



БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО

ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Николай Цанков

EDITOR IN CHIEF

Nikolay Tsankov

НАУЧНИ СЕКРЕТАРИ

Мирослава Кадурина

Снежина Василева

SCIENTIFIC SECRETARY

Miroslava Kadurina

Snejina Vassileva

ТЕХНИЧЕСКИ СЕКРЕТАР

Иван Богданов

TECHNICAL SECRETARY

Ivan Bogdanov

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Гюнтер Бург

Димитър Господинов

Жана Казанджиева

Андреас Кацамбас

Гриша Матеев

Лауренс Париш

Кирил Праматаров

Йоханес Ринг

Андрю Финлей

Евгения Христатијева

Румяна Янкова

EDITORIAL BOARD

Günter Burg

Dimitar Gospodinov

Jana Kazandjieva

Andreas Katsambas

Grisha Mateev

Lawrence Parish

Kiril Pramatarov

Johannes Ring

Andrew Finlay

Evgenia Hristakieva

Rumiana Yankova

ОБЗОРИ

КОНЦЕПЦИЯТА ЗА „ПАТОМИМИЯ“ ИЛИ
АВТОАГРЕСИЯТА В ДЕРМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА
Иво И. Нацов, Калоян И. Нацов, Анджи А. Чепилев, Глория
И. Георгиева, Развигор Дърленски

3

KERATOSIS LICHENOIDES CHRONICA –
АКТУАЛНИ АСПЕКТИ

Янко М. Попов

9

ТОКСИКОХИМИЧНИ И АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ ПРИ
МЕДИЦИНСКИТЕ РАБОТНИЦИ – ПРОФИЛАКТИКА ПО
ВРЕМЕ НА КОВИД 19 ПАНДЕМИЯ

Жана. С. Казанджиева

12

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ATROPHODERMIA LINEARIS MOULIN – КЛИНИЧЕН
ВАРИАНТ НА ATROPHODERMIA PASINI ET PIERINI ИЛИ
САМОСТОЯТЕЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ?

Виктория С. Колева, [Мария Б. Балабанова], Любка Г. Митева,
Любомир А. Дурмисhev

16

XERODERMA PIGMENTOSUM, АСОЦИИРАН С
МНОЖЕСТВО МАЛИГНЕНИ МЕЛАНОМИ И НЕ-
МЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ

Андрей Петров, Катерина Дамевска, Весна Пляковска, Весна
Бришковска, Джентис Яшар, Дева Петрова, Бисера Котевска-
Трифунова, Мирела Василева

20

PSORIASIS VULGARIS ИНДУЦИРАН ОТ ПРИЕМ НА
СИНТЕТИЧНИ АНТИМАЛАРИЦИ ПРИ ПАЦИЕНТ С
LUPUS ERYTHEMATOSUS CHRONICUS DISCOIDES

Валерия Г. Матеева, Айлин К. Кафелова, Красимир К.
Митков, Снежина Г. Василева

24

PYODERMA GANGRENOsum В АСОЦИАЦИЯ С
HIDRADENITIS SUPPURATIVA – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И
ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Тодор В. Стоев, Косара В. Дреновска, Димитрина К.
Серафимова, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева

27

НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА

НОВИ ХОРИЗОНТИ В ЛЕКАРСТВЕНАТА ТЕРАПИЯ НА
АТОПИЧНИЯ ДЕРМАТИТ

Мартина Т. Янева, Развигор Б. Дърленски,
Жана С. Казанджиева

32

БЕЛЕЖИТИ БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОЗИ

ДОЦЕНТ КИРИЛ ДИМОВ ПРАМАТАРОВ

Николай Цанков

38

IN MEMORIAM

ПРОФЕСОР МАРИЯ БОРИСОВА БАЛАБАНОВА
(20.05.1953 - 24.03.2021)

40

REVIEWS

THE CONCEPT OF PATHOMIMIA OR
AUTOAGGRESSION IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

Ivo Natsov, Kaloyan I. Natsov, Andji A. Chepilev, Gloria I.
Georgieva, Razvigor Darlenski

3

KERATOSIS LICHENOIDES CHRONICA –
ACTUAL ASPECTS

Ianko M. Popov

9

TOXICOCHEMICAL AND ALLERGIC REACTIONS IN
HEALTHCARE PROFESSIONALS –
PROPHILAXIS IN COVID 19 PANDEMIC

Jana S. Kazandjieva

12

RARE CLINICAL CASES

LINEAR ATROPHODERMA OF MOULIN – A CLINICAL
VARIANT OF THE ATROPHODERMA OF PASINI AND
PIERINI OR A SEPARATE DISEASE?

Victoria S. Koleva, [Maria B. Balabanova], Ljubka G. Miteva and
Lyubomir A. Dourmishev

16

XERODERMA PIGMENTOSUM, ASSOCIATED WITH
MULTIPLE MELANOMAS AND NON-MELANOMA SKIN
CANCERS

Andrej Petrov, Katerina Damevska, Vesna Pljakoska, Vesna
Brishkovska, Jengis Jashar, Deva Petrova, Bisera Kotevska-
Trifunova, Mirela Vasileva

20

PSORIASIS VULGARIS INDUCED BY SYNTHETIC
ANTIMALARIALS IN A PATIENT WITH CHRONIC DISCOID
LUPUS ERYTHEMATOSUS

Valeria G. Mateeva, Aylin K. Kafelova, Krassimir K. Mitkov,
Snejina G. Vassileva

24

PYODERMA GANGRENOsum IN ASSOCIATION WITH
HIDRADENITIS SUPPURATIVA – A CASE REPORT AND
REVIEW OF THE LITERATURE

Todor V. Stoev, Kossara V. Drenovska, Dimitrina K. Serafimova,
Ljubka G. Miteva, Snejina G. Vassileva

27

THERAPY UPDATE

NEW HORIZONS IN THE DRUG THERAPY
OF ATOPIC DERMATITIS

Martina T. Yaneva, Razvigor B. Darlenski,
Jana S. Kazandjieva

32

EMINENT BULGARIAN DERMATOLOGISTS

ASSOC. PROFESSOR KYRILL DIMOV PRAMATAROV

Nikolay Tsankov

38

IN MEMORIAM

PROFESSOR MARIA BORISOVA BALABANOVA
(20.05.1953 - 24.03.2021)

40

ОБЗОРИ

КОНЦЕПЦИЯТА ЗА „ПАТОМИМИЯ“ ИЛИ АВТОАГРЕСИЯТА В ДЕРМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

Иво И. Нацов*, Калоян И. Нацов**, Анджи А. Чепилев**, Глория И. Георгиева**, Развигор Дърленски***

* психиатър, Частна практика

** студентски кръжок по дерматовенерология, АСК Токуда болница, София

***МФ, ТрУ Стара Загора;

ivo_nacov@abv.bg

THE CONCEPT OF PATHOMIMIA OR AUTOAGGRESSION IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

Ivo Natsov*, Kaloyan I. Natsov**, Andji A. Chepilev**, Gloria I. Georgieva**, Razvigor Darlenski***

* Private psychiatrist

** Students study group to the Department of Dermatology, ACK Tokuda Hospital, Sofia

*** Med. Fac. Trakia University -Stara Zagora

ivo_nacov@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Терминологията, класификацията, диагностиката и лечението на кожни заболявания в основата на които лежат психична патология и автоагресивно поведение са предмет на продължаващи дебати и дискусии. Съществуват много различни термини и описания използвани в литературата за самонанесени кожни лезии, които могат да бъдат обърквачи и могат да попречат на систематичното изследване на симптомите и развитието на клинично значима класификация, която да допринася за специфично терапевтично поведение. Тези състояния са разнородни по клинични прояви, но са обединени от един-единствен признак: формиране на кожна патология поради самоувреждащо поведение, причинено от психично разстройство.

Ключови думи: патомимия, артефакт дерматит, самонанесени кожни лезии.

ABSTRACT

The terminology, classification, diagnosis and treatment of diseases underlying self-inflicted dermatological lesions are subject to on-going debate and discussion. There are many different terms and descriptions employed in the literature on SISL, which may be confusing and might prevent the

systemic study of symptoms and the development of a clinically relevant classification that could be conducive to specific therapeutic behavior. These conditions are heterogeneous in clinical manifestations, but are united by a single feature: the formation of skin pathology due to self-harming behavior caused by a psychiatric disorder.

Keywords: pathomimia, artefact dermatitis, self-inflicted lesions.

ВЪВЕДЕНИЕ

В този обзор поставяме акцент върху пациентите с патомимии - дерматози, дължащи се основно на психична патология и придружени от автоагресивно поведение-автодеструктивни дерматози. Тези състояния са разнородни по клинични прояви (синдром на Мюнхаузен, симулиран дерматит, артефакт дерматит, невротична ексориация, трихотиломания, дерматозойна налудност). Те са обединени от един-единствен признак: **формиране на кожна патология поради самоувреждащо поведение, причинено от психично разстройство.**

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Според резултати на А. Picardi et al. [16] получени при изследване на повече от 2500 паци-

енти с кожни заболявания, 25% от тях показват психопатологични симптоми и признаци на дезадаптация. Някои автори [19,7] съобщават, че дялът на пациентите с хронични дерматози с признаци на непсихотични психични разстройства достига 35%. Според изчисленията на други съвременни изследователи [12,10] диапазонът, в който кожната патология се комбинира с психическа е още по-широк - 30-40% от броя на пациентите, които се обръщат към дерматолог.

Специално място в структурата на кожни-те заболявания с психична генеза заемат дерматозите причинени от автоагресивно поведение. Според съвременните епидемиологични проучвания сред контингента на соматичната медицина, патомимията е рядка патология. В проучване на N. Fliege et al. [9] проведено в 89 големи дерматологични, неврологични, хирургични и терапевтични клиники се съобщава честота от 1,3%-2%. Тази честота значително надвишава честотата установена в университетска психиатрична клиника в Германия-0,6% [13]. Разпространението на автодеструктивни дерматози представлява 2,3% от общия брой пациенти, които са се обърнали за първи път към специализираните кожни диспансери в Москва[15].

Сред автодеструктивните дерматози най-често се среща невротична ексориация, открита при приблизително 2% от дерматологичните пациенти [11]. Според N.J. Keuthen et al. (2000) и A. Bohne et al. (2002), невротичните ексориации се диагностицират при 2,8-4,0% от студентите в европейските университети.

Фактът, че честотата на психични разстройства, в структурата на които има признаци на автодеструкция, се случва именно сред контингента на дерматологичните клиники, може да се обясни чрез тясната връзка между кожата-органа за допир, температура и болка- и психиката. Сред факторите, участващи във формирането на телесния образ, именно кожата представлява най-значимата комбинация от явления на телесна чувствителност [18]. Може да се предположи, че във „фокуса“ на локалната проекция върху кожната зона са психопатологични феномени като коенестезиопатии, представляващи първично разстройство в областта на телесното възприятие.

КЛАСИФИКАЦИЯ

1. Класификация на самонараняващото поведение:

Разграничават се 3 вида поведение на самонараняване [17]:

- **Артефактно** - директно самонараняване - надраскване, порязване, изгаряне; в

тези случаи на преден план излиза целенасоченият стремеж към самостоятелно отстраняване (понякога с бръснач, нож или горещи предмети) на старчески петна и други „деформиращи се“ участъци от кожата или корекция (бръснене и дърпане на коса, рязане на носа, изрязване на зъбите). „Автохирургията“ също принадлежи към тази група - извършване на хирургическа интервенция върху собствените си органи.

- **Самоиндуцирано**-самонараняването се осъществява чрез употребата на лекарства, заразени предмети;
- **Доверително** - чрез възлагане на отговорност на други, често хирурзи (пластична хирургия). В тези случаи се развива „полихирургична зависимост“ с множество неразумни операции, ампутации и травматични процедури.

Последните два типа самонараняващо се поведение, характерно за синдрома на Мюнхаузен, се определят от термина „изкуствен дерматит“ и се открояват като отделна категория (L98.1) при класификацията на заболявания на кожата и подкожната тъкан в съответния раздел на МКБ-10 (клас XII). В психиатричната глава на обсъжданата класификация, изкуствените разстройства са зададени в раздел „Разстройства на личността и поведението в зряла възраст“ (F60-F69) под заглавие F68.1; „Умишлено предизвикване или симулиране на симптоми или недъзи, било то соматични или психологични-„мнимо разстройство“. Необходимо е да добавим, че саморазрушително поведение може да се наблюдава и при друга психична патология. И накрая, клас XXI („Фактори, влияещи върху състоянието на здравето и лечението в здравните заведения“) позволява да се кодира симулация на кожно заболяване - заглавие Z76.5 „Симулация на заболяване (съзнателна симулация)“.

2. Клинична класификация

Определението за цялата група от изкуствени увреждания на кожата и нейните придатъци, нанесени върху себе си (със или без намерение) от пациенти, съответства на концепцията за „патомимия“. По този начин, патомимията, представяща в дерматологичната практика общите свойства на изкуствените (изкуствено - умишлено причинени) нарушения, служи като отражение на клинични образувания, отразяващи структурата на психосоматичните взаимоотношения. Според Смулевич [1,2] те могат да бъдат групирани в 4 основни категории:

I. **Психическа патология**, реализирана в соматичната сфера, но без медицинско обосноваване.

1.1. **Псевдосоматични разстройства** - невротични ексориации (фиг.1), трихотиломания, онихотиломания, психогенен сърбеж.

1.2. **Психични разстройства, свързани с телесно ориентирано автоагресивно поведение** – hypochondriasis circumscripta, коенес-теопатична параноя (дерматозоен/зоопатичен делириум), дисморфизъм (дисморфофобия/дисморфомания).

1.3. **Изкуствени („фалшиви“ разстройства)** - самонараняване на кожата и нейните придатъци - синдром на Мюнхаузен, мазохистично разстройство на личността.

II. Комбинирани (косвени) психопатологични и соматични разстройства.

2.1. **Нарушения на невротичния регистър:** сърбеж, ексориатирано акне.

2.2. **Нарушения на психотичния регистър** - соматопсихоза.

III. Психопатологични разстройства, причинени/провокирани от соматично заболяване (нозогения - индуцирани от кожата заболявания; психогенни реакции: хистеродепресивна, хипохондрична, с откриване на социофобия и чувствителни идеи за отношение, невротична депресия и др.); хипохондрия - маскирана хипохондрия и депресивна хипохондрия.

IV. Соматични разстройства, психогенно провокирани (психосоматични заболявания) са дерматози, при проявата/обострянето на които ролята на психогенните фактори е клинично очевидна (атопичен дерматит, пси-

риазис, екзема, рецидивиращ херпес симплекс, хронична уртикария, витилиго и др.).

През 2013 година Европейското общество по дерматология и психиатрия излезе с Position Paper относно описваните в този текст разстройства обединявайки ги в наименованието self-inflicted skin lesions (SISL) или самонанесени кожни лезии (СНКЛ), чиято класификация представяме накратко по-долу[10]:

I. Синдроми свързани с отрицано или скрито болестно поведение

1. Malingering (Самонараняване)
2. Factitious disorders (Фактициални дерматози)
3. Pathomimicry (Патомимикрия)
4. Münchhausen's syndrome
5. Münchhausen's syndrome by proxy
6. Simulation (Симулация)

II. Синдроми свързани с неотрицано и нескрито болестно поведение

1. Compulsive skin picking and related skin damaging syndromes
2. Grooming behaviour
3. Autogrooming
4. Dermatillomania
5. Acne excoriée
6. Rhinotillexomania
7. Trichotillomania
8. Trichophagia
9. Trichoteiromania
10. Trichotemnomania
11. Onychophagia
12. Morsicatio buccarum
13. Cheilitis factitia
14. Pseudoknuckle pads
15. Impulsive skin picking and related skin damaging syndromes

III. Термини и означавания, които трябва да се избягват или да бъдат изключени от групата на SISL

1. Dermatitis artefacta, facticial dermatitis



Фиг.1. Ерозии, ексориации и улцерации по тялото, горните крайници и гърба.

2. Dermatitis paraartefacta 3. Neurotic excoriations 4. Hypochondriasis circumscripta

Предложената система за класификация на SISL в този документ отчита етиологията зад видимите кожни лезии по отношение на различни психологични ситуации. Тя е разработена чрез процес на консенсус, включващ група специалисти от 2 дисциплини - дерматология и психично здраве - но няма количествена оценка. Например, разпространението на тези препоръки в голяма общност от специалисти, за тестване на полезността им в голяма група пациенти не е предприето.

ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Трябва да се подчертае, че пациентите с умишлено причинени разстройства, при които явленията на автоагресивно поведение са придружени от телесни самонаранявания или нарушения на органите сами търсят помощ (причината за откритите симптоми, за които знаят, че са скрити) и стават обект на медицинска помощ за лекари от различни специалности (дерматозози, хирурзи, хематолози, гинеколози, уролози, невролози и др.).

Диагностичните трудности са свързани, наред с други неща, с определени терминологични различия. Проявите на автоагресивно поведение в различни медицински дисциплини често се означават с един и същ термин, който има различни интерпретации в зависимост от употребата в определена специалност. Съществуват и интердисциплинарни разлики в клиничната оценка на патологията, наблюдавана от специалисти. Естествено, за дерматолозите кожните симптоми са от първостепенно значение (на първо място, това се отнася конкретно до саморазрушаващи се дерматози), докато психопатологичните явления не са класифициращ симптом, те често не се диференцират и се считат за съпътстваща, незадължителна патология. По преценка на психиатъра ситуацията е обърната - самоунищожителните разстройства на кожата само допълват комплекса от психопатологични разстройства, а морфологията им при оценка на тежестта на заболяването служи като косвен критерий.

Автодеструктивните промени по кожата са многостранни и отразяват различната тежест на формата на контактен дерматит (от еритематозен до улцерозно-некротичен) и имат характерна локализация. Артефактите се намират главно в области, които са отворени и достъпни за самонараняване (скалп, лице, горни крайници, бедрата, горната трета на гърба) (фиг.1) при липса на обриви в области, които са труд-

но достъпни за самоунищожение, например на гърба; имат необичайни - геометрично правилни или причудливи очертания (на мястото на излагане на стимула) и размери, ясни граници. Характерна е линейната подредба; редуване на здрава и увредена кожа [1,2]. Огнищата имат характер на пресни самонаранявания (язви, мехури с различна големина със серозно или серозно-хеморагично съдържание, натъртвания, надраскване, ожулвания, хеморагични или некротични корички), както и „стари“ (белези, области на хипер- и депигментация) с преобладаване на вторични елементи. Характерно е несъответствието на анамнезата с клиничната картина на заболяването, нетипичната динамика на кожния процес (например дългосрочни нелечими язвени дефекти, уж спонтанно образувани белези и др.). При лабораторно и инструментално изследване липсват патологични промени; хистопатологично изследване на тъканите на лезиите разкрива само неспецифични признаци на възпаление [4].

Диагнозата на саморазрушителните дерматози е една от най-трудните в клиничната медицина, изискваща цялостна оценка с подробен анализ както на дерматологичните, така и на психопатологичните характеристики на наблюдаваното разстройство. Що се отнася до квалификацията на кожните лезии, в някои случаи (и особено с типични признаци в областта на кожните лезии) диагнозата на саморазрушителен процес дори при липса на основни психични разстройства не създава особени затруднения. От друга страна, лезията може да бъде толкова полиморфна по своя характер, че болестта се разглежда като тежка, чисто дерматологична патология [12]. Съответно, пациентите могат да получават нерационално лечение с години, включително да използват системни кортикостероиди и цитостатици.

Трябва да се има предвид, че в допълнение към еруптивните елементи, характерни за саморазрушителните дерматози (ерозия, язви, генерализирани ексориации и др.) могат да се появят и атипични прояви, в зависимост както от метода, така и от продължителността на авторазрушителния ефект.

Ако самонараняванията са непрекъснати, резултатът от тях са постоянни разрушителни промени в кожата, което води до повишаване на чувствителността на кожата на засегнатите огнища. Самите дълбоки разрушителни процеси могат да бъдат придружени от субективно болезнени симптоми (сърбеж, парене, усещане за стягане на кожата) и по този начин подпомагане на натрапчивия цикъл на сърбеж-надраскване-сърбеж [8].

В случай на невротични ексориации, възникващи във връзка с първичното усещане за

сърбеж, е необходимо да се вземат предвид някои клинични особености на сензохипохондриални разстройства. Проявявайки се чрез психогенни механизми, сърбежът е неразривно свързан със соматовегетативни разстройства. Клиничните прояви на сърбеж са много нестабилни, възникват в различни части на тялото (фиг.1) и се засилват в отговор на различни психотравми [12]. Често сърбежът предхожда ексориациите и може да се разглежда като първично соматизирано психопатологично разстройство.

Феноменологичното разграничаване на усещането за сърбеж по време на невротични ексориации и есенциален сърбеж на кожата е трудно. Отличителна черта е значително по-голямото разнообразие на телесните усещания при невротичност в сравнение с феноменологично мономорфните симптоми на първичен сърбеж [7]. Пациентите са по-загрижени за изтръпване, поява на „гъша кожа“, усещане за парене, отколкото за самия сърбеж. В допълнение, патологичните усещания по време на невротична ексориация зависят от външни (ситуационни, психогенни) влияния и възникват като пароксизми. Първичните морфологични елементи на обрива отсъстват, на тяхно място е ексорирането. За разлика от хроничните сърбящи дерматози, невротичната екскреция няма симптома на „полирани нокти“. Трябва да се отбележи, че подобни критерии (зависимост от външни фактори, поява на пароксизми и отсъствие на първични елементи) са приложими и за така наречения психогенен сърбеж, при който оплакванията са много по-равномерни.

Структурата на циркумскриптите/ограничени хипохондри, заедно с патологичните телесни усещания, включва характерно саморазрушително поведение, насочено към елиминиране на патологичните телесни усещания.

Болезнените алгопатични усещания при циркумскриптна/ограничена хипохондрия трябва да се разграничават от парестезии, сенестопатии (включително хипохондрична шизофрения), тактилна халюциноза (с дерматозен делириум), както и телесни усещания като част от соматизационно разстройство.

За разлика от сензопатичните явления при ограничена хипохондрия [1], парестезията е по-често неврологичен, отколкото психопатологичен симптом, наблюдаван при увреждане на периферните нервни стволони (например при алкохолна полиневропатия) или преходно нарушение на кръвоснабдяването (по време на сън в неудобно положение и др.) при които усещанията обикновено се проектират върху повърхността на кожата. За разлика от ограничената хипохондрия, при която се забелязва болка, при парестезии има усещане за изтръпване, пълзене, които напълно съответстват на

зоните на инервация. Пациентите възприемат тези усещания като психологически разбираем феномен и никога не причиняват самонараняване, за да се отърват от тези усещания.

Сенестопатии, най-често действащи в рамките на шизофрениите, са симптом за разлика от всичко друго, чуждо на предишния телесен опит, непоносими усещания, които са дифузни, могат да променят локализацията и имат много разнообразен характер (усещане за студ, топлина, болка, натиск, разтягане, електрически импулс и др.). Тези характеристики позволяват да се прави разлика между сенестопатии и патологични телесни усещания при ограничена хипохондрия [13]. Изпитваните усещания се проектират върху различни части на тялото и имат хетерогенен характер, различен от хомогенните (включително болката) усещания, характерни за обикновеното телесно възприятие. При диагностицирането е важно да се има предвид, че проявата на сенестопатии не е съчетана с авторазрушителни тенденции.

В този контекст е важно да се отбележи, че нивото на психопатологичните нарушения при ограничена хипохондрия не достига регистъра на налудностите.

За разлика от ограничената хипохондрия [1], при която болковата симптоматика по-често възниква спонтанно и са първични, телесните усещания в рамките на соматизирана (конверсионна) хистерия (соматизационно разстройство) в повечето случаи възникват вторично поради психологическа травма и се характеризират с нестабилност, миграционен характер при липса на ясна проекция на връзка с отделни органи и анатомични образувания. Тези усещания са сравними с тези, преживявани в миналото и са представени с драматично преувеличение. В допълнение към патологичните усещания се отбелязват и други конверсионни и психо-вегетативни разстройства, придружени от страхове от сериозно заболяване, което не се наблюдава при ограничена хипохондрия [13].

Важен аспект на диагностиката е разграничаването между изкуствено, умишлено причиненото самоувреждане и самоубийственото поведение. В случай на изкуствени разстройства пациентите не искат да умрат - поведението им се определя от импулс, лишен от самоубийствено намерение и усещане за напрежение, отзвучаващо след самонараняване. В някои случаи актът за автоагресия е придружен от известно подобрене на състоянието [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изследването на психосоматичните връзки при обикновените дерматози е изключително важно за съвременната медицина, тъй като чес-

тотата на психичните разстройства при кожни заболявания е много висока. Почти всеки пациент, който търси специализирана дерматологична помощ отбелязва значителен спад в качеството на живот поради травматичния ефект на кожната патология. Някои кожни заболявания, които се основават на генетични и имунологични механизми (атопичен дерматит, псориазис, рецидивиращ херпес симплекс и др.) се изострят чрез психогенни въздействия, тъй като психогенният фактор повлиява производството на различни невротрансмитери и по този начин се включва в поредица последователни имунологични събития, придобивайки патогенетично значение.

Въз основа на настоящия опит може да се каже, че по-ясният класификационен подход и унифицираната терминология могат да улеснят ежедневната клинична работа на дерматолозите и психиатрите, както и интердисциплинарната комуникация между различните здравни специалисти, участващи в лечението на тези пациенти, както и да доведат до допълнителни изследвания в областта на епидемиологията, етиологията и лечението на тези синдроми.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Смулевич АБ, Львов АН, К проблеме классификации психических расстройств в дерматологии. Психические расстройства в общей медицине, 2008;1:4-8.
2. Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Львов АН. Психосоматические расстройства (аспекты психопатологии и клинической систематики). Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика, 2010; 3: 4-6.
3. МКБ-10 ревизия. СЗО, Женева, 1992.
4. Arnold LM. Psychocutaneous disorders In: Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 8th ed.; Philadelphia, 2005: 2164-2173.
5. Arnold LM, McElroy SL. The nosology of compulsive skin picking. J Clin. Psychiatry, 1999; 60: 618-619.
6. Bohne A, Wilhelm S, Keuthen NJ et al. Skin picking in German students: Prevalence, phenomenology, and associated characteristics in Behavior Modification, 2002; 26: 320-339.
7. Braun-Falko O., Plewig G., Wolff H. et al. Dermatologie und Venerologie. 5 Aufl..Berlin: Springer, 2005.
8. Darlenski R, Tsankov N. Factitial Dermatitis. In European Handbook of Dermatological Treatments Eds. A. Katsambas et al., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015:309-312.
9. Fliege H, Grimm A, Eckhart-Henn A et. al.. Frequency of factitious disorder according to ICD-10 F68.1; A survey of senior hospital consultants and physicians in private practice. Psychosomatics, 2007; 48: 60-64.
10. Gieler U, Consoli S, Lucía Tomas-Arag. Self-Inflicted Lesions in Dermatology: Terminology and Classification. A Position Paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). Acta Derm Venereol, 2013;93: 4-12.
11. Gupta M, Gupta A. Psychodermatology: An update. J Amer Acad Dermatol, 1996; 34 (6):1030-1046.
12. Harth W, Gieler U. Psychosomatische Dermatologie, Springer, 2006.
13. Kapfhammer HP. Artificielle Störungen. Medizinische Therapie, 2005;15: 1384-1388.
14. Keuthen NJ, Deckersbach T, Wilhelm S et al. Repetitive skin-picking in a student population and comparison with a sample of self-injurious skin-pickers. Psychosomatics, 2000; 41:210-215.
15. Lvov AN, Florova VI, Terentyeva MA. „Itch-like“ psychopathological phenomena- factitious dermatoses. Acta Dermatol Venereol, 2005; 85: 467.
16. Picardi A, Abendi A, Pott G et al. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. Br J Dermatol, 2000, 143 (5): 983-991.
17. Schaller C, Alberti L, Ruzicka T et al., 1995: Psychosomatische Störungen in der Dermatologie – Häufigkeiten und psychosomatischer Mitbehandlungsbedarf. Hautarzt, 1998; 49: 276-279.
18. Schafer ML. Phenomenology and hypochondria. Phenomenology and Psychiatry. Eds. De Koning A, Jenner FA., New York, Grunne and Stratten. 1982.
19. Tress W, Manz R, Sollors-Mossler B. Epidemiologie in der Psychosomatischen Medizin. In: Psychosomatische Medizin Eds. Uexküll T., Adler R., Herrmann J.M. et al. 4 ed., München, Wien, Baltimore; Urban & Schwarzenberg, 1990; 63-74

KERATOSIS LICHENOIDES CHRONICA – АКТУАЛНИ АСПЕКТИ

Янко М. ПоповУМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, София
drpopov@gbg.bg

KERATOSIS LICHENOIDES CHRONICA – ACTUAL ASPECTS

Ianko M. PopovUMHATEM “N. I. Pirogov”, Sofia
drpopov@gbg.bg

РЕЗЮМЕ

Keratosis lichenoides chronica е рядка дерматоза, която се характеризира с папули или нодули по кожата на трункуса и крайниците. В областта на лицето измененията наподобяват себореен дерматит. Диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и хистопатологичното изследване. Лечението е трудно, тъй като към повечето терапевтични средства е налице резистентност. PUVA терапията е първа линия на поведение при това заболяване.

Ключови думи: *keratosis lichenoides chronica, актуални аспекти.*

ABSTRACT

Keratosis lichenoides chronica is a rare dermatosis, which is characterized by papules or nodules on the trunk and extremities. In the facial area the changes resemble seborrheic dermatitis. The diagnosis is made on the basis of clinical picture and histopathological examination. The treatment is difficult, as to most therapeutic agents there is resistance. PUVA therapy is the first line of behavior in this disease.

Keywords: *keratosis lichenoides chronica, actual aspects.*

Keratosis lichenoides chronica (KLC) е рядко заболяване, което се характеризира с наличие на папули и нодули, подредени линеарно по кожата на трункуса, горните и долните крайници. В областта на лицето се наблюдават изменения по типа на себореен дерматит.

През 1886 г. Kaposi описва заболяването под названието Lichen ruber moniliformis, а през 1895 г. са съобщени двама болни с подобни лезии с диагноза Lichen ruber acuminatus (verrucosus et reticularis) [1]. По-късно, през

1938 г. Nekam въвежда понятието Porokeratosis striata lichenoides. Съвременното название на заболяването Keratosis lichenoides chronica е дадено от Margolis през 1972 г. Други синоними на KLC са: Lichenoid trikeratosis, Keratosis lichenoides striata и Dermatose papulohyperkeratotic en striée.

KLC е хронична и прогресираща дерматоза, като точният брой на случаите се затруднява поради това, че заболяването се съобщава под различни наименования. KLC засяга най-често възрастта между 20 и 40 години, но се среща и при деца, където клиничната картина има някои особености [2,3]. Мъжете и жените страдат поравно, като най-голям брой случаи са съобщени при европейската раса.

Етиологията и патогенезата на KLC не са напълно изяснени. Някои фамилни случаи са резултат от мутация на NLRP1 – сензорен ген, който активира възпалителни цитокини. Аберантната активация на NLRP1 води до ограничено освобождаване на интерлевкин-1, вторична секреция на TNF-алфа и растежен кератиноцитен фактор, което обяснява епидермалната хиперплазия и кератоза [4,5].

Не е изключена медикаментозна провокация на обрива при KLC от антималярични средства, антитуберкулозни агенти, тетаничен антисерум [1].

Следва да се отчита и ролята на механичната травма, развитие на заболяването след кожна трансплантация или проява на токсоплазмоза [6,7]. Описани са случаи на KLC след протрихирано излагане на UV-радиация [8].

Най-честите вътрешни заболявания, които придружават KLC са: myeloma multiplex, саркоидоза, хипотиреоидизъм, туберкулоза, бъбречни заболявания, захарен диабет, лимфоми, mycosis fungoides, хепатит, мултиплена склероза и други. Съобщават се асоциации с атопичен дерматит и алергичен ринит [1].

Все още се дискутира въпроса дали KLC е

вариант на Lichen planus, Lupus erythematosus или на Lichen simplex chronicus [1,9,10].

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Обривът при KLC се характеризира с папули или нодули с кафяволивилен цвят, със залющена повърхност. Лезиите са подредени линеарно или ретикулирано по кожата на трункуса и крайниците, симетрично. Обикновено не предизвикват субективни оплаквания, но в 20% от случаите са сърбящи [11,12]. В областта на лицето измененията наподобяват на себореен дерматит или розацея и се срещат в 70% от болните. Там се наблюдават папули или еритемиедемни плаки с десквамирана повърхност. Най-често се локализируют по изпъкналата част на лицето – челото, бузите, носа и около очите и устата. Назолабиалните гънки са почти винаги свободни [13].

Други клинични прояви на KLC са:

- Палмоплантарна кератодермия (в 28% от случаите) [13].
- Орални и генитални улцерации с характеристиката на рецидивирани афти (в 28%) по-често при възрастни, по-рядко при деца [12,13].
- Фарингеални и ларингеални лезии.
- Очни промени – блефарит, конюнктивит, увеит или иридоциклит (20%) [13].
- Нокътни промени – ониходистрофия, надлъжни набраздявания, жълтеникав цвят, в някои случаи паронихия (27%) [1,13].

KLC в детската възраст. Когато заболяването започне в детството понякога има фамилен характер с автозомно-рецесивен начин на унаследяване [2]. В тези случаи KLC е по-чест при мъжкия пол [1]. KLC в детската възраст се наблюдава рядко и се характеризира с еритемни макули с пурпуричен оттенък, първоначално по кожата на лицето с последваща хиперпигментация [2]. Освен това в детската възраст се среща нецикатрициална алопеция на веждите и капилициума [13]. При децата по-рядко се срещат нокътни промени и орални лезии, докато гениталните изменения не са характерни за тази възраст. Очните изменения (блефарит, конюнктивит, преден увеит и иридоциклит) се наблюдават и при децата [1].

Хистопатология. В епидермиса се установява хиперкератоза, фокална паракератоза, акантоза и атрофия. Налице е некроза на кератиноцитите и вакуолна дегенерация на базалния слой на епидермиса, както и колоидни телца на Civatte. В дермата – смесен възпалителен инфилтрат от лимфоцити, плазматични клетки, хистиоцити и понякога еозинофили [11,14].

Диференциалната диагноза на KLC е разнообразна. На първо място включва Lichen planus. При KLC обикновено липсва сърбеж, както и отговор на външни или системно приложени кортикостероиди, а в хистологичната картина е налице огнищна паракератоза. При Lichen planus hypertrophicus има сърбеж и фоликуларна хиперкератоза, а при Lichen follicularis се среща цикатрициална алопеция в капилициума. При Lupus erythematosus chronicus discoides е налице повишена фоточувствителност, за разлика от KLC, който се подобрява от UV лъчи. Спектърът на диференциалната диагноза може да бъде разширен и с други заболявания, като Pityriasis lichenoides chronica, Pityriasis rubra pilaris, Psoriasis vulgaris, Porokeratosis, Mycosis fungoides, Syphilis secundaria и др.

Терапията на KLC е проблемна, тъй като към повечето терапевтични методи се наблюдава резистентност.

Най-често прилаганите средства са:

Фототерапия

- PUVA-терапия – считана от някои автори като първа линия на поведение [15].
- Ретиноиди, комбинирани с PUVA или с NB-UVB [13,16,17].
- Монотерапия с NB-UVB, предпочитана повече в детската възраст [18,19].
- Фотодинамична терапия [20].

Вътрешна терапия

- Системни кортикостероиди.
- Антималарични средства.
- Сулфони.
- Тетрациклинови антибиотици.
- Цитостатици – Cyclosporine, Methotrexate [1,14].
- Ароматни ретиноиди – Acitretin, Isotretinoin, Etretnate [1,3,13,14].
- Биологични средства – Efalizumab [21].

Външно лечение

- Кортикостероиди [1].
- Calcipotriol [1,16].
- Калциневринови инхибитори (Tacrolimus) [22].

Възможно е спонтанно подобрение или пълна клинична ремисия при някои болни с KLC [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

KLC е рядко наблюдавана дерматоза с неизяснена етиология и патогенеза. Клиничната картина налага широк спектър от заболявания в диференциалнодиагностичен план. Предвид резистентността към повечето терапевтични средства е важен индивидуален подход при всеки конкретен случай.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Paravina M, Cvetanovic P, Kostov M. et al. Keratosis lichenoides chronica – a case report and literature review. *Serb J Dermatol*, 2014; 6 (3): 120-137.
2. Ruiz-Maldonado R, Duran-MC Kinstrer C, Orozco-Covarrubias L. et al. Keratosis lichenoides chronica in pediatric patients: a different disease? *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56 (Suppl. 2): 1-5.
3. Julien B, Pierre K, Constantin El H. et al. Two cases of pediatric Keratosis lichenoides chronica with Review of the Clinical and Histopathological Features of Pediatric versus adult presentation and treatment with Acitretin. *J Clin Exp Dermatol Res*, 2019; 10: 1-7.
4. Zhong F, Mamai O, Sborgi L. et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell*, 2016; 167: 187-202.
5. Akiyama M, Takeichi T, McGrath J. et al. Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin. *J Dermatol Sci*, 2018; 90: 105-111.
6. Haas N, Czaika V, Sterry W Keratosis lichenoides chronica following trauma. A case report and update of the last literature review. *Hautarzt*, 2001; 52: 629-633.
7. Menter MA, Morrison JG. Lichen verrucosus et reticularis of Kaposi (porokeratosis striata of Nekam): a manifestation of acquired adult toxoplasmosis. *Br J Dermatol*, 1976; 94: 645-654.
8. Vernassiere C, Reichert Penetrat S, Martin S. et al. Keratosis lichenoides chronica and prolonged exposure to infrared radiation. *Ann Dermatol Venereol*, 2004; 131: 575-577.
9. Petrozzi JW Keratosis lichenoides chronica. Possible variant of lichen planus. *Arch Dermatol*, 1976; 112:709-711.
10. Wee JS, Viros A, Ffolkes L. et al. Keratosis lichenoides chronica masquerading as discoid lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 327-329.
11. Boer A. Keratosis lichenoides chronica: proposal of a concept. *Am J Dermatopathol*, 2006; 28 (3): 260-275.
12. Konstantinov KN, Sondergaard J, Izuno G, Obreshkova E. Keratosis lichenoides chronica. *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 306-309.
13. Pistoni F, Peroni A, Colato C. et al. Keratosis lichenoides chronica: case-based review of treatment options. *J Dermatol Treat*, 2016; 27: 383-388.
14. Li A, Damsky W, King B. Keratosis lichenoides chronica successfully treated with isotretinoin and methotrexate. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 3: 205-207.
15. Ghislain PD, De Beir A, Creusy C. et al. Keratosis lichenoides chronica: report of a new case with success of PUVA therapy. *Dermatol Online J*, 2001; 7(1): 4.
16. Дурмишев А, Дурмишев Л. Lichen ruber planus. В: Приложна дерматотерапия. С., „Проф. М. Дринов“, 2016; 217-218.
17. Demirci E, Boyvat A, Arica IE. et al. Keratosis lichenoides chronica: market response to PUVA in combination with acitretin. *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 552-553.
18. Tomb R, Soutou B. Keratosis lichenoides chronica two siblings with market response to UVB phototherapy. *Ann Dermatol Venereol*, 2008; 135(12): 835-838.
19. Nomura T, Toichi E, Miyachi Y. et al. A mild case of adult-onset keratosis lichenoides chronica successfully treated with narrow-band UVB monotherapy. *Case Rep Dermatol*, 2012; 4 (3): 238-241.
20. Lopez-Navarro N, Alcaraz I, Bosch RJ. et al. Keratosis lichenoides chronica: response to photodynamic therapy. *J Dermatol Treat*, 2008; 19: 124-125.
21. Munoz-Santos C, Yebenes M, Romani J. et al. Response of Keratosis lichenoides chronica to efalizumab therapy. *Arch Dermatol*, 2009; 145 (8): 867-869.
22. Oyama N, Mitsunashi Y, Yamamoto T. Juvenile-onset keratosis lichenoides chronica treated successfully with topical tacrolimus: a safe and favourable outcome. *Eur J Dermatol*, 2011; 21:595-596.
23. Van de Kerkhof PC. Spontaneous resolution of keratosis lichenoides chronica. *Dermatology*, 1993; 187(3): 200-204.

ТОКСИКОХИМИЧНИ И АЛЕРГИЧНИ РЕАКЦИИ ПРИ МЕДИЦИНСКИТЕ РАБОТНИЦИ – ПРОФИЛАКТИКА ПО ВРЕМЕ НА КОВИД 19 ПАНДЕМИЯ

Жана С. Казанджиева

*Катедра Дерматология и венерология – МУ София
janaderm@abv.bg*

TOXICOCHEMICAL AND ALLERGIC REACTIONS IN HEALTHCARE PROFESSIONALS – PROPHYLAXIS IN COVID 19 PANDEMIC

Jana S. Kazandjieva

*Department of dermatology - Medical University – Sofia
janaderm@abv.bg*

РЕЗЮМЕ

Здравните специалисти са една от най-за-сегнатите от кожни заболявания професионални групи. Този факт се обяснява с повишения професионален контакт с различни химикали и лекарства, особено по време на ковид пандемията. Първият биомониторинг на медицински работници открива бисфенол А, фталати, полифенол-дифенил етери и перфлуоринирани химикали в кръвта и урината на всички участници в проучването. Тези съставки са силни кожни алергени и/или иританти и за дерматолозите е важно да имат информация за кожните увреждания, които те причиняват. По време на ковид пандемията се създаде и специална „ковид“ серия за тестване, предназначена за приложение при медицински работници.

Ключови думи: *Здравни специалисти, токсикохимични увреждания, „ковид“ пач тест.*

ABSTRACT

The Healthcare professionals are one of the most affected occupational group due to their contact with different chemicals and drugs. The pilot biomonitoring among healthcare workers showed Bisphenol A, Phtalates, Polyphenols diphenyl ethers and Perfluorinated Chemicals in the blood and urine of all participants. These chemicals are significant skin allergens and/or irritants and it is of importance for the dermatologists to know all the data linked to the skin injuries they can cause. During Covid 19 pandemic a special patch test serie was created, particularly for testing healthcare workers.

Keywords: *Healthcare professionals, toxicochemical injuries, „Covid” patch test.*

Здравните специалисти са една от най-засегнатите от кожни заболявания професионални групи. Този факт се обяснява с повишените, професионално обусловени контакти с различни химикали и лекарства.

През 2009 г. организацията „Лекари със социална отговорност“ прави първото проучване за наличието на токсико-химични вещества в кръвта и урината на медицински персонал. Проучването се състои в изследване на кръвта и урината за химикалите: Бисфенол А (BPA), живак, перфлуоринирани компоненти (PFCs), фталати, полибромни дифенил етери (PBDEs) и триклозан. Данните са впечатляващи и сочат че всеки един от участниците има минимум 24 химикала в изследваните телесни течности. Всички медицински специалисти имат бисфенол А, фталати, дифенил етери и перфлуоринирани съставки [1].

Бисфенол А, живакът и останалите токсикохимични съставки оказват сериозно въздействие и върху кожата. Поради многото и различни странични действия техният иритационен и алергичен потенциал трябва добре да се познава от дерматолозите.

Бисфенол А (BPA)

BPA се използва за производство на твърда пластмаса - бебешки бутилки, бутилки за охлаждане на вода, компакт дискове (CD и DVD), устойчиви стъкла, тонери, мастила за принтери, индустриални бои, дентални материали, акрилати.

Бисфенол А в дерматологията: Кожните промени са локализирани на местата на контакта, като най-често това е кожата на върховете на пръстите на ръцете (пулпит) или целите ръце. Клиничната картина е на алергичен контактен дерматит [2] и се представя от еритем

и едем около нокътната плочка, периунгвална екзема, десквамация, фисури и рагади на върха на пръстите, паронихия, нокътна дистрофия, онихолиза, онихия. Възможен е автотрансфер на Бисфенол А чрез пръстите на ръцете. В тези случаи кожните промени са по лицето, клепачите [3] и шията. По-рядко се наблюдават случаи на фотоалергичен контактен дерматит, контактна уртикария [4], палмоплантарна псориазиформена ерупция и лихеноиден дерматит на ръцете.

Живак

Използва се широко в здравеопазването, включително в термометри, инструменти, катетри, термостати, флуоресцентни лампи и дентална амалгама. В околната среда живакът попада във водните басейни и се открива в рибите.

Живакът и тиосулицатите са част от консерванта тимеросал. Той се използва в ниска концентрация при ваксини, козметични средства, очни и ушни капки, разтвори за контактни леци, антитоксини, локални и интрамускулни стероидни препарати и интрадермални тестове. Тимеросал се използва и в някои татуировъчни бои. В козметиката тимеросал може да бъде съставна част от очни сенки и спирали, разтвори за почистване на грим, макияж, червила и хидратиращи средства. По-рано се е използвал и в избелващите кремове. Други живачни препарати са мербромин и фенилживачните соли.

FDA забранява продажбата на локални антибиотици, съдържащи тимеросал още през 80-те години на миналия век. Забраната е заради появата на тежки странични ефекти при сенсibiliзирани индивиди. През 1999 г., Здравното министерство на САЩ изисква редукция на употребата на тимеросал във ваксините.

Исторически, проблемът с тимеросал е много любопитен. Шапкарите през 19 век страдали от деменция заради живачния нитрат използван при обработката на филцови шапки. Тази деменция, обусловена от живака е причината за създаването на образа на „лудия шапкар“ от „Алиса в страната на чудесата“. Болестта на лудите шапкари включва деменция, стоматит, мускулни спазми, тремор и кожни обриви и буквално се дължи на отравяне със живачен нитрат [5].

Тимеросал в дерматологията: Клиничната картина е на контактен иритативен или алергичен дерматит от тимеросал. Кожните промени са слабо изразени и се развиват обратно в рамките на няколко дни след спиране на употребата на продукта. Повечето пациенти са жени с периорбитален дерматит от козметика за очи или разтвори за контактни леци [6]. Описани са няколко случая на генерализирана екзема и уртикария [7]. Професионални алергии и

токсични реакции от тимеросал се срещат при професии, които изискват много ваксинации - здравни работници, моряци, пътешественици.

Перфлуорирани съставки(PfCs)

Откриват се в протективни покрития на дрехи, хартия, незалепващи тигани.

Перфлуорирани съставки в дерматологията: Въздействието перфлуорираните съставки е предимно върху лигавиците. Описани са и кожни промени под формата на иритативен контактен дерматит, причинен от перфлуоро-октановата киселина. Според най-нови проучвания пренаталната експозиция на перфлуорирани съставки значително увеличава риска от развитие на атопичен дерматит (АД) в първите 2 години след раждането [8,9].

Фталати

Използват се в козметиката, лакове за коса, пластмасови продукти и продукти за дърво. Повечето интравенозни торбички и катетри в здравеопазването са направени от PVC, която е пластична заради съдържанието на фталати.

Фталати в дерматологията: Фталатите могат да бъдат отключващ фактор както за иритативен, така и за алергичен контактен дерматит. Като ко-фактори се отчитат наличието на фрикционен дерматит и изпотяване [10,11].

Полибромирани дифенилетири (PBDEs)

Използват се с цел по-ниска запалимост на мебели, компютри, електронни медицински уреди и матраци. Полибромираните дифенилетири не са химически свързани с продуктите, които ги съдържат и се разпространяват от тези продукти по ръцете, домашния прах и въздуха в помещенията. PBDEs проникват в организма чрез храните, богати на мазнини, чрез ръцете и чрез инхалиране или поглъщане.

Кожни промени: Кожните промени са по типа на иритативен контактен дерматит [12].

Триклозан

Антимикробно средство използвано в стоици продукти като пасти за зъби, антибактериални сапуни, козметични препарати, дезодоранти и пластмаса. Особено често се използва в дезинфектанти. Може да се превърне в диоксин под влияние на слънчевата светлина или ако бъде затоплен.

Триклозан в дерматологията: Силно концентрираните антисептични разтвори с триклозан могат да доведат до иритативен контактен дерматит. Алергичен контактен дерматит от триклозан се наблюдава често, но в повечето случаи се касае за алергична реакция към антисептици, които са в състава на локални медицински препарати. Много

рядко в ежедневието се среща с реакции на свръхчувствителност към антисептици включени в козметични средства.

Ковид и токсикалните реакции при здравни работници.

По време на ковид-пандемията при здравни-те работници на първа линия се появило мно-жество кожни проблеми, свързани с използва-нето на предпазни маски и костюми. Общата честота на кожни увреди при работещите на първа линия е изчислена на 97.0% . Създадена беше специална серия за тестване на меди-цинския персонал с цел отличаване на токсич-ните от алергичните реакции (Табл. 1).

В условията на ковид-пандемия има и ви-сок риск от развитие на свръхчувствителност към парфюми и консерванти, които се съдър-жат в сапуните, дезинфектантите и кремовете за ръце.

Ковид пандемията създаде нови диагнос-тични категории в медицината. В дерматоло-гията се появило понятието като ковид иритати-вен дерматит от дезинфектантите, ковид екзема, маскне (акне под маската) и др.

В тази връзка ежегодната кампания “Диаг-ностика и профилактика на кожните алергич-ни заболявания”, която се провежда за двана-десети пореден път в Р. България под егидата на Секцията по Дерматоалергология към Бъл-гарско Дерматологично дружество включва:

безплатни консултации, профилактични мерки и алергологични тествания за медицинските специалисти, ангажирани в борбата с Ковид и с кожни промени от носене на маски, ръкави-ци, костюми и употребата на дезинфектанти. Тестването се провежда със специална „ко-вид-серия“, с 8 допълнителни алергена , които се откриват в маски за лице (N95 / FFP3), по-чистващи препарати, дезинфектанти, шлемове за лице, ръкавици и др. Кампанията ще продъл-жи и през 2021 година.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Wilding BC, Curtis K, Welker-Hood K. Haz-ardous chemicals in healthcare: a snapshot of chem-icals in doctors and nurses. Physicians for Social Responsibility. <http://www.psr.org/assets/pdfs/hazardous-chemicals-in-health-care.pdf>
2. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, et al. Allergic contact dermatitis from bisphenol A in PVC gloves. Contact Dermatitis, 2003;49(4):202-205.
3. Kim Y, Chung J. Bilateral eyelid contact derma-titis and toxic conjunctivitis due to acrylate-containing glue. Ann Dermatol, 2014;26:543-544.
4. Kanerva L, Pelttari M, Jolanki R, et al. Occu-pational contact urticaria from diglycidyl ether of bisphenol A epoxy resin. Allergy, 2002;57(12):1205-1207.
5. Waldron, H A. Did the Mad Hatter have mercury poisoning? Brit Med J (Clinical research ed.), 1983;

Таблица 1. Серия алергени за тестване, свързани с предпазната екипировка при медицински работници по време на ковид- пандемия [14].

АЛЕРГЕНИ	КОНЦЕНТРАЦИЯ
Карба микс	3% във вазелин
Тиурам микс	1% във вазелин
Смесена диалкил тиурея	1% във вазелин
Никелов сулфат	2,5% във вазелин
ППД	1% във вазелин
Смес черна гума	0,6% във вазелин
Формалдехид	1% във вазелин
Кобалтов хлорид	1% във вазелин
Меркаптобензотиазол	1% във вазелин
4-Паратерциербутилфенолова смола	1% във вазелин
Калиев бихромат	0,25% във вазелин
Колофон	20% във вазелин
Меркапто микс	1% във вазелин
2-Бромо-2-нитро-1,3-пропандиол	0,5% във вазелин
Бисфенол А епоксид смола	1% във вазелин
Дифенилгванидин	1% във вазелин
Йодопропинил-бутилкарбамат	0,5% във вазелин
Етил акрилат	0,1% във вазелин

287;6409.

6. Ockenfels HM, Seemann U, Goos M. Contact allergy in patients with periorbital eczema: an analysis of allergens. *Dermatology*, 1997;195:119-124.

7. Tosti A, Melino M, Bardazzi F. Systemic reactions due to thimerosal. *Contact Dermatitis*, 1986;15:187-188.

8. Chen Q, Huang R, Hua L, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a prospective birth cohort study. *Environ Health*, 2018;17(1):8.

9. Wen HJ, Wang SL, Chen PC, et al. Prenatal perfluorooctanoic acid exposure and glutathione S-transferase T1/M1 genotypes and their association with atopic dermatitis at 2 years of age. *PLoS One*, 2019;14(1):e0210708.

10. Salles JC, Deschamps F. Allergic contact dermatitis due to a PVC table cover. *Occupational Medi-*

cine, 2010;60(8), 662–664.

11. Bølling AK, Sripada K, Becher R, et al. Phthalate exposure and allergic diseases: Review of epidemiological and experimental evidence. *Environ Int*, 2020;139:105706.

12. Ceballos DM, Broadwater K, Page E, et al. Occupational exposure to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and other flame retardant foam additives at gymnastics studios: Before, during and after the replacement of pit foam with PBDE-free foams. *Environ Int*, 2018;116:1-9.

13. Lan J, Song Z, Miao X, et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82(5):1215-1216.

14. Warshaw EM, Schlarbaum JP, Silverberg JJ, et al. Safety equipment: When protection becomes a problem. *Contact Dermatitis*, 2019;81:130–132.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

ATROPHODERMIA LINEARIS MOULIN – КЛИНИЧЕН ВАРИАНТ НА ATROPHODERMA PASINI ET PIERINI ИЛИ САМОСТОЯТЕЛНО ЗАБОЛЯВАНЕ?

Виктория С. Колева, **Мария Б. Балабанова**, Любка Г. Митева, Любомир А. Дурмишев
Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София
stephanovavictoria@gmail.com

LINEAR ATROPHODERMA OF MOULIN – A CLINICAL VARIANT OF THE ATROPHODERMA OF PASINI AND PIERINI OR A SEPARATE DISEASE?

Victoria S. Koleva, **Maria B. Balabanova**, Ljubka G. Miteva, Lyubomir A. Dourmishev
Department of Dermatology and Venereology, Medical University - Sofia
stephanovavictoria@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Atrophoderma linearis Moulin (ALM) е рядка дерматоза, характеризираща се с поява на хиперпигментни, атрофични, линейарни плаки, локализирани по линиите на Blaschko.

Наблюдавахме 12-годишно момче, с поява на линейарни, хиперпигментни, атрофични лезии, разположени по кожата на дясна мишница, дясно рамо и дясна част на гърба с давност от шест години. Хистологичното изследване от кожна лезия потвърди клинично поставената диагноза.

ALM е заболяване с доброкачествен ход и неясна етиология. Все още е дискуссионна както етиопатогенезата, така и доколко ALM е различен морфологичен вариант на atrophoderma Pasini et Pierini или е самостоятелна нозологична единица.

Нашият пациент беше лекуван с calcipotriol/betamethasone гел за 2 месеца без клинично подобрене, с последващ отказ от системна терапия. За момента няма унифицирана и доказано ефективна терапия за ALM и доколкото заболяването има доброкачествен ход, основният проблем е естетичен.

Ключови думи: *Atrophoderma linearis Moulin, линии на Blaschko, atrophoderma Pasini et Pierini.*

ABSTRACT

Linear atrophoderma of Moulin (LAM) is a rare dermatological disorder presenting with asymptomatic, hyperpigmented atrophic linear plaques distributed over Blaschko's lines.

A 12-year-old boy presented with a 6-year history of asymptomatic, unilateral, mildly atrophic and hyperpigmented lesions affecting his right arm, shoulder and back. Histologic examination from skin lesion supported the clinical diagnosis.

LAM follows a benign course and there is no evidence of any long-term progression. The exact etiology is still unknown and disputable, proposing that LAM could be a separate entity or a variant of atrophoderma of Pasini and Pierini syndrome.

We report a case with no improvement of the skin lesions after two months topical treatment with calcipotriol/betamethasone. No standard or consistently effective treatment of LAM exists, and due to its benign course, the main concern remains esthetic.

Keywords: *Linear atrophoderma of Moulin, Blaschko's lines, atrophoderma of Pasini and Pierini.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Atrophoderma linearis Moulin (ALM) е заболяване на кожата, характеризиращо се с поява на безсимптомни, хиперпигментни и атрофични плаки, разположени линейарно по линиите на Blaschko. Първото описание на пет пациента със заболяването принадлежи на Moulin и сътр. от 1992 г. [1]. Две години по-късно Baumann и сътр., публикувайки своя случай, предлагат термина “atrophoderma linearis Moulin”, като в англосаксонската литература се означава като linear atrophoderma of Moulin [2].

Засегнати от това заболяване са предимно

деца или индивиди в зряла възраст. За разлика от atrophoderma Pasini et Pierini (APP), при ALM освен морфологичното разположение по линиите на Blaschko, лезиите не се предшества от възпаление, като няма и уплътняване или склероза на кожата. Етиологията е неизяснена, болестта има хроничен ход и доброкачествено протичане, без засягане на други органи и системи.

При проверка в MEDLINE, Scopus, Google Scholar и Research Gate открихме описани 50 случая на заболяването, като нашият е вероятно 51 и трети описан от български колектив в международни списания [3,4,5].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Наблюдавахме 12-годишно момче с анамнеза за поява на пигментни обриви по дясна ръка, рамо и гръб, датиращи от шест години. Фамилната анамнеза не дава данни за наследствено предавани болести. Пациентът и неговата майка отричат наличието на различен по вид обрив на мястото на настоящите кожни лезии, както и субективни симптоми като сърбеж, болка и парене.

Соматичният статус е без патологични отклонения. Дерматологичният статус се изразява в локализирани, унилатерални, линейарни, дискретно атрофични, хиперпигментни плаки, разположени по кожата на дясна ръка, дясно рамо и дясна част на тялото, следващи линиите на Blaschko. (Фигура 1) При палпация на лезиите не се установява промяна в кожната плътност, а само дискретни промени в кожния релеф. Видимите лигавици и кожните придатъци са без отклонения. Пациентът и родителите съобщиха за бърза първоначална поява и прогресия на лезиите в рамките на първата година, с последващ период на стабилизация, като до момента на прегледа не е било провеждано лечение.

Проведените рутинни параклинични изследвания са в референтни граници с изключение на периферна хиперезинофилия $0.59 \times 10^9/L$ ($0-5 \times 10^9/L$), 10.8% ($0.0-6.5\%$). Имунологичните изследвания за наличие на ANA, anti-dsDNA, anti-SSA и anti-SSB анти-тела в серума са негативни.

Хистологичното изследване от лезия установява лека хиперкератоза, неравномерна акантоза, повишен брой меланоцити в базалния слой на епидермиса, както и разпръснат, периваскуларен лимфоцитен инфилтрат в дермата (Фигура 2).

Въз основа на анамнезата, клиничните и лабораторни данни и специфичната хистологична картина се потвърди диагнозата ALM. Назначеното локално лечение с calcipotriol/

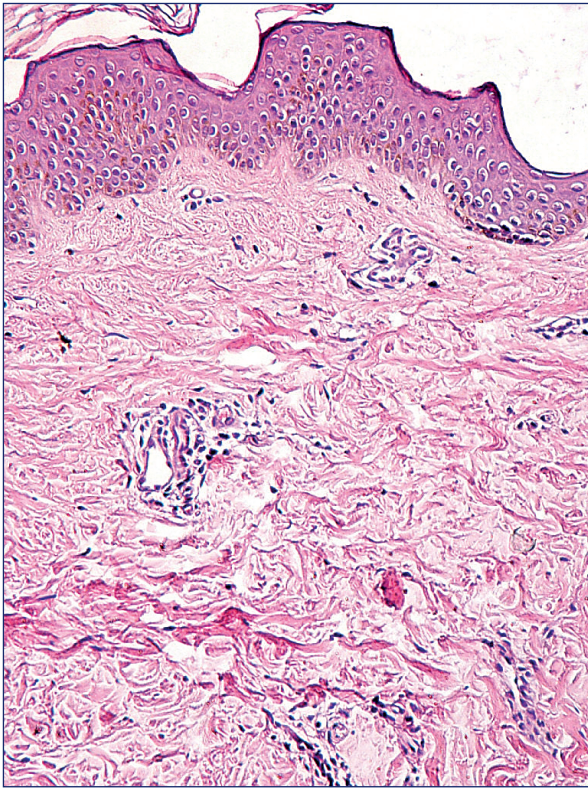


Фиг. 1. А - Хиперпигментирани атрофични плаки по кожата на дясната ръка и гърдите, следващи линиите на Blaschko; В - Същите лезии по гръба.

betamethasone гел два пъти дневно, в продължение на два месеца не води до клинично подобрене.

ОБСЪЖДАНЕ

ALM засяга най-често пациенти в детска или млада възраст. При типично протичащо заболяване, кожните лезии възникват de novo върху непроменена от предшестващи заболявания кожа, без еритем, телангиектазии или уплътняване на кожата, като най-често се ангажират тялото и крайниците. Обикновено лезиите са унилатерални, атрофични, пигментни плаки, следващи линиите описани от Alfred Blaschko през 1901 г., със самоограничаваща се прогресия.



Фиг. 2. Хистологичното изследване от лезия: неравномерна акантоза, повишен брой меланоцити в базалния слой на епидермиса и дискретен периваскуларен лимфоцитен инфилтрат в дермата (H&E x200).

сия след първоначалната си изява. Линиите на Blaschko са различни от дерматомите и имат особена форма на дъги по гърдите, S- образна форма на корема и V-, или U- образно разположение по врата и задната повърхност на седалището и долните крайници [6]. Въпреки това, нерядко са възможни атипично протичащи варианти. Ang и сътр. [7] описват 9-месечно момиче, което развива хипопигментни, линейарни, атрофични плаки, като твърдят, че се касае за вродена ALM, а Afshar и сътр. [8] публикуват случай на 66-годишен мъж с 46 годишна прогресия на заболяването. В наскоро представено клинично съобщение ALM засяга кожата на носа у 26 годишен пациент [9], а при друг пациент лезиите са на врата [10]. Описвайки болен с възпалителна компонента на кожните прояви, Browne и Fisher предполагат наличието на „инфламаторен“ и „неинфламаторен“ вариант на ALM по аналогия с анетодермията [11]. В първия си клиничен случай Miteva и сътр. [3] описват пациент, при когото освен типичните линейарни, хиперпигментни плаки се наблюдават и телангиектазии, а Utikal и сътр. [12] съобщават за болен с ограничени гнездовидни lentigo-подобни хиперпигментни лезии, които могат да бъдат с или без атрофия [13].

Хистологичното изследване от лезия при

ALM установява умерена хиперпигментация в базалния слой на епидермиса и оскъден периваскуларен лимфоцитен инфилтрат в дермата, каквито промени се наблюдават и при нашия пациент. Колагеновите снопчета могат да бъдат леко удебелени, докато еластичните остават непроменени или леко изтънени [13]. Не се наблюдава обаче изразена дермална атрофия. С помощта на ултразвуково изследване на кожата се установява, че атрофията е в резултат на редукция в обема на хиподермата, а не на промени в дермата [14].

Патогенезата на ALM е все още ненапълно изяснена. Всички описани случаи до момента са спорадични, като заболяването вероятно е резултат от мозаицизъм и постзиготна мутация, вероятно в гените на laminin A или collagen III (COL3A1) [8,15]. Предвид възрастта, основната част от пациентите нямат придружаващи заболявания, като са описани единични случаи на повишен Ig E в серума, хипотиреоидизъм, както и ниски титри на ANA [16], anti-SM и anti-RNP антитела [17]. Тази хетерогенност поставя въпроса, дали се касае за самостоятелно заболяване или ALM е клиничен вариант на различни дерматози, развиващи се по линиите на Blaschko. ALM и APP имат припокриваща се клиника и хистология, като разликата е единствено в модела на разположение на кожните прояви. Според Zahedi Niaki и сътр. [18] и de Golian и сътр. [19] ALM, APP и scleroderma circumscribed linearis са по-скоро различни клинични прояви на едно заболяване, отколкото отделни нозологични единици. Нашето мнение обаче е, че ALM е самостоятелна дерматоза, независимо от клиничната хетерогенност и малкия брой описани случаи. Съответно, в диференциално-диагностично отношение трябва да се мисли както за APP и scleroderma circumscribed linearis, така и за други блашки като inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN), lichen striatus и lupus erythematosus cutaneous chronicus, локализиран по линиите на Blaschko, както и X-свързаните дерматози като incontinentia pigmenti или focal dermal hypoplasia (Syndroma Goltz-Gorlin).

Няма унифицирана и доказано ефективна терапия за ALM. Опитвано е лечение с различни медикаменти, включително локална терапия с кортикостероиди [5], ретиноиди, calcipotriol [5,20], hydroquinone [21] и tacrolimus [22]. Като системно лечение са прилагани: калиев аминокбензоат [23], хепарин [2], пеницилин [11, 24], витамин E [25], както и PUVA терапия [12], всички показали ограничена и слаба ефективност. Единственият клиничен случай с постигнат добър терапевтичен ефект е след приложение на methotrexate 20 mg/седмично в продължение на шест месеца [26]. След неуспешното

лечение с локален calcipotriol/betamethasone, обсъдихме с нашия пациент и родителите му тази терапевтична опция, но тя беше отхвърлена от тях поради притеснения от страничните ефекти на препаратите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният от нас клиничен случай на ALM спада към редките спорадични заболявания, засягащи линиите на Blaschko. Вероятно причината заболяването да е толкова рядка е и в това, че част от пациентите не се диагностицират или не търсят лекарска помощ, считайки болестта за козметичен проблем. За нас дерматолозите е от значение заболяването да се познава и разграничава от другите дерматологични състояния с подобна морфология, доколкото терапията и прогнозата често са различни и както неразпознаването, така и хипердиагностиката могат да бъдат проблемни.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Moulin G, Hill MP, Guillaud V, et al. Bandes pigmentées atrophiques acquises suivant les lignes de Blaschko. *Ann Dermatol Venerol*, 1992; 119: 729-736.
2. Baumann L, Happle R, Plewig G, et al. Atrophoderma linearis Moulin: Ein neues Krankheitsbild, das den Blaschko-Linien folgt. *Hautarzt*, 1994; 45: 231-236.
3. Miteva L, Obreshkova E. An unusual manifestation of linear atrophoderma of Moulin. *Acta Derm Venereol*, 2002; 82: 479-780.
4. Miteva L, Nikolova K, Obreshkova E. Linear atrophoderma of Moulin. *Int J Dermatol*, 2005; 44: 867-869.
5. Dourmishev L, Koleva V, Balabanova M. et al. A boy with asymptomatic linear hyperpigmented atrophic plaques (PhotoQuiz). *Pediatr Dermatol*, 2020; 37: 1158-1159.
6. Molho-Pessach V, Schaffer JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol*, 2011; 29: 205-225.
7. Ang G, Hyde PM, Lee JB. Unilateral congenital linear atrophoderma of the leg. *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 350-354.
8. Afshar M, Melancon J, Hata T. Photoletter to the editor: Linear atrophoderma of Moulin progressing slowly over 46 years. *J Dermatol Case Rep*, 2012; 6: 125-126.
9. Arif T. Linear atrophoderma of Moulin localized to face: an exceedingly rare entity. *J Skin Stem Cell*, 2020; 7: e106255.
10. Cecchi R, Bartoli L, Brunetti et al. Linear atrophoderma of Moulin localized to the neck. *Dermatol Online J*, 2008; 14: 12.
11. Browne C, Fisher BK. Atrophoderma of Moulin with preceding inflammation. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 850-852.
12. Utikal J, Keil D, Klemke C, et al. Predominant telangiectatic erythema in linear atrophoderma of Moulin: novel variant or separate entity? *Dermatology*, 2003; 207: 310-315.
13. Özkaya E, Yazganoğlu KD. Lentiginosis within plaques of linear atrophoderma of Moulin: a twin-spotting phenomenon? *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1138-1140.
14. Norisugi O, Makino T, Hara H, et al. Evaluation of skin atrophy associated with linear atrophoderma of Moulin by ultrasound imaging. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 232-233.
15. Danarti R, Bittar M, Happle R, et al. Linear atrophoderma of Moulin: postulation of mosaicism for a predisposing gene. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 492-498.
16. Ripert C, Vabres P. Linear atrophoderma of moulin associated with antinuclear antibodies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 108-109.
17. Yan W, Wang S, Liu HJ, et al. Linear atrophoderma of Moulin: a disease related to immunity or a kind of connective tissue disease? *Australas J Dermatol*, 2017; 58: e126-e128.
18. Zahedi Niaki O, Sissons W, Nguyen VH, et al. Linear atrophoderma of Moulin: an underrecognized entity. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015; 13: 39.
19. de Golian E, Echols K, Pearl H, et al. Linear atrophoderma of Moulin: a distinct entity? *Pediatr Dermatol*, 2014; 31: 373-377.
20. Wongkietkachorn K, Intarasupth J, Srisuttiyakorn C, et al. Linear atrophoderma of Moulin: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol*, 2013; 5: 11-14.
21. Zhang L-W, Ma M-S, Chen T, et al. A case of linear atrophoderma of Moulin. *An Bras Dermatol*, 2020; 95: 119-121.
22. Li C, Zhang L, Zheng L, et al. Linear atrophoderma of Moulin: dermal or subcutaneous atrophy? *Australas J Dermatol*, 2020; 61: e365-e366.
23. Artola Igarza JL, Sanchez Conejo-Mir J, Corbi Llopis MR, et al. Linear atrophoderma of Moulin: treatment with Potaba. *Dermatology*, 1996; 193: 345-347.
24. Atasoy M, Aliagaoglu C, Sahin O, et al. Linear atrophoderma of Moulin together with leuconychia: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 337-340.
25. Zampetti A, Antuzzi D, Caldarola G, et al. Linear atrophoderma of Moulin. *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 79-80.
26. Zaouak A, Ghorbel H, Benmously-Mlika R, et al. A case of linear atrophoderma of Moulin successfully treated with methotrexate. *Dermatol Ther*, 2014; 27: 153-155.

XERODERMA PIGMENTOSUM, АСОЦИИРАН С МНОЖЕСТВО МАЛИГНЕНИ МЕЛАНОМИ И НЕ-МЕЛАНОМНИ КОЖНИ ТУМОРИ

Андрей Петров^{1,2}, Катерина Дамевска³, Весна Пляковска¹, Весна Бришковска⁴,
Дженгис Яшар^{1,2}, Дева Петрова^{1,2}, Бисера Котевска-Трифунова⁵, Мирела Василева⁶
1 Аджибадем систина – Скопие, 2 Университет Гоце Делчев – Штип, 3 Университетска
клиника дерматология – Скопие, 4 Градска болница 8 Септември – Скопие, 5 Аджибадем
СитиКлиник Токуда болница, София, 6 Клиничка болница – Штип
andrej.petrov@ugd.edu.mk

XERODERMA PIGMENTOSUM, ASSOCIATED WITH MULTIPLE MELANOMAS AND NON-MELANOMA SKIN CANCERS

Andrej Petrov^{1,2}, Katerina Damevska³, Vesna Pljakoska¹, Vesna Brishkovska, Jengis Jashar^{1,2},
Deva Petrova^{1,2}, Bisera Kotevska-Trifunova⁵, Mirela Vasileva⁶
1 Acibadem Sistina Hospital – Skopje, 2 Goce Delcev University of Shtip, 3 University Clinic for
Dermatology, Skopje, 4 City General Hospital 8th September, Skopje, 5 Acibadem Cityclinic Tokuda
Hospital, Sofia, 6 Clinical Hospital, Shtip
andrej.petrov@ugd.edu.mk

РЕЗИЮМЕ

Xeroderma pigmentosum е рядко, автозомно –рецесивно генетично, кожно заболяване което се характеризира с повишена чувствителност към УВ-лъчите. Заболяването започва в рана детска възраст. Честота на заболяването е 1:250 000, засяга всички раси и се среща еднакво и при двата пола. Характерни кожни промени са пойкилодермия и множество кожни тумори.

Представяме клиничен случай на 45 годишен мъж с поставена диагноза xeroderma pigmentosum, и придружаващи множество кожни неоплазии.

Ключови думи: Xeroderma pigmentosum, кожни тумори, УВ-лъчи.

ABSTRACT

Xeroderma pigmentosum is rare autosomal-recessive inherited disease. The condition characteristically demonstrates photosensitivity, and the symptoms appear early in life. The carrier frequency of XP is 1:250 000, and affects men and women of all races. The disease is defined by pigment changes and a greatly elevated incidence of skin cancers.

We report a rare case of skin cancers associated with xeroderma pigmentosum, in a 45 year old man.

Keywords: Xeroderma pigmentosum, skin tumors, UV.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 45-годишен пациент с диагностицирана ксеродерма пигментозум в детска възраст. Пациентът постъпва за амбулаторен преглед по повод поява на множество кожни образувания по трункус и крайници. Съобщава за силна чувствителност към слънцето, както и че многократно получавал слънчево изгаряне. Посещавал е дерматолог само в детска възраст.

Дерматологичен статус: Болестните изменения са локализирани по трункус и горни крайници. Касае се за ксероза на кожата, и множество туморни образувания по трункуса (фиг.1, фиг.2, фиг.3, фиг.4).

Пациентът бе приет в клиниката с цел оперативно отстраняване на лезиите. Бяха направени няколко ексзии и кожни биопсии. Хистопатологичните изследвания показаха: диспластичен невус (фиг 5, фиг. 6), 1 базоцелуларен карцином (фиг.7), 3 меланом по трункуса (един in-situ) (фиг 8), 1 инвазивен меланом (Breslow 1 mm) - (фиг.9), и 1 лентиринозен меланоцитен невус (фиг.10), 1 спиноцелуларен карцином. Премахнати бяха общо 11 кожни образувания.



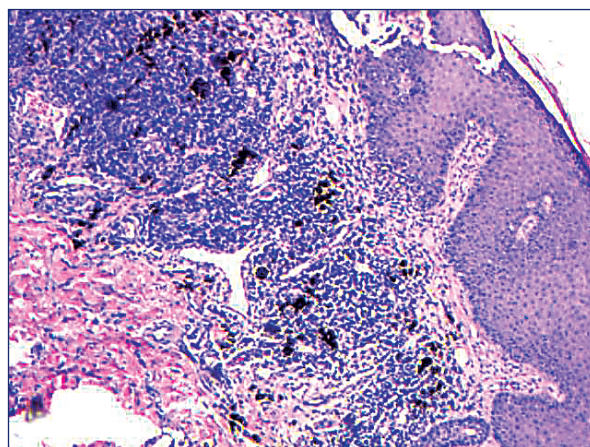
Фиг. 1.



Фиг. 4.



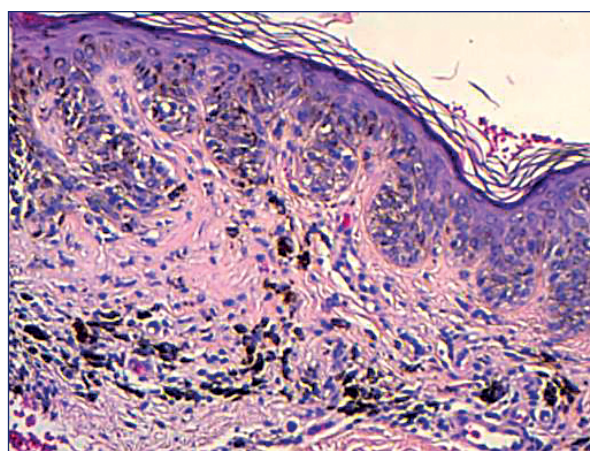
Фиг. 2.



Фиг. 5.

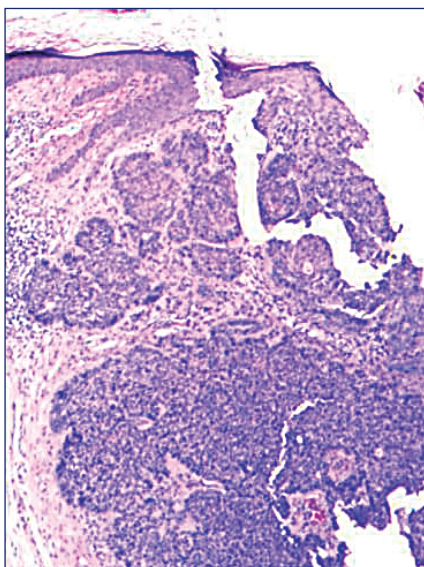


Фиг. 3.

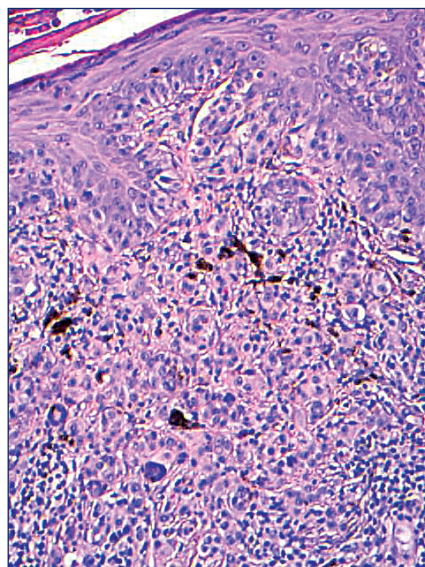


Фиг. 6.

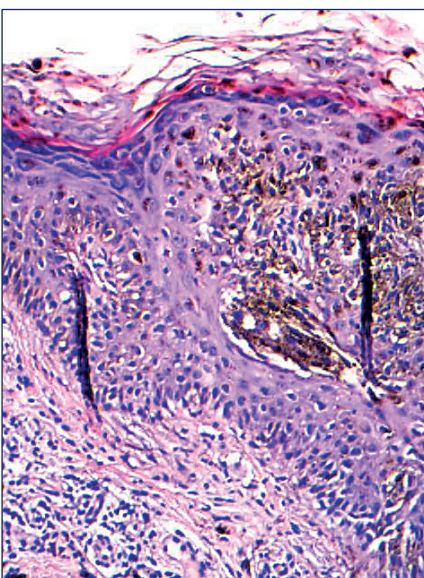
Направено бе и ПЕТ- КТ изследване, което показва че няма данни за туморен процес по вътрешните органи. Налице са метаболитно активни лезии по кожата и два метаболитно активни лимфи възли.



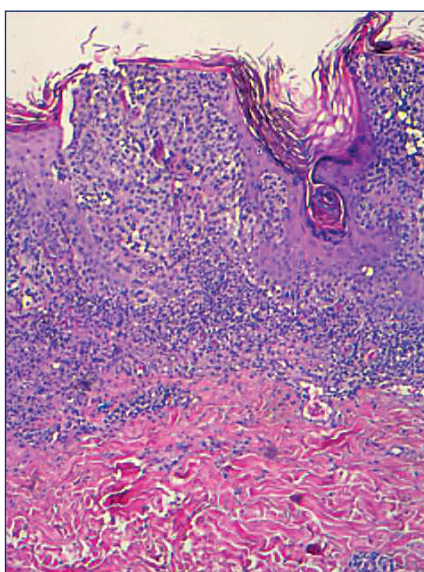
Фиг. 7.



Фиг. 10.



Фиг. 8.



Фиг. 9.

ОБСЪЖДАНЕ

Xeroderma pigmentosum (XP) е рядко АР заболяване което се характеризира с преждевременно стареене на кожата, предизвикано от увредената ДНК. Фотостареенето на кожата води до поява на пойкиклодермия и поява на кожни тумори (меланомни и немеланомни). Описани са случаи при които има бавна еволюция на заболяването, проследявани 25 години. [1]

Заболяването започва в ранна детска възраст, като първите признаци са изгаряне на кожата след кратък престой на слънце. По фотоекспонираните участъци се появяват лунички, хиперпигментации, както и суха кожа. Налице е засягане на очна лигавица и орална мукоза. При 25 % от случаите се среща невродегенерация (микроцефалия, атаксия, загуба на слух, гърчове, и др.) [2].

С течение на годините кожата се променя, налице е атрофия, телангиектазии, хипер и хипопигментации. При по-тежките форми има поява на улцерации и дълбоки цикатрикси, в някои случаи и контрактури.

Първите тумори се появяват още през ранна детска възраст. Смята се че меланомите са 2000 пъти по чести при пациенти с ксеродерма пигментозум за разлика от останалата популация, а не-меланомните карциноми 100000 пъти по-чести [3].

Описани са 7 генетични подгрупи на XP (A-G), които са в резултат на генетични дефекти на NER(nucleotide excision repair) ензимите. Налице е и вариант при който има мутация в POLH генът. Различни клинични симптоми и различна тежест на заболяването се среща в различните подгрупи. [4].

Групите (А, В, D, F G,) са свързани с прогресивна неврологична дегенерация, като смъртността на тези болни настъпва около 32 годишна възраст [5].

При пациентите с вариант ХР-V, няма мутация в *NER*, дефектът е в *POLH* генът, и при тези пациенти заболяването протича по-леко, без засягане на нервната система [6,7].

При нашият пациент заболяването е с бавно протичане, няма засягане на нервната система, както и няма данни за неоплазии по вътрешни органи. С оглед на това при този пациент, смятаме че дефектът е в *POLH* генът, подгрупа ХР-V която е с по-добра прогноза [8,9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме клиничен случай на 45 годишен мъж с поставена диагноза ХР. Заболяването е започнало в ранна детска възраст, като основно има засягане на кожата. Не са открити неврологични аномалии както и неоплазии по вътрешни органи. При този пациент са открити множество кожни тумори, за което бяха нужни редица оперативни интервенции. От особено значение при тези пациенти са редовни прегледи от дерматолог, както и много добра фотопротекция още от ранна детска възраст.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Digiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol*, 2012;132: 785-796.

2. Kraemer KH, Digiovanna JJ. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health. *Photochem Photobiol*, 2015; 91: 452–459.

3. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. Editors. *Xeroderma Pigmentosum*. *GeneReviews* book 2003:1993-2021.

4. Bowden, N. A., Beveridge, N. J., Ashton K. et al. Understanding Xeroderma Pigmentosum Complementation Groups Using Gene Expression Profiling after UV-Light Exposure. *INT J Molecular Sci*, 2015; 16: 15985–15996.

5. Armenta, A. M., Massey, P., Khan S. et al. Variant subtype of xeroderma pigmentosum diagnosed in a 77-year-old woman. *JAAD case reports*, 2018;4:1074–1076.

6. Inui H., Oh K.S., Nadem C., et al. Xeroderma pigmentosum-variant patients from America, Europe, and Asia. *J Invest Dermatol*, 2008; 128: 2055-2068.

7. Ben Rekaya M., Messaoud O., Mebazaa A. et al. A novel *POLH* gene mutation in a xeroderma pigmentosum-V Tunisian patient: phenotype-genotype correlation. *J Genet*, 2011; 90: 483-487.

8. Masaki, T., Tsujimoto, M., Kitazawa R. et al. Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A siblings: 40 years of follow-up. *JAAD case reports*, 2019;3,205–208.

9. Bradford P.T., Goldstein A.M., Tamura D. et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet*, 2011; 48: 168-176.

PSORIASIS VULGARIS ИНДУЦИРАН ОТ ПРИЕМ НА СИНТЕТИЧНИ АНТИМАЛАРИЦИ ПРИ ПАЦИЕНТ С LUPUS ERYTHEMATOSUS CHRONICUS DISCOIDES

Валерия Г. Матеева¹, Айлин К. Кафелова¹, Красимир К. Митков²,
Снежина Г. Василева¹

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

*2 Диагностично-консултативен център „Александровска”
a.kafelova@abv.bg*

PSORIASIS VULGARIS INDUCED BY SYNTHETIC ANTIMALARIALS IN A PATIENT WITH CHRONIC DISCOID LUPUS ERYTHEMATOSUS

Valeria G. Mateeva¹, Aylin K. Kafelova¹, Krassimir K. Mitkov², Snezhina G. Vassileva¹

1 Department of Dermatology and Venerology, Medical University – Sofia

*2 Diagnostic Consultative Center “Aleksandrovska”
a.kafelova@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Psoriasis vulgaris (PsV) и lupus erythematosus (LE) спадат към групата на т.нар. имуно-медиранни инфламаторни заболявания (Immune-mediated inflammatory diseases, IMIDs). IMIDs са хетерогенна група от нозологични единици, обединени от наличието на нарушена имунологична функция, която води до развитие на самоподдържащ се възпалителен процес в таргетните органи и системи. IMIDs засягат от 3% до 7% от популацията със заболяемост от 80 до 100 хил. души/годишно. Възможен е генетичен „overlap” между различните IMIDs [1].

Лупус еритематозус (LE) е автоинфламаторно заболяване на съединителната тъкан с кожна и системна форма на протичане, мултифакторна генеза и разнообразна клинична картина. Автоантителата са насочени предимно към нуклеозомите и рибонуклеопротеините. Interferon (INF) тип 1 играе централна роля в патогенезата на LE. INF се секретира от плазмацитоподобни дендритни клетки в отговор на стимулация на toll-like рецептори (TLRs) 7 и 8. Настъпва периваскуларен възпалителен процес в дермата и на дермо-епидермалната граница, асоцииран с активността на Т-цитотоксичните лимфоцити [2].

Синтетичните антималярии представляват първа линия в терапията на кожен LE. Механи-

змът им на действие се свързва с инхибиране на антигенното представяне на дендритните клетки и намаляване на продукцията на IFN тип 1 чрез повлияване ДНК епитопи [3].

Psoriasis vulgaris е хронично-рецидивираща имуно-медирана дерматоза, която засяга средно 1.2- 2% от населението, като съотношение жени:мъже е между 3:1 и 9:1. Началото на заболяването е с пикове около 20-30- и 50-60 годишна възраст. Известна е фамилната предиспозиция на заболяването, като около 30% от пациентите имат родственици по първа линия с псориазис.

Множество ендогенни и екзогенни фактори играят комплексна роля в отключването и влошаването на PsV, включително инфекциозни агенти, стрес, медикаменти. Сред медикаментите, които са силно асоциирани с повишен риск от развитие на PsV, са: бета-блокери, литиеви соли, синтетични антималярии, нестероидни противовъзпалителни средства, тетрациклини, интерферони, тербинафин, биологична терапия с моноклонални антитела (т.нар. „парадоксален псориазис”) [4-6].

Лекарствено-агравираният псориазис се среща у пациенти с лична анамнеза и генетичен терен за изява на заболяването. Лекарственото вещество може да предизвика поява на нови лезии в неангажирана до този момент кожна област или да доведе до агравирание на съществуваща кожна лезия [7].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за мъж на 46 години, с клинично и хистологично доказан *lupus erythematosus chronicus discoides* (LECD) от 15 години. От 2006г. до 2017г. амбулаторно провежда терапия с Chloroquine (CQ) по следната схема: 500 mg/дн за 30 дни, след което 250mg/дн за още 60 дни, последвани от три месеца почивка и повтаряне на схемата до общо 66 месеца прием на CQ. През 2017г. заменя CQ с Hydroxychloroquine (HCQ) в доза 200mg/дн., който приема и до момента на прегледа.

През октомври 2020г. пациентът е насочен за амбулаторно провеждане на кожна биопсия в Клиника по Кожни и венерически болести на УМБАЛ „Александровска“ с цел актуална хистологична верификация на LE с оглед на придобиване на ТЕЛК. Хистологичното изследване на материал от биопсия от лезия показва равномерна акантоза на епидермиса със сливане на епидермалните гребени и колекция от полиморфонуклеарни левкоцити в *stratum corneum* (микроабсцеси на Munro) (Фигура 1). Тази хистологична картина отговаря на *psoriasis vulgaris*.

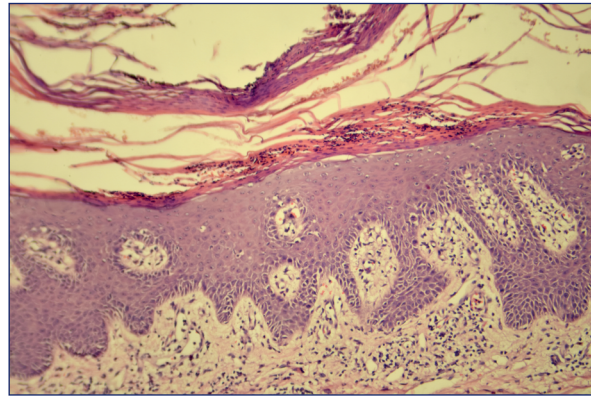
При последващия дерматологичен преглед се установяват патологични изменения по кожата на капилициум, лице, деколте, рамене. В областта на скалпа, лицето и раменете са представени от атрофични плаки, някои от които с периферна хиперпигментация или с периферно разположени еритемни папули с псориазиформена десквамация. В скалпа се наблюдават цикатрициална алопеция и *poliosis circumscripta* (фигура 2).

Пациентът съобщава за пълно стационариране на лезиите на LECD от няколко години. От около 6 месеца е забелязал поява на еритем и десквамация в периферията им. Хистологичното изследване е проведено именно от такава зона и показва характерната за PsV картина.

Поставена е диагноза PsV при пациент с LECD.

ОБСЪЖДАНЕ

Въпреки теоретичната възможност за „overlap“ между различните IMIDs, коекзистенцията на PsV и LE е много рядка, като PsV се среща в около 1.1% от пациентите с LE (1). Тази честота е по-ниска от средната заболяемост от псориазис в общата популация, т.е. наличието на LE следва да намалява ри-



Фиг. 1. Дерматохистопатологично изследване, HE x 100. Хиперкератоза с паракератоза; псориазиформена акантоза на епидермиса със сливане на епидермалните гребени; микроабсцеси на Munro. Хистологичната картина отговаря на *psoriasis vulgaris*.



Фиг. 2. Дерматологичен статус: В областта на скалпа, лицето и раменете са налице атрофични плаки, някои от които с периферна хиперпигментация или с периферно разположени еритемни папули с псориазиформена десквамация. В скалпа се наблюдава цикатрициална алопеция и *poliosis circumscripta*.

ска от последващо развитие на псориазис.

Независимо от факта, че LE и PsV споделят някои генетични полиморфизми (HLA-DRB1, гении локуси 16q12, 1p13 и 4q27), както и повишена наличност на Th-17-лимфоцити, IL-7 и IL-23, двете заболявания следват различни патогенетични пътища. В-лимфоцитите и Th2-лимфоцитите играят основна роля в патогенезата на LE, докато при PsV, доминират Th1-лимфоцитите [8]. Следователно не може да се твърди, че съществува обща ендегенна предиспозиция за развитие на PsV и LE.

В същото време е известно, че приемът на

синтетични антималярици увеличава риска от развитие на PsV у генетично предразположени индивиди. Предполага се, че антималяриците не индуцират *de novo* psoriasis, а по-скоро тригерират заболяването. При преустановяване на према на CQ, при 30% от случаите на тригериран PsV се наблюдава обратно развитие на лезиите. Не е известна закономерност между кумулативната доза на антималяриците и последващото развитие на PsV [9].

Българската дерматологична школа има традиция в проследяването на връзката между приема на медикаменти и появата или влошаването на PsV [5, 6]. Преди повече от 20 години колектив от български автори съобщава за сходен случай на PsV индуциран от CQ при пациент с LECD [10].

Тези случаи представляват терапевтично предизвикателство, поради разнопосочно-то повлияване на двете заболявания от експозиция на слънце: фототерапията на PsV е противопоказана при наличието на LECD, а продължаването на терапията със синтетични антималярици е контраиндицирана, поради риска от влошаване на съпътстващия PsV.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме случай на лекарствено тригериран PsV при пациент с многогодишна експозиция на синтетични антималярици по повод на LECD.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Chen HH, Chao WC, Chen YH et al. Risk of immune-mediated inflammatory diseases in newly diagnosed ankylosing spondylitis patients: a population-based matched cohort study. *Arthritis research & therapy*, 2019; 21 (1): 196.
2. Jarrett P, Werth VP. A review of cutaneous lupus erythematosus: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *J multidisciplinary health-care*, 2019;12:419-428.
3. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *Yale J Biol Med*, 2020; 93 (1): 81-95.
4. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis*. 2017; 7: 87-94.
5. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis, *Clin Dermatol*, 1998; 16 (3): 333- 351.
6. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*, 2000; 1 (3):159-165.
7. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010; 3(1): 32-38.
8. Dybowska-Golota I, Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Wlodarczyk M, et al. Psoriasis and systemic lupus erythematosus in children - literature review based on case report. *Reumatologia*, 2020; 58 (1): 48-55.
9. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl*, 2009; 83: 59-61.
10. Tsankov N, Stoimenov A, Lazarova A. Psoriasis induit par la Chloroquine chez un malade ayant un lupus erythemateux discoïde. *Rev Eur Dermatol MST*, 1990; 2: 453-458.

PYODERMA GANGRENOSUM В АСОЦИАЦИЯ С HIDRADENITIS SUPPURATIVA – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Тодор В. Стоев, Косара В. Дреновска, Димитрина К. Серафимова, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева

*Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет - София
snejina.vassileva@gmail.com*

PYODERMA GANGRENOSUM IN ASSOCIATION WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA – A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Todor V. Stoev, Kossara V. Drenovska, Dimitrina K. Serafimova, Ljubka G. Miteva, Snezhina G. Vassileva

*Department of Dermatology and Venereology, Medical University - Sofia
snejina.vassileva@gmail.com*

РЕЗЮМЕ

Pyoderma gangrenosum (PG) и hidradenitis suppurativa (HS) са две редки дерматологични заболявания, чиято съвместна изява се наблюдава изключително в контекста на автоинфламаторните синдроми PAPA, PASH или PAPASH. Изолираното съчетание на двете състояния при липса на подлежаща патология е изключително рядко и е причина за малкото подобни описания в световен мащаб. Представяме 33 годишен мъж с PG в асоциация с HS, при когото е извършен цялостен диагностичен набор от изследвания в посока потвърждаване на диагнозата. Ходът на заболяванията е съпоставен с други описани случаи и проучвания, с което се поставя въпроса за паралелното лечение на двете състояния и пациентското проследяване с оглед навременно регистриране на евентуални последващи системни заболявания. Разгледана е възможността патергичният феномен да е причина за последващите епизоди на PG, замаскиращ картината на HS.

Ключови думи: *hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, патергичен феномен.*

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) and hidradenitis suppurativa (HS) are both rare dermatologic diseases with concomitant occurrence exclusively within the autoinflammatory syndromes PAPA, PASH or PAPASH. Their association in the lack of underlying pathology is anecdotal and is the reason for the few documented cases worldwide. We present a 33-year-old man with PG and concomitant HS, in whom a full spectrum of diag-

nostic tests was performed to confirm the diagnosis. The course of both diseases was compared to similar reports and studies from the literature in terms of their parallel treatment and patient's follow up in search of possible associated systemic involvement. The role of the pathergic phenomenon as the cause of PG flare, masking underlying HS, has also been discussed.

Keywords: *hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum, pathergic phenomenon.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Pyoderma gangrenosum (PG) е заболяване от спектъра на неутрофилните дерматози. Класическата улцерозна форма на PG се характеризира със специфична обривна единица – силно болезнена инфламаторна папула с периферен еритем, прогресираща към улкус с подкопани ръбове и некротична основа. Началото на заболяването е спонтанно или провокирано от травма, което е известно като феномен на патергия. [1] Наред с класическата улцерозна форма са описани също пустулозна, булозна и вегетираща PG, към които в по-късни класификации се добавят перистомна, генитална, детска и екстракутанна форма. [2] В над 70% от описаните случаи на PG съществува подлежаща патология, най-често от групата на възпалителните заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease, IBD) – хроничен улцерозен колит (ХУК) и болест на Crohn, следвани от хематологични заболявания като моноклонални гамапатии, остра миелоидна левкемия и други кръвни неоплазии. Съществуват случаи на асоциация със солидни тумори. [3]

Hidradenitis suppurativa (HS) е хронично-рецидивираща дерматоза, характеризираща се с формиране на инфламаторни нодули и абсцеси, които руптурират и водят до образуването на цикатрикси и синусови ходове. Засяга типични локализации, което е ключово за диагностичния процес – райони богати на апокринни жлези, като ектопичната локализация не е рядкост. [4] Асоциира се със системни заболявания от групата на IBD и метаболитен синдром. [5,6] Наднорменото тегло и тютюнопушенето са сред доказаните рискови фактори, като степента им корелира с честотата и тежестта на рецидивите на HS. [7,8]

Съчетаването на PG и HS е част от автоинфламаторните синдроми RAPA, RASH и RAPASH. [9,10,11] Едновременната им изява извън контекста на посочените синдроми е изключително рядка и е причината за малко документираните случаи. [12,13,14,15,16]

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме мъж на 33 години, който постъпва в клиниката за пореден път по повод появата на единична болезнена папула и зачервяване в областта на лява ингвинална гънка с последващо бързо формиране на болезнена рана. В миналото пациентът е хоспитализиран многократно в хирургични отделения по повод подобни обширни, незарастващи и слабо повлияващи се от антибиотично лечение рани, чиято поява е съпроводена с покачване на температурата до 39°C, втрисане, гадене и повръщане. Първата изява на заболяването е на 16-годишна възраст, но едва при първата хоспитализация в ККВБ, УМБАЛ „Александровска“ преди 2 години е поставена диагнозата PG. Приложената системна терапия с кортикостероиди и антибиотик води до обратно развитие на улкусите, но се последва от поява на папуло-пустули по кожата на лицето, гърдите и гърба.

Пациентът страда също от HS, чиято изява датира от 13-годишна възраст, когато е хоспитализиран в хирургично отделение по повод на силно болезнено подуване в дясна аксиларна ямка с последваща инцизия и евакуация на гноевидно съдържимо. Подобни изменения се появяват периодично в областта на аксилите и глутеусите, главно през пролетно-летния сезон, третирани локално с антисептични йодни препарати. Съобщава за поява на силно болезнени единични папуло-пустули по капилицииума с давност 2 години.

Във връзка с гореописаните състояния, пациентът съобщава за липса на желание за социални контакти, дразнене от светлина и депресираност.

До 31-годишна възраст пациентът е редовен пушач (2 кутии цигари дневно), след което преустановява напълно тютюнопушенето поради неблагоприятния му ефект върху HS. По същото време прекратява консумацията на алкохол и кафе.

Не съобщава за алергии, фамилна обремененост или рискови фактори на работната среда.

При клиничния преглед по кожата на лява ингвинална област се установява единичен улкус с размери 2x2 см, с еритемна периферия, подкопани ръбове и некротична основа, покрита с фибринозен налеп (Фиг. 1а). По кожата на трункус и крайници се наблюдават множество обширни, окръглени атрофични цикатрикси (Фиг. 1б). В дясна аксиларна ямка са налице крибриформни цикатрикси, синусни ходове и отворени комедони (Фиг. 2). По кожата на дясна инфраскапуларна област се наблюдава хипертрофичен цикатрикс с размери 7x3 см, осеян с множествени двойни отворени комедони в горния полюс. По кожата на чело, гърди и гръб се установяват еритемни папули, пустули и постлезияонални хиперпигментации.

При постъпването е извършен разширен набор от изследвания с оглед отхвърляне на системно и хематологично заболяване. Отчитат се единствено повишени стойности на въз-



Фиг. 1а. Pyoderma gangrenosum - улкус с размери 2x2 см, с еритемна периферия, подкопани ръбове и некротична основа с фибринозен налеп, локализиран в лява ингвинална гънка.



Фиг. 16. Множество обширни крибриформни атрофични цикатрикси по кожата на трункуса и крайниците.



Фиг. 2. Синусни ходове и двойни отворени комедони в дясна аксиларна ямка.

палителните маркери CRP и СУЕ.

Хистологичното изследване на биопсичен материал от ръба на улкуса е в насока на PG.

Проведените консултации с интернист и гастроентеролог не установяват заболявания на гастро-интестиналния тракт (ГИТ) и останалите вътрешни органи.

С оглед анамнестичните данни за депресивни епизоди е назначена консултация с психиатър, при която не се регистрират отклонения в психо-емоционалната сфера.

Лечението с methylprednisolone 40 mg/ден в редуциращи дози и clindamycin 2x300 mg/ден води до обратно развитие на лезията. Обсъжда се насочване на пациента към биологична терапия с adalimumab.

ОБСЪЖДАНЕ

На базата на популационен анализ, обхващащ 55 милиона души, е установено, че честотата на PG при пациенти с изявен HS е 0.18% спрямо 0,01% за общата популация, а броят на публикуваните случаи е оскъден. [14] Ретроспективно проучване от 2010 г. върху серия от случаи и анализ на литературата показва следната закономерност – изявата на HS предхожда тази на PG средно с 2.5 години. Всички 11 пациенти от проучването имат придружаващи заболявания – 10 от тях са жени и 9 са с obesitas. [17] В друга публикувана серия от 6 болни, появата на HS предхожда изявата на PG с поне две десетилетия. Само двама от болните са без придружаващи заболявания. [18]

Видно е, че съчетаването на двете заболявания е рядко, а документираните случаи обхващат малък брой пациенти или изолирани случаи, което прави статистическите заключения трудни. Подобно на описанията досега, при нашия пациент изявата на HS предхожда тази на PG с 3 години, но за разлика от повечето от тях, не се установяват придружаващи заболявания, което е потвърдено от извършените консултации с интернист и гастроентеролог. Поради повишената честота на депресивни състояние при болни от HS, както и предвид анамнестичните данни за депресивни епизоди при нашия пациент, се извърши консултация с психиатър, който отхвърли наличието на психиатрично заболяване. [19] Предвид честата асоциация на двете състояние поотделно, както и при съвместната им изява, проследяването на пациента е удачно с оглед ранната диагноза на системна патология, включително и неопластичен процес. Едновременната изява на двете заболявания поставя и проблем по отношение на лечебно-диагностичния процес на HS. Независимо от неговата тежест, хирург-

гичните интервенции могат да имат решаваща диагностична и терапевтична стойност. [20] От друга страна, всяка травма върху кожата може да провокира тласък на PG поради наличието на патергичен феномен. [1] Последният теоретично би могъл да бъде причина и за първичната проява на PG при начална лезия на HS. При описаният от нас случай, само първата хоспитализация е причинена от проява на HS, а всички последващи са резултат от обострянето на PG. Възможно е някои от тези тласъци да са предизвикани от първоначален HS, който на базата на патергичния феномен активира възпалителната каскада, характерна за PG. Последната има по-дълбок характер на възпалителния процес и се характеризира с обширни лезии, които биха могли да достигнат до подлежащите структури – фасции, мускули. [1] Такава обширна лезия лесно би могла да замаскира процес, намиращ се в дермата, какъвто е HS, и да остави след себе си характерен атрофичен цикатрикс, без следи от предхождащ процес. [4] В подкрепа на казаното може да се изтъкне факта, че в описания от нас случай, преобладаващите лезии са характерни за PG, но не и за HS. Освен анамнестичните данни за периодични болезнени подутини в аксиларните ямки и глутеалната област, по-силно изразени през пролетно-летния сезон, характерните за HS синусови ходове и двойно отворени комедони се наблюдават само в дясна аксиларна ямка. Причина за това може да бъде и по-лека степен на заболяването в другите зони, която не се характеризира с описаните лезии. Двойни отворени комедони се наблюдават и в областта на единичен цикатрикс в дясна субскапуларна област, което би могло да се интерпретира като ектопична изява на HS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съвместната изява на PG с HS е изключително рядка и поставя редица диагностично – лечебни въпроси. Асоциацията на двете заболявания с друга системна патология налага стриктно проследяване на пациента. Хирургичните интервенции по повод на HS са ограничени, поради патергичния феномен, който е характерен за PG и би могъл да бъде причина за нов епизод на PG, провокиран от начален HS.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, et al. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 1008-1017.
2. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gan-

grenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 395-409.

3. Su WP, Davis MD, Weenig Rh, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*, 2004; 43: 790-800.

4. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2017; 10: 105-115.

5. Deckers IE, Benhadou F, Koldijk MJ, et al. Inflammatory bowel disease is associated with hidradenitis suppurativa: Results from a multicenter cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 49-53.

6. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*, 2012; 7: e31810.

7. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 596-601.

8. Woodruff CM, Charlie AM, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa: a guide for the practicing physician. *Mayo Clin Proc*, 2015; 90: 1679-1693.

9. Smith EJ, Allantaz F, Bennett L, et al. Clinical, molecular, and genetic characteristics of PAPA syndrome: a review. *Curr Genomics*, 2010; 11: 519-527.

10. Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) - a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 409-415.

11. Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 762-764.

12. Hristakieva E, Manuelyan K, Lavcheva R, et al. Hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum, experience from the Bulgarian expert center of HS. *Exp Dermatol*, 2018; 27: 25-26.

13. Tannenbaum R, Strunk A, Garg A. Overall and subgroup prevalence of pyoderma gangrenosum among patients with hidradenitis suppurativa: A population-based analysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 1533-1537.

14. García-Rabasco AE, Esteve-Martínez A, Zaragoza-Ninet V, et al. Pioderma gangrenoso asociado a hidrosadenitis supurativa: aportación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*, 2010; 101: 717-721.

15. Turcu G, Nedelcu RI, Nedelcu IT, et al. Pyoderma gangrenosum and suppurative hidradenitis association, overlap or spectrum of the same disease? Case report and discussion. *Exp Ther Med*, 2020; 20: 38-41.

16. Hristakieva E, Manuelyan K, Gancheva T, et al. Pyoderma gangrenosum-like hidradenitis suppurativa, a case series for introducing a new phenotype of HS. 9th Conference of the European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF). 5-7 February 2020. Athens, Greece.

-
17. Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, et al. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol*, 2010; 146: 1265–1270.
18. Ah-Weng A, Langtry JA, Velangi S, et al. Pyoderma gangrenosum associated with hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30: 669-671.
19. Shavit E, Dreier J, Freud T, et al. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 371-376.
20. Menderes A, Sunay O, Vayvada H, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa. *Int J Med Sci*, 2010; 7: 240-247.

НОВОСТИ В ТЕРАПИЯТА

НОВИ ХОРИЗОНТИ В ЛЕКАРСТВЕНАТА ТЕРАПИЯ НА АТОПИЧНИЯ ДЕРМАТИТ

Мартина Т. Янева *, Развигор Б. Дърленски **, Жана С. Казанджиева ***

*Клиника по дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник болница Токуда, София

**Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

***Клиника по кожни и венерически болести, Медицински университет- София

yaneva.martina@yahoo.com

NEW HORIZONS IN THE DRUG THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

*Department of dermatology and venereology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia

**Medical faculty, Trakia University, Stara Zagora

***Clinic of dermatology and venereology, Medical University, Sofia

yaneva.martina@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Биологичните средства и малките молекули представляват нов клас лекарства, чиято цел е да повлияят патофизиологичния механизъм на някои заболявания в различни етапи от неговото развитие. Атопичният дерматит е най-честото възпалително кожно заболяване в индустриализираните страни. Хроничният му ход на протичане и трудното му повлияване при тежките форми стана причина за разработването на нови терапевтични възможности. В настоящият обзор ще представим най-новите лекарства за лечението на атопичния дерматит.

Ключови думи: екзема, атопия, нови молекули

ABSTRACT

Biologic drugs (biologics) and small molecules are new type of medications which aim to influence the pathophysiological mechanism of certain diseases at different stage of their development. Atopic dermatitis is the most common inflammatory skin disorder in industrialized countries. Its chronic course and its poor response to treatment in severe forms, have led to the development of new therapeutic options. In this review we will present the newly developed drugs for atopic dermatitis.

Key words: eczema, atopy, new molecules

ВЪВЕДЕНИЕ

Атопичният дерматит (АД) е хронично възпалително заболяване, чието протичане се характеризира с периоди на обостряния и ремисии. По данни на Световната здравна организация (СЗО) от АД страдат приблизително 230 милиона души и представлява най-честото хронично заболяване в света и най-честото възпалително кожно заболяване в развитите страни. АД засяга между 15% и 20% от децата и между 1% и 10% от възрастните. [1]

Консенсусът на Българското Дерматологично Дружество за лечение на АД, включва употребата на локални кортикостероиди (КС), калциневринови инхибитори и антимикробни средства при локалната медикаментозна терапия на АД. Системната терапия включва терапия с КС, имуномодулатори, антимикробни и биологични средства. [2] Българската дерматологична школа има големи успехи във фототерапията и климатолечението на АД. [3]

Изучаването на патофизиологичните механизми на АД през последните десетилетия даде тласък не само на по-доброто разбиране на болестта, но и на обещаващи проучвания на нови молекули. Биологичните средства са лекарствени препарати, получени от живи клетки или чрез биологичен процес. Това са комплексни молекули с високо молекулно тегло, хетерогенна структура и потенциално имуногенни

свойства. За разлика от тях, малките молекули са с ниско молекулно тегло (обикновено между 0,1 и 1 kDa) и са продукт на химически процес. [4]

Биологичните средства при АД промениха не само качеството на живот на пациента, те промениха и дерматологичното мислене.

Моноклонални антитела в терапията на АД

Дупилумаб (Dupilumab)

Първият представител на новите групи молекули в терапията на АД е dupilumab. [5] Дупилумаб е напълно хуманизирано моноклонално антитяло, насочено срещу алфа-субединицата на IL-4. На практика инхибира IL-4 и IL-13 чрез блокаж на субединицата IL-4α. Блокирането на IL-4/13 редуцира Th2 отговора. Дупилумаб е първото биологично средство одобрено в САЩ и Европа, през 2017г., за лечение на възрастни пациенти с средно тежък до тежък АД. [6]

Дупилумаб се прилага субкутанно, като първата доза е 600 mg (две 300-mg инжекции с апликация на различни места). След това, дозата е 300 mg на всеки две седмици. Може да се използва с или без локално приложение на кортикостероиди.

Страничните ефекти от лечението с дупилумаб се изявяват в появата на назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на кожата, конюнктивит, реакции на мястото на инжектиране. Страничните явления са оценени като леки или средно тежки.

Множество големи, рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания показват ефективността на дупилумаб в лечението на АД с дълготрайност минимум 1 година на терапията. Лекуваните с дупилумаб пациенти с АД не показват сериозни странични ефекти в клиничните проучвания, с изключение на висока честота на конюнктивит.

Дупилумаб се препоръчва като ефективно биологично средство при пациенти с средно тежък и тежък АД, при които локалното лечение не е достатъчно и другите опции за системно лечение не са препоръчителни. Терапията трябва да е съпътствана от ежедневна употреба на емолиенти и, ако е необходимо, от локални противовъзпалителни средства.

Немолизумаб (Nemolizumab)

Немолизумаб е моноклонално антитяло - IL-31RA антагонист. IL-31 рецепторите се намират на повърхността на кератиноцитите,

еозинофилите и невроните с малък диаметър. IL-31 рецепторният комплекс се състои от две субединици - IL-31 рецептор алфа (IL-31RA) и онкостатин М рецептор бета (OSMRβ). Свърхекспресията на IL-31 води до активиране на сърбежа и селективно подпомага невралния растеж на невроните с малък диаметър. Немолизумаб блокира IL-31 и по този начин намалява сърбежа (приблизително 50% на базата на Visual Analogue Scale (VAS)), нарушенията на съня и нуждата от локално приложение на кортикостероиди. [7]

Рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания показват ефективност на немолизумаб в лечението на сърбежа при пациенти с АД, като максимална ефективност се достига при доза 30 mg. Лекуваните с немолизумаб пациенти имат висока честота на периферни едеми като страничен ефект.

Виксарелимаб (Vixarelimab)

Виксарелимаб е моноклонално антитяло, което инхибира OSMRβ, като по този начин се потиска функцията на IL-31 и онкостатин М (OSM). Тези два цитокина имат ключово значение за индуцирането на сърбежа и възпалението. [8]

Фаза 2b рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване показва значителна ефективност на препарата за намаляване на сърбежа при пациенти с prurigo nodularis. Инхибирането на същия патогенетичен механизъм може да повлияе сърбежа при АД.

Лебрикизумаб (Lebrikizumab)

Лебрикизумаб блокира IL-13 и допринася за подобряване на състоянието на кожата при средно тежки и тежки форми на АД. Дозироването е на всеки 4 седмици. Фаза 2b, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване показва ефективността на лебрикизумаб при инжектиране на всеки 2 или 4 седмици при възрастни пациенти с АД. [9] Необходими са данните от фаза 3 проучвания за оптималния дозов режим и странични ефекти при лечение с лебрикизумаб.

Тралокинумаб (Tralokinumab)

Тралокинумаб е човешко моноклонално антитяло, което също блокира IL-13. Три рандомизирани, двойно-слепи и плацебо-контролирани мултинационални проучвания дават първите данни за неговата ефективност при АД. [10] Клиничната ефективност е по-висока при пациенти на дозов режим 300 mg тралокинумаб. Участници с повишена IL-13 активност показват много по-добро терапевтично повлия-

яване, като по този начин се утвърждава ключовата роля IL-13 в патофизиологията на АД. Необходими са данните от фаза 3 проучвания за оптималния дозов режим и странични ефекти при лечение с трапокинумаб.

Малки молекули-инхибитори на фосфодиестераза 4

Активността на фосфодиестераза 4 (PDE4) е увеличена във възпалителните клетки на пациентите с АД и това води до увеличена продукция на проинфламаторни цитокини и хемокини. [11] Пероралните инхибитори на PDE4 намаляват нивата на интрацелуларния аденозин монофосфат (АМФ) и това води до нормализиране на нивата на възпалителните медиатори.

Апремиласт (Apremilast)

Апремиласт е перорално лекарство средство, което инхибира PDE4. Одобreno е от Food and Drug Administration (FDA) за лечение на обструктивна белодробна болест, плакетен псориазис и псориазичен артрит. Проучванията показват силно намаляване на сърбежа при АД след лечение с апремиласт и нормализиране на DLQI (Dermatology Life Quality Index). [12] Апремиласт може да се използва в единични случаи с АД, които не се повлияват от стандартната терапия.

Крисаборол (Crisaborole)

Нестероиден противовъзпалителен препарат, инхибитор на PDE4. През 2016 FDA е одобрила използването на локален крисаборол 2% унгвент за лечение на лек до средно тежък АД при пациенти над 2-годишна възраст. Прилага се два пъти дневно, в тънък слой, на засегнатите зони. Най-често срещаният страничен ефект на препарата е чувство за парене в зоната на приложение. [13]

Малки молекули - инхибитори на янус киназите (JAK)

Упадацитиниб (Upadacitinib)

Упадацитиниб е селективен янус киназа 1 инхибитор, разработен за терапия на пациенти със средно-тежък до тежък АД.

Преминал е през фаза 2 и фаза 3 [14] на мултицентрови, двойно-слепи, с паралелни групи, плацебо-контролирани и рандомизирани проучвания на пациенти (възрастни пациенти и пациенти над 12-годишна възраст) със средно тежък и тежък АД. Препоръчителната ефективна доза е 15/30 mg перорално, еднократно дневно. Според проучването за фаза 2, на чет-

въртата седмица от началото на терапията е постигнато намаляване с 90% на EASI (Eczema Area and Severity Index) при 50% от пациентите. [15] Необходими са окончателните данни от фаза 3 проучвания за оптималния дозов режим и страничните ефекти при лечение с упадацитиниб.

Руксолитиниб (Ruxolitinib)

Руксолитиниб е JAK1/JAK2 инхибитор. Препаратът е регистриран за системно лечение на миелофиброза и полицитемия вера. [16] През февруари 2021 година FDA е приела за приоритетен преглед заявка от фирмата производител (NDA-new drug application) за крем руксолитиниб, предназначен за локална терапия на АД. Две клинични проучвания във фаза 3 са били проведени, с над 1 200 пациенти с АД. Пациентите са били третирани локално с крем руксолитиниб 0.75% и 1.5%. [17] Решение за одобрението на препарата се очаква през юни 2021 според прессъобщението на фирмата.

Аброцитиниб (Abrocitinib)

Аброцитиниб е селективен JAK1 инхибитор. Перорална монотерапия с аброцитиниб 100 mg или 200 mg, прилагана веднъж дневно, се понася добре при пациенти с умерено тежък до тежък АД при пациенти на и над 12-годишна възраст – фаза 3, мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване. [18]

Делгоцитиниб (Delgocitinib)

Делгоцитиниб инхибира всички представители на JAK фамилията (JAK1, JAK2, JAK3, tyrosine kinase 2). Локален делгоцитиниб 0.5% унгвент (Corectim®) е одобрен в Япония за лечение на възрастни пациенти с АД. Препаратът се прилага два пъти дневно на засегнатите зони. [19]

Тофацитиниб (Tofacitinib)

До сега има само едно проучване на tofacitinib citrate върху 6 пациенти с АД в дневна доза 5 mg, разпределена в два приема. След 8–29 седмици е отчетена редукция на 66% SCORAD. [20] Няма достатъчно проучвания в подкрепа на употребата на тофацитиниб при АЕ.

Барицитиниб (Baricitinib)

Терапията с барицитиниб е предназначена за пациенти, които не се повлияват от циклоспорин. [21] Дозата е 1,2 или 4 mg барицитиниб в комбинация с локални КС. ЕМА разширява индикациите му за лечение, като освен за ревматоиден артрит, барицитиниб се изписва и за лечение на АД. Необходими са окончателните

данни за оптималния дозов режим и странични ефекти при лечение с барицитиниб.

Преходни рецепторни потенциални йонни канали (Transient receptor potential (TRP) ion channels)

Лекарствата, които са от групата на TRP катионни канали от подфамилия V - 1 (TRPV1), моделират много от пътищата на сърбежа, но се смята че имат значение и за укрепването на кожната бариера. Ранните данни от клиничните проучвания сочат, че този вид лекарства са безопасни, но за ефективността им все още се чакат данни от фаза 2 и 3 на клиничните проучвания. [22]

Малки лекарства в терапията на АД **Левкотриени и простагландини**

Ролята на левкотриените и простагландините е установена при астма. [23] Проучвания in vitro и in vivo при АД показват, че тези молекули играят важна роля в неговата патофизиология. Логично, молекули срещу левкотриените и простагландините биха могли да се включват в лечебната схема на АД.

Montelukast – левкотриенов рецепторен антагонист, не показва добър терапевтичен ефект при АД, но малко пилотно проучване с Zileuton – липооксигеназен инхибитор, дава добри данни в тази посока. Има няколко нови лекарствени молекули насочени срещу левкотриените и простагландините като OC000459, Q301 и ZPL-521.

Все още приложението на локални антилевкотриенови средства се обсъжда при АД и предстои да бъде обстойно проучено. Няма достатъчно проучвания в подкрепа на употребата на левкотриени и простагландини при АД. [23]

Алитретиноин (Alitretinoin)

Алитретиноин е ретиноид, свързващ ретиноидните и ретинксини рецептори, като по този начин действа противовъзпалително и антипролиферативно. В част от европейските страни е лицензиран за лечение на екзема на ръцете. Има индиректни доказателства от големи, двойно-заслепени и плацебо-контролирани проучвания, както и данни от неконтролирани клинични проучвания за ефективност на алитретиноин при атопична екзема на ръцете. [24] Няма достатъчно проучвания в подкрепа на употребата на алитретиноин при АД. Алитретиноин може да се използва за лечение на атопична екзема на ръцете при пациенти извън

детеродна възраст, които не се повлияват от локална стероидна терапия

Традипитант (Tradipitant)

Традипитант е антагонист на рецептора на неврокинин 1 (NK1R) и намалява сърбежа при АД. Проведено е фаза 3, мултицентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване на препарата, в което са взели участие 341 пациенти с АД, които са били на терапия с традипитант 85 mg два пъти дневно, или плацебо за 8 седмици. Резултатите са показали, че препаратът не е достигнал крайната точка на проучването, но въпреки това е била постигната по-голяма редукция на сърбежа в сравнение с плацебо. [25]

Повлияване на сърбежа при АД

Тапинароф (Tapinarof)

Модулятор на акрил hydrocarbon рецептор (AhR). [26] Прилага се под формата на крем с концентрация 1%. Според клинични проучвания тапинароф крем е ефективен и се понася добре при възрастни пациенти с АД. [27]

Адрифорант (Adirforant)

Адрифорант е антагонист на H4 хистаминовия рецептор. H4 рецепторите модулират миграцията на еозинофилите и хемотаксиса на мастоцити, което води до усилване на хистамин-медиацията имунен отговор и в крайна сметка, до хронично възпаление. [28] Към момента тази нова молекула е във фаза 2 на клинични изпитвания за АД в Европа, Азия и Америка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапията на АД е дълъг и труден процес. Новите молекули, някои от които вече достъпни за приложение, други в процес на клинични изпитвания, отварят нови хоризонти пред лекарите и техните пациенти за успешно справяне с това хронично заболяване, особено когато се касае за умерено тежко и тежко протичащ АД. Почти всички биологични средства се прилагат при пациенти над 18 или над 12-годишна възраст, все още липсват детайлни клинични критерии за фенотиповете, при които могат да се прилагат, а страничните им действия предстои да бъдат регистрирани.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers, 2018;4(1):1.

2. Казанджиева Ж, Дърленски Р, Янкова Р и сътр. Атопичен дерматит- съвременни данни за етиопатогенезата, клиниката, диагностиката и терапията. Българска бяла книга по дерматология. Дерматол венерол, 2019;58(1):21-33.
3. Климатолечение на кожните болести. П/п Никола Ботев-Златков. Мед и физк, С., 1989.
4. Makurvet F. Biologicals vs. small molecules: drug costs and patient access. Med Drug Discov, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>
5. Gooderham M, Hong H, Eshtiaghi P, et al. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol, 2018;78(3):28-36.
6. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. Dermatol Ther, 2016;7(1):1-23.
7. Mihara R, Kabashima K, Furue M, et al. Nemolizumab in moderate to severe atopic dermatitis.: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. J Dermatol, 2019;46(8):662-671.
8. Vixarelimab Phase 2. <https://www.kiniksa.com/our-pipeline/vixarelimab/>
9. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol, 2020;156(4):411-420.
10. Wollenberg A, Howell M, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an antiIL-13 mAB. J Allergy Clin Immunol, 2019;143(1):135-141.
11. Zebda R, Paller A. Phosphodiesterase 4 inhibitors. J Am Acad Dermatol, 2018;78(3 suppl 1):43-52.
12. Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. J Am Acad Dermatol, 2017;77(1):177-180.
13. Bissonnette R, Pavel A, Diaz A. Crisaborole and atopic dermatitis skin biomarkers: An inpatient randomized trial. J Allergy Clin Immunol, 2019;144(5):1274-1289.
14. RINVOQ™ (Upadacitinib) Monotherapy Shows Improvement in Skin Clearance and Itch in First Phase 3 Study for Atopic Dermatitis. AbbVie. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/rinvoq-upadacitinib-monotherapy-shows-improvement-in-skin-clearance-and-itch-in-first-phase-3-study-for-atopic-dermatitis.htm>
15. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol, 2020;145(3):877-884.
16. Ajayi S, Becker H, Reinhardt H. Ruxolitinib. Recent Results. Cancer Res, 2018;2012:119-132.
17. Incyte announces acceptance and priority review of NDA for ruxolitinib cream for atopic dermatitis. Press release. Incyte. 2021. <https://investor.incyte.com/press-releases/press-releases/2021/Incyte-Announces-Acceptance-and-Priority-Review-of-NDA-for-Ruxolitinib-Cream-for-Atopic-Dermatitis/default.aspx>
18. Simpson E, Sinclair R, Forman S. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2020;396(10246):255-266.
19. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. Drugs, 2020;80(6):609-615.
20. Levy L, Urban J, King B. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. J Am Acad Dermatol, 2015;73(3):395-399.
21. Lilly and Incyte Announce Positive Top-Line Results from the North American (BREEZE-AD5) Phase 3 Study of Oral Selective JAK Inhibitor Baricitinib in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis [news release]. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incyte-announce-positive-top-line-results-north>
22. Bonchak J, Swerlick R. Emerging therapies for atopic dermatitis: TRPV1 antagonists. J Am Acad Dermatol, 2018;78(3):63-66.
23. Yanes D, Mosser-Goldfarb J. Emerging therapies for atopic dermatitis: The prostaglandin/leukotriene pathway. J Am Acad Dermatol, 2018;78(3):71-75.
24. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, et al. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. Br J Dermatol, 2010;162(1):217-218.
25. Welsh S, Xiao C, Kaden A. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: results from EPIONE, a randomized clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020 doi: 10.1111/jdv.17090. Online ahead of print.
26. Nguyen H, Anderson K, Tollefson M. New emerging therapies for pediatric atopic dermatitis. Paediatr Drugs, 2019;21(4):239-260.
27. Peppers J, Paller A, Maeda-Chubachi T, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. J Acad Dermatol, 2019;80(1):89-98.
28. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune inflammatory disorders. Br J Pharmacol, 2009;157(1):24-33.

Псориазисът засяга
не само кожата
Ранно лечение с
Cosentyx™* за цялостен
терапевтичен подход



Изглеждам
по-добре



Движа се
по-добре



Чувствам се
по-добре

Бързо начало и
дългосрочна ефикасност
при повлияване на кожата
и трудни за лечение
области¹⁻⁴

Спира необратимата
ставна увреда⁵
Облекчаване на ставната
симптоматика при ПсА,
вкл. аксиалното засягане⁶

Бързо и значимо
подобряване на
качеството на живот^{2,7}

Cosentyx - 1-ва линия биологичен продукт при лечение на тежък псориазис⁸

Cosentyx 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Състав: Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg secukinumab (secukinumab) в 1 ml. **Показания:** • Псориатичен псориазис: показан е за лечение на умерено тежък до тежък псориатичен псориазис при възрастни, и при деца и юноши на възраст над 6 години, които са кандидати за системна терапия. • Псориатичен артрит: самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с модифициращи бързо действие антиревматични средства (DMARD) е била недостатъчна. • Аксиален спондилоартрит (AS), рентгенографски потвърден оксидант спондилоартрит (ASx): показан е за лечение на активен аникизиращ спондилит при възрастни, които не са с повдигнати достъпни от конвенционалната терапия. Нерентгенографски потвърден оксидант спондилоартрит (ASx) показан е за лечение на активен нерентгенографски потвърден оксидант спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които включват повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (MIR) при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПС). **Дозировка:** • Псориатичен псориазис при възрастни: Препоръчителната доза е 300 mg secukinumab, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg. • Псориатичен псориазис при педиатрични пациенти (юноши и деца на възраст над 6 години): Препоръчителната доза е ваз основа на телесното тегло (вж. Таблица 1). Препоръчителна доза за псориатичен псориазис при педиатрични пациенти в ХЛТ, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза. 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка не е показан за приложение при педиатрични пациенти с телесно тегло <50 kg. При тази популация е подходящ за приложение 150 mg прах за инжекционен разтвор. • Псориатичен артрит: При пациенти със съпътстващо умерено тежък до тежък псориатичен псориазис или които не са с повдигнати достъпни от проведената анти-TNF терапия, препоръчителната доза е 300 mg, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза. При другите пациенти препоръчителната доза е 150 mg, приложена по същата схема. Ваз основа на клиничния отговор дозата може да се повиши до 300 mg. • Аксиален спондилоартрит: Препоръчителната доза е 150 mg, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза. Ваз основа на клиничния отговор, дозата може да се повиши до 300 mg. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg. Нерентгенографски потвърден оксидант спондилоартрит: Препоръчителната доза е 150 mg, приложена чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмици 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежесмесна поддържаща доза. При всички показания, налице са данни, които показват, че клиничния отговор обикновено се постига в рамките на 16 седмици лечение. Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват подобряване до 16-та седмица от лечението. Някои пациенти, които първоначално имат частично подобряване, е възможно впоследствие да се подобряват, при продължаване на лечението след 16-та седмица. **Пациенти в старческа възраст:** Не е необходимо коригиране на дозата. **Бъбречно-уежбено/чревно-уежбено:** Не е проучван в тези пациентски популации. Не могат да бъдат дадени препоръки относно дозата. **Педиатрична популация:** Безопасността и ефикасността на Cosentyx при деца с псориатичен псориазис на възраст над 6 години не са установени. Безопасността и ефикасността на Cosentyx при деца на възраст под 18 години при други показания все още не са установени. **Липсват данни:** **Противопоказания:** Сериозност на активното вещество или към някое от помощните вещества. Клинично значими активни инфекции, напр. активна туберкулоза. **Предупреждения/Предпазни мерки:** **Инфекции:** Secukinumab има потенциал да повишава риска от инфекции. По време на постмаркетинговия период са наблюдавани сериозни инфекции при пациентите. Необходимо е повишено внимание, когато се обмисли приложението на secukinumab при пациенти с хронична инфекция или остра инфекция с рецидивизираща инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предположително на инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, той трябва внимателно да се наблюдава и secukinumab не трябва да се прилага, докато инфекцията не отзвучи. В клиничните проучвания са наблюдавани инфекции при пациентите, получаващи secukinumab. Повечето от тях са били леки до умерени по тежест инфекции на горни дихателни пътища като назофарингит и не са изисквали преустановяване на лечението. Ваз основа на механизма на действие на secukinumab, съобщенията за несериозни кожно-мембранни инфекции с кандиди, са по-чести при secukinumab, отколкото при плацебо, по време на клиничните проучвания при псориазис. Не се съобщава за повишена предрасположеност към туберкулоза от клиничните проучвания. Secukinumab не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза, трябва да се обмисли провеждане на противотуберкулозна терапия преди започване на лечението с secukinumab при пациенти с латентна туберкулоза. **Възпалителни чревни заболявания/Възпалителна болест на стомашно-чревния тракт:** Има съобщения за нови случаи или за случаи на обостряне на възпалителни чревни заболявания при употребата на secukinumab. Не се препоръчва при пациенти с възпалително чревно заболяване. Ако пациент развие признаци и симптоми или получи обостряне на вече съществуващо възпалително чревно заболяване, употребата на secukinumab трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение. **Реакции на съзвучателност:** В клиничните проучвания са наблюдавани редки случаи на анафилактични реакции при пациенти, получаващи secukinumab. Ако се появи анафилактична реакция или други реакции на съзвучателност, приложението на secukinumab трябва незабавно да се спре и да се започне съответната терапия. **Ваксини:** Не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно със secukinumab. При пациентите, получаващи secukinumab могат да се прилагат инактивирани или убити ваксини. **Съпътстваща имуносупресивна терапия:** В проучванията при псориазис, безопасността и ефикасността на secukinumab в комбинация с имуносупресори, вкл. биологични лекарства, продукти или фототерапия, не са оценявани. Secukinumab е прилаган съпътстващо с метотрексат, сулфасалазин и/или кортикостероиди в проучванията при артрит (вкл. при пациенти с псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит). Необходимо е повишено внимание, когато се обмисли съпътстващо използване на други имуносупресори и secukinumab. **Взаимодействия:** Не трябва да се прилагат живи ваксини едновременно със secukinumab. В проучване при възрастни пациенти с псориатичен псориазис не са наблюдавани взаимодействия между secukinumab и мидозолам (субстрат на CYP3A4). Не са наблюдавани взаимодействия с метотрексат и/или кортикостероиди по време на проучвания при артрит (вкл. при псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит). **Оперлитет, бременност и кърмене:** Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 20 седмици след него. **Бременност:** Няма достатъчно данни от употребата на secukinumab при бременни жени. Проучванията при животни не показват пренатални или непереносими вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Cosentyx по време на бременост. Кърмене: Не е известно дали secukinumab се екскретира в кърмата. Имуноглобулините се екскретират в кърмата и не е известно, дали secukinumab има системна абсорбция след поглъщане. Поради възможността за възникване на нежелани реакции при кърмаченото вследствие употребата на secukinumab, трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето по време на лечението и в продължение на поне 20 седмици след лечението или да се преустанови терапията с Cosentyx. **Фертилитет:** Ефекта на secukinumab върху фертилитета при хора не е оценен. Проучванията при животни не показват пренатални или непереносими вредни ефекти по отношение на фертилитета. **Нежелани лекарствени реакции:** **получени по време на клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит:** Много чести: инфекции на горни дихателни пътища, като назофарингит. Чести: лобовен херпес, тinea pedis, главоболне, ринорея, диария, гадене, умора. **Нечести:** остра кандидоза, отитис екстерна, инфекция на долните дихателни пътища, неуропатия, конюнктивит, възпалително заболяване на червата, уртикария. **Редки:** анафилактични реакции, екскретиран дерматит (при пациенти с диагноза псориазис). **С неизвестна честота:** мигрена и кожна кандидоза (вкл. езиковата кандидоза). **Забележка:** Лекарството се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди предписване, моля запознати се с пълния текст на кратката характеристика на продукта (ХХТ, EMA 17.09.2020). **Прилежително на разрешението за употреба:** Novartis European Limited, Elm Park, Milltown Road, Dublin 4, Ирландия.

Референции: 1. Langley RG et al. N Engl J Med. 2014;371(4):326-338. 2. Bissnonette R et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32(9):1507-1514. 3. Reich K et al. 2017 Winter Clinical Dermatology Conference. 13-18 January 2017; Kohala Coast, HI, USA. Poster. 4. Reich K et al. 3rd Inflammatory Skin Disease Summit. 12-15 December 2018; Vienna, Austria. Poster LB 6. 5. Mease, P.J., et al. ACR Open Rheumatology 2.1 (2020): 18-25. 6. Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2019;78. Abstract OP0235. 7. Strober B et al. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):655-661. 8. Изисквания на H3OK при лечение на тежък псориазис в извънболничната помощ - в сила от 15 август 2020г., налице на <https://www.nhhf.bg/page/207>

* Цялостен терапевтичен подход се определя като повлияване на кожата и трудни за лечение локализации като нокти, длани и стъпала, скалп, както и повлияване на псориатичен артрит, контролът на необратимите структурни нормени на ставите при псориатичен артрит и подобряването в качеството на живот

БЕЛЕЖИТИ БЪЛГАРСКИ ДЕРМАТОЛОЗИ

ДОЦЕНТ КИРИЛ ДИМОВ ПРАМАТАРОВ



Кирил Димов Праматаров е роден на 5 май 1942 г. в Бургас, в семейството на адвокат и химичка. Завършва средното си образование с отличие във Втора политехническа гимназия в Бургас през 1960 г. Отслужва редовната си военна служба 1960-1962 година във военното поделение на гр. Карнобат (тогава Поляновград).

Приет е за студент по медицина във Висш Медицински Институт-София през 1962 г. Като студент се записва и участва активно в кръжока по кожни-венерически болести с ръководител Доцент Белизар Бажкедов, заедно с колегите от своя курс Николай Цанков, Димитър Дограмаджиев и други изявени бъдещи дерматолози.

През 1969 г. се дипломира с отличен успех като лекар.

Постъпва на работа по разпределение като цехов ординатор в работническата поликлиника в Нефтозавод – Бургас. През 1973 г. придобива специалност „Дерматология и венерология“, след което работи една година като ординатор към градски кожно- венерически диспансер в София.

През 1975 г. след успешно издържан конкурс постъпва на работа в Катедрата по дерматология и венерология – София, като асистент.

Негов първ учител е Доцент Любен Боянов

и под негово ръководство Кирил Праматаров става сътрудник на списание „Дерматология и Венерология“. Във време, в което елитните международни списания не бяха лесно достъпни, Кирил Праматаров публикува във всеки брой на списанието резюмета на статии, които се обсъждат от европейската дерматологична общност.

През 1986 г. придобива научната и образователна степен „кандидат на медицинските науки“, със защитен дисертационен труд на тема „Динамика на клиническата, хистоморфологичната и имунологичната характеристика на lupus erythemathodes“ с научен ръководител проф. Никола Ботев-Златков.

През 1994 г. придобива след проведен конкурс академичната длъжност „Доцент“, присъдена от Висшата Атестационна комисия (ВАК).

След хабилитирането си заема длъжността Завеждащ отделение в клиниката по дерматология и венерология в на Александровска Болница. През 1995 година е гост-професор в кожната клиника към Университета „Хайнрих Хайне“ в Дюселдорф, Германия.

Заедно с лечебната и преподавателската си дейност ръководи и студентския кръжок по дерматология и венерология. Под негово ръководство от кръжока израстват днешните известни дерматолози д-р Росица Денчева и д-р Петьо Брезов.

От 2000 година е консултант на УБ „Лозенец“. От 2007 година е на работа в УБ „Лозенец“, а от 2013 година е назначен за преподавател във възстановения медицински факултет на Софийския Университет „Св. Климент Охридски“, където работи и до днес. Успоредно с това, д-р Кирил Праматаров е бил консултант към Комисията по лекарствени средства (днес ИАЛ) и активно сътрудничи на НАОА за акредитиране на докторските програми за обучение по Дерматология.

Автор е на 140 научни публикации. 68 от тях са публикувани в научни издания в чужбина – Германия, САЩ, Швейцария, Япония, Русия, реферирани в световните бази данни Scopus и Web of Science. Има H индекс 10. За първи път в дерматологичната литература са описаните Cutis marmorata telangiectatica congenita in 2 sisters (заедно с Вл. Андреев), Hyper eosinophilic syndrome with vesicular lesions and necrotizing vasculitis (заедно с А.Лазарова и Е.Обреш-

кова), Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting with generalized poikiloderma (заедно със С. Василева и Л. Митева).

За първи път в българската дерматологична литература е описан Syndroma Sezary (заедно с Л. Андреев, П. Апостолов и Хр. Прокопанов), Syndroma Rowell. През 1989 год. публикува статиите: Ultraviolet light - induced confluent and reticulated papillomatosis (заедно с Сн. Василева и Л. Попова), Discoid lupus erythematosus of the soles, което е първата публикация на български дерматолог в Япония и др.

Участвал е в написването на 9 монографии, от които 3 са издадени в САЩ и 1 в Германия. Участвал е в 99 национални конференции и конгреси с международно участие у нас и в чужбина (Германия, Англия, Франция, Гърция, Дания, Македония, Португалия, Малта, Турция, Румъния, Полша, Швейцария и др.). Член е на редколегиите на списанията „Дерматология и венерология“ и „Съвременна медицина“, както и на „Aktuelle Dermatologie (Германия) за периода 1994 – 2019 година.

Гост-редактор на списанието "Clinics in Dermatology (САЩ).

Кирил Праматаров е един от академичните представители на Университетската кожна клиника в София, които се нареждат сред колосите на Българската Дерматологична Школа. Морфолог с отлична професионална подготовка, познаващ последните новости в специализираната литература, с интуиция, допълваща всички изброени негови качества, той бе неза-

меним диагностик, лекар и учител.

След 1999 г., когато той напусна университетската кожна клиника в София, атмосферата в нея вече не беше същата, липсваха академичните дискусии, задълбочените обсъждания на трудни диагностични случаи, усещането за принадлежност към дерматологичния елит.

Кирил Праматаров е съчетание на отличен професионалист и интелектуалец със завидни познания за класическа музика и театър.

Той е широко познат сред дейците на културата в страната.

Кончината на голямата българска актриса Татяна Лолова бе повод и да припомним нейното гостуване в Университетската кожна клиника, по негова покана (по това време елитни представители на научната и културна интелигенция бяха канени при приключване на студентския цикъл на обучение). Спомням си оживлението и грейналите погледи на студентите и лекарите при срещата с тази прекрасна българска актриса, представена от Доцент Кирил Праматаров.

Заобиколен от преданата си и всеотдайна съпруга Симона Евстратиева и семейството на сина си - младия и интелигентен сътрудник на УНСС Антон Праматаров, нашият обичан колега Кирил Праматаров е една от изтъкнатите личности на българската дерматология.

Да му пожелаем още дълго време да ни радва с неговите диагнози и лекции, с обаянието си на интелектуалец, личност и елитен академичен лекар.

Николай Цанков

IN MEMORIAM



ПРОФЕСОР МАРИЯ БОРИСОВА БАЛАБАНОВА

(20.05.1953 - 24.03.2021)

*На 24 март тази година неочаквано
ни напусна завинаги.*

Професор д-р Мария Балабанова, дм, завършва медицина в МУ – София през 1977 година.

Постъпва в Университетската кожна клиника през 1979 г. като редовен аспирант, с ръководител Професор Сладина Георгиева.

Успоредно с това, започва работа в хистопатологичната лаборатория на клиниката под ръководството на д-р Йорданка Димитрова и д-р Елена Обрешкова.

През 1983 г. защитава успешно дисертационен труд на тема „Морфологични критерии в диференциалната диагноза на Lichen planus mucosae oris” и придобива научната и образователна степен” Доктор”.

През 1987 г. полага успешно изпит за специалност по дерматология и венерология.

През 2004 г. е избрана за Доцент, а през 2016 г. за Професор.

Специализира дерматохистопатология и имунохистохимия в Лондон, Mayo Clinic (САЩ) и Цюрих.

Основни научни направления, в които работи - клинична дерматология, дерматохистопатология на възпалителни дерматози, доброкачествени и злокачествени кожни заболявания.

Професор Мария Балабанова бе началник на отделението по дерматохистопатология и имунохистохимия към Клиника по кожни и венерически болести в университетска болница „Александровска“.

Тя бе член на Българското дерматологично дружество, Българския лекарски съюз, Европейската академия по дерматология, IDP (Международно общество на дружествата по дерматопатология), почетен член на Сръбското дерматологично дружество.

Професор д-р Мария Балабанова е публикувала над 130 научни статии в България и чужбина и е участвала с доклади и клинични презентации в над 150 български и международни конгреси, конференции и симпозиуми. Тя е автор на 30 глави в монографии публикувани в нас и чужбина, Председател и съпредседател на 30 сесии в национални и международни конгреси.

Носител е на наградата „Професор Богомил Берон” на Българското Дерматологично дружество.

Със смъртта и българската дерматология губи един от известните си сътрудници допринесъл за авторитета на българската дерматология.

Изказваме нашите съболезнования на семейството и нейната дъщеря, поела по пътя на обичната си майка.

*Поклон пред светлата и памет!
Sit tibi terra levis Professore !*

Българско Дерматологично Дружество