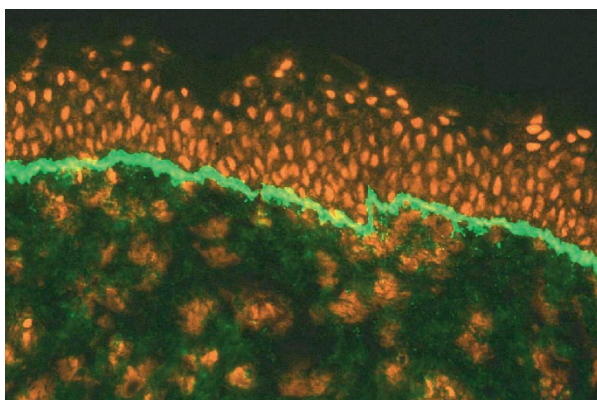


Фигура 2. ГП – уртикариални плаки с множество напрегнати були при 34-годишна пациентка в 23 г.с. на първа бременност (1)

дификации на ELISA се установяват антитела срещу NC16A домейна на колаген XVII, като титърът на тези антитела може да корелира с тежестта на заболяването [26, 27, 28].

Диференциална диагноза

ГП трябва да се отграничава от ПЕБ, групи булзни дерматози, уртикария, инсектен дерматит, контактен дерматит, лекарствени екзантеми.



Фигура 3. ДИФ от перилезионална кожа – линейно отлагане на С3 по ДЕГ (1)

Лечение

Основната цел на лечението е намаляване на сърбежа и предотвратяване появата на нови лезии. По-леките случаи се повлияват от приложение на локални кортикостероиди и перорални антихистамини, но в повечето случаи се налага системно приложение на кортикостероиди в доза 20–40 mg Prednisolone дневно за 7–14 дни с последващо намаляване по схема до минимална поддържаща доза. Естественият ход на ГП позволява намаляване на дозата в последните няколко седмици от бременността с повишаване непосредствено след раждането [2, 11].

При персистиране на заболяването и резистентност на кортикостероидната терапия, след раждане, могат да се прилагат и други средства като тетрациклини +/- никотинамид, интравенозни имуноглобулини, cyclophosphamide, интравенозни имуноглобулини в комбинация с ciclosporin, goserelin, rituximab и плазмафереза [11, 29].

Атопична ерупция на бременността

Атопичната ерупция на бременността (АЕБ) е най-честата пруригинозна дерматоза при бременните. Терминът е въведен за първи път от Ambros-Rudolph *et al.* през 2006 г. и обединява отгиференцираните в миналото нозологични единици екзема на бременността, пруриго на бременността и пруригинозен фоликулит на бременността [1, 30].

Епидемиология

Честотата на заболяването е около 1 на 300 бременности. Пациентките са с атопична диатеза или със семейна история за такава. Не се наблюдава връзка с броя на бременностите или с броя на плодовете [1].

Етиология и патогенеза

Бременността се характеризира с потискане на клетъчния имунитет и продукцията на Th1 цитокините (IL-12, IL-2, интерферон γ , etc.) и превалиране на хуморалния имунен отговор с продукция на Th2 цитокини (IL-4, IL-10, etc.). Това нарушаване на баланса на Th1/Th2 цитокините по време на бременността води до рецидивирание и влошаване на Th2-медицираните аутоимунни заболявания, между които е и атопичният дерматит.

Начало и ход на заболяването

АЕБ започва обикновено през втория триместър (75%), като в 20% от случаите се ка-

сае за влошаване на предшестващ атопичен дерматит, а в 80% е първоначална проява на заболяването или първа проява след дълга ремисия. След раждането се наблюдава значително подобрение с чести рецидиви при следващите бременности [31].

Клинична картина

Кожните лезии обхващат тялото и крайниците и са представени от два типа промени: екзематозни (Е-тип АЕБ), засягащи типичните за екзема области, при две трети от пациентките и папулозни (Р-тип) при останалите [1, 31] /фиг. 4/. Папулозните лезии са или типични пруриго-нодули, или дисеминирани, малки еритемни папули. Кожата обикновено е суха и се наблюдават второстепенни критерии за атопичен дерматит по Hanifin и Rajka [32].



Фигура 4. Атопична ерупция на бременността при 31-годишна пациентка в 23 г.с. на първа бременност (1)

Прогноза

Феталната прогноза е благоприятна без повлияване на плода от заболяването.

Лабораторна диагностика

Хистопатологичната картина е неспецифична и зависи от клиничния тип. Имунофлуоресцентните изследвания са отрицателни. В серума честата находка са високи нива на IgE антитела.

Диференциална диагноза

АЕП трябва да се отграничи от останалите специфични дерматози на бременността, както и от други неспецифични заболявания с подобна морфология.

Лечение

Лечението е симптоматично. Прилагат се емолиенти в комбинация с уреа или антипруригинозни средства и при необходимост – локални кортикостероиди за няколко дни. Тежките случаи могат да наложат прием на системни кортикостероиди и антихистамини [31].

Холестаза на бременността

Холестазата на бременността (ХБ) се характеризира с развитие на хормонално-медицирана обратима холестаза при генетично предразположени бременни жени, която клинично се проявява със силен сърбеж с вторични ексориации и с или без иктер. Описана е за първи път от Kehrger през 1907 г. като рецидивиращ иктер на бременността [2]. Овладяването на заболяването изисква мултидисциплинарен подход с включване на дерматолози, хепатолози, гинеколози и педиатри.

Епидемиология

Честотата на ХБ в Европа е 0,2–2,4% и е повишена при многоплодна бременност. Повишена честота се наблюдава в Скандинавските страни, Чили и Боливия, което се отдава на диетични фактори [4, 31]. Развитието на заболяването в определени области и в цели семейства говори и за генетична предиспозиция. При 50% от случаите се наблюдава фамилност [4].

Етиология и патогенеза

ХБ се медира от генетични и хормонални фактори, както и от фактори на средата, които водят до нарушаване на екскрецията на жлъчните соли, натрупването им в серума с отлагане в кожата и предизвикване на си-

лен сърбеж. От една страна, при пациентките се наблюдава мутация на някои гени (напр. MDR3 – ABCB4 гена), кодиращи транспортни протеини, отговорни за екскрецията [33]. От друга, в края на бременността метаболитните продукти на естрогените и прогестерона достигат максимални стойности и тяхното въздействие върху транспорта на жлъчните киселини в хепатоцитите води до холестаза. Естрогените намаляват обратното захващане на жлъчни киселини в чернодробните клетки и инхибират транспортните протеини, а метаболитите на прогестерона в серума наситят максималния транспортен капацитет на мембранните транспортни протеини в хепатоцитите [2, 4, 31].

Начало и ход на заболяването

ХБ обикновено се появява в трети триместър на неусложнена бременност, но има съобщения и за по-ранна поява. Спонтанна ремисия настъпва в рамките на първия месец след раждането с рецидив при последващите бременности при 60–70% от жените [4]. Оралните контрацептиви също предизвикват рецидив на сърбежа и холестазата и са противопоказани при жени с анамнеза за ХБ [2].

Клинична картина

Заболяването започва с генерализиран, интензивен сърбеж, който може да е акцентиран на дланите и стъпалата, влошава се през нощта и персистира през цялата бременност. Кожните лезии се появяват вторично в резултат на чесане и морфологията им варира от ексориации до *prurigo nodularis* в зависимост от продължителността на заболяването. Засягат се екстензорните повърхности на крайниците, корема и глутеусите. Екстрахепатална холестаза с клинично проявена жълтеница се наблюдава при 10–20% от пациентките след 2–4 седмици от началото на заболяването. В тези случаи се повишава рискът от развитие на недостиг на витамин К, удължаване на протромбиновото време с риск от развитие на хеморагии и от развитие на холелитиаза [2, 4, 31].

Прогноза

ХБ е свързана със значително повишаване на риска от преждевременни раждания (19–60%), фетален дистрес (22–33%) и мъртворождания (1–2%) [34]. Феталните увреждания се предизвикват от преминаването на токсични жлъчни соли през плацентата и намаленото им елиминиране, водещо до вазоконстрикция на хорионните съдове и плацентарна аноксия. Повечето

автори препоръчват фетално мониториране и индукция на раждането в 38 г.с. при леките и в 36 г.с. при по-тежките случаи [4].

Лабораторна диагностика

Диагнозата ХБ се потвърждава от повишени серумни нива на жлъчните соли, като за патологични при бременност се приемат стойности над 10 $\mu\text{mol/l}$. Понякога трансаминазите и ГГТ може да са повишени, а хипербилирубинемия се наблюдава само при 10–20%. Хистопатологичната картина е неспецифична, а имунофлуоресценцията е отрицателна [31]. Феталният риск корелира с промените в лабораторните стойности.

Диференциална диагностика

При съмнение за ХБ трябва да се изключат алергични реакции, други кожни заболявания, протичащи със сърбеж, прееклампсия, хемолiza, HELLP синдром, остър вирусен хепатит и хронично чернодробно заболяване.

Лечение

Леките форми на заболяването отговарят добре на симптоматично лечение с емолиенти и локални антипруригинозни средства [35]. Единственото патогенетично лечение с доказан ефект при рандомизирани клинични проучвания е урзодезоксихолевата киселина

Таблица 2. Основни характеристики на дерматозите на бременността (АХ – антихистамини, ДЕГ – дермоепидермална граница, ДИФ – директна имунофлуоресценция, ИИФ – индиректна имунофлуоресценция, КС – кортикостероиди, ОК – орални контрацептиви)

Заболяване	Честота	Начало	Клинична картина		Ход на заболяването; рецидиви	Лабораторна диагностика	Рискове за майката и плода	Лечение
			Морфология	Локализация				
Полиморфна ерупция на бременността	Много честота	3-и три-местър	Уртикариални папули и плаки	По хода на striae distensae с последващо дисеминиране по корема, глутеусите и бедрата	Преминува за около 6 седмици след раждането; рецидивите са редки	Неспецифична хистопатологична картина. Отрицателна имунофлуоресценция	Липсват	Емолиенти, локални и системни КС, АХ
Гестационен пемфиг	1 на 50 000 бременности	2–3-и три-местър	Уртики, везикули, були	Периумбиликално с последващо дисеминиране по корема, крайниците, дланите и стъпалата	Рецидив след раждането с последваща ремисия. По-тежък рецидив при всяка следваща бременност. Рецидиви при менструация и прием на ОК	Хистопатология – субепидермална була. ДИФ (+) – линейно отлагане на С3 и IgG по ДЕГ ИИФ (+)	Преждевременно раждане и плод с ниско тегло	Системни КС; тетрациклини; имуносупресори, IvIg, rituximab, плазмафеза
Атопична ерупция на бременността	Много честота	2-и три-местър	Екзематозни лезии; пруриго-лезии	Тялото и крайниците	Ремисия след раждането с честоти рецидиви при следващите бременности	Неспецифична хистопатологична картина. Повишени нива на IgE в серума	Липсват	Емолиенти, локални КС
Холестаз на бременността	10–150 на 10 000 бременности	3-и три-местър	Екскориации	Цялото тяло с акцентирание по дланите и стъпалата	Ремисия след раждането със 70% рецидиви при следващите бременности и при прием на ОК	Жлъчни соли >10 $\mu\text{mol/l}$	Преждевременно раждане, фетален дистрес, мъртво раждане	Урзодезоксихолева киселина

(УДХК), която не само намалява субективните симптоми при майката, но и подобрява прогнозата при плода [36]. УДХК намалява нивата на жлъчните киселини в кръвта от пълната връв, амниотичната течност и коластрата [37]. Тя представлява естествена хидрофилна жлъчна сол, която повишава екскрецията на хидрофобните соли и на прогестероновите метаболити [34]. Прилага се в дози от 15 mg/kg/дневно и единственият страничен ефект е лекостепенна диария [31].

Алтернативна терапевтична възможност е cholestyramine, който свързва жлъчните киселини и намалява ентерохепаталната им циркулация, но повишава риска от развитие на витамин К недостиг и кървене. Други лекарства, прилагани с различен успех, са dexamethasone, S-adenosyl-L-methionine и гр. Трябва да се има предвид, че единствено УДХК подобрява феталната прогноза [4].

Заклучение

Клиничната специфичност на дерматозите на бременността се определя от няколко основни фактора. От една страна, те са силно сърбящи и създават дискомфорт на пациентката, и от друга се развиват по време на бременността и са причина за сериозно безпокойство от страна на майката за здравето на плода. Това налага адекватно терапевтично поведение с облекчаване на симптомите на майката и предпазване на плода от действието на самото заболяване или на терапията. Важно е да се познават феталните рискове, естественият ход на заболяването, тенденцията към рецидивирание и влиянието на оралните контрацептиви, за да се изберат най-правилният терапевтичен подход и насоки за пациентката (табл. 2).

Книзопус

1. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA et al. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified. Results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 395–404.
2. Al-Fares SI, Vaughan-Jones S, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy: a re-appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15: 197–206.
3. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 54–60.
4. Krompouzou G, Cohen LM. Specific dermatoses of pregnancy: An evidence-based systemic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 1083–1092.
5. Becket MA, Goldberg NS. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy and skin distention. *Arch Dermatol*. 1991; 127: 125–6.

6. Aractingi S, Bertheau P, Le Goue C, et al. Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions of pregnancy. *Lancet*. 1998; 352: 1898–1901.
7. Black MM, McKey M, Braude PR et al. *Obstetric and Gynecologic Dermatology*. Mosby, 2001.
8. Djahansouzi S, Nestle-Kraemling C, Dall P, Bender HG, Hanstein B. Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of chorioncarcinoma – a case report. *Gynecol Oncol*. 2003; 89: 334–337.
9. Slazinski L, Degefu S. Herpes gestationis associated with chorioncarcinoma. *Arch Dermatol*. 1982; 118: 425–8.
10. Holmes RC, Black MM. the specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with specific emphasis on a proposed simplified classification. *Clin Exp Dermatol*. 1982; 7: 65–73.
11. Engineer L, Bhol K, Ahmed AR. Pemphigoid gestationis: A review. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 483–491.
12. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24: 255–259.
13. Shornick JK, Black MM. Secondary autoimmune diseases in herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 563–566.
14. Chimanovich I, Schmidt E, Messer G et al. IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in Pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*. 1999; 113: 140–142.
15. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N, Black MM. Collagen XVII/BP180: a collagenous transmembrane protein and component of the dermoepidermal anchoring complex. *Exp Clin Dermatol*. 2005; 30: 682–687.
16. Kelly SE, Black MM, Fleming S. Pemphigoid gestationis: a unique mechanism of initiation of an autoimmune response by MHC Class II molecules? *J Pathol*. 1989; 158: 81–82.
17. Shornick JK, Jenkins RE, Artlett CM et al. Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1993; 20: 123–126.
18. Shornick JK, Artlett CM, Jenkins RE, et al. Complement polymorphism in herpes gestationis: Association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 29: 545–549.
19. Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gillian JN. Herpes gestationis: Clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8: 214–224.
20. Holmes RC, Black MM, Jureca W. Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol*. 1983; 109: 131–139.
21. Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26: 63–68.
22. Al-Mutairi N, Sharma AK, Zaki A et al. Maternal and neonatal pemphigoid gestationis. 2004; 29: 202–204.
23. Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH et al. Herpes gestationis with identical lesions in the newborn: passive transfer of the disease? *Arch Dermatol*. 1976; 112: 1129–1131.
24. Shimanovich I, Broeker E, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: new insights into the pathogenesis lead to novel diagnostic tools. *Br J Obstet Gynecol*. 2002; 109: 970–976.
25. Beutner EH, Chorzelski TP, Kumar V. *Immunopathology of the skin*. н.м.: John Wiley and Sons, 1987; 373.
26. Sitaru C, Daehrich C, Probst C. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid antibodies. *Exp Dermatol*. 2007; 16: 770–777.

27. **Sitaru C, Powell J, Messer G et al.** Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of Pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol.* 2004; 03: 757–763.
28. **Satoh S, Seishima M, Sawada Y et al.** The time course of the change in antibody titres in herpes gestationis. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 119–123.
29. **Cianchini G, Masini C, Lupi F et al.** Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 388–389.
30. **Vaughan Jones SA, Hern S, Nelson-Piercy C et al.** A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 71–81.
31. **CA., Ambros-Rudolph.** Dermatoses of pregnancy. *JDDG.* 2006; 4: 748–761.
32. **Hanifin JM, Rajka G.** Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1980; 92: 44–47.
33. **Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al.** Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Human Mol Gen.* 2000; 9: 1209–1217.
34. **Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000; 33: 1012–1021.
35. **G., Kroumpouzos.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 316–318.
36. **Palma J, Reyes H, Ribalta J et al.** Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy : a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepat.* 1997; 27: 1022–1028.
37. **Brites D, Rodrigues CMP.** Elevated levels of bile acids in colostrums of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy. *J Hepatol.* 1998; 29: 743–751.

Алергия към латекс при медицински специалисти

**А. Кулберг, А. Търев, М. Йорданова, М. Цветкова,
Р. Дърленски, Ж. Казанджиева**

Катедра по кожни и венерически болести, Медицински факултет,
Медицински университет – София

Latex Allergy in Health Care Specialists

**A. Kulberg, A. Tarev, M. Jordanova, M. Tsvetkova,
R. Darlenski, J. Kazandjieva**

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

Резюме

Професионалните кожни заболявания са социалнозначими не само от медицинска, но и от икономическа гледна точка. Дерматозите, причинени от контакта с латексови медицински изделия, заемат съществена част сред професионалните кожни заболявания при здравните специалисти. В зависимост от клиничната изява и патогенетичните механизми се различават иритативен и алергичен контактен дерматит и контактна уртикария към латекс.

Атопичният терен и нарушаването на кожната бариера са едни от основните рискови фактори за възникването на контактните дерматози сред здравните специалисти. Кли-

ничната картина на алергията към латекс е разнообразна и варира в зависимост от индивидуалната чувствителност и влиянието на факторите на заобикалящата среда.

Диагностиката на алергията към латекс е комплексна и изборът на адекватен *in vivo* или *in vitro* диагностичен метод е от съществено значение за поставяне на диагнозата. Дискутират се различните терапевтични подходи и профилактични мерки за лечението и превенцията на разпространението на алергията към латекс при здравните специалисти.

Ключови думи: контактен дерматит, уртикария, професионални дерматози

Abstract

Skin diseases with occupational origin have deep social and economic impact. In the profession of healthcare workers, contact allergy to latex represent a major part of the occupational dermatoses. Depending on the etiology mechanisms and the clinical manifestation, the contact reactions to latex product can be divided into 3 groups, i.e. irritant contact dermatitis, allergic contact dermatitis, and contact urticaria.

Atopic diathesis as well as the impediment of the skin barrier function is amongst the most important predisposing factors for contact allergy

to latex. The disease manifestation and course are dependent on the individual cutaneous reactivity and on the factors of the surrounding environment.

Diagnosing latex allergy is a complex process that requires an adequate selection of a certain *in vivo* and/or *in vitro* test. In addition, reading this paper will allow the readership to get acquainted with the therapeutic and prevention strategies in latex contact allergy.

Keywords: contact dermatitis, urticaria, occupational skin disease

Въведение

Предмет на настоящия обзор е възникването на професионални дерматози, предизвикани от въздействието на латекс и ускорителите, необходими за производството му. Алергията към латекс се описва за първи път през 70-те години на миналия век. Популационната честота на алергични реакции към латекс е ниска – около 0,1%, но при здравни специалисти, поради честата експозиция на латекссъдържащи продукти, нараства значително – до 17% [1].

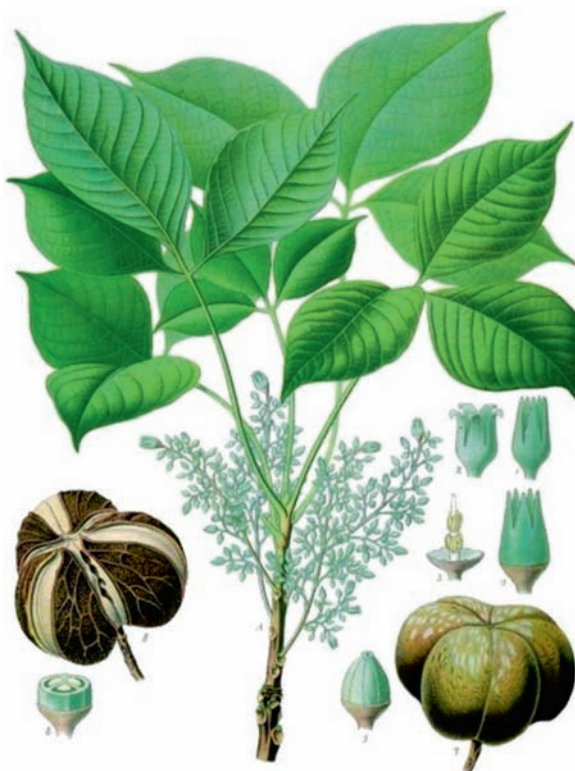
Латекс

Латексът представлява емулсия, състояща се от полимерни микрочастици във водна среда [1]. Естественият латекс се добива от растението *Hevea brasiliensis*, принадлежащо към сем. Euphorbaseae /фиг. 1/. В природата съществува под формата на млекообразен сок, който коагулира под въздействието на въздуха. В повечето растения латексът е бял на цвят, но може да бъде жълт, оранжев до червен в зависимост от растителния вид. Съществува и синтетичен латекс – бутадиенов, бутадиенстиренов, хлоропренов, полиуретанов и силиконов полимер [1]. При производството на латексови изделия се добавят различни съставки като ускорители и активатори на вулканизацията, забавители, омекчители, противостарители, пълнители, оцветители и др. [1]. Всички тези вещества могат да играят допълнително роля на контактни сенсibiliзатори.

Професионални дерматози, причинени от латекс

От 90-те години насам се отчита рязко увеличаване на случаите с алергия към латекс, която може да има както кожни, така и респираторни прояви. Тази тенденция се дължи на все по-честото използване на латексови ръкавици с цел предпазване от трансмисия на HIV, хепатит В, С и други инфекциозни заболявания [1].

Латексът, или по-точно протеините, съдържащи се в него (Hev b 1, 2, 3, 4 и др.), предизвикват най-често алергична контактна уртикария или генерализирани алергични реакции (IgE-медирирани реакции от бърз тип). Контактният дерматит се причинява от ускорителите, необходими за производството на латекса, и е клетъчно-медирирана имунологична реакция от забавен тип [1]. В допълнение, концентрацията на латексови частици във въздуха допълнително играе роля за сенсibiliзацията и реакцията от страна на диателната система при индивиди [1].



Фигура 1. а) *Hevea brasiliensis*



Фигура 1. б) Метод за получаване на натурален (естествен) латекс чрез прорязване кората на дървото

Контактен дерматит

Латексовите изделия, най-вече ръкавиците, имат водеща роля за възникване на контактен дерматит. От проведени изследвания в болнични заведения става ясно, че иритацията и сенсibiliзацията към латекс са в пряка връзка с честотата и продължителността на използването на латексови ръкавици. Това поставя здравните професионалисти от хирургичните, интензивните и инвазивни отделения в групата с най-висок риск за контактен дерматит, причинен от латексови изделия.

Механизмът на възникване на контактният дерматит към латексовите производни е комплексен. Той може да се представи като диаграма – в основата е нарушената бариерна функция на кожата, която улеснява както иритацията, така и сенсibiliзацията и в зависимост от патогенетичния механизъм води до иритативен или алергичен контактен дерматит /фиг. 2/.

Иритативен контактен дерматит

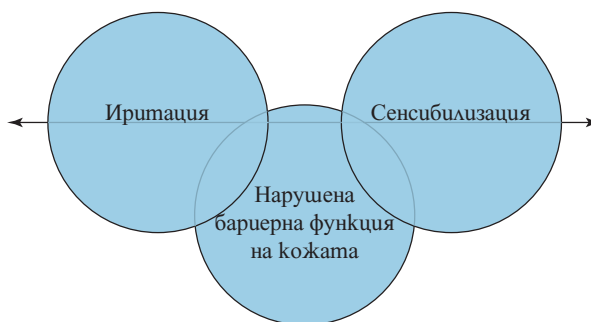
Най-голямо значение за здравните професионалисти има кумулативният иритативен контактен дерматит. Този вид професионална дерматоза се обособява от подпорова и многократна експозиция на дразнителя.

Патогенетичните механизми са разнообразни. Най-голямо значение за развитието на иритативен феномен има епидермалната бариера, състоянието на stratum corneum и водно-липидната мантия. От една страна, кератиноцитите под действие на иритантите секретират цитокини и хемокини. От друга страна, лангерхансовите клетки и Т-лимфоцитите секретират също медиатори на възпалението, най-вече IL-2, TNF- α , IFN- γ [1]. От групата на ендогенните фактори все по-голямо значение придобива атопичният терен [1]. В последните години нарастват доказателствата за коморбидност между атопичен дерматит и иритативен/алергичен контактен дерматит, свързани с латекс и други иритативни, респ. алергизиращи агенти [1].

Иритативният дерматит, в резултат от употребата на латексови ръкавици, засяга кожата на дланите. Характеризира се с картината на субакутна и хронична контактна екзема с преобладаване на кожна ксероза, десквамация и рагади.

Алергичен контактен дерматит

Забавеният тип свръхчувствителност (IV тип реакция) при индивидите, изложени на експозиция към латекс, се причинява от раз-



Фигура 2. Схематично представяне на влиянието на патогенетичните механизми при възникването на контактни дерматози при здравните специалисти

лични вещества, използвани в преработването на естествения материал. В зависимост от производствените етапи това са ускорители и активатори на вулканизацията, омекчители, противостарители, пълнители и оцветители. Химически тези вещества представляват най-често тиурамови и тиокарбаматни производни.

Важна роля за развитието на сенсibiliзацията е състоянието на кожната бариера и оклузията, характерна за употребата на латексови ръкавици. Продължителната оклузия уврежда защитната функция на епидермиса, повишава трансепидермалната водна загуба, увеличава пермеабилитета и улеснява пенетрацията на алергизиращи молекули [1, 2].

За разлика от иритативния контактен дерматит, клиничната изява на алергичния дерматит настъпва едва 48 до 96 часа след експозицията на алергена [1]. По-често се наблюдава развитието на остра екзема с преобладаване на везикулозните обривни елементи. На *таблица 1* са представени разликите между отделните форми на контактни реакции към латекс и неговите производни.

Контактна уртикария

Контактната уртикария, подобно на контактният дерматит, най-често засяга участъците, които са били в съприкосновение с алергена и значително по-слабо разположените в близост зони. Тя се предизвиква от разтворими протеини, които влизат в пряк контакт с кожата, и спада към групата на имунологичната контактна уртикария (I тип реакция, IgE-медирана). Рисковите групи за развитие на контактна уртикария се припокриват с тези, страдащи от алергичен контактен дерматит.

В изследване, проведено в хирургично отделение, сред персонал, ползващ минимум един

път дневно латексови ръкавици, се отчита, че 21 от 313 здравни професионалисти (6,7%) имат данни за контактна уртикария. Клинично се наблюдават уртики на мястото на контакта, но е възможно и разпространение на обривите извън зоните на експозиция и дори анафилактичен шок [1].

Приблизително 50% от пациентите, които са алергични към латекс, имат данни за съпътстващи кръстосани реакции с други алергени. Асоциирането на алергичната реакция към латекс с алергичната реакция към някои храни се обобщава под термина «latex-food allergy syndrome» [1]. Най-чести сред тези храни са плодовете като банан, киви, авокадо и кестени. По-рядко срещани са комбинираните алергични реакции към латекс и бадеми, ябълки, цвекло, елда, бяло брашно, целина, цитрусови плодове, смокини, грейпфрут, лешници, маруля, папая, праскова, фъстъци, кайсии, круши, ананас, спанак, ягоди, сладък пипер, домати, орехи, диня, горски плодове и голям брой подправки. Консумацията на тези храни допълнително може да влоши кожната симптоматика при болни с IgE-медицирана свръхчувствителност към латекс.

Диагностика

Диагностиката на алергията към латекс е комплексна и изборът на адекватен диагностичен метод е от съществено значение. За определяне на честотата и тежестта на латексовата алергия са важни въпросниците за скрининг на здравните специалисти [1]. Въпреки това обективните *in vivo* и *in vitro* диагностични методи представляват златен стандарт в клиничната диагностика.

Епикутанно тестване

Използва се за диагностициране на алергичния контактен дерматит. Употребява се целева серия за алергия към добавители в производството на каучук (rubber additives) [1]. През 80-те години на миналия век е въведено скриниращо тестване с thiuram- и carba-микс (табл. 2). Положителните реакции към двата микса се приемат за сигурен маркер за алергия към добавители, използвани в производството на латексови изделия [1, 2].

Тест с убождане (prick test)

Използва се за диагностициране на IgE-медицирани реакции към латексовите протеини. Основава се на *in vivo* приложение на предварително приготвен стандартизиран разтвор, съдържащ латексовия алерген. Когато няма

Таблица 1. Контактни реакции към латекс

Тип реакция	Клинични особености	Метод за диагностика
Иритативен контактен дерматит (неалергична генеза)	Преобладаване на десквамацията, разадите и сухотата на кожата	Чрез изключване на диагноза-та алергичен контактен дерматит при епикутанното тестване
Алергичен контактен дерматит (забавен тип, клетъчно-медицирана свръхчувствителност – IV тип)	Латентен период от 48 до 96 часа от експозицията към алергена. Почесто се срещат папуло-везикулозни промени	Епикутанно тестване – химикали, използвани в преработването на натуралния латекс
Алергична контактна уртикария (IgE-медицирана реакция от бърз тип – I тип)	Обривни елементи: уртики. Начало – от 5 до 60 минути след контакта. Възможен е успореден пристъп на астма/алергичен ринит	<i>In vivo</i> тестове – тест с убождане (prick) – интрадермално тестване – провокационни тестове <i>In vitro</i> (ELISA, RAST) тестове за определяне на специфични IgE в серума

Таблица 2. Химичен състав на скрининг алергените за контактен дерматит към химикали, използвани в производството на латексови изделия

Алерген (микс от алергени)	Концентрация, вехикулум	Съставни елементи
Thiuram mix	1%, petrolatum	tetramethylthiuram monosulfide tetramethylthiuram disulfide tetraethylthiuram disulfide dipentamethyl-enethiuram disulfide
Carba mix	3%, petrolatum	N,N-diphenylguanidine zincum diethyldithiocarbamate zincum dibutyldithiocarbamate

възможност да се използва готов тест, се приготвят алерген, като в латексова ръкавица се слага 2–3 ml физиологичен разтвор. След 24 часа получената течност се използва като алерген за тестването. Тестът с убождане има 80–95% чувствителност. По подобие на теста с убождане е възможно и провеждането на интрадермален тест, но поради риск от

анафилактични реакции този метод намира все по-ограничено приложение.

Провокационен тест

Той се използва, когато стандартизираните *in vivo* тестове са отрицателни, а анамнезата свидетелства за връзка на клиничните симптоми с употребата на латексови продукти.

Пациентът трябва да носи на едната си ръка пръст от латексова ръкавица, а на същия пръст на другата ръка такъв от винилова ръкавица – контрола [1]. Тестът се отчита на 20-ата минута и втория час. Положителен е при клинични прояви на еритем, едем и сърбеж. При отрицателна реакция е възможно тестът да се повтори с цяла латексова и контролна ръкавица вместо употребата на един пръст от ръкавицата.

In vitro тест

In vitro тест се използва в случаите, когато има анамнеза за анафилактични и генерализирани реакции към латексови продукти. Други индикации са пациенти с нестабилна астма, болни с активна екзема по време на тестването, лечение с антихистаминови препарати, както и деца. Използваната методика включва определяне на специфични IgE в серума на болния чрез радиоалергосорбентен тест или ELISA методика. Чувствителността на *in vitro* тестовете е по-малка от тази на теста с убождането, затова те се използват само при посочените индикации

Лечение и превенция

Терапията на алергията към латекс включва обичайните мерки при контактна алергия: прекратяване на контакта с алергена, патогенетично повлияване на симптоматиката с антихистаминови и противовъзпалителни средства и грижи за кожата. Както при всяка професионална дерматоза, избягването на контакта с латекс включва професионална консултация и евентуално трудоустрояване – смяна на работната среда с избягването на експозиция. Лицата, реагиращи със системни прояви (анамнеза за анафилактични реакции към латекс), трябва да разполагат с автоинжектор, съдържащ адреналин, с цел бързо овладяване на симптомите.

Използването на бариерни кремове намалява честотата на алергичните реакции от забавен (IV) тип [1]. Друг вариант за създаване на физическа бариера за контакт с алергена е употребата на памучни ръкавици под латексовите.

Правени са опити за смяна на производствените технологии и въвеждане в употреба на ръкавици с ниско съдържание на латексови протеини [1] и ръкавици без съдържание на талкова пудра [1]. Според едно проучване въвеждането на тези рационализации в ежедневната практика води до намаляване на алергичните реакции към латекс [1].

През 1998 г. се синтезират първите латексови екстракти за специфична имунотерапия (хипосенсибилизация) [1]. Данните за ефективност на този вид терапия са противоречиви. Понастоящем се провежда субкутанна или сублингвална имунотерапия с доказана ефективност, но и съществен риск от нежелани реакции [1].

Алергията към латекс трябва задължително да се вписва в алергологичния паспорт на пациента. Това се налага поради риска от анафилактични реакции, както и във връзка с кръстосаните реакции на латекс с някои храни.

Заклучение

Алергията към латекс е проблем със социална и икономическа значимост. Клиничната проява на свръхчувствителността към латекс може да бъде причина за трайна нетрудоспособност. Най-съществен елемент от поставянето на диагнозата са различните методи за алергологично тестване, които трябва да бъдат направени от специалист дерматоалерголог, който да предложи и комплексен терапевтичен подход.

Книгопис

1. Chelminska M Latex allergy – part I. *Pneumonol Alergol Pol.* 2004;72:143-9
2. Ricci AR. Latex allergy. *Med Health R I.* 2008 ;91:184–6.
3. Filon FL, Cerchi R. Epidemiology of latex allergy in healthcare workers. *Med Lav.* 2008;99:108-12.
4. Truscott W. The industry perspective on latex. In Fink, J (ed) *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1995.
5. Zak HN KL, Schwarzenberger K, Barry MJ, Galbraith GM. Health-care workers and latex allergy. *Arch Environ Health.* 2000;55:336–46.
6. Miri S PZ, Zarinara A, Heidarzade M, Kazemnejad A, Kardar G, Firooz A, Moin A. Prevalence of type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to latex and rubber additives in operating room staff with glove-related symptoms. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:557–63
7. Dieguez, M.C., Pulido Z, de la Hoz B, Blanco R, Cerecedo I, Fernández-Caldas E, Swanson M. Latex allergy in healthcare workers: an epidemiological study in a Spanish hospital. *Allergy Asthma Proc.* 2007. 28, 564–70.

8. Frosch P J, Menne T, Lepoittevin JP. Contact Dermatitis. 4th ed. 2006, Berlin: Springer-Verlag.p. 70-72.
9. Watts DN, Jacobs RR, Forrester B. An evaluation of the prevalence of latex sensitivity among atopic and non-atopic intensive care workers. *Am J Ind Med*, 1998. 34, 359–63.
10. Field EA. Atopy and other risk factors for UK dentists reporting an adverse reaction to latex gloves. *Contact Dermatitis*, 1998. 38, 132–6.
11. Zhai H, Maibach HI. Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2001, 14: 1–10.
12. Warner RR, Stone KJ, Boissy YL. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol*, 2003. 120, 275–84.
13. Deval R, Ramesh V, Prasad GB, Jain AK. Natural rubber latex allergy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74(4):304–10.)
14. Amin S, Maibach HI. Immunologic contact urticaria – definition. In: Amin S, Lahti A, Maibach HI, eds. *Contact Urticaria Syndrome*. CRC Press;1997:chap 2.
15. Conti A gM, Hoffmann-Sommergruber K, Wagner S, Amato S, Mistrello G, Asero R. Identification of latex UDP glucose pyrophosphorylase (hev b UDPGP) as a novel cause of latex fruit allergy syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39:116–8.
16. Buss ZS, Frode TS. Screening for latex sensitization by questionnaire: diagnostic performance in health care workers. *Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:12–6.
17. Странски Л. Клинични и експериментални проучвания върху каучуковия дерматит, Канг.гис.,1983, София
18. Clayton TH, Wilkinson SM. Contact dermatoses in healthcare workers: reduction in type I latex allergy in a UK centre. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(3):221–5
19. Nettis E, Assennato G, Ferrannini A, Tursi A. Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(3):441–7
20. Potter PC, Crombie I, Marian A, Kosheva O, Maqula B, Schinkel M. Latex allergy at Groote Schuur Hospital-prevalence, clinical features and outcome. *S Afr Med J*. 2001; 91(9):760–5.
21. Modak SGT, Shintre M, Sampath L, Caraos L, Geraldo I. A topical cream containing a zinc gel (allergy guard) as a prophylactic against latex glove-related contact dermatitis. *Dermatitis*. 2005 ;16(1):22–7.
22. Belleri LCM. Old and new types of sanitary gloves: what has improved? *Med Lav*. 2008;99(2):80–4.
23. Edelstam G, Karlsson G. Glove powder in the hospital environment -- consequences for healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002;75:267–71.
24. Filton FL. Epidemiology of latex allergy in healthcare workers. *Med Lav*. 2008;99:108–12.
25. Tabar AI , Gómez B, García B, Lizaso MT, Echechipía S, Arroabarren E, Olaguibel JM. Treatment perspectives: immunotherapy with latex. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002;30:163–70.
26. Rolland JM. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:898–912.

Папулозна акантолитична дискератоза

М. Кадурина, Б. Димитров, Д. Николова, Е. Обрешкова, Ст. Тонев

Катедра по дерматовенерология и алергология, ВМА – София

Papular Acantholytic Dyskeratosis

M. Kadurina, B. Dimitrov, D. Nikolova, E. Obreshkova, St. Tonev

Department of Dermatovenereology and allergology, MMA – Sofia

Резюме

Папулозната акантолитична дискератоза (PAD) е рядко срещана дерматоза, описана за първи път от Chorzelski и съавт. през 1984 г. Клинично състоянието се характеризира с поява на симетрични, полусферични, сивкавобелезникави или кафеникави папули с гладка повърхност, отделно стоящи или конфлуиращи в плаки. Предилекционни места за поява на папулите са вулва, перинеум, penis, скротум, ингвинални и субмамарни гънки. Хистологично се установяват белезите, типични за Morbus Darier: супрабазални цепки, акантолитични и дискератотични клетки във всички слоеве на епидермиса (corps ronds в гранулозния слой и grains в паракератотичната зона), хиперкератоза и паракератоза, като пациентите са с негативна фамилна анамнеза и липса на подобен обрив, засягащ други области на тялото и крайниците.

Abstract

Papular Acantholytic Dyskeratosis (PAD) is a rarely seen dermatosis, described by Chorzelski in 1984. Clinically the condition is characterized by the presence of persistent and symmetrically distributed discrete, dome-shaped, whitish or brown smooth papules. The sites most commonly involved include vulva, perineum, penis and scrotum, inguinal and submammary area. Histopathological examination reveals the typical features of Darier's disease: suprabasilar clefts, acantholytic and dyskeratotic cells at all levels of the epidermis (corps ronds in the granular layer and grains in the parakeratotic zone), hyperkeratosis and parakeratosis. The patients have no family history of similar skin condition or rash elsewhere on the body.

Представяме 24-годишен мъж с множество белезникави папули и плаки с гладка повърхност, локализирани в ингвиналните гънки и скротума с давност една година. Лекуван амбулаторно с локални антимикотици и кортикостероиди – без ефект.

Хистологичната картина, негативната директна имунофлуоресценция (ДИФ) и направеното дактилоскопско изследване потвърдиха диагнозата папулозна акантолитична дискератоза.

Пациентът започна лечение с Isotretinoin (Roaccutane®) 20 mg дневно р.о. за 10 седмици с много добър резултат. Това е първият описан случай в българската литература.

Ключови думи: папулозна акантолитична дискератоза, дактилоскопия, терапия

We present a 24-year-old man with a 1-year history of symmetrical eruption in the inguinal areas and scrotum, consisted of multiple whitish, dome-shaped, smooth individual papules and plaques. Previous treatment with topical steroids and antimycotics have been unsuccessful. Histopathological examination, negative direct immunofluorescence (DIF) and fingerprint identification confirmed the diagnosis of PAD. The patient was treated with oral Isotretinoin 20 mg daily for 10 weeks with good clinical effect. This is the first case reported in the Bulgarian literature.

Keywords: papular acantholytic dyskeratosis, dactyloscopy, therapy

Въведение

Папулозната акантолитична дискератоза (PAD) е рядко срещана дерматоза, описана за първи път от Chorzelski et al. през 1984 г. [1]. Досега в литературата са публикувани 22 случая под различни наименования: Papular acantholytic dyskeratosis of the vulva [1–4], Papular acantholytic dyskeratosis of the penis [5], Papular acantholytic dyskeratosis [6, 7], Papular acantholytic dyskeratosis of the genitalia [8], Acantholytic dermatosis localized to the vulvocruel area [9] и Intertriginous acantholytic dyskeratosis [10]. Заболяването засяга предимно жени (съотношение жени/мъже – 3:1). Клинично състоянието се характеризира с поява на симетрични, полусферични, сивкаво-белезникави или кафеникави папули с гладка повърхност, отделно стоящи или конfluиращи в плаки. Лезиите могат да бъдат асимптоматични или съпроводени със сърбеж, парене или болка. Предилекционни места за поява на папулите са вулва, перинеум, penis, скротум, ингвинални и субмамарни гънки. Описан е и случай с локализация на лезиите в областта на подбедриците [7] и два случая – с локализация в областта на трункуса [11]. Началото на заболяването е най-често в 3–5 десетилетие. Липсва фамилна обремененост и не се установяват провокиращи фактори. Съществуват предположения за ролята на овариалните хормони в патогенезата на заболяването [6], както и на някои вирусни [5] и микотични [9] инфекции.

Хистологично се установява фокална акантолитична дискератоза, наподобяваща Morbus Darier, Morbus Grover, а при минимално изразена дискератоза – Morbus Hailey-Hailey [9, 12]. Директната имуофлуоресценция е негативна [4, 8, 12].

Представяме случай на PAD с локализация на лезиите в ингвиналните гънки и скротума.

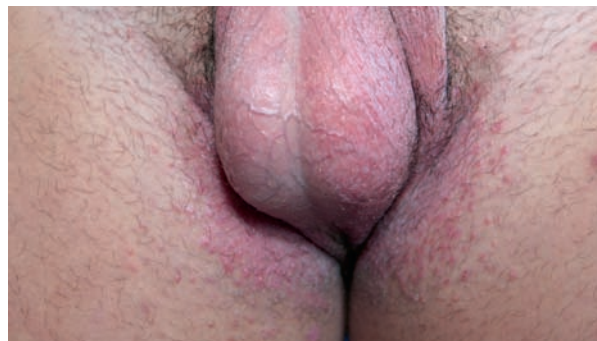
Описание на случая

И.З., 24-годишен мъж, лекуван амбулаторно в Катедра по дерматовенерология и алергология към ВМА – София. От около година забелязал зачервяване, леко подмокряне и поява на белезникави изменения по кожата в ингвиналните гънки и скротума, субективно съпроводени с умерен сърбеж до пареща болка. Лекуван амбулаторно с локални антимикотици и кортикостероиди – без ефект.

Фамилна анамнеза – необременена.

Дерматологичен статус

Патологичните изменения ангажират симетрично кожата на ингвиналните гънки и



Фигура 1.



Фигура 2.



Фигура 3.

скротума. Представени са от множество полусферични, белезникави папули с големина 3–4 mm/d, гладка повърхност, отделно стоящи, а на места конfluиращи в плаки, еритем и мацерация. Видими лигавици и кожни придатъци – незасегнати /фиг. 1, 2, 3/.

Лабораторни изследвания

ПКК, биохимично изследване на кръв и урина – в референтни граници

Нативен препарат с КОН за спори и мицели – отрицателен

Посевка върху среда на Sabouraud – без растеж

Микробиологично изследване – нормална бактериална флора

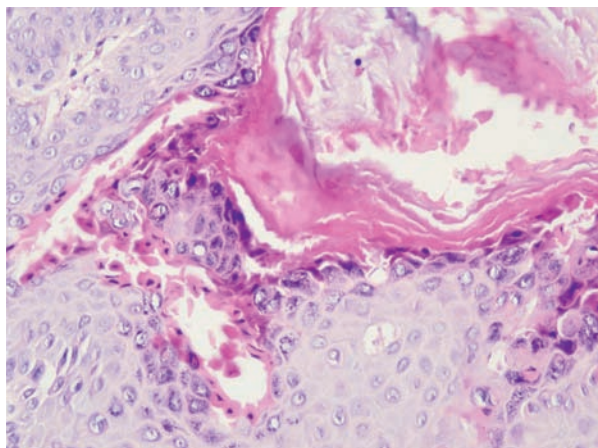
Ехография на коремни органи – нормален ехографски образ

Рентгенография на бял гроб и сърце – без отклонения

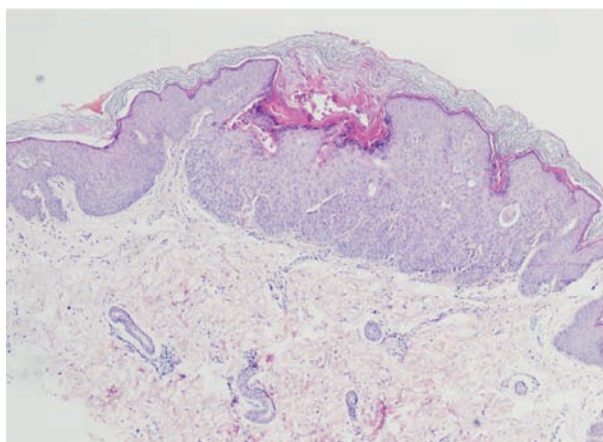
Директна имунофлуоресценция от перилезионална кожа – негативна

Хистологично изследване – ограничено изразена акантоза на епидермиса и силно изразена хиперкератоза /фиг. 4/. В долните участъци на епидермиса се виждат дискретни цепки между епидермалните клетки, а в целия епидермис – доста дискератотични клетки /фиг. 5/, разположени на групи в гранулозния и роговия слой /фиг. 6/, т. нар. corps ronds /фиг. 7/ и grains /фиг. 8/ – хистологична картина, типична за Morbus Darier.

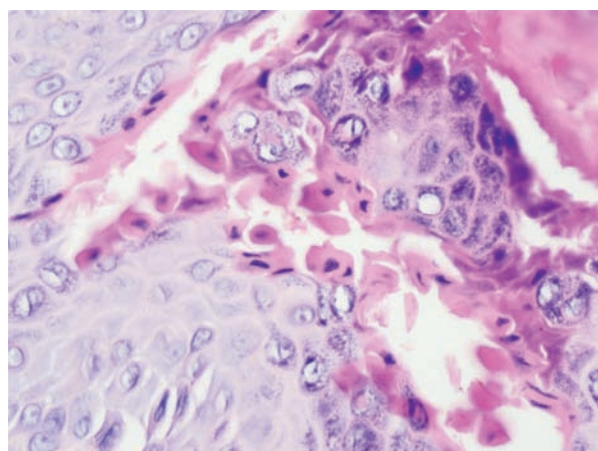
Направеното дактилоскопско изследване на крайните фаланги на пръстите на ръцете показва тенденция към заличаване на епидермалните гребени и образуване на т. нар. “бели линии” при L5 и R4 – промени, специфични за акантолитичните дискератотични дерматози /фиг. 9/.



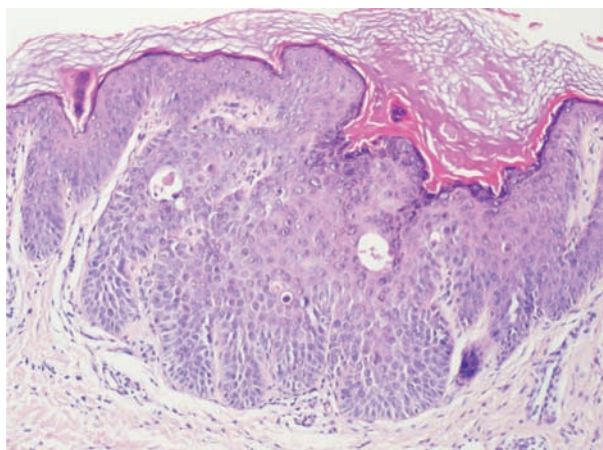
Фигура 6.



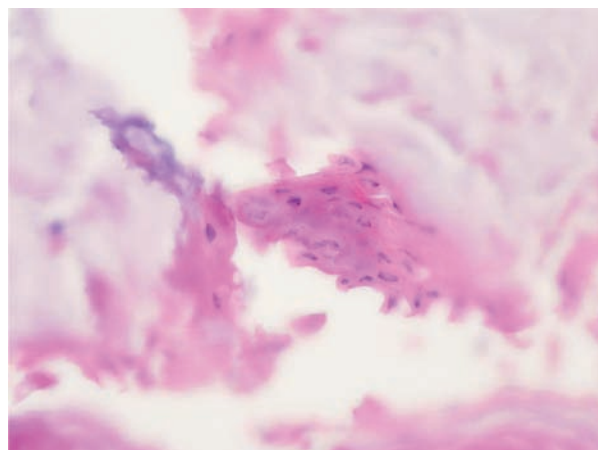
Фигура 4.



Фигура 7.



Фигура 5.



Фигура 8.

Терапия

Пациентът започна лечение с локален ретиноид – Tretinoin 0,05% за 3 седмици. Поради липсата на ефект от локалната терапия бе включен системен ретиноид – Isotretinoin (Roaccutane®) 20 mg дневно р.о. за 10 седмици с много добър резултат. Пациентът е в процес на проследяване, като в зависимост от терапевтичния ефект обсъждаме включване на CO₂ лазер.

Обсъждане

През 1972 г. Ackerman въвежда термина Focal acantholytic dyskeratosis (FAD) за обозначаване на хистологичен модел независимо от клиничната картина, характеризиращ се с фокални промени, включващи: супрабазални цепки (лакуни) около запазени папили (виле), акантолитични и дискератотични клетки във всички слоеве на епидермиса (corps ronds в гранулозния слой и grains в паракератотичната зона), хиперкератоза и паракератоза. В опит да обхване разнообразната клинична изява на тези хистологични промени той предлага следната класификация, базирайки се на броя, размера на лезиите и тяхното персистиране (табл. 1).

Акантолитичната дискератоза е обичайна хистологична находка при Morbus Darier, Morbus Grover, Morbus Hailey-Hailey и Warty dyskeratoma [14, 15].

Инцидентна FAD е описвана при доброкачествени и злокачествени епителни лезии, фиброхистиоцитни, възпалителни, меланоцитни лезии и други. FAD се открива в първичната лезия или в „клинично здравата кожа“ в съседство с наличната лезия. Причината за това състояние остава неизвестна [16] (табл. 2).

През 1984 г. Chorzeliski et al. [1] представят клинично и хистологично уникален случай на акантолитична дискератоза при 23-годишна жена с множество асимптоматични полусферични белезникави папули с гладка повърхност, локализирани предимно в областта на labia majora. Клинично състоянието се отличава от Morbus Hailey-Hailey с персистирането на папулите в продължение на 6 години и липсата на дискомфорт, фисури или везикули. Хистологично се установяват хиперкератоза и паракератоза, области, типични за Morbus Hailey-Hailey – акантолиза, интраепидермални везикули и други, характерни за Morbus Darier – дискератотични клетки в целия епидермис, включително corps ronds и grains. Имунофлуоресцентните изследвания (ДИФ и ИИФ) били негативни. Авторите предлагат названието



Фигура 9.

Таблица 1. Класификация на FAD, Ackerman [13]

Солитарни лезии

Дискретна лезия – случайна хистологична находка
Паулозни
Нодуларни

Мултиплени лезии

Персистиращи
Morbus Darier
Систематизирани (унилатерални, линейни, зостериформени)
Транзиторни
Транзиторна акантолитична дискератоза

Таблица 2. Лезии, асоциирани с инцидентна FAD

Епителни лезии

Доброкачествени
Condylomata acuminata
Verrucae seborrhoicae
Злокачествени
Carcinoma basocellulare
Carcinoma spinocellulare

Фиброхистиоцитни лезии

Dermatofibroma
Cicatrix
Fibrous papule

Възпалителни лезии

Chondrodermatitis nodularis helices
Pityriasis rosea
Pityriasis rubra pilaris
Psoriasis vulgaris

Меланоцитни лезии

Naevi melanocytici
Melanoma malignum

Други

Comedone
Ruptured follicle

Rapular acantholytic dyskeratosis of the vulva и поставят под въпрос съществуването на ново заболяване в категорията на FAD.

Две години по-късно Corrola et al. [6] описват подобен случай при 44-годишна жена с наличие на сивкавобелезникави папули в областта на вулва и перинеум, придружени от силен сърбеж и парещо усещане с пременструална екзацербация, което кара авторите да смятат, че овариалните хормони могат да играят роля в патогенезата на заболяването.

Van der Putte et al. [5] описват случай на PAD при 34-годишен мъж с локализация на лезиите в областта на glans penis, sulcus coronarius и preputium и предполагат участието на вируси в етиологията на заболяването поради клиничното сходство на лезиите с condylomata acuminata.

През 1989 г. Cooper [9] описва 6 жени с акантолитична дерматоза, локализирана във вулвокруралната област, две от които със съпътстващ кандидозен вагинит, и предполага, че наличието на Candida инфекция може да обясни локализацията на акантолитични реакции в тази област.

На базата на клиничната и хистопатологичната находка при нашия пациент беше поставена диагноза Rapular acantholytic dyskeratosis. Хистологичното изследване показва промени, типични за Morbus Darier. Клиничната картина обаче беше несъвместима с това заболяване.

Класическият Morbus Darier е аутозомно-доминантно заболяване с начало в детска или

юношеска възраст, клинично характеризиращо се със симетрична ерупция от жълтокафеникави хиперкератотични папули в себорейните области, палмо-плантарни ямки, засягане на оралната мукоза и характерни нокътни промени. Като провокиращ фактор за поява на лезиите се посочват продължителната експозиция на слънце, топлината и изпотяването [17, 18]. Причина за възникване на заболяването е мутация в ATR2A2 гена, локализиран в хромозома 12 и кодиращ протеин, който регулира интрацелуларните нива на Ca^{2+} [19].

Съществува и локализирана форма на Morbus Darier (localized Darier disease), означавана като сегментно, зостериформено, линейно или унилатерално Darier [20–23]. Началото на заболяването е в 3–4 десетилетие (най-често около 20-годишна възраст). Липсва фамилна обремененост. Клинично се наблюдават типичните за Morbus Darier кератотични папули, а в редки случаи – верукозни, псориазиформени, екзематозни лезии, лихеноидни или полупрозрачни папули, разположени унилатерално, често по хода на линиите на Blaschko, линейно или зостериформено. Липсват изменения в други части на тялото и не се наблюдават другите, характерни за генерализирания Darier промени по оралната лигавица и нокътните плочки. Подобно на класическото Darier, заболяването се агравира от слънчева светлина, топлина и изпотяване, а хистологично се установява FAD [21, 24]. Класифицирането на тези унилатерални форми като вариант (forme fruste) на Morbus

Таблица 3.

	Morbus Darier	Unilateral (localized) Darier disease	Настоящ случай
Начало	1–2 декада	3–4 декада	3 декада
Фамилна обремененост	аутозомно-доминантно	липсва	липсва
Разположение на лезиите	билатерално и генерализирано	унилатерално, линейно, зостериформено и рядко систематизирано (24)	билатерално, симетрично, локализирано
Морфология на лезиите	хиперкератотични папули	хиперкератотични папули, верукозни, екзематозни, псориазиформени лезии, лихеноидни или полупрозрачни папули	полусферични белезникави папули с гладка повърхност
Локализация на лезиите	себорейни области, големи гънки, аногенитална зона	скалп, чело, шия, аксила, трункус, горни/долни крайници, вулва	ингвинални гънки, скротум
Хистопатология	типична	типична за Morbus Darier	типична за Morbus Darier
Агравация от слънчева светлина, топлина, изпотяване	+	+	–
Промени по нокти и орална мукоза	+	–	–

Таблица 4. ДД на акантолитичните дерматози

	Morbus Darier	Morbus Hailey-Hailey	Morbus Grover	PAD
Начало	1–2 декада	2–3 декада	възрастни мъже	3–5 декада
Протичане	персистиращо	хронично-рецидивиращо	транзиторно	персистиращо
Предразполагащи фактори	генетични, интензивна УВ-експозиция, инфекции	генетични, топлина, изпотяване, триене, инфекции	слънчева светлина, топлина, изпотяване, малигнени заболявания	липсват
Локализация	себорейни области, големи гънки, аногенитална зона, орална мукоза, нокти	големи гънки	трункус	вулва, пенис, скротум, перинеум, ингвинални и субмарни гънки
Тип лезии	хиперкератотични папули	хлабави везикули, еритемна основа, фисури	дискретни папули, пауло-везикули	дискретни полусферични гладки папули

Darier или като епидермален невус (acantholytic dyskeratotic epidermal nevus) е дискретно [24]. Някои автори поставят под съмнение съществуването на acantholytic dyskeratotic epidermal nevus като отделна нозологична единица. Те установяват, че сегментното Darier е израз на мозаицизъм, при който мутацията в ATR2A2 гена е налице само в лезионалната кожа, вероятно в резултат на постзиготна соматична мутация, възникваща рано в ембриогенезата [23, 25, 26].

Сравнителната характеристика на класическия, локализиран Darier и нашия пациент е представена в таблица 3.

Представеният от нас случай показва прилики с localized Darier disease – начало на заболяването в по-късна възраст, липса на фамилен обремененост и на промени в областта на оралната мукоза и нокътните плочки, хистологична картина, типична за Morbus Darier. Това, което го отличава от унилатералния вариант на Morbus Darier, е локализацията, разположението на лезиите и тяхната морфология, както и липсата на провокиращи фактори.

Диференциалната диагноза на PAD с другите известни акантолитични дерматози е представена в таблица 4.

Лечение на заболяването невинаги се налага, тъй като са наблюдавани и спонтанни ремисии [4, 7].

В терапията на PAD досега се прилагат медикаментозни и хирургични средства.

Опитът с локални кортикостероиди показва, че тези средства са неефективни. При пациентка с PAD на вулвата е наблюдавана редукция в размера на лезиите след 6-седмична комбинирана терапия с локален кортикостероид, антимикотик и антибиотик (clobetasone butyrate/pustatin/oxytetracycline cream). Има съобщение за временно повлияване на заболяването след лечение с локален ретиноид [3, 8, 9].

Almeida et al. прилагат с успех системен ретиноид – Isotretinoin 20 mg дневно за 8 седмици при пациентка с екстрагенитална PAD [27].

Най-ефективна е локалната аблативна терапия на индивидуалните лезии посредством ексцизия, електрокоагулация [3] или криотерапия [7].

При пациенти с Morbus Hailey-Hailey и Morbus Darier, неповлияващи се от консервативното лечение, терапията с дермабразия [28–30], erbium: YAG лазер [31] и CO₂ лазер [32, 33] е показала много добър ефект и постигане на дългосрочна ремисия. Ето защо тези техники могат да се имат предвид и при лечението на резистентни случаи на PAD.

Смятаме, че представеният от нас случай е идентичен с описаните досега в литературата случаи на PAD и се присъединяваме към мнението на авторите им за съществуването на ново заболяване в категорията на акантолитичните дерматози. Това е първият описан случай в българската литература.

Книжонка

1. Chorzelski TP, Kudejko J, Jablonska S. Is papular acantholytic dyskeratosis of the vulva a new entity?, *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 557–559.
2. Weedon D. Papular acantholytic dyskeratosis of vulva, *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 363.
3. Bell HK, Farrar CW and Curley. Papular acantholytic dyskeratosis of the vulva, *Clinical and Experimental Dermatology* 2001; 26: 386–388.
4. Ana Maria Saenz, Cirocco A, Avedano M, Gonzalez F and Sardi JR. Papular acantholytic dyskeratosis of the vulva, *Pediatric Dermatology* 2005; 22 (3): 237–239.
5. Van der Putte SCJ, Oey HB. Papular acantholytic dyskeratosis of the penis, *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 365–6.
6. Coppola G, Muscardin LM, Piazza P. Papular acantholytic dyskeratosis, *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 364.
7. H. L. de Almeida Jr, M. Wolter, LAS Castro, NEM Rocha. Papular acantholytic dyskeratosis, *Hautarzt* 2001; 52: 1101–1103.
8. Lee SH and Jang JG. Papular acantholytic dyskeratosis of the genitalia, *J Dermatol* 1989; 16: 312–4.
9. Cooper PH. Acantholytic dermatosis localized to the vulvocutaneous area, *J Cutan Pathol* 1989; 16: 81–4.
10. Leverkus M, Rose C, Brocker EB, Hamm H. Intertriginous acantholytic dyskeratosis: abortive form of Darier disease or a specific entity? *Hautarzt* 1999; 50: 733–738.
11. Ciupinska M, Kalbarczyk K, Jablonska S. Disseminated papular acantholytic dyskeratosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 55–8.
12. TH Van Joost, VD Vuzevski, B Tank and HE Menke. Benign persistent papular acantholytic eruption: a case report and review of the literature, *Br J Dermatol* 1991; 124: 92–95.
13. Ackerman AB. Focal acantholytic dyskeratosis, *Arch Dermatol* 1972; 106: 702–706.
14. D Weedon. *Skin pathology*, second edition 2002. Focal acantholytic dyskeratosis 295–296.
15. Phillip H McKee. *Pathology of the skin with clinical correlations*, second edition 1996. Focal acantholytic dyskeratosis 3.12.
16. DiMaio DJ and Cohen PR. Incidental focal acantholytic dyskeratosis, *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 243–7.
17. Burge S. Darier's disease – the clinical features and pathogenesis, *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 193–205.
18. Phillips SB, Baden HP. Darier-White disease (keratosis follicularis) and miscellaneous hyperkeratotic disorders. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al. eds, *Dermatology in General Medicine* 4th ed. New York: Mc GrawHill International Book Co; 1993: 547–551.
19. Sakuntabhai A, Ruiz-Perez V, Carter S et al. Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease, *Nat Genet* 1999; 21: 271–277.
20. Reese DA, Paul AY, Davis B. Unilateral segmental Darier disease following Blaschko lines: a case report and review of the literature, *Cutis* 2005; 76: 197–200.
21. O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. Localized Darier disease: implications for genetic studies, *Arch Dermatol* 1997; 133: 1134–1138.
22. Demetree JW, Lang PG, St Clair JT. Unilateral, linear, zosteriform epidermal nevus with acantholytic dyskeratosis, *Arch Dermatol* 1979; 115: 875–877.
23. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease, *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1144–1147.
24. Starink TM, Woerdeman MJ. Unilateral systematized keratosis follicularis. A variant of Darier's disease or an epidermal naevus (acantholytic dyskeratotic epidermal naevus)?, *Br J Dermatol* 1981; 105: 207–214.
25. Itin PH, Buchner SA, Happle R. Segmental manifestation of Darier disease: what is the genetic background in type 1 and type 2 mosaic phenotypes? *Dermatology* 2000; 200: 254–257.
26. Wada T, Shirakata Y, Takahashi H et al. A Japanese case of segmental Darier's disease caused by mosaicism for the ATP2A2 mutation, *Br J Dermatol* 2003; 149: 185–188.
27. HL de Almeida, RP Duquia. Oral Isotretinoin is effective in non-genital papular acantholytic dyskeratosis; Poster PO41.16 EADV Rhodes 2006.
28. Zachariae H. Dermabrasion in Darier's disease, *Acta Derm Venereol* 1979; 59 (2): 184–6.
29. Zachariae H. Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease, *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 136–137.
30. Hamm H, Metze D, Brocker EB. Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion, *Arch Dermatol* 1994; 130: 1143–9.
31. Beier C, Kaufmann R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease, *Arch Dermatol* 1999; 135: 423–7.
32. McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RK. Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease, *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 893–7.
33. Kartamaa M, Reitamo S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). Treatment with carbon dioxide laser vaporization, *Arch Dermatol* 1992; 128: 646–8.

Епидемиологично проучване на atopичен дерматит при пациентите на стационарно лечение в КДВ – Плевен за периода 2000–2007 г.

Д. Грозева, Д. Господинов

Катедра по Дерматология и венерология, клинична имунология и алергология,
Медицински факултет – Плевен

Epidemiological research of atopic dermatitis patients in the Dermatology Department of Medical University – Pleven for time period 2000–2007

D. Grozeva, D. Gospodinov

Department of Dermatology, Venerology, Clinical Immunology and Alergology,
Medical University – Pleven

Резюме

Атопията е често срещано състояние. То може да се определи като фамилна свръхчувствителност на кожата и мукозата към различни вещества от средата, асоциирана с повишена продукция на IgE и/или променена фармакологична реактивност. Лечението изисква ефикасен кратковременен контрол на остриите симптоми, без да се пренебрегва общият лечебен план, който цели стабилизиране на състоянието за дълъг период от време, превенция и избягване на страничните ефекти. Екзацербацията може да разкрие подлежащи провокиращи фактори като контактна алергия или инфекция. Тези факти ни провокираха да направим детайлизирано проучване на условията за възникване на състоянието. Целта на проучването е да докаже, че броят на пациен-

тите с atopичен дерматит през последните години постоянно нараства и заболяването се среща по-често сред градското население. Представя се статистически обработена информация за пациенти с АД от КДВ – Плевен, за периода 2000–2007 г. Изследването се базира на анамнестични данни, клинична картина, лабораторни изследвания, фамилна обремененост. За по-добра статистическа обработка на данните пациентите бяха разделени на 6 групи съобразно възрастта. Показана е разликата в честотата на поява на заболяването при различните възрасти. Пациентите са разделени по пол, градско и селско население, възраст, фамилна обремененост, локализация.

Ключови думи: atopичен дерматит, атопия

Abstract

Atopy is a common skin condition. It can be determined as a familial predisposition of skin and mucous membranes to different environmental substances, associated with high production of IgE and/or altered pharmacological reactivity. Treatment needs short term control of the acute symptoms along with the general therapeutic plan, which is meant to maintain the condition for a long period of time and to avoid side effects. Underlying provoking factors such as contact allergy or infection could cause exacerbation. We were inspired to do detailed research of conditions causing this condition. The aim of the research is to imply that the number of patients with

AD is gradually increasing last years and it is more common among people living in highly urbanized areas such as towns and cities. The research is based on statistically true information of patients with AD being treated in the Dermatology department of Medical University – Pleven for a 7-year period of time (2000–2007). Medical histories, clinical features, laboratory results, family histories were used in the investigation. Patients were divided into 6 groups and also divided according to gender, place of living, age, localization of pathological lesions, family history.

Key words: atopic dermatitis, atopy

Атопичният дерматит (АД) е хронично рецидивиращо заболяване, част от атопичната диатеза, срещащо се във всички възрасти. То може да се определи като фамилно унаследена свръхчувствителност на кожата, асоциирано с повишена продукция на IgE и/или променена фармакологична реактивност.

Честите периоди на екзацербация могат да разкрият подлежащи провокиращи фактори – контактна алергия, инфекция и др. Тези фактори ни провокираха да направим детайлизирано проучване на условията за възникване и обостряне на АД и неговото разпространение сред населението.

Цел и задачи на проучването

1. Да се проследи честотата на АД сред общия брой хоспитализирани пациенти в КДВ – Плевен, за периода 2000–2007 г.
2. Да се проучи структурата на заболяването по пол, възраст, местоживеене и фамилна обремененост.
3. Да се установи локализацията на патологичните кожни промени.

Материали и методи

За 8-годишен период е извършено ретроспективно проучване на 2413 стационарно болни, от които 127 с атопичен дерматит.

Изследването се базира на документални източници – анализ на история на заболяването на всеки един от пациентите (анамнеза, клинична картина, терапия по време на престоя в КДВ).

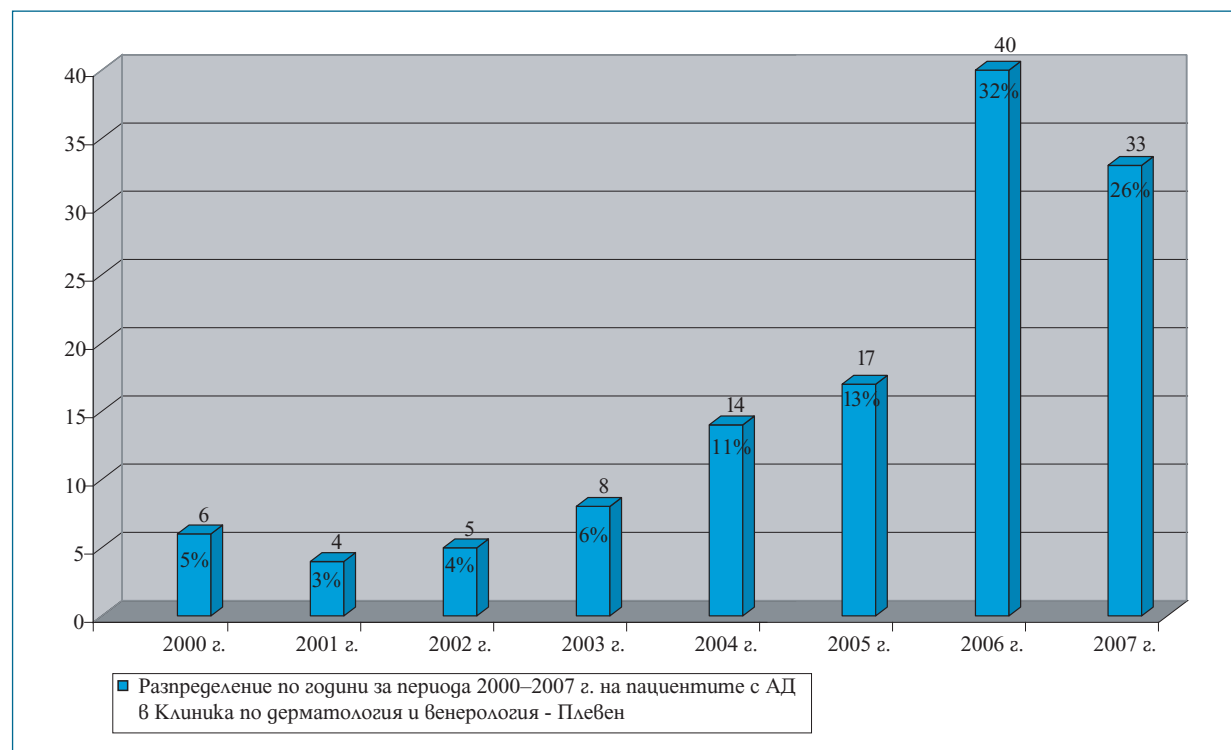
За по-лесна обработка на данните пациентите бяха разделени на 6 групи съобразно възрастта. Първа група – пациенти от 0 до 9 г., втора – от 10 до 19 г., трета – от 20 до 39 г., четвърта – 40–59 г., пета – 60–79 г. и шеста – над 80 г.

В изследването пациентите бяха разделени и по пол, градско и селско население, придружаващи заболявания, локализация на обривите и лечение.

За статистическа обработка на данните използвахме програмите Excel и StatGraphics на MicroSoft.

Резултати

На стационарно лечение в КДВ – Плевен, за периода 2000–2007 г. са преминали общо 2413 пациенти, от които 127 с различни форми и локализация на атопичен дерматит. Разпределението им през годините по брой е следното: през 2000 г. в КДВ – Плевен, са преминали 6 болни с АД или 5%; през 2001 г. – 4 пациенти или 3%; през 2002 г. – 5 пациенти или 4%; 2003 г. – 8 пациенти или 6%; 2004 г. – 14 пациенти или 11%; 2005 г. – 17 пациенти или 13%; 2006 г. – 40 пациенти или 32%; 2007 г. – 33 пациенти или 26%.



Фигура 1.

или 11%; 2005 г. – 17 пациенти или 13%; 2006 г. – 40 пациенти или 32%, и през 2007 г. – 33 човека или 26% /фиг. 1/.

При разпределението по пол се забелязва по-голям брой болни с АД при пациентите от женски пол, отколкото при тези от мъжки пол, съответно – 71 жени или 56% и 56 мъже или 44% /фиг. 2/.

Заболяването АД е най-често срещано във възрастовите групи 40–59 г. и 60–79 г., където резултатите дават информация за 36 пациенти или по 29% за двете групи /фиг. 3/.

По местоживее преобладаващата група болни са от населението, живеещо в градовете – 90 пациенти или 71%, докато по-малък е дялът на тези, живеещи в селата – 37 човека или 29% /фиг. 4/.

В проучването е застъпена и фамилната обремененост, като положителна анамнеза за това дават 28 болни или 22%, а 99 (78%) нямат фамилна обремененост за заболяването или нямат информация за това /фиг. 5/.

Относно локализацията на патологичните лезии разпределението е, както следва: по капилциум – 2 болни (1%), тяло – 84 (38%), крайници – 86 (38%), лице – 27 (12%), гънки – 24 (11%). Броят на болните надвишава 127, тъй като повечето от тях имат лезии на повече от една от посочените области /фиг. 6/.

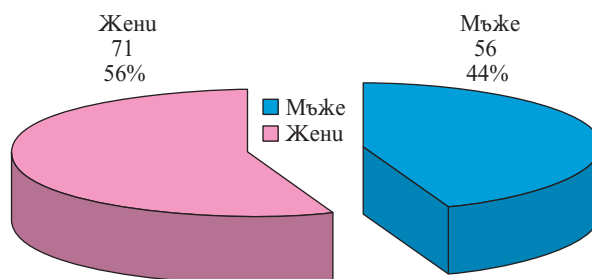
Обсъждане

Атопичният дерматит (АД) е често срещано кожно заболяване с ненапълно изяснена патогенеза. То се асоциира с други атопични заболявания като алергични ринит и конюнктивит, астма и атопична характеропатия. Сърбежът е основен субективен признак, който през нощта се засилва, причинява безсъние и постепенно влошава качеството на живот на боледуващите.

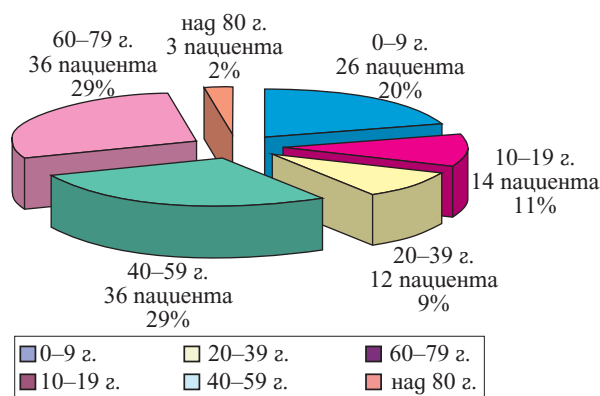
За 8-годишен период (2000–2007) от стационарно лекуваните в КДВ – Плевен, 2413 болни с пристъп на АД са били 127 (5,22%). Забелязва се пик през 2006 и 2007 г., което потвърждава тенденцията за увеличаване броя на болните през последните години [5, 6].

Според възрастовото разпределение най-засегнати са групите 40–59 г. (36,29%) и 60–79 г. (също 36,29%). В достъпната ни литература съществуват множество данни за стационарно и амбулаторно лечение на АД в детството [1], но не открихме подобни за стационариране в активна възраст.

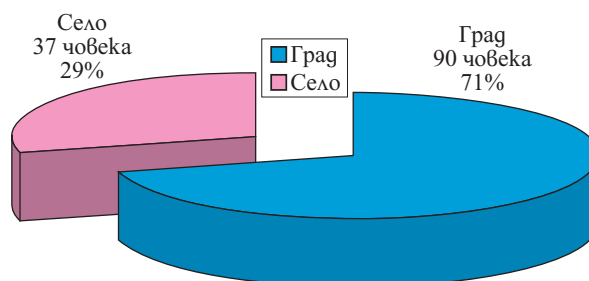
Според разпределението по местоживее се забелязва по-големият дял (71%, 90 пациенти) на градското население, засегнато от АД,



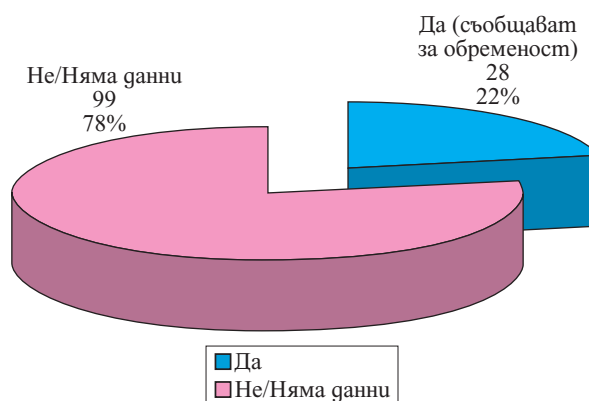
Фигура 2. Разпределение по пол



Фигура 3. Разпределение по възрастови групи



Фигура 4. Разпределение по местоживее



Фигура 5. Разпределение по фамилна обремененост

за разлика от селското (29%, 37 пациенти). Ниската честота на АД в селата корелира с т. нар. „хиgienна хипотеза“ [6].

Само 28 от болните (22%) са съобщици за фамилна обремененост. Моделът на унаследяване не е изучен напълно, но в някои проучвания 60% от възрастните с АД имат деца с АД, а честотата на деца с АД е по-висока (81%) при двама болни родители [3].

Локализацията на лезиите при отделните пациенти е предимно по крайниците и торса. Броят надхвърля 127, тъй като повечето пациенти имат засягане не само в една топографска област. Клиничните прояви на АД варират с възрастта, като резултатите ни корелират с публикациите в съвременната научна периодика [3, 5, 6].

Изводи

Атопичният дерматит е хронично рецидивираща болест, чийто дял сред общата дерматологична патология расте през последните години. Не е установена сезонност при възникване на състоянието.

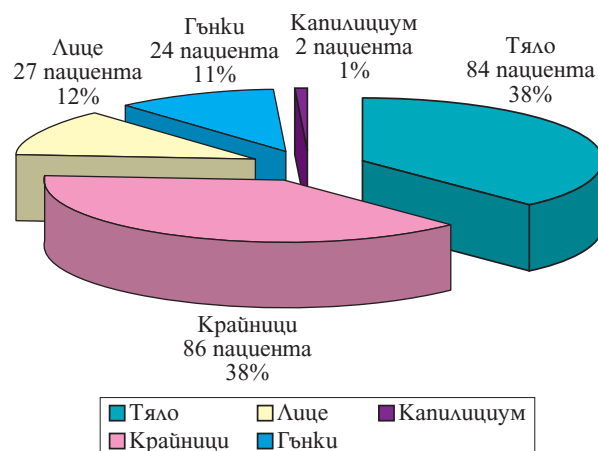
Рецидивите, провокирани от вторична инфекция и стрес, налагат ежедневен медицински контрол. Съгласие за хоспитализация и хистологична верификация е осъзнато от болните след 40-годишна възраст, с предимство на женския пол и такива, живеещи в града.

Типичните за АД лезии показват възрастова предилекция. Ангажирането на лице, врат, капилциум и гънки е характерно за деца и млади пациенти, а засягането на торса, както и дорзалните повърхности на крайниците е по-често срещано сред болните над 40 години.

Терапията на пристъпите се извършва със системни и локални антиалергични средства и имуномодулатори в комбинация с емолиенти при задължително лечение и отстраняване на рисковия фактор, довел до обострянето на АД (инфекция, негативен стрес).

Заклучение

Представяйки получените от нас резултати, трябва да се имат предвид и немаловажни



Фигура 6. Локализация на лезиите

факти от днешната действителност – диспансеризиране на хроничните кожни заболявания в ДКЦ и предимно амбулаторен режим на лечение не само от специалисти дерматолози; наложените изисквания (някои от които ограничителни) на НЗОК както по отношение на действителната диагноза, така и в терапията и в срока на болничния престой на пациентите. При проучения контингент отчетохме морбидна асоциация с други кожни и вътрешни болести, вкл. и такива, част от атопичната диатеза. Считаме за доверителни получените данни, свързващи рецидивите с импетиגיнизация на съществуващите екземни лезии или психосоматични зависимости, резултати, които предстоят да бъдат анализирани и публикувани.

Библиопис

1. Златков, Н. Дерматология и сексуално предавани болести, APCO, 1997, 244–251.
2. Трашлчева, М. Атопична екзема. Издателство „Пейчински“ – Плевен, 1999, 5–14.
3. Wolff, K., Johnson R.A., Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of dermatology. The McGraw-Hill Comp., 2005, 36–41.
4. Hanifin JM, Rajka G, Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Dermatol and Vener, 1980, 92: 44–47.
5. Ring, J., Przybilla, T. Ruzicka. Handbook of Atopic Eczema, 2nd edition, Springer, 2006, 26–35.
6. Bieber T. Atopic dermatitis, NEJM, 2008, 358: 1483–1494.

Tinea capitis – терапия с Fluconazole

Л. Зисова¹, Е. Бърдаров²

¹ Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – Пловдив

² Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Tinea capitis – treatment by Fluconazole

L. Zisova¹, E. Bardarov²

¹ Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Plovdiv

² Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Sofia

Резюме

Tinea capitis е често срещано заболяване, причиняващо се най-често от дерматофити. Заболяването е терапевтичен проблем и изисква продължителна антимикотична терапия.

Fluconazole (Fungolon®) беше приложен при две групи пациенти с Tinea capitis за различен период от време и в различни дози.

Първа група (9 деца) – Fluconazole (Fungolon®) 3 mg/kg телова за 2 седмици, последван

от двумесечно приложение на 6 mg/kg телова еднократно седмично.

Втора група (17 деца) – Fluconazole (Fungolon®) 6 mg/kg телова за 20 дни.

И при двете групи пациенти е постигнато клинично и микологично излекуване. При втората група терапевтичният ефект е постигнат за по-кратко време.

Ключови думи: Tinea capitis, Fluconazole (Fungolon®)

Abstract

Tinea capitis is a widespread disease, caused most often by dermatophytes. This disease is a therapeutic problem and requires a long antimycotic treatment.

Fluconazole (Fungolon®) was used on two groups of patients with Tinea capitis for different periods of time and in different doses.

Group 1 (9 children) – An oral antimycotic therapy with Fluconazole (Fungolon®) in 3 mg/kg dose for a period of 15 days was conducted, followed by 6mg per kilogram dose once a week for a period of 2 months. Group 2 (17 children) – It was conducted a daily pre-oral therapy with Fluconazole (Fungolon®) in a 6 mg/kg dose for a period of 20 days.

zole (Fungolon®) in a 6 mg/kg dose for a period of 20 days.

In both groups a good therapeutic effect of the Fluconazole (Fungolon®) therapy was reported. All patients were clinically cured and negative mycological result was reached. There were no side effects.

In the second group – Fluconazole (Fungolon®) in a 6mg per kilogram dose for a period of 20 days, the therapeutic effect was reached in a shorter period of time in comparison to the first one.

Keyword: Tinea capitis, Fluconazole (Fungolon®)

Микотичните инфекции са едни от най-честите кожни заболявания.

Tinea capitis е гъбична инфекция на капициума, причинена най-често от дерматофити. Дължи се на инвазия на микотичните причинители в ствола на косъма. Заразяване се получава при контакт със заразени животни, заразени хора или предмети [1, 3, 10]. Боледуват обикновено деца до 12 г. [1, 3, 10].

Тинеите на капициума се причиняват от три големи групи дерматофити – антропофилни, зоофилни и геофилни. Най-чести причинители са гъбички от рода *Microsporum* и *Trichophyton*. Докато в Европа тинеите на капициума се причиняват най-често от *Microsporum canis*, то във Великобритания *Microsporum canis* заема едва 10% от гъбичните инфекции на капициума [4].

Tinea capitis се представя с единични или множествени алопетични полета, с начупени косми на височина 2–3 mm над повърхността на кожата. В засегнатите участъци кожата е зачервена, залющена, могат да се наблюдават и импетиго подобни лезии.

Лечението на тинеите на капилициума изисква задължително приложение на перорална антимикотична терапия. Тя може да се прилага ежедневно или под формата на пулстерапия. Успехът на лечението зависи от терапевтичния избор, дозировката и продължителността на лечението [3, 5, 11, 12, 13, 14].

Целта на настоящото проучване е да се проследи терапевтичният ефект на Fluconazole (Fungolon®) при болни с tinea capitis.

Материал и методи

Проучване I Пациенти

Бяха включени 11 деца с Tinea capitis на възраст от 3 до 12 години (6 момичета и 5 момчета) /фиг. 1/.

Микологично изследване

Всички включени в проучването 11 болни бяха с положително директно микроскопско изследване с КОН и светлина на Wood.

На средата на Sabouraud, като патоген от засегнатите участъци, беше изолиран *Microsporum canis* /фиг. 4/.

Терапевтична схема

Беше проведена перорална антимикотична терапия с Fluconazole

(Fungolon®) в доза 3 mg/kg тегло – 15 дни, последвана от двумесечна пулстерапия с Fluconazole/Fungolon® 6 mg/kg тегло еднократно седмично. Като локална терапия беше използван Terbinafine крем, еднократно дневно.

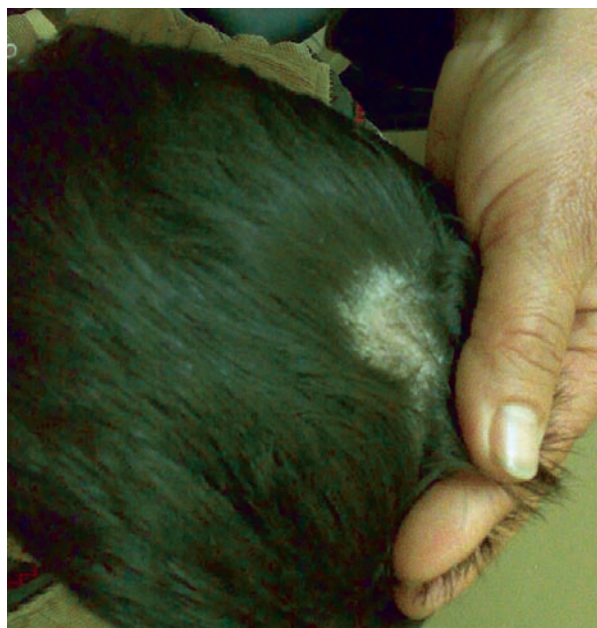
Проучване II

Пациенти

В проучването бяха включени 17 деца с Tinea capitis на възраст от 6 до 12 години – две момичета и 15 момчета /фиг. 2–3/.

Микологично изследване

Включените в проучването 17 болни бяха с положително директно микроскопско изследване с КОН и изолирани на среда на Sabouraud – *Microsporum canis* при 15 болни /фиг. 4/ и *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes* при двама /фиг. 5/.



Фигура 1.



Фигура 2.



Фигура 3.

Терапевтична схема

Проведена беше перорална, ежедневна терапия с Fluconazole/Fungolon® в доза 6 mg/kg за период от 20 дни, локална терапия с Bifonazole крем еднократно дневно и ежедневно приложение на Ketoconazole шампоо.

На 20-ия ден от началото на лечението беше проведено директно микологично изследване. Негативирането му беше показател за спиране на терапията.

И при двете групи бяха извършени клинични прегледи, микологично и параклинични изследвания (ПКК, бъбречни и чернодробни проби) преди и след приключване курса на лечение.

Болните не бяха провеждали лечение с локални и перорални антимикотици и нямаха придружаващи заболявания.

Клинична оценка

Резултатите от проведеното лечение бяха отчетени като:

1. Излекувани – нормален дерматологичен статус. Липса на еритем и залющване. Микологично изследване от засегнатите участъци (–) отр.

2. Подобрени – значително клинично подобрение, намаляване на еритема и десквамацията.

3. Без ефект – без клинично и микологично подобрение.

Резултати

При всички пациенти и от двете групи беше постигнато клинично излекуване и микологично негативиране (табл. 1).

Съществени странични действия от приложеното лечение при проучване I и проучване II не бяха отбелязани. Един от болните от проучване I се оплака от гадене по време на лечението. Отклонения в ПКК, бъбречните и чернодробните проби не бяха отбелязани.

Обсъждане

Tinea capitis е често срещано заболяване.

Понастоящем съществува широка гама от противогъбични средства под формата на кремове, шампоани и перорални средства.

Пероралните съвременни антимикотични средства – Griseofulvin, Itraconazole, Terbinafine, Fluconazole, са основни в лечението на Tinea capitis [1, 3, 4, 5, 6, 8]. Fluconazole се използва отскоро в терапията на заболяването. Той при-



Фигура 4.



Фигура 5.

Таблица 1.

Показател	Болни с tinea capitis	
Клинична оценка	Проучване I	Проучване II
– излекувани	10	17
– подобрени	1	–
– без ефект	–	–
Общ брой	11	17
Микологично изследва за Malassezia spp. след курс на лечение		
– положителни	–	–
– отрицателни	11	17
Общ брой	11	17

межава широк спектър на действие срещу дерматофити, дрожди, плесени и причинители на системни микози [2, 7, 9, 16, 17]. Натрупаният до този момент опит в лечение на *Tinea capitis* с Fluconazole е все още малък.

Заклучение

Tinea capitis е сериозен терапевтичен проблем.

- И при двете групи болни беше отчетен много добър ефект от терапията с Fluconazole/Fungolon®. При всички пациенти беше постигнато клинично излекуване и микологично негативиране.
- Направеното проучване показва, че при втората група – Fluconazole/Fungolon® в доза 6 mg/kg за период от 20 дни, терапевтичният ефект беше постигнат за по-кратко време.
- Лечението с Fluconazole/Fungolon® при болни с *Tinea capitis* беше преценено като успешно.

Книзонас

1. Alvarez MS, Silverberg NB. *Tinea capitis*. *Cutis*. 2006 Sep;78(3): 189–96.

J Med Assoc Thai. 2005 Nov; 88 Suppl 8: S 72–9.

2. Cömert A, Bekiroglu N, Gürbüz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol*. 2007; 8(4): 235–8.

3. González U, Seaton T, Bergus G, Jacobson J, Martínez-Monzón C.

Systemic antifungal therapy for *tinea capitis* in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD004685.

Grills CE, Bryan PL, O'Moore E, Venning VA. *Microsporum canis*: report of a primary school outbreak. *Australas J Dermatol*. 2007 May; 48(2): 88–90.

4. Grills CE, Bryan PL, O'Moore E, Venning VA.

Microsporum canis: report of a primary school outbreak. *Australas J Dermatol*. 2007 May; 48(2): 88–90.

5. Koumantaki-Mathioudaki E, Devliotou-Panagiotidou D, Rallis E, Athanassopoulou V, Koussidou-Eremondi T, Katsambas A, Frangoulis E.

Is itraconazole the treatment of choice in *Microsporum canis tinea capitis*?

Drugs Exp Clin Res. 2005; 31 Suppl: 11–5.

6. Loo DS. Systemic antifungal agents: an update of established and new therapies. *Adv Dermatol*. 2006; 22: 101–24.

7. Rhie S, Turcios R, Buckley H, Suh B. Clinical features and treatment of *Malassezia folliculitis* with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Feb; 19(2): 215–9.

8. Sarabi K, Khachemoune A. *Tinea capitis*: a review. *Dermatol Nurs*. 2007 Dec; 19(6): 525–9; quiz 530.

9. Saryazdi S, Meshkat M. Fluconazole in treatment of seborrheic blefaritis. 12-th Congress of EADV; 15–18.10.2003 Barcelona.

10. Shy R. *Tinea corporis* and *tinea capitis*. *Pediatr Rev*. 2007 May; 28(5): 164–74.

11. Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Cornely O, Daeschlein G, Effendy I,

Ginter-Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hippler Ch, Hof H, Korting HC, Kramer A, Mayser P, Ruhnke M, Schlacke KH, Tietz HJ; *Tinea capitis*: ringworm of the scalp. *Mycoses*. 2007 May; 50(3): 218–26.

12. Seebacher C, Abeck D, Brasch J, Cornely O, Daeschlein G, Effendy I, Ginter-Hanselmayer G, Haake N, Hamm G, Hippler Ch, Hof H, Korting HC, Kramer A, Mayser P, Ruhnke M, Schlacke KH, Tietz HJ; *Tinea capitis*.

J Dtsch Dermatol Ges. 2006 Dec; 4(12): 1085–91.

13. Trovato MJ, Schwartz RA, Janniger CK. *Tinea capitis*: current concepts in clinical practice. *Cutis*. 2006 Feb; 77(2): 93–9.

14. Wisuthsarewong W, Chaiprasert A. Treatment of *tinea capitis* caused by *Microsporum ferrugineum* with itraconazole. *J Med Assoc Thai*. 2005 Nov; 88 Suppl 8: S72–9.

15. Zhang AY, Camp WL, Elewski BE. Advances in topical and systemic antifungals. *Dermatol Clin*. 2007 Apr; 25(2): 165–83, vi.

16. Zisova L. Fluconazole (Fungolon®) in the treatment of onychomycoses. *Folia Medica*, 3, 2004, 50–55.

17. Zisova L. Fluconazole and its place in the treatment of seborrheic dermatitis – new therapeutic possibilities. *Folia Medica* 2006; 48(1): 39–45.

Конгенитален сифилис у новородено

К. Чудомирова¹, Т. Шмилев², М. Панова², М. Пулиу¹

¹ Клиника по дерматология и венерология, ² Клиника по педиатрия, Медицински университет – Пловдив

Congenital syphilis at new-born

K. Chudomirova¹, T. Shmiley², M. Panova², M. Puliu¹

¹ Department of Dermatology and Venereology, ² Department of Pediatrics, Medical University – Plovdiv

Резюме

Новородено от мъжки пол, родено от пета непроследявана бременност с нормално тегло и гладко протекъл ранен неонатален период, заболява на 20-дневна възраст с фебрилитет, еритемо-папуло-булозен обрив по длани и ходила, оточни и болезнени коленни стави, силно ограничени движения на лява раменна става, белодробни интерстициални инфилтративни изменения, остеохондрит и периостит на фемуриите. Лабораторните изследвания показват възпалително-биологичен синдром, завишени чернодробни ензими, левкоцитурия, нормални биохимични параметри на ликвор и посевка без растеж, отрицателни хемокултури и изследвания за HSV, HBV, HCV и HIV инфекция, положителна серология за сифилис на кръв и отрицателна на лик-

вор. Информацията от акушеро-гинекологично отделение, където е извършено раждането, е отрицателен тест за сифилис от пъпната връв. При майката се диагностицира ранен латентен сифилис. Лечението с пеницилин води до отзвучаване на симптоматиката. Този случай заостря вниманието върху разнообразните клинични прояви на конгениталния сифилис, необходимостта от качествена диагностика, подобряване ефективността на пренаталния скрининг и оптимизиране на програмите за контрол на това значимо медико-социално заболяване.

Ключови думи: syphilis congenita, osteochondritis et periostitis syphilitica, pemphigus syphiliticus

Въведение

Въпреки че конгениталният сифилис (КС) е напълно предотвратимо заболяване, той продължава да се диагностицира в Европа и света [1, 2]. След 1993 г. в България се регистрират годишно от 2 до 56 случая (Национален център по здравна информация, София). КС е маркер за наличието на инфекциозен сифилис в популацията и независимо от намаляване броя на регистрираните случаи от сифилис в страната следника през 1998 г. основателно е предположение то за значително по-големи цифри.

Представяне на случай

Представя се новородено от мъжки пол на 25-дневна възраст, родено от пета непро-

следявана бременност с тегло 3100 g и гладко протекъл ранен неонатален период. Заболява на 20-дневна възраст с неспокойствие и отказ от храна. Хоспитализирано е в Детско отделение в задоволително общо състояние, афебрилно, със соор и интертригиозни промени в ингвиналните гънки и седалището, оток на меките тъкани на бедрата и коленните стави, суспектни данни за пневмония. Започнато е лечение с Атикасин, но поради авансиране на ставните прояви се превежда в Клиника по педиатрия, Медицински университет – Пловдив. При постъпването е в тежко общо състояние, фебрилитет до 39 °C, еритемо-папуло-булозен обрив по длани и ходила, на места булите са разкъсани с периферно отлепяне на епидермиса /фиг. 1/. Бедрата и коленните стави са оточни и бо-

лезнени, активните движения на лява раменна става са силно ограничени. Сърдечният статус е нормален, липсва периферна лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия (абдоминална ехография – нормални размери и структура на черен дроб и слезка). Пулмографията показва интерстициални инфилтративни изменения парамедиастинално, рентгенографията на костите – широки лентовидни сенки в метафизите на фемуриите и фина диафизарна периостална реакция /фиг. 2/, лявата раменна става е без костни структурни промени. Установяват се бледи папули на нивото на ретините без груби структурни зони. Трансфонтанелната ехография е нормална. От лабораторните изследвания се оформя възпалително-биологичен синдром: левкоцити $22 \times 10^9/l$, еритроцити $3.0 \times 10^{12}/l$, хемоглобин 95 g/l, неутрофили 45%, лимфоцити 38%, моноцити 12%, С-реактивен протеин 167 mg/l, СУЕ 45 mm/h, ASAT 68 U/l, LDH 705 U/l, левкоцитурия със стерилна урокултура. Ликворът е с нормални биохимични параметри и посявка без растеж. Хемокултурите и изследванията CMV, HSV, HBV, HCV и HIV инфекция са отрицателни. Положителни са серологичните тестове за сифилис на кръв VDRL (4+,1:8), RT (4+), ТРНА (4+), IgM/IgG EIA (+), IgM/IgG FTA-Abs (+), отрицателни на ликвор. Информацията от отделението по акушерство и гинекология, където е извършено раждането е, че серологичният тест за сифилис от пълната връв е отрицателен.

Започнато е лечение с Dalacin и Maxipim след получаване на положителния серологичен резултат с водноразтворим Penicillin G 150000 E/kg за 25 дни. Състоянието на детето значително се подобрява, то е афебрилно, наддава добре на тегло, ставният синдром и обривът отзвучават. Серологичните изследвания след лечението са: VDRL (3+,1:2), ТРНА (3+), IgM/IgG EIA (+), IgG FTA-Abs (+).

При майката е диагностициран Lues latens recens (VDRL (4+,1:64), RT (+), ТРНА (4+), не е изследвана по време на бременността. IgM/IgG EIA (+), IgM/IgG FTA-Abs (+). Проведено е лечение с Benzathine Penicillin G 7.2 MU, 3 приема. Майката и детето се проследяват клинично и серологично.

Обсъждане

КС е сериозно заболяване, чийто клиничен спектър варира от асимптомна инфекция до сепсис и екзистус [3, 4, 5]. В нашия случай диагнозата е базирана на клиничните белези и потвърдена от специфичните серологични изследвания. Отхвърлени са възможни инфекции с CMV, HBS, HCV, HSV и HIV, които биха мог-



Фигура 1. Pemphegus syphiliticus



Фигура 2. Osteochondritis syphilitica

ли и да съпътстват наличен сифилис. Характерни за ранен КС са описаните кожни лезии, които се означават като pemphegus syphiliticus [6, 7]. Рентгенографията на дългите кости би трябвало да е рутинно изследване при деца с КС [8] предвид възможния остеохондрит, периостит и артрит, както е в настоящата презентация. Пневмонията е честа проява при деца с тежка сифилитична инфекция, както и нарушението на чернодробната функция [3, 4, 5]. Добрата колаборация на педиатри и дерматолози е абсолютно условие за успешно лечение.

Този клиничен случай заостря вниманието не само върху разнообразните клинични прояви на КС, необходимостта от присъствието му в диференциално-диагностичния план, но и върху подобряване ефективността на пренаталния скрининг, подобряване качеството на специфичната диагностика, която за съжаление в много диагностични звена е субоптимална, и актуализиране на програмите за контрол на това значимо медико-социално заболяване.

Кнџонус

1. Simms, I, Broutet N.J. Congenital syphilis re-emerging. *Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 269–272.
2. Dencheva, R., Spirov G., Gilina K., Niagolova D., Pehlivanov G., Tsankov N., Waugh MA. Epidemiology of syphilis in Bulgaria, 1990–1998. *Int J STD AIDS* 2000;11:819–822.
3. Bennett ML, Lynn AW, Klein LE, Balkowiec KS. Congenital syphilis: subtle presentation of fulminant disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 351–354.
4. Денчева, Р. Вроден сифилис, 1996–2000. Епидемиология и дијагностични критериуми. *Дерматол Венерол* 2001; 40(2): 11–15.
5. Chudomirova K., Mihajlova E., Ivanov I., Lasarov S., Stefanova P. Congenital syphilis-missed opportunities for prenatal intervention. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 224–225.
6. Sclafani G. [On a case of syphilitic pemphigus in a newborn infant with multiple osteochondritic lesions]. *Minerva Pediatr.* 1970 28; 22: 902–903.
7. Wood VD, Rana S. Congenital syphilis presenting as desquamative dermatitis. *J Fam Pract* 1992; 35: 327–329.
8. Moyer VA, Scheider V, Yetman R, Garcia-Prats J, Parks D, Cooper T. Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 353–357.

Вирусологични изследвания при преканцерози на пениса

В. Владимиров

Катедра по урология, Университетска болница „Александровска“ – София

Virusological studies at precanceroses of the penis

V. Vladimirov

Department of Urology, Alexandovska University Hospital – Sofia

Резюме

Съвременната диагностика на папилома-вирусните инфекции предлага използването на високоспециализирани методи за установяването им. Основен начин за бързо откриване и точна идентификация на HPVс остава молекулярно-вирусологичното изследване чрез полимеразноверижната реакция – PCR.

Ключови думи: HPV(човешки папилома вирус), Полимеразноверижна реакция – PCR

Abstract

Contemporary diagnostics Papilloma virus infection suggest, that make use of high specializing method to find them. Fundamental mode for rapid uncovering and exact identification HPVс are virusological investigation by polymerase chain reaction – PCR.

Keywords: HPV (human papilloma virus), Polymerase chain reaction – PCR

HPV е един от най-трудните обекти за работа и именно това е причината за сравнително късното развитие на лабораторната диагностика при тази група вируси. HPV не може да бъде култивиран в нито една клетъчна култура. Безуспешни са опитите за култивиране на вирусите в кокоши ембриони. Едва през 1987 г. J.W. Kreider и сътр. съобщават за създаден от тях животински модел за лабораторно производство на HPV в безтимусни мишки.

Докато ролята на лабораторията се ограничаваше с потвърждаване на клиничната диагноза чрез хистологични изследвания или със скрининг на предракови и ракови лезии на шийката на матката чрез цитологични методи (Кълвачев 1991; 2005).

Атипичната плоскоклетъчна метаплазия и в по-малка степен дискератозата корелират с HPV инфекцията, установена чрез PCR по-добре, отколкото наличието на койлоцитите

(Bonnez W., 2002). Счита се, че цитологията е поне 10 пъти по-малко чувствителна от PCR за диагностика на HPV инфекции (Bonnez W., 2002).

Хистологичното изследване се счита за „златен стандарт“ при потвърждаване на диагнозата при HPV асоциираните заболявания (Bonnez W., 2002).

Имунохистохимично генатурицията на вирусите води до освобождаване на общ за всички папиломни вируси антиген (родовоспецифичен антиген) (Jenson A.B. et al., 1985). Антителата спрямо този антиген (ДАКО-антитяло) се използват за имунохистохимична диагностика на HPV инфекциите. Чувствителността на теста е ограничена и варира в зависимост от типа на лезията. Общият папиломавирусен антиген се установява при 68% от обикновените брадавици, 58% от плантарните брадавици, около 50% от аногениталните, орални брадавици и ларингеални папиломи

и в около 40% от CIN I, 20% от CIN II, 8% от конюнктивални папиломи и 5% от случаите на папиломатозата на Bowen (Jenson et al., 1985).

Все още не съществуват надеждни серологични тестове за HPV диагностика (Bonpez W., 2002).

Сравнително по-висока чувствителност има имуноензимният метод ELISA, с прилагане на вируси или вирусоподобни частици, които се използват преди всичко за диагностика на HPV-1, HPV-6, HPV-11, HPV-16 (Dillner J., 1999; Rose R. et al., 1994). Те обаче са с ниска чувствителност и не могат да установят повече от половината до 2/3 от инфектираните с HPV субекти. Тези методи са в процес на разработване и биха могли да се използват за епидемиологични проучвания (Bonpez W., 2002).

През 80-те години на XX в., с бързото навлизане на молекулярнобиологичните методи за откриване и анализ на специфични (вирусни) нуклеинови киселини беше доказано, че HPV присъства в свободна и/или интегрирана форма в клетки от доброкачествени и злокачествени лезии на различни органи (кожа, гениталии, устна кухина, назофаринкс, назални синуси и др.)

Едновременно с това започна разработването на диагностични тестове, базирани на молекулярните техники за детекция и типизация на различни вирусни геноми. Това позволява по-точно определяне на параметрите на инфекцията (качествени и количествени) и допринася както за определяне на подходящ терапевтичен подход, така и за прогнозиране за хода и изхода от заболяването. Съществен резултат от задълбочените проучвания на патогенезата на HPV на молекулярно ниво е разработването на анти-HPV – ваксини с възможен профилактичен и/или терапевтичен ефект.

За скринингова диагностика е необходим такъв PCR протокол, който да позволява едновременно определяне на различните типове HPV. Поради тази причина се използват двойка специфични олигонуклеотидни „зародиши“ (праймери), специфични по отношение на консервативни нуклеотидни последователности на различните типове HPV (Resnick R.M. et al. 1990).

PCR дава възможност да се установи присъствието на ДНК HPV, но дава малко информация за наличния вирусен генотип. За да се получи информация за генотиповете на HPV в клинични материали, са разработени различни методи за генотипизиране. Такъв метод е PCR с използване на типовоспецифични праймери (Bauer H.M. et al. 1992, Schiffman M.N. et al., 2003).

HPV типове и свързаните с тях клинични изяви, както и с техния малигнитет (по McCance, 2002)

HPV тип	Клинична изява
HPV-6	Генитални брадавици, CIN, VIN
HPV-16	Брадавици, CIN, VAIN, карциноми на маточната шийка, на пениса, на бронхите
HPV-18	Брадавици, CIN, VAIN, карциноми на маточната шийка и на пениса
HPV-31	CIN, цервикален карцином
HPV-32	Фокална епителна хиперплазия на оралната лигавица (болест на Нейк)
HPV-33	CIN, цервикален карцином
HPV-34	CIN, болест на Bowen
HPV-35	CIN, цервикален карцином
HPV-38	Малигнен меланом
HPV-39	CIN, PIN, цервикален карцином
HPV-40	CIN, PIN
HPV-41	Кожни брадавици
HPV-42	Генитални брадавици, CIN
HPV-43	Генитални брадавици, CIN
HPV-44	Генитални брадавици, CIN
HPV-45	CIN и цервикален карцином
HPV-48	Плоскоклетъчен кожен карцином
HPV-53	Нормална шийка на матката, CIN
HPV-54	Генитални брадавици
HPV-55	Боуеновидна папулоза
HPV-65	Пигментирана брадавица

* Типове с висок малигнен потенциал.

Днес обаче е възможна етиологична диагностика на HPV инфекциите поради усъвършенстване на молекулярните техники за хибридизация на нуклеиновите киселини и/или ензимната *in vitro* амплификация на специфични части от вирусния геном (Кълвачев 2003, 2006). Съвместната ни работа с екипа на З. Кълвачев дава надежда за добра лечебна и профилактична дейност на тези заболявания.

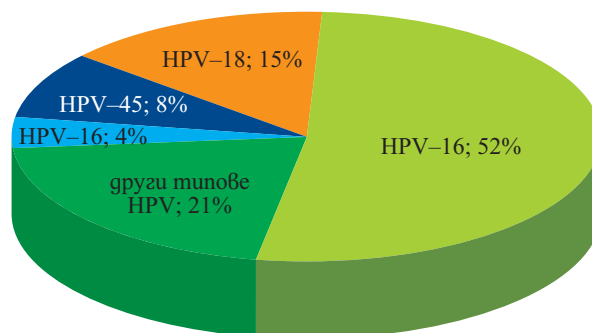
Въвеждането през последните години на компютърни системи за цитодиагностика значително повиши ефективността на тези изследвания. Увеличиха се скоростта, точността и възпроизводимостта на метода при запазване на ниската цена на изследването. Въпреки това като основен недостатък на цитологичните методи за диагностика на HPV се счита тяхната ниска чувствителност (Кълвачев 2004).

Известни са повече от 70 различни типа HPV, като някои от тях (6, 12, 42) се асоции-

рат с брадавици, имащи груби, надигнати над нивото на кожата форми, разположени в гениталната област. Някои подтипове на тези човешки филтруеми папиломавируси, например 16, 18, 33, могат да достигнат по-големи размери и са с установен значителен потенциал за малигнена дегенерация.

Поради трудностите за изолиране и култивиране на човешките папиломни вируси, както и поради неефективността на съществуващите имунодиагностични техники, основен начин за бързото откриване и точното идентифициране на HPVs остава молекулярно вирусологичното изследване чрез полимеразно-верижната реакция – PCR (Кълвачев 2006).

Вирусологичното изследване при нашите пациенти беше направено в лабораторията по молекулярна вирусология на НЦЗПБ от биопсични материали. Всяка от свежите проби на изследваните 16 пациенти беше обработена съгласно цитирания вече протокол в два етапа. В първия се доказва или отхвърля наличието на генетичен материал от HPVs, а във втория се типизира вирусът и се определи неговият



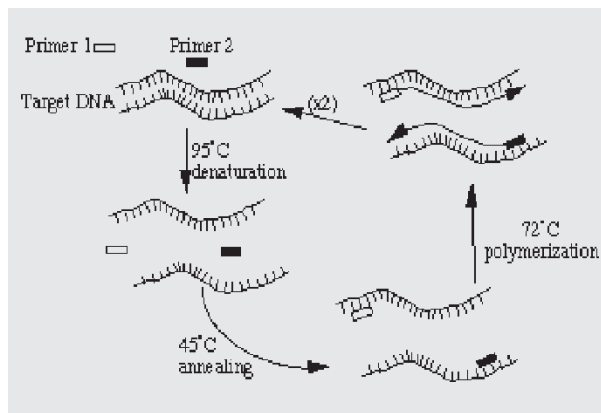
Фигура 1. Разпространение на HPV типове с изразен инвазивен потенциал

Типове HPV и степен на риск

HPV група	HPV типове
Висок риск	16, 18, 31, 33, 45, 56
Нисък риск	6, 11, 40, 42, 43, 44

Генотипове на HPV и тяхната асоциация с различни заболявания (Boney, 2002).

Заболяване	Тип HPV	
	Често срещан тип HPV	Рядко срещан тип HPV
Обикновени кожни брадавици	1, 2	4, 26, 27, 29, 41*, 57, 65, 77
Дълбоки плантарни брадавици („кокоши трън“)	1, 2	4, 63
Плоски брадавици	3, 10	27, 38, 41*, 49, 75, 76
Epidermodysplasia verruciformis	2, 3, 5*, 8*, 9, 10, 12, 14*, 15, 17*	19, 20*, 21-25, 36-38*, 47, 50
Condylomata acuminata	6, 11	30*, 42-45*, 51*, 54, 55, 70*
Интраепителиална неоплазия:		
Нискостепенна	6, 11	16*, 18*, 31*, 33*, 35*, 42-45*, 51*, 52*, 74
Високостепенна	16*, 18*	6, 11, 31*, 33*, 35*, 39*, 42, 44, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 66*
Болест на Bowen	16*	31*, 34
Болест на Bowen	16*	34, 39*, 42, 45*
Цервикален рак	16*, 18*	31*, 33*, 35*, 39*, 45*, 51*, 2*, 56*, 58*, 59*, 66*, 68*, 70*
Респираторна папиломатоза (RRP)	6, 11	
Фокална епителна хиперплазия	13, 32	
Конюнктивална папиломатоза и конюнктивален карцином	6, 11, 16*	
Други (епидермоидни кисти, кератокантома, папиломатоза на пикочния мехур и др.)		6, 11, 16*, 30*, 33*, 36, 37, 38*, 41*, 48*, 60, 72, 73



Фигура 2. Схематично представяне на полимеразноверижната реакция (no <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC328/experiment4.html>)

индивидуален канцерогенен риск. Използваха се типовоспецифични праймери (зародиши) за HPV: 6, 11, 16, 18, 33. Съответни контроли се използваха на всеки етап от вирусологичното изследване.

В нашето проучване на изследваните 16 болни беше проведена ексцизия и електрокоагулация на туморното образуване. Предварителната диагноза, поставена въз основа на клиничното наблюдение и хистологичните резултати, беше потвърдена от молекулярно-вирусологичното изследване (PCR). При 10 от тях бяха намерени HPV6 (62,5%), а при 6 – HPV11 (37,5%). В биопсичните материали като правило се доказва присъствието на човешки папиломни вируси, но от групата с висок канцерогенен потенциал (типове 6 и 11).

Книгопис

1. Кълвачев, З. Доказване на множествена HPV инфекция при пациент с остри кондиоми чрез полимеразноверижна реакция. Медицински преглед, 39, 2003, № 4.
2. Кълвачев З. Вируси и рак, Live guard, година II, брой 2, 2004.
3. Кълвачев З. Човешки папиломни вируси. Диагностис експрес, 2006.
4. Bonnez W., D. Richman, R. Withley, F. Hayden, Eds. Papillomaviruses, In: Clinical Virology 2-nd edition, ASM Press, Washington, DC 2003–2904, USA, 557–596.
5. Jenson A.B., Kurman R.J., Lancaster W.D. Detection of papillomavirus common antigens in lesions of skin and mucosa. Clin. Dermatol. 1985; 3: 56–63.
6. Dillner J., The serological responses to papilloma viruses. Semin Cancer Biol. 1999;9: 423–430.
7. Bauer H.M., C.E Greer, M. Manus. PCR application for genital papilloma virus infections diagnosis. In: Diagnostic molekular pathology. A practical approach. IRL Press at Oxford University Press./ Herrington C.S, J.O.'D. McGee, Ed /, 1992, 428–447.
8. Resnick R.M., M.T. Cornelissen, D.K. Wright, G.H. Eichinger, Fox J., ter. Schegget, M.M. Manos. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. J. Natl. Cancer Inst., 82, 1990, 1477–1484.
9. Kreider J.W., M.K. Howed, M.H. Stoler, R.J. Zaino, P. Welsh – Susceptibility of various human tissues to transformation in vivo with human papillom virus type 11. Int J Cancer 39(4); 1987: 459–65.
10. Rose R.C., Reishman R.C., Bonnez W. Human papillomavirus type 11 (HPV 11) recombinant virus-like particles (BLPs) induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV specific antibodies in human sera. J Gen Virol 1994; 75: 2075–2079.
11. Schiffman M.N., Kajer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J. Natl. Cancer. Inst. 2003, 31, 14–19.

Проучване на защитата на български козметични продукти от ултравиолетовата (UV) слънчева радиация

С. Узунова, М. Иванова, А. Тачев

Направление „Околна среда – здраве“ – Национален център по опазване на общественото здраве
към МЗ, София

Study of the protection against UV-radiation, provided by bulgarian cosmetic products

S. Uzunova, M. Ivanova, A. Tachev

Division “Environmental health” – National Center of Public Health Protection, Sofia

Резюме

Целта на проучването е да се изпитат български слънцезащитни козметични продукти за фактическо съдържание на ултравиолетови (UV) филтри и за защита от UV радиация, като получените данни за защитата *in vitro* се сравнят с определения *in vivo* слънцезащитен фактор (SPF).

Проучени са 7 български слънцезащитни козметични продукта (5 търговски продукта, с изпитан *in vivo* SPF, и 2 иновационни, без изпитан SPF). При 5 изпитвани UV филтри в козметичните продукти (от общо 19) стойностите се отклоняват съществено – в рам-

ките от 13% до 38,33%, което потвърждава необходимостта от проверка на фактическото съдържание на UV филтри в козметичните продукти.

Съответствие на прогнозния *in vitro* SPF със SPF *in vivo* има при два слънцезащитни продукта. При останалите три, с изпитан *in vivo* SPF, получените стойности на изчисления SPF са много по-високи. Това може да се обясни с по-високата чувствителност на *in vitro* метода.

Ключови думи: козметични продукти, SPF, UV филтри

Abstract

The aim of this study is to test the content of UV-filters and the level of protection against UV-radiation of Bulgarian cosmetic products, comparing *in-vitro* protection data to the Sun protection factor (SPF) measured *in vivo*.

Seven sun protection cosmetic products (5 marketed cosmetics with SPF, tested *in vivo*, and 2 innovative ones with untested SPF) were studied. Significant deviations from the values, ranging from 13% to 38,33%, were found for 5 of all 19 UV

filters tested, confirming the necessity to control the real content of UV filters in cosmetics.

Two sun protection cosmetics showed the compliance of the SPF predicted *in vitro* with the SPF measured *in vivo*. For the other three with SPF tested *in vivo* the calculated values of SPF were found to be much higher, which could be explained by the higher sensitivity of the *in vitro* method used.

Key words: Cosmetic Products, UV-Filters, SPF

Защитата от UV радиация на козметичните продукти следва да бъде съобразена с атмосферните промени и с поведенческите промени на хората [6]. През целия живот на човека слънцезащитните продукти следва да се използват не само за избягване на слънчево изгаряне, а и за минимизиране на кумулативната UV доза и предотвратяване на късните ефекти [5]. За тази цел производителите влагат различни UV филтри за съчетана защита от UVB и UVA лъчи.

Съдържанието на UV филтри в козметичните продукти е строго регламентирано както в европейското законодателство (DIR.76/768/ЕЕС и нейните изменения и допълнения), така и в българското, хармонизирано с европейското законодателство – Наредба № 36 на МЗ [1]. За всички разрешени за козметичните продукти UV филтри има посочени максимално допустими концентрации. Необходим е строг контрол за спазване на тези норми. От друга страна, недостатъчната концентрация на UV филтри за постигане на обявената върху етикета защита довежда до неблагоприятни ефекти от въздействието на UV лъчи.

Изхождайки от Препоръката на Европейската комисия (ЕК) от 22.09.2006 г. [3] и Приложение № 9а към чл. 7а от Наредба № 36 [1], минималната степен на защита от слънцезащитните продукти трябва да бъде, както следва:

UVB защита със слънцезащитен фактор (SPF) 6, доказан чрез международния метод за изпитване на SPF (2006) *in vivo* или еквивалентна степен на защита, доказана чрез друг метод *in vitro*;

UVA защита при осигуряване на UVA защитен фактор 1/3 от SPF, измерена чрез прилагане на *in vivo* метода за трайно пигментиране или еквивалентна степен на защита, постигната чрез друг метод *in vitro*;

Критична дължина на вълната със стойност 370 nm, получена чрез прилагане на метода за критичната дължина на вълната.

Следователно козметичните продукти, които не осигуряват тези минимални изисквания, не се класифицират като слънцезащитни.

Целта на проучването е да се изпитат български слънцезащитни козметични продукти за фактическо съдържание на ултравиолетови (UV) филтри и за защита от UV радиация, като получените данни за защитата *in vitro* се сравнят с определения *in vivo* слънцезащитен фактор (SPF).

Материал и методи

Проучени са 7 български слънцезащитни козметични продукта (не търговски продукт, с изпитан *in vivo* SPF, и два иновационни, без изпитан SPF), както следва:

Проба 1: Слънцезащитен козметичен крем с изпитан *in vivo* SPF = 25, съдържащ UV филтри: Octyl Methoxycinnamate, Octyl Salicylate, 4-Methylbenzilidene Camphor, 2-Phenylbenzimidazole-5-sulfonic Acid, Zinc Oxide.

Проба 2: Слънцезащитен козметичен крем с изпитан *in vivo* SPF = 15, съдържащ UV филтър Octyl Triazone.

Проба 3: Слънцезащитно козметично мляко с изпитан *in vivo* SPF = 15, съдържащ UV: 4-Methylbenzilidene Camphor, Octocrylene, 2-Phenylbenzimidazole-5-sulfonic Acid, Zinc Oxide, Titanium Dioxide.

Проба 4: Слънцезащитно козметично мляко с изпитан *in vivo* SPF = 7, съдържащ UV: Octyl Triazone, PEG – 25 PABA.

Проба 5: Слънцезащитно козметично масло с изпитан *in vivo* SPF = 5, съдържащ UV: Octyl Triazone.

Проба 6: Слънцезащитно мляко за чувствителна и деликатна кожа – иновационен козметичен продукт, съдържащ UV: Octyl Triazone, Butyl Methoxydibenzoylmethane.

Проба 7: Слънцезащитно мляко за много чувствителна и светла кожа – иновационен козметичен продукт, съдържащ UV: Octyl Methoxycinnamate, Octocrylene, натриева сол на 2-Phenylbenzimidazole 5-Sulfonic Acid.

С валидирани спектрофотометрични методи на НЦООЗ [2] е определено фактическото съдържание на следните химични UV филтри: 2-Phenylbenzimidazole 5-Sulfonic Acid и нейната натриева сол в проби 1, 3 и 7, Octyl Triazone в проби 2 и 5. За разделянето и определянето на химичните UV филтри при съвместно присъствие в козметичните продукти са използвани валидирани методи на НЦООЗ [2] с високоефективна течна хроматография (HPLC) при следната хроматографска система: течен хроматограф – „Agilent” HP1050 UV детектор, колона LiChrospher®100 RP-18 – 5 µm Merck, термостат за колоната – 30 °C, инжектор: Rheodyne 750, софтуер за обработка на данни: ChemStation.

Защитата от UVB и UVA лъчи на козметичните продукти е изпитана с разработения и валидиран интегрален *in vitro* метод [2], който се основава на оценка на пропускането през

козметичния продукт T (%) на двата спектрални диапазона – UVB и UVA.

Измервана е плътността на мощност на UV лъчението, преминаващо през подложка, без козметичен продукт E_n (mW/cm^2); плътността на мощност на UV лъчението, преминаващо през подложка с нанесен козметичен продукт, E_{n+k} (mW/cm^2). Изчислявано е пропускането на UV лъчите по формулата

$$T = E_{n+k} / E_n \cdot 100, \%$$

Получените резултати *in vitro* са сравнени с Препоръката на Европейската комисия от 22.09.2006 г. [3], с Наредба № 36 (Приложение № 9а към чл. 7а) [1] и с разработените от авторите „Препоръчителни стойности на показателите, определящи защитата на козметични продукти от UV радиация, с математически уравнения за прогнозиране“, по които SPF може да се прогнозира по пропускането (в %) на UVB лъчи през козметичния продукт от 9,4% (SPF = 6) до 3% (SPF = 30), извън които стойности няма сигурност тази зависимост да запазва праволинейния си характер и прогнозните стойности на SPF са ориентировъчни. По математическото уравнение $y = -3,75x + 41,25$, където x е средната стойност на получените *in vitro* данни за пропускането (в %) на UVB лъчи, е изчислен прогнозният SPF за всеки козметичен продукт и е сравнен при търговските козметични продукти с техния SPF, изпитан *in vivo*. Изчислено е също съотношението UVB/UVA защита.

Резултати

Данните от проведените химични изпитвания на 7-те слънцезащитни козметични продукта за установяване на фактическото наличие на обявените от производителите UV филтри в състава на слънцезащитните козметични продукти са представени на *таблица 1*.

В състава на продуктите са използвани в различни съчетания и самостоятелно 10 различни UV филтри (8 химични и 2 физични): Octyl Methoxycinnamate, Octyl Salicylate, 4-Methylbenzylidene Camphor, 2-Phenylbenzimidazole-5-Sulfonic Acid и нейната натриева сол – Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate, Octyl Triazone, PEG – 25 PABA, Octocrylene, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Titanium Dioxide, Zinc Oxide. Всички установени при проучването, концентрации на UV филтри са в рамките на допустимите по Наредба № 36 на МЗ [1]. Общото съдържание на химичните UV филтри в различните козметични продукти варира от 2,82% до 17,49%, като са представени от

един до четири вида. Физични UV филтри се доказват в първи (Zinc Oxide – 9,14%) и трети (Zinc Oxide и Titanium Dioxide – общо 4,18%) козметичен продукт. При 14 от изпитваните съставки – UV филтри (от всичко 19), получените при изпитването стойности се отклоняват от 1,19% до 10% от обявеното вложено количество, което е в рамките на допустимите граници. При останалите 5 изпитвани UV филтъра (*табл. 1*: 1,3; 3,5; 4,1; 6,1; 7,2) получените стойности се отклоняват съществено – в рамките от 13% до 38,33%, което потвърждава необходимостта от проверка на фактическото съдържание на UV филтри в козметичните продукти.

Резултатите от *in vitro* изпитването на защитата от UVB и UVA лъчи на козметичните продукти, както и изчислените прогнозни данни за SPF и съотношението UVB/UVA защита са представени на *таблица 2*.

От данните се вижда, че видът на козметичния продукт има значение за защитата. При еднакво съдържание на UVB блокера Octyl Triazone [4] при самостоятелно присъствие в слънцезащитен крем (2,88%) и в слънцезащитно масло (2,82%) се констатира различен UVB защитен ефект. При крема (проба 2) той е в категорията на средната защита, а при маслото (проба 5) – не попада и в ниската защита.

Пълно съответствие на прогнозния *in vitro* SPF със SPF *in vivo* има при слънцезащитното масло (SPF = 5), а при слънцезащитен крем (проба 2) прогнозният *in vitro* SPF е по-висок (SPF = 22) от SPF *in vivo* (SPF = 15), но са в една и съща категория – средна защита.

Прогнозният *in vitro* SPF и SPF *in vivo* са близки при слънцезащитен крем – проба 1 (SPF = 27 – 25), който съдържа пет различни UV филтъра. По данните за SPF той може да се категоризира към средна защита.

Прогнозният *in vitro* SPF за слънцезащитното мляко – проба 3, се предполага, че е 50+ – много висока защита, но не може да бъде изчислен по формулата поради това, че излиза извън предполагаемата линейност на зависимостта, докато измереният *in vivo* SPF = 15 показва средна защита.

Слънцезащитното мляко – проба 4, по изчисления прогнозен SPF (SPF = 24) се отнася към категорията средна защита, при получен *in vivo* SPF = 7 – ниска защита.

Данните показват, че козметичното мляко е най-подходящо като вид козметичен продукт за проява на защитния ефект на съдържащите се UV филтри. И при двете млека *in vivo* са установени силно занижени стойности на SPF в сравнение с *in vitro* стойностите, ко-

Таблица 1,
Определяне на съдържанието на UV филтри в слънцезащитни козметични продукти

№ по рег	UV филтър	Вложено количество от производителя в %	Брой определения	Намерена средна стойност X в %	Стандартно отклонение SD в %	Относително стандартно отклонение RSD в %	Метод на изпитване
1.	Проба 1: Слънцезащитен крем с изпитан in vivo SPF = 25						
1.1	Octyl Methoxycinnamate	5,00	6	5,183	0,075	1,452	HPLC
1.2	Octyl Salicylate	3,00	6	2,896	0,071	2,450	HPLC
1.3	4-Methylbenzylidene Camphor	1,50	6	1,695	0,039	2,322	HPLC
1.4	2-Phenylbenzimidazole-5- Sulfonic Acid	3,00	10	2,841	0,022	0,786	Спектрофотометричен UV-VIS
1.5	Zinc Oxide	9,00	10	9,139	0,021	0,233	Комплексометричен
2.	Проба 2: Слънцезащитен крем с изпитан in vivo SPF = 15						
2.1	Octyl Triazone	3,00	10	2,879	0,032	1,110	Спектрофотометричен UV-VIS
3.	Проба 3: Слънцезащитно мляко с изпитан in vivo SPF = 15						
3.1	4-Methylbenzylidene Camphor	4,00	6	4,155	0,064	1,535	HPLC
3.2	Octocrylen	5,00	6	5,280	0,105	1,990	HPLC
3.3	2-Phenylbenzimidazole-5-Sulfonic Acid	2,51	10	2,481	0,011	0,440	Спектрофотометричен UV-VIS
3.4	Zinc Oxide	2,00	10	1,872	0,017	0,901	Комплексометричен
3.5	Titanium Dioxide	2,00	10	2,31	0,089	2,141	Тегловен
4.	Проба 4: Слънцезащитно мляко с изпитан in vivo SPF = 7						
4.1	Octyl Triazone	2,00	6	2,730	0,051	1,880	HPLC
4.2	PEG-25 PABA	3,00	6	2,908	0,069	2,406	HPLC
5.	Проба 5: Слънцезащитно масло с изпитан in vivo SPF = 5						
5.1	Octyl Triazone	3,00	10	2,820	0,025	0,086	Спектрофотометричен UV-VIS
6.	Проба 6: Слънцезащитно мляко за чувствителна и деликатна кожа – иновационен продукт						
6.1	Octyl Triazone	3,00	6	4,150	0,080	1,950	HPLC
6.2	Butyl Methoxydi-benzoylmethane	2,00	6	2,035	0,044	2,192	HPLC
7.	Проба 7: Слънцезащитно мляко за много чувствителна и светла кожа – иновационен продукт						
7.1	Octyl Methoxycinnamate	7,50	6	6,750	0,055	0,820	HPLC
7.2	Octocrylene	7,50	6	8,660	0,114	,317	HPLC
7.3	Натурева сол на 2-Phenylbenzimidazole-5-Sulfonic Acid	2,20	10	2,083	0,035	1,694	Спектрофотометричен UV-VIS

Таблица 2.

Резултати от проучването на UV защитата на козметични продукти с разработения и валидиран интегрален in vitro метод. Изчисляване на in vitro слънцезащитен фактор(SPF) по математическото уравнение $y = -3,75x + 41,25$, където x е средната стойност на пропускането на UVB лъчи

Проба №	Козмети- чен продукт	Доказано съдържание на UV филтри с валидирани методи	SPF in vivo	Пропус- кане на UVB лъчи, п	
				Пропус- кане на UVB лъчи, п	Пропус- кане на UVB лъчи, $X \pm 6\%$
1	Слънцезащитен крем	Octyl Methoxycinnamate – 5,18% Octyl Salicylate – 2,9% 4-Methylbenzylidene Camphor – 1,69% 2-Phenylbenzimidazole 5-Sulfonic Acid – 2,84% Zinc Oxide – 9,14%	25	5	$3,69 \pm 2,26$
2	Слънцезащитен крем	Octyl Triazone – 2,88%	15	6	$4,98 \pm 0,25$
3	Слънцезащитно мляко	4-Methylbenzylidene Camphor – 4,16% Octocrylen – 5,28% 2-Phenylbenzimidazole 5-Sulfonic Acid – 2,48% Zinc Oxide – 1,87% Titanium Dioxide – 2,31%	15	8	$0,73 \pm 0,07$
4	Слънцезащитно мляко	Octyl Triazone – 2,73% PEG-25 PABA – 2,91%	7	5	$4,52 \pm 0,98$
5	Слънцезащитно масло	Octyl Triazone – 2,82%	5	8	$9,66 \pm 7,82$
6	Слънцезащит- но мляко за чувствителна и деликатна кожа	Octyl Triazone – 4,15% Butyl Methoxydibenzoylmethane – 2,035%	Иновационен продукт	14	$4,6 \pm 2,92$
7	Слънцезащитно мляко с много висока защита	Octyl Methoxycinnamate – 6,75% Octocrylene – 8,66% Hampueva сол на 2-Phenylbenzimidazole 5-Sulfonic Acid – 2,08%	Иновационен продукт	8	$6,43 \pm 0,95$

Защита на козметичните продукти от UV лъчи					
UVB лъчи, in vitro SPF (изчислен на база X)	Категория на защитата от UVB лъчи	Пропус- кане на UVA лъчи, n	Пропускане на UVA лъчи, $X \pm 8 \%$	Съотно- шение UVB/UVA защита	Осигурена защита срещу UVA лъчи
27	Средна защита	5	$26,61 \pm 5,42$	1/7,2	Осигурената UVA защита не е достатъчна
22	Средна защита	5	$87,45 \pm 13,32$	1/17,6	Не е осигурена UVA защита
50+	Много висока защита	5	$10,5 \pm 4,02$	1/14,4	Осигурена е UVA защита
24	Средна защита	5	$83,45 \pm 15,95$	1/18,5	Не е осигурена UVA защита
5	Не се категоризира като слънцезащитен продукт	4	$98,62 \pm 0,81$	1/10,2	Не е осигурена UVA защита
24	Средна защита	8	$49,04 \pm 12,24$	1/10,7	Осигурената UVA защита не е достатъчна
17	Средна защита	8	$15,85 \pm 3,95$	1/2,5	Осигурена е UVA защита, съответстваща на Препоръките

ето може да се обясни с по-голямата точност на физичния метод.

Иновационният козметичен продукт – слънцезащитно мляко с висока защита (проба 6), по изчисления прогнозен SPF (SPF = 24) се отнася към категорията средна защита.

През иновационния козметичен продукт – слънцезащитно мляко, обявен от производителя с много висока защита (проба 7), преминават $6,43 \pm 0,95\%$ UVB лъчи, което при изчисляване на прогнозния SPF по формулата дава SPF = 17 – средна защита.

Почти безпрепятствено минават UVA лъчи през козметичните продукти с вложени само UVB блокери – проби 2, 4 и 5 (83,45–98,62%) и пропускането е незадоволително високо, което се подкрепя и от съотношението между процент на пропускане на UVB/UVA лъчите (от 1/10,2 до 1/17,6, вместо препоръчителното 1/3). По-добра защита по отношение на UVA лъчите показват проби 3, 7 и 1 (от 10,5% до 26,61% пропускане на UVA лъчите). Най-добро съотношение на UVB/UVA защита, съответстващо на изискванията на Препоръката на ЕК, показва иновационният продукт – проба 7 (1/2,5).

Заклучение и изводи

1. Получените данни са информативни във връзка с изпълнение на Препоръката на ЕК от 22.09.2006 г. и Наредба № 36 и показват необходимостта от проверка на фактическото съдържание на UV филтри в козметичния продукт и неговата защита от UVB и UVA лъчи.

2. Физичният *in vitro* метод е достъпен и информативен както при изпитване на търговски продукти, така и при разработка на иновационни слънцезащитни продукти при сравнителни изпитвания на козметични продукти и партиди. Има съвпадение на изчисления SPF по данните за пропускане на лъчите

по този метод с *in vivo* данните. Получените по-високи стойности за защита при част от козметичните продукти може да се обясни с по-голямата точност на физичния *in vitro* метод.

3. От получените данни се установява, че защитният ефект се определя от пропускането (8 %) на UVB лъчи от вложените UV филтри, но не се доказва механично сумиране на ефекта, синергизъм или антагонизъм. Най-вероятно се касае: за протичане на сложни реакции между UV филтри и останалите съставки на козметичната база за повлияване от вида на козметичния продукт и неговата консистенция; за проблеми със съвместимостта между отделните UV филтри или за механично присъствие на някои UV филтри, за което е необходимо прецизно хомогенизиране на продукта.

Книгопис

1. Наредба № 36 от 30 ноември 2005 г. за изискванията към козметичните продукти (обн. ДВ, бр. 101, 2005 г., изм. и доп., бр. 44, 2006 г., изм., бр. 75, 2006 г., изм. и доп., бр. 39, 2007 г., изм. и доп., бр. 106, 2007 г.).
2. С. Узунова, д.м.н., М. Иванова, А. Тачев, Д. Чохаджиева, Л. Мечкуева, Н. Василева. Проучване на защитата на козметичните продукти от UVA и UVB лъчи. Етерични масла, парфюмерия и козметика, Пловдив, 2007, 33, 14–20.
3. Commission Recommendation of 22 september 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto notified under document number C (2006) 4089 (2006/647/EC).
4. Reich, M. S. (USA Today – Society for the advancement education), July 2005.
5. Roelands, R. Photodermatoses and sunscreens. Sun protection; Myths and reality. 9th International Conference 6–7 June 2007, The Royal Society, London, UK.
6. Webb, A. Sun protection and climate change. Sun protection; Myths and reality. 9th International Conference 6–7 June 2007, The Royal Society, London, UK.

Случай на Hyper IgE синдром с molluscum contagiosum. Приложение на interferon- α и immunovenin

Д. Господинов, Д. Грозева, В. Вълчев, И. Йорданова, М. Алексиева

Катедра по дерматология и венерология, клинична имунология и алергология,
Медицински факултет - Плевен

A case report of Hyperimmunoglobulin E Syndrome (Hyper IgE Syndrome) with molluscum contagiosum. Treatment with interferon- α and immunovenin

D. Gospodinov, D. Grozeva, V. Valtchev, I. Yordanova, M. Alexieva

Departement of Dermatology, Venerology, Clinical Immunology and Alergology, Medical University – Pleven

Резюме

Hyper IgE синдромът е рядко имунодефицитно заболяване, свързано с повишени серумни нива на IgE, екзематозни кожни промени, рецидивиращи кожни инфекции и мускулно-скелетни промени. Описваме случай при 6-годишно момче с Hyper IgE синдром, представен с рецидивиращи кожни инфекции, силно сърбящи екзематозни кожни лезии и дисеминирани molluscum contagiosum. Заболяло с хронично рецидивираща сърбяща дерматоза с давност от 5-месечната му възраст, характеризираща се с поява на сърбящи и инфилтрирани зачервени плаки в областта на гънките, а впоследствие по торса и крайниците. Лекувано многократно стационарно с диагноза atopичен дерматит със системни антибиотици с временно подобрение. Обективното изследване установява папулопустулозни и плакати екземни лезии по горните и долни крайници и множествени малки перловидни възелчета с цвѐта на

околната кожа в областта на лицето, клепачите и гънките – заразни молуски. Параклиничните изследвания доказват периферна еозинофилия и лимфопения, многократно увеличено серумно ниво на IgE – 4500 IU/ml (ELISA) и IgA дефицит в серума. Микробиологичното изследване от пуста устна кухина се изолира Candida albicans. Проведено беше лечение със системни антибиотици, антимиотици и локални кортикостероиди. Приложеното лечение за molluscum contagiosum с криотерапия и клопетаж беше без ефект. След 4-месечна терапия с Interferon- α и Immunovenin не установихме видимо подобрение в състоянието на болния, който се проследява. В заключение представяме рядък случай на Hyper Ig E syndrome, резистентен на терапията.

Ключови думи: Hyper Ig E синдром, molluscum contagiosum, Interferon- α , Immunovenin

Abstract

Hyperimmunoglobulin E syndrome (Hyper IgE syndrome) is a rare immunodeficiency disorder associated with elevated serum IgE levels, eczematous skin, recurrent cutaneous infections and distinctive musculoskeletal features. We report a 6-year-old boy with recurrent skin infections, severe pruritic eczematous skin lesions and widely disseminated molluscum contagiosum. Clinical examination revealed papulopustular skin eruptions on the upper and lower extremities and numerous widespread skin-colored to translucent, firm, umbilicated papules of varying sizes distributed on the face, neck, axillary, perineal and gluteal areas and bilaterally over his lower limbs. He had peripheral eosinophilia, lymphopenia and an

elevated serum IgE level – 4500 IU/ml (ELISA). IgA deficiency was also identified. Staphylococcus aureus from pustular lesions and Candida albicans from the mouth were isolated. The long-term therapy with systemic antibiotics and antifungals improved the condition temporarily. Many treatments for molluscum contagiosum were ineffective, including cryotherapy and curettage. The child was treated with Immunovenin and subcutaneous Interferon-alpha also without any improvement. The patient is followed up. In conclusion we present a rare case of Hyperimmunoglobulin E syndrome resistant to the therapy.

Keywords: Hyper Ig E syndrome, molluscum contagiosum, Interferon- α , Immunovenin

Нурег IgE синдромът е рядко имунодефицитно заболяване, свързано с многократно повишени серумни нива на IgE, екзематозни кожни промени, рецидивиращи кожни инфекции и мускулно-скелетни промени.

Описваме случай на Нурег IgE синдром при 6-годишно момче със сърбящи екзематозни кожни лезии, рецидивиращи кожни бактериални и вирусни инфекции и дисеминирани молуски.

Описание на случай

Касае се за 6-годишно момче, заболяло на 5-месечна възраст с поява на сърбящи и инфилтрирани зачервени плаки в областта на слабините, а впоследствие и в шийна и аксиларни гънки, врата, по торса и крайниците. Периодично плаките се покривали с гнойни пъпчици. Лекувано многократно стационарно с диагноза atopичен дерматит. Поради персистираща инфекция със *Staphylococcus aureus* са прилагани системни антибиотици с временно повлияване. От средата на 2007 г. върху еритемоинфилтрираните плаки в гънките се появили малки перловидни възелчета с цвѐта на околната кожа. Възелчетата, верифицирани хистологично като заразни молуски, бързо се разпространили и в областта на лицето и клепачите. Проведеното лечение чрез криотерапия било с временен ефект. През месец ноември 2007 г. бил диагностициран тежък афтозен стоматит и инфекция на устната кухина с *Candida albicans*. При проведените имунологични изследвания по повод съмнение за тежък имунодефицит се установяват данни за многократно завишено над нормата за възрастта ниво на IgE, понижени на IgA и данни за лимфопения, еозинофилия, както и нарушено съотношение Th/Ts от флоуцитометрия на периферна кръв. Предписана е терапия с Isoprinosin и Bronchovaxom, която детето не провежда.

От обективното състояние соматичният статус установява дете от мъжки пол на видима възраст по-малка от действителната, в леко увредено общо състояние, афебрилно, с астеничен хабитус и телесно тегло 15 kg. Дерматологичен статус: Патологичните кожни промени ангажират торса, крайниците и гънките – ретроаурикуларни, шийна, аксиларни, ингвинални. Представят се от нумуларни значително инфилтрирани еритемокафеникави плаки, ексудиращи гноевиден ексудат /фиг. 1/. В областта на лицето, клепачите, гънките и скротума плаките са покрити от множество милиарни, с цвѐта на околната кожа перловидни възелчета, някои от които умбилицирани – molluscum contagiosum /фиг. 2 и 3/. Нокти на



ръцете – с онихолиза в областта на свободния си ръб. Видими лигавици – б.о. Лимфни възли – увеличени заушно и субмандибуларно, двустранно.

Рутинните параклинични изследвания на кръв и урина бяха в границите на нормата за възрастта, с изключение на завишен брой еозинофили – 11,88% и данни за лимфопения – 17,26%. Имунологични изследвания: занижени стойности на IgA – 123 mg%, многократно завишени стойности на IgE – 4500 UI/ml – ELISA (норма за деца < 50 UI/ml). Флоуцитометрия на периферна кръв: CD3±56,64%; CD3+DR – 28,26%; CD4±28,96%; CD8±27,69%; CD19±16,48%; CD16+56±24,88%; данни за понижени общи Т-лимфоцити, Т-хелпери и В-лимфоцити, повишени активирани Т-лимфоцити и NK-клетки, понижено съотношение Т-хелпери/Т-супресори за сметка на понижени Т-хелпери, при Т-супресорно/цитотоксични лимфоцити в норма. HIV (–) отрицателен. Паразитологични изследвания за чревни паразити и протозои, токсоплазма (РПХА), ехинококоза (РПХА) –

отрицателни. Микробиологично изследване на кожна лезия – изолират се *Staphylococcus aureus* и *Proteus mirabilis*. Хистопатологично изследване на кожна биопсия от екземна плака № 1215/10.01.2008: **хроничен дерматит**. Проведени консултации: с генетик – касае се за спорадичен случай на заболяването, без да може да се изключи рецесивен тип унаследяване; с имунолог – по повод на повишените нива на IgE и състоянието на детето – назначена терапия с Immupovenin – 10 амп. 5 ml i.v., разреждени 1:3 с 0,9% физиологичен серум, след което 10 амп. i.v. през 3 дни и 1 х месечно.

Обсъдени бяха следните диференциални диагнози: atopичен дерматит, пиодермия и други имунодефицитни състояния. Въз основа на данните от анамнеза, статуса и данните от проведените параклинични изследвания беше приета диагнозата Нупер IgE синдром.

Проведена беше системна терапия с антихистамини – Allergosan амп. i.m.; Telfast табл. 120 mg; антимикуотици – Itraconazole p.o.; последователна антибиотична терапия с Benzathine penicillin флак. 1,2 млн., i.m.; Gentamycin амп. i.m.; Ceftriaxon флак. i.v.; Trimethoprim-sulfamethoxazole – табл.; имуномодулатори – Immupovenin амп. i.v., Interferon- α х 3 млн. единици 3 х седмично, подкожно. Локална терапия: Lorinden N, Advantan, Fucidin H, Betaderm крем. На фона на проведено в период от 4 месеца лечение с Immupovenin и Interferon- α не беше отчетено подобрение в състоянието на пациента както по отношение на екземните плаки, така и по отношение на molluscum contagiosum. Контролното имунологично изследване след края на терапията показва двукратно понижено ниво на IgE – 2391 UI/ml.

Обсъждане

Нупер IgE синдромът е рядко, идиопатично, мултисистемно заболяване, характеризиращо се с имунен дефицит, описано за първи път от Davis и сътр. през 1966 г. [5]. Класическата триада на синдрома включва рецидивиращи кожни и белодробни инфекции, хроничен дерматит от детска възраст и повишени серумни нива на IgE [3, 4, 5]. Серумните IgE нива са завишени повече от 10 пъти от нормалните или повече от 2000 IU/mL. Не се открива корелация между стойностите на IgE, които обикновено се задържат в еднакви граници при протичането на заболяването, и тежестта на състоянието [2, 4, 5]. Дерматитът, придружен от силен постоянен сърбеж, при Нупер IgE синдрома обикновено се развива в ранна детска възраст и може да



бъде погрешно диагностициран като atopичен дерматит, както е и нашият случай. При пациентите обикновено липсва анамнеза за астма или фамилен анамнез за atopия [3, 5]. Кожните инфекции най-често са причинени от *Staphylococcus aureus* и се представят от дисеминирани пустули, фурункули, абсцеси, целулит, лимфангити и паронихии. Кандидозните и дерматофитни инфекции на кожата, ноктите и лигавиците са също чести [3, 4, 5]. Borges и сътр. описват при пациенти с Нупер IgE синдром нарушен отговор на лимфоцитите към interleukin 12, което води до намалена продукция на Interferon- α . Този факт има ключово значение в патогенезата на синдрома и е отговорен за нарушенията в имунния отговор спрямо вирусни антигени при пациентите с Нупер IgE синдром. Описани са случаи на множествени molluscum contagiosum, пръснати по лицето, клепачите, врата, аксилите и бедрата на пациенти с Нупер IgE синдром [1]. При нашия пациент, в допълнение към възприемчивостта към вирусни инфекции, хроничният дерматит е рисков фактор за тежката инфекция с molluscum contagiosum. Обикновено биопсичният материал от екземна лезия показва наличие на еозинофилен инфилтрат [5]. Други характеристики на Нупер IgE синдрома са рецидивиращи белодробни инфекции и белодробни абсцеси, каквито не бяха уста-

новени при описания от нас пациент, както и скелетни аномалии – изпъкване на фронталните черепни кости, широка основа на носа, сколиоза [3, 4]. Описват се също зъбни аномалии – ретенция и забавена резорбция на корените на млечните зъби [2, 4]. Терапията на Нурер IgE синдрома е насочена към превенция и лечение на бактериалните, вирусни и гъбични инфекции чрез системни антибиотици, антимикотици и антивирусни средства успоредно с локална терапия на екземата и дренаж на белодробните абсцеси. При определен брой пациенти е описано подобрене при приложението на Interferon, Immunovenin и ниски дози на cyclosporin [3].

В заключение, представяме случай на пациент с Нурер IgE синдром, с хронични екземни плаки, рецидивиращи бактериални кожни инфекции и тежка инфекция с molluscum

contagiosum, лекуван с Immunovenin и Interferon- α без подобрене. Пациентът се проследява.

Книгопис

1. Borges W.G., Augustin N.H., Hill H.R. Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. J. Pediatr. 2000; 136: 176–180.
2. DeWitt CA, Bishop AB, Buescher LS et al. Hyperimmunoglobulin E syndrome: two cases and a review of literature, J Am Acad Dermatol., 2006, 54(5): 855–65.
3. Kilic SS., Kilicbay F. Interferon-alpha treatment of molluscum contagiosum in a patient with hyperimmunoglobulin E syndrome, Pediatrics, 2006, 117(6): 1253–1255.
4. Verma S., Wollina U. Job's syndrome – a case report, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003, 17(6): 711–4.
5. Wolff K., Allen Johnson R., Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of dermatology, Fifth Ed. 2005 Mc Graw Hill Medical.

Множествени базоцелуларни карциноми при бъбречнотрансплантиран пациент

Т. Петков, А. Стоименов, С. Каваклиева, Н. Цанков

катедра по дерматология и венерология – медицински университет, София

Multiple basal cell carcinomas in renal transplant recipient

T. Petkov, A. Stoimenov, S. Kavaklieva, N. Tzankov

departement of dermatology and venereology – medical university, Sofia

Резюме

Честотата на кожните карциноми при трансплантирани пациенти е значително по-висока от тази, наблюдавана в нормалната популация. Като причина за това се изтъкват редица фактори: приеманата задължителна имunosупресия, излагането на директна слънчева светлина, типът кожа (по Fitzpatrick), инфекция с човешки папиломен вирус – HPV (human papilloma virus), генетична предиспозиция и др. Най-често прилаганите методи за лечение на базоцелуларния карцином (BCC) при органотрансплантирани пациенти са:

хирургична ексцизия (златен стандарт), криотерапия, микрохирургия по Mohs, прилагане на локални имуномодулатори, клоретаж, фотодинамична терапия, радиотерапия. Описва се ефективността на хирургичното лечение и локалната терапия с имуномодулатор – имиквимод (Imiquimod), на множествени базоцелуларни карциноми при бъбречнотрансплантиран пациент.

Ключови думи: бъбречна трансплантация, базоцелуларен карцином (BCC), имиквимод

Abstract

The incidence of skin carcinomas in transplant population is considerably higher compared to the rest of the people. The causes of this increased incidence are quite diverse e.g. obligatory immunosuppressive therapy, sunlight exposure, skin type (Fitzpatrick), human papilloma virus (HPV) infection, genetic predisposition etc. The most popular therapeutic methods for treatment of basal cell carcinoma (BCC) in solid organ transplants

are: surgery (golden standard), cryotherapy, Mohs microsurgery, local immunomodulators, curettage, photodynamic therapy, radiotherapy. We describe the results obtained by application of local immunomodulator imiquimod and surgical excision of multiple basal cell carcinomas in renal transplant recipient.

Key words: kidney transplantation, basal cell carcinoma, imiquimod

Клиничен случай

Мъж на 56 г., при който е извършена бъбречна трансплантация от трупен донор през месец май 1998 г. Пациентът е понесъл добре ранния следоперативен период и след активна имunosупресивна терапия от четири години е на стандартен трикомпонентен имunosупресивен режим, включващ Cyclosporine (Sandimmune®)

150mg/d – средна серумна концентрация 104 ng/ml (реф. граница 100–150ng/ml), Azathioprine (Imurane®) 50mg/d и Methylprednisolone 10mg/d. Не се откриват белези за ранна или забавена graft versus host disease (GVHD). Клиниколабораторните параметри са в стабилни граници – Hb 136g/l, Hct 0,41, уреа 7,9 mmol/l, креатинин 164 mmol/l, никочна киселина 333 μmol/l, урина – без патологични отклонения. Пациентът

няма субективни оплаквания.

В периода след бъбречната трансплантация пациентът не е прилагал локална фотозащита и системна химиопрофилактика с ретиноиди или СОХ-2 инхибитори. При първоначалния преглед през 2005 г. от дерматологичния статус се откриват изменения, разположени предимно по фотоекспонираните зони на лицето. На базата на значителна соларна увреда – еластоза, актинични кератози, атрофия и постплеззионни хипер- и хипопигментации /фиг. 1/, се наблюдават множествени хиперкератотични, нодуларни, умерено инфилтрирани изменения в областта на главата (капилициум и темпорално). Не се наблюдават белези за възпаление и иритация /фиг. 2/.

Диференциално диагностично се обсъдиха следните възможности: спиноцелуларен карцином, актинична кератоза, себорейни веруки, дерматофибром, аднексиални тумори, дермални невуси. Направената диагностично-терапевтична ексцизия на суспектна лезия хистологично потвърди диагнозата базоцелуларен карцином – нодуларен тип, с наличие на големи базофилни клетки, изразена стромална реакция и добре забележимо „отделяне“ (clefing) на туморните структури от заобикалящата строма /фиг. 3/.

При пациента се приложиха два различни терапевтични подхода: хирургична ексцизия на окципиталните лезии и локална терапия с имуномодулаторно средство – имиквимод (Imiquimod), под формата на 5% крем (Aldara®) в темпоралната област. Постоперативният период премина без усложнения. Локалната терапия продължи 120 дни (36 апликации). В началните етапи на лечението пациентът се оплака от чувство за парене и зачервяване в зоните на прилагане на медикамента. С напредване на лечението оплакванията постепенно отшумяха. На втората година от приключване на лечението пациентът е в добро общо състояние, липсват белези за рецидив и поява на нови лезии /фиг. 4/. Пациентът прилага целогодишна фотозащита с високо протективен фактор (SPF 50). Подлежи на контрол и наблюдение през период от 6 месеца.

Обсъждане

Базоцелуларният карцином е най-честата форма на кожен карцином в евро-кавказката раса изобщо. При бъбречнотрансплантирани пациенти той се развива с около 15 години порано, отколкото в нормалната популация [1], а честотата му нараства между 10 и 16 пъти [2]. При пациентите от мъжки пол се срещат



Фигура 1. Тежка фотоувреда при бъбречнотрансплантиран пациент



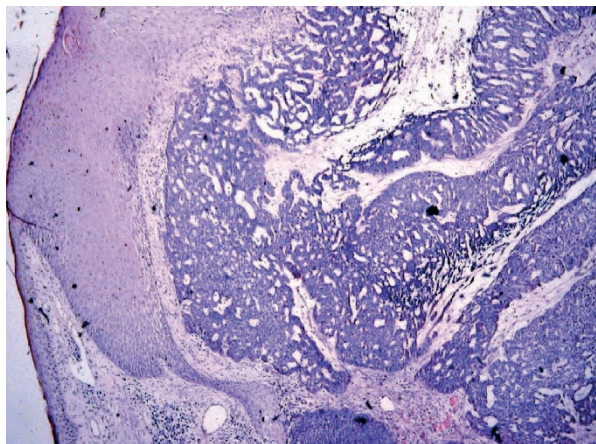
Фигура 2. Множествени базоцелуларни карциноми при бъбречнотрансплантиран пациент

по-често и множествени варианти на заболяването [1]. При тези пациенти е необходим по-агресивен терапевтичен подход, както и задължителна профилактика и близко проследяване. Утвърдени методи за превенция са използването на фотопротекция и хемопревенция с използването на ниски дози ретиноиди и СОХ-2 инхибитори.

Кумулативният риск за развитие на ВСС нараства значително с удължаване на преживяемостта след бъбречната трансплантация [3]. В период до 5 години след трансплантацията кумулативният риск е около 21%, на десетата година – 39%, а след двадесетата година – 64% [4]. Върху патогенезата на ВСС при бъбречнотрансплантирани пациенти влияние оказват много фактори: UV експозицията, имunosупресията, възрастта на пациента, на която е извършена трансплантацията, инфекция с HPV, анамнеза за предшестващи трансплантацията новообразувания и др. Видът на органната трансплантация също е от значение за честотата на ВСС. С най-голям риск са сърдечнотрансплантираните пациенти [5]. Вероятно роля за това играе и значително посилната имunosупресивна терапия, приемана от тези болни [5].

Интересен факт представлява промяната в отношението спиноцелуларен (SCC) – базоцелуларен (BCC) рак. В общата популация това отношение е 1:4. След извършването на бъбречна трансплантация честотата на SCC нараства експоненциално за разлика от линейното нарастване в честотата на ВСС. В резултат на това за период около 3 години след операцията се наблюдава изравняване в честотата на двата тумора. В по-късни периоди отношението SCC/BCC варира от 2:1 [4] до 4:1 [1], което прави SCC най-честият тумор в бъбречнотрансплантираната популация.

Латентният период за развитие на ВСС след бъбречна трансплантация варира в широки граници от 43 [3] до 81 месеца [6]. Този период е значително по-кратък при пациенти с белодробна и сърдечна трансплантация [7]. Най-честата локализация на базоцелуларния карцином при трансплантирани пациенти е областта на главата и тила. За тези пациенти е характерно и значително увеличаване на екстрацефалните локализации [7], а в около 20–25% се установява и развитие на ВСС във фотонеекспонирани зони [4]. По-често се срещат и нетипични локализации като глани, гениталии и аксилы [1, 7]. За разлика от SCC, базоцелуларният карцином при трансплантирани пациенти не показва белези на повишена



Фигура 3. Базоцелуларен карцином – нодуларен тип



Фигура 4. Оперативна ексцизия (а), лечение с имиквимод (б) на ВСС – 2 години след приключване на терапията

агресивност и склонност към метастазиране. В литературата са описани единични случаи на метастазиране и смърт на трансплантирани пациенти, дължаща се на ВСС. Чести са съобщенията за локален разпад на тумора и вторична инфекция на лезиите.

Лечението на базоцелуларния карцином при трансплантирани пациенти не се различава съществено от методите, използвани в нормалната популация. Необходимо е обаче наличните техники да бъдат модифицирани съобразно по-големия брой и размери на раковите лезии при тези пациенти. Хирургичната ексцизия е основен метод за лечение на ВСС. В клинично благоприятните варианти – повърхностни, с размери под 2 cm в диаметър, повечето ръководства препоръчват тотална ексцизия на туморната маса с оперативен ръб, навлизащ от 3 до 6 mm в клинично здрава тъкан [8, 9]. Клинично неблагоприятните варианти – размери над 2 cm, рецидиви, склерозирани (morphoeiform), инфилтриращи, микронодуларни, в областта на главата се препоръчва по-обширна ексцизия в здраво 5–10 mm или хирургия с контролиране на ръбовете по Mohs [10]. Оперативните изменения нарастват по-бързо в сравнение с измененията, оставени след електрокоагулация и криотерапия [11]. Оперативното лечение води до задоволителни козметични резултати, а допълнителна положителна страна на метода е възможността за хистологично уточняване на туморната лезия и прецизиране на терапевтичната стратегия в случай на необходимост [12]. Като вероятни недостатъци на метода се споменават инфектиране на оперативната рана и развитие на келоиди. Хирургичното отстраняване на ВСС води до висок процент на излекуване между 90–98% [13]. В краткосрочна перспектива (< 5 г.) рецидив се появява само в около 2,8% от хирургично отстранените лезии. За период от 5 години този процент е от 5 до 10% [14]. Туморите в областта на главата показват по-висока склонност за рецидив в сравнение с другите локализации, съответно 6,6% и 0,7% [12]. В областта на главата се установява ясно изразена зависимост между големината на тумора и честотата на рецидивите [14].

В последните години се натрупал значителен брой клинични данни за ефективността на медикамента предимно срещу клинично благоприятни форми ВСС – повърхностни, единични и лезии с размер под 2 cm в диаметър. Съобщава се за добро повлияване и на някои по-неблагоприятни клинични варианти – инфилтративни, нодуларни [15, 16]. За добри резултати се споменава дори и при лечението на базоцелуларни

карциноми у бъбречнотрансплантирани пациенти [17]. Медикаментът се прилага локално под формата на 5% крем (Aldara®). Процентът на терапевтично повлияване варира в широки граници – от 60 до 98%. По време на локалната терапия се съобщава за ограничен брой локални и общи странични ефекти. Най-често срещани са локалните реакции като еритем, уплътнение на кожата, ерозии, улцерации, оток, поява на хипо- и хиперпигментации. От системните странични явления най-често се съобщава за главоболие, гагене, повръщане, гастроинтестинален дискомфорт. Като цяло страничните ефекти от терапията се понасят добре от пациентите и не са причина за прекъсване на терапията [18]. Към настоящия момент не съществуват утвърдени схеми за прилагане на локалния препарат имиквимод при бъбречнотрансплантирани пациенти. За добри клинични резултати се съобщава при прилагането на 36 апликации, разделени в три периода по 12 процедури – 3 пъти седмично и свободен период от 1–2 седмици между всеки цикъл [17].

Заклучение

Представя се пациент с анамнеза за бъбречна трансплантация преди 10 години, който 4 години след операцията развива множествени базоцелуларни карциноми в областта на главата и лицето. По наши наблюдения честотата на малигнените кожни образувания у бъбречнотрансплантирани пациенти е около 8% [19]. Пациентът е лекуван хирургично и чрез прилагане на локален имуномодулатор имиквимод. Постигнатите клинични резултати и при двата терапевтични метода са с много добър клиничен и козметичен резултат. През периода на проследяване от 2 години след лечението, през който пациентът прилага локална фотопротективна терапия, не се наблюдават рецидиви и поява на нови лезии. Използването на локални имуномодулатори в лечението на ВСС се явява удобна и ефективна терапевтична алтернатива на хирургичното лечение на тези лезии при бъбречнотрансплантирани и имунокомпетентни пациенти.

Библиография

1. Bordea, C. et al. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation*, 2004. **77**(4): 574–9.
2. Moloney, F.J. et al. *Renal transplantation, immunosuppression and the skin: an update*. *Photodermatol Photobiomed*, 2005. **21**(1): 1–8.

3. Fuente, M.J. et al. *A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients*. Br J Dermatol, 2003. **149**(6): 1221–6.
4. Ramsay HM, F.A., Hawley CM et al. *Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population*. Br J Dermatol, 2002. **147**: 950–6.
5. Fortina, A.B., et al. *Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis*. J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(3): 249–55.
6. Ong, C.S. et al. *Skin cancer in Australian heart transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): 27–34.
7. Kanitakis, J. et al. *Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases*. Arch Dermatol, 2003. **139**(9): 1133–7.
8. Sachs, D.L., A.A. Marghoob and A. Halpern. *Skin cancer in the elderly*. Clin Geriatr Med, 2001. **17**(4): 715–38, vii.
9. Reynolds, P.L. and S.M. Strayer. *Treatment of skin malignancies*. J Fam Pract, 2003. **52**(6): 456–64.
10. Telfer, N.R., G.B. Colver and P.W. Bowers. *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. British Association of Dermatologists. Br J Dermatol, 1999. **141**(3): 415–23.
11. Wong, C.S., R.C. Strange and J.T. Lear. *Basal cell carcinoma*. BMJ, 2003. **327**(7418): 794–8.
12. Avril, M.F. et al. *Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study*. Br J Cancer, 1997. **76**(1):100–6.
13. Rowe, D.E., R.J. Carroll and C.L. Day Jr. *Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma*. J Dermatol Surg Oncol, 1989. **15**(4): 424–31.
14. Silverman, M.K. et al. *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision*. J Dermatol Surg Oncol, 1992. **18**(6): 471–6.
15. Huber, A. et al. *Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series*. Dermatol Surg, 2004. **30**(3): 429–30.
16. Vidal, D., X. Matias-Guiu and A. Alomar. *Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma*. Clin Exp Dermatol, 2004. **29**(5): 518–25.
17. Vidal, D. and A. Alomar. *Efficacy of imiquimod 5% cream for basal cell carcinoma in transplant patients*. Clin Exp Dermatol, 2004. **29**(3): 237–9.
18. Bath-Hextall, F. et al. *Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review*. BMJ, 2004. **329**(7468): 705.
19. Пемков, Т., Е. Паскалев, Н. Цанков. *Доброто качество на кожата при бъбречнотрансплантационни пациенти*. GP news, 2007. **1**(3): 26–29.

Европейската Академия по дерматология и венерология (ЕАДВ) е основната организация на дерматолозите в Европа. В България добре познаваме проф. Андреас Катцамбас (президент на ЕАДВ от 2008 г.), проф. Джозеф Паче (генерален секретар на ЕАДВ), проф. Алберто Джианети (президент на ЕАДВ до 2008 г.), проф. Йоханес Ринг (президент на ЕАДВ до 2006 г.), проф. Мартин Блек (президент на ЕАДВ до 2004 г.), проф. Франк Пауел (избран за президент на ЕАДВ след 2010 г.) проф. Дан Форсеа (член на борда на ЕАДВ и президент на VI Пролетен симпозиум-Букурещ), г-р Ана Гуркевич-Петков (член на борда на ЕАДВ), проф. Лиляна Меденица (член на борда на ЕАДВ), проф. Андриис Рубинс (член на борда на ЕАДВ и президент на XXI ЕАДВ конгрес – Рига), проф. Георгиос Хайдеменос (член на борда на ЕАДВ). Всички те са били гости на наши конгреси, конференции и симпозиуми и са изнасяли лекции в България.

В сп. „Дерматология и венерология“ започваме нова рубрика, в която представяме членовете на борда на ЕАДВ с тяхната автобиография и статия, предоставена специално за нашето списание.



Първият гост в тази рубрика е г-р Клаус Фриц от гр. Ландау, Германия. Основните му професионални интереси включват лазер-терапия, фототерапия и козметична дерматология. Той е вицепрезидент на ESLD (European society of laser dermatology). Д-р Клаус Фриц любезно предостави на редакционната колегия на сп. „Дерматология и венерология“ статията си „Laser treatment of tattoos and adverse effects“ (Лазерно премахване на татуировките и странични явления от този метод на лечение)

Д-р Клаус Фриц завършва медицина в Университета във Франкфурт и Саарбрюкен, Германия през 1980 г. Специализира дерматология в Университета в Бон (1980–1986), Германия.

Д-р Клаус Фриц е директор на частен дерматологичен център в Ландау, Германия, дерматологичен консултант в редица болници и консултант при тестване на много фармацевтични и козметични продукти и клинични проучвания.

Д-р Фриц е член на Немска дерматологична асоциация и неин Генерален секретар (2006), Директор на Връзки с обществеността (1992), Председател на държавната дерматологична асоциация (от 1992). От 2003 г. е Вицепрезидент и член на борда ESLD (European society of laser dermatology). Член е и на борда на EADV (European academy of dermatology and venereology) и е председател на комитета за връзки с обществеността на EADV. От 2006 г. е Президент на RSPLT (Russian Society of Phototherapy, laser and innovative technology), Москва. Д-р Фриц членува още и в следните професионални организации: DGBT = Deutsche Gesellschaft für Botulinumtoxin (German Society for Botulinumtoxin), International Society for Behçet's Disease, American Academy of Dermatology, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Immunologie. (German society of allergy and Immunology), Arbeitsgemeinschaft für Berufsdermatologie (ABD) in der DDG (division of occupational dermatoses in DDG), Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DPG) (german society of phlebology, Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (Association of German dermatologists), NAV Verband niedergelassener Ärzte Deutschlands (society of practicing, office based doctors in Germany), Rotary International.

Laser treatment of tattoos and adverse effects

Klaus Fritz – Landau, Germany

Tattoos are no longer a subculture, they are mainstream.

Once used as a sign for tribes, hierarchy or social groups, tattoos today are an ornament or a sign of the individual. However what was desired in youth might be a stigma later, so an increasing number of people ask for the removal of tattoos.

Decorative and traumatic tattoos represent foreign-body implantation into various depths of the dermis. There are five types of tattoos: amateur, professional, cosmetic, medicinal, and traumatic. Also they differ in colours (type, chemistry and number), density (= professional tattoos), traumatic tattoos.

Many methods of removal have been attempted with varying rates of success. Surgical excision with primary closure or grafts or flaps may be successful. Mechanical or chemical removal is useful as well. Thermic treatment including use of argon and carbon dioxide lasers can remove tattoo pigment satisfactorily.

Ablative and non specific methods like excision, dermabrasion and salabrasion have a high incidence of scarring, textural, and pigmentary alterations. With Q-switched laser technology tattoo removal can be achieved with minimal risk of scarring and permanent pigmentary alteration.

Tattoo Pigments

Black/dark blue tattoos usually consist of ink, other colours use cadmium, chrome, quicksilver titanium and Fe.

Of 30 tattoo inks studied, the most commonly identified elements were aluminium (87% of the pigments), oxygen (73% of the pigments), titanium (67% of the pigments), and carbon (67% of the pigments). The relative contribution of elements to the tattoo ink compositions was highly variable between different compounds, even among like-coloured pigments. [16]

Green colours mostly contain: 17% oxygen, 2.5% aluminium, 4.6% chlorine, 17% carbon and 59% titanium. [14]

The exact chemical mixture varies, it remains undeclared and world wide unregulated.

Treatment Options with Lasers

The discovery of selective photothermolysis, the ability to selectively remove target structures without disrupting the surrounding skin, made it at

least possible to remove tattoos without destroying the surrounding skin leaving a scar.

Lasers that produce pulses of light shorter than the thermal relaxation time of melanosomes are now used to selectively destroy targeted melanin without damage to surrounding tissue structures. The process of removing pigmented lesions using sufficiently shorter laser pulses is called selective photothermolysis. The targeted melanosome selectively absorbs the laser light and the resultant increase in temperature induces thermal damage.

Lasers that target pigment include the pulsed dye (510 nm), copper vapour (511 nm), krypton (520-530 nm), frequency-doubled Q-switched Nd:YAG (532 nm), Q-switched Ruby (694 nm), Q-switched Alexandrite (755 nm), and Q-switched Nd:YAG (1064 nm). All these wavelengths can effectively treat pigmented lesions without disrupting the normal surrounding tissue. Pigment-specific lasers can be divided into three categories: (1) green, (2) red, and (3) near-infrared. Green light lasers are further subdivided into both pulsed and non-pulsed systems. The red and near-infrared lasers currently available are pulsed (or Q-switched) systems. Green light lasers do not penetrate as deeply into the skin as do the red and near-infrared lasers owing to their shorter wavelengths. Green light lasers are therefore effective only in the treatment of epidermal pigmented lesions. [5, 6] Theory predicted that pulse durations in the nanosecond domain would be optimal for tattoo removal, and the Q-switched Nd:YAG, Alexandrite, and Ruby lasers fulfilled this need.

Black, brown and blue tattoos can be treated with all Q-switched lasers (1064 nm, Alexandrite and Ruby), for **red and orange** the Q-switched Nd:YAG and the 510 nm pulsed dye should be preferred, **green** needs a Q-switched Ruby or Alexandrite, **pink, yellow, white and skin coloured** don't respond well. [13]

Number of Treatments

Tattoos of one single dark colour and low density of pigments can be treated in 4-6 sessions, professional tattoos with high density need 10 and more sessions, 4-8 weeks apart.

Tattoos of various colours might require/need more than one laser.

Older tattoos can be cleared with fewer sessions than new ones, because of partial phagocytosis, larger tattoos need more time to fade.

	Ruby 694 nm	Nd:Yag 1064 nm	Nd:Yag 532 nm	Alexandrite	pulsed dye 510 nm
Black	+++	+++	-	+++	-
Brown	+	+	+	+	-
Blue	+++	+++	-	+++	-
Pink	+	-	-	-	+
Red	-	-	+++	-	+++
Orange	-	-	++	-	+++
Yellow	-	-	+	-	+
Green	+++	-	-	+++	-
White/skin	-	-	-	-	-

In darker skin types melanin of the lower epidermis filters the rather superficial penetration of the Ruby laser, this is why in dark skin the QS-Nd:YAG should be preferred because of its deeper penetration and reduced risk of hypopigmentation/hypopigmentation.

Always start with a test spot. Performing small test areas before the complete treatment and using several laser wavelengths throughout the course of therapy are essential to the successful treatment of cosmetic tattoos.

The colour might change and might then need a different technology or repeated treatments.

Location of the tattoo matters. The more distal the more sessions will be necessary, maybe due to lymphatic drainage.

Since treatment with the Q-switched lasers may be painful, use of a local injection with lidocaine or topical anaesthesia cream may be used prior to laser treatment. Topical broad-spectrum antibacterial ointment is applied immediately following the procedure.

Lymphatic Drainage

Tattoo ink is for the most part not really removed from the body by laser treatment, if not ablated. The pigment particles are taken up into lymphatic vessels and transported to regional lymph nodes. Lymph massage can improve this transport and the clearing.

Adverse Effects and Complications

Complications may happen as acute complications after tattooing or trauma, as long-term reactions due to implantation material and tissue reaction and during and after attempts of removal. Case reports of infection, tattoo-associated dermatoses, and allergic

reactions to tattoos continue to be reported in the literature. Research indicates that individuals may not comprehend potential health risks and complications that are related to tattooing.

Redness, Swelling

The heat produced by the laser procedure is localized to a very small area but it can cause some brief discomfort. For those with sensitive skin, a topical anaesthetic can be used. Cooling ice packs are also used to reduce discomfort and swelling.

After the laser procedure some redness, swelling, scabbing or blistering may occur, as the body works to eliminate the tattoo dyes. As new layers of skin grow, the old tattoo is pushed towards the surface.

Immediate Cutaneous Hypersensitivity after Treatment

The development of localized and generalized allergic reactions is an unusual complication following tattoo removal with the Q-switched Ruby and Nd:YAG lasers. Cases of allergic contact dermatitis are being reported with temporary henna tattooing and cosmetic tattoos.

With treatment of a Nd:YAG laser one patient was reported to develop an extensive urticarial and indurated reaction 30 minutes post treatment. The identical reaction occurred twice with subsequent laser treatments. Treatment with 3 days of prednisone, cetirizine, and ranitidine before subsequent laser treatments suppressed all subsequent reactions to laser therapy. [3] Allergic reactions to tattoo pigments (mercury ions, chromium III ions/cobalt II ions), cadmium sulphide and cadmium selenide are mainly responsible for phototoxic reactions.

Toxic and Carcinogenic Effects

Based on a recent analysis of tattoo pigments, two widely used azo compounds were irradiated in suspension with laser and subsequently analyzed by using quantitative high-performance liquid chromatography and mass spectrometry. The high laser intensities cleared the azo compounds, leading to an increase in decomposition products such as 2-methyl-5-nitroaniline, 2-5-dichloraniline and 4-nitrotoluene, which are toxic or even carcinogenic compounds. Moreover, the results of the chemical analysis show that the tattoo colorants already contain such compounds before laser irradiation. Because of a high number of patients undergoing laser treatment of tattoos and based on the results of our findings in vitro, it is an important goal to perform a risk assessment in humans regarding laser-induced decomposition products. [17]

Tissue Reaction

Pseudolymphomas, systemic sarcoidosis, granulomatous or lichenoid reaction, malignant lesions have occurred in tattoos (coincidental). Even years after cutaneous incorporation of ornamental tattoo dyes and accidental dirt particles non-specific macrophage activation as well as discrete inflammatory changes in an attempt to degrade the foreign material can still be documented. Specimens were examined histologically and immunohistochemically followed by scanning electron microscopy and element analysis. In skin biopsies containing dirt particles, silicon and aluminium even years after the initial foreign particle incorporation strong reactions against quartz-containing substances deposited perivascularly and perifollicularly continued to take place. Reactions ranged from strong macrophage activation to pregranulomatous changes. Fibrous reactions were only discrete, however, strong macrophage activation and sometimes capillary proliferation as well as non-specific lymphocytic infiltration could still be confirmed even decades after the initial incorporation. A clear correlation between subcutaneous incorporated quartz particles and progressive systemic sclerosis was not found in this study. [12]

The most common adverse effects following laser tattoo treatment with the Q-switched Ruby laser include textural change, scarring, and pigmentary alteration.

Scarring

Too often, older lasers or intense pulsed light sources are used to treat tattoos, often with significant scarring. Ablative lasers can cause scarring esp. when deeper levels are ablated.



Pigmentation

Pigment fanning or spread is one of the complications of traumatic tattoos but is also seen after decorative tattooing. The reason for this spreading remains unclear. While excision of the diffused pigment was previously considered the treatment of choice, today destruction of the pigment with Q-switched laser systems is the therapy with the highest efficiency and lowest rate of side effects. Therefore areas of pigment spread should be excised only in rare exceptional cases. [7]

Hypopigmentation/Hypopigmentation

The Q-switched Ruby laser had the highest clearance rate in blue-black tattoos and the highest incidence of long-lasting hypopigmentation. The Nd:YAG had no incidence of hypopigmentation. Transient hypopigmentation and textural changes have been reported in up to 12% of patients treated with the Q-switched Alexandrite laser, but the incidence of hypopigmentary changes is much lower than with the Ruby laser. [11]

Hyperpigmentation and Change of Pigmentation

Hyperpigmentation and textural changes are infrequent adverse effects of the Q-switched Nd:YAG laser. Hyperpigmentation is more related to the

patient's skin type and depends on fluence. After a **change of colour**, the Q-switched pigment lasers are a useful modality for treating this pigment darkening reaction. Multiple treatment sessions with the laser may be necessary but the pigment can be expected to clear eventually without scarring. [4]

Laser induced chrysiasis: Blue-black pigmentation may be caused, if patients are treated with Q-switched lasers, who had been administered gold for the treatment of rheumatoid arthritis or if inks were used, that contain gold.

Laser induced chrysiasis: blue-black pigmentation may be caused, if patients are treated with Q-switched lasers, in case the patients had been administered gold for the treatment of rheumatoid arthritis or if inks that contain gold were used.

Incomplete Clearing

Greater than 95% fading of the tattoo may be accomplished. However over 100 tattoo inks are in use worldwide today, this makes it impossible for the physician to predict the degree of removal on any given tattoo. A **blue tattoo** is more resistant to laser therapy than black or brown tattoos. Especially green tattoos do not clear completely. Titanium is a key response-disturbing constituent in a blue and green tattoo ink after Nd:YAG (1064 nm) laser treatment by animal experiments. Histological examination indicated that the blue pigments were unchanged even after the laser treatment. Quantitative energy dispersive spectrometry revealed that blue ink contained high amounts of titanium. The study confirmed that a blue tattoo ink containing titanium, is a key element in poor response to the Nd:YAG laser. [9]

Reasons for the resistance of green tattoos are the high amount of titanium, the high amount of ink with larger granules and the depth of placement. [14]

Spezial/Special Tattoos Lichenoid Tattoo Reactions

Red ink containing mercuric sulphide, a compound known to cause allergic reactions, can also cause lichenoid papules. The Q-switched 532 nm Nd:YAG laser in combination with topical corticosteroid ointment proved to be a safe and effective method of treating red ink tattoo reactions. [2]

Hyperpigmentation due to pharmaceutical drugs can be cleared (case reports): minocyclin with Nd:YAG Ferruminjection, improvement after 1064 nm and Ruby [13], Amiodaron and amalgam by Ruby.

Tradional/Traditional Tattoos in Dark Skin

Many Jews in Ethiopia adopted the custom of tattooing various parts of the body, either after conversion or to hide their Jewish origin. After emigrat-

ing to Israel, they sought to remove these foreign symbols to better blend with society. The use of laser technology for tattoo removal in a high-risk dark-skinned population can be difficult, but laser removal of carbon-based tattoos in an Ethiopian population yielded an excellent to good aesthetic outcome with no complications. Patients underwent 3 to 6 laser treatments (average 3.6) with the Q-switched Nd:YAG (n = 380, 94%) or Ruby (n = 24) laser at intervals of at least 8 weeks. [10]

Amalgam Tattoos

Amalgam tattoos result from deposition of metallic particles (e.g., silver, mercury, copper, zinc, and tin) into the oral mucosa. Their clinical and histologic appearance is similar to that of decorative tattoos. 3 Treatments/Three treatments with a QS 755 nm Alexandrite laser of the buccal mucosa and gingiva at 8-week time intervals (average fluence = 6.8 J/cm²) safely and effectively eradicate amalgam tattoos. [5]

Magnetite (Fe(3)O(4)) Ink Tattoos

External application of magnets on mature magnetite tattoos without prior Q-switched laser treatment, did not significantly extract, lighten, darken, or change their histologic appearance. A magnetic field applied immediately after QS-laser treatment extracted some ink when epidermal injury was present, and caused significant redistribution of magnetite into the upper dermis with vertical banding along magnetic field lines. [8]

Traumatic Tattoos

Classic techniques are still therapies of choice, especially brushing immediately after accidental tattooing like after gun powder and explosions. Such surgical treatments involve destruction or removal of the outer skin layers by mechanical (dermabrasion, salabrasion, excision), chemical, or thermal (direct heat, cautery, infrared coagulator) means, accompanied by **inflammation**. Transepidermal elimination of pigment occurs through denuded skin and via an exsudative phase that allows tattoo pigment to migrate to the wound surface to be absorbed into the dressing. The **inflammatory response** may also promote macrophage activity with increased phagocytosis **enabling additional pigment** loss during the healing phase.

Q-switched lasers however have improved the result of treatments significantly. They can be used as a mono treatment or in addition to surgical methods. The number of laser sessions and results depend on pigments, their density, chemical type and colour as well as on the depth of penetration (explosion tattoos need up to 25 sessions).

The Future

Current research is focusing on newer picosecond lasers in order to optimize the treatment, which may be more successful than the Q-switched lasers in the removal of the new vibrant tattoo links/inks. Combined techniques that improve lymph transportation result in faster clearing.

Maybe the use of imiquimod or other active agents that increase phagocytosis can improve the result.

We also should try to develop and promote tattoo inks that can be easily removed. Encapsulated ink particles are tested, that can be ruptured by a single laser treatment and magnetic tattoos that can be extracted by a strong magnetic field. [1]

Laser tattoo removal can be performed on all body areas and is safe and effective only, when state-of-the-art equipments are being used and when treatments are performed by an experienced laser dermatologist (certificates should prove qualification).

Literature:

1. Anderson R. Rox. Tattoos, Controversies and conversations in laser surgery. 2002: 314-315.
2. Antony FC, Harland CC. Red ink tattoo reactions: successful treatment with the Q-switched 532 nm Nd:YAG laser. *Br. J. Dermatol.* 2003 Jul; 149(1): 94-8.
3. England RW, Vogel P, Hagan L. Immediate cutaneous hypersensitivity after treatment of tattoo with Nd:YAG laser: a case report and review of the literature *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Aug; 89(2): 215-7.
4. Fitzpatrick RE, Lupton JR. Successful treatment of treatment-resistant laser-induced pigment darkening of a cosmetic tattoo. *Lasers Surg Med.* 2000; 27(4): 358-61.
5. Goldberg DJ. Benign pigmented lesions of the skin: Treatment with the Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993; 19: 376-379.
6. Goldberg DJ. Congenital and acquired pigmented lesions: to treat or not to treat with lasers? *Dermatologic Therapy*, Vol. 13, 2000, 60-68.
7. Graudenz K, Greve B, Raulin C. Diffused traumatic dirt and decorative tattooing. Removal by Q-switched lasers. *Hautarzt* 2003 Aug; 54(8).
8. Huzaira M, Anderson RR. Magnetite tattoos Lasers. *Surg Med.* 2002; 31(2): 121-8.
9. Kim JW, Lee JW, Won YH, Kim JH, Lee SC. Titanium, a major constituent of blue ink, causes resistance to Nd:YAG (1064 nm) laser: results of animal experiments. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86(2): 110-3.
10. Lapidoth M, Aharonowitz G. Tattoo removal among Ethiopian Jews in Israel: tradition faces technology. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Dec; 51(6): 906-9.
11. Leuenberger ML, et al. Comparison of the Q-switched alexandrite, Nd:YAG, and ruby lasers in treating blue-black tattoos. *Dermatol Surg.* 1999 Jan; 25(1): 10-4.
12. Muller KM, Schmitz I, Hupe-Norenberg L. Reaction patterns to cutaneous particulate and ornamental tattoos. *Pathologie.* 2002 Jan; 23(1): 46-53.
13. Raulin, Ch., u B. Greve. Laser und IPL -Technologie in der Dermatologie und aesthetischen Medizin. Stuttgart 2001.
14. Ross E. Victor. Removal of dermal pigment and Tattoos: can't we do better. Controversies and conversations in laser surgery. 2002: 309-316.
15. Shah G, Alster TS. Treatment of an amalgam tattoo with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser. *Dermatol Surg.* 2002 Dec; 28(12): 1180-1.
16. Timko AL, Miller CH, Johnson FB, Ross E. In vitro quantitative chemical analysis of tattoo pigments. *Arch Dermatol.* 2001 Feb; 137(2): 143-7.
17. Vasold R, Naarmann N, Ulrich H, Fischer D, Konig B, Landthaler M: Baumler W. Tattoo pigments are cleaved by laser light-the chemical analysis in vitro provide evidence for hazardous compounds. *Photochem Photobiol.* 2004 Sep-Oct; 80(2): 185-90.

Проф. Никола Ботев Златков на 80 години

Роден е на 16 май 1928 г. в гр. Карнобат в семейството на банков чиновник.

Произхожда от стар възрожденски род. Прадядо му, Душо Хаджидеков, е бил гарител на четири училища; член на Тайния революционен комитет в Пловдив, съратник и укривател на Васил Левски; избран за ръководител на Пловдивската чета през Априлското въстание; след потушаването му е убит от турците. След освобождението на България в този род има над 20 лекари.

Средното си образование завършва в гр. Чирпан през 1946 г., а висше медицинско – с отличен успех в Пловдив през 1952 г.

Разпределен е като участъков лекар в с. Кости – община Царево, за две години. След това постъпва в ОКДВ – Бургас, където работи в продължение на пет години, и в ОКДВ – Благоевград – една година.

Специализира дерматология и венерология през 1959–1960 г. в София при проф. Попхристов и проф. Любен Попов, след което взема изпита за специалност.

През 1961 г. след конкурс постъпва в НИК-ВИ, по-късно трансформиран в НИДВ. Получава допълнителна специализация по хистопатология на кожата, хематология и медицинска генетика, а по-късно и в Москва (1976 и 1980 г.) и Кьолн (1986 г.).

През 1979 г. е избран за доцент, през 1981 г. за зам.-декан на Медицинския факултет, а през 1984 г. за професор. От 18 януари 1985 до 08 ноември 1989 г. е директор на НИДВ. В продължение на 10 години (от 1983 до 1992 г.) е председател на Българското дерматологично дружество и главен редактор на списание „Дерматология и венерология“.

Има над 200 научни публикации, които са главно в областта на наследствените и вродени болести и синдроми в дерматологията, кожните прояви при различни вътрешни болести, върху приложението на таласотерапията в дерматологията, псориазиса (тема на докторската му дисертация), сексуално предаваните инфекции и др. Над една трета от неговите трудове са публикувани в чуждестранни медицински списания. Някои от неговите проучвания са цитирани от много автори, включително и в дерматологията на Rook/Wilkinson/Ebling. Автор и съавтор е на много монографии, справочници и ръководства

и особено на учебници за студенти и за специализиращи лекари. Повечето от тези книги са претърпели многократни издания.

Автор и съавтор е и на няколко изобретения и патенти за полезни модели като: псанол, салурея, микоцид, акарол, еласта и др., които са внедрени от фармацевтичната промишленост.

Почетен член е на Френското, Германското и Руското дерматологични дружества.

За приноси в медицинската наука и образование е награден с орден „Кирил и Методий“ I степен.

Професор Никола Златков Ботев е изтъкнат представител на българската дерматологична школа. Той разви традициите и уменията на българските дерматолози и остави името си като най-голям организатор и учен в областта на Psoriasis. Той разработи научно и организира практически таласотерапията в България, с която страната беше редовен участник на всички значими научни форуми в Европа и света.

Преминал през експерименталната и лабораторната дерматология, той се утвърди като водещ клиницист, ръководител на Научния институт по дерматология и венерология (НИДВ), председател на Българското дерматологично дружество и главен редактор на списание „Дерматология и венерология“.

Всестранно подготвен дерматолог, отличен експериментатор, лабораторен диагностик, клиницист и терапевт, проф. Никола Ботев Златков беше водещ дерматолог в нашата страна.

Проф. Никола Ботев Златков създаде и внедри в практиката редица оригинални български препарати за локална терапия – псанол, псаденол, салурея, саликол, микоцид 1, микоцид 2, акарол и др., които дерматолозите от цялата страна с успех използват в ежедневната си практика.

Проф. Ботев притежаваше благ характер и прояви грижа и внимание към сътрудниците си. Той беше обичан лектор, научен ръководител на поколения български дерматолози, като няма към от България, където той да не е консултирал колегите от мрежата.

ЧЕСТИТ ЮБИЛЕЙ!

AB IMO PECTORE,

VIVAT ACADEMIA! VIVAT PROFESSORES!

Учебници, ръководства, справочници и монографии на Н. Б. Златков

Генетични дерматози (кожни прояви при наследствени болести) – I изд. с В. Андреев, С., МФ, 1977, стр. 316, фиг. 93; II изд. със Ст. Тонев и И. Ботев, С., АРСО, 2005, стр. 266, фиг. 213.

Кожни прояви при вътрешни болести – I изд. с В. Андреев, С., МФ, 1982, стр. 348, фиг. 150; II изд., С., Волкохум, 1994, стр. 272, фиг. 96.

Псориазис – I изд., С., МФ, 1984, стр. 132; II изд., С., МФ, 1987, стр. 430; III изд. с И. Ботев, С., АРСО, 2006, стр. 90, фиг. 16.

Дерматология и венерология (учебник за студенти по медицина и стоматология) – I изд. п/р, С., МФ, 1988, стр. 176, фиг. 48; II и III изд. с Р. Янкова и Й. Савова, Пловдив, Райков, 1998 и 2001, стр. 240, фиг. 96; IV изд. с Н. Цанков, С., МФ, 2008, стр. 320, фиг. 96.

Кожни и венерически болести – в „Ръководство по обща медицина“, п/р Й. Йорданов, С., МФ, 1989, т. II, стр. 350–387.

Климатолечение на кожните болести, п/р, С., МФ, 1989, стр. 200.

Терапия на кожните болести – I изд. с Л. Боянов, С., МФ, 1990, стр. 264; II изд. с Е. Петранов, С., АРСО, 2000, стр. 650.

Атлас по кожни болести – в съавт. с Й. Димитрова и Е. Обрешкова, С., МФ, 1990, стр. 156, фиг. 668.

Козметика за всички възрасти – с Н. Вецова, С., Любимекс, 1993, стр. 192, фиг. 93.

Сексуално предавани болести и невенерична генитална патология – I изд. п/р, С., Любимекс, 1994, стр. 144, фиг. 36; II изд. п/р, С., АРСО, 2002, стр. 210, фиг. 32.

Справочник по дерматология и венерология – в съавт. със З. Пенев и А. Дурмишев, I изд., С., МФ, 1994, стр. 304; II изд., С., МФ, 2001, стр. 584.

Дерматология и сексуално предавани болести (учебник за специализиращи лекари), п/р, С., АРСО, 1997, стр. 814, фиг. 336.

Илюстриран компендиум по дерматология, С., АРСО, 1999, стр. 244, фиг. 333.

Ставни и системни ревматични болести (болести на съединителната тъкан), п/р с Й. Шейтанов, С., МФ, 2002, стр. 168.

НIV инфекция и СПИН – с И. Диков, Пловдив, Райков, 2002, стр. 84, фиг. 22.

Озонов слой и ултравиолетови лъчи (здравен и екологичен проблем) – със С. Стоянов и И. Ботев, С., Публиш-СайСет-Еко, София, 2003, стр. 80.

Дерматологична диференциална диагноза – Пловдив, Райков, 2003, стр. 334, фиг. 425.

Наука, изкуство и морал в дерматологичната практика

(В памет на д-р Борис ВАКАНОВ – четиридесетгодишнина – 1902–1966 г.)

А. Боянов

Измежду големите български дерматолози ярко изпъква като явление и величина необикновената, надарена и колоритна личност на д-р Борис ВАКАНОВ (Б.В.). В следващите редове са изложени впечатления от него на лекари, випускници на Медицинския факултет – София, след 1935 г. в порядъка на измерване зрелостта на дадено общество по способността му да запазва спомени за свои видни представители и съобразно историческите правила, че големината на личността по-ясно изпъква от дистанцията на времето и че уникалните, нестандартни личности много трудно се охарактеризират чрез всеобщи и еднакви измерители.

Б.В. е потомък на видни родове от Банско, носители на възрожденски добродетели. Завършва медицина в Берлин, където специализира дерматология и венерология при професорите Арнд и Готрон, които високо го оценяват и поканват да остане на работа при тях. Б.В., верен на фамилиното традиционно родолюбие, се завръща в България и постъпва в Университетската клиника по дерматология и венерология – София, като главен специалист на МНЗ.

Б.В. беше блестящ диагностик, който чрез своя остър и верен клиничен поглед доказваше, че владее в съвършенство морфологичната методология при анализа на дерматологичните симптоми, притежаваше пълни знания по дерматохистопатология и, въпреки че не работеше в тази област, при необходимост ги включваше в своите диференциално-диагностични съждения. Диагностичното му изкуство се изразяваше в прилагане на морфологичния анализ като невербализирана интуитивна част от знанието, откриваща съществени елементи на болестта, както и в способността да определя диагностичния коефициент на морфологичните симптоми. Гъоте е написал: „От това, което лесно изглежда, най-трудно остава омото да види какво пред него лежи“, а също така – „Понякога формата е по-важна от съдържанието“. Големите дерматолози

на отминалите векове са имали диагностичен принцип – „Клиничните образи преди всичко!“.

Б.В. изпревари и надживя своето време по начина на диференциално-диагностичните си разсъждения. Той показва, че ползва някакви свои оригинални логични морфологични мрежи, аналогични на днешните диагностични алгоритми или на предшестващи ги морфологични методологии като на К. Линей (живата природа), Д. Менделеев (неживата природа), К. Гаус (координатната система), О. Шпенглер (историята), за които подчертава в своите знаменити есета математик – логикът Г. К. Гаргов.

Както често се наблюдава при несъизмерими изявени личности, изпъкващи в професията, Б.В. не беше разбиран от всички. Тогава, в условията на вътрешна свобода, запазваше спокойствие и съзнание за нравствената си сила при компетентно и съвестно изпълнен професионален дълг. Отличаваше се като безспорна емблематична морална и интелектуална фигура, вдъхваща респект и уважение. Като независим и възвисен носител на духовен аристократизъм, беше неподвластен на социални и политически конюнktури.

Не показваше интерес към собствени научни публикации, подобно на Сократ, който е считал, че живото слово е по-важно от писаната реч или подобно на К. Гаус, който не е публикувал много свои приносни изследвания. Специфична черта от хуманността на Б.В. е предпочитане на непосредствена лекарска дейност извън всякакви други служебни заетости – белег на мнозина именити лекари, сред които е и Алберт Швайцер. Б.В. намираше себе си в професията, като потвърждаваше мъдростта на класиците предшественици – „Лекар, на когото диагностиката не доставя радост, когото тя не задоволява и на когото липсва диагностичен интерес, не е никакъв лекар“ (по В. Льофлер). При тази мотивация любимото работно място на Б.В. беше амбулаторията, за която казваше – „Тук като на кинолента минават множество клинични образи, които

тренират и изострят клиничния поглед“. Еднакво внимание отделяше за всички дерматози – често срещани или казуистика. Диагноза-та скабиес поставяше само след изваждане на акар („метод на Ваканов“), като неспазването му открито оценяваше за професионална недостатъчност. Всеки пациент, независимо от вида на обрива, задължително преглежда от главата до петите („метод на Ваканов“). Ако пациентът не желаше, любезно го запитваше – „Ако един ден отново ме посетите, но тогава с друга напреднала и не невинна болест, например на гърба, как ще се оправдая пред вас, че съм пропуснал важна диагноза?“. Каква изискана професионална съвест! Б.В. спокойно прекъсваше прегледа, като оставяше пациента да го изчака, докато изясни в библиотеката появил се въпрос („метод на Ваканов за ех темпоре литературна справка“). И тази възхитителна проява на висока професионална съвест беше известна, прочута и призната в цялата Александровска болница и извън нея.

Б.В. познаваше задълбочено повечето библиотечни единици на отличната за времето си библиотека на университетската клиника по дерматология и венерология. От целия елитен състав на катедрата и клиниката Б.В. бе най-уважаваният читател на библиотеката и незаменим консултант за справки от немската литература.

Б.В. имаше лаконична, ясна и дисциплинирана мисъл. Със строга последователност снимаше анамнеза и статус, като изчерпателно изследваше всеки елемент. ЗаклЮчението от клиничния анализ солидно аргументираше в категориите на познаваемост. Диагнозите му винаги бяха категорични. Амбулаторните прегледи на Б.В. се посещаваха не само от дерматолози, но и от лекари от различни специалности, желаещи да се поучат и възхитят от неговата компетентност, хуманност, педагогични умения и специфичен фин хумор. Б.В. чрез диагностичиране на първи случаи у нас запозна българските дерматолози с рядко наблюдавани болести и атипични форми на чести дерматози – първична системна амилоидоза (публикувана в „Dermatologische Wochenschrift“) и много други,

някои от които хроникирани в разделите казуистика на различни медицински списания.

Извън дерматологията Б.В. имаше подчертани интереси и увлечения към други области на знанието и изкуството, отличаващи се със специфична морфология (цветя, гендрология, архитектура, живопис, скулптура, етнография и др.). Приятно негово занимание беше ръчна орнаментна декорация на порцеланови сервизи. Д-р Асен П. Стоянов, асистент в Катедрата по дерматология и венерология – София, беше единственият достоен ученик на Б.В. и успя да усвои и развие у себе си много от качества, интересите и увлеченията на своя любим и дълбоко уважаван учител и сам стана изявен диагностик-морфолог.

Методът на Б.В. за системен, подробен и задълбочен анализ на всеки обрив беше приложен от двама наши големи интернисти и възторжени неговии почитатели, извикани като последни консултанти за хоспитализирани лекари, останали без диагноза, въпреки обсъжданията им на високи нива от различни консилиуми. Професор Васил Т. Цончев поставя диагноза кореман тиф въз основа на две розеоли. Професор Александър Т. Попов, като открива дискретно изявени хиперпигментация и хипертрихоза, се насочва и доказва изключително рядка форма от двустранна микроагеноматозна неоплазия на надбъбречната кора. И при двамата пациенти посочените кожни симптоми не са били търсени, останали са незабелязани или недооценени. В тези случаи спазването на императивния диагностичен принцип на Б.В. за максимално внимание и към минималната дерматологична симптоматика донесе спасяване на два живота.

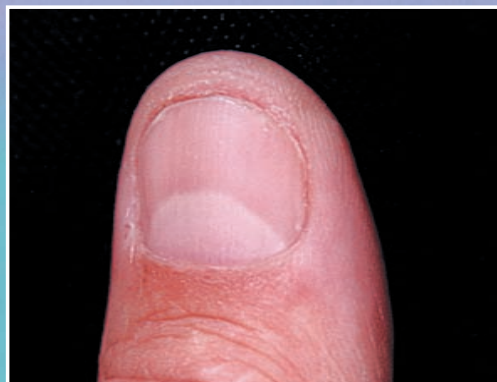
Д-р Борис Ваканов, както и много съвременни нему български лекари не са били заангажирани политически, което не е случайност, а закономерност, подчертана от Алберт Швайцер и изказана от Рудолф Вирхоф: „...политиката не е нищо друго освен медицина в крупен мащаб...“ (цитат по К. Гаргов).

Науката, изкуството и моралът в дерматологичната практика на д-р Борис Ваканов бяха в красиво триединство за повече истина и повече хуманност.

ПУЛСОВА ТЕРАПИЯ С



УДОБНО И ЕФЕКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОНИХОМИКОЗАТА ПРИ ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ



- счита се, че между 2-18% от населението по света страда от онихомикоза¹
- 25% от онихомикозите се причиняват от дрожди, плесени или са смесени инфекции, а 75% - от дерматофити²
- **Orungal** действа не само срещу дерматофити, а и срещу дрожди и плесени, създавайки депо-ефект в ноктите³

Не желаете ли да върнете комфорта на Вашите пациенти, давайки им широкоспектърния и удобен за прием антимикотик **Orungal**?

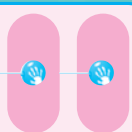


един пулс = 1 седмица в месеца
2 x 2 капсули дневно

Онихомикоза
на ръцете
2 Пулса



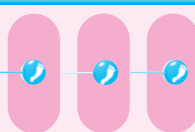
2 седмици



Онихомикоза
на краката
3 Пулса



3 седмици



Пулсовата терапия е предпочитана от пациентите⁴!

1. Elewski, B., et al., Clinical Infection Diseases, 1996; 23:305-13 2. Arrese, J., et al., Am J Clin Dermatol 2001; 2 (5): 281-284 3. Meinhof, W., J Am Acad Dermatol, Vol. 29, No.1; 4. Warnock, D., Hospital Medicine, 1998, Vol. 59, No.4



JANSSEN-CILAG
Division of **Johnson & Johnson**

София 1715, ж.к. Младост 4, Бизнес парк „София“,
сграда 4, ет. 3, тел.: (02) 489 94 00, факс: (02) 489 94 11

A197/25.09.08

КХП: 23.11.2007

По лекарско предписание