



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

EDITORIAL BOARD

Гюнтер Бург
Димитър Господинов
Жана Казанджиева
Андреас Кацамбас
Гриша Матеев
Лауренс Париш
Кирил Праматаров
Йоханес Ринг
Андрю Финлей
Евгения Христатијева
Румяна Янкова

Günter Burg
Dimitar Gospodinov
Jana Kazandjieva
Andreas Katsambas
Grisha Mateev
Lawrence Parish
Kiril Pramatarov
Johannes Ring
Andrew Finlay
Evgenia Hristakieva
Rumiana Yankova

СЪДЪРЖАНИЕ

SUMMARY

ОБЗОРИ

ЛЕЧЕНИЕ НА CARCINOMA SPINOCELLULARE ПРИ ТЕЖКА РЕЦЕСИВНА EPIDERMOLYSIS BULLOSA DYSTROPHICA – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА
Преслав П. Василев, Димитър Н. Калев, Александър Г. Микински, Наталия П. Стефанова, Милен П. Караиванов, Веселин И. Киров, Ивелина А. Йорданова
.....3

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

HERPES ZOSTER СЛЕД ПРИЛОЖЕНА И-RNA ВАКСИНА СРЕЩУ COVID-19
Светослава Н. Троянова-Славкова, Димитър Г. Славков
.....11

ПСОРИАТИЧЕН БЛЕФАРИТ
Анджи А. Чепилев, Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков
.....15

ПЕМФИГУС ВУЛГАРИС И МИАСТЕНИЯ ГРАВИС
Айлин К. Кафелова, Димитрина К. Серафимова, Косара В. Дреновска, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева
.....18

PYODERMA GANGRENOSUM КАТО ПАРАДОКСАЛНА РЕАКЦИЯ ОТ ЛЕЧЕНИЕ С ADALIMUMAB
Маргарита К. Къчева, Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков
.....22

СПОРОТРИХОЗА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ
Иная М. Махмуд, Здравка В. Демерджиева, Николай К. Цанков
.....27

КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ УХАПВАНЕ ОТ КОНСКА МУХА
Йоана Н. Александрова, Косара В. Дреновска, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева
.....31

IN MEMORIAM

ПРОФЕСОР НЕВЕНА ВЛАДИМИРОВА БЕРОВА
Николай К. Цанков
.....34

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

.....35

REVIEWS

TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A PATIENT WITH SEVERE RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA – A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE
Preslav P. Vasilev, Dimitar N. Kaley, Alexander G. Mikinski, Natalia P. Stefanova, Milen P. Karaivanov, Veselin I. Kirov, Ivelina A. Yordanova
.....3

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

HERPES ZOSTER FOLLOWING M-RNA COVID-19 VACCINATION
Svetoslava N. Troyanova-Slavkova, Dimitar G. Slavkov
.....11

PSORIATIC BLEPHARITIS
Andji A. Chepilev, Zdravka V. Demerdjieva, Nikolay K. Tsankov
.....15

PEMPHIGUS VULGARIS AND MYASTHENIA GRAVIS
Aylin K. Kafelova, Dimitrina K. Serafimova, Kossara V. Drenovska, Lyubka G. Miteva, Snejina G. Vassileva
.....18

PYODERMA GANGRENOSUM AS A PARADOXICAL REACTION AFTER ADALIMUMAB THERAPY
Margarita K. Kacheva, Zdravka V. Demerdjieva, Nikolay K. Tsankov
.....22

SPOROTRICHOSIS – A CASE REPORT
Inaya M. Mahmoud, Zdravka V. Demerdjieva, Nikolay K. Tsankov
.....27

LOCAL SKIN REACTIONS DUE TO HORSE FLY BITE
Yoana N. Aleksandrova, Kossara V. Drenovska, Lyubka G. Miteva, Snejina G. Vassileva
.....31

IN MEMORIAM

PROFESSOR NEVENA VLADIMIROVA BEROVA
Nikolay K. Tsankov
.....34

INSTRUCTIONS TO AUTORS

.....35

ОБЗОРИ

ЛЕЧЕНИЕ НА CARCINOMA SPINOCELLULARE ПРИ ТЕЖКА РЕЦЕСИВНА EPIDERMOLYSIS BULLOSA DYSTROPHICA - ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА

Преслав П. Василев*, Димитър Н. Калев**, Александър Г. Микински***, Наталия П. Стефанова****, Милен П. Караиванов*****, Веселин И. Киров*, Ивелина А. Йорданова*

* Катедра „Дерматология, Венерология и Алергология“, Факултет Медицина, Медицински Университет - Плевен

** Направление „Медицинска онкология и лъчелечение“, Специализирана Болница за Активно Лечение на Онкологични Заболявания „Д-р Марков А. Марков“ - Варна

***Отделение по Лъчелечение, Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение „Д-р Г. Странски“ Плевен

**** Отделение по Медицинска Онкология, Университетска Многопрофилна Болница за Активно Лечение „Д-р Г. Странски“ Плевен

*****Катедра Патологоанатомия, Факултет Медицина, Медицински Университет Плевен
ivelina_yordanova@abv.bg

TREATMENT OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN A PATIENT WITH SEVERE RECESSIVE DYSTROPHIC EPIDERMOLYSIS BULLOSA – A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Preslav P. Vasilev*, Dimitar N. Kaley**, Alexander G. Mikinski***, Natalia P. Stefanova****, Milen P. Karaivanov*****, Veselin I. Kirov*, Ivelina A. Yordanova*

* Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Faculty of Medicine, Medical University Pleven

** Medical Oncology and Radiotherapy Direction, Oncology Diseases Hospital (SHATOD) Dr. Marko Markov – Varna

*** Department of Radiotherapy, University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Dr. G. Stranski” Pleven

**** Department of Medical Oncology, University Multiprofile Hospital for Active Treatment “Dr. G. Stranski” Pleven

***** Department of General and Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Medical University Pleven
ivelina_yordanova@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Тежката рецесивна Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD) s. Epidermolysis bullosa dystrophica recessiva Hallopeau–Siemens е най-тежката форма на Epidermolysis bullosa hereditaria. Тя се дължи на мутации в гена COL7A1, който кодира синтеза на колаген VII – главен структурен компонент, участващ в адхезията на епидермиса към дермата. Заболяването започва от раждането и се характеризира с образуване на мехури и трудно заздравяващи рани по кожата и лигавиците, след минимална травма и триене. То съпътства болните до края на живота им и е съпроводено от ранна инвалидизация. Едно

от най-тежките му усложнения и причина за ранна смъртност е развитието на силно агресивни спиноцелуларни карциноми на кожата на базата на хроничните трудно заздравяващи рани. Представяме случай на спиноцелуларен карцином на кожата в областта на лявата китка при 34 год. пациент с тежка рецесивна EBD. Туморът е оценен като локално авансирал, G1-G2, стадий ПА (T3 N0 M0). Установена е резистентност към лъчетерапия. При пациента е инициирана имунотерапия със Cemiplimab - човешко моноклонално IgG4 антитяло насочено срещу програмиралият протеин на клетъчна смърт 1 (PD-1) с добър ефект. Тази терапия води по-дълга преживяемост на Т-лимфоцити-

те и до индукция на имунната система, вследствие на която се подтиска диференциацията и пролиферацията на туморните клетки.

Ключови думи: Тежка рецесивна Epidermolysis bullosa dystrophica, Epidermolysis bullosa dystrophica recessiva Hallopeau-Siemens, Carcinoma spinocellulare, Лъчелечение, Имунотерапия, Cemiplimab, T-лимфоцити

ABSTRACT

Severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa (DEB), s. recessive dystrophic epidermolysis bullosa Hallopeau-Siemens, is the most severe form of inherited epidermolysis bullosa. The disease is caused by mutations of COL7A1 gene which encodes type VII collagen – the main structural component participating in the adhesion of the epidermis to the dermis. The disease begins from birth and is characterised by formation of blisters and wounds of the skin and mucous membranes after minimal trauma and friction. Severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa leads to early invalidisation and accompanies the patients until the end of their lives. One of the most severe complications and reason for early mortality is development of highly aggressive squamous cell carcinomas of the skin on the basis of chronic difficult to heal wounds. We present a case report of squamous cell carcinoma of the skin in the region of the left wrist in a 34-year-old patient suffering from severe recessive DEB. The tumor is assessed as locally advanced, G1-G2, Stage IIA (T3 N0 M0). Resistance to the radiotherapy was established. Immunotherapy with Cemiplimab was initiated – human monoclonal IgG4 antibody directed against programmed cell death protein 1 (PD-1) with good effect. This therapy leads to longer survival of T – lymphocytes and induction of the immune system. This action leads to suppression of the differentiation and proliferation of tumor cells.

Keywords: Severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa, recessive dystrophic epidermolysis bullosa Hallopeau-Siemens, squamous cell carcinoma, radiotherapy, immunotherapy, Cemiplimab, T-lymphocytes

ВЪВЕДЕНИЕ

Тежката рецесивна Epidermolysis bullosa dystrophica (известна още като Epidermolysis bullosa dystrophica recessiva generalisata mutilans и Epidermolysis bullosa dystrophica recessiva Hallopeau-Siemens) е описана за първи път от Hallopeau през 1896 г. и Siemens през 1925 г. Заболяването представлява най-тежкия субтип

от групата на Epidermolysis bullosa hereditaria dystrophica. Започва още при раждането и се развива прогресивно. Води до ранно инвалидиране и има лоша прогноза по отношение на системно засягане и усложнения [1,2]. Едно от най-тежките усложнения и причина за ранна смъртност във възрастта до 40 год. е развитието на силно агресивни, спиноцелуларни карциноми на кожата, на базата на хроничните трудно заздравяващи рани.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме 34-годишен мъж, заболял непосредствено след раждането с генерализирана поява на мехури и ерозии на местата на триене и травма. Някои от мехурите се образували спонтанно. По данни от медицинската документация на 10-дневна възраст пациентът е хоспитализиран в Клиника по Дерматология и Венерология - Варна, където е диагностициран с тежка рецесивна дистрофична булозна епидермолиза и пролежава в продължение на 5 месеца. С възрастта заболяването придобива хронично-прогресиращ ход с рецидивираща поява на трудно-заздравяващи рани по кожата, болезнени ерозии по лигавицата на устната кухина и хранопровода. Лечение на раните болният провежда с антибактериални кремове и обикновени марлени превръзки. Пациентът съобщава че още преди навършване на 10-годишната му възраст, постепенно опадали всички нокти, пръстите на ръцете се свили и срастнали. От няколко години се оплаква от затруднено преглъщане на храна. От около година на кожата на гърба на лява китка се появило туморовидно образувание с вроговена повърхност, за което било проведено локално лечение с 10 % салицилов унгвент без ефект. Образованието нараствало, като се появила и пулсираща болка в засегнатата област. Пациентът е фамилно обременен. В семейството му има дете, родено преди него, починало на 23-дневна възраст със същите вродени кожни булозни промени. През месец Май 2020 г. пациентът е приет в Клиника по Кожни и венерически заболявания към „УМБАЛ Д-р Георги Странски“ - Плевен.

Соматичен статус: Мъж на видима възраст отговаряща на действителната, в добро общо състояние, афебрилен – 36,3 °C, контактен. Пациентът е с астеничен хабитус, телесно тегло – 49 кг, ръст 180 см, BMI – 15,12 (Норма: 18,5 – 24,9). Сърдечно съдова система – ритмична сърдечна дейност, артериално кръвно налягане – 110/90 mmHg. Дихателна система – везикуларно дишане, без данни за хрипова находка. Корем – на нивото на гръдния кош, палпаторно мек, не-болезнен. Черен дроб – на 2 см под ребрената дъга. Succussio renalis – двустранно (-). Крайници – без отоци, със запазени пулсации.

Дерматологичен статус: Патологичните кожни промени ангажират капилициума, лицето, торса, горните и долни крайници, гънките и се представят от множество разнокалибрени булозни и ерозивно-крустозни лезии. Лезиите засягат общо около 70 % от кожата повърхност. Мехурите са изпълнени с хеморагичен, на места с гноевиден ексудат. Описаните промени са разположени на фона на тънка и нагъната като пергаментова хартия кожа, налице са множество милиуми. Видими лигавици - множество ерозивни лезии по конюнктивална, букална, гингивална лигавица, меко и твърдо небце. Синехии и контрактури на пръстите на ръцете, с оформяне на деформитети тип „боксьорска ръкавица“, със запазена контрапозиция на палеца. В областта на гърба на лявата китка - солитарна екзофитна туморна формация с неправилна форма и размери 5 см широчина, 4 см височина. Формацията е с плътно-еластична консистенция, инфилтрирана основа и хиперкератотична вродовена повърхност. (фиг. 1 а,б) Налице е палпаторна болезненост. Субективно – пулсираща болка. Периферни лимфни възли не се палпират. При пациента е налице кожен фототип II.



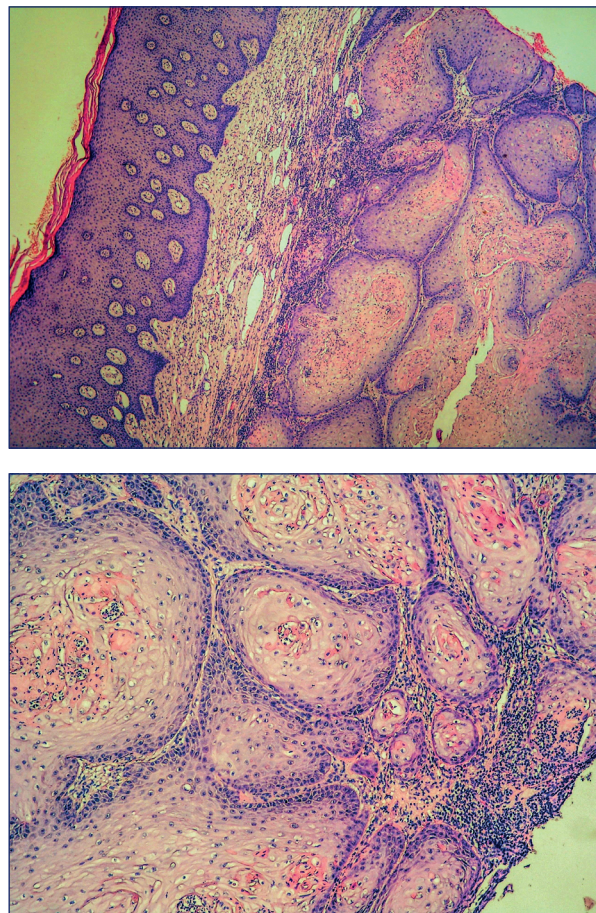
Фиг. 1.

а) Деформитети тип „боксьорска ръкавица“ на двете китки.
б) Екзофитна туморна формация на гърба на лявата китка с хиперкератотична вродовена повърхност.

Параклинични и инструментални изследвания: Пълна кръвна картина с диференциално броене и биохимични изследвания - в референтни граници, с изключение на занижени стойности на хемоглобина, Hb – 108 g/l (норма за мъже - 135 – 180 g/l), хематокрита, НСТ – 0,34 L/L (норма за мъже 0,37-0,55 L/L); концентрация на серумно желязо – 9,00 mmol/l (норма за мъже 11,00 - 36,00 mmol/l) и тотален желязосвързващ капацитет – 44,00 μmol/l (норма за мъже: 52 - 77 μmol/l). Микробиологично изследване от ранев секрет - Staphylococcus aureus. Кожна биопсия с хистопатологично изследване от екзофитната формация на лява китка - хиперкератоза, акантоза, псевдоепителиоматозна хиперплазия, дерма с инфилтрация от плоскоклетъчен карцином с централна кератинизация в гнездата и остра възпалителна реакция (фиг. 2 а, б)

Проведени консултации: С хематолог – данни за желязодефицитна анемия.

Въз основа на данните от анамнезата, статуса, параклиничните и инструменталните изследвания, при пациента бе диагностициран локално



Фиг. 2. Хистопатологично изследване, НЕ.

а) епидермис с хиперкератоза, акантоза, псевдоепителиоматозна хиперплазия /x10/
б) дерма с инфилтрация от плоскоклетъчен карцином с централна кератинизация в гнездата и остра възпалителна реакция /x25/

авансирал, умерено диференциран, с бавен към средно бърз растеж, Carcinoma spinocellulare на кожата (стадий G1 – G2) в областта на лявата китка, на базата на тежката рецесивна дистрофична булозна епидермолиза. Карциномът бе стадиран съгласно TNM класификацията в стадий IIA (T3 N0 M0).

Проведено лечение: Проведе се системна антибиотична терапия с Ceftriaxone x 2 g/дн. i.v., придружена от локално лечение със Silver sulfadiazine 1 % cream – 1 x дневно в превръзка, за вторично инфектираните ерозивни лезии и емолиентни кремове – за сухата атрофична кожа. Бяха предписани специални незалепващи превръзки за лечение на ерозивните лезии и пациентът бе обучен за тяхното приложение в амбулаторни условия. За желязодефицитната анемия бе назначено лечение с Ferrous sulphate табл. 325 mg – 2x2 табл./дневно за 2 месеца. По отношение спиноцелуларния карцином, болният бе представен на Онкокомитет за обсъждане на терапевтичните възможности. Първоначално той бе насочен за хирургично лечение в Ортопедична клиника с цел частична ампутация, която болният отказа. Впоследствие бе препоръчана лъчетерапия. В продължение на няколко месеца бяха проведени 4 курса ортоволтно перкутанно лъчелечение и брахитерапия с високи активности, с тотална доза от 70 Gy. На фона на лъчетерапията туморът продължи да нараства, настъпи разпад на вроговената повърхност (фиг. 3) Субективните оплаквания от болка в засегнатия ляв горен крайник се засилиха. За установяване на близки и далечни туморни метастази, пациентът бе консултиран от онкохирург, който извърши тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на лимфни възли под ехографски контрол в лява аксиларна област. Цитологичното изследване установи умерена фиброза, левко-

цити, еритроцити и единични лимфоцити, без метастатични клетки в аспирата. Рентгенографията на бял дроб и сърце показва бронхитни изменения и свободни косто-диафрагмални синуси. Рентгенографията на лява ръка установи изразена остеопороза на карпалните кости, улна с гладки очертания и периостална реакция, без данни за деструкция на подлежащите кости от туморната маса. Онкокомитетът прие тумора за лъчерезистентен, поради което бе препоръчано провеждането на имунотерапия. В края на месец Март 2021 г. при болния бе инициентирано системно лечение със **Cemiplimab** в доза 350 mg, приложени i.v. на всеки 21 дни, до постигането на терапевтичен резултат или установяването на странични ефекти от терапията. Преди всяко вливане на медикамента при пациента бяха проследявани стойностите на пълната кръвна картина, диференциалното броене на левкоцити и биохимичните показатели – кръвна захар, креатинин, урея, чернодробни ензими – АСАТ, АЛАТ, ГГТ. Те бяха в референтни граници. На фона на имунотерапията със **Cemiplimab**, в края на 3-я месец от началото на лечението, само след 4 венозни вливания, наблюдавахме значителна редукция на туморната формация, резорбция на инфилтратата в основата и отзвучаване на еритема. (фиг. 4 а, б) Пациентът съобщава за намаляване на болката в областта на тумора. Предвид добрия ефект от тази терапия, пациентът продължава лечението и се проследява.



Фиг. 3. Нарастване размера на тумора след 4 курса лъчетерапия - тотална доза от 70 Gy



Фиг. 4 а и б. Редукция на спиноцелуларния карцином след 4 венозни вливания на Cemiplimab.

ОБСЪЖДАНЕ

Epidermolysis bullosa hereditaria представлява клинично, биологично и генетично хетерогенна група от вродени кожни заболявания, които се проявяват непосредствено или скоро след раждането, и се характеризират с образуване на мехури и ерозии по кожата и лигавиците след минимална механична травма. Различават се четири основни форми на заболяването в зависимост от ултраструктурното ниво на образуване на мехурите в дермо-епидермалната гранична зона – Epidermolysis bullosa simplex, Epidermolysis bullosa junctionalis, Epidermolysis bullosa dystrophica и Kindler syndrome [1]. В групата на Epidermolysis bullosa dystrophica (EBD) съществува твърде голямо разнообразие в клиничната тежест на изява - от много леки EBD които позволяват водене на живот с нормални качество и продължителност, до много тежка изява на заболяването, която води до ранна инвалидизация и сравнително къс по продължителност и изпълнен с болка живот, както е при Тежката рецесивна EBD – най-тежкия субтип на EBD. Установена е болестност за EBD В САЩ и Испания - 6/ 1 млн. население, в Шотландия - 20/ 1 млн. Население, в България - 3,1/ 1 млн. население [3]. Всички форми на Epidermolysis bullosa dystrophica се дължат на мутации, засягащи гена COL7A1. Той е отговорен за синтеза на колаген VII - главният структурен протеин на закотвящите фибрили в дермо-епидермалната гранична зона [4]. До момента са известни над 70 различни мутации на COL7A1 [1,5]. Съществуват данни че типът на мутацията на COL7A1 корелира с клиничната тежест и прогнозата на заболяването при болните индивиди [1,6]. Тежката рецесивна EBD се дължи на преждевременна терминация в транслацията на COL7A1, в резултат на което е напълно невъзможна синтезата на Колаген VII [1,2,6] Диагнозата EBD се поставя въз основа на характерни клинични признаци, електронно-микроскопски и имунофлуоресцентни критерии, както и ДНК – мутагенен анализ, там където е възможно [1,6,7]. При тежката рецесивна EBD, електронно-микроскопското изследване показва рудиментарни или напълно липсващи закотвящи фибрили. Ултраструктурно нивото на образуването на мехура се установява под нивото на lamina densa. Понастоящем, златен стандарт в диагностиката на вродената булозна епидермоллиза е директната имунофлуоресценция на замразени срези от кожа на болните, т. нар. Antigen mapping [1,2,6,7]. Това изследване представлява имунофлуоресцентно маркиране на дермоепидермалната гранична зона, с панел от моноклонални антитела, които показват степента на експресия на различни ключови протеини в нейната структура.

Клинично, тежката рецесивна EBD се характеризира с изразена ранимост на кожата, проявяваща се непосредствено след раждането. Тя води до генерализирано образуване на мехури, ерозии и улцерации на местата на минимални травми. Триенето от дрехите и леглото по време на сън води до образуване на мехури около врата, кръста, слабинните гънки, бедрата и в лумбосакралната област на болните. Мехури и улцерации върху кожата могат да бъдат причинени от използване на залепващи превръзки –левкопласти, което е от важно практическо значение за началното клинично разпознаване на тази форма на заболяването при новородени [6]. Важен, провокиращ образуването на мехури и ерозии, фактор са екскориациите които пациентите сами си причиняват, поради сърбежа свързан със заздравяването на ерозиите. При тежката рецесивна EBD, мехурите варират значително по размери, като при някои индивиди диаметърът им надвишава 10 см. Обичайно те са хлабави, отпуснати и изпълнени със серозно или хеморагично съдържимо. В еволюцията се заместват от ерозии и улцерации, които заздравяват бавно – за 2 и повече седмици, с атрофични цикатрикси и милиуми. Друга характерна особеност на тежката рецесивна EBD е генерализираната кожна атрофия. Кожата наподобява пергаментова хартия. Атрофичните полета почти непрекъснато улцерират и никога не заздравяват напълно. Още в детска възраст се развиват синдактилия и контрактури, които довеждат до характерна инвалидност на ръцете и краката. Китките се свити като “боксьорска ръкавица” стърчи само част от палеца - т.нар. “mittens” деформитети, както е и при представения от нас пациент. Пръстите на краката са без нокти, сростнали и скъсени. Ерозиите последвани от атрофични цикатрикси в областта на лигавицата на устната кухина, фаринкса, ларинкса и хранопровода водят до микростомия, анкилоглосия и тежки езофагеални стриктури, които затрудняват храненето. При някои пациенти се наблюдават були по роговиците и конюнктивите, последвани от ерозии, цикатрикси и смущение в зрението – развиват се ectropion и symblepharon. В някои от случаите недостатъчното хранене и загубата на протеини от хронично персистиращи ерозии води до развитие на тежка желязодефицитна анемия и по-нисък от нормата BMI, подобно на описания от нас случай. В най-тежките случаи още в детска възраст се забавя физическото развитие на болните индивиди [1,2]. Наред с хроничните трудно-заздравяващи рани, тежките мускуло-скелетните деформации, анемията и стриктурите в областта на хранопровода, едно от най-тежките усложнения на тежката рецесивна EBD, е склонността към развитие на епители-

оми - Carcinoma spinocellulare и Angiosarcoma [8, 9]. Честотата на тези тумори се увеличава през третото и четвърто десетилетие от живота на болните. Според проучването на Montaudie и сътрудници средната възраст на диагностициране на Carcinoma spinocellulare при пациентите е 36 години, като в 59.1 % от случаите големината на тумора надвишава 2 см, а при 75,2 % хистопатологичното описание отговаря на добре-диференциран Carcinoma spinocellulare [10]. Подобни са възрастта на поява, размерите и хистологичната характеристика на тумора в описания от нас случай. Пациентите много често не забелязват или не обръщат внимание на сериозността на проблема, до който водят подобен род лезии, което е причина за отлагане на лечението и пропускане на подходящият за това момент. Като резултат, много често настъпва смърт от метастази на туморите. Carcinoma spinocellulare е главна причина за смъртта при пациенти с тежка рецесивна EBD, които преживяват до възрастни [11].

В сравнение с UV-индуцираните спиноцелуларни карциноми в общата популация, асоциираните с тежка рецесивна EBD карциноми, са по-агресивни и се локализируют най-често по изпъкналите повърхности на крайниците. Те се развиват на основата на хроничните трудно заздравяващи рани, повишената бактериална колонизация, фиброза и хронично възпаление. Кумулативният риск за развитие на поне един спиноцелуларен карцином при пациенти с тежка рецесивна EBD се повишава с възрастта, като според националния EB регистър в САЩ до 35-годишна възраст този риск е 67.8% и достига 90.1% на 55 годишна възраст [12]. Поради наличието на множество обширни хронични рани и цикатрикси по кожата, ранното диагностициране на Carcinoma spinocellulare при пациентите с тежка рецесивна EBD, е предизвикателство. Трудния избор на зона за биопсиране, може да наложи вземане на повече на брой биопсии от suspectните места и хистопатологично изследване на множество биопсични материали от един и същи пациент. В допълнение, разграничаването на Carcinoma spinocellulare от грануляционна тъкан или псевдоепителиоматозна хиперплазия понякога е много трудно. Всички тези особености допринасят за забавяне в диагностицирането и лечението на спиноцелуларните карциноми. Въпреки, че повечето от тях са хистологично високодиференцирани, те имат склонност за локално рецидивирание и метастазиране. През 2016 г. Mallerio и сътрудници въвеждат алгоритъм за клинично оценяване и ранно откриване на спиноцелуларни карциноми при пациенти с дистрофична и гранична булозна епидермолиза [13]. Признаците, които трябва да бъдат сле-

дени при тези болни са: наличие на незаздравяващи рани за период от 4 и повече седмици; бързонарастващи улцерации с образуване на ексцесивна грануляционна тъкан; оформяне на зони с хиперкератоза и инфилтрация; променено усещане за болка или парестезии в раната.

В допълнение, при пациентите с тежка рецесивна EBD следва да се провеждат регулярни прегледи от дерматолог, след навършване на 10-годишна възраст, на всеки 3-6 месеца. Пациентите и грижещите се за тях лица, трябва да бъдат информирани за съществуващия риск от развитие на животозастрашаващи спиноцелуларни карциноми. Те трябва да бъдат обучавани за това, кои клинични признаци и симптоми подсказват малигнизация, както и да сигнализират своевременно наблюдаващия ги дерматолог. Пациентите с тежка рецесивна EBD и вече развил се и лекуван спиноцелуларен карцином, следва да се преглеждат на всеки 3 месеца. Освен клиничен преглед на раните и палпация на периферните лимфни възли, при тях трябва да се вземат множество 3-4 мм пънч биопсии от suspectните участъци, да се направи ехография и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) на регионалните лимфни възли, компютърна аксиална томография и/или PET скенер. Всички пациенти с тежка рецесивна EBD и спиноцелуларен карцином, следва да бъдат обсъждани от мултидисциплинарен медицински екип, включващ дерматолог, хистопатолог, онколог, лъчетерапевт и пластичен хирург. Големите спиноцелуларни карциноми (с размери ≥ 5 см), разположени в трудни анатомични зони, следва да се оценяват по отношение инвазия в подлежащите тъкани – сухожилия, нерви, кръвоносни съдове и кости, най-често посредством ядрено-магнитния резонанс (ЯМР) и компютърна томография (КТ). При тях следва да се търсят и далечни метастази чрез PET-скенер, особено при наличието на локализирана костна болка, нарушена чернодробна функция, задух и др.

По отношение лечението на спиноцелуларния карцином при тежка рецесивна EBD, хирургичната ексцизия е стандартен метод на лечение [12]. Използваните хирургични методи варират в зависимост от локализацията и размерите на първичния тумор. Използват се локална ексцизия в широки граници, Mohs-микрографска хирургия и ампутация, в случаите където ексцизията е невъзможна. Към разнообразните методи на туморна резекция, се използват голям брой прийоми на затваряне на оперативните рани, включително различни кожни авто- и ало-присадки или вторично заздравяване. При нужда от лимфна дисекция на засегнати от метастази регионални лимфни възли е удачно това да става в един етап с ексцизията/ампутацията на първичния тумор.

Независимо, че хирургичната ексцизия е терапия от първа линия при лечението на спиноцелуларните карциноми при тежка рецесивна EBD, има случаи при които последната не е препоръчителна. В случаите на Carcinoma spinocellulare in situ например може да се приложи фотодинамична терапия или локална терапия с 5-fluorouracil. Хирургичното лечение не е подходящо и в случаите на локално авансирал спиноцелуларен карцином. Характеристиките на тази форма на заболяването включват: размер на тумора, разпространение и инвазия в околните тъкани, трудна за лечение локализация и рецидив. Подобни фактори повлияват взимането на решение за лечение, поради възможността от значимо тъканно или органно увреждане, обезобразяване или загуба на функция. В случаите на рецидивирал и/или локално авансирал тумор, регионални или далечни метастази, се препоръчва радиотерапия (лъчетерапия). Тя е използвана като палиативно лечение на първичния тумор, или на локални, регионални или отдалечни метастази [13]. Радиотерапията може да бъде полезна за намаляване на първичния размер на тумора преди хирургичната му ексцизия. Често срещан страничен ефект от нея е тежка десквамация на кожата. Радиотерапия се използва също и като алтернатива на хирургичното лечение, когато последното е невъзможно. Радиотерапия бе приложена и в представеният от нас случай, който за съжаление се оказва лъчерезистентен. При напреднали стадии на спиноцелуларния карцином с наличие на локални, близки и далечни метастази, се препоръчва провеждане на конвенционална химиотерапия. Използваните при нея медикаменти са cisplatin, carboplatin, taxol, fluorouracil, doxorubicin и methotrexate. На фона на тази терапия съществува реален риск от неутропения и септицемия [13, 14]. Има публикувани данни от клинично изпитване - фаза I, за използването на системни ретиноиди, като превенция на образуване на епителиоми при пациенти с тежка рецесивна EBD. Прилаганият isotretinoin в дози до 0,5 mg/kg на ден в продължение на 8 месеца се понася добре, въпреки че някои пациенти реагират с повишена ранимост на кожата [15].

Алтернативни биологични средства за лечение на спиноцелуларен карцином на кожата.

В последните години се появиха нови биологични агенти за лечение на спиноцелуларен карцином. Такива са рецепторните антагонисти на епидермалния растежен фактор (EGFR) и тирозин-киназните инхибитори. Има единични съобщения за благоприятни резултати от лечение на метастатични спиноцелуларни карциноми, силно експресиращи EGFR при тежка

рецесивна EBD, със cetuximab - моноклонално антитяло, което свързва извънклетъчния домен на EGFR. Пероралният тирозин-киназен инхибитор erlotinib е използван също за лечението на напреднал стадий спиноцелуларни карциноми [16, 17, 18]. И двете споменати лекарства се асоциират с висока честота на акнеиформни обриви и гастроинтестинални оплаквания.

Най-новият клас лекарства от тази група са инхибиторите на програмиралия протеин на клетъчна смърт 1 (PD-1). Той е известен също като CD-279, който се експресира върху повърхността на Т- и В-лимфоцитите и има ключова роля в регулирането на реакцията на имунната система към собствените клетки, посредством подтискане на имунния отговор и осигуряване на имунологична толерантност. От една страна PD-1 стимулира апоптозата (програмирана клетъчна смърт) на антиген-специфични Т-клетки в лимфните възли, а от друга подтиска апоптозата на регулаторните противовъзпалителни Т-клетки. По този начин се предотвратява развитието на автоимунни заболявания. Този механизъм обаче може да попречи на имунната система да убива новопоявили се ракови клетки. При развитието на тумори, PD-1 се свързва с рецептор експресиран върху повърхността на туморните клетки - PD-L1 лиганд (PD-L1). Това взаимодействие тригерира сигнал, водещ до Т-клетъчна апоптоза, имунологична умора и вследствие - неефективен противотуморен имунен отговор [10]. Инхибирането на взаимодействието между PD-1 и PD-L1 посредством моноклонални антитела насочени към PD-1, може да засили Т-клетъчните отговори in vitro и да медира антитуморна активност - известна като „блокада на имунната контролна точка“. Моноклоналните антитела блокират PD-1 експресиран върху повърхността на Т- и В-лимфоцитите, като по този начин активират имунната система да атакуват тумора [19]. Този механизъм води до по-дълга преживяемост на Т-лимфоцитите, респективно - индукция на имунната система. **Cemiplimab представлява високоафинитетно, човешко, IgG4 моноклонално антитяло, което блокира взаимодействието на PD-1 с PD-L1** [20]. Вследствие на този механизъм се подтиска диференциацията и пролиферацията на туморните клетки.

Cemiplimab е първият медикамент, одобрен от FDA през 2018 г. и от ЕМА през 2019 г. за лечение на локално авансирал и метастатичен спиноцелуларен карцином на кожата, който не е подходящ за хирургична ексцизия или лъчетерапия. Медикаментът демонстрира значителна антитуморна активност с трайни отговори при пациентите и се прилага до постигане на тера-

пептичен ефект или проява на странични ефекти от лечението, които налагат неговото спиране. На фона на лечението със **Cemiplimab**, най-често описваните странични реакции са системни автоимунни реакции, алопеция, астено-адинамичен и анемичен синдром, главоболие, задух, хематурия [21]. До този момент ние не наблюдаваме подобни реакции на фона на лечението със **Cemiplimab** при нашия пациент.

В заключение, представяме първият случай в България на лечение на спиноцелуларен карцином на кожата с PD-1 инхибитор – **Cemiplimab**, при 34-годишен пациент с тежка рецесивна EBD. Имунотерапията с този медикамент бе инициирана, поради лъчерезистентността на тумора, неговите размери и локализацията му върху акрална костна изпъкналост, във връзка със спецификата на вроденото кожно заболяване на пациента. Въпреки че спиноцелуларните карциноми при пациентите с тежка рецесивна EBD са по правило хистологично високодиференцирани, те имат склонност за локално авансиране, рецидивирание и метастазирание. Лошата прогноза при тези пациенти се определя от късното диагностициране и агресивните признаци на тумора. Ранната диагностика е важна, относно приложението на ефективна хирургична екцизия, която остава основен метод за лечение в по-ранните стадии на туморните лезии.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Has C., Bauer J. W., Bodemer C. et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*, 2020; 183(4): 614-627.
2. Fine JD., Bruckner-Tuderman L., Eady, RA. et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 70(6): 1103-1126.
3. Yordanova I., Traschlieva M., Angelova L. et al. Epidemiology of Epidermolysis Bullosa Hereditaria in Bulgaria. *CEEDVA Bull*, 2001; 3:31-34.
4. Uitto J., Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of EB: mutation in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res*, 1994; 287: 16-22.
5. Shinkuma S., Masunaga T., Miyawaki S. et al. A case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa with a novel c.6885_6898del14 mutation in the COL7A1 gene. *J Dermatol Sci*, 2017; 88(1):139-141.
6. Йорданова И., Has C., Господинов Д. и сътр. Случай на рецесивна Epidermolysis bullosa dystrophica – имунофлуоресцентно и електронно-микроскопско изследване, ДНК мутагенен анализ. *Дерматол и Венерол* 2010, 48 (1): 34 -39.
7. Has C., Yinghong He. Research techniques made simple: immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*, 2016; 136: e65-e71.
8. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, et al. Epidermolysis bullosa complicated by squamous carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol*, 1992; 19: 116-123.
9. Schmutz JL, Kue E., Baylac F., et al. Angiosarcoma complicating Hallopeau-Siemens type hereditary epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 1998; 138(5): 910-912.
10. Montaudié H., Chiaverini C., Sbidian, E., et al. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis*, 2016; 11; 1-12.
11. Keefe M., Wakeel RA, Dick DC. Death from metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa despite permanent inpatient care. *Dermatologica* 1988; 177: 180-184.
12. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, et al. Epidermolysis Bullosa-associated squamous cell carcinoma: from pathogenesis to therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(22):5707.
13. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, et al. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*, 2016; 174(1):56-67.
14. Corchado-Cobos R., García-Sancha N., González-Sarmiento R., et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: from biology to therapy. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(8):2956.
15. Arnold AW., Bruckner-Tuderman L., Züger C., et al. Cetuximab therapy of metastasizing cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology*, 2009; 219(1): 80-83.
16. Kim M., Li M., Intong LR., et al. Use of cetuximab as an adjuvant agent to radiotherapy and surgery in recessive dystrophic epidermolysis bullosa with squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2013; 169 (1): 208-210.
17. Diociaiuti A., Steinke H., Nyström A., et al. EGFR inhibition for metastasized cutaneous squamous cell carcinoma in dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 2019; 14(1): 1-6.
18. Fine JD, Johnson LB, Weiner M et al. Chemoprevention of squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: results of a phase I trial of systemic isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50:563–571
19. Migden MR, Chandra S., Rabinowits G., et al. CASE (CemiplimAb-rwlc survivorship and epidemiology) study in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol*, 2020; 16(4): 11-19.
20. Lee A., Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs*, 2020; 80(8):813-819.
21. Keeping S., Xu Y., Chen CI., et al. Comparative efficacy of cemiplimab versus other systemic treatments for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol*, 2021; 17(5): 611-627.

РЕДКИ КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

HERPES ZOSTER СЛЕД ПРИЛОЖЕНА ИРНК ВАКСИНА СРЕЩУ COVID-19

Светослава Н. Троянова-Славкова*, Димитър Г. Славков**

* Клиника по дерматология, Болница Хелиос, Плауен, Германия

** Клиника по неврохирургия, Болница Хелиос, Плауен, Германия

sl_troya@hotmail.com

p.troyanova@abv.bg

HERPES ZOSTER FOLLOWING MRNA COVID-19 VACCINATION

Svetoslava N.Troyanova-Slavkova*, Dimitar G. Slavkov**

* Clinic of Dermatology, Helios Vogtland-Klinikum Plauen, Germany

** Clinic of Neurosurgery, Helios Vogtland-Klinikum Plauen, Germany

sl_troya@hotmail.com

p.troyanova@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Глобалните кампании за ваксиниране срещу болестта COVID-19 предизвикват все по-голямо внимание относно безопасността на ваксините и евентуалните нежелани реакции, асоциирани с тях. Реактивирането на varicella zoster вируса и появата на Herpes zoster след приложена иРНК ваксина срещу COVID-19 все по-често се наблюдават и описват в литературата. Целта на настоящото проучване е да представи нашия опит при диагностика и лечение на пациенти с herpes zoster след поставена имунизация срещу COVID-19.

Ключови думи: COVID-19; варицела зостер вирус; херпес зостер; иРНК ваксина.

ABSTRACT

Global vaccination campaigns against COVID-19 are attracting increasing attention to the safety of vaccines and the possible side effects associated with them. The reactivation of varicella zoster virus and the appearance of Herpes zoster after administration of the mRNA vaccine against COVID-19 are increasingly observed and described in the literature. The aim of the present study was to present our experience in the diagnosis and treatment of patients with herpes zoster after immunization against COVID-19.

Keywords: COVID-19; varicella zoster virus; herpes zoster; mRNA vaccine.

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта, причинена от корона вирус (COVID-19) е ново мултисистемно заболяване, което може да бъде придружено и от широк спектър кожни прояви [4]. С цел предотвратяване заразяването и разпространяването на SARS-COV-2 инфекцията вече са разработени и разрешени за употреба множество ваксини. Те биват иРНК ваксини (Pfizer/BioNTech, Moderna, CureVac), ваксини с вирусен вектор (AstraZeneca/Oxford University, Janssen, „Спутник V“), протеин-базирани ваксини (Novavax, Sanofi-GSK) и ваксини с деактивиран вирус (Sinopharm) [5]. След проучване и оценка на безопасността, качеството и ефикасността на ваксините от страна на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), положителна оценка и разрешение за употреба и разпространение е дадено на 4 ваксини, които са разработени различни фармацевтични фирми - BioNTech и Pfizer (21.12.2020 г), Moderna (06.01.2021г), AstraZeneca (29.01.2021г), Janssen Pharmaceutica NV (11.03.2021г) [6]. Счита се, че от началото на имунизационната кампания през януари 2021 г до юни 2021 г. около 5% от световното население е имунизирано. Най-често съобщаваните неблагоприятни ефекти след поставяне на ваксините са болка на мястото на инжектиране, повишена температура, главоболие, гадене [12].

Вирусът на варицела-зостер (varicella zoster virus, VZV) е патогенен човешки алфа-херпес-вирус, който причинява болестта варицела (varicella), като първична инфекция. Тя е широко разпространено, остро протичащо, инфекциозно заболяване с висок контагиозен индекс,

интоксикационен синдром и характерен обрив [1]. След първичната инфекция този невротропен вирус остава латентен и персистира цял живот в невроните и глиалните клетки на гръбначните ганглии [2]. Латентният VZV може да се активира спонтанно или под влиянието на различни фактори, за да предизвика болестта Херпес зостер (*H.zoster*). Тя се представя с появата на болезнен и/или сърбящ обрив, на фона на общо неразположение, проявено в различна степен. По хода на един или няколко нерва и съответните им дерматомы се наблюдават групирани везикули с бистро съдържимо върху обща еритемна основа. Локализацията е винаги едностранна, а десиминация може да се развие рядко, при наличие на тежка имunosупресия. Вирусното реактивиране се случва по-често с увеличаване на възрастта, поради намаляване на клетъчно-медириания имунитет [3]. Други специфични фактори, допринасящи за това са имunosупресия, травма, рентгеново облъчване, инфекции, злокачествени неоплазии или други тежки заболявания [1].

Появата на *H.zoster* след ваксинация се описва изключително рядко. В литературата има данни за появата на заболяването след ваксинация срещу варицела. Тази ваксинация е активна имунизация с жив атенюиран щам Ока на VZV. Понякога ендегенното му реактивиране може да доведе до появата на *H.zoster* [7]. Има описан само един случай на дете, което е развило *H.zoster* след ваксинация срещу дифтерия /тетанус /коклюш, полиомиелит, *Haemophilus influenzae* тип b. Описаният пациент преди това е претърпял алогенна хемопоеична трансплантация, което е възможен допълнителен фактор за развитието на *h.zoster* [8]. Откриват се все повече съобщения, които описват появата на *H.zoster* след приложение на иРНК ваксина и една публикация за *H.zoster* след ваксина с деактивиран вирус [9,10,11].

Цел: Целта на настоящото проучване е представи нашия опит при диагностика и лечение на пациенти с *H. zoster* след приложена ваксина срещу COVID-19. Голямото значение на ваксинацията за ограничаване и овладяване на настоящата пандемия от SARS-CoV-2, обуславят необходимостта от повишаване на знанията и практическите умения относно евентуалната поява на *H. zoster* след поставена имунизация срещу COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведен е ретроспективен анализ за периода 01.01.2021- 01.06.2021 г на всички пациенти с *h. zoster* след ваксина срещу COVID-19, амбулаторно прегледани и хоспитализирани в болницата Хелиос Плауен (учебна база на

Медицинския факултет на Университета в Лайпциг, Германия).

В настоящото проучване са включени пациентите, получили първа или втора доза от ваксината срещу SARS-CoV-2. Документирани са пола и възрастта на болните; вида на приложената ваксина; латентния период до появата на заболяването; дерматомът, в който се развива *h. zoster* и придружаващите заболявания. Клиничната картина на *h. zoster* се представя с оплаквания от болки в засегнатия дерматом и оскъдни обриви до развитието на типичния херпетичен екзантем с множество везикули, групирани върху еритемна основа и последващите ерозивни лезии.

РЕЗУЛТАТИ

Данните за изследваните пациенти са представени в таблица 1. От представените общо 11 болни, по-големият брой са жени (7 случая). Средната възраст на наблюдаваните е 68,1 години (от 41 до 89 години). Повечето от пациентите са получили ваксинация с Pfizer/BioNTech и само един – с Moderna. Появата на *H. zoster* се наблюдава след втората доза на ваксината, а само при един случай заболяването се описва около 7 дни след първата доза от Pfizer/BioNTech. Симптомите и клиниката на *H. zoster* се проявяват средно след 10,1 дни (от 5 до 16 дни) след втората имунизация. При 4 болни заболяването се локализира в областта на торакалните дерматомы. При 4 пациенти, *h.zoster* се развива в зоната на n. trigeminus, като най-често (при 3 болни) се засяга горния клон на тригеминуса - n. ophthalmicus (n. frontalis).

По-голяма част от наблюдаваните (6 души) отричат наличието на придружаващи заболявания. Трима болни са имали артериална хипертония, един - захарен диабет и един - тежка гонартроза.

При всички пациенти е приложена специфична терапия, съгласно протокола за лечение на класически *H. zoster*. Не са регистрирани усложнения и нежелани реакции.

ОБСЪЖДАНЕ

Ваксинацията срещу SARS-CoV-2 предизвиква неவிждан до сега интерес сред населението в света и всички медицински специалисти. В литературата се натрупват все повече изследвания, описващи нежеланите кожни реакции след имунизацията. Данни от Швейцария показват, че до 6 април 2021 г. са диагностицирани общо 44 случая на *h.zoster* след поставяне на втора доза ваксина на Pfizer/BioNTech или Moderna. Описаните пациенти са на средна възраст 72 години, а симптомите на заболяване-

Табл. 1. Случаи с *h. zoster* след приложена иРНК ваксина срещу SARS-CoV-2

Пол	Възраст	Ваксина	Латентно време	Засегнат дерматом	Придружаващи заболявания
м	41	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	7 дни	Th6 дясно	Отрича
м	67	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	12 дни	L4,5 дясно	Отрича
ж	85	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	14 дни	V1 N.trigem. ляво	Артериална хипертония
ж	89	Pfizer/BioNTech, 1-ва доза	7 дни	V1 N.trigem. дясно	Артериална хипертония
ж	82	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	10 дни	Th 4,5 дясно	Захарен диабет
ж	62	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	11 дни	Th6 дясно	Отрича
м	58	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	14 дни	Th6 ляво	Отрича
ж	64	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	7 дни	V2 N.trigem. ляво	Отрича
ж	47	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	16 дни	C2,3 дясно	Отрича
м	70	Moderna, 2-ра доза	8 дни	L3,4 дясно	Артериална хипертония
ж	84	Pfizer/BioNTech, 2-ра доза	5 дни	V1 N.trigem. ляво	Десностранна гонартроза

то са се проявяват от 1 до 43 дни след второто поставяне на имунизацията [13].

Авторски колектив от Испания описва появата на *h. zoster* при 5 човека от общо 3007 ваксинирани здравни специалисти в Университетската болница в Мадрид. Всичките пациенти са млади (средна възраст 48 години) и без придружаващи заболявания. Симптомите на заболяването са се появяват от 1 до 16 дни след поставянето на втората доза от ваксината на Pfizer/BioNTech [10].

Проучване, целящо да обобщи всички нежелани кожни реакции, появили се след поставянето на иРНК ваксина представя 5 случая на *h. zoster* след първата доза от ваксината на Moderna, 1 - след първа доза от ваксината на Pfizer/BioNTech и 4 - след втората доза на Pfizer/BioNTech. Не се споменава средната възраст на пациентите, нито времето на поява на симптомите [11].

От два центъра в Израел има докладвани шест случая на *h. zoster*, които се развиват няколко дни до седмици след прилагането на втората доза ваксина на Pfizer/BionTech при болни с автоимунни ревматоидни заболявания. Описаните пациенти са относително млади жени на средна възраст 49 години с леко протичащо ревматоидно заболяване. Авторите подчертават, че клетъчно-медирият имунитет играе важна роля за предотвратяване на реактивирането на VZV. Намаляването на медирият

от клетките имунитет с възрастта и наличието на ревматоидно заболяване е свързано с редуциране на специфичните за вируса варицела зостер Т-клетки. Това от своя страна отслабва имунния контрол и увеличава риска от реактивиране, като възрастта остава основен рисков фактор за 90% от случаите [14].

В литературата, след инфекция с COVID-19 се описват и обриви, подобни на варицела [15]. Смята се, че активирането и функцията на CD4 + и CD8 + Т-клетките може да бъде нарушено от инфекцията с COVID-19, което от своя страна намалява защитата на организма срещу други вируси. При пациенти, естествено заразени с SARS-CoV-2, може да настъпи цитокинова буря, при която се освобождават възпалителни цитокини, включително Interleukin 6, Tumor necrosis factor-alpha and Interleukin 12, които благоприятстват реактивирането на VZV. Предполага се, че инфекцията със SARS-CoV-2 предизвиква лимфопения, което е и известен фактор, благоприятстващ появата на *h. zoster*. Интересното в случая е, че пациентите, получаващи иРНК ваксината срещу COVID-19, обикновено не страдат от лимфопения и нямат симптоми, предизвикани от освобождаването на цитокини. Така механизмът на имунна дисрегулация, предизвикана от ваксината и реактивиране на вируса продължава да не е напълно ясен [15]. Едно възможно обяснение на патогенетичната връзка между ваксинацията и

реактивирането на VZV, е свързано със стимулирането на вродения имунитет от Toll-like-рецепторите. Ваксината може да стимулира интерферони тип I и цитокини, които от своя страна да увреждат антигенната експресия.

Опитът от прилагането на ваксините срещу SARS-CoV-2 доведе до описването на корелацията между ваксинацията и появата на H.zoster, но малкият брой случаи и нормално високата честота на H.zoster сред население-то не позволяват да се докаже със сигурност причинно-следствена връзка между имунизацията и реактивирането на VZV. Все пак тези наблюдения за особено важни, тъй като това реактивиране не се установява след други ваксинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемията от COVID-19 дава възможност за провеждането на мащабни епидемиологични проучвания за изясняване на връзката между ваксинацията и реактивирането на VZV. Тези наблюдения придобиват още по-голяма стойност във връзка с планираната масова ваксинация на населението и налагат необходимостта от проследяване на всички ваксинирани лица.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I. et al. Varicella zoster virus infection. *Nat. Rev. Dis Prim*,2015;(1):15016.
2. Kennedy P, Gershon A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*,2018;2(10):609.
3. Berger R., Luescher D., Just M. Enhancement of varicella-zoster-specific immune responses in the elderly by boosting with varicella vaccine. *J Infect Dis*,1984;149(4):647.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2020;(34):212-213.
5. Sharma O., Sultan AA, Ding H. et al. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*, 2020;(11): 585354.
6. Europäische Arzneimittel Agentur. www.ec.europa.eu
7. Galea SA, Sweet A, Beninger P. et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis*,2008;2(197):165–169.
8. Patel S.R., Ortín M., Varicella-zoster reactivation in a patient receiving routine revaccinations after an allogeneic hemopoietic progenitors transplant. *J Pediatr Hematol Oncol*,2005;2(27):106–108.
9. Bostan E., Yalici-Armagan B. Herpes zoster following inactivated COVID-19 vaccine: a coexistence or coincidence? *J Cosmet Dermatol*,2021;6(20):1566-1567.
10. Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P, Cabrera LM, et al. Varicella-zoster virus reactivation after SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination: Report of 5 cases. *JAAD Case Rep*,2021;(12):58-59.
11. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*,2021;85(1):46-55.
12. Xia S., Duan K., Zhang Y., et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*,2020;324(10):951-960.
13. www.swissmedic.ch. Nebenwirkungen der Covid-19. Impfungen in der Schweiz – Update.
14. Furer V, Zisman D, Kibari A et al. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology (Oxford)*,2021;published online 2021, Apr 12.
15. Lamas-Velasco M, Rodríguez-Jiménez P, Chicharro P et al. Reply to “Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients”: to consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be ruled out. *J Am Acad Dermatol*,2020;83(3):253-254.

ПСОРИАТИЧЕН БЛЕФАРИТ**Анджи А. Чепилев*, Здравка В. Демерджиева*, Николай К. Цанков*****Клиника по Дерматология и венерология, УМБАЛ Аджибадем Сити Клиник**Токуда болница – София**achepilev@hotmail.com***PSORIATIC BLEPHARITIS****Andji A. Chepilev*, Zdravka V. Demerdjieva*, Nikolay K. Tsankov******Department of Dermatology and venerology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital – Sofia**achepilev@hotmail.com***РЕЗЮМЕ**

Psoriasis vulgaris е системно, хронично-рецидивизиращо, имуномедирано кожно заболяване с генетична предиспозиция. Провокиращи фактори като инфекции, изгаряния и някои лекарства имат отключваща роля в заболяването. Честотата варира в различните страни, но най-често влиза в границите 0.5-2% от населението. Класическата кожна проява са еритемо-папуло-сквамозните плаки, разположени по предилекционните за заболяването области на кожата. Засягането на очите и клепачите се наблюдава в 10-53% от псориаитите, като блефаритът е една от най-честите клинични прояви.

Представяме клиничен случай на 6-годишно момиче със засягане на клепачите и скалпа.

Ключови думи: *psoriasis vulgaris, клепачи.*

ABSTRACT

Psoriasis vulgaris is a systemic, chronic recurring, immunemediated skin disease with a genetic component. Provocation factors such as infections, burns and some medications act as triggers for the disease. The prevalence varies in different countries but most commonly between 0.5-2% of the population are affected. The classic clinical skin sign are the erythemo-squamous papules and plaques. The involvement of the eyes and eyelids is observed in 10-53% of all cases of psoriasis, with blepharitis being one of the most common clinical features.

We present a clinical case of a 6-year-old girl with eyelid and scalp involvement.

Keywords: *psoriasis vulgaris, eye lids.*

ВЪВЕДЕНИЕ

Още през 1808 Willian R. обособява за първи път заболяването като нозологична единица, спомагайки за разграничаването му от лепра [1]. Псориазисът засяга между 0.5-2% от населението на земята. В Американска Самоа е измерена най-ниската честота от 0% докато сред арктическите народи най-високата – 11.8% [2]. Днес е общоприето, че заболяването е хронично, мултифакторно, имуномедирано, обхващащо освен кожата и други органи и системи [3].

Очните засягания, от своя страна, се откриват между 10-53% сред болните с псориазис. Псориаитичният блефарит е едно от най-честите такива[5].

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за момиче на 6-годишна възраст чиято анамнеза е снета по данни на пациента и нейната майка. Съобщава се за появата на зачервени, лющещи се обриви в областта на клепачите и скалпа датиращи от няколко месеца. Постепенно измененията са се разширили до достигане на сегашните размери. Съобщават за фамилна обремененост - майката има братовчед страдащ от *psoriasis vulgaris*.

Установяват се еритемо-сквамозни плаки по горни и долни клепачи (фиг. 1 и 2), в скалпа, в областта на вертекса (фиг.3). В областта на клепачите откъм медиалните кантуси се наблюдават еритемо-сквамозни плаки. Пациентката съобщава и за сърбеж в засегнатите области. Лактите, коленете и останалата част от кожата на тялото са без изменения. Не дава данни за болки и заболявания на ставите, които са с пълен обхват на движение. Няма патологични изменения в областта на ноктите и



Фиг. 1. Изглед при затворени очи. Наблюдават се еритемо-сквамозни плаки, като кожата откъм медиалните кантуси е по-засегната.



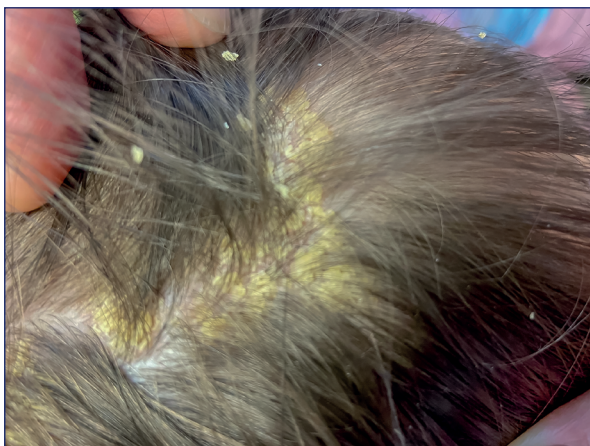
Фиг. 4. Умерено подобрене след лечение в продължение на 20 дни с пимекролимус (Elidel® крем).



Фиг. 2. Изглед с отворени очи.



Фиг. 5. Умерено подобрене след лечение в продължение на 20 дни с пимекролимус (Elidel® крем).



Фиг. 3. Десквамация в скалпа.

епонихиума им. Лабораторните данни не дават отклонение от нормата.

При пациентката бе започната терапия с пимекролимус (Elidel® крем). След приложението в продължение на 20 дни, се наблюдава умерено подобрене (фиг.4, фиг.5).

ОБСЪЖДАНЕ

Psoriasis vulgaris е системно, хронично-рецидивиращо, имуномедирано кожно заболяване с генетична предиспозиция. 30% от пациентите са фамилно обременени. Честотата варира в различните страни, но най-често влиза в границите 0.5-2% от населението[1]. В левкоцитния инфилтрат преобладават CD-4 и CD-8 Т-клетки. Класифициран като Th-1 заболяване, в патогенезата на псориазиса участие взимат множество цитокини като TNF- α , интерферон- γ , IL-1, IL-8, IL-6, IL-12, IL-17, които способстват за кератиноцитната пролиферация, ангиогенезата, неутрофилната миграция и епидермалната хиперплазия[3][8]. В до 90% от случаите в клиничната картина преобладават еритемо-папуло-сквамозните плаки засягащи най-често лакти, колена, скалп, ръка и сакралната област. Механичните травми водят до активиране на инфламаторния процес на мястото на травмата – феномен на Кьобнер [2].

Сред 203 случая на дерматит на клепачите, Guin JD открива данни за псориазис в 7%

от тях[4]. Очните засягания, от своя страна, се откриват между 10-53% сред болните с псориазис. Клепачите, конюнктивата, роговицата, увеята, ирисът, цилиарното тяло, лещите могат да бъдат поразени. Сред очните псориаитични засягания, блефаритът е едно от най-разпространените[5][6]. Засягането се разделя на антериорно, обхващащо миглите с мастните жлези на Zeis и потните жлези на Moll, и постериорно засягане, което включва и мейбомиевите жлези[10]. Постоянната иритация от блефарита може да доведе до ектропион, мадароза, трихиаза и перманентна увреда на зрението[5][6]. Друго възможно усложнение е запушването на отворите на мейбомиевите жлези, което се подозира, че е в резултат на повишения клетъчен търноувър и пролиферация[5][6][9].

Смята се, че засягането на клепачите, подобно на лицето, е прогноза за тежко протичане на псориазиса. При такава изява се подозира засягане и на лицето, но поради фотоекспонирането му лезии липсват. От своя страна клепачите често са недостъпни за УВ лъчите и благоприятното им влияние върху псориаитичната плака, вероятно поради честото носене на слънчеви очила с УВ защита и анатомичната характеристика на областта[5][6][7]. При пациентката, която представяме, засягането на клепачите е без описаните усложнения. Тъй като според литературата тя се определя като високорискова за очни и системни усложнения, пациентката трябва да бъде внимателно проследена[12]. За третирането на блефарита са удачни топлите компреси и ексфолиацията с измивни средства. Локалната терапия с tacrolimus унгвент или pimecrolimus крем е с добра ефективност и поносимост [5][6][11][12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очното засягане при псориазис вулгарис е рядко. Поради разпространението на заболя-

ването в други части на кожата и системи, е възможно да бъде пренебрегнато. Добра клинична практика би било при пациенти с псориазис вулгарис освен на предилекционните лезионни места да бъде обърнато внимание и на евентуално очно поражение. Пренебрегването му може да доведе до тежки усложнения. Нещо повече, очните поражения могат да допринесат за оценката на тежестта и прогнозата на заболяването.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Willan R. On cutaneous diseases. London: J Johnson, St Paul's Churchyard, 1808.
2. Christophers, E. Psoriasis - epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol, 2001, 26(4):314-320.
3. Griffiths, C. E., & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;370(9583): 263-271.
4. Guin JD. Eyelid dermatitis: experience in 203 cases. J Am Acad Dermatol, 2002;47:755-765.
5. Демерджиева, З. Очни промени при пациенти с псориазис. С., ПринтЗоун, 2020:22.
6. Demerdjieva, Z., Mazhdrakova, I., Tsankov, N. Ocular changes in patients with psoriasis. Clin Dermatol, 2019 ;37(6):663-667.
7. Bernhard, J. D., Kumar, B., & Sharma, V. K. Is Eyelid Involvement a Sign of Severe Psoriasis? Dermatologica, 1987;174(3):151.
8. Rajguru JP, Maya D, Kumar D et al. Update on psoriasis: A review. J Family Med Prim Care. 2020 28;9(1):20-24.
9. Zengin, N., Tol, H., Balevi, Ş. et al. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. Acta Ophthalmol Scand, 2009;74(4): 358-360.
10. Wolf, R., Orion, E., Tüzün, Y. Periorbital (eyelid) dermatides. Clin Dermatol 2014; 32(1): 131-140.
11. Lebwohl M., Freeman, A. K., Chapman et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. J Am Acad Dermatol, 2004; 51(5): 723-730.
12. Демерджиева З., Богданов И., Цанков Н. и сътр. Очни промени при псориазис. Описание на клиничен случай. Дерматол и Венерол, 2018;57(2):27-30.

ПЕМФИГУС ВУЛГАРИС И МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

Айлин К. Кафелова, Димитрина К. Серафимова, Косара В. Дреновска, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София
a.kafelova@abv.bg

PEMPHIGUS VULGARIS AND MYASTHENIA GRAVIS

Aylin K. Kafelova, Dimitrina K. Serafimova, Kossara V. Drenovska, Lyubka G. Miteva, Snezhina G. Vassileva

Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Sofia
a.kafelova@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Pemphigus vulgaris (PV) е рядка автоимунна булозна дерматоза, медирана от автоантитела от клас IgG, насочени срещу епидермалните дезмосоми. PV се разглежда като органоспецифично заболяване, засягащо основно кожата и видимите лигавици, но в редица случаи се установява асоциация с други нозологични единици, много от тях с автоимунна генеза. При съчетание на три и повече автоимунни състояния се обсъжда развитието на т.нар. Мултиплен автоимунен синдром (MAC), при който се описва съчетание на myasthenia gravis (MG), тимом, и др., в т.ч. пемфигус. Ние наблюдавахме пациентка с дългогодишен PV и последващо развитие на MG.

Ключови думи: pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, мултиплен автоимунен синдром (MAC)

ABSTRACT

Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune bullous disease mediated by IgG autoantibodies directed against epidermal desmosomal antigens. PV is regarded as organ specific disease that involves the skin and mucous membranes but numerous associations with other disorders of autoimmune nature have been reported. The term multiple autoimmune syndrome (MAS) was introduced to characterize the associations of three or more autoimmune diseases, such as myasthenia gravis (MG), thymoma, etc., including pemphigus. We report a patient with chronic PV and subsequent development of MG.

Keywords: pemphigus vulgaris, myasthenia gravis, multiple autoimmune syndrome (MAS)

ВЪВЕДЕНИЕ

В последните години значителен интерес предизвиква изучаването на асоциацията на pemphigus vulgaris (PV) с редица заболявания, включително инфекции, сърдечно-съдови, ендокринни, хематологични и невропсихиатрични [1]. Установено е също, че пациенти с автоимунни заболявания са по-склонни да развият други автоимунни съпътстващи състояния, което дава основание да се предложи концепцията за Мултиплен автоимунен синдром (MAC) [2, 3]. При болни с PV са описани съчетания с thymoma, myasthenia gravis (MG), Hashimoto thyroiditis, alopecia areata и diabetes mellitus [4].

Наблюдаваният от нас случай е на 50-годишна пациентка, при която в хода на протичане на PV се диагностицира MG.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 50-годишна жена, с клинично, хистологично и имунопатологично доказан през 2007г. муко-кутанен вариант на PV. След системна кортикостероидна терапия в Клиниката по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Александровска“, пациентката е проследявана амбулаторно до достигане на клинична ремисия при минимална кортикостероидна доза.

На фона на поддържаща терапия през следващите години са отбелязани няколко рецидива с по-лека клинична изява и бързо повлияване при корекция на дозата. През 2014г. пациентката съобщава за интермитентна поява на нарушен говор – дисфония и ринолалия, интерпретирани като тревожно-депресивно разстройство. През 2019г. същите оплаквания се задълбочават до степен на невъзможност за преглъщане и говор, последвани от поставяне

на назо-гастрална сонда в спешен център за период от 20 дни. През 2020г. симптоматиката се допълва от проксимална мускулна слабост и затруднени движения.

Като придружаващи заболявания са налице надкамерна тахикардия, максиларен синусит, хронична автоимунна уртикария и тревожно-депресивно разстройство.

За последната хоспитализация в клиниката пациентката се самонасочва поради влошаване на състоянието, свързано с поредна поява на единични ерозии по лигавицата на устната кухина и кожата на тялото, но също и увредено общо състояние – значителна редукция на тегло, умора, безсилие, затруднени говор, преглъщане и движение.

Клинично се наблюдават дисеминирани единични полициклични еритемни участъци, на места покрити със сквами, единични ерозии и множество нумуларни хиперпигментни постлезионелни макули в областта на кожата на лице, трункус и крайници (Фиг. 1). Налице са единични ерозии в областта на букалната мукоза и небните дъги (Фиг. 2).

Рутинните лабораторни изследвания не показват значими отклонения от референтните стойности, с изключение на леко завишени стойности на СУЕ и на периферните неутрофили и еозинофили.

Индиректната имунофлуоресценция уста-



Фиг. 1. PV - постлезионни хиперпигментации на местата на предшествващи булозно-ерозивни промени по трункуса и лицето.



Фиг. 2. PV - активни ерозии по оралната лигавица.

новява циркулиращи антинуклерани антитела (ANA) в титър 1:1280.

По повод персистиращата мускулна слабост е осъществена консултация с невролог, при която се констатира дисфагия, дисфония, липсващи фарингеални рефлекс двустранно, непълно затваряне на очните цепки при липса на други отклонения в неврологичния статус и е предложена диагноза Миастенен синдром. Пациентката е насочена към Клиниката по неврология за допълнителни изследвания, посредством които се установяват анти-acetylcholine receptor (AChR) антитела 54 nmol/l и анти-muscle specific kinase (MuSK) антитела <0.01. Магнитно-резонансната томография (МРТ) на главата с контрастно усилване показва нормален образ на главен мозък и шийен миелон. Компютърната томография (КТ) на медиастинум е без данни за тимом.

Въз основа на клиничните симптоми, резултатите от изследванията и проведените консултации се прие, че се касае за пациентка с PV, при която се развива MG. Назначена е терапия с 40mg methylprednisolone, с плавна редуциране на дозата под клиничен и параклиничен контрол, на фона на която се наблюдава значителна редукция на еритема и размера на лезиите. Терапията е допълнена с pyridostigmine 60mg по схема с благоприятно повлияване на неврологичната симптоматика.

ОБСЪЖДАНЕ

PV и MG са мултифакторни заболявания, при които се наблюдава дисрегулация в придобития имунитет. Вероятно роля играят различни алели на HLA системата и последващо отключване от фактори на околната среда - инфекциозни агенти, медикаменти и психо-соматични фактори. Автоантителата са в основата на имунопатогенезата на двете нозологии.

PV е автоимунна булозна дерматоза с хронично-прогресиращо протичане, медирана от IgG-антитела. Последните са насочени срещу desmoglein 1 и desmoglein 3 - адхезионни мембранни протеини на повърхността на кератиноцитите, елемент от структурата на дезмозомите, участващи в изграждането на междуклетъчни контакти. Настъпващата акантолиза води до формиране на були и ерозии.

PV е с най-висока честота в Европа и САЩ, с предилекция към женския пол и възраст над 50 години. Унаследяването е полигенно, като се описва асоциация със следните алели: HLA-DRB1*0402, HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 и HLA-DQB1*0503 [5]. Подчертаната склонност към развитие на други автоимунни заболявания при семейства, страдащи от PV, подкрепя наследствената предиспозиция към автоимунитет и значението на генетичните фактори.

В свое мащабно проучване Narla и Silverberg изучават асоциацията на пемфигус и пемфигид с други автоимунни заболявания. Те обхващат около 20% от хоспитализациите в САЩ за периода 2002-2012г. Данните показват, че при пемфигус се установява асоциация с 9 от 29 автоимунни заболявания, сред които като най-значими са посочени витилиго, еозинофилен езофагит и MG [6].

Разглеждайки паранеопластичния пемфигус, Wang и съавт. установяват, че 39% от група с 55 пациенти са имали мускулна слабост, а 35% са били диагностицирани с MG и наличие на анти-AChR антитела [7].

MG е органо-специфично автоимунно заболяване, медирано от циркулиращи антитела от клас IgG, насочени срещу мускулно-специфична тирозин-киназа и никотиновите ацетилхолинови рецептори в постсинаптичната мембрана на невро-мускулния синапс, в резултат на което се нарушава невро-мускулното предаване. Болестността е около 20 на 100 000 души, с лек превес на женския пол. Основни клинични симптоми са слабост и лесна уморемост в различни мускулни групи, вкл. двигателните мускули на очите, оро-фарингеалните, проксималните мускули на крайниците и междуребрните мускули, която се засилва при физическа активност и намалява при покой [8].

Съгласно литературни данни от клинично проучване на 127 пациенти с MG, 65.4% от тях страдат от поне едно придружаващо заболяване, а у 15% от болните, то е автоимунно [9]. Подобна честота на едновременно развитие на MG и друго автоимунно заболяване (13%) откриваме в докладваните по-рано резултати на Мао и съавт, които анализират достъпни научни публикации на английски език за период от 1960 до 2010 г. и съобщават, че най-често се касае за патология на щитовидната жлеза с автоимунен характер [10]. Епидемиологично проучване на Green и съавт., включващо група от 1032 пациенти сочи още по-висок процент, като се съобщава, че 26.6% от болните с MG са имали лична анамнеза, а 28.4% са съобщили за фамилна анамнеза за друго автоимунно заболяване [11]. За сравнение може да се посочи, че честотата на автоимунните заболявания сред общата популация варира между 3% и 9% [12]. Що се касае до спектъра диагнози, най-чести са съчетанията със заболявания на щитовидната жлеза (11.4%), хематопатии (3.2%) и ревматоиден артрит (2.7%). Съчетанието с PV е изключително рядко.

Наличието на повече от едно автоимунно заболяване при отделен пациент повдига редица въпроси, свързани с патогенетичните механизми и наследствеността. В стремежа да се открие свързващо звено се лансира хипотезата за IgG4-медирани автоимунни заболявания [13]. Те се характеризират с патогенни, антиген-специфични автоантитела от подклас IgG4. Приема се, че действието им е насочено към четири таргетни структури: централната и периферната нервна система, бъбреците, кожата и лигавиците, както и съдовата система и разтворимите антигени в кръвообращението. MG, PV и тромботичната тромбоцитопенична пурпура се причисляват към групата на IgG4-медирани автоимунни заболявания [14]. В българската литература е налице описание на асоциация на MG и пемфигус еритематозус при пациент с тимом [15].

Бъдещи изследвания ще допринесат за пълно разкриване на начина, по който си взаимодействат наследствеността и факторите на околната среда при възникването и развитието на заболяванията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният клиничен случай демонстрира рядката паралелна изява на две автоимунни заболявания, PV и MG. Тази находка предполага асоциация на двете нозологии на базата на общ генетичен терен и сходни патогенетични механизми и насочва клиничното мислене към вероятен MAC.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA et al. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the USA. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 1290-1298.
2. Humbert P, Dupond JL. Les syndromes auto-immuns multiples (S.A.M.) [Multiple autoimmune syndromes]. *Ann Med Interne*. 1988; 139 (3): 159-168.
3. Parameswaran A, Attwood K, Sato R. et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 729-738.
4. Grandhe NP, Dogra S, Kanwar AJ. Multiple autoimmune syndrome in a patient with pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85 (1): 91-92.
5. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17026.
6. Narla S, Silverberg JL. Associations of pemphigus or pemphigoid with autoimmune disorders in US adult inpatients. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82 (3): 586-595.
7. Wang R, Li J, Wang M et al. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *Br J Dermatol*. 2015; 172 (4): 968-975.
8. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8 (5): 427-438.
9. Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S. et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6 (3): 472-478.
10. Mao ZF, Yang LX, Mo XA et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2011; 121 (3): 121-129.
11. Green JD, Barohn RJ, Bartoccion E. et al. Epidemiological evidence for a hereditary contribution to myasthenia gravis: a retrospective cohort study of patients from North America. *BMJ Open*. 2020; 10 (9): e037909.
12. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009; 33 (3-4): 197-207.
13. Koneczny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev*. 2020; 19 (10): 102646.
14. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A. et al. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol*. 2020; 11: 776.
15. Дреновска К., Василева С., Дурмишев А., и сътр. Pemphigus erythematosus в съчетание с тимом и myasthenia gravis. *Алергия и астма*. 2000; 1: 23-26.

PYODERMA GANGRENOSUM КАТО ПАРАДОКСАЛНА РЕАКЦИЯ ОТ ЛЕЧЕНИЕ С ADALIMUMAB

Маргарита Къчева; Здравка Демерджиева; Николай Цанков

Клиника по Дерматология и венерология, Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, София
mkacheva@outlook.com

PYODERMA GANGRENOSUM AS A PARADOXICAL REACTION AFTER ADALIMUMAB THERAPY

Clinic of Dermatology and Venerology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital Sofia

mkacheva@outlook.com

Clinic of Dermatology and Venerology, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital Sofia
mkacheva@outlook.com

РЕЗЮМЕ

Парадоксална реакция по време на терапия с биологично средство представлява поява или екзацербация на патологично състояние, което по принцип се повлиява от такъв клас медикаменти. Множество проучвания доказват, че инхибирането на TNF-а може ефективно да лекува Пиодерма гангренозум. Ние представяме проява на Пиодерма гангренозум като парадоксална реакция от лечение с Адалимумаб при 51-годишна пациентка с псориазис вулгарис.

Ключови думи: адалимумаб; пиодерма гангренозум; парадоксална реакция.

ABSTRACT

A paradoxical reaction during therapy with a biological agent is the appearance or exacerbation of a pathological condition that is generally treated by such class of drugs. Many reports have shown that inhibition of TNF- α could effectively treat Pyoderma gangrenosum. We present a manifestation of Pyoderma gangrenosum as a paradoxical reaction after treatment with Adalimumab in a 51-year-old patient with psoriasis vulgaris.

Keywords: adalimumab; pyoderma gangrenosum; paradoxical reaction.

ВЪВЕДЕНИЕ

Въвеждането на TNF- α блокери промени драстично терапевтичния подход към различни системни хронични възпалителни заболявания, като ревматоиден артрит, спондилоартрит, пла-

катен псориазис и възпалителни заболявания на червата - болест на Крон и улцерозен колит. Адалимумаб е първото рекомбинантно човешко IgG1 антитяло което се свързва специфично с TNF- α и блокира взаимодействието му с рецептори на клетъчната повърхност. Най-честото му приложение е за лечение на псориазис вулгарис; ювенилен идиопатичен артрит и болест на Крон. Описана е ефикасност и при терапия на хидраденитис супуратива. (1)

Пиодерма гангренозум е неутрофилна дерматоза, свързана в 70% от случаите с основно системно заболяване като възпалителна болест на червата, ревматоиден артрит, моноклонална гамопатия или злокачествено заболяване. (1,2)

Кортикостероидите се считат за терапия от първа линия. Използват се и други имunosупресивни и имуномодулиращи агенти, включително циклоспорин, талидомид, микофенолат мофетил и азатиоприн. (3,4) Въпреки многобройните терапевтични възможности, много случаи на Пиодерма гангренозум са резистентни на лечение.

Множество проучвания доказват, че инхибирането на TNF- α може ефективно да лекува Пиодерма гангренозум (5-8). В литературата се откриват съобщения за успешно третиране на пациенти с Пиодерма гангренозум с инфликсимаб (9,10) и етанерцепт. (11-13) При повечето пациенти адалимумаб изглежда предпочитан вариант за лечение поради лесния прием (подкожно и само на всяка втора седмица) и по-ниската имуногенност. (14,15)

Парадоксално, от друга страна, се съобщава за проявление на Пиодерма гангренозум при пациенти лекувани с TNF алфа антагонисти (1;16)

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 51-годишна възраст с хронично-рецидивиращо заболяване – псориазис вулгарис с над 10 годишна давност. В този период е провеждана конвенционална локална и системна антипсориатична терапия с временен и незадоволителен терапевтичен отговор. Иницирирана е терапия с Адалимумаб 40mg/0,8ml амп. по схема като след четвъртата апликация се наблюдава поява на рани в областта на тялото и крайниците и влошаване на псориазиса.

Пациентката бе хоспитализирана в Клиниката по Дерматология и Венерология при „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“. Дерматологичният статус е представен от еритемосквамозни плаки, наред с които се наблюдават улкуси с различна форма и големина, с подкопани ливидни ръбове и център покрит с гноевиден секрет (фиг.1-3) В областта на стъпалата се наблюдава обилна десквамация и лимфорея.



Фиг. 1.



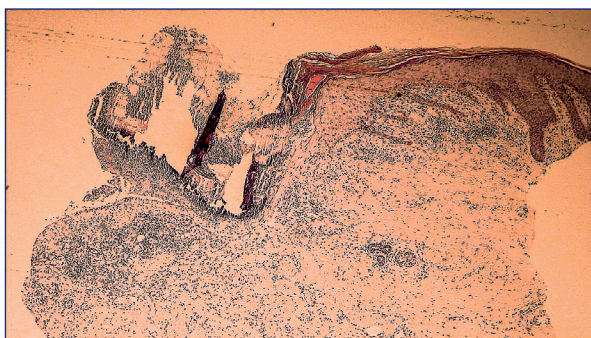
Фиг. 2.



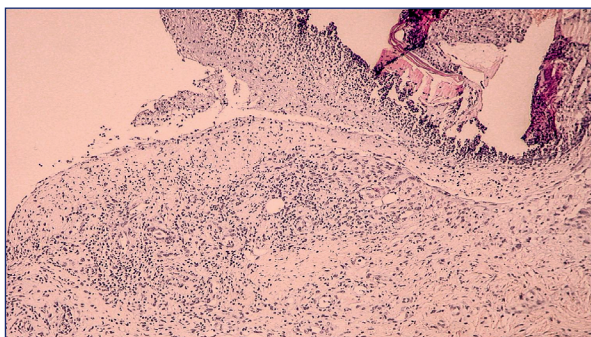
Фиг. 3

От проведените рутинни параклинични изследвания се установиха – левкоцитотоза $11.75 \cdot 10^9/l$ (3,5-10,5), повишение на абсолютния и относителния брой на гранулоцитите, съответно $18.19 \cdot 10^9/l$ (2.0-6.5); 98.4% (50-75), повишение на скоростта на утаяване на еритроцитите – 107mm/h (норма 0-30) и повишение на С – реактивния протеин – 112mg/l (норма 0-5.0).

Беше проведено хистологично изследване, което показва акантолитичен епидермис с улцерация, покрита с корусти, едем в горна и средна дерма. Съдовете в горна и средна дерма са дилатирани и с оточни стени, на места с обструкция, възпалителен инфилтрат около съдовете и дифузно с множество полиморфонуклеари и данни за левкоцитоклазия. Тази хистологична картина насочва към Пиодерма гангренозум (Фиг. 4,5)



Фиг. 4



Фиг. 5

Терапията със системни кортикостероиди бе противопоказана поради придружаващия псориазис вулгарис, и въпреки че пациентката бе достигнала дозата на Метотрексат® про вите, инициирахме терапия с Метотрексат® 20mg седмично, системна антибиотична терапия с Цефтриаксон® 2x1g. дневно, локална терапия с противовъзпалителни и епителизиращи средства, на фона на която бе наблюдавано оформянето на специфични атрофични цикатрикси. (Фиг.6,7)



Фиг. 6



Фиг. 7

ОБСЪЖДАНЕ:

Парадоксална реакция по време на терапия с биологично средство представлява появата или екзацербацията на патологично състояние, което по принцип се повлиява от такъв клас медикаменти. Биологичният агент трябва да има по-рано доказана ефективност при лечението на индуцираното състояние. В този случай парадоксалната реакция се квалифицира като „истинска“ (или „автентична“) (17). Това е добре илюстрирано от индуцирането на „де ново“ псориазис по време на анти-TNF- α терапия. Биологичният агент може също да влоши вече съществуващо състояние (например, псориазисът може да се влоши по време на терапия с анти-TNF- α агент). Като „гранични“ парадоксални реакции се определят развитието на някои имуномедиирани състояния, при които биологичният медикамент не е доказал напълно своята ефективност. Например, по време на терапия с анти-TNF- α може да се появи саркоидоза, но анти-TNF- α медикаментите не са одобрени за лечение на тази грануломатозна болест. (18,19)

Парадоксалните реакции са редки и не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за развитие на биологичните агенти. Впоследствие са докладвани като единични случаи или серия от случаи.

Парадоксални реакции са описани главно с анти-TNF- α агенти. Докладвани са редица случаи на индукция или екзацербация на псориазис при пациенти, третирани с TNF- α антагонисти по повод ревматологични заболявания или псориазис (20,21). Други докладвани парадоксални реакции са: Hydradenitis suppurativa (22); ХУК; Болест на Крон (23); Увеит (24); Васкулит (25).

В литературата са докладвани единични случаи на проява на Пиодерма гангренозум като парадоксална реакция по време на терапия с TNF- α блокери (16,26-28). Описват се два клинични случая с подобна реакция на фона на терапия с адалимумаб по повод псориазис вулгарис. (16,27)

Механизмът на проява на тези парадоксални реакции все още не е напълно изяснен. Хипотезата за тяхната патогенеза сочи дисбаланс в цитокиновата среда. (1) Инхибирането на TNF- α води до до свръхекспресия на интерферон- α , което предизвиква активиране и миграция на Т-клетките. В допълнение, наскоро бе доказано, че TNF- α е ключов регулатор на трафика на неутрофили в лимфната система, така че нейната блокада може да доведе до парадоксално клетъчно поведение. (30)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

С въвеждането на биологичните средства са описани широк спектър от парадоксални реакции. Водещият клас медикаменти свързани с тях са TNF- α блокерите. Сред различните теории обясняващи патогенезата на парадоксалните реакции, неравновесието в цитокиновия баланс е най-реалистичната. Биологичните агенти модифицират цитокиновата среда и може би това води до създаване на благоприятна среда за пренасочване на нови патологични пътища. За изясняване на тази хипотеза както и пълното разкриване на механизма на възникване на парадоксалните реакции са необходими допълнителни проучвания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Toussiot É., Aubin F., Paradoxical reactions under TNF α blocking agents and other biological agents given for chronic immune mediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *Rheumatic and musculoskeletal diseases Open*. 2016;2:e000239.
2. Su WP, Davis MD, Weenig RH, et al. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*. 2004;43:790–800.
3. Powell FC, O’Kane M., Management of pyoderma gangrenosum. *Dermatol Clin*. 2002;20:347–355.
4. Reichrath J, Bens G, Bonwitz A, et al. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:273–283.
5. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:191–211.
6. Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol*. 2007;143:306–308.
7. Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith P. Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol*. 2005;152:1059–1061.
8. Pomerantz RG, Husni ME, Mody E et al. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2007;157:1274–1275.
9. Singh M, Andrew SM, Lear JT. Infliximab as a treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:196–197.
10. Kaur MR, Lewis HM. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2005;153:689–691.
11. Roy DB, Conte ET, Cohen DJ. The treatment of pyoderma gangrenosum using etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:128–134.
12. Pastor N, Betlloch I, Pascual JC, et al. Pyoderma gangrenosum treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept) *Clin Exp Dermatol*. 2005;31:152–153.
13. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55:505–509.
14. Tremezaygues L, Schmaltz R, Vogt T et al.. Management of pyoderma gangrenosum. An update on clinical features, diagnosis and therapy (in German) *Hautarzt*. 2010;61:345–353.
15. Alkhouri N, Hupertz V, Mahajan L. Adalimumab treatment for peristomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:803–806.
16. Kikuchi N, Hiraiwa T, Ohashi T, Hanami Y et al. Pyoderma gangrenosum possibly triggered by adalimumab. *Eur J Dermatol* 2012;22:804–805
17. Viguier M, Rchette P, Bachelez H, et al. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5:421–431.
18. Toussiot E, Pertuiset E. TNF α blocking agents and sarcoidosis: an update. *Rev Med Interne* 2010;31:828–837.
19. Toussiot E, Pertuiset E, Kantelip B, et al. Sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:471–475.
20. Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9: 1–14.
21. Collamer A. N., Guerro K. T., Henning J. S., et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis fac-

tor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res.* 2008; 59: 996–1001.

22. Faivre C, Villani AP, Aubin F et al. . Hidradenitis suppurativa (HS): an unrecognized paradoxical effect of biological agents (BA) used in chronic inflammatory diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1153–1159.

23. Toussirot É, Houvenagel É, Goëb V et al. . Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- α therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine*, 2012;79:457–463.

24. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Muñoz, S., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2007; 86: 242–251.

25. Sokumbi O., Wetter DA, Makol A. et al. . Vasculitis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors.

Mayo Clin Proc 2012;87:739–745.

26. Vestita M, Guida S, Mazzocchi S, Loconsole F, Foti C. Late paradoxical development of pyoderma gangrenosum in a psoriasis patient treated with infliximab. *Eur J Dermatol.* 2015;25(3):272–273.

27. Benzaquen, M., Monnier, J., Beaussault, Y. et al. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: Effectiveness of ustekinumab. *Austral J Dermatol*, 2017; 58(4), e270–e271.

28. Kowalzik L, Bertolini J, Baumann C et al. Paradoxical reaction to etanercept: development of pyoderma gangraenosum during therapy of psoriasis arthritis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013; 11: 447–449.

29. Arokiasamy S, Zakian C, Dilliway et al. Endogenous TNF α orchestrates the trafficking of neutrophils into and within lymphatic vessels during acute inflammation. *Sci Rep* 2017;7:441–445.

СПОРОТРИХОЗА- КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**Иная М. Махмуд*, Здравка Демерджиева*, Николай К. Цанков*****Клиника по Дерматология и Венерология – Аджибадем Сити Клиник**УМБАЛ Токуда - София**inayamahmoud@hotmail.com***SPOROTRICHOSIS – A CASE REPORT****Inaya M. Mahmoud*, Zdravka Demerdjieva*, Nikolai K. Tsankov*****Department of Dermatology and Venerology - Acibadem City Clinic**Tokuda University Hospital - Sofia**inayamahmoud@hotmail.com***РЕЗЮМЕ**

Споротрихозата е грануломатозна микотична инфекция в следствие на увреждане на кожата, подкожна тъкан и често регионалните лимфни възли. Основен причинител е диморфната гъбичка *Sporothrix schenckii* която живее по разлагаща се растителност, мъх и почва. Споротрихозата е най-често срещаната подкожна микоза в света и се представя обикновено в лимфокутанна форма. Болестта протича обикновено под формата на спорадични или ендемични огнища, като най-засегнати са някои географски области на Бразилия, Южна Африка и Австралия. Основните механизми на заразяване при хората са посредством инокулация при контакт на контаминирана почва или растения и проникване през наранената кожна или лигавична повърхност, както и инхалиране на спори на гъбичките и попадането им в дихателната система. В зависимост от степента на инвазия и имунологичната резистентност на пациента, инкубационният период варира от няколко седмици до няколко месеца. След подкожна инокулация, *S. schenckii* расте локално и формира споротрихоза на плака (plaque sporotrichosis). Този процес може да се разпространи проксимално и да причини нодуларен лимфангит.

Ключови думи: *вСпоротрихоза, Sporothrix Schenckii*

ABSTRACT

Sporotrichosis is a granulomatous mycotic infection caused by *Sporothrix schenckii*, a common saprophyte of soil, decaying wood, hay, and sphagnum moss, that is endemic in tropical/subtropical areas such as Brazil, South Africa and

Australia. It characteristically

involves the skin and subcutaneous tissue following traumatic inoculation of the pathogen. After a variable incubation period, progressively enlarging papulo-nodule at the inoculation site develops that may ulcerate (fixed cutaneous sporotrichosis) or multiple nodules appear proximally along lymphatics (lymphocutaneous sporotrichosis). Osteoarticular sporotrichosis or primary pulmonary sporotrichosis are rare and occur from direct inoculation or inhalation. Disseminated cutaneous sporotrichosis or involvement of multiple visceral organs, particularly the central nervous system, occurs most commonly in persons with immunosuppression.

Keywords: *Sporotrichosis, Sporothrix Schenckii, treatment*

ВЪВЕДЕНИЕ

Класическата форма на споротрихоза е лимфокутанна, след инокулация в областта на ръката. Типично е няколко седмици след леко нараняване да се образува еритемна папула, пустула, дълбок нодулус или язва. Лезията обикновено трудно се диагностицира в тази фаза и може да се излекува спонтанно. След появата на първичната лезия, допълнителни подобни нодули могат да се образуват в регионалните лимфни възли на засегнатото място, като всеки нодул е по-проксимално разположен от предишният. Лезиите които са най далече от инокулацията не улцерират, за разлика от дълбоките синьо-червени нодули на мястото, на който могат да се развият улцерации. Въпреки хроничният курс, пациентът не е системно болен. Има няколко по редки форми на споротрихоза като Fixed Cutaneous (Plaque) Sporotrichosis -дермална папула, пустула или

нодулус на мястото на инокулация няколко седмици след нараняването. Може да се уголеми до верукозна плака или язва с индурация. Дрениращите лимфни възли са увеличени (chancriform syndrome). Итраконазолът е избраното лечение за повечето пациенти със споротрихоза (3). Типичното клинично представяне на споротрихозата е хронична кожна и подкожна инфекция (6).

Sporotrichosis mucocutanea е резултат на инокулация в оралната мукоза и образуване на язва, засягане на лимфни възли. ДД: карцинома спиноцелуларе. Sporotrichosis cutanea disseminata- лезии като при лимфокутанната форма но разпръснати по цялото тяло. Първична белодробна споротрихоза- инхалиране на спори на гъбичките и попадането им в дихателната система, без кожни прояви. Системната споротрихоза се наблюдава при пациенти със СПИН. Засяга кости, стави и мускули (4).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за младеж на 16 годишна възраст, постъпил в клиниката по повод бавно нарастващо и неболезнено образуване в областта на лява ръка, с давност 10 седмици. Бил е третиран с локални кортикостероиди, Оксикорт спрей, орални и локални антибиотици без подобрение. При първичният преглед пациента е афебрилен. Не отглежда домашни любимци, но съобщава за контакт с улична котка. Активно спортуващ ученик.

Дерматологичен статус: Патологичните изменения ангажират кожата в областта на долната трета на дорзална част на лява предмишница. Налице е бавно прогресиращо, неболезнено, еритемно, некротизирало окръглено образуване с рязко демаркирана от околната здрава кожа граница (фиг.1) Кожното образуване не е съпроводено от субективни оплаквания. Кожните придатъци и видимите лигавици не са засегнати. Не се палпират увеличени лимфни възли.

Лабораторните изследвания не дават отклонения от нормалните лабораторни стойности. Извършено бе микологично изследване, което показва негативен резултат. Материалът за микроскопското и културално изследване е взет от дланта, междупръстие и гръб на ръката. Направено бе образно изследване с резултат:

Рентгенография на лява гъривнена става, лицева и профилна проекции. Няма данни за остри травматични изменения по обхванатите костни структури. Нормално изобразени ставни повърхности с гладко и рязко очертани артикулиращи повърхности. Запазена костна структура. Меките тъкани се представят без особености. Нормално представени епифизи-

рани растежни плочи за възрастта.

Въз основа на резултата от направените изследвания бе изключена дифнозата антракс. Поставена бе диагнозата фиксирана кутанна споротрихоза с основен причинител *Sporothrix schenckii*. Започната бе терапия с Итраконазол Фунгизол 100 мг. два пъти дневно (фиг.1).

Само след една седмица е налице значително подобрение, намаляване на еритема и частично отпадане на некротичните тъкани (фиг.2). На третата седмица се прибавя локална терапия с Фунгофин крем два пъти дневно (фиг.3). Четвърта седмица след започнатото лечение се прибавя локална терапия с Ломексин крем, като се наблюдава и периферно отлепване на некротичната тъкан (фиг.4). На петата седмица има значително подобрение в локалния статус и се започва локална терапия с Вита-Мерфен унгвент 20 гр. (фиг.5). Шеста седмица, прибави се локална терапия с Елоком крем, два пъти дневно (фиг.6). На осмата седмица бе последният прием на Итраконазол Фунгизол 100 мг. като се прибавя локална терапия с Бетафузин крем, два пъти дневно (фиг.7). Десета седмица пациента продължава да третира локално с Вита-Мерфен унгвент 20 гр. (фиг.8). Пациентът се явява клинично здрав след единадест седмици. (фиг.9).



Фиг. 1.



Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 7.



Фиг. 4.



Фиг. 8.



Фиг. 5.



Фиг. 9.



Фиг. 6.

ОБСЪЖДАНЕ

Sporothrix schenckii е диморфна гъба, изоллирана за първи път през 1896 г. от студента по медицина Бенджамин Шенк в болница Джон-Хопкинс в Балтимор от кожни лезии на 36-годишен пациент. *S. schenckii sensu lato* е комплекс от филогенетично различни видове, които се различават по географско разпространение и биохимични, фенотипни и генетични характеристики. Членовете на комплекса се срещат по целия свят, особено в богати на целулоза почви от тропически и субтропични райони с температури около 30 ° C и висока влажност. *S. schenckii* има способността да

превключва между нишковидни форми (мухъл) и дрожди в отговор на термични стимули и други екологични сигнали. В природата гъбата расте в мицеларната си форма, като произвежда изобилни инфекциозни конидии. След предаване на хора или други бозайници, гъбичките се превръщат в дрожди, което може да причини сериозни хронични инфекции (6). Документирана е споротрихоза асоцирана с редица други животни като глигани, камили, говеда, шимпанзета, кучета, делфини, магарета, птици, лисици, коне, мулета, полски мишки и плъхове. Разпределението на възрастта и пола на заболяването варира в различните региони в зависимост от експозицията. Най-често се наблюдава при пациенти под 30-годишна възраст, но децата също могат да заболели от споротрихоза. Предполага се, че те придобиват инфекцията, докато играят на открито (5). В някои региони инфекцията се придобива след контакт с болни (6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме клиничен случай на пациент със кожна форма на споротрихоза, който след терапия продължила 11 седмици е клинично

здрав. Диагнозата е поставена въз основа на клиничната картина, анамнестичните данни и обективният статус на пациента.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kauffman C.A., Bustamante B., Chapman S.W., et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. *IDSA Guidelines for Management of Sporotrichosis*. 2007;45:1255–1265.
2. Filho A., Estacia C., Gameiro R., et al., Ocular and cutaneous sporotrichosis. Case Report. *Am J Ophthalmol.*, 2020; 20(20):100885.
3. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A., Nodular Lymphangitis (Sporotrichoid Lymphocutaneous Infections). Clues to Differential Diagnosis. *J Fungi (Basel)*, 2018; 4(2):56.
4. Burgdorf W., Plewig G., Wolff H.H., et al. Subcutaneous Mycoses, Sporotrichosis (Schenck 1898) In: *Braun-Falco's Dermatology*, Munich, Springer, 2009:227-228
5. Bhutia P., Gurung S., Yegneswaran P., et al. A case series and review of sporotrichosis in Sikkim, *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(8):603-608.
6. Wolff D., Feldt T., Reifemberger J., et al. Cutaneous Sporotrichosis in Immunocompetent Patient after travel to Peru, *J Clin Microbiol*, 2018; 56(11): e01958-17.

КОЖНИ РЕАКЦИИ ПРИ УХАПВАНЕ ОТ КОНСКА МУХА

Йоана Н. Александрова, Косара В. Дреновска, Любка Г. Митева, Снежина Г. Василева
Катедра по дерматология и венерология, МФ, МУ – София
nikolaeva_joana@yahoo.co.uk

LOCAL SKIN REACTIONS DUE TO HORSE FLY BITE

Yoana N. Aleksandrova, Kossara V. Drenovska, Lyubka G. Miteva, Snejina G. Vassileva
Department of Dermatology and Venerology, Medical Faculty, Medical University – Sofia
nikolaeva_joana@yahoo.co.uk

ВЪВЕДЕНИЕ

Локалните кожно-алергични реакции спрямо инсектни ухапвания са много чести в дерматологичната практика. През последните години ставаме свидетели на атипични прояви при различни възрастови групи.

Възможна причина за непознатите до момента кожни реакции е разпространението на инсектни видове, нехарактерни за нашия географски район, което най-вероятно е свързано с настъпващите климатични изменения, изразяващи се в трайно покачване на средната годишна температура и доближаване до субтропичния климат.

През лятото на настоящата 2020 година наблюдавахме, няколко случая с идентична клинична картина. Представяме два от случаите при пациенти от различни възрастови групи.

КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ**Клиничен случай 1**

Момче на 8 години, без придружаващи заболявания. Ухапването е в Софийска област, месец юли 2020 г. Съгласно анамнестичните данни, се усеща силна болка по време на ухапването, в последствие се появява хеморагична макула, а ден по-късно се развива еритемо-едемна плака с кръгла форма и размер 10 см в диаметър, покачва се и локалната температура (Фиг. 1). Липсват общи оплаквания. След системно приложен антихистамин Desloratadin в доза 2.5 mg еднократно дневно и локално приложение на Fusidic acid/Betamethasone на 12 часа, лезиите преминават без остатъчни прояви за 7 дни.

Клиничен случай 2

Жена на 49 г, без придружаващи заболявания. Ухапването е през месец август 2020 г, София. Анамнестично се усеща кратка силна болка, а в рамките на часове се обособява ери-

темо-едемна плака, достигаща 15 см/диаметър, с повишена локална температура (Фиг. 2). Централно се наблюдава хеморагична макула, която за 1-2 дни еволюира в папула с последващо улцерирание (Фиг. 3). Клиничните изменения се съпровождат от силен сърбеж. Липсват общи оплаквания. След системно приложен Rupatadine 10 mg, по 1 таблетка на 12 часа и локално приложени Fusidic acid/Betamethasone на 12 часа, клиничните прояви преминават с остатъчен атрофичен, окръглен цикатрикс, с размери 5 мм/диаметър.



Фиг. 1. Еритемна окръглена плака в областта на медиална повърхност на ляво бедро.



Фиг. 2. Еритемна окръглена плака в областта над дясна поплитеална ямка.



Фиг. 3. Улцерация на папулата в центъра на плаката.

ОБСЪЖДАНЕ

От серията от клинични случаи, наблюдавани през лятото на 2020 г., прави впечатление

анамнезата за силна болка на мястото на ухапване и специфична еволюция, свързана с развитието първоначално на хеморагична макула, която често улцерира, повишена локална температура и оформяне на еритемо-едемна, инфилтрирана окръглена плака с диаметър около 10-15 см. Пациентите споделят за наличие на силен сърбеж и липса на болка на мястото на развитата плака. При палпация едемът е „тестоват“, подобен на този при Oedema Quincke, засягащ крайник.

При системно приложение на антихистамини и локални кортикостероиди, симптоматиката отзвучава за около седмица, като едемът персистира най-дълго, а в някои случаи на мястото на некротизата остава атрофичен окръглен цикатрикс.

Подобна серия от клинични случаи е представена на територията на страната, с предполагаем причинител – зли мухи (Simuliidae, Black flies) (1)

Причинителят не бе известен до момента, в който един от пациентите с изразена и типична клинична картина не представи, хванатото насекомо. (Фиг. 4) . От направения ентомологичен анализ става ясно, че се касае за т.нар. конска муха – *Haematopota pluvialis*, семейство Tabanidae, подсемейство Tabanidae. В България са познати 43 вида от семейство Tabanidae, изучавани в региона на Стара Загора, Рила и Родопи. (2) Най-често срещаният и известен вид в страната е *Tabanus bovinus*, който има предпочитание към добитък и достига размери 25-30 мм в дължина.

Haematopota pluvialis е важно в епидемиологично отношение насекомо като вектор на някои заболявания като антракс, туларемия, трипанозомиаза, анаплазмоза и бруцелоза. Характерно за това насекомо е специфично предпочитание към ухапвания по долните крайници, както и определена сутрешна активност (3). В серията от клинични случаи, наблюдавани от нас, локализацията на ухап-



Фиг. 4. *Haematopota pluvialis*.

ванията беше по долния крайник в 100% от случаите, като част от тях бе в областта на бедрото (40%), а останалите в областта на подбедрицата (60%), включително перималеклоно.

Според литературните данни, при ухапване от слюнчените жлези на насекомото се отделят два компонента, които най-вероятно се свързват и с характерната клинична картина, а именно появата на силна болка, хеморагична макула и в последствие улкус. От една страна, това е ензимът хиалуронидаза, който е с подчертана активност – 32 пъти по-силна спрямо хиалуронидазната активност на папатацевата муха (*Phlebotomus papatasi*) (4). От друга страна са налични и т.нар саливарни екстракти (*Salivary gland extracts*), които имат изразена антикоагулантна активност – специфична антитромбинова активност (5). Последващият еритем и едем и силният сърбеж са свързани с алергичните реакции, като при семейство *Tabanidae* те са с локален характер и много рядко системни – анафилактичен шок. Интересна е хипотезата за оса-конска муха синдром (*wasp-horsefly syndrome*) (6), според която локалната реакция се дължи на кръстосана реактивност спрямо ензима хиалуронидаза на *Haematopoda pluvialis* и отровата на *Hymenoptera* (оса). Такава реактивност с кръстосан алерген е доказана при *wasp-mosquito-syndrome*, което обяснява, защо локалният отговор е толкова силно изразен, дори и при първа среща с насекомото.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представяме малко познат за територията на страната причинител на тежки локални реакции, без възрастови и полови различия при клиничната картина.

Във връзка с епидемиологичното му значение като преносител на различни инфекциозни причинители е добре да се обърне внимание при подобни кожни оплаквания и да се изключи системно инфекциозно заболяване.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Дърленски Р., Богданов И., Лангуров М. и сътр. Инсектен дерматит от зли мухи (*Simuliidae*) с еризипело-подобни промени и алгоритъм за лечение. *Дерматол и Венерол*. 2020; 59(2):19-25.
2. Ganeva DI. New data about the tabanids (*Diptera: Tabanidae*) from Bulgaria. *Travaux du Museum National d'Histoire Naturelle "Grigore Antipa"*. 2000; 42: 133-142.
3. Baldacchino F, Puech L, Manon S, et al. Biting behaviour of *Tabanidae* on cattle in mountainous summer pastures, Pyrenees, France, and effects of weather variables. *Bull Entomol Res*. 2014;104(4):471-479.
4. Volfova V, Tothova V, Volf P. Hyaluronidase activity in the salivary glands of tabanid flies. *Insect Biochem Mol Biol*. 2016;73:38-46.
5. Kazimirová M, Sulanová M, Trimmell AR, et al. Anticoagulant activities in salivary glands of tabanid flies. *Med Vet Entomol*. 2002;16(3):301-309.
6. Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, et al. The wasp-horsefly syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40(2):61-63.

IN MEMORIAM



ПРОФЕСОР НЕВЕНА ВЛАДИМИРОВА БЕРОВА (19.01.1931-28.08.2021)

След тежко и мъчително боледуване Професор Невена Владимирова Берова ни напусна завинаги.

Напусна ни учителят на поколения български дерматолози, дерматоалергологът, ученият, авторът на многобройни статии, доклади, монографии, които станаха достояние на международната дерматологична общественост. Напусна ни учителят, преподавателят, ерудираният специалист, очарователната и елегантна жена, чието присъствие никога не оставаше незабелязано във всички дерматологични събития у нас и в Европа.

Професор Невена Берова бе автор на над 150 публикации в национални и международни научни списания, на 15 рационализации, 1 изобретение. Тя бе член-кореспондент на Шведското дерматологично дружество, почетен член на Баварското дерматологично дружество.

През 1964 г. тя заедно с аржентинския проф. Д. Кан осъществява производството на алергени за интракутанно тестване, които по-късно внедрява в практиката. Като завеждащ лабораторията по “Дерматоалергология” към Университетската кожна клиника в София тя въвежда в дейността изследване на серумни имуноглобулини и по-специално на ИгЕ, криоглобулини, лимфоцитотрансформационен тест, определяне на кожната реактивност към хистамини и простагландини, базофилен дегранулиращ тест.

Тя бе част от колектива, който въвежда и ръководи високопланинската терапия на болни с алергични дерматози в местността Саръ-Гьол – Рила планина.

До края на живота си тя бе отдадена на любимата си специалност-дерматоалергология.

На 4 юли през настоящата година тя изнесе последната си лекция – “Интракутанни проби - минало, настояще и бъдеще”. Ние, присъстващите на това събитие бяхме завладяни и очаровани от тази лекция, в която се направи преход от миналото към бъдещето, от ясното и критично слово и ерудицията на професор Невена Берова, от нейния завладяващ съзнанието поглед към това, което е било и това, което ни очаква.

Сбогом, професор Берова!

Sit tibi terra levis Professore!

Николай Цанков

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

Изпращането на ръкописите става по електронен път на e-mail: **buldermsociety@gmail.com**

В списанието се публикуват статии, които не са публикувани в други български или чуждестранни списания. Всички статии подлежат на рецензия. Авторите могат да предложат от 1 до 3 рецензенти, като задължително изпращат и техните e-mail адреси. Авторите посочват рубриката, за която считат, че е насочена тяхната статия. Окончателното решение за това може да бъде взето от главния редактор.

СПИСАНИЕ „ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ” ПУБЛИКУВА СТАТИИ В СЛЕДНИТЕ РУБРИКИ

- ▶ Уводни статии;
- ▶ Обзори;
- ▶ Оригинални научни статии;
- ▶ Терапия на кожните болести и болестите, предавани по полов път;
- ▶ Редки клинични случаи;
- ▶ Писма до редакцията;
- ▶ Репортажи и съобщения за предстоящи конгреси, новини от международната дерматологична общност и дейността на БДД.

НАЧИН НА НАПИСВАНЕ НА СТАТИЯТА

Всяка страница от изпратената статия трябва да бъде номерирана, като се започне от заглавната страница. Тя трябва да съдържа:

1. Заглавие на статията на български и английски език
2. Имената на авторите, които са написани както следва: собствено име, инициал на бащино име, фамилно име (Иван П. Великов) на български и английски език
3. Пълен адрес на университетската клиника, болницата, отделението, ДКЦ или частния кабинет на автора на български и английски език. Служебните адреси се отбелязват със звездичка (*), поставена след името на автора. Ако статията е написана от автори, работещи на различни места, адресът на следващия автор се отбелязва с две звездички(**) и т.н.

Пример:

Иван П. Великов*, Иванка К. Пенчева**, Кирил С. Ганев***

* Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, София

** Клиника по дерматология и венерология, МФ, МУ, Пловдив

*** Отделение по дерматология и венерология, ОБ, Кърджали

Към адресите следва да бъде поставен и e-mail на автора.

ИЗПРАТЕНИТЕ СТАТИИ ТРЯБВА ДА ИМАТ СЛЕДНАТА СТРУКТУРА

1. Заглавна страница
2. Резюме на български и английски език не повече от 250 думи.
3. Ключови думи 3-5. Поставят се след резюметата, съответно на български и английски език.
4. Въведение
5. Материал и методи
6. Резултати
7. Обсъждане на резултатите
8. Библиография
9. Таблицы (номерирани) и заглавията към таблиците се поставят непосредствено след номера на таблицата
10. Фигури (номерирани) и заглавията към фигурите се поставят непосредствено след номера на фигурата

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Имената на авторите.
2. Заглавие на статията,
3. Година; том: начална страница - последна страница.

Пример:

Петров Н, Иванов Н, Иванов Г. Атопичен дерматит. Дерматол и Венерол, 2016; 53: 34-39.
Barband A., F. Granel, How to manage hypersensitivity reactions to biological agents? Eur J Dermatol, 2011; 21: 667-674.

МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИ ПОМАГАЛА И КНИГИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

Автор и/или автори. Заглавие. Под редакцията(П/р) на редактор(и). Град, Издателство, Година

Пример:

Дурмишев А, Дурмишев Л, Приложна дерматотерапия. С., Марин Дринов, 2004. (град София се изписва като „С.”)

Manual of Gender Dermatology. Parish L. C., Brenner S., Parish J.L. Editors. London, Jones&Bartlett Learning. 2011.

ГЛАВИ ОТ МОНОГРАФИИ, УЧЕБНИ ПОМАГАЛА И КНИГИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

Автор(и). Заглавие В: Редактор(и). Заглавие на монографията, учебно помагало, Книга. Град, Издателство, Година: Страници от-до.

Пример:

Берова Н, Попов Я, Златков Н. Уртикария, Пруриго, Пруритус. В: Никола Ботев-Златков (Редактор), Дерматология и сексуално предавани болести. С., Арсо, 1997:217-234.

Weinstein L, Swartz M. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Zoderman W. jr., Zoderman W, Editors. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia. Saunders, 1974, 457-472.

Когато авторите на съответните статии, учебници, монографии са повече от трима се цитират имената само на първите трима автори, като се добавя за българските публикации: „и сътр”, а за чуждестранните публикации: „et al.”

ДИСЕРТАЦИИ СЕ ЦИТИРАТ ПО СЛЕДНИЯ НАЧИН:

Автор. Заглавие. Описание на дисертацията (д.м. или д.м.н.) Катедра или Клиника, Факултет или Болница, Град, Година.

Пример:

Иван С. Гроздев., Терапевтични подходи при болни от псориазис. Дис., Д.М. Катедра по дерматология и венерология, МУ, С., 2008.

ТЕХНИЧЕСКИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Авторите трябва да изпращат статиите си с монтираните в тях снимки, диаграми, таблици и т.н. като текстови файл във формат „WORD”.
2. Таблици, графики, схеми и др. трябва да са черно-бели и да бъдат изпращани всеки от тях като отделен файл върху отделна страница във формат „WORD”.
3. Наименованията на снимките, таблици, графики, схеми и др. трябва да са същите като тези в текста на статията.
4. Снимките /файловете/ към статиите да бъдат:
 - ♦ снимани само с фотоапарат /желателно във формат „RAW”/. Ако са снимани във формат „JPEG” да са с големина над 1 MB, разделителна способност – 300 ppi и минимум 1120 x 1800 px.
 - ♦ снимките се изпращат в оригинал /без каквато и да било обработка/. Те се изпращат най-късно 30 дни преди датата на издаването на списанието за предпечатна обработка.
5. Авторите не трябва да изпращат файлове във формат „PDF” с вградени снимки, таблици, графики, текстове и др.

© Space Vision, графично оформление 2021

© Авторите на статиите - 2021