

Sprawozdanie z VI Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Sekcji Dermatologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Przeł Derm 2011, 98, 449–451

W dniach 16–18 czerwca 2011 roku odbyła się w Jastrzębiej Górze długo oczekiwana konferencja Sekcji Dermatologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD). Konferencję, która odbyła się jednocześnie z XIII spotkaniem naukowym Sekcji Dermatologii Dziecięcej, zorganizowały doc. Iwona Flisiak i dr Danuta Rosińska-Borkowska – osoby niezwykle zaangażowane w rozwój dermatologii dziecięcej i sprawy Sekcji. Obrady obu sekcji otworzyli wspólnie doc. Iwona Flisiak, dr Danuta Rosińska-Borkowska i prof. Adam Włodarkiewicz – przewodniczący Sekcji Dermatologii Dziecięcej (ryc. 1.). Następnie, witając uczestników spotkania i życząc owocnych obrad, zabrali głos prof. Jacek Szepietowski – prezes PTD, prof. Zbigniew Zdrojewski – prorektor Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, oraz prof. Jadwiga Roszkiewicz – kierownik gdańskiej Kliniki Dermatologicznej i przewodnicząca Oddziału Morskiego PTD, na którego terenie odbywały się obrady.

Po ceremonii otwarcia rozpoczęła się, również wspólna, sesja plenarna, podczas której dr Rosińska-Borkowska przedstawiła historię dermatologii dziecięcej, a prof. Włodarkiewicz – historię i perspektywy dalszego rozwoju polskiej dermatologii.

W obszernym, bogato ilustrowanym, opartym na danych historycznych referacie dr Rosińska-Borkowska opisała proces wyodrębniania się dermatologii dziecięcej jako oddzielnej dziedziny dermatologii, podkreślając specyfikę skóry małych pacjentów oraz odmienność przebiegu wielu chorób dermatologicznych u dzieci. Omawiając historię polskiej dermatologii pediatrycznej, przybliżyła sylwetkę prof. Bohdana Michałowskiego, twórcy tej dziedziny w Polsce, założyciela Oddziału Dermatologii Dziecięcej w Szpitalu św. Łazarza w Warszawie. Prace profesora kontynuowały doc. Maria Zawadzka, dr Teresa Iwanowska, a następnie przez wiele lat, aż do zlikwidowania Szpitala św. Łazarza w 2007 roku, sama prelegentka. O tym, jak ważna jest dermatologia dziecięca i jakie jest nią zainteresowanie, może świadczyć fakt, że na organizowanych co roku w szpitalu na Lesznie czerwcowych posiedzeniach Oddziału War-

szawskiego PTD przypadki dziecięce budziły zawsze największe zainteresowanie i dyskusje.

W następnym wykładzie prof. Włodarkiewicz przedstawił historię polskiej dermatologii, która jest i powinna pozostać częścią dermatologii, bo tylko wtedy może się dalej prawidłowo rozwijać. Kolejnym punktem programu sesji plenarnej był wykład imienia prof. Tadeusza Bogdanowskiego, pierwszego w Polsce samodzielnego pracownika naukowego zajmującego się dermatologią, który wygłosił dr J. Koller chirurg dermatolog z Salzburga (Austria). W bardzo jasny i interesujący sposób profesor omówił nowoczesne metody leczenia chirurgicznego przerostów blizn i keloidów.

W drugim dniu obrad odbyło się 5 sesji tematycznych poświęconych różnym problemom dermatologii dziecięcej. Podczas sesji na temat łuszczycy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące występowania tej choroby w populacji dziecięcej (dr M. Kapińska-Mrowiecka, Kraków), zwrócono uwagę na odrębności kliniczne i genetyczne łuszczycy kropelkowatej, która jest częsta u dzieci (dr A. Maciejewska-Radomska, Gdańsk), a także nowe możliwości leczenia łuszczycy skóry owłosionej głowy (prof. J. Szepietowski, Wrocław).



Ryc. 1. Wspólne otwarcie obu konferencji. Od lewej: doc. I. Flisiak, prof. A. Włodarkiewicz i dr D. Rosińska-Borkowska

- ryt®) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. *JEADV* 2007, 21, 311-319.
41. **Dreno B., Fischer T.C., Perosino E., Poli F., Viera M.S., Rendon M.I. i inni:** Expert opinion: efficacy of superficial chemical peels in active acne management: what can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. *JEADV* 2011, 25, 695-704.
42. **Babayeva L., Akassu S., Fetil E., Gunes A.T.:** Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris. *JEADV* 2011, 25, 328-333.
43. **Dreno B., Castell A., Tsankov N., Lipozencic J., Sedorogu S., Gutierrez V. i inni:** Interest of the association retinaldehyde, glycolic acid in adult acne. *JEADV* 2009, 23, 529-532.
44. **Poulin Y., Sanchez N.P., Bucko A., Fowler I., Jarott M., Kempers S. i inni:** A 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: result of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011, 164, 1376-1382.

Otrzymano: 18 X 2011 r.

Zaakceptowano: 27 X 2011 r.

Kwas glikolowy powoduje rozluźnienie komórek warstwy rogowej oraz normalizację rogowacenia.

Wszystkie leki zewnętrzne są dobre, jeżeli są przepisywane w odpowiednim okresie choroby. Pacjent powinien być dokładnie poinformowany przez lekarza o sposobie ich stosowania, a sam musi przestrzegać zaleceń. Bez spełnienia tych warunków żaden lek, zalecony stosownie do objawów trądziku, nie spowoduje ustąpienia zmian.

Piśmiennictwo

- Kanlayavattanakul M., Lourith N.:** Therapeutic agents and herbs in topical application for acne treatment. *J Int Cosmet Sci* 2011, 33, 289-297.
- Kaszuba A., Pastuszka M., Kaszuba A.:** Trądzik pospolicie: leczenie miejscowe preparatami prostymi w terapii naprzemienniej. *Dermatol Prakt* 2010, 4, 3-12.
- Rivera A.E.:** Acne sparring: a review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 659-676.
- Toyoda M., Morohask M.:** Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001, 34, 29-40.
- Smith E.V., Grindlay D.J.C., Williams C.:** What's new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol* 2010, 36, 119-123.
- Wolska H., Gliński W., Placek W.:** Trądzik zwyczajny – patogeneza i leczenie. *Konsensus PTD. Przegl Dermatol* 2007, 94, 171-178.
- Kurokawa I., Danby W., Ju Q., Wang X., Chen W., Nagy I. i inni:** New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009, 18, 821-832.
- Steventon K.:** Expert opinion and review article: the timing of comedone extraction in the treatment of premenstrual acne – a proposed therapeutic approach. *Int J Cosmet Sci* 2011, 33, 99-104.
- Katsambas A., Dessinioti C.:** New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008, 21, 86-95.
- Dreno B.:** Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004, 64, 2389-2397.
- Whitney K.M., Ditre C.M.:** Management strategies for acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011, 4, 41-53.
- Ingram J.R., Grindlay D.J.C., Williams C.:** Management of acne vulgaris: an evidence based update. *Clin Exp Dermatol* 2009, 35, 351-354.
- Layton A.M.:** A review on the treatment of acne vulgaris. *J Clin Pract* 2006, 60, 64-72.
- Antoniou C., Dessinioti C., Stratigos A.J., Katsambas A.D.:** Clinical and therapeutic approach to childhood acne: an update. *Pediatr Dermatol* 2009, 26, 373-380.
- Thiboutot D., Gollnick H.:** New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, S1-50.
- Seaton E.:** Recommended treatment options in acne management. *Prescriber* 2006, 17, 44-55.
- Krakowski A.C., Stendardo S., Eichenfield L.F.:** Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. *Pediatr Dermatol* 2008, 25 (suppl 1), 1-14.
- Zaenglein A.L., Thiboutot D.M.:** Expert Committee recommendations for acne management. *Pediatrics* 2006, 118, 1188-2000.
- Ross E.V.:** Optical treatments for acne. *Dermatol Ther* 2005, 18, 253-266.
- Worret W.I., Fluhr J.W.:** Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006, 4, 293-300.
- Editorial. Benzoyl peroxide and adapalene fixed combination: a novel agent for acne.** *Br J Dermatol* 2009, 161, 971-976.
- Feneran A.N., Kaufman W.S., Dabade T.S., Feldman S.R.:** Retinoid plus antimicrobial combination treatments for acne. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011, 4, 79-92.
- Shalita A.:** The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J EADV* 2001, 15 (suppl 3), 43-49.
- Gelmetti C.:** Local antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* 2008, 21, 187-195.
- Simonart T., Dramaix M.:** Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005, 153, 395-403.
- Jeljaszewicz J. (red.):** Davercin: cykliczny węglan erytromycyny – nowy oryginalny polski antybiotyk. *Biuro Wydawnicze „Chemia”* 1981.
- Del Rosse J.Q., Kim G.K.:** Topical antibiotics therapeutic value or ecologic mischief? *Dermatol Ther* 2009, 22, 398-406.
- Dreno B., Bettoli V., Ochendorf F., Perez-Lopez M., Mobacken M., Degreef W i inni:** An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol* 2006, 16, 565-571.
- Morganti P., Berardesca E., Guarneri B., Guarneri F., Fabrizi G., Palombo P. i inni:** Topical clindamycin 1% vs. linoleic acid-rich phosphatidylcholine and nicotinamide 4% in the treatment of acne: a multicentre randomized trial. *Int J Cosmet Sci* 2011, 33, 467-476.
- Bojarska-Dahlig H.:** Antybiotyki makrolidowe. *PLWL* 1985.
- Leyden J., Preston N., Osborn C., Gottschalk R.W.:** In-vivo effectiveness of adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel on antibiotic sensitive and resistant *Propionibacterium* acnes. *Clin Aesthet Dermatol* 2011, 4, 22-26.
- Lucky A.W., Sugarman J.:** Comparison of micronized tretinoin gel 0.05% and tretinoin gel microsphere 0.1% in young adolescents with acne: a post hoc analysis of efficacy and tolerability data. *Cutis* 2011, 87, 305-310.
- Kose O., Koc E., Arca E.:** Adapalene gel 0.1% in the treatment of infantile acne: an open clinical study. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 383-386.
- Geng A., Weinstock M.A., Hall R., Eilers D., Naylor M., Kalivas J. i inni:** Tolerability of high-dose topical tretinoin: the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Br J Dermatol* 2009, 161, 918-924.
- Thielitz A., Krautheim A., Gollnick H.:** Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther* 2006, 19, 272-279.
- Thielitz A., Abdel-Naser M.B., Fluhr J.W., Zouboulis C.C., Gollnick H.:** Topical retinoids in acne – an evidence based overview. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 1023-1031.
- Schmidt N., Gans E.H.:** Clindamycin 1.2% tretinoin 0.025% gel versus clindamycin gel treatment in acne patients. A focus on Fitzpatrick skin types. *Clin Aesthet* 2011, 4, 31-40.
- Gollnick H.P.M., Draelas Z., Glenn M.J., Rosoph L.A., Kaszuba A., Cornelison R. i inni:** Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009, 161, 1180-1189.
- Langner A., Sheehan-Dare R., Layton A.:** A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac®) and erythromycin + zinc acetate (Zine-

migrację polimorfonuklearów i syntezę prostaglandyny E₂, silnie hamuje proliferację keratynocytów, a także normalizuje procesy rogowacenia [31, 36, 37].

Tazaroten, acetylenowa pochodna kwasu tazarotenowego, selektywnie działa na receptory RAR- γ . Prolek ulega w skórze przemianie do postaci aktywnej, a następnie dochodzi do jego szybkiej degradacji. Rozluźnia połączenia między korneocytami, hamuje nadmierny proces rogowacenia i ekspresję czynników chemotaktycznych [13, 33, 35].

Nadtlenek benzoilu

Nadtlenek benzoilu jest wysoce skutecznym środkiem przeciwbakteryjnym. W jego spektrum działania znajdują się zarówno *P. acnes*, jak i *S. aureus*. Występuje w różnych postaciach, głównie w żelach w stężeniu 3–10% lub w preparatach do mycia. Działa zarówno na wykwity zapalne, jak i niezapalne [20, 38, 39].

Kwas azelainowy

Kwas azelainowy, czyli kwas C9-dwukarboksyłowy, wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwłojotokowe i przeciwzaskórnikowe. Ma właściwości hamujące powstawanie przebarwień potrądzikowych. Kwas azelainowy otrzymywany z *Pityrosporum ovale* hamuje 5 α -reduktazę. Wywołuje efekt przeciwzapalny, działając na polimorfonukleary. Przy długotrwałym stosowaniu zewnętrznym zmniejsza tendencję do tworzenia blizn. Stosowany jest w postaci kremów i żeli w stężeniu 15–20% oraz jako dodatek do peelingów [20].

Amid kwasu nikotynowego

Nikotynamid hamuje produkcję IL-8 w keratynocytach oraz czynnik jądrowy (ang. *nuclear factor κ B* – NF κ B) indukowany we wczesnej fazie zapalenia przez *P. acnes*. Hamuje peroksydazę PMN i redukuje transfer melanosomów do keratynocytów [16, 19].

Preparaty złożone

Oprócz preparatów prostych istnieją preparaty złożone [38, 39], których zaletą jest to, że są wygodne w przepisywaniu i używaniu. Zawierają one na ogół dwa leki stosowane w monoterapii i działają na różne czynniki biorące udział w powstawaniu trądziku.

Takimi preparatami złożonymi są: Zineryt wprowadzony na rynek w 1980 roku, Aknemycin Plus (2000), Isotrexin (2001), Duac (2006) i Epi Duo stosowany od 2009 roku. Zineryt jest roztworem erytromycyny i octanu cynku, Aknemycin Plus zawiera erytromycynę i tretynoinę, Isotrexin – erytromycynę i izotretynoinę, Duac – klindamycynę i nadtlenek benzoilu, a Epi Duo – nadtlenek benzoilu i adapalen

[43]. Preparaty złożone mają pewne wady, takie jak narzucone połączenie (brak możliwości dostosowania do potrzeb pacjenta), a niektóre wymagają przechowywania w specjalnych warunkach.

Niedogodności te powodują, że u większości pacjentów bezpieczniej jest łączyć te substancje w terapii skojarzonej. Terapia skojarzona zewnętrzna pozwala na stosowanie miejscowe antybiotyków, np. klindamycyny czy cyklicznego węglanu erytromycyny 2 razy dziennie (np. rano i wieczorem), a na noc u pacjentów z przewagą wykwitów zapalnych – nadtlenek benzoilu, natomiast retinoid u pacjentów z przewagą zaskórników. Inne skojarzenie polega na stosowaniu przez przynajmniej 2–4 miesiące 10–14-dniowych wstawek z nadtlenku benzoilu lub retinoidu w przerwach pomiędzy monoterapią za pomocą klindamycyny, erytromycyny lub cyklicznego węglanu erytromycyny. Ta ostatnia metoda jest jednak uważana za mniej bezpieczną w zapobieganiu antybiotykooporności [26, 29, 30].

Inne leki

Innymi preparatami stosowanymi miejscowo są: siarka (*sulfur ppti*) wykazująca właściwości komedolityczne i przeciwłojotokowe, ichtiol działający przeciwzapalnie, odkażająco, redukująco, keratoplastycznie, przeciwwysiękowo i przeciwbólowo, rezorcyna, która ma właściwości odkażające, złuszczone, ponadto działa keratoplastycznie i redukująco, a także kwas salicyłowy w stężeniach 3–5% w roztworach, papkach i pastach, w preparatach wieloskładnikowych (Acnosan, Oxy żel, krem, tonik). Większe stężenia stosuje się w peelingach [40, 41].

Za pomocą kwasu salicyłowego wykonuje się najbardziej powierzchniowy peeling chemiczny. Można go zastosować u pacjentów niezależnie od fototypu skóry. Szczególnym wskazaniem są trądzik zaskórnikowy, grudkowy i krostkowy. Kwas salicyłowy jest czynnikiem komedolitycznym, usuwa zalegające zaskórniki, zmniejsza wielkość porów w wyniku usuwania mikrozaskórników z lejków łojowomieszkowych. Wykazuje ponadto właściwości przeciwzapalne [40].

Roztwór Jessnera jest roztworem alkoholowym kwasu salicyłowego (14%), kwasu mlekowego (14%) i rezorcyny (14%). Połączenie rezorcyny z kwasem salicyłowym i kwasem mlekowym obniża jej toksyczność, a jednocześnie zwiększa właściwości keratolityczne. Liczba warstw i czas ekspozycji wpływają na siłę działania [39, 40].

α -Hydroksykwasy to kwas glikolowy, mlekowy, szczawiowy, cytrynowy i masłowy. Najczęściej stosuje się kwas glikolowy w kremach i żelach w stężeniach 4,5–15% oraz w peelingach w stężeniu 15–70%.

na, tetracyklina czy neomycyna, nie są raczej zalecane do stosowania miejscowego [19, 24, 25].

Pod wpływem roztworów antybiotykowych obserwuje się szybkie ustępowanie grudek i krostek. Wskazane są w trądziku krostkowo-grudkowo-zaskórnikowym bez cyst i przetok. Powodują zmniejszenie liczby *P. acnes* w gruczołach łojowych, co prowadzi do zmniejszenia aktywności lipaz bakteryjnych, a w rezultacie zmiany stosunku wolnych kwasów tłuszczowych do triglicerydów na korzyść estrów [11, 24, 26].

Antybiotyk należy przepisywać tylko wtedy, gdy jest niezbędny. Trzeba być pewnym, że pacjent wie, jak go stosować, leczenie będzie stosował regularnie i nie przerwie go przed czasem ani nie przedłuży. Należy zaprzestać stosowania antybiotyku, gdy zmiany zapalne ustąpią, jednak nie wcześniej niż przed upływem 3–4 miesięcy. Jeżeli wykwity nie ustąpią, należy zmienić lek zewnętrzny lub zmienić antybiotyk na podawany doustnie. Niezmiernie ważne jest, aby przez minimum kilkanaście dni między okresami leczenia za pomocą antybiotyku lub jednocześnie stosować nadtlenek benzoilu [27].

Klindamycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy linkozamidów. Jej spektrum działania obejmuje również bakterie beztlenowe. Hamuje syntezę białek bakteryjnych poprzez wiązanie z podjednostką 50s rybosomów. Ułatwia opsonizację, fagocytzę i wewnątrzkomórkowe zabijanie bakterii. Wykazuje właściwości przeciwpalne i aktywność przeciwutleniającą. Na rynku dostępna jest w postaci płynu, emulsji i 1% żelu [28, 29].

Erytromycyna w postaci zasadowej została wprowadzona do leczenia miejscowego przez Fultona i Pablo w 1974 roku. Jest antybiotykiem należącym do grupy makrolidów właściwych wytwarzanym przez *Streptomyces erythraeus*. Jej działanie na bakterie polega na hamowaniu syntezy białka przez wiązanie tRNA. Miejscowo stosowana erytromycyna jest jednym z podstawowych leków w terapii trądziku, jednak stwierdzana oporność *P. acnes* na ten antybiotyk, sięgająca nawet 60%, ogranicza jego zastosowanie. W związku z tym nie zaleca się stosowania erytromycyny w monoterapii, lecz stosuje się ją w połączeniu z innymi substancjami, np. kwasem benzoowym. Działania niepożądane po miejscowym zastosowaniu erytromycyny są bardzo rzadkie i obejmują głównie rumień, pieczenie, świąd i podrażnienie w miejscu aplikacji. Na rynku antybiotyk ten występuje jako roztwór 1,5–4-procentowy lub w żelu [10, 12, 24, 30].

Fluoroerytromycyna, czyli cykliczny węglan erytromycyny, działa 2–3-krotnie silniej niż erytromycyna. Ma 4-krotnie dłuższy okres półtrwania, mniejsze minimalne stężenie hamujące (ang. *minimum inhibitory concentration* – MIC) i większe powinowac-

two do receptorów w podjednostce 50S rybosomów. Występuje w postaci 2,5% żelu i płynu [26].

Do szkodliwych następstw nieprzestrzegania ogólnych zasad antybiotykoterapii należą: szybkie zwiększenie oporności pierwotnej i wtórnej, powstawanie uczuleń uniemożliwiające kontynuację stosowania danego leku, groźne i niekiedy trudno poddające się leczeniu nadkażenia oraz maskowanie zakażeń niebezpiecznych dla chorego.

Retinoidy

Obecnie dostępnych jest 5 retinoidów do stosowania zewnętrznego. Trzy naturalne retinoidy to tretynoina (kwas *all-trans* witaminy A), izotretynoina (kwas 13-*cis* witaminy A) i retinaldehyd oraz estry retinolowe. Ostatnio zsyntetyzowano dwa retinoidy o wybiórczym powinowactwie do receptorów retinoidowych – tazaroten i adapalen. Mechanizm działania retinoidów stosowanych zewnętrznie nie został dokładnie poznany. Reagują one z receptorami RXR i RAR, przy czym największe, ale mało wybiórcze powinowactwo do receptorów RAR i RXR ma tretynoina. Tazaroten i adapalen wykazują największe powinowactwo do receptora RAR- γ , który występuje szczególnie w naskórku. Retinoidy zewnętrzne wywierają niewielki wpływ supresyjny na funkcje gruczołów łojowych, natomiast – normalizując keratynizację i działając keratolitycznie – powodują opróżnianie ujść mieszków włosowych z zaskórników (czynnik komedolityczny), zapobiegają powstawaniu mikrozaskórników, normalizują złuszczenie naskórka mieszkowego poprzez odklejenie z mieszków zaskórników i mikrozaskórników [23, 31, 32]. Ponadto stosowane miejscowo retinoidy powodują supresję ekspresji TLR, hamują produkcję interleukin i interferonów oraz migrację limfocytów T CD4+, CD8+ i makrofagów. W konsekwencji ulega redukcji wzrost *P. acnes*.

Do działań niepożądanych po miejscowym stosowaniu retinoidów zalicza się podrażnienie, wysuszenie, zaczerwienienie, zależne od stężenia złuszczenie, a także nasilenie rumienia posłonecznego. Niekorzystne jest również nasilenie występowania wykwitów zapalnych obserwowane u niektórych chorych w pierwszych tygodniach terapii [33–35].

Tretynoina i izotretynoina są najsilniejszymi środkami przeciwzaskórnikowymi. Występują w postaci żelów, kremów i roztworów w stężeniu 0,025–0,1%. Preparaty handlowe stosuje się w terapii ciągłej, przerywanej i skojarzonej oraz jako peelingi [32, 35, 36].

Adapalen, pochodna kwasu naftalenokarboksylowego, wykazuje wyjątkowe powinowactwo do RAR- γ . Hamuje aktywność leukocytów wielojądrazystych (inhibitor aktywności lipooksygenazy leukocytów wielojądrazystych) i leukotrieny, wpływa na

kowej bakterii, powodujące powstanie nacieków zapalnych, a następnie wyzwalanie przez leukocyty wielojądrowe obojętnochłonne (PMN) enzymów hydrolitycznych i reakcji immunologicznych. Niekiedy torebka powstała z mieszka włosowo-łojowego z treścią ropną pęka, wytwarza się odczyn na ciało obce oraz przetoki pomiędzy cystami. Postuluje się udział w patogenezie trądziku bakterii należących do gronkowców koagulazoujemnych (*Staphylococcus epidermidis*) oraz drożdżaków z rodzaju *Malassezia* [6, 12–14].

Biofilm, który tworzy *P. acnes*, stanowi rodzaj kleju pozwalającego na przyleganie ich do ściany mieszka, enzymy hydrolityczne powodują niszczenie ścian gruczołów łojowych, co nasila odczyn zapalny oraz wywołuje taką reakcję jak na ciało obce.

Obowiązujący obecnie podział kliniczny trądziku pospolitego wynika z nasilenia zmian i obejmuje najlżejszą postać – trądzik zaskórnikowo-grudkowo-krostkowy (*acne comedo-papulo-pustulosa*), cięższą – trądzik ropowiczy (*acne phlegmonosa*), na który składają się trądzik guzkowo-torbielowaty (*acne nodulocysticum*) i trądzik skupiony (*acne globulata*) oraz najcięższą postać – trądzik ropowiczy z odczynem ogólnym (*acne fulminans*) [6, 14]. Odmianami trądziku są także: *acne inversa*, *bodybuilding acne*, *acne mechanica*, *acne venenata* (trądzik kosmetyczny i trądzik zawodowy), trądzik przed- i pomiesiączkowy, trądzik kobiet dojrzałych, trądzik noworodków i trądzik niemowląt [14].

Zaobserwowano istnienie czynników zaostrzających zmiany skórne. Należą do nich: okres przedmiesiączkowy (60–70% kobiet), dieta u 60–70% chorych (głównie węglowodany i produkty mleczne, sól jodowana, fast foody i snacki), okres letni (*acne malorca*), leki (anaboliki, leki przeciwpadaczkowe, witamina B₁₂, barbiturany), korzystanie z basenów z chlorowaną wodą oraz stres psychiczny [4, 6, 12].

OGÓLNE ZASADY LECZENIA ZEWNĘTRZNEGO

Podstawą leczenia zewnętrznego trądziku są leki działające czynnie na elementy etiopatogenetyczne. Znaczenie wspomagające mają metody fizykalne, toaleta i pielęgnacja takiej skóry. Chorzy na trądzik powinni myć skórę niekomedogennymi, niedrażniącymi i niealergizującymi syntetycznymi detergentami, stosować specjalnie dostosowane do cery trądzikowej niekomedogenne kosmetyki nawilżające, produkty tuszujące i filtry chroniące przed działaniem słońca [15–17].

Terapia miejscowa jest wystarczająca u około 60% pacjentów. Zarówno lekarz prowadzący, jak i chory muszą zdawać sobie sprawę, że leczenie trzeba prowadzić systematycznie, przez wiele miesięcy,

a nawet lat. Leki zewnętrzne muszą być nakładane na całą powierzchnię skóry, w obrębie której znajdują się zmiany chorobowe, ponieważ punktowe nakładanie leku na już istniejące wykwity jest niewystarczające z uwagi na obecność mikrozaskórników. Nie są one widoczne gołym okiem, a stanowią punkt wyjścia dla wszystkich zmian w trądziku [18, 19].

LEKI STOSOWANE W MIEJSCOWEJ TERAPII TRĄDZIKU

Leczenie miejscowe może być stosowane w monoterapii, terapii naprzemiennej lub terapii skojarzonej w lżejszych postaciach trądziku oraz jako leczenie uzupełniające do leczenia ogólnego i jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu stanu bezobjawowego, po terapii ogólnej. W monoterapii można stosować jedynie retinoidy w trądziku zaskórnikowym, nadtlenek benzoilu czy kwas azelainowy w bardzo lekkich postaciach trądziku. W terapii naprzemiennej lub skojarzonej łączy się kilka leków, najczęściej antybiotyk z retinoidem lub antybiotyk z nadtlenkiem benzoilu [2, 20–22].

Właściwości keratolityczne i przeciwzaskórnikowe mają kwas salicylowy, retinoidy i nadtlenek benzoilu, a właściwości przeciwbakteryjne – niektóre antybiotyki i nadtlenek benzoilu. Przeciwwzpalnie działają antybiotyki z grupy makrolidów i tetracyklin, nadtlenek benzoilu, retinoidy, szczególnie nowe syntetyczne – kwas azelainowy i witamina B₃. Słabe działanie przeciwłojotokowe wykazuje jedynie kwas azelainowy. Działanie antyandrogenowe, poprzez kompetycyjne działanie na receptory, ma 17β-estradiol i jony cynku. Jedynymi substancjami, które teoretycznie wpływają na wszystkie elementy etiopatogenezy, są cytrynian trietylu, linolan etylu i kwas azelainowy [13, 16, 22, 23].

Antybiotyki

Pacjenci z trądzikiem często są leczeni wieloma antybiotykami i ich flora bakteryjna jest narażona na wybiórczy rozwój oporności. Z tego powodu miejscowe stosowanie antybiotyków powinno być ograniczone. Najczęściej rekomendowanymi antybiotykami do stosowania miejscowego są klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny (Davercin) [24–26].

Ostatnio zaobserwowano wzrost oporności na najczęściej stosowane zewnętrznie antybiotyki. W niektórych krajach Europy sięga ona od ponad 50% do prawie 100% i dlatego można powiedzieć, że jest zjawiskiem powszechnym. Antybiotykooporność dotyczy głównie makrolidów i klindamycyny, co powoduje mniejszą efektywność leczenia. Inne antybiotyki, szczególnie detreomycyna, oksytetracy-

mycin, erythromycin and erythromycini cyclocarbonas, as well as benzoyl peroxide, have anti-bacterial properties. Antibiotics such as macrolides and tetracyclines, benzoyl peroxide, retinoids, azelaic acid, and vitamin B₃ have anti-inflammatory properties. Only azelaic acid has a weak anti-seborrhoeic effect. 17 β -oestradiol and zinc ions have the action of anti-androgens by competitive action on the receptors. The only substances that theoretically affect all elements of the aetiopathogenesis are triethyl citrate, linolan acetate and azelaic acid. The article describes the mechanisms of action of topical preparations and the main indications for their use according to the form of the acne.

WPROWADZENIE

Trądzik pospolity (zwyczajny, *acne vulgaris*) jest schorzeniem, które obniża indywidualną samoocenę wyglądu w okresie dojrzewania i dorastania. Zmiany występują u 80% populacji w wieku od 11 do 30 lat, u dziewcząt szczyt zachorowań przypada pomiędzy 14. a 17. rokiem życia, u chłopców natomiast między 16. a 19. rokiem życia. U 15% pacjentów przebieg trądziku jest na tyle ciężki, że wymaga leczenia ogólnego [1–3].

Etiopatogeneza trądziku pospolitego jest wieloczynnikowa. Niewątpliwą rolę odgrywają czynniki genetyczne, hormonalne, przerost gruczołów łojowych z łojotokiem i zmiana składu łoju oraz tworzenie zaskórników, kolonizacja *Propionibacterium acnes* i odczyn zapalny [4].

Zaobserwowano cięższy przebieg trądziku pospolitego u dzieci rodziców, którzy w podobnym wieku mieli trądzik. U pacjentów z trądzikiem stwierdzono nadekspresję ponad 200 genów, w tym genów kodujących metaloproteinazy 1 i 3, interleukinę 8, ludzką β -defenzynę 4, granzym B i TLR-2 [5].

U osób z trądzikiem bardzo rzadko obserwuje się ogólnoustrojowe zaburzenia hormonalne. Jedynie w niektórych przypadkach, częściej u kobiet dojrzałych, stwierdza się hiperandrogenizm nadnerczowy lub hiperprolaktynemię czynnościową. U pacjentów z trądzikiem obserwowano nadmierną ekspresję i aktywność 5 α -reduktazy typu I w skórze, szczególnie w gruczołach łojowych, która katalizuje konwersję testosteronu w dihydroksytęstosteron mający większe powinowactwo do receptorów androgenowych. W wyniku pobudzenia dochodzi do powiększenia i przerostu gruczołów łojowych w obrębie okolic androgenoczułych (twarz, okolica międzyłopatkowa i in.). Przerośnięte gruczoły łojowe produkują nadmierną ilość łoju o nieprawidłowym składzie [6, 7]. Łojotok powstały w wyniku hiperandrogenizmu i/lub nadreaktywności mieszków łojowych na androgeny prowadzi do szybkiego prze-

biegu łoju, który rozpuszcza płaszcz lipidowy mieszka, zmniejsza stężenie cholesterolu, ceramidów i kwasu linolowego. Jest to jeden z czynników powodujących wzmożone nieprawidłowe rogowacenie przewodów wyprowadzających gruczołów łojowych i ujść mieszków włosowych, co prowadzi do powstawania mikrozaskórników [8]. Z innych czynników regulujących produkcję łoju należy wymienić receptor melanokortyny 5, receptory aktywujące proliferator peroksyzomów, insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor 1 – IGF-1*) oraz element łączący białka zależny od steroli [6, 9].

Na nieprawidłowe rogowacenie ujść mieszków włosowych wpływa produkcja cytokin przez keratynocyty przewodu wyprowadzającego, nadekspresja interleukiny 1 α indukująca stan zapalny oraz zaburzenia metabolizmu endogennych retinoidów [5, 6].

Epidermalny czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor – EGF*) i transformujący czynnik wzrostu (ang. *transforming growth factor – TGF*) *in vitro* powodują uszkodzenie przewodu wyprowadzającego gruczołu łojowego. Nie wiadomo, jakie jest działanie tych czynników *in vivo*. Początkowo powstają niewidoczne dla oka mikrozaskórniki, a następnie zaskórniki. Tworzenie się zaskórników jest spowodowane zwiększeniem liczby wolnych kwasów tłuszczowych powstałych w wyniku działania lipaz produkowanych przez *P. acnes* oraz zmniejszonym stężeniem kwasu linolowego (wypłukiwany przez strumień łoju) odpowiedzialnego za prawidłowe przyleganie korneocytów przewodu wyprowadzającego i ujścia mieszka włosowego [6, 10, 11].

Niewątpliwym udziałem w indukcji stanu zapalnego ma *P. acnes*. Przemawiają za tym takie fakty, jak korelacja liczebności bakterii ze skutecznością terapii, korelacja pomiędzy nasileniem stanu zapalnego a mianem przeciwciał, aktywacja receptora żetonowego (ang. *toll-like-receptor2 – TLR-2*), produkcja interleukin prozapalnych (IL-12 i IL-8), działanie chemotaktyczne tej ostatniej cytokiny i błony komór-

Leczenie miejscowe trądziku

Topical treatment of acne

Waldemar Placek, Krystyna Romańska-Gocka, Aleksandra Grzanka

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

Przegl Dermatol 2011, 98, 442–448

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
trądzik pospolity, leczenie miejscowe, antybiotyki, cykliczny węglan erytromycyny, nadtlenuk benzoilu.

KEY WORDS:
acne vulgaris, topical treatment, antibiotics, erythromycin cyclocarbonas, benzoyl peroxide.

Trądzik pospolity jest powszechną chorobą wieku młodzieńczego, występującą u około 80% populacji w wieku 11–30 lat. Schorzenie to w dużym stopniu pogarsza samopoczucie i ogranicza samoocenę. Na etiopatogenezę trądziku pospolitego wpływa wiele czynników: czynniki genetyczne, hormonalne, przerost gruczołów łojowych z łojotokiem, zmiana składu łoju, tworzenie zaskórników, kolonizacja *Propionibacterium acnes* oraz odczyn zapalny. W większości przypadków przebieg choroby nie wymaga leczenia ogólnego, a dostępne przyczynowe leczenie miejscowe i specjalna pielęgnacja wystarcza do poprawy stanu skóry. W trądziku pospolitym wymagane jest systematyczne leczenie miejscowe w zależności od postaci choroby – w monoterapii lub terapii skojarzonej. Do leków o działaniu keratolitycznym i przeciwwaskórnikowym należą: kwas salicylowy, retinoidy i nadtlenuk benzoilu. Właściwości przeciwbakteryjne mają niektóre antybiotyki, szczególnie klindamycyna, erytromycyna i cykliczny węglan erytromycyny oraz nadtlenuk benzoilu. Antybiotyki z grupy makrolidów i tetracyklin, nadtlenuk benzoilu, retinoidy, kwas azelainowy oraz witamina B₃ działają przeciwzapalnie. Słabe działanie przeciwłojotokowe wykazuje jedynie kwas azelainowy. Działanie antyandrogenowe poprzez kompetycyjny wpływ na receptory mają 17β-estradiol i jony cynku. Jedynymi substancjami, które teoretycznie wpływają na wszystkie elementy etiopatogenezy, są cytrynian trietylu, linolan etylu i kwas azelainowy. W pracy przedstawiono mechanizmy działania leków miejscowych i główne wskazania do terapii w poszczególnych postaciach trądziku.

ABSTRACT

Acne vulgaris is a common disease of adolescence that occurs in approximately 80% of the population aged 11–30 years. The disease greatly reduces well-being and self-esteem. In the pathogenesis of acne vulgaris many factors take part: genetic, hormonal, sebaceous gland hyperplasia with seborrhoea, changes in the composition of sebum, comedones formation, *Propionibacterium acnes* colonization and inflammation. In most cases, the disease does not require systemic treatment, and the available causal therapy and topical acne skin care are sufficient to improve skin condition. In acne vulgaris, local systematic treatment adjusted to the form of the disease, as monotherapy or combination therapy, is required. Keratolytic and anti-comedone drugs are salicylic acid, retinoids and benzoyl peroxide. Some antibiotics, such as clinda-

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. Waldemar Placek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą
Płciową i Immunodermatologii
Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera
w Bydgoszczy Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika w Toruniu
e-mail: w.placek@wp.pl

24. **Majewska-Zalewska H.:** Technika wykonania próby tuberkulinowej i szczepienia BCG. *Med Prakt Ped* 1999, czerwiec, 95-99.
25. **Kuś J.:** Gruźlica pozapłucna. Wprowadzenie. *Post Nauk Med* 2007, 12, 544-546.
26. **Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E.:** Trudności w mikrobiologicznym diagnozowaniu gruźlicy pozapłucnej. *Nowa Med* 2009, 1, 27-31.
27. **Hsiao P.F., Tzen C.Y., Chen H.C., Su H.Y.:** Polymerase chain reaction based detection of *Mycobacterium tuberculosis* in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol* 2003, 42, 281-286.
28. **Arora S., Kumar B., Sehgal S.:** Development of a polymerase chain reaction dot-blotting system for detecting cutaneous tuberculosis. *Br J Dermatol* 2000, 142, 72-76.

Otrzymano: 4 V 2011 r.

Zaakceptowano: 20 VII 2011 r.

- 3) fluorochinolony: lewofloksacyna, moksyflokscyna, ofloksacyna,
- 4) kwas paraaminosalicylowy, cykloseryna, teryzydron, etionamid, protionamid,
- 5) klofazymina, linezolid, amoksyacylina lub kwas klawulonowy, tioacetazon, imipenem lub cilastacyna, duże dawki izoniazydu, klarytromycyna.

Dobór leków powinien się opierać na antybiogramie. Przed uzyskaniem wyników właściwe jest włączenie leczenia empirycznego, uwzględniającego dane o lekowrażliwości szczepów *M. tuberculosis* wywołujących MDR-TB w danym rejonie [22]. Terapia powinna być prowadzona przynajmniej czterema lekami o ustalonej skuteczności. Należy unikać preparatów o możliwej oporności krzyżowej (na przykład rifabutyna i rifampicyna). Leki powinno się dobierać według grup 1–5 zgodnie z hierarchią i potencjałem leczniczym, rozpoczynając od najniższej i unikając tych wywołujących działania niepożądane u danego pacjenta [22]. Intensywny etap terapii należy prowadzić nie krócej niż 6 miesięcy i co najmniej 4 miesiące po uzyskaniu negatywnych wyników badań bakteriologicznych. Faza kontynuacji leczenia powinna trwać 18 miesięcy, a w przypadkach o przewlekłym przebiegu, ze znacznym uszkodzeniem tkanki płucnej można wydłużyć ją nawet do 24 miesięcy [22].

PODSUMOWANIE

Gruźlica skóry jest nadal niezmiernie trudnym do ustalenia rozpoznaniem. Wynika to z bardzo szerokiego zakresu morfologii zmian i konieczności obszernej diagnostyki różnicowej, a także niedoskonałości dostępnej diagnostyki mikrobiologicznej. W krajach wysoko rozwiniętych, w których choroba ta jest bardzo rzadka i w związku z tym doświadczenie lekarzy niewielkie, istnieje spore ryzyko postawienia błędnej diagnozy lub jej znacznego opóźnienia. Dlatego też, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie gruźlicy na świecie, należy ją uwzględnić także w praktyce dermatologicznej, zwłaszcza ustalając rozpoznanie przy niecharakterystycznych obrazach klinicznych, w przypadkach niepoddających się standardowemu leczeniu.

Piśmiennictwo

1. **World Health Organization:** Global tuberculosis control. WHO Report 2010, Geneva, Switzerland.
2. **World Health Organization:** Stop TB Partnership. The Global Plan To Stop TB 2011-2015. Transforming the fight towards elimination of tuberculosis. <http://www.stoptb.org>.
3. **European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe.** Surveillance in Europe 2008. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2010.
4. **Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc:** Gruźlica w Polsce. Biuletyn IGiChP 2010.
5. **Terranova M., Padovese V., Fornari U., Morrone A.:** Clinical and epidemiological study of cutaneous tuberculosis in Northern Ethiopia. *Dermatology* 2008, 217, 89-93.
6. **Zouhair K., Akhdari N., Nejjam F., Ouazzani T., Lakhdar H.:** Cutaneous tuberculosis in Morocco. *Int J Infect Dis* 2007, 11, 209-212.
7. **Bhutto A.M., Solangi A., Khaskhely N.M., Arakaki H., Nonaka S.:** Clinical and epidemiological observations of cutaneous tuberculosis in Larkana, Pakistan. *Int J Dermatol* 2002, 41, 159-165.
8. **Degitz K.:** Zakażenia mikobakteriami. [w:] Braun-Falco *Dermatologia*. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, Tom I, 181-202.
9. **Singal A., Sonthalia S.** Cutaneous tuberculosis in children: the Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010, 76, 494-503.
10. **Vashisht P., Sahoo B., Khurana N., Reddy, B.:** Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J EADV* 2007, 21, 40-47.
11. **Kumar B., Rai R., Kaur I., Sahoo B., Muralidhar S., Radotra B.D.:** Childhood cutaneous tuberculosis: a study over 25 years from Northern India. *Int J Dermatol* 2001, 40, 26-32.
12. **Pandhi D., Reddy B., Chowdhary S., Khurana N.:** Cutaneous tuberculosis in Indian children: the importance of screening for involvement of internal organs. *J EADV* 2004, 18, 546-551.
13. **Umopathy K.C., Begum R., Ravichandran G., Rahman F., Paramasivan C.N., Ramanathan V.D.:** Comprehensive findings on clinical, bacteriological, histopathological and therapeutic aspects of cutaneous tuberculosis. *Trop Med Inter Health* 2006, 11, 1521-1528.
14. **Wozniacka A., Schwartz R.A., Sysa-Jedrzejowska A., Borun M., Arkuszewska C.:** Lupus vulgaris: report of two cases. *Int J Dermatol* 2005, 44, 299-301.
15. **Ramesh V., Misra R.S., Beena K.R., Mukherjee A.:** A study of cutaneous tuberculosis in children. *Pediatr Dermatol* 1999, 16, 264-269.
16. **Gruber P.C., Whittam L.R., Du Vivier A.:** Tuberculosis verrucosa cutis on the sole of the foot. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 188-191.
17. **Sehgal V.N., Sehgal R., Bajaj P., Srivastava G., Bhattacharya S.:** Tuberculosis verrucosa cutis (TBCV). *J EADV* 2000, 14, 319-321.
18. **Sehgal V.N., Sardana K., Bajaj P., Bhattacharya S.N.:** Tuberculosis verrucosa cutis: antitubercular therapy, a well-conceived diagnostic criterion. *Int J Dermatol* 2005, 44, 230-232.
19. **Foo C.C.I., Tan H.H.:** A case of tuberculosis verrucosa cutis - undiagnosed for 44 years and resulting in fixed-flexion deformity of the arm. *Clin Experiment Dermatol* 2005, 30, 149-151.
20. **Dwari B.C., Ghosh A., Paudel R., Kishore P.:** A clinicoepidemiological study of 50 cases of cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching hospital in Pokhara, Nepal. *Indian J Dermatol* 2010, 55, 233-237.
21. **Leon-Mateos A., Sánchez-Aguilar D., Lado F., Toribio J.:** Perianal ulceration: a case of tuberculosis cutis orificialis. *J EADV* 2005, 19, 364-366.
22. **World Health Organization:** Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. IV ed. WHO, Geneva 2009. WHO/CDS/TB/2009.422.
23. **Paluch-Oleś J., Koziol-Montewka M.:** Ocena przydatności interferonowego testu QuantiFERON-TB Gold in Tube I tuberkulinowego testu śródskórnego w immunodiagnostyce zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*. *Nowa Med* 2009, 1, 32-36.

Tabela I. Rekomendowane dawki leków pierwszego rzutu dla dorosłych [22]
Table I. Recommended doses of first-line antituberculosis drugs for adults [22]

Lek	Podawanie codzienne		Podawanie 3 razy w tygodniu	
	dawka [mg/kg m.c.]	dawka maksymalna [mg]	dawka [mg/kg m.c.]	dawka maksymalna [mg]
izoniazyd	5 (4–6)	300	10 (8–12)	900
rifampicyna	10 (8–12)	600	10 (8–12)	600
pirazynamid	25 (20–30)	–	35 (30–40)	–
etambutol	15 (15–20)	–	30 (25–30)	–
streptomycyna	15 (12–18)	–	15 (12–18)	1000

niu histopatologicznym wykazano cechy niespecyficznego zapalenia ziarniniakowego, a w rozmazach nie znaleziono prątków kwasoodpornych. Materiał genetyczny *M. tuberculosis* zidentyfikowano w 56,2% przypadków [27]. Czułość metody PCR wśród pacjentów, których rozmazy nie wykazały obecności prątków, kształtuje się na poziomie 50–72% z użyciem primerów IS 6110 [27]. W przypadkach trudnych diagnostycznie, w których w różnicowaniu uwzględnia się gruźlicę skóry, metoda ta umożliwia szybkie ustalenie rozpoznania i włączenie leczenia bez konieczności wielotygodniowego oczekiwania na wynik hodowli [28]. Niestety jest to metoda kosztowna, jej wadą jest także brak możliwości wykonania testu lekowrażliwości.

LECZENIE

Według zaleceń WHO z 2010 roku dotyczących schematów leczenia gruźlicy, takie same procedury obowiązują chorych z postacią płucną i postaciami pozapłucnymi [22]. U pacjenta nieleczzonego wcześniej lub u którego leczenie trwało krócej niż miesiąc, standardową terapię rozpoczyna się lekami pierwszego rzutu [22]:

- intensywne fazy leczenia: izoniazyd + rifampicyna + pirazynamid + etambutol (2 miesiące),
- kontynuacyjna faza leczenia: izoniazyd + rifampicyna (4 miesiące).

W razie niepowodzenia terapii (dodatni wynik posiewu w 5. miesiącu leczenia lub później) należy stosować leczenie jak w przypadkach MDR-TB do czasu uzyskania wyników lekowrażliwości [22]. U chorych, u których występuje wznowa po pierw-

szym leczeniu, oraz u tych, którzy kontynuują terapię po przerwie dłuższej niż 2 miesiące, obowiązuje następujący schemat [22]:

- 2 miesiące: izoniazyd + rifampicyna + etambutol + pirazynamid + streptomycyna,
- 1 miesiąc: izoniazyd + rifampicyna + etambutol + pirazynamid,
- 5 miesięcy: izoniazyd + rifampicyna + etambutol.

Rekomendowane dawki leków pierwszego rzutu dla dorosłych przedstawiono w tabeli I, a zalecaną częstość podawania leków – w tabeli II. W krajach, w których MDR-TB stanowi ponad 3% przypadków gruźlicy, zaleca się wykonywanie testów lekowrażliwości u wszystkich pacjentów, co umożliwi ewentualną szybką modyfikację terapii [22]. Leczenie pierwszego rzutu u osób HIV-dodatnich powinno przebiegać według takiego samego schematu jak u osób niezakażonych, jednak leki, jeśli jest to możliwe, powinny być przyjmowane codziennie [22].

Coraz większym problemem terapeutycznym staje się MDR-TB, której częstość występowania wzrasta z każdym rokiem [22]. W 2008 roku w Europie oporność wielolekową stwierdzono w 11,1% przypadków, ze znacznym zróżnicowaniem w zależności od rejonu [3]. W 2009 roku w Polsce zarejestrowano 51 przypadków, co stanowiło około 1% [4].

Leki stosowane w MDR-TB podzielono na 5 grup, biorąc pod uwagę ich skuteczność, doświadczenie w terapii przeciwgruźliczej oraz podział farmakologiczny [22]:

- 1) pirazynamid, etambutol, rifabutyna,
- 2) kanamycyna, amikacyna, kapreomycyna, streptomycyna,

Tabela II. Rekomendowana częstość podawania leków [22]
Table II. Recommended dosing frequency [22]

Częstość podawania leków		Komentarz
faza intensywna	faza kontynuacji	
codziennie	codziennie	optymalnie
codziennie	3 razy w tygodniu	akceptowana alternatywa dla nowych przypadków gruźlicy odpowiadających na terapię
3 razy w tygodniu	3 razy w tygodniu	akceptowana alternatywa u pacjentów odpowiadających na terapię, niezakażonych wirusem HIV i nieznajdujących się w grupie dużego ryzyka zakażenia

ność prątków *M. tuberculosis*. Jednocześnie WHO zaleca włączenie systemowego leczenia we wszystkich przypadkach, w których badanie kliniczne lub histopatologiczne ewidentnie wskazuje na proces gruźlicy [22].

Próba tuberkulinowa Mantoux

Próba tuberkulinowa Mantoux polega na śródskórnym wstrzyknięciu tuberkuliny [oczyszczona pochodna białkowa (ang. *purified protein derivative* – PPD)] w środkową część przedniej okolicy lewego przedramienia. Próbę odczytuje się po 48 i 72 godzinach (w Polsce po 72 godzinach), mierząc średnicę nacieku zapalnego [8, 23, 24]. Wynik 0–4 mm uznaje się za ujemny. Średnica 5–9 mm to próba dodatnia dla osób z zaburzeniami odporności (w tym zakaźnych HIV), z nieprawidłowym rentgenogramem klatki piersiowej oraz osób z otoczenia chorego prątkującego. Naciek powyżej 15 mm jest dodatni u osób bez czynników ryzyka [23, 24]. Próba Mantoux jest testem o małej specyficzności – u osób poddanych szczepieniu BCG nawet do 15 lat po jego wykonaniu istnieje prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie dodatniego wyniku. Mała czułość badania jest spowodowana zaburzeniami odporności [11, 23, 25]. W badaniach przeprowadzonych przez Dwariego i wsp. [20] średnica nacieku w przeprowadzonym teście wynosiła ponad 15 mm prawie we wszystkich przypadkach gruźlicy skóry, Bhutto i wsp. [7] odnotowali dodatnie odczyny tuberkulinowe u 131 ze 153 pacjentów, Zouhair i wsp. [6] u 81%, a Vashisht i wsp. [10] tylko u 66% dzieci chorujących na skórną postać gruźlicy. Umaphy i wsp. [13] opisali naciek powyżej 20 mm u 41% pacjentów, bez znaczącego związku z postacią gruźlicy skóry.

QuantiFERON-TB Gold In Tube

Metoda QuantiFERON-TB Gold in Tube polega na detekcji interferonu γ produkowanego przez limfocyty T w odpowiedzi na swoiste antygeny *M. tuberculosis*, niewystępujące u szczepów BCG [12, 23]. Jest to pośrednia metoda diagnostyki latentnego zakażenia prątkami gruźlicy lub aktywnej choroby. Charakteryzuje się większą czułością i specyficznością niż próba tuberkulinowa, zwłaszcza wśród osób poddanych szczepieniu BCG [23].

Bezpośrednia identyfikacja

Bezpośrednia identyfikacja prątków w wymazach lub biopatach ze zmian skórnych jest bardzo trudna, ponieważ materiał jest na ogół skąpoprątkowy [8]. W porównaniu z hodowlą na tradycyjnym podłożu Löwensteina-Jensena ma znaczenie drugorzędne z powodu mniejszej czułości, jednak jej przewagą jest możliwość szybkiego uzyskania wyników [12].

Jak pokazują badania przeprowadzone przez Vashisht i wsp., bezpośrednia identyfikacja ma spore znaczenie w diagnostyce gruźlicy skóry u dzieci. Prątki kwasooporne zidentyfikowano w 18,44% wymazów cytologicznych oraz w 36,8% przypadków skrofulodermy i 13,6% przypadków gruźlicy toczniowej [10]. Bhutto i wsp., używając barwienia metodą Ziehla-Neelsena, nie uzyskali jednak żadnego dodatniego wyniku w badanej grupie pacjentów [7].

Hodowla

Hodowla jest złotym standardem potwierdzającym rozpoznanie gruźlicy. Umożliwia identyfikację szczepu oraz przeprowadzenie testu lekowrażliwości. Materiał pobierany do badania jest na ogół skąpoprątkowy. Dużą wadą tej metody okazuje się czas jej trwania. Uzyskanie wyniku konwencjonalnego posiewu na podłożu Löwensteina-Jensena zajmuje do 10 tygodni, a hodowla w automatycznych systemach do 6 tygodni. W porównaniu z metodami genetycznymi czułość hodowli klasycznej jest o 61,3% mniejsza, a hodowli w automatycznych systemach o 32,1% [26]. W badaniu przeprowadzonym przez Vashisht i wsp. [10] prątki gruźlicy wyhodowano jedynie w 10,67% przypadków, Zouhair i wsp. [6] w 9%, z kolei Umaphy i wsp. [13] uzyskali dodatnie wyniki posiewów aż w 55% przypadków.

Badanie histopatologiczne

Różnorodność postaci klinicznych gruźlicy skóry znajduje wyraz w obrazie histopatologicznym. Charakterystyczna jest obecność ziarniaków zbudowanych z komórek nabłonkowatych, komórek olbrzymich typu Langhansa i limfocytów. Charakter nacieku komórkowego, obecność martwicy, specyficzne zmiany w naskórku czy rozmieszczenie ziarniaków w skórze pomagają w diagnostyce różnych postaci gruźlicy skóry [9]. Trudności sprawia różnicowanie z innymi chorobami ziarniniakowymi, a brak ziarniaków w badanym materiale nie pozwala na wykluczenie gruźlicy. W badaniach przeprowadzanych przez Umaphy'ego i wsp. [13] obraz histopatologiczny potwierdził rozpoznanie kliniczne w 86%, w materiale Pandhiego i wsp. [12] w 80,6%, z kolei Zouhair i wsp. [6] odnotowali powyższą korelację jedynie w 57% przypadków.

Metoda reakcji łańcuchowej polimerazy

Amplifikacja DNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR) jest nowym, szybkim i czułym sposobem wykrywania skórnych postaci gruźlicy. Najczęściej używa się sekwencji IS 6110 specyficznych dla *M. tuberculosis* [12]. Hsiao i wsp. zbadali metodą PCR 38 próbek pochodzących od 36 pacjentów, u których w bada-

GRUŻLICA SKÓRY

Skórna lokalizacja gruźlicy jest bardzo rzadka. Częstość jej występowania jest znacznie zróżnicowana w zależności od rejonu świata. W krajach wysoko rozwiniętych gruźlica skóry stanowi jedynie niewielki procent postaci pozapłucnych, ale na przykład w Etiopii według Terranova i wsp. [5] jest to 1–2% wszystkich przypadków gruźlicy, a w Maroku według Zuohair i wsp. [6] nawet do 2% wszystkich osób hospitalizowanych z chorobami skóry ma różne postacie gruźlicy. Najczęściej chorują dzieci i ludzie młodzi [5–7].

Zakażenie może nastąpić poprzez bezpośrednią inokulację, przez przetokę z tkanek leżących pod skórą, może mieć charakter krwiopochodny oraz być skutkiem reaktywacji procesu chorobowego. Różnorodność obrazów klinicznych pozostaje w związku z drogą nabycia zakażenia i stanem układu odpornościowego chorego [6, 8]. W zależności od odpowiedzi immunologicznej organizmu na *M. tuberculosis* można spotkać różne skórne postacie choroby, począwszy od rumienia stwardniałego przy nadmiernej reaktywności, poprzez toczenię pospolite (*lupus vulgaris*), gruźlicę brodawkową i rozplywną, aż po *tuberculous gumma* występującą u pacjentów ze znacznie upośledzoną odpornością [6, 8]. Istnieje kilka klasyfikacji gruźlicy skóry, ale najczęściej stosuje się podział na postacie przebiegające z anergią, normergią i hiperergią [8].

Według wielu autorów najczęstszą postacią gruźlicy skóry, zwłaszcza u dzieci, jest **gruźlica rozplywna (skrofuloderma)**, stanowiąca w niektórych rejonach nawet do 70% przypadków [5, 6, 9–11]. Zmiany powstają na skutek szerzenia się procesu chorobowego przez ciągłość ze struktur leżących pod skórą i najczęściej lokalizują się w okolicy węzłów chłonnych szyjnych i pachowych [5, 9–13].

Gruźlica toczniowa (*tuberculosis luposa*) jest postacią popierwotną, rozwijającą się u osób wcześniej zakażonych, w wyniku reaktywacji procesu chorobowego przy prawidłowej odporności komórkowej. Ze względu na drogę, jaką prątki dostają się do skóry, wyróżnia się zakażenie zewnątrzpochodne (inokulacja) lub wewnątrzpochodne (układ krwionośny, przetoki) [8]. Woźniacka i wsp. [14] opisali 2 przypadki, w których wystąpienie *lupus vulgaris* miało związek ze szczepieniem BCG. Postać tę uważa się za najczęściej występującą u dorosłych i drugą co do częstości występowania u dzieci [7, 8, 11, 12], a według Ramesha i wsp. [15] jest również główną formą gruźlicy skóry w tej grupie wiekowej. Zmiany lokalizują się przeważnie w obrębie kończyn dolnych, zwłaszcza na ich powierzchniach wyprostowanych, i twarzy [5, 8, 9, 11, 15].

Inną formą gruźlicy skóry jest **postać brodawkowa** (*tuberculosis verrucosa*), mogąca wystąpić

u pacjentów z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, zainfekowanych lub uwrażliwionych w przeszłości [16]. Rozwija się w rezultacie egzogennej inokulacji *M. tuberculosis* poprzez uszkodzoną skórę, która wywołuje miejscowy odczyn ziarniniakowy [8, 16, 17]. Morfologicznie zmiany mają charakter hiperkeratocytynych grudek na rumieniowym podłożu, a ich rozwój przebiega bardzo powoli [8]. Gruźlica brodawkowa najczęściej jest umiejscowiona w obrębie dystalnych części kończyn, zwłaszcza na palcach rąk, a w klimacie tropikalnym – stóp [8, 16–19]. Z powodu przewlekłego przebiegu, nietypowej lokalizacji i morfologii diagnostyka tej postaci bywa trudna. Świadczą o tym przypadki, w których ustalenie prawidłowego rozpoznania zajęło bardzo dużo czasu, nawet ponad 40 lat [16–19]. Gruźlica brodawkowa jest jedną z częstszych postaci gruźlicy skóry [6, 12], w badaniach przeprowadzanych przez Dwariego i wsp. [20] stanowiła największą część przypadków.

U pacjentów chorych na gruźlicę narządową z załamaną odpornością może się rozwinąć tzw. **negatywna anergiczna gruźlica skóry** [8]. Przy bakteriemii i krwiopochodnym rozsiewie prątków może wystąpić **rozsiana prosówkowa gruźlica skóry** (*tuberculosis cutis miliaris disseminata*), a jej szczególną postacią, w której spotyka się jeden lub kilka większych ropni, jest **tuberculous gumma** [6, 8]. **Wrzodziejąca gruźlica prosówkowa błon śluzowych i skóry** (*tuberculosis cutis orificialis*) występuje najczęściej u osób ze znacznie upośledzoną odpornością i czynną chorobą obejmującą układ oddechowy, moczowy lub przewód pokarmowy [8, 21].

Tuberkulidy to zmiany skórne powstające u osób z umiarkowanym lub wysokim stopniem immunizacji w wyniku opóźnionej reakcji alergicznej na antygeny prątka gruźlicy. W przypadkach tych próba Mantoux jest wybitnie dodatnia, a ze zmian skórnych nie udaje się wyizolować prątków kwasoodpornych ani ich materiału genetycznego [8, 9].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka gruźlicy skóry jest dużym wyzwaniem nawet w krajach wysoko rozwiniętych. Różniuje się ją najczęściej między innymi z leiszmaniozą skórą, trądą, zakażeniami prątkami atypowymi, z promieniścią, kiłą, infekcjami grzybiczymi, takimi jak chloroblastomikoza czy sporotrychoza i sarkoidozą [8, 12]. Pomijając trudności związane z szerokim zakresem diagnostyki różnicowej, spore problemy sprawia potwierdzenie mikrobiologiczne rozpoznania klinicznego. Według WHO właściwa definicja gruźlicy pozapłucnej odnosi się do przypadków, w których w przynajmniej jednej z próbek materiału pobranego ze zmian potwierdzono obec-

culosis cutis orificialis (low immunity) at the other, bridged by tuberculosis verrucosa and scrofuloderma (moderate immunity). Cutaneous tuberculosis is one of the most difficult diagnoses to make for dermatologists, not only because they have to consider a wide differential diagnosis but also because of the difficulty in obtaining microbiological confirmation. The diagnosis relies mainly on histopathology, culture on Löwenstein-Jensen medium or the radiometric TB culture system and amplification of bacterial DNA with polymerase chain reaction (PCR). Despite all the advances in microbiology, the isolation of *M. tuberculosis* in culture is still a gold standard. Therapy of tuberculosis is also complicated. Both pulmonary and extrapulmonary tuberculosis are treated with similar drugs according to World Health Organisation Guidelines. There are around 0.5 million new multidrug resistant cases of tuberculosis (MDR-TB) every year. Treatment of MDR-TB is more challenging and the cure rates range 50% to 70%.

WPROWADZENIE

Gruźlica to ziarniniakowa choroba zakaźna wywołana przez prątki kwasooporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis complex* – *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*). Zakażenie pozostaje bezobjawowe w około 90% przypadków, jednak ryzyko zachorowania utrzymuje się przez całe życie. Rezerwuarem prątka jest osoba zakażona, a najważniejszym źródłem – prątkujący chory. Gruźlica stanowi nadal istotny problem zdrowotny nie tylko w krajach rozwijających się, lecz także w krajach wysoko rozwiniętych, w których w związku między innymi ze stosowaniem leczenia immunosupresyjnego, chorobami nowotworowymi, zakażeniami wirusem HIV czy migracją ludności jawne klinicznie zakażenia prątkiem gruźlicy, w tym szczepami opornymi na wiele leków (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB), są realnym zagrożeniem. Najczęściej proces chorobowy zajmuje płuca. Należy jednak pamiętać o innych lokalizacjach, także tych rzadkich, jak gruźlica skóry, i uwzględniać je w ewentualnej diagnostyce różnicowej.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) w 2009 roku odnotowano na świecie około 9 milionów nowych zachorowań oraz 1,7 miliona zgonów spowodowanych gruźlicą, w tym 1,3 miliona wśród osób HIV-negatywnych i 0,38 miliona wśród HIV-pozytywnych. Prawdopodobieństwo rozwinięcia się gruźlicy u osób zakażonych wirusem HIV jest około 37 razy większe niż u osób zdrowych. Przypadki gruźlicy u zakażonych wirusem HIV stanowią około 10% zachorowań. Większość przypadków

gruźlicy odnotowuje się w Azji Południowo-Wschodniej (35%), Afryce (30%) i rejonie Zachodniego Pacyfiku (20%) [1, 2]. Jeśli choroba wywołana jest przez *M. tuberculosis* wrażliwe na leki stosowane w standardowej terapii pierwszego rzutu, ponad 90% chorych może być wyleczonych w ciągu 6 miesięcy. Większym problemem są zachorowania wywołane szczepami MDR-TB. Corocznie odnotowuje się około pół miliona takich przypadków, leczenie jest trudne, a jego skuteczność wynosi 50–70% [2].

W 2008 roku w Europie zarejestrowano 461 645 przypadków gruźlicy (52,2/100 000 mieszkańców), co stanowi około 6% ogólnej liczby zachorowań na świecie. Najliczniejszą grupę stanowiły osoby między 25. a 44. rokiem życia (42%). Liczba zarejestrowanych przypadków koinfekcji wirusem HIV i prątkiem gruźlicy zwiększyła się prawie 2-krotnie z 5828 w 2006 roku do 11 395 w 2008 roku, co wiąże się ze wzrostem wykrywalności spowodowanym poprawą diagnostyki i jakości opieki medycznej, zwłaszcza w biedniejszych częściach Europy. Zachorowania na MDR-TB stanowiły 11,2% wszystkich przypadków. W 26 krajach Unii Europejskiej oraz Islandii i Norwegii odnotowano w 2008 roku 82 661 zachorowań (współczynnik zachorowalności 16,2/100 000 mieszkańców), z czego około 80% przypadało na 8 państw, wśród nich Polskę (zachorowalność 21,2/100 000) [3]. Według Instytutu Chorób Płuc i Gruźlicy w 2009 roku w naszym kraju na gruźlicę zachorowało 8236 osób (zapadalność 21,6/100 000) – o 1,9% więcej niż w roku wcześniejszym. Najczęstsze były przypadki gruźlicy płuc (92,9%), a postacię pozapłucną stanowiły 7,1% wszystkich zachorowań [4].

Skórne postacie gruźlicy – postępowanie diagnostyczne i terapia

Cutaneous tuberculosis: diagnostics and therapy

Karolina Wodok, Ligia Brzezińska-Wcisło

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przegl Dermatol 2011, 98, 435–441

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
gruźlica skóry, diagnostyka,
leczenie.

KEY WORDS:
cutaneous tuberculosis,
diagnostics, treatment.

Gruźlica jest ziarniniakową chorobą zakaźną wywoływaną przez *Mycobacterium tuberculosis*. Stanowi ona nadal ważny problem zdrowotny dla państw zarówno rozwijających się, jak i rozwiniętych. W 2009 roku odnotowano na świecie około 9 milionów nowych przypadków gruźlicy i 1,7 miliona zgonów. Najwięcej przypadków odnotowuje się w Afryce (30%) i Azji (50%). Zakażenia rejestrowane w Europie stanowią blisko 6% liczby zakażeń na świecie. Gruźlica skóry może mieć postać pierwotną (u osoby wcześniej niezakażonej) lub wtórną (u osoby wcześniej uwrażliwionej). Istnieje szeroki zakres obrazów klinicznych – od postaci toczniowej (wysoka immunizacja), poprzez brodawkującą i rozplywną (umiarkowana immunizacja), aż po gruźlicę wrzodziejącą błon śluzowych i skóry (niska immunizacja). Gruźlica skóry jest jednym z najtrudniejszych do ustalenia rozpoznań dla dermatologa, nie tylko z powodu szerokiej diagnostyki różnicowej, lecz także trudności w otrzymaniu potwierdzenia mikrobiologicznego. Diagnoza opiera się głównie na badaniu histopatologicznym, hodowli bakterii na podłożu Löwensteina-Jensena lub w systemach automatycznych oraz na amplifikacji DNA prątków metodą reakcji łańcuchowej polimerazy. Pomimo wszystkich zaawansowanych technik mikrobiologicznych, izolacja *M. tuberculosis* w hodowli pozostaje nadal złotym standardem. Terapia gruźlicy jest także skomplikowana. Postać zarówno płucna, jak i pozapłucna są leczone podobnymi preparatami zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia. Każdego roku odnotowuje się około pół miliona nowych przypadków gruźlicy wielolekoopornej (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB). Leczenie MDR-TB jest dużym wyzwaniem, a odsetek wyleczeń wynosi 50–70%.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious, granulomatous disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is still a major global health problem for both developing and developed countries. In 2009, around 9 million of new cases of tuberculosis around the world and 1.7 million deaths were noted. All countries are affected, but the majority of cases occur in Africa (30%) and Asia (50%). Cases reported in Europe represent approximately 6% of all those reported worldwide. Cutaneous tuberculosis may manifest either as a primary (previously uninfected host) or secondary (pre-sensitized host) forms. There is a wide spectrum of clinical pictures with lupus vulgaris (high immunity) at one end and tuber-

ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. med. Karolina Wodok
Katedra i Klinika Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20-24
40-027 Katowice
e-mail: k.wodok@wp.pl

- reveals distinct expression patterns for classic versus variant Merkel cell phenotypes and new classifier genes to distinguish Merkel cell from small-cell lung carcinoma. *Oncogene* 2004, 23, 2732-2742.
14. **Bialasiewicz S., Lambert S.B., Whiley D.M., Nissen M.D., Sloots T.P.:** Merkel cell polyomavirus DNA in respiratory specimens from children and adults. *Emerg Infect Dis* 2009, 15, 492-494.
 15. **Goh S., Lindau C., Tiveljung-Lindell A., Allander T.:** Merkel cell polyomavirus in respiratory tract secretions. *Emerg Infect Dis* 2009, 15, 489-491.
 16. **Viscidi R.P., Shah K.V.:** Cancer. A skin cancer virus? *Science* 2008, 319, 1049-1050.
 17. **Shuda M., Feng H., Kwun H.J., Rosen S.T., Gjoerup O., Moore P.S. i inni:** T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105, 16272-16277.
 18. **Houben R., Schrama D., Becker J.C.:** Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol* 2009, 18, 193-198.
 19. **Gooptu C., Woollons A., Ross J., Price M., Wojnarowska F., Morris P.J. i inni:** Merkel cell carcinoma arising after therapeutic immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997, 137, 637-641.
 20. **Matichard E., Descamps V., Grossin M., Genin R., Bouvet E., Crickx B.:** Merkel cell carcinoma in a black human immunodeficiency virus-infected patient. *Br J Dermatol* 2002, 146, 671-673.
 21. **Buel J.F., Trofe J., Hanaway M.J.:** Immunosuppression and Merkel cell cancer. *Transpl Proc* 2002, 34, 1780-1781.
 22. **Williams R.H., Morgan M.B., Mathieson I.M., Rabb H.:** Merkel cell carcinoma in a renal transplant patient: increased incidence? *Transplantation* 1998, 65, 1396-1397.
 23. **Sterry W., Paus R., Burgdorf W.H.C.:** *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009, 312-313.
 24. **Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.:** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1100.
 25. **Miller R.W., Rabkin C.S.:** Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8, 153-158.
 26. **Bieniek A., Cisło M.:** Rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma). [w:] *Nowotwory skóry. Klinika, patologia, leczenie*. A. Bieniek, M. Cisło, A. Jankowska-Konsur (red.). Galaktyka, Łódź, 2008, 199.
 27. **Suarez C., Rodrigo J., Ferlito A., Devaney K.:** Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 2004, 40, 773-779.
 28. **Ziółkowska E., Pietrusińska E., Biedka M., Weiss-Rostkowska W., Makarewicz R.:** Rak z komórek Merkla - neuroendokryny rak skóry, postępowanie. *Onkol Prakt Klin* 2008, 4, 141-144.
 29. **Wasserberg N., Feinmesser M., Schachter J., Fenig E., Gutman H.:** Sentinel-node guided lymph-node dissection for Merkel cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25, 444-446.
 30. **Roeder F., Krempien R., Sterzing F., Funk A., Treiber M., Debus J. i inni:** Radiotherapy for localized and advanced Merkel cell carcinoma of the skin: a single institution case series. *Eur J Dermatol* 2007, 17, 229-233.
 31. **Clark J.R., Veness M.J., Gilbert R., O'Brien C.J., Gullane P.J.:** Merkel cell carcinoma of head and neck: is adjuvant radiotherapy necessary? *Head Neck* 2007, 29, 249-257.

Otrzymano: 26 IV 2011 r.

Zaakceptowano: 8 VI 2011 r.

nika lub pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET) [28, 29].

Podstawową metodą leczenia MCC w stadium zaawansowania I i II jest postępowanie chirurgiczne. W I stopniu zaawansowania należy usunąć zmianę z 2–3-centymetrowym marginesem zdrowych tkanek. Zachowanie takiego marginesu niejednokrotnie nie jest możliwe, szczególnie w przypadku lokalizacji okołoooczdolowej nowotworu. Wówczas stosuje się możliwie najszerszy margines z uzupełniającą radioterapią. Z doniesień wynika, że zachowanie marginesów mniejszych niż 2,5 cm w nowotworach zlokalizowanych na twarzy przyczynia się do 2-krotnego wzrostu odsetka wznów miejscowych, zwłaszcza w porównaniu z guzami w obrębie kończyn. Po leczeniu radykalnym częstość wystąpienia wznów miejscowych szacuje się na 39%, a wznów regionalnych – na 46% [28]. W licznych badaniach wykazano poprawę rokowania po uzupełniającej radioterapii okolicy zmiany oraz lokalnych węzłów chłonnych.

W II stopniu zaawansowania stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych oraz radioterapię adiuwantową w dawce 50–60 Gy w przypadku zachowania właściwych marginesów lub 60–70 Gy, gdy marginesy są mniejsze niż 3 cm lub zawierają utkanie nowotworu. W tej drugiej sytuacji niektóre ośrodki zalecają chemioterapię. Gdy radykalne wycięcie zmiany nie jest możliwe, wskazane jest również zwiększenie dawki do 60–75 Gy, w skojarzeniu ze śródtkankową brachyterapią [30, 31]. Schemat chemioterapii jest podobny jak przy leczeniu raka drobnokomórkowego płuc. Najczęściej stosuje się etopozyd z cisplatyną lub karboplatyną, winkrystynę z prednizolonem oraz cyklofosfamid z doksorubicyną lub epirubicyną [27].

W III stopniu zaawansowania leczenie ma charakter jedynie paliatywny. Wykorzystuje się chemioterapię oraz radioterapię paliatywną, zarówno zaawansowanych zmian skórnych, jak i odległych przerzutów.

Po chirurgicznym wycięciu zmiany zaleca się kontrolę blizny pooperacyjnej oraz palpacyjną ocenę regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku ich powiększenia wskazane jest wykonywanie kontrolnego badania ultrasonograficznego (USG) co 6 tygodni w pierwszym roku po zabiegu, co 3 miesiące w drugim roku oraz co 6 miesięcy przez następne 3 lata. Badania rentgenograficzne klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej powinno się wykonywać co roku [26].

Rokowanie w MCC jest bardzo niekorzystne. W stadium I choroby przeżycie 5-letnie wynosi 64%, w stadium II szacuje się je na 47%, a chorzy w stadium III przeżywają średnio 9 miesięcy [28]. Do cech niekorzystnych rokowniczo zalicza się: średnicę guza powyżej 2 cm, lokalizację guza na kończynach,

zajęcie węzłów chłonnych, płeć męską, zaawansowany wiek pacjenta, immunosupresję oraz zwiększoną ekspresję Ki-67.

PODSUMOWANIE

Rak z komórek Merkla występuje rzadko w porównaniu z innymi niemelanocowymi nowotworami skóry, dlatego jego etiopatogeneza nadal nie jest do końca zbadana. Największe nadzieje pokłada się w prowadzonych badaniach nad jego etiologią infekcyjną, której potwierdzenie uzasadniałoby wprowadzenie szczepionki chroniącej przed nowotworem. Miałaby ona zastosowanie szczególnie u chorych po przeszczepach narządowych ze względu na wcześniejszy wiek zachorowania, szybszy przebieg oraz gorsze rokowanie związane z MCC.

Piśmiennictwo

1. **Toker C.:** Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972, 105, 107-110.
2. **Heath M., Jaimes N., Lemos B., Mostaghimi A., Wang L.C., Peñas P.F. i inni:** Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOV features. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 375-381.
3. **Eng T.Y., Boersma M.G., Fuller C.D., Goytia V., Jones W.E., Joyner M. i inni:** A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2007, 30, 624-636.
4. **Bichakjian C.K., Lowe L., Lao C.D., Sandler H.M., Bradford C.R., Johnson T.M. i inni:** Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer* 2007, 110, 1-12.
5. **Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S.:** Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008, 319, 1096-1099.
6. **Lemos B., Nghiem P.:** Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 2100-2103.
7. **Gawęcki W., Wierzbicka M., Kaczmarek J., Żurawski J., Szyfter W.:** Rak z komórek Merkla w śliniance przyusznej – przegląd piśmiennictwa i opis przypadku. *Otolaryngol Pol* 2007, 61, 724-729.
8. **Agelli M., Clegg L.X.:** Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 832-841.
9. **Medina-Franco H., Urist M.M., Fiveash J., Heslin M.J., Bland K.I., Beenken S.W.:** Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol* 2001, 8, 204-208.
10. **Kohler S., Kerl H.:** Merkel cell carcinoma [w:] *Pathology and genetics of skin tumors*. P. Le Boit, G. Burg, D. Weedon (red.). IARC Press, Lyon, 2006, 272-273.
11. **Poulsen M.:** Merkel-cell carcinoma of the skin. *Lancet Oncol* 2004, 5, 593-599.
12. **Bobos M., Hytiroglou P., Kostopoulos I., Karkavelas G., Papadimitriou C.S.:** Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 2006, 28, 99-104.
13. **Van Gele M., Boyle G.M., Cook A.L., Vandansompele J., Boonefaes T., Rottiers P. i inni:** Gene-expression profiling

sporadycznie można dostrzec śródnaskórkowy rozrost pagetoidalny. W obrazie mikroskopowym przeważają małe, nisko zróżnicowane, bazofilne komórki (ang. *small blue cell cancer*) kształtu okrągłego lub owalnego. Jądro komórkowe z rozproszoną chromatyną, tzw. jądro pęcherzykowate, zawiera zwykle dwa lub trzy niezbyt wyraźne jąderka. Widoczne są liczne figury podziału mitotycznego, rzadziej ciała apoptotyczne i ogniska martwicy. W zaawansowanych postaciach obserwuje się naciekanie naczyń krwionośnych i chłonnych. Drobne komórki najczęściej mają postać luźnych pasm lub gniazd (odmiana pośrednia), mogą występować również w postaci rozproszonej (odmiana drobnokomórkowa) lub w postaci delikatnych pasm układających się w sposób beleczkowaty lub pseudogruczołowy, obecnych głównie na obwodzie zmiany (odmiana beleczkowata) [26]. Rozpoznanie morfologiczne MCC wymaga przede wszystkim wykonania badań immunohistochemicznych. Raka z komórek Merkla wyróżnia ekspresja cytokeratyny 20 (CK20), która okazała się dość specyficzna dla tego nowotworu, dając charakterystyczny wzór grudek okołojądrowych. Stwierdza się również dodatnie reakcje z markerami neuroendokrynnymi, głównie enolazą swoistą dla nowotworów (NSE), chromograniną A oraz synaptofizyną, białkiem neurofilamentowym (NFE) i antygenem Leu-7. W różnicowaniu MCC z rakiem drobnokomórkowym płuc pomocne są CK20 oraz czynnik transkrypcyjny tarczycy 1 (TTF-1), występujący w tym drugim nowotworze. Z kolei ujemne reakcje z białkiem S-100 i HMB-45 oraz antygenem pan-leukocytarnym (LCA, CD45) pozwalają odróżnić MCC odpowiednio od czerniaka i chłoniaka [26, 27]. Ocena za pomocą mikroskopu elektronowego pozwala stwierdzić ziarnistości neurosekrecyjne, których nie można uznać za cechę swoistą, gdyż obserwowano je również w rakach gruczołów potowych oraz rakach podstawnokomórkowych. Za histopatologiczne czynniki ryzyka uznaje się ponad 10 mitoz w polu widzenia oraz reakcje z markerami p63 i CD44 [10].

RÓŻNICOWANIE

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić czerniaka bezbarwnikowego, niezróżnicowanego raka płaskonabłonkowego oraz ziarniniaka naczyniowego. Histopatologicznie natomiast komórki raka neuroendokrynnego przypominają komórki podstawne, są jednak bardziej owalne lub okrągłe, zwykle nie łączą się ze sobą i nie są powiązane z keratynocytami. Komórki MCC należy różnicować z innymi rozrostami drobnokomórkowymi, takimi jak chłoniaki, przerzuty *neuroblastoma*, rak owsianokomórkowy oskrzela lub narządowy rak neuroendokrynnny, oraz z rozrostami z komórek bazaloidalnych (rak podstawnokomórkowy, nowotwory przydatków skóry). Dokładne informacje kliniczne oraz badania immunohistochemiczne, szczególnie oznaczanie swoistego CK20, są przydatne do ustalenia prawidłowego rozpoznania (tab. I).

LECZENIE I ROKOWANIE

Rak z komórek Merkla jest chorobą o bardzo agresywnym przebiegu. Mimo radykalnego leczenia chirurgicznego oraz uzupełniającej radioterapii, będącej obecnie standardem leczenia MCC, dochodzi do jego nawrotu bądź rozsiewu. Opisany powyżej trójstopniowy podział zaawansowania klinicznego MCC okazał się pomocny w rokowaniu oraz ujednoczeniu metod leczenia. Najprościej ujmując, chorzy na MCC w I i II stopniu leczeni są radykalnie, natomiast w stopniu III stosuje się leczenie paliatywne. Przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badanie fizykalne, badanie ultrasonograficzne zmiany nowotworowej i regionalnego spływu chłonki, badanie metodą tomografii komputerowej klatki piersiowej i jamy brzusznej (w celu wykluczenia przerzutów odległych) oraz biopsję. W zależności od obrazu klinicznego oraz wyników wykonanych badań wskazana może okazać się również limfoscintygrafia, śródoperacyjna biopsja węzła wartow-

Tabela I. Diagnostyka immunohistochemiczna różnicująca MCC od innych rozpoznań

Table I. Immunohistochemical diagnosis differentiating MCC from other tumours

Rozpoznanie	CK20	Chromogranina	NF	S-100	CD45	CD56	TdT	CD99	CD117	TTF-1
rak z komórek Merkla (MCC)	+	+	+			+	+/-	+/-	+/-	
rak drobnokomórkowy	+/-	+				+/-			+/-	+
czerniak złośliwy				+		+/-		+/-	+/-	
rozrosty hematologiczne					+	+	+		+	
guz Ewinga								+		

CK20 (cytokeratine 20) – cytokeratyna 20, NF (neurofilament) – neurofilament, TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) – końcowa transferaza deoksy-nukleotydu, TTF-1 (thyroid transcription factor 1) – tarczycowy czynnik transkrypcyjny 1

liczne mutacje chromosomalne, z których najczęstszą okazała się delecja ramienia krótkiego na chromosomie 1 (1p36). Aberracje strukturalne były obecne w ponad 40% przypadków. Delecje ramienia krótkiego na chromosomie 1 opisywano również w przypadkach czerniaka złośliwego oraz *neuroblastoma* [13]. Przypuszcza się, że gen supresorowy raka jest zlokalizowany właśnie na 1p i dlatego jego brak odgrywa rolę w patogenezie MCC. Pomimo opisanych już licznych anomalii cytogenetycznych oraz mutacji czynników regulujących wzrost i apoptozę, dokładna patogeneza MCC jest nadal nieznaną.

Odkryty przez Fenga i wsp. w 2008 roku *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV lub MCV) obecny w 8 na 10 guzów MCC [5] stał się celem licznych badań prowadzonych w celu wyjaśnienia patogenezy MCC. Poliomawirusy to dwuniciowe wirusy DNA, które można podzielić na trzy grupy. Pierwsza grupa obejmuje wirusy powiązane z małpim wirusem SV40 (ang. *simian virus 40*), drugą stanowią wirusy przypominające myszy poliomawirus (ang. *murine polyoma virus* – MuPyV) i podobne ssacze wirusy (w tym MCPyV), a trzecia to ptasie poliomawirusy. W rodzinie *Polyomaviridae* znane są 4 wirusy mające bezpośredni związek z nowotworzeniem: *Polyomavirus hominis 1* (BKV), JCV, KIV oraz WUV. Według ostatnich badań do grupy ludzkich wirusów należy również zaliczyć MCV, który często stanowi przyczynę infekcji dróg oddechowych i jest obecny w wydzielinie oskrzeli, co sugeruje kropelkową drogę jego przenoszenia [14, 15]. W badaniu populacyjnym wykazano, że wirusem MCV może być zainfekowane 15% ludności [16].

Z badań *in vitro* wynika, że proces nowotworzenia MCC zależy od MCV. Poliomawirusy kodują onkoproteiny, tzw. duże antygeny T (ang. *large T* – LT), powodujące powstawanie nowotworów na modelach zwierzęcych [17]. Większość badań dotyczy LT małpiego wirusa SV40, wpływającego na cykl życiowy komórek gospodarza przez interakcję z genem supresorowym p53 oraz genem supresorowym *retinoblastoma* (Rb). Uważa się, że pobudzenie przez wirus cyklu komórkowego przy udziale LT, który skraca się pod wpływem mutacji genetycznej, odgrywa wiodącą rolę w działaniu onkogennym poliomawirusów. Replikacja wirusa przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie wczesne geny kodują duże i małe antygeny T, które – wiążąc się z białkami gospodarza – wpływają na komórki w fazie S, co ułatwia replikację wirusa. W drugim etapie geny późne kodują elementy otoczki wirusa i blokują lizę komórki gospodarza [18]. Wirus może wnikać w różne miejsca genomu, jednak zawsze utrzymuje tę samą pozycję we wszystkich komórkach nowotworowych oraz w przerzutach. Stanowi to dowód na zapoczątkowanie transformacji nowotworowej

komórek w następstwie integracji wirusa z genomem gospodarza. Czynniki ryzyka, tj. promieniowanie ultrafioletowe oraz promieniowanie jonizujące, mogą mieć wpływ na powstawanie mutacji genu kodującego antygen T [17]. Znaczna część mutacji w tym genie jest podobna do mutacji obserwowanych w komórkach uszkodzonych promieniowaniem ultrafioletowym. Podobieństwo to może również sugerować konieczność jednoczesnego działania dwóch czynników – promieniowania ultrafioletowego oraz MCV, niezbędnych do rozwoju MCC. W grupie pacjentów leczonych z powodu łuszczyca promieniowaniem ultrafioletowym typu A lub metodą fotochemioterapii klasycznej z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. *psoralen ultraviolet A* – PUVA) obserwowano również wzrost wskaźnika zachorowalności w porównaniu z populacją ogólną. Obserwacje te wymagają jednak dalszych badań.

Zależność między MCC a współistnieniem infekcji MCV tłumaczy zwiększenie częstości zachorowania na MCC u pacjentów z obniżoną odpornością, szczególnie komórkową. Zależność ta może być podobna do tej występującej między mięsakiem Kaposiego a zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki (HHV-8). Najliczniejszą grupą chorych poddawanych immunosupresji są osoby po przeszczepieniach narządowych. W piśmiennictwie jednak nie ma również doniesień na temat występowania przypadków MCC po leczeniu immunosupresyjnym stosowanym z innych przyczyn. Przykładem może być 68-letnia kobieta leczona przewlekłe azatiopryną oraz prednizolonem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów [19]. Lekami immunosupresyjnymi o udowodnionym wpływie na występowanie MCC są m.in. cyklosporyna, azatiopryna oraz prednizon. Wykazano też większy wpływ długości terapii niż dawki leku na rozwój MCC [19, 20]. Dotychczas w piśmiennictwie opisano około 600 przypadków MCC, z których 67 obserwowano u chorych po przeszczepach narządowych [21–23]. Pomimo że występowanie MCC jest rzadkie, częstość zachorowania na ten nowotwór potroiła się w ostatnich 20 latach – z 500 na 1500 przypadków rocznie [24, 25]. Potencjalna przyczyna infekcyjna MCC daje nadzieję na opracowanie profilaktyki tego złośliwego nowotworu i leczenia z zastosowaniem szczepionek.

DIAGNOSTYKA HISTOPATOLOGICZNA ORAZ IMMUNOHISTOCHEMICZNA

Komórki MCC rozwijają się w skórze właściwej, zajmując często także tkankę podskórną. Naskórek natomiast zwykle pozostaje niezmienny, jednak