

# STRESZCZENIA

## Opryszczkowane zapalenie skóry – czy jest to schorzenie zasadniczo skórne?

Marian Dmochowski

Pracownia Autoimmunizacyjnych Dermatyz Pęcherzowych  
Katedry i Kliniki Dermatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Opryszczkowane zapalenie skóry (*dermatitis herpetiformis*, choroba Duhringa – DH) jest autoimmunizacyjną dermatozą pęcherzową (nozologia DH jest zwodnicza dla współczesnej społeczności niedermatologicznej), w której istotny udział ma skórne zapalenie mediowane przez uczynnione neutrofile objawiające się osutką świądową. Tradycyjnie DH umiejscawia się w grupie celiakii, jednak nie jest wyjaśnione, dlaczego u chorych na DH uchwytna klinicznie patologia dotyczy właśnie skóry, a nie zazwyczaj układu pokarmowego. Uważam, że należy postrzegać DH jako chorobę skórnią, z drugorzędym udziałem patologii jelitowej. Sądzę, że w skórnej patogenezie tej dermatozy odgrywają rolę wzajemnie powiązane zjawiska autoimmunizacji zależne od kluczowego autoantygeny – enzymu transglutaminazy naskórkowej (eTG) – przemieszczonej, być może w wyniku mikrourazów i drapania, do skóry właściwej w pobliże połączenia skóro-naskórkowego (ang. *dermal-epidermal junction* – DEJ) z wyższych warstw naskórka, gdzie pełni ona funkcję „kleju biologicznego” (jeden z elementów „bariery naskórkowej”), oraz autozapalenia zależnego od uczynnionych neutrofilów uwalniających elastazę neutrofilów trawiającą DEJ z wytworzeniem rozwarstwienia w przestrzeni *lamina lucida*. Standardem diagnostyki różnicowej DH powinno być postępowanie trójskładnikowe oparte na badaniu klinicznym (stereotypowym chorym będzie młodzieniec lub młody mężczyzna), bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym skóry klinicznie niezmięnionej z otoczenia wykwitów, analogicznie do pozostałych autoimmunizacyjnych dermatyz pęcherzowych (ujawnia definiujące to schorzenie złożgi IgA w co najmniej 7 wzorach), oraz oznaczeniu surowiczych przeciwciał IgA techniką ELISA z jednym z następujących substratów: transglutaminaza tkankowa (tTG), eTG, nonapeptydy gliadyny (npG), neoepitopy gliadyna-tTG (neo-tTG). To postępowanie można uzupełnić o badanie histopatologiczne wycinka ze skóry zmienionej i o badanie haplotypu HLA DQ2/DQ8 u chorych z niejednoznacznym obrazem kliniczno-pracownianym. Standardem terapeutycznym w DH, czyli generalnie postępowaniem z wyboru, powinno być połączenie leczenia farmakologicznego dapsonem i leczenia dietetycznego

dieta bezglutenową w indywidualizowanych kombinacjach.

## Toksyczna nekroliza naskórka – kontrowersje w terapii

Grażyna Chodorowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN) jest zagrażającym życiu polekowym zespołem chorobowym o gwałtownym przebiegu, w którym rozległym zmianom na skórze i błonach śluzowych towarzyszą objawy ogólnoustrojowe.

W ostatnich latach, wraz z postępowaniem w rozumieniu patogenezы tej choroby, wprowadzaniem nowych opcji terapeutycznych, a także w związku z możliwościami właściwej opieki i intensywnej terapii, śmiertelność – chociaż nadal wysoka – znacznie się zmniejszyła. Zarówno leczenie miejscowe, jak i ogólne strategie leczenia TEN są przedmiotem licznych kontrowersji. Powszechna zgodność dotyczy tylko konieczności zaprzestania podawania domniemanego leku wywołującego, jak również zrezygnowania z wszystkich dotychczas przyjmowanych leków, które nie są niezbędne. Wśród możliwych do zastosowania leków i opcji terapeutycznych wymienia się najczęściej: cyklosporynę A, cyklofosfamid, dożylnie immunoglobuliny, plazmaferezę, rekombinowane czynniki wzrostu (G-CSF, IGF), inhibitory TNF. Utrzymują się nadal kontrowersje dotyczące ogólnego stosowania kortykosteroidów. Niektórzy autorzy nie podtrzymują wcześniejszych opinii o możliwym niekorzystnym działaniu kortykosteroidów i w ostatnich latach sugerowane jest ponowne rozważenie korzyści ze stosowania tych leków.

## Psychodermatologia – kto ma leczyć?

Przemysław Pacan

Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych  
Katedry Psychiatrii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Psychodermatologia jest stosunkowo młodą dyscypliną medyczną z pogranicza psychiatrii i dermatologii, opisującą związki psychopatologii i problemów psychologicznych z problematyką dermatologiczną. Jak pokazuje praktyka, dermatolodzy

wykazują większe zainteresowanie zagadnieniami z zakresu psychodermatologii niż psychiatry. Wiadac to między innymi w trakcie konferencji dermatologicznych, podczas których częściej pojawiają się prezentacje czy odbywają się sesje dotyczące tej tematyki niż podczas konferencji psychiatrycznych. Również wśród członków *European Society for Dermatology and Psychiatry* (ESDaP) przeważają dermatolodzy. Powstaje pytanie, dlaczego tak jest? Jeśli odwołamy się do nozologii i klasyfikacji, to większość zaburzeń, np. *trichotillomania*, obłęd pasożytniczy czy dysmorficzne zaburzenie ciała, stanowią zaburzenia psychiczne. Rodzi to kolejne pytania, m.in. kto ma leczyć psychodermatozy. W trakcie wykładu zostanie podjęta próba odpowiedzi na pytania, kiedy dermatolog, kiedy psychiatra i w jakich sytuacjach dermatolog powinien korzystać z konsultacji psychiatry. Szerzej zostaną omówione dysmorficzne zaburzenie ciała, trudności diagnostyczne, wpływ mediów oraz kultury na postrzeganie własnej osoby i ciała.

## Leki biologiczne w łuszczycy krostkowej – pomagają czy szkodzą?

Hanna Wolska

Warszawa

Niejednolity obraz zmian krostkowych w łuszczycy, brak badań kontrolowanych dotyczących ich terapii – wszystko to powoduje, że jednoznaczna odpowiedź na pytanie o rolę leków biologicznych w tym podtypie łuszczycy jest trudna. W ogłoszonym w 2012 roku konsensusie amerykańskich ekspertów na temat leczenia łuszczycy krostkowej adalimumab i etanercept u dorosłych, a adalimumab i infliksymab u dzieci są rekomendowane jako leki drugiego rzutu w zmianach uogólnionych. W przypadku zmian krostkowych ograniczonych do dłoni i stóp za leki drugiego rzutu uznaje się, oprócz inhibitorów TNF- $\alpha$ , także alefacept. Należy jednak zaznaczyć, że wszystkie te rekomendacje opierają się bądź na pojedynczych obserwacjach, bądź na opisach serii pacjentów. Istnieje jednak coraz więcej doniesień o sprowokowaniu lub nasileniu zmian krostkowych stosowaniem preparatów biologicznych. Wśród pacjentów Mayo Clinic, u których wystąpiły zmiany łuszczycowe po leczeniu innych schorzeń blokerami TNF- $\alpha$ , u 32 spośród 56 miały one charakter krostkowy. Wysiewy zmian krostkowych prowokowały nie tylko inhibitory TNF- $\alpha$ , lecz także ustekinumab. Jak na ironię opisy tych przypadków potwierdziły jedy-

nie korzystną rolę acytretyny w leczeniu łuszczycowych zmian krostkowych. W celu oceny znaczenia preparatów biologicznych w łuszczycy krostkowej pozostaje tylko czekać na ogłoszenie wyników toczących się badań kontrolowanych w *pustulosis palmo-plantaris*, ale czy rezultaty tych badań będzie można w pełni odnieść do łuszczycy krostkowej uogólnionej – też nie będzie pewne.

## Czy zabiegi dermatologii estetycznej są nadal bezpieczne, zarówno dla nas – dermatologów, jak i naszych pacjentów?

Barbara Zegarska

Katedra Kosmetologii i Dermatologii Estetycznej  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Od kilkunastu lat znacznie wzrosła popularność różnych zabiegów z zakresu dermatologii estetycznej i szeroko rozumianej medycyny estetycznej. Zabiegi te pozwalają na osiągnięcie spektakularnego efektu w krótkim czasie, przy minimalnym obciążeniu dla pacjenta z powodu stosunkowo niedługiego okresu rekonwalescencji oraz małej inwazyjności. Szybki rozwój nowych technologii wymaga dużego doświadczenia praktycznego lekarza w tej dziedzinie oraz znajomości potencjalnych działań niepożądanych. Ma to szczególne znaczenie dla pacjentów, ponieważ zgłaszają się do lekarza nie z powodów zdrowotnych (bez związku z leczeniem), ale w celu poprawienia urody czy likwidacji defektu estetycznego, a co za tym idzie – zabiegi te nie noszą znamion świadczeń zdrowotnych według definicji art. 2 ustawy o zawodzie lekarza. Następstwem tego jest zmiana prawnego sposobu postrzegania zarówno powikłań, jak i efektu przeprowadzonego zabiegu. W przypadku zabiegów leczniczych powikłania oraz brak oczekiwanego rezultatu wkalkulowane są w ryzyko postępowania lekarskiego i nie dają one podstaw do roszczeń prawnych, jeżeli nie doszło do błędu medycznego, natomiast celem zabiegu estetycznego jest uzyskanie urody zgodnej z subiektywnymi odczuciami estetycznymi pacjenta w ujęciu prawa klienta, co staje się przedmiotem umowy cywilnoprawnej między wykonawcą i odbiorcą usługi. W dermatologii estetycznej liczy się zatem rezultat, a jego brak może być podstawą roszczenia wynikającego z tej umowy, ponieważ osoba wykonująca taki zabieg ponosi odpowiedzialność cywilną kontraktową, wynikającą z art. 471 Kodeksu cywilnego. Z kolei możliwość łatwego zakupu na stronach in-

ternetowych niewiadomego pochodzenia preparatów i aparatury do wykonywania różnych zabiegów estetycznych i przeprowadzanie ich z chęci zysku przez osoby nieuprawnione, niebędące lekarzami prowadzi do tego, że zabiegi z użyciem toksyny botulinowej, wypełniaczy, nici PDO czy różnego typu laserów są wykonywane w różnych miejscach niespełniających wymogów sanitarnych, takich jak gabinety kosmetyczne czy zakłady fryzjerskie. Takie nielegalne postępowanie powoduje coraz częstsze występowanie powikłań prowadzących nie tylko do oszpeceń, lecz także kalectwa czy w skrajnych zanedbaniach – zgonu. Dlatego też należy podjąć wszelkie odpowiednie kroki, aby zabiegi dermatologii estetycznej były nadal bezpieczne, zarówno dla nas – dermatologów, jak i naszych pacjentów.

---

## Acytretyna w dermatologii pediatrycznej – czy ma ugruntowane miejsce?

Danuta Rosińska-Borkowska

Gabinet Dermatologii Dziecięcej w Warszawie

Wprowadzenie do lecznictwa dermatologicznego na początku lat 80. ubiegłego wieku doustnych retinoidów stało się przełomem w terapii zaburzeń rogowacenia i ciężkich postaci łuszczycy, w których znalazł zastosowanie Tigason (etretynat), a także ciężkich postaci trądziku, w którym lekiem z wyboru jest izotretynoina. U dzieci etretynat pierwszy zastosowali lekarze meksykańscy w 1982 roku. W tym czasie pojawiło się kilka doniesień omawiających skuteczne leczenie ciężkich postaci łuszczycy i zaburzeń rogowacenia, z podkreśleniem ich dobrej tolerancji u dzieci.

Mimo zachęcających wyników przez następne niemal 30 lat w piśmiennictwie można znaleźć jedynie pojedyncze doniesienia (w tym jedno własne) na temat terapii etretynatem, a następnie acytretyną (Neotigasonem) w tych ciężkich schorzeniach u dzieci. Z tego powodu w prezentacji muszę oprzeć się głównie na naszych, polskich doświadczeniach.

Grupę 25 dzieci (6 z uogólnioną łuszczycą krostkową, 9 z erytrodermią łuszczycową, 10 z erytrodermią ichtiotyczną) w wieku od 6. miesiąca życia do 18. roku życia przez okres od 3 tygodni do 10 lat leczono Tigasonem, a następnie Neotigasonem. Dawka początkowa wynosiła 1,0–0,8 mg/kg m.c./dzień. Stopniowo zmniejszano dawkę dzienną i tygodniową w zależności od poprawy klinicznej i/lub występowania objawów ubocznych. U wszystkich dzieci przeprowadzono badania podstawowe, oznaczano stężenia trójglicerydów, cholesterolu, transaminaz przed rozpoczęciem leczenia, po miesiącu trwania terapii i później co 3 miesiące. Wyniki badań w trakcie leczenia u wszystkich pacjentów były prawidłowe. W przypadku dłuższego podawania leku wykonywano RTG kości długich i badania densytometryczne, które nawet przy wieloletnim leczeniu nie wykazywały istotnych odchyłeń od normy.

Najlepsze efekty uzyskano w łuszczycy krostkowej – zmiany ustąpiły u wszystkich dzieci. Okresy remisji wynosiły od 3–4 miesięcy do kilku lat. Kolejne tury leczenia były każdorazowo skuteczne. Przy częstych i szybkich nawrotach stosowano dawki podtrzymujące. W erytrodermiach łuszczycowych nie odnotowano tak spektakularnej poprawy. U większości dzieci ustępowało zlewne zaczerwienienie skóry z pozostawieniem różnie nasilonych, ograniczonych zmian łuszczycy zwykłej. U dwojga

dzieci konieczne było dołączenie PUVA (Re-PUVA). Remisje trwały od kilku tygodni do kilku lat. W przypadku nawrotów pacjenci dobrze odpowiadali na leczenie. U dzieci z erytrodermiami ichtiotycznymi po 6–8 tygodniach terapii widoczna była poprawa, zmniejszało się wywnięcie powiek, przykurcze palców, a po 10–12 tygodniach odnotowano także poprawę w obrębie twarzy i dłoni. U tych chorych konieczne było dłuższe leczenie, które u młodzieży czasami prowadziło do uzależnienia od retinoidu, ponieważ odstawienie leku powodowało nawrót zmian. U dziecka z pęcherzową odmianą erytrodermii leczonego przez 7 miesięcy, mimo zmniejszenia stanu zapalnego, nie udało się zahamować wysiewu pęcherzy. Wszystkie dzieci dobrze tolerowały leczenie retinoidami. Występowało u nich znacznie mniej objawów ubocznych niż u dorosłych. Nie obserwowano powikłań nawet u najmłodszego, 6-miesięcznego niemowlęcia. Większość działań niepożądanych wiązała się z wielkością dawki leku, której zmniejszenie powodowało ich cofnięcie. Długotrwałe stosowanie zarówno etretynatu, jak i acytretyny nie miało niekorzystnego wpływu na rozwój fizyczny i psychomotoryczny dzieci, co jest najważniejszym aspektem długotrwałej terapii retinoidami.

Na potwierdzenie dobrej tolerancji długotrwałej terapii Neotigasonem przedstawiamy 10-letniego chłopca, urodzonego w stadium *collodion baby* z erytrodermią ichtiotyczną i bardzo nasilonym ektropionem, który spowodował zmiany na rogówkach i znaczną ślepotę, mimo wykonywania kilkakrotnej plastyki powiek. Próby odstawienia acytretyny, stosowanej od 6. miesiąca życia, skutkowały zaostrzeniem stanu zapalnego skóry, nasileniem wywnięcia powiek i niepowodzeniem pooperacyjnym. W wykonywanych systematycznie badaniach laboratoryjnych i corocznych badaniach densytometrycznych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy.

Acytretyna nie ma ugruntowanego miejsca w dermatologii pediatrycznej, a szkoda, bo doświadczenia nasze i innych autorów, choć nieliczne, są bardzo zachęcające. Naszym zdaniem powinna ona być lekiem z wyboru u dzieci z uogólnioną łuszczycą krostkową. Z chwilą cofnięcia się zmian skórnych lek należy odstawić, a w razie nawrotu leczenie powtórzyć. Ciężkie erytrodermie łuszczycowe u dzieci także powinny być wskazaniem do stosowania acytretyny. U dzieci, nawet niemowląt, z erytrodermią ichtiotyczną z ektropionem należy wdrożyć terapię acytretyną, aby uniknąć uszkodzenia rogówek i ślepoty, oczywiście z należytą kontrolą w trakcie długotrwałej terapii.

## Leczenie łysienia androgenowego

Adriana Rakowska, Lidia Rudnicka

Katedra i Klinika Dermatologiczna  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Łysienie androgenowe jest najczęstszą przyczyną łysienia u dorosłych, niezależnie od płci. Dotyczy 50% mężczyzn poniżej 50. roku życia i 70% powyżej 70. roku życia; w grupie kobiet jest to odpowiednio 6% i 30–40%. Charakteryzuje się genetycznie uwarunkowaną stopniową utratą włosów w okolicach androgenozależnych (czołowa, ciemieniowa, wierzchołkowa). Predysponowane genetycznie mieszki włosowe ulegają mediowanej przez androgeny miniaturyzacji, co prowadzi do stopniowej utraty grubych włosów terminalnych i ich zastępowania przez krótkie, cienkie, pozbawione barwnika włosy mieszkowe. U mężczyzn obserwuje się stopniowe przesuwanie się czołowej linii owłosienia ku tyłowi, u kobiet linia owłosienia najczęściej pozostaje zachowana. W różnicowaniu powinno się uwzględnić ostre i przewlekłe łysienie telogenowe, łysienie plackowate rozlane, trichotillomanię. W badaniach laboratoryjnych należy wykluczyć wszystkie możliwe przyczyny skrócenia się cyklu włosowego, których współwystępowanie może nasilać i przyspieszać proces łysienia androgenowego. Celem leczenia jest głównie zahamowanie postępu choroby. Niekiedy jednak udaje się częściowo odwrócić proces łysienia androgenowego. Pacjenta należy uprzedzić o przewlekłości terapii. W leczeniu u mężczyzn stosowane są głównie inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy (finasteryd i dutasteryd) oraz 5% minoksydyl, u kobiet 2% i 5% minoksydyl. Część autorów stoi na stanowisku, że inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy są skuteczne u kobiet pod warunkiem zastosowania dawek większych niż zarejestrowane do leczenia mężczyzn. Skuteczność leczenia antyandrogenowego kobiet nadal jest przedmiotem kontrowersji, a w związku z nowymi możliwościami monitorowania skuteczności terapii (trichoskopia) należałoby ją ocenić w szeroko zakrojonych badaniach.

ność wynosiła 3,4 przypadku na 100 000 żywych urodzeń [1]. Najwięcej przypadków zgłoszono z Polski, Bułgarii i Portugalii, odpowiednio 32, 29 i 12. Przypadków kiły wrodzonej nie stwierdzono w 12 krajach UE, m.in. w Irlandii, Estonii, Słowacji i Słowenii. Rozpoznanie kiły wrodzonej według europejskich zaleceń uaktualnionych w 2014 roku dzieli się na pewne i prawdopodobne [2]. To pierwsze wymaga wykazania obecności krętków białych lub ich materiału genetycznego w zmianach skórno-słuzówkowych dziecka, w łożysku lub materiale autopsyjnym. Ustalenie rozpoznania prawdopodobnego jest trudniejsze, ponieważ dodatnie odczyny serologiczne u dziecka wymagają potwierdzenia przynajmniej jednym z dodatkowych kryteriów klinicznych, radiologicznych lub serologicznych. Badania, które należy wykonać u dziecka, u którego podejrzewa się kiłę wrodzoną, to: odczyny serologiczne niekrętkowe i krętkowe w modyfikacji ilościowej, oznaczenie przeciwciał przeciwkrętkowych w klasie IgM (np. odczynem IgM-EIA, 19S-IgM FTA-abs lub IgM-immunoblot), morfologia krwi, parametry funkcji wątroby, stężenie elektrolitów, zdjęcie radiologiczne kości długich, a w płynie mózgowo-rdzeniowym należy oznaczyć pleocytozę, stężenie białka oraz wykonać odczyny krętkowe i niekrętkowe. Kiłę wrodzoną trzeba także podejrzewać, jeśli matka nie była w ciąży leczona lub była leczona nieprawidłowo, co w związku z kłopotami z dostępnością penicyliny w Polsce stanowi rzeczywisty problem. Leczeniem kiły wrodzonej z wyboru jest podanie penicyliny krystalicznej w dawce 150 000 j./kg m.c./dobę (w 6 dawkach podzielonych co 4 godziny) przez 10–14 dni. Dyskusje budzi, zalecane przez część specjalistów, domięśniowe podawanie jednorazowej dawki penicyliny benzatynowej (50 000 j./kg m.c.) każdemu dziecku urodzonemu przez serologicznie dodatnią matkę.

Podsumowując – w XXI wieku w krajach Europy kiła wrodzona wciąż stanowi problem zdrowotny. Profilaktyka polega na objęciu kobiet ciężarnych dokładną opieką prenatalną, której integralną częścią są badania serologiczne w kierunku kiły oraz jak najwcześniej wdrożone leczenie penicyliną u pacjentek zakażonych krętkiem białym.

## Kiła wrodzona – jak rozpoznawać i leczyć?

Agnieszka Beata Serwin

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

W 2012 roku w Unii Europejskiej (UE) zgłoszono 91 przypadków kiły wrodzonej, a średnia zapadal-

### Piśmiennictwo

1. European Centre for Disease Prevention and Control: Sexually transmitted infections in Europe 2012. ECDC; Stockholm 2014.
2. Janier M., Hegyi V., Dupin N., Unemo M., Tiplica G.S., Potočník M. i inni: 2014 European Guideline on the Management of Syphilis. JEADV 2014 Oct 27.

## Kiła układu nerwowego – czy problem nadal aktualny

Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie

Częstość zachorowań na kiłę, w tym na kiłę ośrodkowego układu nerwowego (OUN), wzrasta na całym świecie, także w Polsce. Zgodnie z danymi statystycznymi za rok 2013 zarejestrowano w naszym kraju nieco ponad 1250 przypadków kiły. Od lat prym wiodą 3 województwa: mazowieckie, łódzkie i małopolskie. Dane statystyczne nie uwzględniają jednak osobno przypadków kiły OUN. Szczególna sytuacja dotyczy także osób zakażonych wirusem HIV. Szacuje się, że nawet 20–50% homoseksualnych mężczyzn z kiłą jest również zakażona wirusem HIV. Przebieg kiły u pacjentów HIV-pozytywnych może się charakteryzować odmiennym od typowego obrazem klinicznym, a badania serologiczne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego mogą długo pozostawać fałszywie ujemne. Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje, że prawidłowe rozpoznanie kiły, zwłaszcza kiły OUN u chorych HIV-pozytywnych, może być trudne.

Diagnostyka kiły OUN jest oparta na szczegółowych wytycznych europejskich (IUSTI, 2008) i amerykańskich (CDC, 2010) i opiera się na wynikach badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Ocenie poddawane są wyniki badań serologicznych VDRL i TPHA lub FTA-ABS oraz wyniki badań biochemicznych, takich jak cytoza, stężenie białka i glukozy. Rekomendujemy Państwu bardzo pomocne badanie poziomu przeciwciał anty-*Treponema pallidum* IgG i IgM w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym, zwłaszcza u chorych, u których czas zakażenia kiłą jest nieznan, jednak badanie jest wykonywane w niewielu ośrodkach w Polsce. Przedstawiono kilka przypadków chorych z rozpoznaną kiłą OUN diagnozowanych i leczonych w Klinice Dermatologii w Krakowie, u których obraz kliniczny zmian był niezwykle, zwracając uwagę na trudny proces diagnostyczny prowadzący do prawidłowego rozpoznania. Podkreślono także ważny aspekt finansowy w związku z prawidłową diagnostyką, a zwłaszcza terapią kiły z zajęciem OUN, oraz możliwości poprawy tej sytuacji w najbliższej perspektywie.

## Dylematy w życiu Alberta Neissera

Rafał Białynicki-Birula

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Albert Neisser (1855–1916) był pierwszym etatowym asystentem Kliniki Dermatologii we Wrocławiu. Jego działalność naukowa obejmowała przede wszystkim rzeźączkę (odkrycie bakterii – 1879 rok), trąd (1879–1897) i kiłę (serologia kiły 1898–1916).

Neisser prowadził badania nad trądem w Norwegii i Hiszpanii (1879–1880), skąd przywiózł preparaty, które wybarwił we Wrocławiu. Swoje obserwacje opublikował w 1879 roku. Od tego czasu datuje się spór pomiędzy Neisserem a Gerhardem A. Hansenem (1841–1912) na temat palmy pierwszeństwa w związku z odkryciem *Leprosy bacillus*. Sprawa została ostatecznie zamknięta na *Lepra Congress* w Berlinie w 1897 roku. Wtedy stwierdzono, że Hansen pierwszy odkrył *L. bacillus*, ale Neisser zidentyfikował tę bakterię jako czynnik etiologiczny trądu.

W następnych latach Neisser pracował nad zjawiskami serologicznymi w kile (publikacje od 1898 roku). W 1906 roku August P. Wassermann (1866–1925) razem z Albertem Neisserem i Carlem Bruckiem (1879–1944) stworzyli test serologiczny do diagnostyki kiły, zwany odczynem Wassermanna (ang. *Wassermann reaction* – WR). Odczyn ten we Francji zwany jest odczynem Bordet, ponieważ Jules Bordet (1870–1961) i Octave Gengou (1875–1957) opisali zjawisko wiązania dopełniacza i jego potencjalne zastosowania w diagnostyce już w 1899 roku.

Poza wielkimi sukcesami Neisser miał również problemy etyczne dotyczące pacjentów poddanych badaniom. Szeroko znana sprawa to kontrowersje etyczne w leczeniu kiły. Problem pojawił się już w 1898 roku, a jego zakończeniem był proces sądowy w 1910 roku. Neisser podał pacjentom z kiłą wczesną surowicę chorych na kiłę II- i III-rzędową. Nie uzyskał efektu leczniczego. Następnie podał dzieciom z innymi dermatozami oraz młodemu prostytutkom materiał zakaźny – surowicę chorych na kiłę – w celu immunizacji. Nie uzyskał zgody pacjentów na eksperyment. Nie nastąpiła wakcynacja, natomiast u połowy pacjentów doszło do zakażenia kiłą. Odbyły się procesy sądowe, których echem było wprowadzenie reguł etycznych w badaniach klinicznych, m.in. konieczności uzyskania świadomej zgody pacjenta. Pod szczególną ochroną znalazły się dzieci.

Charakterystyczna jest myśl Neissera: *Zum Erfolg braucht der Forscher die vier großen G: Geist, Geduld, Geld und Glück!* – Każdy naukowiec, aby uzyskać sukces, potrzebuje: idei, cierpliwości, pieniędzy i szczęścia.

## Challenging issues with fractional lasers

Jorge Ocampo-Candiani

Dermatology Department, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González," Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico

Ablative methods are one of the most popular procedures in cosmetic surgery. CO<sub>2</sub> laser has been considered as the Gold Standard for ablative resurfacing of the skin for many years. However, side effects as downtime, pain and hypo- or hyperpigmentation are negatively perceived from patients. Despite **INDISPUTABLE RESULTS!**, a number of problems should be considered when using this method: problematic side effects, entail prolonged postoperative healing and recovery times, total exclusion for one week, erythema for one month, redness for 6 months, risk of infection and the need of general anaesthetic.

In response, non-ablative fractional resurfacing laser techniques (1550 nm, 1540 nm, 1440 nm lasers) have emerged and become very popular. However, multiple treatments are required and results can be underwhelming and unpredictable.

Fractional resurfacing is a new laser treatment modality that creates numerous microscopic thermal injury zones of controlled width, depth and density that are surrounded by a reservoir of spared epidermal and dermal tissue, allowing for rapid repair of laser-induced thermal injury. The first, and most thoroughly clinically tested, fractional non-ablative laser was an Er:glass laser (1550 nm). Use of fractionated laser light has several advantages: surrounding tissue is spared from thermal damage, and wound healing is very rapid. **Treatment settings** includes: energy (mJ - responsible for the depth of penetration), density (number of MTZs/cm<sup>2</sup>), and number of passes. For superficial conditions, like dyschromia, epidermal melasma, lower energy settings are needed, while deep conditions (acne scars and rhytides) should be treated with high energy settings. The main factor is the density of MTZs (10–20% of the surface, typically being treated): density: 5–50%; density determines thermal injury resulting in collagen remodeling.

**Results:** The treatment might be connected with a discomfort, edema and prolonged erythema. Patient comfort should be assured by (1) topical anesthesia: (one hour before the procedure; area not greater than 300–400 cm<sup>2</sup>), (2) skin cooling (cooling devices) which prevents bulk heating in surrounding tissue and reduces risk of blistering and hyperpigmentation, (3) ibuprofen 800 mg, 45 min before the procedure and (4) acetaminophen post-treatment.

Treatment settings: (1) Peri-Orbital Rhytides: moderate to severe energy (30–70 mJ), density level 7–11, 8 passes, 3–5 treatments. Cautions: Remove contact lenses and use protective eye shields. Evolution: 3–5 days of swelling - encourage: use of ice and sleep with head elevated. Use of anti-inflammatory drugs or oral steroids is questionable. (2) Acne Scars.

Off-face fractional laser is indicated in poikiloderma of Civatte and dyschromia, melasma, striae distensae. Patient selection should be based on patient's expectations (results, downtime) and patient's skin condition. Post-care complications include: ca 100% post-treatment erythema, 82% facial edema, 87% dry skin, 47% superficial scratches, 37% pruritus, 27% pigmentary changes, 10% acneiform eruptions, pinpoint hemorrhages and purpuric blisters complications.

The combination of epidermal and dermal ablation appears to lead to a more robust wound healing response and accompanying dermal fibrosis, which may explain the rapid and significant clinical effects that can be achieved with ablative versus non-ablative devices. Advantages of fractionated ablative laser resurfacing includes greatest efficacy, immediate improvement, continued improvement for > 6 months after treatment, single treatment vs nonablative procedures (4–6 treatments), predictable results, skin tightening, elimination of early skin cancer changes

**Recommendations:** Avoid: aggressive parameters, overlapping scans, more than two passes. Clinical benefits are quick treatment (full face in 15 min), 1 to 3 sessions (according to the patient), and minimal downtime (< 5 days).

**In conclusion:** New methods in minimally-invasive laser technology are giving rise to possible advancements in the treatment of chronically photodamaged skin. It remains to be seen whether the combination of ablative and non-ablative fractional laser techniques will be a breakthrough in efficacy and safety.



## Trądzik o poranku – standardy leczenia miejscowego

Andrzej Kaszuba

Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Trądzik jest najczęstszą chorobą skóry wieku młodzieńczego, dotyczącą jednostek włosowo-łojowych (JWŁ), a częstość zachorowań wzrasta. Coraz częściej dotyczy osób po 25. roku życia. Etiopatogeneza tego schorzenia jest złożona, a istotną rolę w jego cięższych postaciach odgrywają zjawiska zapalne o podłożu immunologicznym (cytokiny prozapalne stymulują proliferację keratynocytów mieszkowych i tworzenie zaskórników). Duże znaczenie mają interakcje JWŁ z beztlenowymi bakteriami *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

W wieloczynnikowej etiopatogenezie trądziku biorą także udział: czynniki genetyczne, układ neuroendokryny, leukotrieny, receptory *Toll like* typu 2, metaloproteinazy, insulinopodobny czynnik wzrostu czy jądrowe czynniki białkowe typu FoxO.

Tak złożona etiopatogeneza powoduje występowanie różnych postaci klinicznych trądziku.

Różnorodność obrazu klinicznego – od postaci zaskórnikowych do ciężkich odmian torbielowatych i skupionych, a nawet postaci zapalnych o przebiegu piorunującym – stawia przed lekarzem dermatologiem konieczność wyboru adekwatnej do obrazu klinicznego metody leczenia, która powinna uwzględniać także wiek i płeć pacjenta, indywidualne problemy psychiczne, żywieniowe czy pielęgnacyjne. Podstawą dobrego wyniku leczenia jest współpraca pacjenta z lekarzem w celu dokładnej realizacji zaproponowanej metody terapii, kontroli występowania możliwych działań ubocznych czy konieczności stosowania leczenia podtrzymującego.

Często konieczne jest prowadzenie terapii skojarzonej łączącej metody leczenia miejscowego i ogólnego z następczym stosowaniem metod zabiegowych w celu likwidacji pozostających defektów skóry. Należy podkreślić, że leczenie miejscowe trądziku, szczególnie młodzieńczego, w fazie początkowej jest wystarczające aż u około 60% pacjentów.

Współczesna dermatologia umożliwia zewnętrzne zastosowanie szeregu preparatów o działaniu keratolitycznym i przeciwzaskórnikowym, przeciwbakteryjnym, przeciwzapalnym czy przeciwłojotokowym. Preparaty tego typu mogą być stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, a także stanowią bardzo często istotne uzupełnienie leczenia ogólnego lub są używane jako leczenie podtrzymujące remisję po terapii ogólnej antybiotykami czy izotretynoiną doustną. Do najważniejszych zalet leczenia skojarzonego

należą: działanie na większość elementów patogenezы, krótszy czas terapii, mniejsza liczba działań niepożądanych. Szczególnie zalecane jest stosowanie preparatów łączonych („dwa w jednym”) działających synergistycznie i poprzez wygodne stosowanie dających możliwość lepszej współpracy z pacjentem.

Do preparatów łączonych dostępnych na polskim rynku farmaceutycznym należą: klindamycyna 1% + tretynoina 0,025%; nadtlenuk benzoilu 5% + klindamycyna 1%; nadtlenuk benzoilu 2,5% + adapalen 0,1%; tretynoina 0,025% + erytromycyna 4%; izotretynoina 0,05% + erytromycyna 2%, erytromycyna 4% + octan cynku 1,2%.

Połączenie tretynoiny z klindamycyną – w postaci preparatu od niedawna dostępnego w Polsce – spotyka się z uznaniem pacjentów i lekarzy. Tretynoina hamuje powstawanie mikrozaskórników, normalizuje procesy złuszczenia keratynocytów, działa przeciwzapalnie, natomiast klindamycyna hamuje wzrost i aktywność bakterii *P. acnes* oraz działa przeciwzapalnie. Ten preparat złożony działa więc na 3 z 4 głównych czynników patogenetycznych trądziku, tj. zaburzenie procesów keratynizacji mieszkowej, kolonizację JWŁ przez *P. acnes* oraz uwalnianie mediatorów zapalenia.

W badaniach grupy włoskiej pod kierunkiem prof. Vincenzo Bettoliego z Uniwersytetu w Ferrarze dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowego preparatu zawierającego 1% klindamycynę i 0,025% tretynoinę, stosowanego raz na dobę, wykazano bardzo dużą jego skuteczność w redukcji zmian zapalnych i niezapalnych oraz dobrą tolerancję miejscową. Autorzy zwracają szczególną uwagę na fakt, że badany preparat nie powoduje rozwoju lekooporności na zastosowany w tym połączeniu antybiotyk. Uważają oni, że połączenie antybiotyku z retinoidem powinno być zawsze rozważane przez dermatologów jako leczenie pierwszego rzutu w trądziku łagodnym lub umiarkowanym.

W leczeniu ogólnym cięższych postaci trądziku, tzn. średnio nasilonego i nasilonego grudkowo-krostkowego, znajdują zastosowanie antybiotyki stosowane doustnie, głównie tetracykliny i makrolidy. Szczególną rolę w leczeniu ogólnym wielu ciężkich, mających tendencję do bliznowacenia i opornych na inne metody leczenia postaci trądziku pospolitego odgrywa izotretynoina stosowana doustnie, której wyjątkowy mechanizm korzystnie wpływa na takie procesy patogenetyczne, jak sekrecja łoju, tworzenie zaskórników, rozwój stanu zapalnego, kolonizacja JWŁ przez *P. acnes* czy bliznowacenie.

## Przeciwciała przeciwjądrowe w chorobach tkanki łącznej – czy nadal złoty standard diagnostyczny?

Anna Sysa-Jędrzejowska

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Na podstawie danych z piśmiennictwa przedstawiono trudności diagnostyczne dotyczące toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego i nowe propozycje klasyfikacyjne (SLICC).

Przedstawiono możliwości błędnej interpretacji wyników badań immunologicznych prowadzących do „nadrozpoznawania” tej ciężkiej choroby układowej. Dotyczy to zarówno obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *anti-nuclear antibodies* – ANA), jak i zmian skórnych o zbliżonym charakterze do SLE. Zaprezentowano możliwości indukowania produkcji ANA i zmian narządowych w przebiegu terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ , stosowanymi najczęściej w leczeniu łuszczycy.

Omówiono także znaczenie obecności ANA o różnej swoistości w innych chorobach tkanki łącznej, takich jak twardzina, zapalenie skórno-mięśniowe i mieszana choroba tkanki łącznej, a także ich implikacje kliniczne.

## Twardzina układowa – jak leczyć skutecznie?

Dorota Krasowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii  
Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Twardzina układowa jest chorobą tkanki łącznej o nieustalonej przyczynie. W jej rozwoju biorą udział zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. W wyniku współdziałania tych czynników dochodzi do aktywacji śródbłonna naczyń, pobudzenia układu immunologicznego i fibroblastów, a w efekcie do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych. Prawidłowe postępowanie u chorych na twardzinę układową jest bardzo złożone. Polega na określeniu stopnia zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, ustaleniu aktywności choroby i wdrożeniu odpowiedniej terapii. Postępowanie lecznicze opiera się na terapii swoistej narządowo i powinno być ustalane indywidualnie dla każdego chorego z uwzględnieniem zachowania korzyści

i ryzyka związanego z wdrożeniem leczenia. Celem pracy jest przedstawienie aktualnych rekomendacji EULAR i EUSTAR dotyczących leczenia chorych na twardzinę układową. Zalecana terapia obejmuje stosowanie leków w zależności od stopnia nasilenia objawów narządowych dotyczących obecności waskulopatii (nasilenia objawu Raynauda oraz terapii owrzodzeń na opuszkach palców rąk), obecności tętniczego nadciśnienia płucnego, stopnia nasilenia włóknienia w skórze, obecności choroby śródmiąższowej płuc, kryzy nerkowej oraz obecności objawów ze strony przewodu pokarmowego. W terapii stosuje się leki działające na układ naczyniowy, leki immunosupresyjne oraz leki hamujące proces włóknienia. W terapii wczesnej i agresywnej twardziny układowej stosuje się przeszczepy komórek macierzystych, jednak obciążone są one stosunkowo wysoką śmiertelnością. Ciągłe poszukuje się nowych możliwości leczenia, ponieważ dostępne metody terapeutyczne nie zawsze przynoszą pożądany skutek.

Podsumowując – należy pamiętać, że rekomendacje dotyczące stosowania określonych terapii muszą być dobrane indywidualnie dla każdego chorego.

## Lupus tumidus – kontrowersje nozologiczne

Anna Woźniacka

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Postać obrzękowa toczenia rumieniowatego (*lupus erythematosus tumidus* – LET) po raz pierwszy została przedstawiona przez Hoffmana w 1909 roku. Kolejne opisy przypadków o tym obrazie klinicznym ukazywały się przez lata pod różnymi nazwami, najczęściej jako *urticarial plaque lupus erythematosus*, zmiany pokrzywkowe w przebiegu toczenia lub nacieki limfocytarne skóry Jessnera-Kanofa. Kontrowersje nozologiczne wynikały z braku jednolicie sprecyzowanych kryteriów diagnostycznych tej choroby. Dopiero w 2000 roku grupa badaczy niemieckich, na podstawie analizy 40 własnych przypadków, przedstawiła naturalny przebieg i rokowanie w toczeniu obrzękowym, a także typową morfologię zmian i istotne cechy w badaniu histopatologicznym. Od tego czasu datuje się znaczący wzrost liczby publikacji dotyczących tej zapomnianej na kilkadziesiąt lat dermatozy.

Klinicznie zmiany mają charakter pojedynczych lub mnogich, tzw. soczystych wykwitów obrzękowych o gładkiej powierzchni, niekiedy przypominających bąble pokrzywkowe. W ich obrębie nie obserwuje się rogowacenia mieszkowego, złuszczenia

i zaniku, co w sposób istotny odróżnia LET od postaci ogniskowej (DLE). Zmiany są dobrze odgraniczone od otoczenia, mają średnicę kilku centymetrów, niekiedy łączą się, przybierając festonowate kształty lub zajmują większą powierzchnię. Rzadziej wykwitły mają postać głębokich nacieków. W piśmiennictwie istnieje zgodność poglądów dotyczących wybitnej wrażliwości pacjentów na promieniowanie słoneczne i skłonności do fotoprowokacji po naświetlaniach sztucznymi źródłami światła. Choć istnieją próby wiązania obecności przeciwciał anty-Ro/SS-A w krążeniu z fotowrażliwością, to jednak w przebiegu LET nie obserwuje się ani złogów immunoglobulin na granicy skórno-naskórkowej, ani obecności przeciwciał anty-Ro/SS-A.

Rozpoznanie LET ustala się na podstawie oceny histopatologicznej, w której stwierdza się wokół naczyń i przydatków nacieki złożone z limfocytów przy równoczesnym braku patologii w obrębie naskórka oraz na granicy skórno-naskórkowej. Postać obrzękowa tocznia rumieniowatego wymaga różnicowania z wielopostaciowymi osutkami świetlnymi, siatkowatą rumieniową mucynozą, rozrostami rze-komochłoniakowymi i przede wszystkim z naciekiem limfocytowym skóry. Duże podobieństwo tej ostatniej dermatozy do LET w zakresie morfologii wykwitów skórnych, ich fotodystribucji i fotowrażliwości, a także brak cech różnicujących w badaniu histopatologicznym powodują, że wielu autorów skłania się dziś do stwierdzenia, że jest to w istocie ta sama choroba.

(symetryczne zmiany rumieniowe nad stawami łokciowymi, kolanowymi i na kostce przyśrodkowej), sinawo-fioletowy (heliotropowy) rumień i obrzęk wokół oczodołów, hipomimia ze „smutnym” wyrazem twarzy, poikilodermia, zwapnienia w tkankach miękkich oraz teleangiektazje w obrębie wału paznokciowego z cechami dystrofii oskórka (ang. *cuticle*) i bolesnością wału paznokciowego przy ucisku (objaw Keininga). Warto jednak pamiętać także o rzadziej występujących zmianach skórnych, które mogą być mylnie rozpoznawane, zwłaszcza przy braku lub niewielkich objawach mięśniowych, m.in. o tzw. ręce mechanika (zmiany przypominające wyprysk rogowaciejący) czy o postaci Wonga DM (zmiany skórne imitujące łupież czerwony mieszkowy). W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny postęp w identyfikacji nowych autoprzeciwciał towarzyszących poszczególnym odmianom DM, w tym anty-TIF1, anty-NXP2, anty-SAE czy anty-MDA5. Dokładna rola tych przeciwciał w patogenezie DM nadal pozostaje w sferze intensywnych badań, ale niewątpliwie przyczynią się one do poprawy wykrywania DM i jego poszczególnych odmian, lepszej stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka zajęcia poszczególnych narządów wewnętrznych oraz globalnej poprawy wyników leczenia. Choć w leczeniu DM nadal nie odnotowano istotnego przełomu i kortykosteroidy pozostają podstawą terapii tej choroby, to wdrożenie do terapii licznych leków immunomodulujących i immunosupresyjnych, w tym leków biologicznych, przyczyniło się do znaczącego wzrostu przeżywalności pacjentów.

Podczas wykładu zostaną przedstawione najważniejsze doniesienia z ostatnich lat na temat diagnostyki i leczenia tej niezwykle wymagającej jednostki chorobowej.

## Zapalenie skórno-mięśniowe – jak diagnozować i jak leczyć?

Adam Reich

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zapalenie skórno-mięśniowe (*dermatomyositis* – DM) wraz z zapaleniem wielomięśniowym (*polymyositis*) i wtępowym zapaleniem mięśni (ang. *inclusion body myositis*) zaliczane jest do grupy tzw. idiopatycznych miozycji zapalnych. Zapalenie skórno-mięśniowe obejmuje grupę kilku schorzeń o podłożu autoimmunologicznym cechujących się obecnością zmian skórnych oraz objawami zapalenia mięśni: tzw. klasyczną postacią DM, zespołem antysyntetazowy, postacią dziecięcą DM, postacią paraneoplastyczną DM, DM indukowane lekami oraz DM bez zajęcia mięśni (ang. *amyopathic dermatomyositis*). Do najbardziej typowych zmian skórnych w DM należą grudki Gottrona (sinoczerwone grudki nad stawami śródrečno-paliczkowymi i międzypaliczkowymi) i objaw Gottro-

## Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe mediowane IgA – dylematy diagnostyczno-terapeutyczne

Katarzyna Woźniak

Klinika Dermatologii i Immunodermatologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry mediowane immunoglobulinami klasy A (IgA) charakteryzują się obecnością związanych *in vivo* IgA w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka (pęcherzyca IgA) lub na granicy skórno-naskórkowej (linijna IgA dermataza pęcherzowa – LABD),

a w części przypadków również obecnością krążących przeciwciał.

Pęcherzyca IgA charakteryzuje się obecnością krostek i pęcherzyków na skórze o układzie opryszczkowatym, a w badaniu histopatologicznym – naciekami neutrofilowymi i akantolizą. Wyróżnia się dwie główne odmiany pęcherzycy IgA – *intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis* (IEN) i *subcorneal pustular dermatosis* (SPD). W odmianie IEN IgA związane są *in vivo* w całym naskórku, a w odmianie SPD w jego górnych warstwach. W IEN antygen do tej pory nie został scharakteryzowany, natomiast w odmianie SPD przeciwciała krążące reagują z antygenem przestrzeni międzykomórkowych naskórka – desmokolina 1 (Dsc1). Pęcherzyca IgA, szczególnie odmiana SPD, może współistnieć z nowotworami (chłoniaki, gammapatie IgA, raki), dlatego ważne jest odróżnienie obu odmian, ponieważ pozwala to na podjęcie dalszej diagnostyki w kierunku chorób współistniejących oraz na ustalenie rokowania.

Stwierdzenie obecności krążących i związanych *in vivo* IgA o układzie liniowym na granicy skórno-naskórkowej w badaniu immunofluorescencyjnym pośrednim i bezpośrednim do niedawna uważane było za objaw patognomoniczny dla LABD. W badaniach z ostatnich lat wykazano jednak, że u części z tych pacjentów IgA zlokalizowane są na dnie sztucznego pęcherza w badaniu splitu, a w immunoblocie reagują z białkiem o masie 290 kD, co odpowiada masie kolagenu VII, antygenowi charakterystycznemu dla *epidermolysis bullosa acquisita* (EBA) lub z innym antygenem BMZ – białkiem o masie 200 kD, dlatego te przypadki klasyfikujemy, odpowiednio jako IgA-EBA i anty-p200 pemfigoid mediowany IgA. Podnaskórkowe choroby pęcherzowe mediowane IgA charakteryzuje znaczne podobieństwo w obrazie klinicznym, zwłaszcza u dzieci, ale ich przebieg, rokowanie i odpowiedź na leczenie są odmienne.

---

## Pulsowa terapia kortykosteroidami – czy ma sens w dermatologii?

Arkadiusz Chlebicki<sup>1</sup>, Iwona Chlebicka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu

Pulsowe podawanie kortykosteroidów jest stosowane w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego, szybszego ustąpienia zmian patologicznych i zmniejszenia działań niepożądanych. W tym celu stosuje się najczęściej metyloprednizolon dożylnie w dawce 250 mg/dobę lub większej przez jeden lub kilka kolejnych dni.

Mechanizm pulsowego działania glikokortykosteroidów dzieli się na genomowy i pozagenomowy. Żeby spowodować efekt genomowy, glikokortykosteroidy przenikają przez błonę komórkową i wiążą się z cytoplazmatycznym receptorem dla glikokortykosteroidów (cGCR). Kompleks glikokortykosteroid-receptor wnika do jądra komórkowego i wpływa na transkrypcję. Efektem tego może być zahamowanie transkrypcji cytokin, chemokin, indukowanej syntazy tlenu azotu, indukowanego COX2, cząsteczek adhezyjnych i w efekcie zmniejszenie zapalenia. Glikokortykosteroidy mogą także zwiększać syntezę IκB, który powoduje zmniejszenie tworzenia prozapalnego czynnika transkrypcyjnego NFκB i zmniejszenie tworzenia interleukiny 1, interleukiny 6 i TNF. Efekty działania genomowego glikokortykosteroidów nie są widoczne od razu, ale dopiero po kilku lub kilkudziesięciu godzinach od podania leku.

Pozagenomowe efekty działania glikokortykosteroidów dzielą się na efekty przy udziale cGCR, niespecyficzne efekty pozagenomowe oraz efekty zachodzące przy udziale receptora błonowego. Efekty przy udziale cGCR prowadzą do szybkiego uruchomienia wewnątrzkomórkowej drogi sygnałowej kinaz MAPK i src.

Niespecyficzne efekty pozagenomowe wywołane są przez duże stężenia glikokortykosteroidów, które powodują fizykochemiczne interakcje z błoną komórkową, co wpływa na błonowe kanały jonowe: wapniowe, sodowo-potasowe i chlorkowe. Połączenie glikokortykosteroidu z receptorem błonowym mGCR powoduje natomiast indukcję apoptozy i zmniejszenie wydzielania prostaglandyn oraz leukotrienów. Istnieje kilka hipotez dotyczących mechanizmu działania pulsów glikokortykosteroidów:

- 1) ablacja immunologiczna powodująca eliminację autoreaktywnych limfocytów T;
- 2) wpływ na komórki T regulatorowe (Treg); podczas terapii glikokortykosteroidami wzrasta liczba komórek Treg;

3) zwiększenie ilości interleukiny 10 i granzymu B.

Obecnie zaleca się stosowanie pulsów glikokortykosteroidów w leczeniu toczenia rumieniowatego, układowego (SLE), zapalenia skórno-mięśniowego i pęcherzycy.

Już w 1982 roku Isenberg i wsp. wykazali skuteczność pulsów glikokortykosteroidów w leczeniu SLE. Korzystne efekty były obserwowane głównie w zakresie artralgi, bólu opłucnowego, zmian skórnych o typie *rash* i limfadenopatii. Obserwowano wzrost poziomu C3 dopełniacza i zmniejszenie przeciwciał ds. DNA.

Dożylnie pulsy metyloprednizolonu w dawce 500–1000 mg/dobę przez 3 kolejne dni podaje się pacjentom z SLE w przypadku małopłytkowości, ostrej anemii hemolitycznej czy toczenia neuropsychiatrycznego. Nieco inny schemat leczenia stosuje się w przypadku toczniowego zapalenia nerek. Pulsy glikokortykosteroidów stosowane jako terapia początkowa w zapaleniu skórno-mięśniowym mogą zapobiegać nawrotom i przewlekaniu się choroby. Wykazano skuteczność pulsów metyloprednizolonu oraz pulsów deksametazonu z endoksanem w leczeniu pęcherzycy u dorosłych.

Do działań niepożądanych pulsów glikokortykosteroidów należą bóle głowy, rumień twarzy, kołatania serca, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i hipokaliemia. Haugenberg wykazał też istotny wpływ pulsów glikokortykosteroidów na ubytek masy kostnej.

Do przeciwwskazań do stosowania pulsów zalicza się niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, hipokaliemię oraz systemową infekcję.

Pulsowe podawanie glikokortykosteroidów stanowi cenną opcję terapeutyczną w przypadku niektórych autoimmunologicznych chorób dermatologicznych i może powodować wzmocnienie efektu terapeutycznego przy redukcji działań niepożądanych.

## Cyklosporyna – jak długo można bezpiecznie leczyć?

Magdalena Krajewska

Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

W dermatologii cyklosporyna (CsA) jest zarejestrowana do leczenia łuszczycy oraz ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry. Stosowana jest także *off label* m.in. w piodermii zgorzelinowej, pokrzywce przewlekłej, liszaju płaskim i fotodermatozach. Cyklosporyna ma wąskie okno terapeutyczne i charakteryzuje się dużą zmiennością farmakokinetyczną,

dlatego oznaczanie jej stężenia może być użyteczne w optymalizacji dawkowania i wynikającej z tego terapeutycznej efektywności przy jednoczesnej minimalizacji toksyczności.

Do działań ubocznych CsA należą nefrotoksyczność zależna od działania naczynioskurczowego, rozwój przewlekłego włóknienia śródmiąższowego nerek z powolnym upośledzeniem funkcji, hipomagnezemią, hiperurykemią i hiperkaliemią, ale również mikroangiopatia. W trakcie leczenia CsA może dojść do zaburzeń elektrolitowych i nadciśnienia tętniczego. Cyklosporyna jest także hepatotoksyczna, neurotoksyczna, uszkadza wyspy trzustkowe, a efekt zależy od dawki i jest nasilany przez glikokortykosteroidy. Przewlekłe stosowanie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu, szczególnie przy równoczesnym stosowaniu innych leków immunosupresyjnych i PUVA.

Interakcje CsA z wieloma lekami stwarzają potrzebę przewidywania potencjalnych wzajemnych wpływów. Każdy lek, który wpływa na aktywność cytochromu P-450, powinien być rozważony pod kątem ewentualnych interakcji.

Dawkowanie CsA powinno być indywidualizowane, należy uwzględnić masę ciała, wiek oraz wydolność wątroby. Cyklosporyna jest wysoko efektywna w leczeniu wielu dermatoz, ale rosnący obecnie arsenał terapeutyczny w dermatologii stwarza ograniczenia dla jej długoterminowego stosowania.

Nefropatia cyklosporynowa zależy od dawki i występuje niemal wyłącznie podczas przedłużonej ekspozycji na CsA i/lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę stosowanych ponad 2 lata. Do czynników ryzyka rozwoju nefropatii cyklosporynowej należą m.in.: nadciśnienie, zaawansowany wiek, stany zapalne nerek, przyjmowane leki. Terapia „pulsowa” redukuje ryzyko rozwoju nefropatii, a przestrzeganie zasad monitorowania funkcji nerek i nadciśnienia umożliwia kontrolowanie i ogranicza ryzyko rozwoju nefropatii cyklosporynowej.

## Metotreksat w dermatologii – podawać doustnie czy podskórnie?

Andrzej Kaszuba

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Metotreksat (MTX, ametoptyryna), analog kwasu foliowego, antymetabolit zsyntetyzowany w 1947 roku przez Hindusa Yellapragada Subbarao – biochemika pracującego w USA w zespole Sidneya Farbera, został pierwotnie zastosowany do leczenia

ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, a następnie w innych chorobach onkologicznych. W 1958 roku po raz pierwszy lek zastosowano w dermatologii. Pierwsze artykuły dotyczące leczenia ciężkich postaci łuszczycy opublikowali Roenigk i wsp. w latach 1973, 1982 i 1998. W leczeniu chorób dermatologicznych i reumatologicznych MTX jest stosowany w dawkach wielokrotnie mniejszych od dawek stosowanych w onkologii, które wpływają na adenozyne i wywołują efekt przeciwzapalny i immunosupresyjny, a nie antyproliferacyjny (hamowanie syntezy puryn) jak w dawkach onkologicznych. Pomimo wielu lat doświadczeń w stosowaniu tego leku nadal jest sporo kontrowersji dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.

W dermatologii istnieją liczne wskazania do stosowania MTX, m.in.: ciężkie postaci łuszczycy (erytrodermia łuszczycowa, ostra łuszczycza krostkowa typu von Zumbusch, łuszczycza krostkowa ograniczona, łuszczycza zajmująca szczególne okolice ciała, będąca przyczyną znaczącego stresu emocjonalnego i powodująca socjalne i ekonomiczne niedogodności, brak odpowiedzi na leczenie miejscowe, fototerapię PUVA i retinoidy, rozległa łuszczycza zajmująca powyżej 10–20% powierzchni ciała), łupież czerwony mieszkowy, przewlekła pokrzywka, atopowe zapalenie skóry, pęcherzyca, pemfigoid, twardzina, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty, leukocytoklastyczne zapalenia naczyń, guzkowe zapalenie naczyń, sarkoidoza, ziarniniak grzybiasty.

Metotreksat ma udowodniony wpływ na zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi – zmniejszenie śmiertelności ogólnej, zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie częstości występowania chorób naczyń.

Leczenie rozpoczyna się od dawek mniejszych – 7,5–15 mg/tydzień, a przy braku odpowiedzi klinicznej i dobrej tolerancji leku zwiększa się je do dawek docelowych – 20–25 mg/tydzień. Objawy niepożądane zależą głównie od indywidualnej podatności chorego, dawki leku oraz drogi podania. W celu ich ograniczenia należy dokładnie omówić z chorym sposób leczenia, przedstawić dane z ulotki i to, że adaptacja do leku następuje po 3–6 tygodniach trwania terapii, zastosować lek drogą pozajelitową, np. podskórną. Bardzo istotne jest zaplanowanie podawania leku o odpowiedniej porze dnia, w stałym dniu tygodnia, który będzie najlepiej odpowiadał pacjentowi.

Wykazano, że wchłanianie MTX podawanego doustnie zwiększa się liniowo do dawki 15 mg, w większych dawkach wchłanianie się coraz mniejsza ilość leku i osiąga średnio 75% dawki podanej, natomiast MTX podany podskórną wchłanianie się praktycznie w 100%, co wiąże się z jego łączeniem się z dłuższy-

mi łańcuchami poliglutaminianowymi, dzięki czemu pozostaje dłużej w komórce i wykazuje silniejszy efekt działania.

Podawanie MTX podskórnie poprawia skuteczność leczenia, zmniejsza częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i zwiększa bezpieczeństwo stosowania.

Szczególnie istotny jest zintegrowany system podskórnego podawania MTX w formie wysoko skoncentrowanego roztworu, który jest preferowany przez pacjentów ze względu na małą bolesność, rzadkie i mało nasilone objawy niepożądane (miejscowe i ogólne) oraz możliwość stosowania w domu przez samego chorego lub wykonania iniekcji przez kogoś z rodziny.

## Suplementacja kwasem foliowym leczenia metotreksatem – przyzwyczajenia i fakty

Wojciech Baran

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Metotreksat jest dobrze znanym dermatologom lekiem o działaniu immunosupresyjnym. Najczęściej stosuje się go w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Istotnym ograniczeniem terapii metotreksatem są jego działania niepożądane, takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe, złe samopoczucie, owrzodzenia przewodu pokarmowego, zwiększone stężenia enzymów wątrobowych, wypadanie włosów, depresja, infekcje, hepatotoksyczność i supresja szpiku. Na podstawie mechanizmu działania metotreksatu, który jest antagonistą kwasu foliowego, stosuje się podczas terapii suplementację kwasem foliowym. Metoda suplementacji jest powszechnie stosowana, ale należy wiedzieć, że istnieje ryzyko, że zbyt duże dawki kwasu foliowego mogą ograniczyć skuteczność leczenia. Obecnie brakuje ścisłych wytycznych dotyczących dawkowania kwasu foliowego w trakcie terapii metotreksatem u pacjentów dermatologicznych. W dostępnym piśmiennictwie istnieją duże rozbieżności, jeśli chodzi o celowość takiego postępowania oraz dawki kwasu foliowego.

W mojej prezentacji chciałbym przedstawić obecny stan wiedzy na ten temat oraz wytyczne, jakimi możemy się kierować w codziennej praktyce lekarskiej.

## Dapson – jak bezpiecznie stosować lek przewlekły?

Agnieszka Żebrowska

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Dapson został pierwszy raz zsyntetyzowany przez Fromma i Wittmanna w 1908 roku. Poza leczeniem trądu znalazł zastosowanie w terapii opryszczkowego zapalenia skóry, pemfigoidu, linijnej IgA choroby pęcherzowej i innych chorób skóry, w tym zapaleń naczyń. Dapson był jednym z pierwszych leków stosowanych w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego trądziku pospolitego. Wykorzystuje się go również w terapii chorób błon śluzowych.

Dawka dapsonu stosowana u dorosłych mieści się w zakresie 25–400 mg/dobę. Dawka u dzieci powyżej 2 lat wynosi 0,5–1 mg/kg m.c. Ponieważ objawy uboczne są zależne od dawki, powinno się stosować minimalną dawkę skuteczną.

Działanie przeciwbakteryjne dapsonu jest podobne do działania sulfonamidów i polega na hamowaniu podziałów komórki bakteryjnej. Dapson ma działanie przeciwzapalne i immunomodulujące, które prawdopodobnie wiąże się z blokadą mieloperoksydazy. Są doniesienia, które potwierdzają hamowanie chemotaksji neutrofilów, zmniejszanie ekspresji integryn i zaburzone wiązanie się tych komórek z komórkami śródłonka i immunoglobulinami. Wykazano również, że lek ogranicza uwalnianie prostaglandyn i leukotrienów.

Prawdopodobnie lek przenika do łożyska, ponieważ istnieją doniesienia o methemoglobinemii noworodków, których matki stosowały dapson. Bezpieczeństwo jego stosowania w ciąży nie zostało ustalone, natomiast nie były opisywane wady płodów. Lek przenika też do mleka matki w znacznych ilościach.

Przeciwwskazania do leczenia obejmują udokumentowaną nadwrażliwość na lek. Osoby z powolną acetylacją wymagają mniejszych dawek. Może dojść do immunologicznej i – częściej u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej – nieimmunologicznej anemii hemolitycznej. Mogą się pojawić reakcje idiosynkratyczne, takie jak zapalenie płuc z nadwrażliwości, zespół toczniopodobny czy toksyczne zapalenie wątroby. Opisywano także toksyczną nekrolizę naskórki, podobnie jak w przypadku innych sulfonamidów. Wskazana jest comiesięczna kontrola pełnego składu morfotycznego krwi z methemoglobinemią i wykonywanie prób czynnościowych wątroby przez 6 miesięcy, a następnie co 6 tygodni.

Do najczęstszych objawów ubocznych należą nudności, wymioty, ból i zawroty głowy, zaburzenia koncentracji oraz osłabienie. Hydroksyloaminowy metabolit dapsonu odpowiada za toksyczność hematologiczną. Zmniejszenie poziomu hemoglobiny o 1–2 g jest stałym zjawiskiem, a hemoliza zależy od dawki. Rzadko może dojść do odwracalnej agranulocytozy, zwykle na początku leczenia. Witamina E może częściowo chronić przed hemolizą wzbudzaną dapsonem, a cymetydyna może być stosowana w obniżaniu poziomu methemoglobiny. W ostrym zatruciu lekiem wskazane jest użycie węgla aktywowanego przez kilka dni. Niezbędna okazuje się współpraca z pacjentem, który powinien być poinformowany o wszystkich objawach niepożądanych.

---



## Łuszczyca wczesna i późna – czym się różnią?

Aneta Szczerkowska-Dobosz

Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Łuszczyca może się rozpocząć w każdym wieku, jednak najczęściej, u 75% chorych, pierwsze zmiany skórne pojawiają się przed 40. rokiem życia. Szczyt zachorowania przypada między 15. a 30. rokiem życia. Ta postać choroby określana jest jako typ I i wydaje się, że ma wiele odrębnych cech genetycznych, epidemiologicznych i klinicznych od łuszczycy późnej, która rozpoczyna się między 50. a 60. rokiem życia, określanej jako typ II. Łuszczyca wczesna jest dobrze scharakteryzowanym typem choroby o potwierdzonym podłożu genetycznym. Dotąd w populacji kaukaskiej opisano liczne *loci* wykazujące asocjację z łuszczycą typu I. Rejon najwyższego ryzyka rozwoju łuszczycy wczesnej zawężono do odcinka *locus* PRORS-1 z allelem *HLA Cw\*06*, odpowiadającym za ponad 50% predyspozycji do choroby rozpoczynającej się w młodym wieku. Nieliczne badania dotyczą łuszczycy późnej i wykazano w nich mniej znamienne związki genetyczne. Wydaje się, że czynniki genetyczne determinują wiek, w którym choroba pojawia się po raz pierwszy. Odmienne korelacje genetyczne mają odzwierciedlenie w licznych obserwacjach epidemiologicznych, w których stwierdza się istotnie częstsze występowanie choroby u krewnych I° osób z łuszczycą wczesną w porównaniu z łuszczycą późną, która ma u większości chorych sporadyczny charakter. Bimodalny rozkład wieku, w którym rozpoczyna się łuszczyca, wyraża się odmiennym przebiegiem i obrazem klinicznym łuszczycy wczesnej i późnej. Analizy porównawcze wskazują, że typ I choroby częściej ma cięższy, niestabilny przebieg, częściej występuje łuszczyca kropelkowata, zajęcie płytek paznokciowych i stawów oraz istotniejsza jest rola czynników infekcyjnych w prowokacji wysiewów niż w przypadku łuszczycy późnej. Łuszczyca rozpoczynająca się w młodym wieku wywiera większy negatywny wpływ na jakość życia chorych w porównaniu z łuszczycą późną. Interesujące wyniki badania dotyczącego klimatoterapii w rejonie Morza Martwego w łuszczycy wskazały na jej większą skuteczność w łuszczycy wczesnej.

Podsumowując – łuszczyca wczesna i późna mają odrębne cechy genetyczne, epidemiologiczne i kliniczne, aczkolwiek dobrze scharakteryzowanym typem choroby jest jedynie łuszczyca wczesna. Znacznie mniej wiadomo na temat łuszczycy rozpoczynającej się w późniejszych dekadach życia. Ta po-

stać choroby wymaga dalszych badań, które pozwolą na lepsze jej zdefiniowanie.

## Dziegiecie w łuszczycy – czy przeminęły bezpowrotnie?

Waldemar Placek

Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych  
Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej  
Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

Dziegiecie należą do grupy substancji otrzymywanych w wyniku rozkładowej suchej destylacji kory brzozy, rzadziej bukowej. Takie było historyczne znaczenie tego słowa. Obecnie dziegiecie obejmuje również produkty wytwarzane z żywicznego drzewa sosny, a także proderminę uzyskiwaną jako smołę pogazową z węgla kamiennego. Rozróżnia się więc dziegieć sosnowy (*Pix liquida*), dziegieć brzozy (*Oleum Betulae*), dziegieć jałowcowy (*Oleum Cadini*), dziegieć bukowy (*Oleum Fagi*) oraz dziegiecie węgla kamiennego (*Oleum linthracis* i *liquor carbonis detergentis*). Ze względu na podobny mechanizm działania w łuszczycy próbuje się ostatnio do grupy dziegci włączać ichtiol. Dziegiecie były stosowane w leczeniu łuszczycy już w medycynie ludowej, później w dermatologii od XIX wieku do końca lat 80. XX wieku. Wejście do leczenia dermatologicznego leków zewnętrznych bezzapachowych i bezbarwnych ograniczyło stosowanie preparatów dziegciowych. Przez 30 ostatnich lat stwierdzono wiele trudności z wykonywaniem maści recepturowych zawierających dziegiecie. Ostatnio znowu są dostępne dziegiecie zarówno drzewne, jak i prodermina, dlatego stwierdza się powrót do leków galenowych, które są tańsze i prowadzą do pełnej remisji na dłuższy czas w miejscu stosowania niż zewnętrzne kortykosteroidy, pochodne witaminy D czy retinoidy.

Pod względem chemicznym jest to mieszanina związków fenolowych, naftenów, antracenów, parafin lekkich i ksylenoli, benzenu, toluenu, chinoliny, ksylenu, etylobenzenu, nitrobenzenu, mezytylenu, kumenu, styrenu, indemu, aniliny, tiofenu, dwusiarczku węgla, pirydyny, pirolu, naftalenu, toluidyny, krezoli, kumaryny, indolu, antracenu, fenantrenu, karbazolu, akrydyny, chryzenu, irenu i fluorenu. Dziegiecie mają postać gęstej mazi barwy ciemnobrunatnej, rozpuszczalnej w eterze, nafcie, chloroformach i olejach. Częściowo rozpuszczają się w spirytusie. Ze względu na zawartość antracenu, 3,4-benzypirenu, fluorantenu i piranu dziegiecie mają właściwości fotodynamiczne przy dość rozległym zakresie długości fal od UVA-1 do światła widzialnego (340–430 nm) (metoda Göckermana). Dziegiecie

ulegają utlenianiu kosztem tlenu zawartego w tkankach (odbierają tlen z tkanek), działają więc redukująco na tkanki. Wywołują także efekt antymitotyczny poprzez zwolnienie czasu naskórkowego *turnover*, mają działanie drażniące i hamują syntezę naskórkowego DNA.

Mają właściwości odkażające (krezole), antyseptyczne, bakteriobójcze, złuszczające, przeciwpasożytnicze, przeciwzapalne oraz przeciwświądowe. Związki fenolowe ulegają wchłonięciu z powierzchni skóry do krwi i w związku z tym działają ogólnie. Są metabolizowane w wątrobie i nerkach do związków toksycznych. W razie nadmiernego stosowania powodują uszkodzenie narządów mięsaszowych i układu nerwowego. U dzieci mogą spowodować ostre zatrucie i śmierć. Przewlekle stosowane na skórę preparaty dziegiowe wywołują zapalenie mieszków włosowych, gruczołów apokrynowych, podrażnienie naskórka, wyprysk, a nawet zmiany trądzikowe (trądzik antracenyowy, trądzik smołowy, trądzik dziegiowy) wyjątkowo odporne na leczenie. U niektórych osób stwierdza się nadwrażliwość na składniki dziegiu, co objawia się ostrymi zmianami zapalnymi skóry. Preparaty dziegiowe działają prawdopodobnie teratogennie, zawierają również znane klasyczne składniki kancerogenne, dlatego przewlekle ich stosowanie nie jest zalecane. Składniki dziegiu przenikają do mleka matki, dlatego też nie wolno ich stosować w czasie laktacji.

## Czy odpowiedź PASI 75 jest zadowalająca?

Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

W ostatnich latach powszechnie przyjęto, że odpowiedź PASI 75, czyli redukcja zmian skórnych o 75%, jest uznawana za sukces terapeutyczny w leczeniu łuszczycy. Osobiście zastanawiam się jednak, kto i na jakiej podstawie zdecydował, że PASI 75 jest wystarczające, aby uznać, że leczenie łuszczycy jest skuteczne. No i jeszcze jedno istotne pytanie: dla kogo PASI 75 jest sukcesem terapeutycznym – dla lekarza, dla chorego czy dla lekarza i chorego? Czy chory postrzega łuszczycę i jej leczenie w podobny sposób jak lekarz? Odpowiedź na powyższe pytania nie jest łatwa i wiąże się jednoznacznie z oczekiwaniami i możliwościami. Same oczekiwania są poniekąd uwarunkowane możliwościami terapeutycznymi (dostępnymi metodami terapeutycznymi). Te oczekiwania mogą ulegać zmianie (eskalacji) przy

pojawianiu się nowych, bardziej skutecznych leków. Doświadczenie własne wskazuje również, że oczekiwania co do skuteczności leczenia ulegają eskalacji u pacjentów, szczególnie tych, którzy przynajmniej raz osiągnęli PASI 90–100, czyli całkowitą remisję zmian skórnych. Któż bowiem z osób cierpiących na łuszczycę nie chciałby, aby jego skóra była całkowicie „czysta”? Postrzeganie celów terapeutycznych jest różne przez lekarza i chorego. Dane z piśmiennictwa wskazują, że dla statystycznego lekarza ważna jest poprawa o 30–40%, przy uwzględnieniu wszystkich aspektów holistycznego spojrzenia na chorego (jakości życia); pacjent natomiast oczekuje szybkiego rezultatu leczenia (1–2 tygodnie), a najlepiej wyleczenia (całkowitego braku zmian). PASI 75 z pewnością więc nie zostało ustalone przez samych pacjentów. Według mnie jest to wynik analiz badaczy lub lekarzy, istnieje bowiem istotna, wysoce statystycznie znamienne korelacja pomiędzy PASI 75 i PGA (ang. *Physician Global Assessment*). Do PASI 75 pewnie dołożył się też przemysł farmaceutyczny, który zaoferował nam takie leki, które u znacznej liczby chorych pozwalały osiągnąć PASI 75. Obecne możliwości leczenia łuszczycy, włączając w to leki biologiczne, nie spełniają jednak oczekiwań prawie 40% chorych, a 15% pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 uważa, że jest to niewystarczające. Świąd jest uważany przez pacjentów za najbardziej uciążliwy objaw łuszczycy, który biorą oni pod uwagę przy ocenie nasilenia procesu chorobowego. A przecież PASI w ogóle nie uwzględnia świądu, co stanowi znaczne ograniczenie tego narzędzia badawczego. Pewne światło w tunelu pojawia się wraz z wprowadzaniem do leczenia łuszczycy nowych leków, takich jak secukinumab. Badania III fazy wskazują, że PASI 90, czyli praktycznie brak zmian klinicznych, osiągnany jest przez ponad 70% chorych, co jest odsetkiem znacznie większym niż w przypadku dotychczasowych opcji terapeutycznych. Czy dostępność nowych, bardziej skutecznych leków zmodyfikuje wskaźnik sukcesu terapeutycznego w łuszczycy, którym ciągle pozostaje PASI 75? Osobiście myślę, że tak.

## Łuszczycowe zapalenie stawów – leczyć stawy czy skórę

Zygmunt Adamski

Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) stawia przed lekarzem i pacjentem duże wyzwanie. W obra-

zie choroby mogą dominować objawy zapalenia stawów osiowych lub obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych i zapalenie palców. Choroba może przebiegać z mniej lub bardziej nasiloną łuszczycą skóry i paznokci. Najczęściej u jednego pacjenta pojawiają się różne objawy, wymagające często odmiennego podejścia leczniczego, co jest ważne, ponieważ leki stosowane w terapii ŁZS w różny sposób wpływają na poszczególne objawy choroby.

Leczenie ŁZS wymaga współpracy specjalisty reumatologa i dermatologa, zwłaszcza w przypadkach istotnego zajęcia skóry. Łuszczycowe zapalenie stawów to jedna z zapalnych chorób stawów, w której przebiegu dochodzi do pogorszenia jakości życia. Farmakoterapia zbliżona jest do terapii chorób zapalnych stawów i wymaga dużego doświadczenia w stosowaniu leków.

Cel leczenia ŁZS nie został dokładnie określony, podobnie jak np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Obecnie brakuje jednoznacznych dowodów opartych na faktach (ang. *evidence-based medicine* – EMB), że uzyskanie określonego stopnia poprawy klinicznej lub zahamowanie aktywności choroby daje większą szansę na zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów oraz poprawę jakości życia pacjentów, co pozwala uniknąć odległych powikłań choroby.

Hipoteza leczenia do celu (ang. *treat to target*), czyli dążenia do stanu remisji lub niskiej aktywności klinicznej, poprzez częstą kontrolę efektów terapii w ŁZS jest obecnie testowana. W celu uzyskania ścisłej kontroli nad chorobą powinno się dokonywać szeregu badań i obserwacji, takich jak: ocena stawów obwodowych, osiowych oraz skóry, przyczepów ścięgniastych, zapalenia palców, bólu, a także ogólna ocena aktywności choroby (stawy + skóra) przez pacjenta i lekarza, jak również ocena sprawności fizycznej, jakości życia, laboratoryjnych wskaźników stanu zapalnego. Należy także wykonywać badania obrazowe, w tym radiologiczne i ultrasonograficzne.

Leczenie stawów z zastosowaniem nowoczesnych terapii antycytokinowych wpływa korzystnie na stan skóry i przydatków zmienionych przez łuszczycę i umożliwia kontrolowanie występowania objawów na skórze i w paznokciach. W Polsce istnieją rekomendacje dotyczące leczenia ŁZS, opracowane zarówno przez dermatologów, jak i reumatologów, które ułatwiają podjęcie właściwej decyzji terapeutycznej.

## Łuszczyca paznokci – kiedy i jak leczyć?

Anita Hryniewicz-Gwóźdź

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zmiany łuszczycowe paznokci występują u wielu pacjentów chorujących na łuszczycę. Doniesienia z piśmiennictwa wskazują na zajęcie paznokci u 10–78% pacjentów z łuszczycą. Szacuje się, że 5–10% chorych cierpi na izolowaną łuszczycę paznokci. Zmiany łuszczycowe paznokci są znacząco częstsze (70–80%) w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Zmiany paznokciowe w przebiegu łuszczycy, niekiedy o dużym nasileniu, widoczne ze względu na swoją lokalizację, wpływają na obniżenie jakości życia chorych. Objawy kliniczne łuszczycy paznokci wiążą się z zajęciem przez proces chorobowy macierzy paznokci (punkcikowate wgłębienia, pogrubienie i kruchość płytki, leukonychia), łożyska paznokci (plamy olejowe, onycholiza, hiperkeratoza podpłytkowa, linijne wylewy krwawe), a także mogą się manifestować jako akropustuloza, paronychia i onychopachydermoperiostoza. Nasilenie zmian ocenia się przy użyciu indeksu NAPSI (ang. *Nail Psoriatic Severity Index*).

Łuszczyca paznokci stanowi duży problem terapeutyczny. Przenikanie leków stosowanych miejscowo do struktur zmienionych chorobowo (macierz i łożysko paznokcia) jest utrudnione. Wolny wzrost paznokcia wymaga długiej terapii. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych leków podawanych ogólnie znajdują one zastosowanie u pacjentów, u których łuszczyca paznokci towarzyszy rozległym zmianom skórny, dolegliwościom stawowym lub też zmiany paznokciowe cechuje bardzo duże nasilenie i nie reagują one na terapię miejscową. W leczeniu miejscowym wykorzystuje się preparaty kortykosteroidowe o wysokiej sile działania, analogi witaminy D, tazaroten, antralinę. Kortykosteroidy i metotreksat (MTX) są stosowane w postaci wstrzyknięć doogniskowych. Obserwuje się poprawę stanu paznokci w trakcie PUVA-terapii. Skuteczne jest podawanie małych dawek MTX, acytretyny i cyklosporyny. Obiecujące są wyniki badań wskazujące na skuteczność leków biologicznych w leczeniu łuszczycy paznokci, takich jak infliksymab, etanercept i ustekinumab.

## Zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych – dlaczego tak postępujemy w pokrzywce przewlekłej?

Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

W 2014 roku ukazał się drukiem nowy międzynarodowy konsensus dotyczący postępowania w pokrzywce przewlekłej. Grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego opowiedziała się za przyjęciem tegoż konsensusu jako obowiązującego w naszym kraju. Według nowych wytycznych lekami pierwszego rzutu w kontrolowaniu objawów pokrzywki przewlekłej są leki przeciwhistaminowe działające na receptor H1 najnowszej generacji, pozbawione działania sedatywnego. Jednak przy braku zadowalającej poprawy klinicznej po 2 tygodniach leczenia w dawce rejestracyjnej zaleca się zwiększenie dawki do czterokrotnie większej i kontynuowanie takiego postępowania przez kolejne 2–4 tygodnie. Taki zapis nie jest nowością, ponieważ odnajdujemy go w dwóch poprzednich wersjach rekomendacji dotyczących leczenia pokrzywki przewlekłej, które są systematycznie uaktualniane co 4–5 lat. Początkowe zalecenia zwiększania dawki leków przeciwhistaminowych oparte były jedynie na opinii ekspertów, dzisiaj mamy twarde dane naukowe wspierające decyzję o zwiększaniu dawki leku przeciwhistaminowego w tych sytuacjach, w których leczenie dawkami rejestracyjnymi nie jest wystarczające. Odpowiedź na pytanie zawarte w tytule, według mnie, mieści się w poniższych stwierdzeniach:

- leczenie zwiększoną dawką leku przeciwhistaminowego jest skuteczne u dużej grupy chorych na pokrzywkę przewlekłą, jest zdecydowanie skuteczniejsze niż leczenie dawkami rejestracyjnymi (zostało to już potwierdzone w licznych badaniach, zarówno na modelu pokrzywki z zimna, jak i w badaniach klinicznych),
- mamy własne, już wieloletnie doświadczenie w terapii wyższymi dawkami leków przeciwhistaminowych,
- model leczenia zwiększoną dawką leku przeciwhistaminowego jest jednoznacznie rekomendowany w najnowszych wytycznych dotyczących postępowania w pokrzywce przewlekłej,
- zwiększona dawka leku przeciwhistaminowego (np. bilastyny) w sposób znamieny ogranicza ekspresję cytokin pozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8,

- leczenie zwiększoną dawką leku przeciwhistaminowego najnowszej generacji jest dobrze tolerowane i ma zadowalający profil bezpieczeństwa.

## Zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych – czy bezpieczne kardiologicznie?

Dariusz Kozłowski

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Histamina należy do amin biogennych i jest mediatorem reakcji alergicznej. Występuje w tkankach zwierząt i ludzi, a działa poprzez receptory histaminowe H1–H4. Z kardiologicznego punktu widzenia najważniejsze działanie obejmuje receptory H1, ponieważ histamina prowadzi do wzrostu przepuszczalności naczyń i ich skurczu, a także przyspieszenia czynności serca, oraz receptory H3 (obniżenie ciśnienia). Stężenie histaminy u człowieka 3–5 ng/ml powoduje zwiększenie częstości pracy serca, 6–8 ng/ml – znaczny spadek ciśnienia tętniczego, a 100 ng/ml – blok przedsionkowo-komorowy. W związku z powyższym leki o działaniu przeciwhistaminowym, bezpośrednio blokując odpowiedni receptor, wpływają niekorzystnie na układ krążenia.

Leki te dzielimy obecnie na dwie generacje. Pierwsza charakteryzuje się bardzo niską swoistością receptorową, co jest źródłem wielu działań niepożądanych. Leki te blokują nie tylko receptory H1, lecz także mają wpływ na wiele innych układów, takich jak cholinergiczny, serotoninowy, dopaminergiczny, noradrenergiczny, i bezpośredni wpływ na kanały jonowe K i Na. Prowadzi to do przyspieszenia akcji serca i występowania częstoskurczu zatokowego (blokada receptora cholinergicznego). Blokada receptora noradrenergicznego wywołuje omdlenia ortostatyczne. Najważniejszy jednak obserwowany wpływ to działanie na kanały jonowe, ponieważ leki pierwszej generacji mogą powodować niebezpieczne wydłużenia QTc oraz powstawanie i generowanie arytmii komorowych. Leki drugiej generacji są znacznie bardziej selektywne, ale są one metabolizowane głównie przez cytochrom P450 i z tego powodu należy je ostrożnie stosować u chorych, którzy równocześnie przyjmują inne leki kardiologiczne. Należy bezwzględnie pamiętać, że silnymi inhibitorami cytochromu P450 są diltiazem, nikardypina i werapamil, natomiast bardzo silnymi inhibitorami – flukonazol, ketonkonazol, itrakonazol i erytromycyna. W związku z tym jednoczesne podawanie tych leków z lekami antyhistaminowymi

powoduje bardzo silne zwiększenie stężenia leków przeciwhistaminowych i stąd wzrost liczby ich działań niepożądanych, w tym powstawanie częstoskurczów komorowych. Leki trzeciej generacji to podgrupa wydzielona z leków drugiej generacji. Są one najnowocześniejsze, a należą do nich: desloratadyna, lewocetyryzyna, bilastyna, rupatadyna. Bezpieczeństwo właśnie tych leków przeciwhistaminowych zostało ocenione w stopniu nie mniejszym niż ich skuteczność.

Najnowsze leki, określane mianem leków trzeciej generacji, stanowią postęp ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych i wygodę aplikacji. Zmniejszenie liczby powikłań kardiologicznych, zwłaszcza w przypadku bilastyny, umożliwia stosowanie tych leków nawet u chorych z zaburzeniami rytmu serca.

## Omalizumab w pokrzywce – kiedy stosować?

Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi obowiązującymi od 2013 roku leczenie pokrzywki polega na wyeliminowaniu czynników przyczynowych (gdy przyczyny są określone, np. leczenie chorób zapalnych, infekcji, infestacji pasożytniczych) lub ograniczeniu ekspozycji na czynniki wywołujące objawy kliniczne (np. ultrafiolet). Podejmuje się też próby wywoływania tolerancji wobec czynników stymulujących (np. temperatura, leki). U niektórych pacjentów wskazane jest zastosowanie diet eliminacyjnych (eliminacja alergenów pokarmowych, pseudoalergenów), natomiast w dużym odsetku przypadków pozostaje ograniczenie, a najlepiej zniesienie objawów klinicznych poprzez zastosowanie leczenia objawowego.

Leczenie objawowe składa się z trzech podstawowych kroków. Pierwszym z nich jest zastosowanie nowoczesnego leku przeciwhistaminowego w dawce podstawowej, drugim – w przypadku braku skuteczności dawki wyjściowej zastosowanie leku przeciwhistaminowego – zwiększenie jego dawki do czterokrotnie większej. Jeśli nadal nie udaje się opłacać procesu chorobowego, należy zgodnie z wytycznymi dodać do terapii omalizumab, cyklosporynę A lub montelukast.

Oczywiście w przypadku zaostrzeń pokrzywki, dołączenia się objawów obrzęku naczynioruchowego i ogólnego pogorszenia stanu pacjenta konieczne bywa włączenie krótkiej, systemowej terapii gliko-

kortykosteroidowej. Wszelkie inne, alternatywne metody terapeutyczne mają już zdecydowanie mniejszą skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo.

Jak wiadomo, podstawowym celem terapii chorych na pokrzywkę jest jak najszybsze i bezpieczne osiągnięcie stanu bezobjawowego. Poprzez maksymalne ograniczenie aktywności procesu chorobowego osiągamy automatycznie istotną poprawę jakości życia chorych, czyli uzyskujemy pełen sukces terapeutyczny. Lekiem, który został zgodnie z ostatnimi wytycznymi przesunięty do kroku trzeciego (z pozycji kroku czwartego), na który należy koniecznie zwrócić obecnie uwagę, jest omalizumab.

Omalizumab (anty-IgE) w Polsce został zarejestrowany do leczenia opornych przypadków przewlekłej pokrzywki spontanicznej dopiero w obecnym roku kalendarzowym, dlatego polskie doświadczenia w tym zakresie są relatywnie skromne. Z kolei dane z piśmiennictwa wydają się niezwykle zachęcające. Zarówno w opisach przypadków, jak i badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo wykazano bardzo dużą skuteczność hamowania objawów pokrzywki „opornej” na leczenie przeciwhistaminowe. Również w trudnych terapeutycznie przypadkach pokrzywki cholinergicznej, pokrzywki z zimna, słonecznej, pokrzywki ciepłej, dermografizmu objawowego oraz opóźnionej pokrzywki z ucisku omalizumab okazał się bardzo skuteczną opcją terapeutyczną. Stosowany w dawkach 150–300 mg na miesiąc opanowuje objawy, niezależnie od surowiczego poziomu IgE.

W Europie omalizumab jest wskazany we wspomagającym leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej u pacjentów dorosłych i młodzieży powyżej 12. roku życia. Analizując dostępną literaturę na temat możliwości terapeutycznych omalizumabu, w tym jego skuteczności, można stwierdzić, że lek ten stanowi przełom w naszym podejściu terapeutycznym u chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną oraz wywołaną, praktycznie niezależnie od jej typu.

Prezentacja będzie zawierać przegląd zaleceń dotyczących kwalifikowania chorych na pokrzywkę przewlekłą spontaniczną do leczenia omalizumabem z uwzględnieniem uaktualnionych danych z piśmiennictwa na temat skuteczności tej obiecującej metody terapeutycznej. Przedstawione zostanie też uzasadnienie miejsca tego leku w schemacie leczenia pacjentów, u których żadna inna koncepcja lecznicza nie przyniosła oczekiwanego skutku klinicznego.

## Immunoterapia w leczeniu atopowego zapalenia skóry – za i przeciw

Zbigniew Samochocki

Katedra i Klinika Dermatologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą dermatozą zapalną rozwijającą się pod wpływem różnych czynników zewnątrz- i wewnątrzpochodnych u osób predysponowanych genetycznie. Alergeny powietrzno pochodne stanowią istotny czynnik prowokujący wyprysk atopowy i dlatego podjęto próby immunoterapii swoistej (SIT), głównie alergenami roztoczy kurzu domowego i pyłków traw. Wykazano, że kolejną metodą postępowania terapeutycznego u chorych na wyprysk atopowy może być nieswoista immunomodulacja witaminą D.

Dotychczasowe wyniki obserwacji klinicznych wskazują na korzystne efekty opisanych metod, jednak budzą one szereg kontrowersji i nie są powszechnie akceptowane. Chorzy na AZS stanowią bardzo heterogenne grupy pacjentów, co utrudnia ustalenie jednolitych zasad selekcji do immunoterapii. Brakuje ponadto badań z podwójnie ślepią próbą u dużej liczby pacjentów z porównywalnymi standardami metod leczenia i oceny efektu terapeutycznego, a także z eliminacją innych czynników prowokujących poprzez bezpośredni wpływ na uszkodzoną barierę naskórkową.

## Zespół nadwrażliwości na leki z objawami ogólnymi (DRESS) – kiedy rozpoznajemy i jak leczymy?

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło,  
Elżbieta Grubska-Suchanek

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zespół DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), znany również pod nazwą DIHS (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome*) to zespół objawów w obrębie skóry i błon śluzowych, którym towarzyszą gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie wątroby, zaburzenia we krwi obwodowej w postaci obecności atypowych limfocytów i eozynofilii  $> 1500/\text{mm}^3$ , oraz możliwe objawy ze strony nerek, serca, płuc i trzustki. Częstość występowania szacuje się na 1 na 1000–10 000 ekspozycji na lek. Częściej chorują dorośli. Objawy rozwijają

się od 3 tygodni do 3 miesięcy od wdrożenia leku. W 10–20% przypadków DRESS kończy się zgonem. Etiopatogeneza choroby pozostaje nieznana, rozważa się trzy zasadnicze elementy: 1) zaburzenie szlaku metabolicznego leku spowodowane niedoborem lub nieprawidłową funkcją enzymów detoksykujących lek, np. hydroksylazy epoksydowej w przypadku leków przeciwpadaczkowych z grupy amin aromatycznych; 2) związek z reakcją na rodzinę wirusów *Herpes*, np. w Japonii złotym standardem w diagnostyce DRESS jest wykrywanie HHV-6; 3) predyspozycja genetyczna związana z obecnością wybranych alleli antygenów zgodności tkankowej HLA typowych dla danej grupy etnicznej, warunkująca zaburzoną odpowiedź układu immunologicznego. Zespół najczęściej wiąże się z lekami należącymi do 7 grup: 1) leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina); 2) leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna); 3) sulfonamidy i sulfony (np. dapson, sulfasalazyna); 4) niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, naproksen); 5) leki przeciwinfekcyjne – antybiotyki (np. doksylicyna), leki przeciwwirusowe (np. abakawir) i przeciwgrzybicze (np. terbinafina); 6) inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (np. kaptopryl, enalapryl); 7)  $\beta$ -adrenolityki (np. atenolol). W procesie terapeutycznym najważniejsze jest odstawienie leku prowokującego reakcję, co bywa wystarczające w przypadkach o łagodniejszym przebiegu (podaje się wówczas leki przeciwhistaminowe i emolienty), natomiast w przypadkach o cięższym przebiegu standardem leczenia są od lat glikokortykosteroidy w dawce 1–1,5 mg prednizonu/kg m.c./dobę. W przypadku braku poprawy należy rozważyć pulsy metyloprednizolonu (30 mg/kg m.c./dobę *i.v.* przez 3 dni), dożylnie immunoglobuliny, plazmaferezę lub ich kombinację. Właściwie prowadzona terapia pozwala na zniwelowanie objawów choroby, a w części przypadków ratuje życie pacjenta.

## Systemowe kontaktowe zapalenie skóry („zespół pawiana”)

Joanna Maj

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Systemowe kontaktowe zapalenie skóry występuje u pacjentów z nadwrażliwością kontaktową na określoną substancję (np. lek, rtęć, nikiel) po ekspozycji ogólnoustrojowej na alergen (drogą pokarmową, wziewną, przezskórną, dożylną, domięśniową).

Po raz pierwszy chorobę, po ekspozycji na rtęć, opisał na początku XIX wieku Thomas Batman i na-

zywał ją *eczema rubrum*. W etiopatogenezę układowego wyprysku zaangażowane są zarówno mechanizmy immunologiczne humoralne, jak i komórkowe, a obraz histopatologiczny odpowiada kontaktowemu zapaleniu skóry. Podkreśla się udział w rozwoju zmian skórnych licznych cytokin, takich jak IL-5, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .

Klinicznie systemowe kontaktowe zapalenie skóry może przebiegać w postaci rumieni w okolicy zgięć stawowych, osutki plamisto-grudkowej, osutki pęcherzykowo-krwotocznej, wyprysku potnicowego rąk, objawów wyprysku na skórze wcześniej niezmiętej, zaostrzenia w miejscach uprzednio występujących wypryskowatych zmian skórnych oraz zaostrzenia w miejscu dodatnich odczynów po naskórkowych testach płatkowych, a także tzw. zespołu pawiana.

Zmianom skórnym mogą, ale nie muszą, towarzyszyć objawy ogólne, takie jak podwyższona temperatura ciała, uczucie ogólnego rozbicia, bóle stawów, wymioty.

„Zespół pawiana” (ang. *baboon syndrome*) po raz pierwszy opisali w 1984 roku Andersen i wsp. u trójga chorych. Nazwa zespołu wynikała z charakterystycznej dystrybucji skórnych zmian rumieniowych w okolicy pośladków i górnej części ud, których wygląd skojarzono z modelami siedzeniowymi samic pawianów (mandryli). Pierwsze opisy dotyczyły pacjentów wcześniej uczulonych kontaktowo na nikiel, rtęć, ampicylinę po ponownej, lecz ogólnoustrojowej ekspozycji. Do opisywania zmian składających się na „zespół pawiana” lub przypominających go przez wiele lat używano różnych określeń – *intertriginous drug eruption*, *systemic contact dermatitis*, *parapaptic eczema*, *flexural drug eruption*. Pierwotna nazwa użyta przez Andersena i wsp. od początku budziła wiele kontrowersji, przede wszystkim ze względu na jej obraźliwy charakter, a także na niejednoznaczne kryteria, jakie stosowano w rozpoznawaniu zespołu.

W 2004 roku Hausermann i wsp. zaproponowali alternatywną nazwę dla „zespołu pawiana” – symetryczna, uwarunkowana lekiem osutka wyprzenio-wa i zgięciowa (ang. *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* – SDRIFE). Wśród kryteriów rozpoznania SDRIFE wymienia się: ekspozycję na lek podany ogólnie, w pierwszej lub w powtórnej dawce; ostro odgraniczony rumień zlokalizowany w okolicy pośladkowej lub okołodbytniczej i/lub rumień w kształcie litery V w okolicy pachwinowej lub narządów płciowych; zajęcie przynajmniej jednego zgięcia stawowego; symetrię zajętych okolic skóry; brak objawów ogólnych. Przedstawione powyżej kryteria wyodrębniają zespół jako reakcję związaną z nadwrażliwością na lek i wykluczają alergeny kontaktowe.



## Rogowacenie słoneczne – leczyć pojedyncze zmiany czy całe „pole“?

Dorota Wielowieyska-Szybińska, Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Collegium Medicum w Krakowie

Rogowacenie słoneczne (RS) jest bardzo częstą jednostką chorobową, najbardziej typową dla populacji osób starszych, szczególnie o jasnym fototypie skóry, które intensywnie ekspozowały się na promieniowanie ultrafioletowe.

W obrazie histopatologicznym RS widoczne są keratynocyty z cechami dysplazji, dlatego schorzenie to może być uznawane za środnaskórkową postać raka kolczystokomórkowego. Ryzyko transformacji nowotworowej do inwazyjnego raka kolczystokomórkowego szacuje się w RS na około 1–20%. Na promieniowanie ultrafioletowe narażone są rozległe obszary skóry, dlatego u znacznej części pacjentów mamy do czynienia z obecnością licznych zmian o typie RS – w piśmiennictwie coraz częściej używa się terminu pole zrakowacenia (ang. *field of cancerisation*). W związku z tym rekomenduje się leczenie większego obszaru skóry, a nie tylko pojedynczych zmian widocznych klinicznie.

W praktyce stosowanych jest wiele metod leczenia RS, takich jak krioterapia, laseroterapia, elektrokoagulacja, terapia fotodynamiczna, 5-fluorouracyl, imikwimod, diklofenak, tretynoina czy mebutynian ingenolu.

Najnowszym preparatem na rynku farmaceutycznym jest mebutynian ingenolu – wyciąg z wilczomleczu ogrodowego. Jest to substancja wywołująca chemoablację i eradykację zmutowanych keratynocytów. Skuteczność 3-dniowej terapii wynosi 42,2% w przypadku całkowitego ustąpienia zmian oraz 63,9% w przypadku częściowego ustąpienia zmian. W trakcie leczenia obserwuje się obecność objawów niepożądanych, takich jak rumień, złuszczenie, pojawianie się pęcherzyków, krost, nadżerek i strupków. Objawom tym często towarzyszy świąd, ból lub obrzęk w miejscu stosowania, jednak dolegliwości ustępują już kilka lub kilkanaście dni po zakończeniu terapii. Istotną zaletą terapii mebutynianem ingenolu jest krótki czas trwania, prosta aplikacja oraz duża skuteczność terapeutyczna.

Przedstawiamy doświadczenia własne i przebieg leczenia mebutynianem ingenolu u kilku pacjentów Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

## Nieczerniakowe raki skóry – waga problemu

Aleksandra Lesiak

Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Najczęstszymi nowotworami występującymi u osób rasy kaukaskiej są nieczerniakowe raki skóry (ang. *non-melanoma skin cancers* – NMSC). Do tej grupy zaliczamy raki podstawnokomórkowe (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) oraz kolczystokomórkowe (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC). Ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe pochodzące ze światła słonecznego odgrywa główną rolę w patogenezie NMSC. Rak podstawnokomórkowy (zwłaszcza odmiana inwazyjna) mimo swojej miejscowej złośliwości cechuje się wysokim odsetkiem nawrotów i niekiedy sprawia trudności terapeutyczne. W ostatnich latach prowadzono wiele badań nad zjawiskami molekularnymi leżącymi u podłoża procesu fotokancerogenezy. Wykazano, że pod wpływem promieniowania ultrafioletowego dochodzi do dysregulacji ścieżki *sonic hedgehog* (Shh), co jest jedną z głównych przyczyn niekontrolowanej proliferacji komórek i kancerogenezy oraz stanowi molekularny czynnik patogenetyczny w rozwoju BCC. Wyniki badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z inwazyjnymi bądź przerzutowymi postaciami BCC przyczyniły się do rejestracji 2 lata temu swoistego inhibitora Shh – wismodegibu. Obecnie prowadzone są badania kliniczne I-II fazy nad kolejnymi cząsteczkami blokującymi ścieżkę przekazu. Wydaje się, że inhibitory tego szlaku sygnałowego mogą się stać nową dostępną opcją terapeutyczną w leczeniu zaawansowanych przypadków BCC w ciągu dekady. Podczas wykładu omówiony zostanie nowy trend celowanych działań terapeutycznych w BCC.

## Borelioza z Lyme – jak diagnozować i leczyć skutecznie?

Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Borelioza z Lyme (BL) jest wielonarządową chorobą wywoływaną przez krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* przenoszone przez kleszcze *Ixodes* spp. Liczba rejestrowanych zachorowań w Polsce wzrasta z roku na rok. Do niedawna uważano, że choroba przeważa w północno-wschodniej Polsce. W ostatnich latach coraz więcej zachorowań rejestruje się w południowej Polsce, gdzie zapadalność wynosi już



50 na 100 000 mieszkańców rocznie, czyli osiągnęła poziom obserwowany w województwie warmińsko-mazurskim. Rumień wędrujący jest najwcześniejszym objawem, który najczęściej stanowi podstawę rozpoznania BL. Należy jednak pamiętać, że u wielu zakażonych choroba ujawnia się w późniejszym stadium i może manifestować się objawami ze strony układu nerwowego, narządu ruchu czy serca. Podstawą rozpoznania BL jest stwierdzenie charakterystycznych objawów i możliwego, choć niekoniecznie potwierdzonego, kontaktu z kleszczem. Powinno to zostać wsparte wykazaniem swoistych przeciwciał w surowicy za pomocą dwuetapowego postępowania obejmującego wykonanie testu immunoenzymatycznego (ang. *enzyme immunoassay* – EIA), a w przypadku uzyskania wyniku dodatniego lub wątpliwego – dodatkowo badania Western blot. Inne metody diagnostyczne nie są aktualnie zalecane w praktyce klinicznej. Leczenie wczesnych stadiów choroby opiera się na 14–21-dniowej doustnej antybiotykoterapii doksycyliną, amoksycyliną lub aksetylem cefuroksymu. W bardziej zaawansowanych przypadkach, zwłaszcza w przebiegu neuroboreliozy i przewlekłego zapalenia stawów, chorzy wymagają ceftriaksonu podawanego dożylnie przez 14–28 dni lub penicyliny. Propagowane w niektórych kręgach stosowanie długotrwałych i skojarzonych schematów antybiotykoterapii lub leków nieposiadających właściwości bakteriobójczych nie jest zgodne z zasadami medycyny opartej na dowodach. Efektywność leczenia należy oceniać na podstawie obrazu klinicznego, pamiętając przy tym, że niektóre objawy narządowe mogą się utrzymywać przez wiele miesięcy po zakończeniu terapii, nawet gdy była ona skuteczna, a obecność przeciwciał w surowicy nie musi oznaczać braku odpowiedzi na leczenie.

## Grzybica paznokci – czy już wszystko zostało odkryte?

Romuald Maleszka

Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Zakażenia grzybicze narządów paznokciowych spowodowane są głównie przez dermatofity, znacznie rzadziej przez grzyby drożdżopodobne i pleśniowe. Patomechanizm tych zakażeń został już stosunkowo dobrze poznany, natomiast ich leczenie sprawia nadal wiele problemów. Najmniej skuteczna jest zachowawcza terapia itraconazolem czy terbinafiną grzybicy dermatofitowej paznokci stóp u osób w starszym wieku, u których obserwuje się nasilone

rogowacenie pod płytke łożysk paznokciowych połączone ze znacznym zniszczeniem płytek. Skuteczność terapii przeciwgrzybiczej jest też mniejsza w przypadkach nawrotowej grzybicy dermatofitowej paznokci, w których zastosowane wcześniej leczenie zachowawcze terbinafiną lub itraconazolem zakończyło się niepowodzeniem. Trudne do leczenia są również rzadkie przypadki, w których stwierdza się mieszane zakażenie narządów paznokciowych grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida* oraz pałeczką ropy błękitnej. U tych chorych skojarzona terapia doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi i antybiotykami okazuje się w znacznym stopniu nieskuteczna i nadal konieczne jest usuwanie płytek paznokciowych oraz długotrwałe leczenie ogólne i miejscowe po zabiegu. Oczywiście jest, że zwłaszcza w przypadkach najczęściej występujących grzybic dermatofitowych paznokci stóp nadal poszukiwane są alternatywne do współczesnego leczenia systemowego metody terapii. Obecnie opisywane są różne propozycje kuracji przeciwgrzybiczych mające podnieść skuteczność terapii grzybicy dermatofitowej paznokci, polegające głównie na kojarzeniu leków przeciwgrzybiczych stosowanych doustnie z miejscową aplikacją lakierów przeciwgrzybiczych na płytki paznokciowe. W przypadku grzybicy paznokci stóp korzystne jest też dodatkowe podawanie w czasie doustnej terapii przeciwgrzybiczej leków rozszerzających obwodowe naczynia krwionośne kończyn dolnych. Próbę poprawienia skuteczności leczenia zakażenia grzybiczego paznokci stóp stanowi zastosowanie laserów do terapii grzybic paznokciowych, jednak amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków dopuściła do stosowania kilka systemów laserowych jedynie do „tymczasowego oczyszczenia paznokci u pacjentów z grzybicą”. Stąd też zastosowanie laseroterapii traktowane jest raczej jako korzystny dodatek do obecnie dostępnych opcji terapeutycznych. Uważa się jednak, że w niedalekiej przyszłości, po udoskonaleniu laseroterapii i połączeniu jej z systemowym podawaniem leków przeciwgrzybiczych, będzie można znacznie poprawić skuteczność leczenia grzybic paznokciowych.

## Zmiany infekcyjne w ciąży – jak leczyć skutecznie i bezpiecznie?

Łukasz Matusiak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Problem leczenia chorób u kobiet w ciąży jest zawsze dla lekarza dużym wyzwaniem. Okres ciąży i karmienia piersią to czas, w którym jakakolwiek

interwencja medyczna może się wiązać z jatrogennym wpływem na dalsze losy płodu czy noworodka. Dane z piśmiennictwa dotyczące prowadzenia terapii u kobiet w ciąży są często skąpe, niejednokrotnie oparte na badaniach na zwierzętach, opisach pojedynczych przypadków bądź mają charakter retrospektywny, co w pewien sposób ogranicza ich przydatność. Badania prospektywne należą do rzadkości, a badania kliniczne z randomizacją, z oczywistych względów, są w zasadzie niedostępne. Z tego powodu stosunkowo często brakuje wytycznych dotyczących leczenia niektórych chorób u kobiet w ciąży, a jeśli istnieją, to zwykle są obarczone subiektywizmem. Pewnego rodzaju pomocą w podejmowaniu decyzji terapeutycznych służy prowadzona przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków klasyfikacja leków z podziałem na kategorie A, B, C, D oraz X. Należy jednak pamiętać, że kategorie te dla danego leku mogą się zmieniać wraz z biegiem lat i pojawianiem się nowych danych (np. flukonazol). Duża grupa leków, także tych stosowanych w dermatologii, ma nadal kategorię N, czyli wciąż nie przypisano im odpowiedniej klasy.

Podobnie jak ich koledzy, lekarze dermatolodzy nierzadko stoją przed koniecznością podejmowania decyzji terapeutycznych u pacjentek należących do tej szczególnej grupy. Do możliwych opcji należą odroczenie leczenia, gdyż nie wszystkie dermatozy wymagają natychmiastowej terapii, utrzymanie dotychczasowego leczenia, jeśli uznawane jest ono za bezpieczne, rewizja opcji terapeutycznej i poszukiwanie bezpieczniejszej alternatywy, a także okresowe przerwanie karmienia (ściągnięcie pokarmu) i powrót do karmienia po zakończeniu terapii.

Niniejszy wykład będzie poświęcony leczeniu, w świetle aktualnej wiedzy i rekomendacji, dermatoz infekcyjnych u kobiet ciężarnych, ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń grzybiczych i wirusowych, które w tym okresie pojawiają się znacznie częściej lub stwarzają istotne ryzyko powstania wad wrodzonych u dzieci i zgonów okołoporodowych.

---