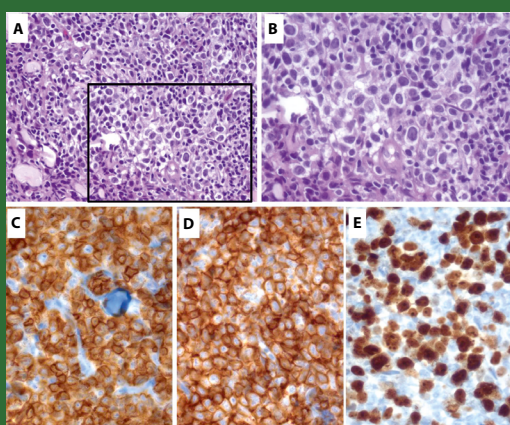


DERMATOLOGICUM

Czasopismo Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego



Naciek z atypowych limfocytów, wykazujących ekspresję antygenów CD3, CD4 oraz Ki67
Więcej w artykule na stronie 17

Historia Wojewódzkiej Przychodni Skórno- -Wenerologicznej w Rzeszowie

*Stanisław Bajcar, Robert Kijowski,
Małgorzata Żychowska, Adam Reich*

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Magdalena Żychowska

Uogólniona łuszczyca krostkowa powikłana ostrą niewydolnością oddechową

*Magdalena Żak, Karolina Kijowska, Małgorzata Skibińska,
Eliza Dalecka, Aleksandra Lesiak*

Pathergy phenomenon leading to the diagnosis of pyoderma gangrenosum

*Agata Ossolińska, Natalia Morawiecka, Magdalena Żychowska,
Aleksandra Opalińska, Elżbieta Ostańska, Adam Reich*

VIRTUAL MEETING



NOWOTWORY SKÓRY 2021 UPDATE DLA CHIRURGÓW

Przewodniczący Komitetu Naukowego:
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

- 12 lutego 2021 roku
- 14 maja 2021 roku
- 3 lipca 2021 roku
- 24 września 2021 roku
- 19 listopada 2021 roku

Szczegółowe informacje i rejestracja na stronie internetowej:

www.nowotworyskory.viamedica.pl

ORGANIZATOR



PATRONAT



PATRONAT MEDIALNY

tvmed

PARTNER



20-6116.001.003

Konferencja jest skierowana do wszystkich osób zainteresowanych tematyką. Sesje satelitarne firm farmaceutycznych, sesje firm farmaceutycznych oraz wystawy firm farmaceutycznych są skierowane tylko do osób uprawnionych do wystawiania recept lub osób prowadzących obrót produktami leczniczymi — podstawa prawna: Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.)

DERMATOLOGICUM

Czasopismo Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

REDAKTOR NACZELNY:

Adam Reich (Rzeszów)

ZASTĘPCA REDAKTORA NACZELNEGO:

Aleksandra Lesiak (Łódź)

PRZEWODNICZĄCY RADY NAUKOWEJ:

Jacek Szepietowski (Wrocław)

CZŁONKOWIE:

Emiliano Antiga (Florencja, Włochy)
Matthias Augustin (Hamburg, Niemcy)
Anna Baran (Białystok)
Wioletta Barańska-Rybak (Gdańsk)
Christine Blome (Hamburg, Niemcy)
Rafał Czajkowski (Bydgoszcz)
Aleksandra Dańczak-Pazdrowska (Poznań)
Zbigniew Fedorowicz (Awali, Bahrajn)
Iwona Flisiak (Białystok)
Robert Gniadecki (Edmonton, Kanada)
Jana Hercogová (Praga, Czechy)
Thorsten Hornung (Bonn, Niemcy)
Flavien Huet (Brest, Francja)
Dorota Jenerowicz (Poznań)
Grażyna Kamińska-Winciorek (Gliwice)
Barkat Ali Khan (Dera Ismail Khan, Pakistan)
Lilianna Kulczycka-Siennicka (Łódź)
Magdalena Lange (Gdańsk)
Andrey Lvov (Moskwa, Rosja)
Joanna Maj (Wrocław)
Branka Marinović (Zagrzeb, Chorwacja)
Łukasz Matusiak (Wrocław)

Laurent Misery (Brest, Francja)
Joanna Narbutt (Łódź)
Mary Norval (Edinburgh, Wielka Brytania)
Roman J. Nowicki (Gdańsk)
Jorge Ocampo-Candiani (Monterrey, Meksyk)
Adriana Polańska (Poznań)
Mohammad Rafiqul Mowla (Bangladesz)
Michał Sobjanek (Gdańsk)
Evgeny V. Sokolovskiy (Saint-Petersburg, Russia)
Małgorzata Sokołowska-Wojdyło (Gdańsk)
Sonja Ständer (Munster, Niemcy)
Radosław Śpiewak (Kraków)
Jerry Tan (Windsor, Kanada)
Lucia Tomas-Aragones (Saragossa, Hiszpania)
Shyam Verma (Vadodara, Indie)
Elżbieta Waszczykowska (Łódź)
Victoria Werth (Filadelfia, USA)
Anna Woźniacka (Łódź)
Tizita Yosef (Addis Abeba, Etiopia)
Antony R. Young (Londyn, Wielka Brytania)
Agnieszka Żebrowska (Łódź)
Magdalena Żychowska (Rzeszów)

SEKRETARZ REDAKCJI:

Agata Kłosowicz (Kraków)

REDAKTOR PROWADZĄCY:

Aleksandra Cielecka (Gdańsk)

Zasady edycji i informacje dla autorów zamieszczono na stronie internetowej:

www.journals.viamedica.pl/forum_dermatologiczne

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

FORUM DERMATOLOGICUM jest czasopismem wydawanym przez VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k., Grupa Via Medica ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60 www.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ul. Tytusa Chalubińskiego 1 50-368 Wrocław

Reklamy: należy kontaktować się z wydawnictwem Via Medica.

tel. 58 320 94 94, e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam. Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: www.journals.viamedica.pl/forum_dermatologiczne/about/legalNote



**Od ponad 25 lat aktywnie uczestniczymy
w rozwoju nauki i edukacji medycznej**



wydajemy ponad 1200
publikacji oraz broszur



wydajemy
ponad 40 czasopism



organizujemy ponad
180 konferencji rocznie



udostępniamy ponad
8000 godzin filmów edukacyjnych



prowadzimy ponad
40 serwisów internetowych

**Zapraszamy do zapoznania się z różnorodną ofertą produktów
proponowanych przez Via Medica już teraz!**

www.viamedica.pl

Znajdź nas na



PRACA REDAKCYJNA

Historia Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej w Rzeszowie

The history of Voivodship Dermatological and Venereological Outpatient Clinic in Rzeszów

Stanisław Bajcar, Robert Kijowski, Małgorzata Żychowska, Adam Reich 1

PRACA POGLĄDOWA

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome — clinical presentation, diagnosis and treatment

Magdalena Żychowska 4

PRACE KAZUISTYCZNE

Uogólniona łuszczyca krostkowa powikłana ostrą niewydolnością oddechową

Generalised pustular psoriasis complicated by acute respiratory failure

Magdalena Żak, Karolina Kijowska, Małgorzata Skibińska, Eliza Dalecka, Aleksandra Lesiak 8

Pathergy phenomenon leading to the diagnosis of pyoderma gangrenosum

Agata Ossolińska, Natalia Morawiecka, Magdalena Żychowska, Aleksandra Opalińska, Elżbieta Ostańska, Adam Reich 12

Pierwotny chłoniak skóry z limfocytów T u kobiety w ciąży — wyzwanie terapeutyczne

Primary cutaneous T cell lymphoma in a pregnant woman — a therapeutic challenge

Anna Ciesielka, Paweł Plata, Katarzyna Kosior, Adam Reich 17

Ocena wpływu zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej na wybrane wskaźniki skóry pacjenta z atopowym zapaleniem skóry (AZS)

Assessment of the influence systemic cryotherapy exerts on chosen skin scores of a patient with atopic dermatitis (AD)

Dominika Wysopal, Iwona Stachura, Katarzyna Czekaj, Magdalena Kępińska-Szyszkowska, Anna Misorek, Monika Kapińska-Mrowiecka, Karolina Malina, Jan Tabak 23



dla lekarzy



dla pacjentów



dla studentów

Ogromna oferta wydawnicza obejmująca pozycje skierowane do lekarzy i pacjentów, książki autorów polskich i zagranicznych z dziedziny medycyny jest dostępna w jednym miejscu — księgarni internetowej IKAMED!



książki



czasopisma



e-booki



**rabaty dla
stałych klientów**



sprzęt medyczny



**książki sprowadzane
na zamówienie**

**Zapraszamy do zaponania się
z ofertą IKAMED już teraz!**

www.ikamed.pl

SZANOWNI CZYTELNICY, DROGIE KOLEŻANKI I KOLEDZY,

oddajemy w Państwa ręce kolejny numer czasopisma *Forum Dermatologicum*. To już siódmy rok naszego periodyku. W bieżącym numerze kontynuujemy cykl artykułów przeglądowych dotyczących układowych zapaleń naczyń — w tym numerze doktor Magdalena Żychowska omawia zespół pokrzywkowego zapalenia naczyń z hipokomplementem [1]. W aktualnym numerze znalazły się także — mam nadzieję, że ciekawe — opisy przypadków klinicznych, w tym łuszczycy krostkowej uogólnionej [2], piodermii zgorzelinowej [3] oraz pierwotnego chłoniaka skóry w ciąży [4]. Nowością bieżącego numeru jest artykuł redakcyjny poświęcony historii Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej w Rzeszowie [5]. Na kanwie tego artykułu chciałbym zaprosić wszystkich czytelników naszego Pisma do nadsyłania manuskryptów opisujących dzieje poszczególnych przychodni czy oddziałów dermatologicznych w Polsce lub też historie z życia wybitnych polskich dermatologów, którzy nie zawsze są znani szerszemu gronu czytelników i lekarzy. Nawet jeśli ta historia byłaby krótka, warto napisać choć te parę słów, aby ocalić od zapomnienia twórców tych jednostek i lekarzy oraz pozostały personel tam pracujący. Mile widziane także zdjęcia czy też inne materiały graficzne. Nawet, jeśli dzisiaj tego typu wspomnienia mogą wydawać nam się błahę, po latach będą one stanowić cenne źródło historyczne.

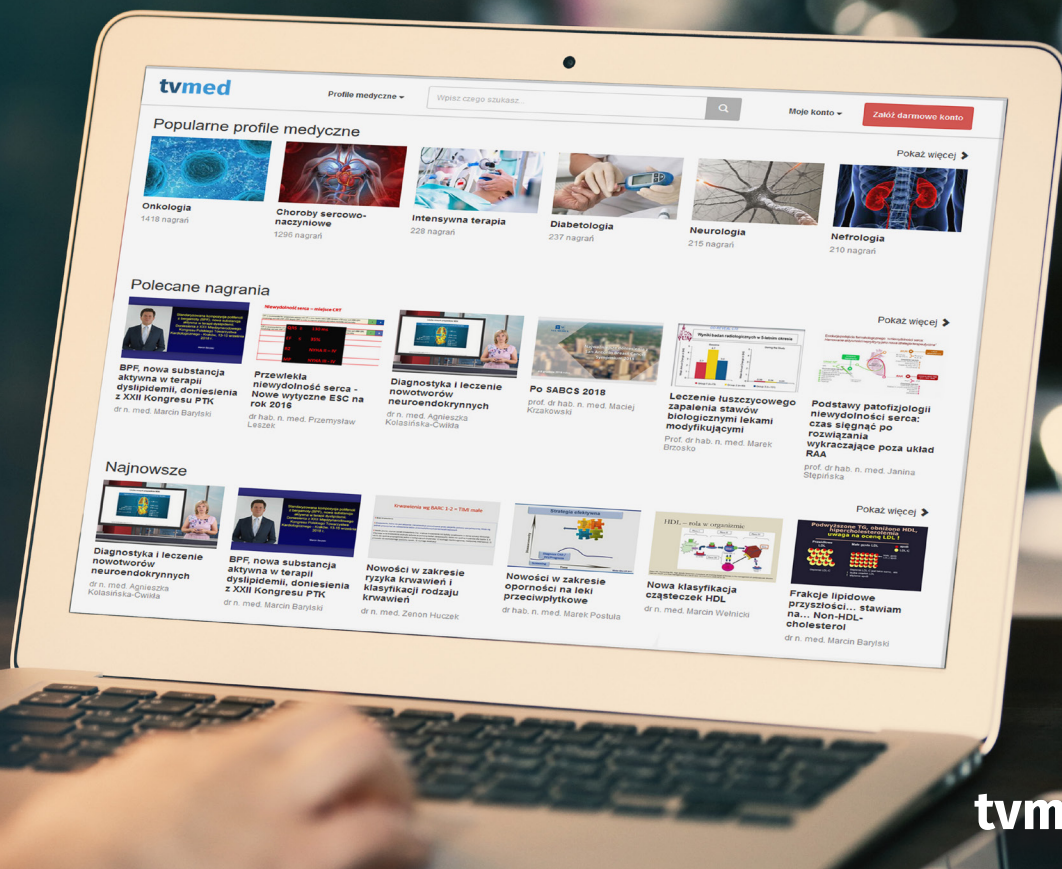
Zapraszam gorąco do lektury całego numeru, jednocześnie życząc wszystkim naszym Czytelnikom i Sympatykom zdrowych, radosnych oraz słonecznych Świąt Wielkanocnych.

Prof. Adam Reich
Redaktor Naczelny

PIŚMIENICTWO

1. Żychowska M. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementem — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Forum Dermatologicum*. 2021; 7(1): 4–7, doi: [10.5603/FD.a2021.0002](https://doi.org/10.5603/FD.a2021.0002).
2. Żak M, Kijowska K, Skibińska M, et al. Uogólniona łuszczycza krostkowa powikłana ostrą niewydolnością oddechową. *Forum Dermatologicum*. 2021; 7(1): 8–11, doi: [10.5603/FD.a2021.0003](https://doi.org/10.5603/FD.a2021.0003).
3. Ossolińska A, Morawiecka N, Żychowska M, et al. atergy phenomenon leading to the diagnosis of pyoderma gangrenosum — a case report. *Forum Dermatologicum*. 2021; 7(1): 12–16, doi: [10.5603/FD.a2021.0004](https://doi.org/10.5603/FD.a2021.0004).
4. Ciesielka A, Plata P, Kosior K, et al. Pierwotny chłoniak skóry z limfocytów T u kobiety w ciąży — wyzwanie terapeutyczne. *Forum Dermatologicum*. 2021; 7(1): 17–22, doi: [10.5603/FD.a2021.0005](https://doi.org/10.5603/FD.a2021.0005).
5. Bajcar S, Kijowski R, Żychowska M, et al. Historia Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej w Rzeszowie. *Forum Dermatologicum*. 2021; 7(1): 1–3, doi: [10.5603/FD.a2021.0001](https://doi.org/10.5603/FD.a2021.0001).





tvmed | OGLĄDAJ
TERAZ

MULTIMEDIALNA PLATFORMA WIEDZY MEDYCZNEJ

tvmed

- Ponad 5000 wyemitowanych nagrań
- Ponad 300 transmitowanych konferencji
- Ponad 2000 współpracujących z nami specjalistów
- Ponad 1600 godzin materiałów wideo

Dostęp do najlepszej wiedzy medycznej
w ramach jednej prostej opłaty.
Warto skorzystać już dziś!

www.tvmed.pl

Historia Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej w Rzeszowie

The history of Voivodship Dermatological and Venereological Outpatient Clinic in Rzeszów

Stanisław Bajcar¹, Robert Kijowski², Małgorzata Żychowska³, Adam Reich^{2, 3} 

¹*Prywatny Gabinet Lekarski Stanisław Bajcar w Rzeszowie*

²*Klinika Dermatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina w Rzeszowie*

³*Zakład Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski*

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono historię Wojewódzkiej Przychodni Skórno-Wenerologicznej (WPS-W) w Rzeszowie, która powstała w 1963 roku. Pierwotnie WPS-W miała za zadanie zwalczanie i kontrolę epidemiologiczną chorób przenoszonych drogą płciową oraz była placówką diagnostyczno-konsultacyjną chorób skóry dla innych poradni dermatologicznych z terenu ówczesnego województwa rzeszowskiego. Pierwszym kierownikiem WPS-W została lek. Krystyna Kuźniar, która kierowała nią w latach 1963–1982. W czasie swojego istnienia WPS-W w Rzeszowie podlegała stałej rozbudowie i przekształcaniom, zmianie ulegała także jej rola w poszczególnych okresach. Niezależnie od zachodzących zmian, od momentu powstania cieszyła i cieszy się wśród pacjentów niezmiennie dobrą opinią i uznaniem.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 1–3

Słowa kluczowe: historia medycyny, dermatologia, zdrowie publiczne

ABSTRACT

Here, we present the history of the Provincial Cutaneous-Venereological Outpatient Clinic in Rzeszów, which was established in 1963. Originally, the Provincial Cutaneous-Venereological Outpatient Clinic was tasked with combating and epidemiological control of sexually transmitted diseases and was a diagnostic and consultation centre for skin diseases for other dermatological outpatient clinics in the Rzeszowskie voivodship. The first head of the Provincial Cutaneous-Venereological Outpatient Clinic was Dr Krystyna Kuźniar, who managed it in the years 1963–1982. During its existence, the Provincial Cutaneous-Venereological Outpatient Clinic was constantly expanded and transformed, its role also changed in particular periods. Regardless of the changes taking place, since its inception, it has enjoyed and enjoys a consistently good reputation and recognition among patients.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 1–3

Key words: history of medicine, dermatology, public health

Wojewódzka Przychodnia Skórno-Wenerologiczna (WPS-W) powstała w 1963 roku i pierwotnie była zlokalizowana przy Placu Wolności w Rzeszowie. Głównym celem powstania WPS-W było zwalczanie i kontrola epidemiologiczna chorób wenerycznych (chorób przenoszonych drogą płciową). Ponadto była również placówką diagnostyczno-konsultacyjną chorób skóry dla innych poradni dermatologicznych z terenu województwa rzeszowskiego. Pierwszym kierownikiem WPS-W została lek. Krystyna Kuźniar, specjalista dermato-

log-wenerolog. Krystyna Kuźniar kierowała WPS-W w latach 1963–1982. W tym okresie pełniła również funkcję konsultanta wojewódzkiego do spraw dermatologii i wenerologii. W ciągu kilku pierwszych lat działalności (do 1969 r.) lek. Krystyna Kuźniar zorganizowała dobrze funkcjonującą przychodnię z zapleczem diagnostyczno-laboratoryjnym oraz sprawną sekcją organizacyjno-epidemiologiczną. W okresie kierownictwa lek. Krystyny Kuźniar w WPS-W zatrudnieni byli następujący lekarze dermatolodzy-wenerolo-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Szopena 2, 35–312 Rzeszów, tel. 605 076 722, e-mail: adi_medicalis@go2.pl

dzy: Alicja Nurek, Teresa Buczek-Chruszczyk, Tadeusz Hołowaty, Stanisława Żurkowska oraz Krystyna Niedzielska. W ramach WPS-W funkcjonowały niżej wymienione jednostki.

Pracownia Serologii Kiły, która powstała w pierwszej kolejności i którą kierowali kolejno: lek. wet. Edward Drozd, a następnie mgr farm. Stanisława Kupiec i lek. Teresa Zagórska-Fic, specjalista dermatolog-wenerolog, wraz z dobrze wyszkoloną kadrą лаборantek i pomocy laboratoryjnych. Pracownia wykonywała badania profilaktyczne (tzw. WR) dla jednostek służby zdrowia z całego województwa rzeszowskiego, a specjalistyczne badania serologiczne (FTA, FTA-ABS, TPHA, odczyn Nelsona) dla oddziałów dermatologicznych i poradni dermatologicznych z terenu województwa rzeszowskiego zajmujących się diagnostyką i leczeniem kiły.

Ambulatorium wraz z Pracownią Diagnostyki Bakteriologicznej Chorób Przenoszonych Drogą Płciową. Pracownią kierowała mgr Maria Karp-Damdin, mikrobiolog, z pomocą dwóch лаборantek i jednej pomocy laboratoryjnej. Pracownia wykonywała badania w kierunku rzeżączki, rzesistkowicy, chlamydiozy oraz drożdżakowych zakażeń dróg moczowo-płciowych. Pracownia była także zapleczem diagnostycznym dla Poradni Nocnej (przy ul. Kochanowskiego w Rzeszowie), w której WPS-W zabezpieczała dyżury wenerologiczne dla całego województwa rzeszowskiego do roku 1993, w którym to zakończono tego rodzaju usługi.

Centralna Kartoteka (Centralny Rejestr Chorych „W”) — sekcja metodyczno-organizacyjna zajmująca się epidemiologią diagnozowanych i leczonych chorych na choroby przenoszone drogą płciową. Ważnym elementem pracy epidemiologicznej były regularne kontrole terenowych poradni dermatologicznych przez kierownika WPS-W wraz z pracownikami sekcji Centralnego Rejestru Chorych „W”. W wyniku systematycznych kontroli epidemiologicznych i konsultacji chorych w terenowych poradniach dermatologicznych obserwowano radykalny spadek zachorowań na kiłę i inne choroby przenoszone drogą płciową.

Pracownia Mikologiczna została zorganizowana w latach 1972–1974, a kierowała nią mgr biol. Renata Dietrich, która do pomocy miała jedną лаборantkę i pomoc laboratoryjną. Pracownia ta prowadziła pełną diagnostykę mikologiczną skóry i przydatków. Była to pierwsza pracownia mikologiczna na terenie województwa rzeszowskiego.

Poradnia Dermatologiczna Konsultacyjna prowadziła konsultacje trudnych diagnostycznie przypadków dermatoz, jak również wykonywała regularne bieżące przyjęcia chorych, biopsje diagnostyczne skóry i zabiegi elektrokoagulacji.

W roku 1982 lek. Krystyna Kuźniar odeszła na emeryturę, a w wyniku przeprowadzonego postępowania konkursowego kierownikiem WPS-W został dr n. med. Stanisław Bajcar, specjalista dermatolog-wenerolog, patomorfolog. Stanowisko kierownika objął 1 kwietnia 1983 roku i pełnił je do 2003 roku. W tym okresie w WPS-W współpracowała

z następującymi specjalistami: dr n. med. Julianem Kostolowskim, Krystyną Niedzielską, Teresą Zagórską-Fic, Barbarą Bajor, Marią Baran, Maciejem Tabiszem, dr n. med. Zofią Pielą i dr n. med. Robertem Kijowskim. W okresie kierowania WPS-W przez dr n. med. Stanisława Bajcara nastąpiły dalsze zmiany organizacyjne. Powstała Poradnia Alergologiczna Chorób Skóry oraz gabinet wykonywania testów alergologicznych (testy typu „prick”, testy płatkowe), a po otrzymaniu aparatu i odczynników z firmy 3M Diagnostic System (Fluorofast) pojawiła się możliwość diagnostyki immunoenzymatycznej oznaczania alergenowo-swoistych przeciwciał IgE, jak również całkowitego IgE w surowicy krwi u chorych na atopowe zapalenie skóry i inne choroby atopowe.

W roku 1984 został zorganizowany Gabinet Kriochirurgii i Krioterapii Chorób Skóry. Zakup aparatu do kriochirurgii ciekłym azotem pozwolił na szersze i bardziej precyzyjne leczenie stanów przednowotworowych, nowotworów skóry łagodnych i złośliwych, włókniaków miękkich, brodawek zwykłych i innych zmian skórnych.

W roku 1990 zorganizowano Gabinet Światłolecznictwa Chorób Skóry. Po zakupieniu lampy do naświetleń terapeutycznych typu „PSORILUX” 3050 rozpoczęto regularną terapię chorych na łuszczycę i inne schorzenia skóry.

W roku 1994 rozpoczęto systematyczne badania dermatoskopowe zmian barwnikowych skóry przy pomocy dermatoskopu Delta HEINE Optotechnik oraz wykonywanie zdjęć dermatoskopowych przy pomocy Dermatophotu firmy HEINE Optotechnik. Badania te były prowadzone przy pomocy wcześniej przygotowanego protokołu. Po pięciu latach przeanalizowano protokoły z tych badań, a wyniki posłużyły do ustalenia prognoz i zagrożeń dotyczących zachorowalności na czerniaka skóry w Polsce południowo-wschodniej. Powstałe obrazy dermatoskopowe i uzyskane wyniki badań były podstawą do wydania „Atlasu diagnostyki zmian barwnikowych skóry” w 2000 roku przez Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

W roku 1995 otwarto w WPS-W przy ulicy Warzywnej 3 w Rzeszowie Gabinet Dermatocirurgiczny, w którym usuwano podejrzane zmiany melanocytowe po wcześniej wykonanej diagnostyce dermoskopowej. Ponadto usuwano zmiany skórne przednowotworowe, nowotwory skóry, łagodne zmiany nowotworowe oraz wykonywano bieżące biopsje diagnostyczne.

W 1996 roku rozszerzono diagnostykę w Pracowniach Diagnostyki Bakteriologicznej i Mikologicznej, wprowadzając podłoża transportowe i selektywne. W Pracowni Serologii Kiły poszerzono zakres badań serologicznych o diagnostykę ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Na przełomie 2000 i 2001 roku, w związku reorganizacją placówek medycznych w samodzielne jednostki, WPS-W została przekształcona w Poradnię Dermatologiczną

ną Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Zespołu Specjalistycznego (WZS) przy ulicy Warzywnej w Rzeszowie. W związku ze zwiększającą się z roku na rok liczbą konsultowanych i leczonych pacjentów, a co za tym idzie z rosnącymi potrzebami, w 2004 roku poradnia wzbogaciła się o nowo zakupiony sprzęt: nowszej generacji aparaty do kriochirurgii na podtlenek azotu AK-1 oraz do elektrochirurgii Eltron 80. W ramach Poradni Dermatologicznej w 2004 roku powstała Poradnia Chirurgii Onkologicznej, w której zatrudniony został dr n. med. Lesław Szczerba i lek. Rafał Rylski. Dzięki nowej poradni zwiększył się zakres usług medycznych dla pacjentów WZS, a współpraca dermatologów i chirurgów pozwoliła na szybszą diagnostykę oraz leczenie pacjentów ze stanami przednowotworowymi i nowotworami skóry. Jednocześnie dermatolodzy mogli poszerzyć swoje dotychczasowe doświadczenie o podstawowe umiejętności chirurgiczne. W 2007 roku, dzięki pozyskaniu środków finansowych przez kierownictwo WZS, zakupiono nowoczesną lampę kabinową

MediSun 2800-L-C-AB do fototerapii chorób skóry. Dzięki nowej inwestycji udało się wymienić stary, wysłużony już sprzęt do fototerapii, a Poradnia Dermatologiczna WZS została drugą w Rzeszowie, po Oddziale Dermatologicznym Szpitala Wojewódzkiego Nr 1 im. F. Chopina, placówką, gdzie była prowadzona fototerapia PUVA i UVB 311.


Zespół lekarzy pracujących w Poradni Dermatologicznej, przez wiele lat w niezmiennym składzie, po 2010 roku uzyskał wsparcie nowych specjalistów: w 2011 roku rozpoczęła pracę lek. Joanna Wróblewska, po 2015 roku lek. Anna Małek oraz lek. Paulina Pochwałowska. Poradnia Dermatologiczna WZS od momentu jej powstania do chwili obecnej cieszy się wśród pacjentów niezmiennie dobrą opinią i uznaniem, co przekłada się w życiu codziennym na liczbę udzielanych porad lekarskich.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome — clinical presentation, diagnosis and treatment

Magdalena Żychowska 

Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego

STRESZCZENIE

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*) należy do grupy układowych zapaleń drobnych naczyń i charakteryzuje się obecnością przewlekłych zmian skórnych przypominających bąble pokrzywkowe i utrzymujących się powyżej 24 godzin, obniżeniem składowych dopełniacza oraz częstym współwystępowaniem objawów narządowych. W przebiegu zespołu może dochodzić do zajęcia płuc, nerek, stawów, przewodu pokarmowego, narządu wzroku i centralnego układu nerwowego. Rozpoznanie HUVS stawiane jest na podstawie kryteriów diagnostycznych — spełnienia obu kryteriów większych (występowanie przewlekłych zmian pokrzywkowych wraz z hipokomplementemią) oraz co najmniej dwóch kryteriów mniejszych. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może być związane z innymi schorzeniami układowymi. Rozpoznanie zespołu może poprzedzać również wystąpienie pełnoobjawowego tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*), zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych. Ze względu na rzadkość schorzenia, w literaturze brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych opcji terapeutycznych, a zalecenia odnośnie do postępowania w HUVS oparte są na opisach przypadków. Najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii lub w połączeniu z cyklosporyną A, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetilu. W pracy omówiono obraz kliniczny, rekomendowaną diagnostykę oraz opcje terapeutyczne HUVS.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 4–7

Słowa kluczowe: pokrzywkowe zapalenie naczyń, zapalenie małych naczyń, HUVS, hipokomplementemia, anti-C1q

ABSTRACT

Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS) belongs to the group of systemic small-vessel vasculitis and is characterized by persistent urticarial lesions lasting more than 24 hours, hypocomplementemia and frequent coexistence of organ involvement. Lungs, kidneys, joints, gastrointestinal tract, eyes and central nervous system may be involved in the course of the condition. The diagnosis of HUVS is based on the diagnostic criteria – fulfilment of both major criteria (the presence of chronic urticarial lesions with hypocomplementemia) and at least two minor criteria. HUVS may be associated with other systemic conditions. The diagnosis of the syndrome may also precede the development of systemic lupus erythematosus (SLE) in both the paediatric and adult populations. Due to the rarity of the disease, no randomized clinical trials are assessing the effectiveness of individual therapeutic options, and recommendations for the management of HUVS are based on case reports. Glucocorticosteroids (GCSs) are most commonly used as monotherapy or in combination with cyclosporine A, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide or mycophenolate mofetil. In the paper, the clinical picture, recommended diagnostics and therapeutic options for HUVS are discussed.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 4–7

Key words: urticarial vasculitis, small-vessel vasculitis, HUVS, hypocomplementemia, anti-C1q

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Żychowska, Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, e-mail: magda.zychowska@gmail.com

WSTĘP

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*), opisane po raz pierwszy w 1973 roku, należy do grupy układowych zapaleń drobnych naczyń i charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych przypominających bąble pokrzywkowe, które utrzymują się powyżej 24 godzin [1]. Schorzenie określane jest również zapaleniem naczyń związanym z anty-C1q lub zespołem McDuffie. Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią jest rzadką postacią pokrzywkowego zapalenia naczyń o potencjalnie ciężkim przebiegu [2, 3]. Dokładna częstość występowania zespołu nie jest znana. W dotychczas przeprowadzonych analizach wskazuje się jednak, że schorzenie dwa razy częściej rozwija się u kobiet niż mężczyzn, a szczyt występowania przypada na 5. dekadę życia. Szacuje się, że HUVS dotyczy około 18% przypadków pokrzywkowego zapalenia naczyń rozpoznanych na podstawie badania histologicznego. Etiopatogeneza HUVS nie została w pełni scharakteryzowana. Klasycznie w przebiegu schorzenia stwierdza się obecność przeciwciał anty-C1q. Podejrzewa się, że kompleksy immunologiczne, w których skład wchodzi przeciwciała anty-C1q, aktywują dopełniacz, powodując tym samym degranulację komórek tucznych i uwolnienie mediatorów zwiększających przepuszczalność naczyń [2].

OBRAZ KLINICZNY

Zmiany skórne obserwowane w przebiegu HUVS przypominają klasyczne bąble pokrzywkowe, jednak — jak w innych przypadkach pokrzywkowego zapalenia naczyń — utrzymują się powyżej 24 godzin i wykazują tendencję do ustępowania z pozostawieniem przebarwień (ryc. 1). Pacjenci z HUVS skarżą się również na dolegliwości ze strony innych narządów i układów. Do najczęstszych należą przemijające dolegliwości bólowe i zapalenie stawów, występujące w około 70% przypadków. Rzadko w przebiegu choroby dochodzi do rozwoju trwałych zmian stawowych. Dolegliwości bólowe dotyczą głównie stawów kończyn — kolanowych, skokowych, łokciowych i nadgarstkowych. Zajęcie nerek stwierdzone jest u około 50% chorych, a cięższy przebieg obserwowano głównie w populacji pediatrycznej. W obrazie histologicznym stwierdza się najczęściej obraz błoniastego lub błoniasto-rozplemowego zapalenia kłębuszków nerkowych. Rzadziej (30%) pacjenci z HUVS skarżą się na dolegliwości żołądkowo-jelitowe. W przebiegu choroby mogą wystąpić bóle brzucha, nudności/wymioty, biegunka. Opisywano również przypadki rozwoju wodobrzusza lub hepato(spleno)megalii.

Stosunkowo rzadko u pacjentów z HUVS dochodzi do zajęcia narządu wzroku manifestującego się zapaleniem spojówek, zapaleniem nadtwardówki lub zapaleniem naczyńówki. W przebiegu HUVS może również dochodzić do zajęcia układu sercowo-naczyniowego, co prowadzi do rozwoju



Rycina 1. Zmiany skórne przypominające bąble pokrzywkowe u pacjenta z pokrzywkowym zapaleniem naczyń z hipokomplementemią (HUVS, *hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome*)

zapalenia osierdzia lub choroby zastawkowej. Zajęcie układu nerwowego może manifestować się porażeniem nerwów czaszkowych lub obwodowych, rozwojem aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub wystąpieniem objawów guza rzekomego mózgu [2, 3].

Jednym z najgroźniejszych powikłań choroby i najczęstszą przyczyną zgonu pacjentów z HUVS jest zajęcie płuc. Podejrzewa się, że przyczyną uszkodzenia płuc jest reakcja krzyżowa pomiędzy przeciwciałami skierowanymi przeciwko C1q a surfaktantem [4]. Do najczęstszych manifestacji zajęcia układu oddechowego należą: duszność, kaszel, krwioplucie, obecność płynu wysiękowego w jamie opłucnowej lub rozwój obturacyjnej choroby płuc.

HUVS U DZIECI I DOROSŁYCH

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może występować w populacji pediatrycznej. Na podstawie retrospektywnej analizy przeprowadzonej w Omanie na grupie 54 dzieci z HUVS stwierdzono nieznaczną przewagę zachorowań wśród chłopców (56%), a mediana wieku, w którym rozpoznano chorobę, wynosiła 4 lata [5]. U 17 z 54 (31,5%) dzieci stwierdzono obecność mutacji w genie *DNASE1L3*, kodującym deoksyrybonukleazę gamma. Mutacje w tym samym genie odpowiadają również za rodzinną monogenową postać tocznia rumieniowatego układowego (SLE, *systemic lupus erythematosus*) o początku w dzieciństwie i charakteryzującym się występowaniem przeciwciał anty-dsDNA [6]. Mutacja *DNASE1L3* prowadzi do nagromadzenia mikrocząsteczek pochodzących z apoptotycznych komórek, które z kolei stają się celem autoprzeciwciał [7]. W analizowanej grupie dzieci najczęściej oprócz objawów skórnych współwystępowało zajęcie nerek (81%), zapalenie stawów (56%) i objawy żołądkowo-jelitowe (50%). U 22% dzieci w momencie rozpoznania HUVS współwystępowało SLE, a u pozostałych doszło do rozwoju SLE w ciągu 24-miesięcznego okresu obserwacji. Autorzy stwierdzili rów-

nież częstsze występowanie dolegliwości bólowych brzucha, zapalenia stawów oraz zajęcia płuc u dzieci z mutacją *DNASE1L3*. Do zajęcia płuc, manifestującego się głównie krwotokami płucnymi, dochodziło u 13% dzieci z HUVS, w tym u 24% dzieci z obecną mutacją *DNASE1L3*.

Największa do tej pory analiza pacjentów z HUVS (n = 57) została przeprowadzona w populacji francuskiej i obejmowała nastolatków i dorosłych (przedział wiekowy 15–83 lata) [8]. W populacji dorosłych częściej chorowały kobiety. Rzadziej dochodziło do zajęcia płuc, a zajęcie nerek miało również łagodniejszy przebieg niż w opisanej powyżej populacji dziecięcej. W przypadku zajęcia układu oddechowego najczęściej dochodziło do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zwłaszcza u palaczy [8]. W przypadku dorosłych pacjentów jedynie u 54% chorych w trakcie obserwacji dochodziło do rozwoju SLE [9].

HUVS A INNE SCHORZENIA UKŁADOWE

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią może być związane z innymi schorzeniami układowymi, między innymi SLE, reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, a także wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C [10].

Jednoznaczne rozróżnienie HUVS i SLE może stanowić duże wyzwanie diagnostyczne. U ponad połowy chorych z HUVS można wykryć obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*). Ponadto w obu jednostkach chorobowych może występować to samo podłoże genetyczne (mutacja *DNASE1L3*) oraz może dochodzić do wystąpienia objawów ze strony tych samych narządów i układów. Jak wynika z dotychczas przeprowadzonych retrospektywnych analiz, rozpoznanie HUVS może poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowego tocznia układowego zarówno w populacji dziecięcej, jak i u dorosłych [5, 8]. Uważa się, że około 54% chorych z HUVS spełni w okresie obserwacji kryteria rozpoznania SLE. Z kolei u 7–8% pacjentów z SLE może rozwinąć się HUVS [11].

DIAGNOSTYKA

Kryteria diagnostyczne HUVS zostały zaproponowane przez Schwartza i wsp. w 1982 roku (tab. 1) [3]. Wyróżniono

2 kryteria większe oraz 6 kryteriów mniejszych schorzenia. Do postawienia rozpoznania konieczne jest spełnienie obu kryteriów większych i co najmniej 2 mniejszych. Postawienie rozpoznania HUVS powinno być również poprzedzone wykluczeniem obecności przeciwciał anty-dsDNA (w wysokim mianie), krioglobulin, obniżonej aktywności inhibitora C1 esterazy oraz wrodzonych zaburzeń składowych dopełniacza.

Obniżenie składowych dopełniacza jest niezbędne do postawienia rozpoznania HUVS, dlatego też badanie to powinno być wykonane u każdego chorego z podejrzeniem zespołu. U pacjentów stwierdza się niską aktywność C1q oraz prawie we wszystkich przypadkach — obniżenie C3 i C4. Uważa się, że obniżenie składowych dopełniacza koreluje z ciężkością zespołu. Obniżenie stężenia C1q uznawane jest za najczulszy marker choroby [12]. Przeciwciała anty-C1q, pomimo że są wykrywane w HUVS, nie są patognomoniczne dla tej jednostki chorobowej. Mogą być również nieobecne w około 50% przypadków [12]. U części pacjentów można stwierdzić natomiast obecność przeciwciał ANA oraz przyspieszony odczyn Biernackiego (OB).

W obrazie histologicznym HUVS, podobnie jak w innych postaciach pokrzywkowego zapalenia naczyń, obserwuje się cechy leukocytoklastycznego zapalenia naczyń. Można również stwierdzić obecność kompleksów immunologicznych i składowych dopełniacza w ścianach naczyń [2].

W przypadku podejrzenia zajęcia poszczególnych narządów lub układów, zaleca się wykonanie poszerzonej diagnostyki: rentgenu klatki piersiowej, ultrasonografii brzucha, echokardiografii serca, badania ogólnego moczu, oceny dobowego białkomoczu, badań czynnościowych płuc. W przypadku wystąpienia cech ostrej lub postępującej niewydolności nerek lub białkomoczu powyżej 1 g/dobę, należy rozważyć wykonanie biopsji nerki.

LECZENIE

W literaturze brakuje randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność poszczególnych opcji terapeutycznych, a zalecenia odnośnie do postępowania w HUVS oparte są na opisach przypadków. Najczęściej stosowane są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii lub

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne HUVS według Schwartza i wsp. (1982 r.) [3]

Kryteria diagnostyczne	
Kryteria większe	Kryteria mniejsze
1. Pokrzywkowe zmiany skórne o przewlekłym przebiegu (> 6 miesięcy) 2. Hipokomplementemia	1. Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń potwierdzone badaniem histopatologicznym 2. Dolegliwości bólowe stawów/zapalenie stawów 3. Zapalenie spojówek, nadtwardówki lub naczyńniówki 4. Kłębuszkowe zapalenie nerek 5. Dolegliwości bólowe brzucha 6. Wykrycie przeciwciał anty-C1q i/lub obniżenie składowej C1q

w połączeniu z cyklosporyną A, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem lub mykofenolanem mofetilu [8]. Wymienione leczenie modyfikuje przebieg choroby poprzez wpływ na tworzenie kompleksów immunologicznych. W cięższych postaciach HUVS, w celu szybkiego zmniejszenia ilości krążących kompleksów, można zastosować plazmaferezę. Metoda ta pozwala jednak na uzyskanie jedynie przejściowej poprawy, gdyż nie powoduje zahamowania produkcji przeciwciał anty-C1q. Opisywano również poprawę po zastosowaniu w terapii dapsonu z GKS lub lekiem immunosupresyjnym. W przypadku HUVS współistniejącego z zespołem Sjögrena obserwowano skuteczność GKS w połączeniu z kolchicyną w dawce 1 mg/dobę. Kolchicina stosowana w monoterapii okazała się również skuteczną opcją w leczeniu podtrzymującym [13]. W literaturze anglojęzycznej dostępne są również opisy przypadków HUVS leczonych z powodzeniem rytuksymabem [14] lub omalizumabem [15, 16]. Należy jednak zaznaczyć, że dane odnośnie do skuteczności omalizumabu są sprzeczne, a dostępne są również opisy wskazujące na brak skuteczności leku w leczeniu HUVS [12]. Często w redukcji świądu stosowane są doustne leki przeciwhistaminowe, jednak ich rola w leczeniu schorzenia jest ograniczona [17].

WNIOSKI

Pokrzywkowe zapalenie naczyń z hipokomplementemią jest rzadkim schorzeniem o nie do końca poznanej etiopatogenezie i potencjalnie ciężkim przebiegu. Rozpoznanie powinno być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej u chorych z pokrzywkowymi zmianami skórными utrzymującymi się powyżej 24 godzin i współwystępującymi dolegliwościami ze strony innych układów, zwłaszcza dolegliwościami bólowymi stawów, objawami ze strony przewodu pokarmowego lub cechami zajęcia nerek lub płuc. Jednoznaczne odróżnienie HUVS od SLE może być trudne. Należy mieć na uwadze, że chorzy z rozpoznaniem HUVS mają wysokie prawdopodobieństwo rozwoju pełnoobjawowego tocznia układowego w kilkuletnim okresie obserwacji.

Konflikt interesów

Autorka pracy deklaruje, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

PIŚMIENNICTWO

1. McDuffie FC, Sams WM, Maldonado JE, et al. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1973; 48(5): 340–348, indexed in Pubmed: [4267356](#).

2. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26(3 Pt 2): 441–448, doi: [10.1016/0190-9622\(92\)70069-r](#), indexed in Pubmed: [1564151](#).
3. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc.* 1982; 57(4): 231–238, indexed in Pubmed: [7040825](#).
4. Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, et al. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med.* 1980; 68(6): 867–875, doi: [10.1016/0002-9343\(80\)90216-8](#), indexed in Pubmed: [6770684](#).
5. Al Musalhi B, Al Kamzari A, Al Kindi F, et al. Clinical Spectrum of Childhood-Onset Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis in Oman: A Retrospective Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jaad.2020.12.031](#), indexed in Pubmed: [33352266](#).
6. Chan RWY, Serpas L, Ni M, et al. Plasma DNA Profile Associated with DNASE1L3 Gene Mutations: Clinical Observations, Relationships to Nuclease Substrate Preference, and In Vivo Correction. *Am J Hum Genet.* 2020; 107(5): 882–894, doi: [10.1016/j.ajhg.2020.09.006](#), indexed in Pubmed: [33022220](#).
7. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2011; 43(12): 1186–1188, doi: [10.1038/ng.975](#), indexed in Pubmed: [22019780](#).
8. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, et al. French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(2): 527–534, doi: [10.1002/art.38956](#), indexed in Pubmed: [25385679](#).
9. Davis MD, Daoud MS, Kirby B, et al. Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(6 Pt 1): 899–905, indexed in Pubmed: [9631995](#).
10. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74(1): 24–41, doi: [10.1097/00005792-199501000-00003](#), indexed in Pubmed: [7837968](#).
11. Grotz W, Baba HA, Becker JU, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(46): 756–763, doi: [10.3238/arztebl.2009.0756](#), indexed in Pubmed: [20019864](#).
12. Aurich S, Simon JC, Treudler R. Omalizumab does not improve skin lesions in a patient with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(9): e395–e397, doi: [10.1111/jdv.14202](#), indexed in Pubmed: [28273376](#).
13. Fujii M, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A. Case of hypocomplementemic urticarial vasculitis with Sjögren's syndrome successfully treated with oral corticosteroid and colchicine. *J Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/1346-8138.15712](#), indexed in Pubmed: [33264439](#).
14. Alharbi S, Sanchez-Guerrero J. Successful Treatment of Urticarial Vasculitis in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2020; 13: 1179544120967374, doi: [10.1177/1179544120967374](#), indexed in Pubmed: [33192108](#).
15. Navarro-Navarro I, Jiménez-Gallo D, Villegas-Romero I, et al. Use of omalizumab in the treatment of hypocomplementemic urticarial vasculitis. *Dermatol Ther.* 2020; 33(2): e13237, doi: [10.1111/dth.13237](#), indexed in Pubmed: [32012397](#).
16. Pérez Codesido S, Rosado Ingelmo A, Gómez de la Fuente E, et al. Successful Treatment of Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis With Omalizumab: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020; 30(3): 211–212, doi: [10.18176/jiaci.0486](#), indexed in Pubmed: [32571766](#).
17. Nishijima C, Hata N, Inaoki M, et al. Urticarial vasculitis in systemic lupus erythematosus: fair response to prednisolone/dapsone and persistent hypocomplementemia. *Eur J Dermatol.* 1999; 9(1): 54–56, indexed in Pubmed: [9920991](#).

Uogólniona łuszczycą krostkowa powikłana ostrą niewydolnością oddechową

Generalised pustular psoriasis complicated by acute respiratory failure

Magdalena Żak¹, Karolina Kijowska¹, Małgorzata Skibińska² , Eliza Dalecka³, Aleksandra Lesiak²

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Prezentowany przypadek dotyczy kobiety hospitalizowanej w Klinice Dermatologii z powodu uogólnionych zmian krostkowych zlokalizowanych na podłożu rumieniowym, obejmujących skórę całego ciała. Pierwsze zmiany skórne pojawiły się po infekcji dróg oddechowych 4 miesiące przed hospitalizacją i leczone były ogólnie cyklosporyną. Dwa tygodnie przed przyjęciem do szpitala leczenie to zostało przerwane. Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, badania laboratoryjne wykazały zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) oraz znaczną niedokrwistość. W trakcie hospitalizacji chora wymagała wielokrotnych przetoczeń krwi, a jej stan powikłany był niewydolnością oddechową wymagającą intubacji i przeniesienia na oddział intensywnej terapii. W trakcie pobytu w klinice obserwowano narastające wskaźniki stanu zapalnego i prokalcytoniny przy ujemnych wynikach posiewów krwi i ze skóry. Na podstawie obrazu klinicznego, wykonanych badań dodatkowych oraz przebiegu choroby postawiono rozpoznanie uogólnionej łuszczycy krostkowej. W leczeniu pacjentki zastosowano leczenie ogólne objawowe, wlewy dożylnie z immunoglobulin i doustną acytretynę, uzyskując stopniowe ustąpienie zmian chorobowych.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 8–11

Słowa kluczowe: uogólniona łuszczycą krostkowa, ostra niewydolność oddechowa, ostra uogólniona osutka krostkowa

ABSTRACT

We present a case of a female admitted to the Department of Dermatology, due to a generalised pustular eruption. The first symptoms appeared after a respiratory tract infection 4 months before the hospitalisation and were treated with systemic cyclosporine. Two weeks before hospital admission the treatment was discontinued. On admission, the patient was in a good general condition with laboratory tests revealing increased CRP (C Reactive Protein) and significant anaemia. The patient underwent multiple blood transfusions, subsequently, the course of the disease was complicated by respiratory failure requiring intubation and transfer to the intensive care unit. Increased serum inflammatory markers and procalcitonin levels along with negative blood and skin cultures were observed during the hospital stay. Based on the clinical picture, laboratory tests and the course of the disease a diagnosis of generalised pustular psoriasis was made. The patient was treated with symptomatic treatment, intravenous immunoglobulin infusions and oral acitretin with gradual resolution of the skin lesions.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 8–11

Key words: generalised pustular psoriasis, acute respiratory failure, acute generalised exanthematous pustulosis

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 58, została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Dermatologii i Onkologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w grudniu 2019 roku (przed epidemią COVID-19) z powodu rozległych zmian skórnych o charakterze krost zlokalizowanych na podłożu rumieniowym obejmujących

skórę całego ciała (ryc. 1). Z uzyskanego wywiadu wynikało, że pierwsze zmiany skórne pojawiły się 4 miesiące przed hospitalizacją po infekcji dolnych dróg oddechowych leczonej azytromycyną. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego i badania histopatologicznego postawiono wtedy rozpoznanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Skibińska, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, tel. +48 422 516 192, e-mail: malgorzata.skibinska@umed.lodz.pl



Rycina 1. Uogólnione zmiany krostkowe przy przyjęciu chorej do Kliniki

acute generalized exanthematous pustulosis). U kobiety zastosowano leczenie ogólne i miejscowe glikokortykosteroidami (30 mg prednizonu — 0,5 mg/kg m.c.), a następnie z powodu braku poprawy, cyklosporyną w dawce 300 mg/dobę (5 mg/kg m.c.). Wdrożone leczenie spowodowało ustąpienie zmian chorobowych. Po około 3 miesiącach terapii, z nieznanymi przyczynami, leczenie zostało przerwane, co w czasie 2 tygodni spowodowało nagły wysiew zmian skórnych.

Wyniki badań laboratoryjnych, wykonanych przy przyjęciu do Kliniki wykazały ciężką niedokrwistość [hemoglobina (Hb): 6,6 g/dl, norma: 12,0–16,0 g/dl] oraz podwyższone wskaźniki stanu zapalnego [białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*): 22 mg/l, norma: 0,00–5,00 mg/l]. U pacjentki konieczne były wielokrotne przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych oraz wykonanie badań dodatkowych w Klinice Chorób Zakaźnych. Echokardiografia serca oraz gastroskopia nie wykazały odchyłań od normy. W trakcie hospitalizacji doszło do nagłego pogorszenia stanu ogólnego pacjentki z wystąpieniem znacznej duszności oraz zaburzeń świadomości. W badaniu przedmiotowym ujawniono cechy zastoju w płucach oraz wysokie wartości ciśnienia tętniczego (188/99 mmHg). Z uwagi na brak poprawy stanu ogólnego pomimo wdrożonego leczenia, pacjentkę zaintubowano i przeniesiono na oddział intensywnej terapii (OIT), gdzie postawiono rozpoznanie ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu obrzęku płuc. Zastosowano leczenie obejmujące: wentylację mechaniczną, szerokowidmową antybiotykoterapię oraz leki moczopędne. Wykonane posiewy krwi, moczu, aspiratu z oskrzeli oraz wymazu z jamy nosowej były ujemne. W wyniku zastosowanego leczenia stan kobiety uległ znaczącej poprawie. Pacjentkę przytomną, w stanie ogólnym zadowolającym, wydolną krążeniowo i oddechowo przeniesiono powtórnie do Kliniki Chorób Zakaźnych.

W kolejnych dniach ponownie obserwowano narastającą duszność, cechy zastoju nad płucami oraz nasilenie zmian skórnych (świeże wysiewy krost na rumieniowym

podłożu). Chora codziennie była konsultowana przez dermatologa. W badaniach laboratoryjnych wykazano powtórnie wzrastające wartości wskaźników stanu zapalnego (CRP 350 mg/l, norma: 0,00–5,00 mg/l; prokalcytonina 12 ng/ml, norma: < 0,50 ng/ml). Pobrane kilkakrotnie posiewy krwi oraz materiału z sączących zmian skórnych nadal pozostawały ujemne. Z powodu zmian ropnych w obrębie oczu i uszu pacjentka wymagała konsultacji okulistycznej oraz laryngologicznej. Na skórze tułowia oraz kończyn obserwowano rozległe zmiany rumieniowe z wyraźnym drobnopłatowym złuszczeniem oraz stałym wysiewem krost. Ze względu na ciężki stan pacjentki oraz wysoką wartość ferrytyny (1752 ng/ml, norma: 13–150 ng/ml) pacjentka była konsultowana przez hematologa z podejrzeniem rozpoznania zespołu hemofagocytarnego. W diagnostyce różnicowej brano pod uwagę również infekcyjne zapalenie wsierdzia, które zostało wykluczone na podstawie badania echokardiograficznego.

Wdrożone leczenie obejmowało kolejne przetoczenia krwi, wlewy 20% albumin, antybiotykoterapię (meropenem) oraz leczenie moczopędne. Ze względu na ciężki stan ogólny oraz towarzyszącą niedokrwistość pacjentka nie została zakwalifikowana do zabiegu plazmaferezy. W związku ze stałym wysiewem krost i brakiem potwierdzenia zakaźnego czynnika etiologicznego będącego potencjalną przyczyną tak wysokiego stężenia prokalcytoniny, zdecydowano się na włączenie acytretyny w początkowej dawce 10 mg/d (stopniowo zwiększając do 0,5 mg/kg/d), a następnie wlewów z immunoglobulin (250 mg/kg m.c., raz dziennie przez 3 kolejne dni). Już po kilku dniach od rozpoczęcia terapii obserwowano mniejsze wysiewy krost. Stopniowo uzyskano poprawę stanu ogólnego, zmniejszenie się wskaźników stanu zapalnego oraz dalszą poprawę stanu skóry (ryc. 2).



Rycina 2. Znacząca poprawa stanu skóry chorej po włączeniu leczenia acytretyną

Badanie histopatologiczne pobranego na początku hospitalizacji wycinka skóry nie dało jednoznacznego rozpoznania.

Podczas wielokrotnych konsultacji dermatologicznych na podstawie obrazu zmian skórnych, przebiegu choroby i stale narastających wskaźników stanu zapalnego rozpoznano uogólnioną łuszczycę krostkową.

Po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego pacjentka została przeniesiona do Kliniki Dermatologii, gdzie kontynuowano leczenie internistyczne oraz dermatologiczne ze stopniowym ustępowaniem zmian skórnych. Chora została wypisana do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kontynuowania leczenia dermatologicznego.

OMÓWIENIE

Uogólniona łuszczycza krostkowa (GPP, *generalised pustular psoriasis*) jest rzadką, nawracającą, wieloukładową postacią łuszczycy o ciężkim przebiegu, która może doprowadzić nawet do zgonu pacjenta [1–3]. Została ona opisana po raz pierwszy przez von Zumbuscha w 1910 roku, jednak mimo to w dalszym ciągu pozostaje jednostką nie do końca poznaną [1]. Boehner i wsp. [1] podzielili uogólnioną łuszczycę krostkową na postać ostrą von Zumbuscha, GPP w ciąży (*impetigo herpetiformis*), podtyp obrączkowy oraz GPP wieku dziecięcego. Przyznają oni jednak, że nie wszyscy autorzy zgadzają się z taką klasyfikacją. Uogólniona łuszczycza krostkowa może ujawnić się w każdym wieku, ale najczęściej występuje u kobiet po 50. roku życia [2]. W literaturze opisane są przypadki uogólnionej łuszczycy krostkowej wywołanej przez leki (np. glikokortykosteroidy podawane ogólnie), czynniki infekcyjne i stres [2, 4, 5]. Ze względu na brak szczegółowych informacji odnośnie do dokładnej daty zakończenia terapii ogólnej glikokortykosteroidami u opisywanej chorej, nie można się jednoznacznie wypowiedzieć, czy miała ona wpływ na wystąpienie objawów GPP.

W patogenezie GPP podkreśla się, podobnie jak w łuszczycy zwykłej, udział czynników genetycznych i środowiskowych [1, 2]. Szczególną wagę przywiązuje się obecnie do roli IL-1 i IL-36 oraz niedoboru antagonisty receptora dla IL-36 (IL-36RA), opisywanego jako DITRA (*deficiency of the IL-36RA*) [1, 3]. Mutacje w genach *CARD14*, *AP1S3* oraz *SERPINA3* zdają się również odgrywać rolę w predyspozycji do rozwoju GPP [1, 3].

Kryteria diagnostyczne dla GPP nie są jasno określone i różnią się w zależności od regionu świata [6, 7]. Według *European Consensus Statement on Phenotypes of Pustular Psoriasis* choroba ta została zdefiniowana jako występowanie na skórze sterylnych krost (poza okolicami dystalnymi) u pacjentów z łuszczycą zwykłą lub bez niej w wywiadzie, z towarzyszącymi wskaźnikami uogólnionego stanu zapalnego lub bez nich oraz z objawami utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy lub mającymi charakter nawracający (więcej niż

jeden epizod) [6]. Ponieważ GPP częściej niż w Europie występuje w Japonii, przydatne w praktyce klinicznej mogą być opublikowane przez Fujita i wsp. [7] kryteria diagnostyczne Japońskiego Towarzystwa Dermatologicznego, które obejmują 4 główne cechy: objawy ogólne (np. gorączka, ogólne osłabienie), liczne, jałowe krosty zlokalizowane na podłożu rumieniowym, obecność krost Kogoja w badaniu histopatologicznym oraz nawrotowy charakter wymienionych powyżej cech klinicznych i histopatologicznych. Ostateczne rozpoznanie według autorów można postawić po stwierdzeniu wszystkich powyższych kryteriów, natomiast rozpoznanie prawdopodobne na podstawie co najmniej dwóch [1, 7]. Opisana w niniejszej pracy chora spełniała większość wyżej wymienionych kryteriów, poza histopatologicznym, którego obraz nie był diagnostyczny.

Uogólniona łuszczycza krostkowa jest chorobą wieloukładową, charakteryzującą się nagłym wystąpieniem rozszanych, jałowych krost na podłożu rumieniowym [1–3]. W ciężkich postaciach krosty mogą zlewać się ze sobą, tworząc skupiska ropy, a zmieniona chorobowo skóra jest tkliwa i bolesna [1, 2, 5]. Pacjenci skarżą się na ogólne osłabienie, wysoką gorączkę sięgającą nawet 40 stopni oraz bóle mięśniowo-stawowe [1, 4]. U niektórych chorych zmiany mogą być ograniczone tylko do skóry, natomiast u innych mogą występować poważne powikłania ogólnoustrojowe, takie jak: śródmiąższowe zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, ostra niewydolność oddechowa, a także niewydolność krążeniowo-oddechowa, które mogą wymagać leczenia na OIT [1, 2, 5, 8]. Kluger i wsp. [9] wymieniają trzy rodzaje płucnych powikłań mogących towarzyszyć łuszczycy: zapalenie płuc występujące niezależnie od GPP lub będące efektem obniżenia odporności w efekcie stosowanego leczenia, jako objaw reakcji polekowej oraz w przebiegu zastoinowej niewydolności serca. Miller i Landry [10] opisali w 1972 roku nowe powikłanie GPP, określone mianem zespołu ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu aseptycznego zapalenia płuc.

W przypadku omawianej w niniejszej pracy pacjentki podczas hospitalizacji doszło do nagłego pogorszenia stanu ogólnego z zaburzeniami świadomości, objawami obrzęku płuc z rozpoznaniem ostrej niewydolności oddechowej. Wobec braku reakcji na wdrożone leczenie farmakologiczne pacjentka wymagała intubacji oraz leczenia na OIT. Przebieg choroby oraz ujemne wyniki posiewów pobranych materiałów biologicznych mogą przemawiać za diagnozą aseptycznego zapalenia płuc, opisywanego jako możliwe powikłanie GPP [9–11].

W badaniach laboratoryjnych pacjentów z GPP opisywane były podwyższone stężenia CRP, odczynu Biernackiego (OB), prokalcytoniny, leukocytoza, neutrofilia oraz podwyższone wskaźniki wątrobowe [4, 5, 8, 12]. Obserwowane u naszej pacjentki wysokie wartości wskaźników stanu zapalnego przekraczające wielokrotnie wartości prawidłowe

we (CRP 350 mg/l, prokalcytonina 12 ng/ml), powodowały podejrzenie współistnienia zakażenia, pomimo iż wielokrotne wymazy ze zmian skórnych oraz posiewy materiałów biologicznych były niezmiennie ujemne. Wiązało się to z koniecznością zachowania ostrożności przy wyborze leczenia. Zdiagnozowanie zakażenia u pacjentów z GPP jest trudne z uwagi na podobieństwo objawów klinicznych infekcji i zaostrzenia łuszczycy oraz fakt, że w przebiegu GPP niezależnie występują podwyższone wskaźniki stanu zapalnego [4, 5, 8]. Jednakże w pracy Wanga i wsp. [12] wartości CRP i prokalcytoniny, przy których uważano, że chorym z GPP towarzyszyła infekcja, były znacznie niższe niż u omawianej chorej.

W diagnostyce różnicowej GPP należy brać pod uwagę szereg jednostek chorobowych. Na szczególną uwagę zasługuje AGEP, która pierwotnie została zdiagnozowana u naszej pacjentki. Charakteryzuje się ona nagłym wysiewem krost na podłożu rumieniowym z towarzyszącą podwyższoną temperaturą ciała oraz leukocytozą z neutrofilią [13, 14]. W piśmiennictwie jako główny czynnik etiologiczny uznaje się leki, szczególnie antybiotyki, oraz czynniki infekcyjne [13–15]. Do postawienia rozpoznania AGEP stosuje się skalę opracowaną przez EuroSCAR [15]. Różnicowanie pomiędzy GPP i AGEP może być trudne. U naszej pacjentki za pierwotnym rozpoznaniem AGEP przemawiało przyjmowanie antybiotyku w okresie bezpośrednio poprzedzającym pojawienie się pierwszych zmian skórnych. W czasie nawrotu osutki krostkowej bezpośrednio przed przyjęciem do szpitala pacjentka nie stosowała żadnych nowych leków, a jedynie zaprzestała przyjmowania cyklosporyny. Obraz kliniczny i przebieg choroby oraz reakcja na zastosowane leczenie również sugerowały rozpoznanie GPP, mimo że niejednoznaczny wynik biopsji skóry oraz fakt, iż u pacjentki ani jej rodziny nie zdiagnozowano wcześniej łuszczycy, dodatkowo utrudniał postawienie rozpoznania.

W leczeniu GPP stosowane są ogólnie retinoidy (acytretyna), cyklosporyna i metotreksat oraz foto- i fotochemioterapia [1–3]. W ostatnich latach opisywano skuteczne leczenie tej postaci łuszczycy przy użyciu inhibitorów TNF- α , IL-12/IL-23, IL-1 i IL-17 [1, 3, 5].

Podjmując decyzje dotyczące wyboru leczenia w przypadku pacjentki, konieczne było uwzględnienie nie tylko zmian skórnych, ale i ciężkiego stanu ogólnego chorej. Stale utrzymujące się podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, pomimo braku dodatnich wyników hodowli z wymazów skóry, układu oddechowego oraz krwi, zadecydowały o kontynuowaniu antybiotykoterapii w połączeniu z acytretyną i wlewami z immunoglobulin.

WNIOSKI

W pracy przedstawiono chorą z ciężkim przebiegiem GPP, w której diagnostyce i leczeniu niezbędna była współpraca lekarzy wielu specjalności. Należy pamiętać, że ta

rzadka odmiana łuszczycy krostkowej prowadzić może do wielu powikłań, w tym nagłej niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia na OIT.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.


Finansowanie

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/5-064-01/503-01.

PIŚMIENNICTWO

- Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018; 27(10): 1067–1077, doi: [10.1111/exd.13699](https://doi.org/10.1111/exd.13699), indexed in Pubmed: [29852521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852521/).
- Hoeglner KM, John AM, Handler MZ, et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32(10): 1645–1651, doi: [10.1111/jdv.14949](https://doi.org/10.1111/jdv.14949), indexed in Pubmed: [29573491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573491/).
- Neuhauser R, Eyerich K, Boehner A. Generalized pustular psoriasis-Dawn of a new era in targeted immunotherapy. *Exp Dermatol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/exd.14171](https://doi.org/10.1111/exd.14171), indexed in Pubmed: [32780422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780422/).
- Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol.* 2018; 178(3): 614–618, doi: [10.1111/bjd.16232](https://doi.org/10.1111/bjd.16232), indexed in Pubmed: [29333670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333670/).
- Takeichi T, Akiyama M. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(2): 227–236, doi: [10.1007/s40257-019-00492-0](https://doi.org/10.1007/s40257-019-00492-0), indexed in Pubmed: [31813117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813117/).
- Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al. ERASPEEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(11): 1792–1799, doi: [10.1111/jdv.14386](https://doi.org/10.1111/jdv.14386), indexed in Pubmed: [28585342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585342/).
- Fujita H, Terui T, Hayama K, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018; 45(11): 1235–1270, doi: [10.1111/1346-8138.14523](https://doi.org/10.1111/1346-8138.14523), indexed in Pubmed: [30230572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30230572/).
- Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, et al. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014; 53(6): 676–684, doi: [10.1111/ijd.12070](https://doi.org/10.1111/ijd.12070), indexed in Pubmed: [23967807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23967807/).
- Kluger N, Bessis D, Guillot B, et al. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(6): 1154–1158, doi: [10.1016/j.jaad.2009.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.022), indexed in Pubmed: [20637526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637526/).
- Landry M. Generalized Pustular Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1972; 105(5): 711, doi: [10.1001/archderm.1972.01620080037010](https://doi.org/10.1001/archderm.1972.01620080037010).
- Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol.* 2004; 150(2): 353–356, doi: [10.1111/j.1365-2133.2004.05777.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05777.x), indexed in Pubmed: [14996110](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996110/).
- Wang S, Xie Z, Shen Z. Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(5): 542–548, doi: [10.1016/j.abd.2019.09.022](https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.022), indexed in Pubmed: [31777354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777354/).
- Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(8), doi: [10.3390/ijms17081214](https://doi.org/10.3390/ijms17081214), indexed in Pubmed: [27472323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472323/).
- Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(5): 843–848, doi: [10.1016/j.jaad.2015.07.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.017), indexed in Pubmed: [26354880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26354880/).
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007; 157(5): 989–996, doi: [10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x), indexed in Pubmed: [17854366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17854366/).

Pathergy phenomenon leading to the diagnosis of pyoderma gangrenosum

Agata Ossolińska¹, Natalia Morawiecka¹, Magdalena Żychowska², Aleksandra Opalińska²,
 Elżbieta Ostańska³, Adam Reich²

¹Students' Scientific Circle of Experimental Dermatology, Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University

²Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University

³Department of Pathology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare skin disease of chronic course and a tendency for recurrence. Pathergy phenomenon, which is characterized by the rapid development of skin lesions at the site of mechanical trauma, affects about 30% of patients with PG. However, this symptom is not pathognomonic for PG and may develop in other conditions including Behçet's disease, Sweet syndrome and Crohn's disease. In the current paper, we present a 25-year-old woman with an infiltrative lesion with a tendency for ulceration located in the interscapular region. Excision of the skin lesion led to the development of infiltration with small ulcerations at the site of surgical intervention. Clinical presentation corresponded to the classical pathergic reaction, which in turn raised the suspicion of PG. Therapy consisted of cyclosporin 5 mg/kg/day and topical ointment with 0.05% of betamethasone and 0.1% of gentamicin. Complete healing was observed after three weeks of treatment. We present the case in order to draw attention to the diagnostic significance of the pathergy phenomenon in dermatology.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 12–16

Key words: pathergy, pyoderma gangrenosum, Behçet's disease, needle prick test

INTRODUCTION

Pyoderma gangrenosum (PG) is a neutrophilic dermatosis of a not fully understood aetiology. The primary lesions are usually painful deep nodules or pustules on an inflammatory base, which progress rapidly and turn into painful ulcers of undermined inflammatory borders [1]. The incidence of PG is estimated to be 5.8 per 100 000/year, but the exact number may be higher, as the condition seems to be underdiagnosed in less typical cases [2]. Pathergy symptom (phenomenon), resulting in a rapid spreading of the lesions after minor mechanical trauma or puncture, may be observed in approximately 30% of patients with PG [3]. Therefore, surgical interventions in the active phase of the disease may lead to the development of more extensive ulcerations and the deterioration of a patient's general condition.

Here, a case of pathergic reaction is reported at the site of surgical excision, which led to the diagnosis of PG and discuss the clinical presentation and significance of this phenomenon.

CASE REPORT

A 25-year-old woman was admitted to the Department of Dermatology in Rzeszów for evaluation of non-healing ulcerations developing at the site of the surgical excision. A round infiltrative lesion of 2 cm in diameter developed for the first time in the interscapular region about 4 years before current hospitalization (2016). Infectious aetiology was initially suspected, therefore, the patient was repeatedly treated with topical and systemic antibiotics, without significant therapeutic effect. In January 2018, the lesion was surgically excised with a clinical diagnosis of an infected

Address for correspondence:

Magdalena Żychowska, MD, PhD, Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszow University, Szopena 2 Street, 35-055 Rzeszow, e-mail: magda.zychowska@gmail.com

epidermal cyst. Then, the patient observed a gradual recurrence of the infiltration with a tendency for forming small ulcerations within the postoperative scar (Fig. 1A, 1B). In February 2020, the recurrent lesion was once again surgically excised and the defect was closed with a transposition flap (Fig. 2). The histopathological examination performed at the time of the second excision showed the presence of abundant inflammatory infiltration composed predominantly of

neutrophils. On this basis, the initial diagnosis of reactive infectious changes was made. The healing process after the excision was initially undisturbed (Fig. 3). However, infiltrative lesions started to develop after 2 months at the site of surgical intervention. Therefore, the patient was referred to the Department of Dermatology for further evaluation. On admission, an inflammatory infiltration with multiple punctate ulcerations was observed within

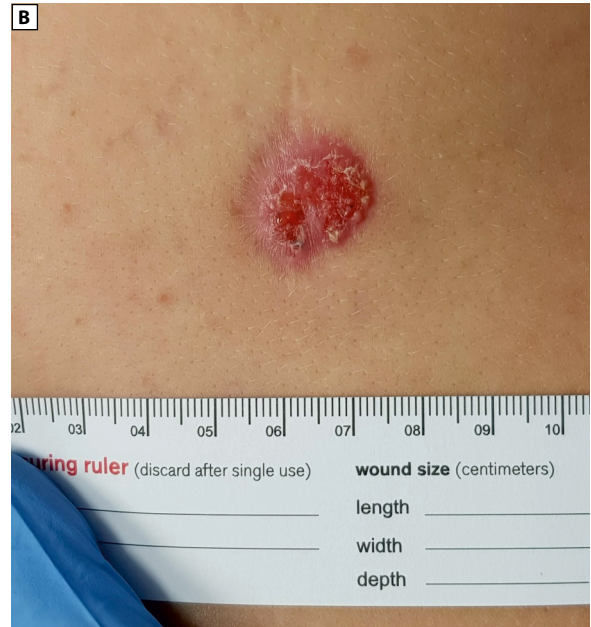


Figure 1. A. Clinical presentation of the infiltrative lesion in the interscapular area before second surgical excision; B. Close-up of the lesion — small ulcerations and pustules visible within the infiltration



Figure 2. Clinical presentation after surgical excision of the lesion and closing the defect with a transposition flap

Figure 3. Proper healing shortly after the excision

the suture line of previously performed transposition flap (Fig. 4A, 4B). The lesions were not accompanied by any systemic symptoms. The patient also denied any gastrointestinal complaints. During hospitalization, basic laboratory tests were performed, which did not show any significant abnormalities. There were no abnormalities in peripheral blood morphology. No monoclonal protein or rheumatoid factor was detected. Basic imaging examinations (chest X-ray and abdominal ultrasound) were also performed and no abnormalities were found. Because of the suspicion of pathergic reaction after surgical excision, the available histological preparations were reassessed. Ulceration with a reactive growth pattern and slight parakeratosis at the edges was present. The dermis contained abundant inflammatory infiltrations with a predominance

of granulocytes, less abundant lymphocytes and plasmocytes. Unspecific granulation tissue was observed at the bottom and edges of the ulcer. The changes were present predominantly in the papillary dermis and the superficial aspects of the reticular dermis. In the deeper layers, small perivascular infiltrations composed of lymphocytes and plasmocytes were present (Fig. 5A, 5B). Taking into consideration the clinical presentation and histopathological image, the diagnosis of PG was made. Treatment with cyclosporine A at a daily dose of 300 mg (4.41 mg/kg b. w.) was started and it was combined with topical therapy with 0.05% betamethasone and 0.1% gentamicin ointment twice daily. During the follow-up visit 3 weeks after hospitalization, complete healing of the lesion was observed (Fig. 6).



Figure 4. A. Inflammatory infiltration with small ulcerations within the line of surgical intervention; B. Close-up view of the lesion

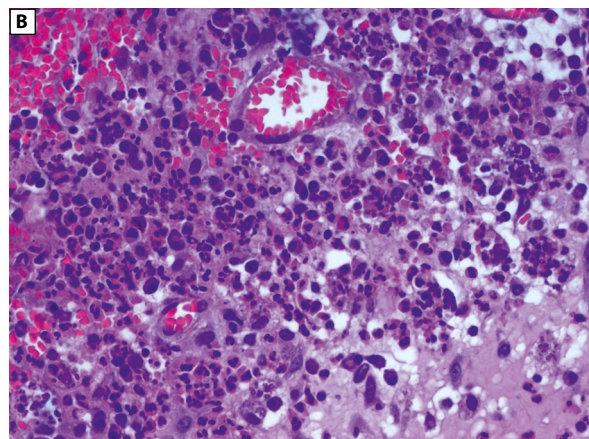
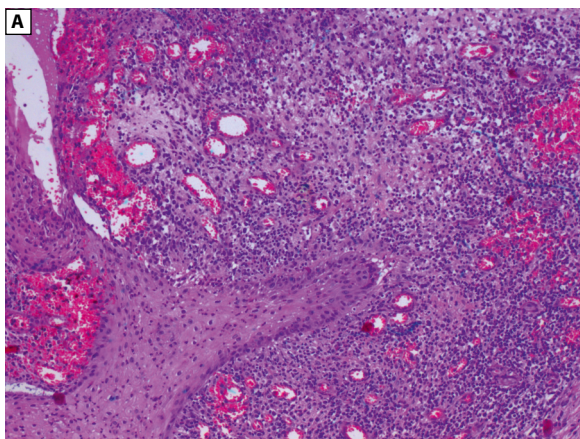


Figure 5. Histopathological image showing abundant inflammatory infiltration with a predominance of granulocytes and less abundant lymphocytes and plasmocytes; A. Haematoxylin and eosin, magnification 20x; B. Haematoxylin and eosin, magnification 40x



Figure 6. Complete healing of the lesion at the follow-up visit after three weeks of cyclosporin A treatment

DISCUSSION

The pathergy phenomenon is defined as an altered reactivity of tissues in response to minor injuries. It was first described by Blobner in 1937 in a patient with Behçet's disease [4]. Pathergy is one of the key symptoms in the diagnosis of Behçet's disease, but it may be also observed in neutrophilic conditions (PG, erythema elevatum diutinum, Sweet's syndrome), Crohn's disease, ulcerative colitis, atypical eosinophilic folliculitis and chronic myeloid leukaemia treated with interferon α [5–7]. Pathergy has also been observed in neonates with Down syndrome [5]. In the course of pathergic reaction, a small injury (e.g. a needle prick) induces a skin inflammatory reaction that is more intense and extensive than that observed in healthy individuals. Abnormal release of cytokines from keratinocytes or other cells present in the epidermis and dermis, leading to the formation of perivascular infiltration, is suggested to be responsible for the phenomenon [7]. Pathergy may not be limited to the skin and should be treated as systemic hyper-reactivity that may affect any organ after trauma. Therefore, patients with Behçet's disease may develop uveitis after intraocular injections or exacerbation of synovitis following arthrocentesis [5].

To confirm the presence of pathergy, a needle prick test (pathergy test) may be performed. Currently, the only indication for a pathergy test is the suspicion of Behçet's disease, the diagnosis of which is based on clinical findings and may be challenging in many cases. The most commonly used pathergy test is based on intradermal needle insertion. However, subcutaneous and intravenous methods have also been

described in the literature. There are two types of pathergy tests: oral pathergy test (OPT) and skin pathergy test (SPT) [4]. During OPT, the mucous membrane of the lower lip is pricked to the submucosal level. A disposable, blunt 20G needle is used. OPT is easier to evaluate than SPT because the mere development of an ulcer or pustule is treated as a positive test, whereas the size of the lesion does not have to be considered. SPT is based on pricking with a needle the hairless flexural surface of the forearm. Data from literature highlight the highest rates of positive tests, when they are performed in this location [8]. The test should be evaluated 24–48 hours after provocation. Dilsen method is commonly used by clinicians to score SPT. The test is negative when there is only a puncture mark on the erythematous base at the prick spot. A positive reaction is scored on a scale of 1 (+) to 4 (++++), depending on the morphology and diameter of skin lesions, e.g. development of a pustule of 1–2 mm indicates a score of 3 (+++), and above 2 mm — score of 4 (++++). Factors that may affect the results are the materials, which the needles are made of, and the methodology of the test. Classically, thicker needles (20G) are used because they provoke more significant skin injuries. Cleaning the prick site with a disinfectant may interfere with the test results, but it protects against infection. Double skin pricking increases the likelihood of a positive test result. The depth of the prick is also important, as the needle should reach the dermis [5].

So far, no serious adverse effects have been reported in association with pathergy testing. Nevertheless, it is important to have in mind the pathergy-related complications that may develop in patients with Behçet's disease or other neutrophilic diseases, such as PG, and to minimize surgical interventions in active phases of these conditions [9, 10].

CONCLUSION

PG is a rare disease of a not fully understood pathophysiology. Ulcerations developing in the course of PG are often misdiagnosed as lesions of an infectious or vascular origin. Surgical intervention should always be performed with caution if the aetiology of the ulceration is uncertain. In the presented case, the development of infiltrated lesions with small ulcerations at the site of surgical intervention can be considered as a classic pathergy phenomenon. Development of pathergic reaction should always raise the suspicion of a narrow group of conditions, including PG, Behçet's disease, Sweet syndrome or inflammatory bowel diseases.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

REFERENCES

1. Wollina U. Pyoderma gangrenosum—a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 19, doi: [10.1186/1750-1172-2-19](https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-19), indexed in Pubmed: [17433111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17433111/).

2. Fletcher J, Alhusayen R, Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. *F1000Res*. 2019; 8, doi: [10.12688/f1000research.19909.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.19909.1), indexed in Pubmed: [31885859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31885859/).
3. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*. 1985; 55(217): 173–186, indexed in Pubmed: [3889978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3889978/).
4. Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77(4): 526–530, doi: [10.4103/0378-6323.82399](https://doi.org/10.4103/0378-6323.82399), indexed in Pubmed: [21727709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727709/).
5. Rahman S, Daveluy S. Pathergy test. *StatPearls* 2020.
6. Kutlubay Z, Tüzün Y, Wolf R. The Pathergy Test as a Diagnostic Tool. *Skinmed*. 2017; 15(2): 97–104, indexed in Pubmed: [28528602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528602/).
7. Baker MR, Smith EV, Seidi OA. Pathergy test. *Pract Neurol*. 2011; 11(5): 301–302, doi: [10.1136/practneurol-2011-000072](https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000072), indexed in Pubmed: [21921006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21921006/).
8. Ozdemir M, Balevi S, Deniz F, et al. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32(1): 85–87, doi: [10.1111/j.1365-2230.2006.02284.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02284.x), indexed in Pubmed: [17137486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17137486/).
9. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management . *Clin Med (Lond)*. 2019; 19(3): 224–228, doi: [10.7861/clinmedicine.19-3-224](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-3-224), indexed in Pubmed: [31092515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092515/).
10. Callen J. Pyoderma gangrenosum. *The Lancet*. 1998; 351(9102): 581–585, doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)10187-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)10187-8).

Pierwotny chłoniak skóry z limfocytów T u kobiety w ciąży — wyzwanie terapeutyczne

Primary cutaneous T cel lymphoma in a pregnant woman — a therapeutic challenge

Anna Ciesielka¹, Paweł Plata², Katarzyna Kosior³, Adam Reich⁴

¹Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Eksperymentalnej przy Zakładzie i Klinice Dermatologii,
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

²Klinika Onkologii Klinicznej, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

³Kliniczny Zakład Patomorfologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

⁴Zakład i Klinika Dermatologii, Instytut Nauk Medycznych, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych. W pracy przedstawiono przypadek pierwotnego chłoniaka skórno-lymfocytowego z limfocytów T (CTCL) zdiagnozowanego u 28-letniej kobiety. Opisano go z uwagi na agresywny przebieg schorzenia oraz trudności terapeutyczne związane z leczeniem chłoniaków skóry w okresie ciąży. Pierwotne chłoniaki skórne z limfocytów T należą do rzadko występujących nowotworów, a obecność choroby w trakcie ciąży stanowi dodatkowe wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne i wymaga wielodyscyplinarnej współpracy specjalistów.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 17–22

Słowa kluczowe: chłoniaki skóry, ciąża, leczenie

ABSTRACT

Primary cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders. Here, we have demonstrated a case of the primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in a 28-year-old pregnant woman. The patient is demonstrated because of aggressive clinical course, and therapeutic difficulties of CTCL during pregnancy. CTCL are a group of rarely occurring neoplasms and the presence of CTCL during pregnancy can be an additional diagnostic and therapeutic challenge that needs multidisciplinary healthcare approach.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 17–22

Key words: cutaneous lymphomas, pregnancy, treatment

WPROWADZENIE

Pierwotne chłoniaki skóry stanowią heterogenną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych. Zgodnie z definicją, w chwili rozpoznania chłoniaki pierwotnie skórne wykazują rozrost ograniczony wyłącznie do skóry, natomiast nie stwierdza się nacieku nowotworowego w węzłach chłonnych, szpiku kostnym ani narządach wewnętrznych. Około 65% pierwotnych chłoniaków skóry wywodzi się z dojrzałych limfocytów T (CTCL *cutaneous T-cell lymphoma*). Pozostałe to nowotwory z komórek B (CBCL) oraz komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killers*) [1].

Częstość zachorowań na CTCL w skali roku jest szacowana na 0,7–0,8 przypadku na 100 000 mieszkańców [1]. Najczęściej występującym CTCL jest ziarniniak grzybiasty (MF, *mycosis fungoides*), natomiast na drugim miejscu pod wzglę-

dem częstości występowania jest pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna CD30+, czyli przypadki *lymphomatoid papulosis* oraz pierwotnego skórno-lymfocytowego z dużych komórek T. Do pozostałych nowotworów z komórek T, według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) należą: zespół Sezary'ego (SS, *Sezary syndrome*), chłoniak podskórny z komórek T typu zapalenia tkanki podskórnej, pierwotna skórna choroba limfoproliferacyjna z małych/średnich komórek T CD4+, pierwotny skórny agresywny epidermotropowy chłoniak z komórek CD8+, pierwotny skórny akralny chłoniak CD8+, pierwotny skórny chłoniak z komórek T γ/δ , pozawęzłowy chłoniak z komórek NK/T typu nosowego oraz pierwotny skórny chłoniak z komórek T — podtyp nieokreślony [2, 3].

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35–055 Rzeszów, tel.: +48 605 076 722, e-mail: adi_medicalis@go2.pl

Pierwotne chłoniaki skóry z dojrzałych limfocytów T wywodzą się głównie z komórek T pamięci o fenotypie immunologicznym: CD4+CD45RO+. Mikrośrodowisko i obecność poliklonalnych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych mają znaczenie w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, które prowadzi do ekspansji klonalnych limfocytów T w skórze. Za napływ komórek T do skóry odpowiada antygen CLA (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*), liczne chemokiny i ich receptory — CCR4, CCR10, CCL17, CCL27 oraz cytokiny [1].

Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy pierwotny chłoniak skóry występujący głównie u dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55–60 lat. Wyróżnia się trzy stadia zmian skórnych: okres wstępny ze zmianami rumieniowymi, rumieniowozłuszczającymi lub czasem poikilodermicznymi; okres naciekowy, podczas którego zmiany mogą się uogólniać, oraz okres guzowaty, czyli sinoczerwone guzy z tendencją do wrzodzenia. Opisano wiele odmian MF. Przebieg kliniczny klasycznej postaci jest zwykle łagodny i przewlekły, ale rzadko jest możliwe całkowite wyleczenie. *Lymphomatoid papulosis* to przewlekła, nawracająca choroba z występującymi na skórze tułowia bądź kończyn guzami wrzodzącymi na powierzchni. Zespół Sézary'ego definiuje się jako współwystępowanie trzech objawów: erythrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym jądrze w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej [1].

Ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz większą częstość zachorowań u mężczyzn w 6. dekadzie życia, powiązanie progresji MF z ciążą jest rzadko spotykane, ale jednocześnie ważne z punktu widzenia klinicystów oraz pacjentek planujących lub oczekujących potomstwa [4]. Niesie to za sobą wiele problemów terapeutycznych zarówno natury medycznej, jak i etycznej czy emocjonalnej.

OPIS PRZYPADKU

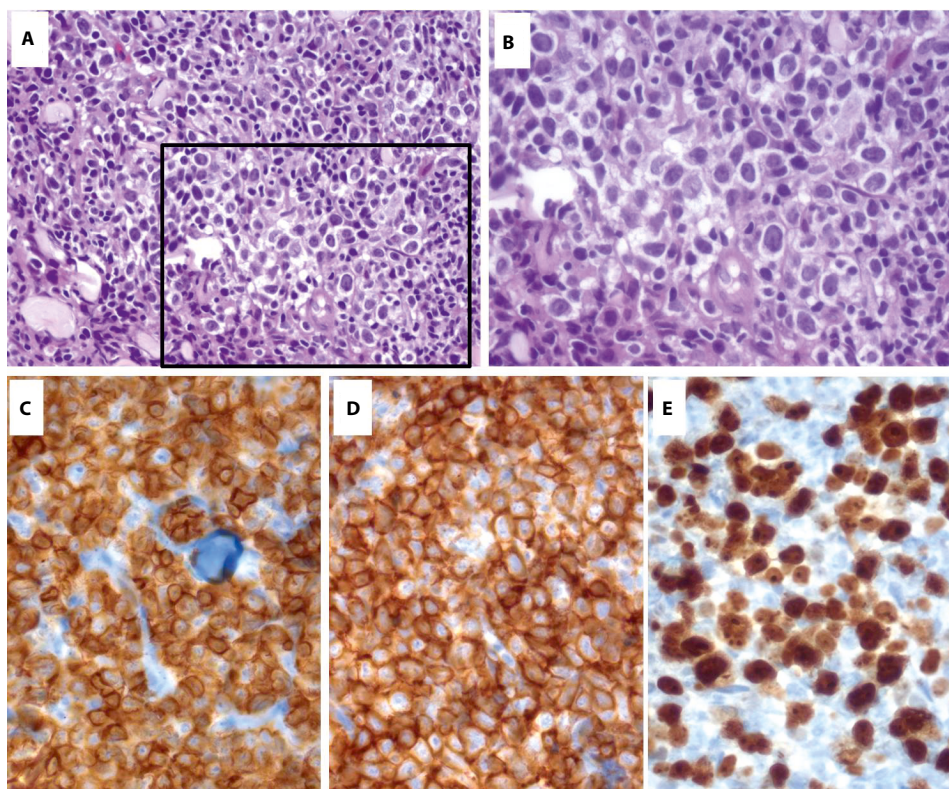
Dwudziestoosmioletnia kobieta, dotychczas nieleczona z powodu chorób przewlekłych, z wstępnie rozpoznanym pierwotnym chłoniakiem skóry z komórek T (stadium IIB — T3N0M0) zgłosiła się do poradni onkologicznej (ryc. 1). W wywiadzie od kilku lat obserwowano u chorej niecharakterystyczne zmiany skórne i przebarwienia bez towarzyszących dolegliwości, leczone objawowo w warunkach ambulatoryjnych. Od około dwóch lat po lewej stronie klatki piersiowej utrzymywała się zmiana guzkowa niewykazująca tendencji do wzrostu. Od około roku obserwowano nasilenie zmian skórnych o charakterze naciekowym, głównie w okolicy tułowia, kończyn górnych i głowy oraz powiększenie rozmiarów zmiany guzowatej okolicy klatki piersiowej, w związku z czym chora zgłosiła się do poradni chirurgii onkolo-



Rycina 1. Obraz kliniczny zmian skórnych w chwili zgłoszenia się chorej do poradni onkologicznej

gicznej, w której pobrano wycinek z guza w celu weryfikacji histopatologicznej rozpoznania. W badanym materiale histopatologicznym widoczny był naciek ze średnich i dużych limfocytów T o niekształtnych jądrach, tworzących skupienia i naciekających w rozproszeniu oraz „mankiety” z komórek nowotworowych wokół naczyń. W badaniu immunohistochemicznym wykazano fenotyp CD45+, CD3+, CD5+, CD4+, CD8+ w nielicznych komórkach, CK7- (cytokeratyna 7) (ryc. 2). Po otrzymaniu wyniku pacjentka zgłosiła się do poradni onkologicznej (guz osiągnął wymiary 11 × 8 cm), a chora poinformowała wówczas, że jest w 7. tygodniu ciąży, którą zdecydowała się donosić, rezygnując z zaproponowanego leczenia onkologicznego. Po około 3 miesiącach, z uwagi na progresję choroby, pacjentkę przyjęto do Kliniki Onkologii Klinicznej w Rzeszowie.

W badaniu przedmiotowym obserwowano owrzodziały guz klatki piersiowej średnicy około 20 cm. Pacjentka, poinformowana o możliwych powikłaniach, wyraziła zgodę na chemioterapię. Ze względu na duże zaawansowanie oraz szybką progresję choroby pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) zaplanowanego na trzy kursy i przerwę w celu rozwiązania ciąży. Po pierwszym kursie chemioterapii pacjentka była w stanie dobrym, bez dolegliwości, świąd ustąpił, a w badaniu przedmiotowym przed podaniem drugiego kursu chemioterapii stwierdzono zmniejszenie guza w okolicy lewego łuku żebrowego do wielkości około 11 × 3 cm. Po dwóch kursach leczenia rozwiązano ciążę w 31. tygodniu, pacjentka urodziła córkę o masie 2430 g poprzez cesarskie cięcie bez powikłań położniczych. Około dwa tygodnie po porodzie podano III kurs chemioterapii według schematu CHOP z dobrą tolerancją. Po miesiącu widoczna była regresja zmian skórnych, a wielkość guza z owrzodzeniem wynosiła 7 × 4 cm. Pacjentkę zakwalifikowano do IV, V i VI kursu CHOP, a następnie zdecydowano o kontynuacji leczenia



Rycina 2. A. Obraz mikroskopowy biopsji guza: widoczny naciek z atypowych limfocytów (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 40$); **B.** Obszar zaznaczony na zdjęciu A w większym powiększeniu (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie $\times 63$); **C.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu CD3; **D.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu CD4; **E.** Dodatnia reakcja immunohistochemiczna na obecność antygenu Ki67

do 8 cykli. Po początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie, ponownie nastąpiła progresja choroby i z tego powodu podano pacjentce 2 kursy chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna). Ze względu na dalszą progresję guzowatych zmian skórnych odstąpiono od kontynuacji chemioterapii według DHAP. Wykonano trepanobiopsję szpiku kostnego, która nie wykazała nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W badaniu kontrolnym tomografii komputerowej (TK) stwierdzono progresję istniejących zmian, pojawienie się nowych nacieków tkankowych w tkankach miękkich głowy oraz licznych powierzchniowych nacieków w obrębie szyi, klatki piersiowej i tułowia. Pacjentkę zakwalifikowano do kolejnego rzutu leczenia według schematu IVAC (ifosfamid, etopozyd, arabinozyd cytozyny) powikłanego neutropenią IV stopnia z towarzyszącą gorączką neutropeniczną i posocznicą po II kursie leczenia. Wynik badania TK wykazał początkowo regresję zmian skórnych i węzłowych, ale już po 2 miesiącach, ze względu na powiększenie i zaostrenie zmian skórnych, zdecydowano o kontynuacji leczenia i podano III kurs chemioterapii IVAC. Liczne ropiejące guzy i zmiany skórne występowały na całym ciele, nastąpiła znaczna progresja w zakresie wymiarów zmian na skórze głowy, a największy guz w lewym dole pachowym wielkości około 7 cm spowodował

obrzęk lewej kończyny górnej. Chemioterapię przerwano w trakcie IV cyklu IVAC z powodu pogorszenia stanu ogólnego i złej tolerancji leczenia. Około dwa miesiące później pacjentka zmarła.

OMÓWIENIE

Opisany przypadek jest rzadkim przykładem CTCL u kobiety, u której podczas ciąży nastąpiła szybka progresja choroby. W niedługim czasie po rozwiązaniu ciąży, duże zaawansowanie kliniczne zmian skórnych, zła tolerancja leczenia i pogarszający się stan ogólny w wyniku dalszej szybkiej progresji CTCL doprowadziły do zgonu pacjentki. W piśmiennictwie anglojęzycznym opisano kilka podobnych przypadków, opierających się głównie na korelacji najczęściej występującego pierwotnego chłoniaka skórno-ego MF ze stanem zdrowia kobiet w ciąży, u których został on wcześniej zdiagnozowany.

Fatemi Naeini i wsp. [5] dokonali retrospektywnego przeglądu dokumentacji medycznej z lat 2000–2013 6 pacjentek z MF leczonych w Uniwersyteckim Szpitalu w Isfahan, które były w ciąży w trakcie trwania choroby. Większość z nich była we wczesnych stadiach MF (Ia i Ib). Wszystkie osoby, z wyjątkiem jednej nowo zdiagnozowanej chorej, były w całkowitej remisji przed ciążą. Nawrót choroby

nastąpił u wszystkich pacjentek, głównie w pierwszych dwóch miesiącach po porodzie lub jeszcze w trakcie trwania ciąży. Ziarniniak grzybiasty nie spowodował jednak powikłań położniczych w ciąży ani nie wpłynął negatywnie na jej przebieg, w rezultacie czego pacjentki urodziły zdrowe dzieci [5].

Fatemi Naeini i wsp. [6] opisali także przypadek kliniczny 30-letniej kobiety z MF, który po porodzie uległ transformacji do postaci agresywnej wielkokomórkowej CD30+. Wynik ostatniego badania histopatologicznego pacjentki przed ciążą potwierdził rozpoznanie MF. W badaniu immunohistochemicznym wykazano, że immunofenotyp komórek naciekających to CD2+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD7-, CD30-. Analiza rearanżacji genu *TCR* potwierdziła klonalność nieprawidłowych limfocytów. Spełnione zostały kryteria rozpoznania MF, takie jak obraz kliniczny zmian skórnych, wyniki badania immunohistochemicznego (IHC, *immunohistochemistry*) oraz analizy rearanżacji genu *TCR*. Pacjentce w stadium choroby IIIA zlecono terapię PUVA (*psoralen ultra-violet A*) oraz leczenie interferonem alfa 2B, lecz dwa tygodnie później poinformowała, że jest w ciąży i zrezygnowała z podjęcia leczenia do czasu porodu. Tydzień po porodzie wróciła, by wznowić terapię, jednak ponowna ocena kliniczna zmian skórnych wykazała erytrodermię i nieobserwowaną wcześniej obustronną limfadenopatię węzłów chłonnych pachwinowych. Histologicznie potwierdzono postać agresywną wielkokomórkową CD30+. Wynik badania IHC wykazał, że komórki naciekające miały fenotyp CD2+, CD5+, CD4+, CD8-, CD45RO+, CD7-, ALK1(-), CD30+, z aktywnością mitotyczną Ki67+ > 90%. Bardzo szybka progresja choroby u pacjentki wskazała negatywny wpływ ciąży na przebieg MF [6].

Z analiz 45 pacjentów z progresją MF badanych przez Vergier i wsp. [7] wynika, że mediana czasu od rozpoznania MF do transformacji CD30+ wynosiła 6,5 roku. Diamandidou i wsp. [8] natomiast podczas swoich badań wykazali, że łączne prawdopodobieństwo transformacji u badanych pacjentów osiągnęło 39% w ciągu 12 lat, mediana czasu od postawienia diagnozy MF/SS do transformacji do postaci wielkokomórkowej wynosiła 12 miesięcy (0–128 mies.) oraz u 31% z wszystkich badanych pacjentów w stadium IIB-IV ostatecznie choroba uległa transformacji [8]. U pacjentki w ciąży opisanej przez Fatemi Naeini i wsp. [6] proces transformacji MF w postać wielkokomórkową CD30+ wydaje się bardzo szybki w porównaniu z przedstawionymi wyżej wnioskami z badań pacjentów z transformacją choroby [6].

Öztürk i wsp. [4] opisali zaś pacjentkę w ciąży we wczesnym stadium MF, u której nie stwierdzono różnic w nasileniu oraz częstotliwości występowania zmian chorobowych podczas ciąży ani w okresie poporodowym. Nie wystąpiły też żadne powikłania ciążowe [4]. Amitay-Layish i wsp. [9] również badali wpływ ciąży na wczesne stadia MF

i jednocześnie znaczenie tej choroby dla przebiegu ciąży. Przedstawili łącznie 9 przypadków ciąży u 7 pacjentek z MF we wczesnych stadiach. Nie wykazano jednak istotnych zmian w przebiegu choroby oraz ciąży u wymienionych kobiet ani korelacji między ciążą a progresją MF, w wyniku czego stwierdzono, że prawdopodobnie taka zależność nie występuje [9]. Również Castelo-Branco i wsp. [10] przedstawili przypadek pacjentki w ciąży w stadium IVb MF. W okresie ciąży nie zaobserwowano żadnych powikłań położniczych. W 39. tygodniu ciąży wykonano cesarskie cięcie i urodził się zdrowy chłopiec. Ziarniniak grzybiasty w tym przypadku nie uległ progresji w okresie ciąży ani porodu [10].

Z kolei Echols i wsp. wskazują na możliwe do napotkania problemy terapeutyczne, opisując przypadek pacjentki z MF w trzecim trymestrze ciąży, która nie zareagowała na dostępne, konwencjonalne metody leczenia. Dopiero po zastosowaniu interferonu alfa uzyskano remisję choroby i udało się podtrzymać ciążę [11].

Określenie stopnia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skóry za pomocą klasyfikacji TNMB [klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej (*tumor, nodes, metastases, blood*)], pozostaje najważniejszym czynnikiem rokowniczym w przebiegu MF i SS oraz stanowi podstawę multidyscyplinarnego podejścia do leczenia [12]. Analiza jednoczynnikowa w badaniach pacjentów z MF i SS wykazała, iż zaawansowany stan kliniczny skóry i ogólny stan kliniczny, starszy wiek, płeć męska, zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej oraz transformacja wielkokomórkowa były związane z obniżeniem przeżywalności i zwiększeniem ryzyka progresji choroby [13]. Zmiana w szlakach ekspresji cytokin z Th1 na Th2, a przez to wyraźny spadek liczby i aktywności komórek naturalnej cytotoksyczności w połączeniu ze zmniejszeniem liczby funkcjonujących limfocytów T CD8+ prowadzi do pogorszenia się odporności komórkowej i przeciwnowotworowej gospodarza [14, 15]. Markerami złego rokowania i progresji CTCL mogą być między innymi obwodowa eozynofilia oraz utrata ekspresji STAT4, która jest związana z uzyskaniem fenotypu Th2 przez komórki nowotworowe [16, 17]. U wielu pacjentów choroba nigdy nie przechodzi do wyższego stadium niż okres wstępny, lecz u jednej trzeciej dochodzi do progresji, zmiany skórne ewoluują, co w ostateczności prowadzi do powstania guzów, a nowotworowe komórki T mogą się rozprzestrzeniać we krwi, zajmować węzły chłonne, szpik kostny i narządy wewnętrzne [15].

Utrzymanie ciąży, w trakcie której w organizmie dochodzi do zmian na poziomie wielu układów, jest wyzwaniem dla systemu odpornościowego kobiety. Musi on stanowić barierę dla patogenów, a jednocześnie wykazać tolerancję dla antygenów pochodzenia ojcowskiego obecnych w komórkach płodu. Limfocyty regulatorowe Treg CD4+ odgrywają znaczącą rolę w rozwoju i utrzymaniu niezbędnej

tolerancji immunologicznej [18]. Ich liczba zwiększa się w krążeniu matczynym i doczesnej, gdzie działają supresyjnie w stosunku do limfocytów T CD8+ [19]. W ciąży dochodzi do przesunięcia odpowiedzi immunologicznej z Th1 w kierunku fenotypu limfocytów Th2, między innymi pod wpływem alloantygenu trofoblastu, które indukują syntezę cytokin Th2-zależnych [20]. Cytokiny te stymulują odpowiedź humoralną i hamują odpowiedź komórkową, przez co możliwe jest zachowanie tolerancji organizmu matki na płód, ale równocześnie zmniejsza się ochrona przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym [20].

Wśród nowotworów u kobiet w ciąży chłoniaki zajmują 4 miejsce. Największy odsetek stanowi chłoniak Hodgkina. Wśród chłoniaków nieziarnicznych w ciąży najczęściej rozpoznaje się chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, chłoniaka z komórek T, chłoniaka Burkitta i chłoniaka immunoblastycznego [21].

Diagnostyka chłoniaków w ciąży jest utrudniona ze względu na konieczność wykonania badań oceniających stopień zaawansowania choroby, których przeprowadzenie wiąże się z teratogennym wpływem na płód. W celu określenia zakresu i rozmiaru chłoniaka powinno być stosowane badanie USG jamy brzusznej, natomiast do określenia stopnia zaawansowania poza badaniem przedmiotowym wykorzystuje się również badania laboratoryjne i w szczególnych przypadkach trepanobiopsję szpiku. Zamiast badania TK możliwe jest wykonanie w ciąży bezpieczniejszego badania MRI (*magnetic resonance imaging*) wykonanego bez kontrastu. Niezbędne są badania USG płodu w momencie rozpoznania chłoniaka oraz wdrożenia i monitorowania leczenia [21, 22].

Istnieje wiele czynników, które należy brać pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chłoniaków u kobiet w ciąży, między innymi aspekty medyczny, społeczny, etyczny, religijny i psychologiczny chorej, a także stanowisko lekarza, co stanowi duże wyzwanie terapeutyczne i wymaga multidyscyplinarnego podejścia. Celem postępowania leczniczego jest optymalizacja szans na wyleczenie chorej przy jednoczesnym zapewnieniu możliwości prawidłowego przebiegu ciąży i urodzenia zdrowego dziecka [21, 23]. Wybór leczenia zależy od typu histopatologicznego chłoniaka, obrazu klinicznego, wieku ciąży, zagrożenia dla matki i płodu, możliwości maksymalnej ochrony płodu oraz korzyści dla chorej z zachowaniem jej zdolności rozrodczych w przyszłości. W przypadku chłoniaków nieziarnicznych w ciąży algorytm postępowania dla chłoniaków z dużych komórek B w stopniu zaawansowania I z małą masą nowotworu w przypadkach izolowanych zmian w lokalizacjach nadprzeponowych (szyjnych lub pachowych) zakłada rozważenie napromieniania. Napromienianie ciężarnych pacjentek jest niewskazane do 8.–11. tygodnia ciąży i podejmuje się je tylko w szczególnych przypadkach. Agresywne i objawowe chłoniaki nieziarniczne w I trymestrze wymagają natychmiastowego

wdrożenia leczenia po terapeutycznej aborcji. W II i III trymestrze ciąży postępowanie lecznicze u chorych na chłoniaka nieziarnicznego powinno być indywidualizowane i zależne od typu histopatologicznego chłoniaka, stopnia zaawansowania i występowania objawów ogólnych [21, 24–28]. Stopień, w jakim cytostatyki działają teratogennie na płód, wiąże się głównie z okresem ciąży, ale także dawką leku, drogą jego podania oraz czasem trwania postępowania terapeutycznego. Aby ograniczyć niepożądane skutki działania na płód (m.in. uszkodzenie płodu i wady rozwojowe, niska masa urodzeniowa ciała, pancytopenia u dziecka), zaleca się, żeby chemioterapii nie stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Należy również wziąć pod uwagę zmienioną farmakokinetykę niektórych leków w trakcie ciąży. Chłoniaki o powolnym przebiegu i umiejscowione powyżej przepony wymagają odroczenia leczenia do okresu poporodowego lub można w takich przypadkach rozważyć chemioterapię według programu R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub monoterapię rytuksymabem [21, 29]. Efekty chemioterapii przy zastosowaniu schematów CHOP i innych z użyciem antrakcyklin lub bez ich użycia oraz schematów CHOP w połączeniu z rytuksymabem wymagają dalszych danych klinicznych i indywidualizacji postępowania [21, 30–32].

Podsumowując, nadal niewiele wiadomo na temat dokładnego związku między skórnymi chłoniakami T-komórkowymi a ciążą, a także nie ma jednoznacznego stanowiska co do wpływu ciąży na progresję CTCL [5]. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w takich przypadkach powinno być wielodyscyplinarne i może przysporzyć lekarzowi trudności ze względu na różne aspekty, które trzeba wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Temat budzi wiele kontrowersji i pytań, dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań. Warto jednak zwrócić uwagę na ryzyko progresji choroby, jakie może nieść za sobą ciąża u kobiet z CTCL.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry. In: Krzakowski M, Warzocha K. ed. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2013: 948–968.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–2390, doi: [10.1182/blood-2016-01-643569](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569), indexed in Pubmed: [26980727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/).
3. Jaffe E, Swerdlow SH, Campo E, Pileri S, Thiele J, Harris N, Stein HT, Wardiman JW. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation, Genewa 2008.
4. Öztürk M, Dede M, Çoksüer H, et al. Mycosis fungoides and pregnancy: a case report. *Kocatepe Med J*. 2012; 13: 43–46.
5. Fatemi Naeini F, Abtahi-Naeini B, Najafian J, et al. Correlation between mycosis fungoides and pregnancy. *Saudi Med J*. 2016; 37(9): 968–972, doi: [10.15537/smj.2016.9.15838](https://doi.org/10.15537/smj.2016.9.15838), indexed in Pubmed: [27570852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27570852/).

6. Naeini FF, Najafian J, Nilforoushzadeh M. CD30+ Large Cell Transformation of Mycosis Fungoides During Pregnancy. *Indian J Dermatol.* 2013; 58(2): 160, doi: [10.4103/0019-5154.108090](https://doi.org/10.4103/0019-5154.108090), indexed in Pubmed: [23716837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716837/).
7. Vergier B, de Mu, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood.* 2000; 95: 2212–2218.
8. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, et al. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood.* 1998; 92(4): 1150–1159, indexed in Pubmed: [9694702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9694702/).
9. Amitay-Layish I, David M, Kafri B, et al. Early-stage mycosis fungoides, parapsoriasis en plaque, and pregnancy. *Int J Dermatol.* 2007; 46(2): 160–165, doi: [10.1111/j.1365-4632.2006.02963.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02963.x), indexed in Pubmed: [17269968](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17269968/).
10. Castelo-Branco C, Torné A, Cararach V, et al. Mycosis fungoides and pregnancy. *Oncol Rep.* 2001; 8(1): 197–199, doi: [10.3892/or.8.1.197](https://doi.org/10.3892/or.8.1.197), indexed in Pubmed: [11115598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115598/).
11. Echols KT, Gilles JM, Diro M. Mycosis fungoides in pregnancy: remission after treatment with f-interferon in a case refractory to conventional therapy: a case report. *J Matern Fetal Med.* 2001; 10(1): 68–70, doi: [10.1080/jmf.10.1.68.70](https://doi.org/10.1080/jmf.10.1.68.70).
12. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92(10): 1085–1102, doi: [10.1002/ajh.24876](https://doi.org/10.1002/ajh.24876), indexed in Pubmed: [28872191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872191/).
13. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4730–4739, doi: [10.1200/JCO.2009.27.7665](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665), indexed in Pubmed: [20855822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855822/).
14. Kim EJ, Hess S, Richardson SK, et al. Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 798–812, doi: [10.1172/JCI24826](https://doi.org/10.1172/JCI24826), indexed in Pubmed: [15841167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841167/).
15. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol.* 2017; 39(3): 269–282, doi: [10.1007/s00281-016-0594-9](https://doi.org/10.1007/s00281-016-0594-9), indexed in Pubmed: [27717961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717961/).
16. Litvinov IV, Cordeiro B, Fredholm S, et al. Analysis of STAT4 expression in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) patients and patient-derived cell lines. *Cell Cycle.* 2014; 13(18): 2975–2982, doi: [10.4161/15384101.2014.947759](https://doi.org/10.4161/15384101.2014.947759), indexed in Pubmed: [25486484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25486484/).
17. Tancrede-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol.* 2004; 140(9): 1057–1061, doi: [10.1001/archderm.140.9.1057](https://doi.org/10.1001/archderm.140.9.1057), indexed in Pubmed: [15381544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15381544/).
18. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, et al. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014; 162(1 Pt A): 41–48, doi: [10.1016/j.imlet.2014.06.013](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.013), indexed in Pubmed: [24996040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996040/).
19. Kwiatek M, Kwaśniewska A. Rola komórek T regulatorowych w ciąży. *Post Biol Kom.* 2011; 38: 395–406.
20. Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 24(2): 84–87, doi: [10.1016/j.clindermatol.2005.10.022](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.10.022), indexed in Pubmed: [16487878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487878/).
21. Rubach M, Litwiniuk M, et al. Mądry R Cancer in pregnant women. *Oncol Clin Pract.* 2018; 4: 68–85.
22. Sagan D, Semczuk A, Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: favorable outcome for mother and child. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(4): 882–886, doi: [10.1111/j.1447-0756.2010.01249.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01249.x), indexed in Pubmed: [20666963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20666963/).
23. Bachanova V, Connors JM, Bachanova V. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013; 8(3): 211–217, doi: [10.1182/asheducation-2008.1.33](https://doi.org/10.1182/asheducation-2008.1.33), indexed in Pubmed: [19074052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074052/).
24. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica.* 2007; 92(9): 1230–1237, doi: [10.3324/haematol.11097](https://doi.org/10.3324/haematol.11097), indexed in Pubmed: [17666365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666365/).
25. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev.* 2008; 34(4): 302–312, doi: [10.1016/j.ctrv.2008.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.01.002), indexed in Pubmed: [18291591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291591/).
26. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(1): 149–160, doi: [10.1016/j.bpobgyn.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.007), indexed in Pubmed: [22119057](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22119057/).
27. Avivi I, Farbstein D, Brenner B, et al. Non-Hodgkin lymphomas in pregnancy: tackling therapeutic quandaries. *Blood Rev.* 2014; 28(5): 213–220, doi: [10.1016/j.blre.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.06.004), indexed in Pubmed: [25108745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108745/).
28. Vandenbrielle C, Dierickx D, Amant F, et al. The treatment of hematologic malignancies in pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2010; 2(2): 74–87, indexed in Pubmed: [25302102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25302102/).
29. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer.* 2012; 131: 2678–2683.
30. Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2): 110–121, doi: [10.1016/j.ctrv.2009.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.11.004), indexed in Pubmed: [20018452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018452/).
31. Evens A, Lishner M, Avivi I, et al. Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Textbook of Cancer in Pregnancy.* 2017: 111–118.
32. Froesch P, Belisario-Filho V, Zucca E. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas during pregnancy. *Recent Results Cancer Res.* 2008; 178: 111–121, doi: [10.1007/978-3-540-71274-9_11](https://doi.org/10.1007/978-3-540-71274-9_11), indexed in Pubmed: [18080448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18080448/).

Ocena wpływu zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej na wybrane wskaźniki skóry pacjenta z atopowym zapaleniem skóry (AZS)

Assessment of the influence systemic cryotherapy exerts on chosen skin scores of a patient with atopic dermatitis (AD)

Dominika Wysopal¹, Iwona Stachura¹, Katarzyna Czekaj¹, Magdalena Kępińska-Szyszkowska¹ , Anna Misiorek¹, Monika Kapińska-Mrowiecka², Karolina Malina², Jan Tabak³

¹Institut Nauk Stosowanych, Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie

²Oddział Dermatologii, Szpital Stefana Żeromskiego w Krakowie

³Małopolskie Centrum Krioterapii w Krakowie

STRESZCZENIE

Opis przypadku: Opis przypadku dotyczy 33-letniego pacjenta mieszkającego w dużym mieście. Pacjent od niemowlęctwa cierpi na AZS. Badany uczestniczył w 15 zabiegach krioterapii ogólnoustrojowej.

Wyniki: Wskaźnik SCORAD oceniający poziom nasilenia AZS zmienił się po zakończeniu badań. Pacjent przed zabiegami uzyskał 42,9 punktu w powyższej skali. Po 15. zabiegu suma punktów wyniosła 36,8, a po 3 tygodniach od zakończenia terapii — 33,9. Zaobserwowano również zmiany w poziomie nawilżenia naskórka zarówno skóry zdrowej, jak i skóry z objawami AZS.

Wniosek: Ze względu na uzyskane wyniki postawiono hipotezę, że krioterapia ogólnoustrojowa może być metodą uzupełniającą leczenie w terapii AZS

Forum Derm. 2021; 7, 1: 23–26

Słowa kluczowe: AZS, parametry skóry, krioterapia ogólnoustrojowa

ABSTRACT

Case report: The case report regards a 33-year-old male patient living in a big city. The patient has been suffering from atopic dermatitis since infancy.

Results: SCORAD index evaluating the AD intensity level changed after 15 whole-body cryotherapy sessions. Before the treatments, the patient achieved 42.9 points on the above-mentioned scale. After the 15th treatment the sum of points amounted to 36.8, and after 3 weeks since the therapy was discontinued — 33.9 points.

Changes in the level of hydration of both healthy skin and skin with AD symptoms were also observed.

Conclusion: Due to these properties, the hypothesis has been put forward that systemic cryotherapy can be a complementary method in the treatment of AD.

Forum Derm. 2021; 7, 1: 23–26

Key words: atopic dermatitis, skin lesions, indicators of the skin, systemic cryotherapy

OPIS PRZYPADKU

Opisywanym w niniejszej pracy pacjentem jest mężczyzna w wieku 33 lat zamieszkujący duże miasto. Choroba na AZS od okresu niemowlęcego. Zaostrzenia choroby pojawiają się u niego raz na kilka miesięcy. Nasilenie AZS wykazuje sezonowość roczną. Miesiącami, w których badany

obserwuje rozwój choroby, są: styczeń, luty, czerwiec, lipiec oraz listopad i grudzień. Do remisji schorzenia dochodzi w marcu oraz we wrześniu.

W dzieciństwie u pacjenta nie obserwowano skazy mlecznej, astmy ani obturacyjnego zapalenia oskrzeli. Ze wskazanych przez badanego objawów występują ataki

Adres do korespondencji:

dr nauk o kulturze fizycznej Magdalena Kępińska-Szyszkowska, Akademia Wychowania Fizycznego w Krakowie, Institut Nauk Stosowanych, al. Jana Pawła II 78, 31–571 Kraków, e-mail: magdalena.kepinska@awf.krakow.pl

kichania, alergiczny nieżyt nosa oraz częsty katar, utrudnione oddychanie nosem, a także zapalenie spojówek i łzawienie. Ponadto pojawiają się infekcje ropne skóry.

Wywiad rodzinny pacjenta w kierunku schorzeń skóry jest dodatni. Oprócz AZS, na które cierpi dziadek chorego, rozpoznano również łuszczycę u krewnej. Dodatkowo chorobą dotknięta jest córka pacjenta, u której występuje AZS.

Badany ma kontakt ze zwierzętami od wielu lat, jednak testy alergiczne na naskórek tych zwierząt wyszły ujemnie. Wynik dodatni testów pojawił się na alergeny traw i zbóż. Pacjent nie wykazuje nietolerancji pokarmowej. Nie ma nadwrażliwości na leki ani na ukąszenia owadów. W odczuciu chorego zdenerwowanie pogarsza stan AZS. Sam badany przyznaje, że jest nerwowo. Świąd skóry w skali od 0 do 10 określa na 8. Pocenie się nasila świąd skóry. Pacjent nie skarżył się na problemy ze snem.

Dotychczasowe leczenie chorego ma działanie ogólne i opiera się na przyjmowaniu leków antyhistaminowych: Rupatadine, Hydroxyzine, Bilastinum oraz Levocetirizine. Ponadto w leczeniu pacjenta stosowana była około 6-miesięczna immunoterapia preparatem Imuran Azathioprinum, w okresie od marca do września 2016 roku. Pacjent w trakcie terapii obserwował wyraźną poprawę, natomiast po jej zakończeniu objawy AZS powróciły.

PRZEPROWADZONE DZIAŁANIA

Badania prowadzone były w ramach grantu Akademii Wychowania Fizycznego w Krakowie, o numerze 170/BS/KRK/2018 oraz 123/BS/KF/2017. Uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej (numer: 239/KBL/OIL/2018) znajdującej się przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie. Zostały także zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov — amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i uzyskały numer: NCT03761199.

Mężczyzna otrzymał kartę informacyjną, w której zamieszczono informacje o celu badań, stosowanej metodzie, ewentualnych efektach ubocznych oraz o możliwości rezygnacji z udziału w badaniach w dowolnym momencie bez podawania przyczyny. Na podstawie ankiety wypełnionej przez badanego w obecności lekarza dermatologa dokonano analizy przebiegu AZS. Ankieta zawierała podstawowe informacje, takie jak: czas trwania choroby, objawy, leczenie, diagnostyka w kierunku alergii, a także wywiad rodzinny. W kolejnym etapie u pacjenta oceniono aktualny stopień zaawansowania chorobowych zmian na podstawie skali SCORAD. Uwzględniono także kryteria większe i mniejsze AZS podane przez Hanifina i Rajkę. Po konsultacji z lekarzem, w celu wykluczenia przeciwwskazań do krioterapii ogólnoustrojowej, pacjent został skierowany na zabiegi krioterapii ogólnoustrojowej. Zabiegi odbywały się w Małopolskim Centrum Krioterapii, przy Alei Pokoju 82, w Krakowie. Do komory kriogenicznej pacjent wchodził w specjalnym obu-

wiu, ubrany w grube skarpety, krótkie spodenki, rękawiczki i nakrycie na głowę. W celu stopniowego przyzwyczajania organizmu do niskich temperatur, pierwszego dnia pacjent przebywał w kriokomorze 1,5 minuty. Kolejnego dnia 2 minuty, a następnego już 3 minuty i tak do zakończenia terapii (15 zabiegów, 5 razy w tygodniu, bez sobót i niedziel). Zabiegi krioterapii ogólnoustrojowej odbywały się w miesiącach listopad-grudzień 2018 roku. Pacjent nie stosował miejscowych preparatów przeciwzapalnych ani systemowych leków przeciwhistaminowych na tydzień przed rozpoczęciem terapii, jak również w trakcie trwania badań.

Pacjent rozpoczął schładzanie organizmu od przebywania w przedsiönku kriokomory, w którym temperatura wynosiła -60°C . Następnie przechodził do komory właściwej, gdzie temperatura wynosiła -120°C . Badany był pod stałą kontrolą osoby obsługującej urządzenie, dzięki szybom termicznym, a także monitoringowi znajdującego się we wnętrzu komory. Kontakt foniczny umożliwiał informowanie pacjenta o czasie pozostałym do zakończenia zabiegu. W razie złego samopoczucia badany mógł nacisnąć przycisk alarmowy, jak również użyć dźwigni otwierającej drzwi od wewnątrz.

Do pomiaru wskaźników skóry pacjenta zastosowano sondy pomiarowe firmy Courage + Khazaka electronic GmbH. Stopień nawilżenia badano za pomocą Corneometer® CM 825, stopień natłuszczenia za pomocą Sebumeter® SM 815, a do oznaczenia poziom pH skóry użyto Skin-pH-Meter PH 905. Wykonano 4 pomiary sondami w następujący sposób: przed pierwszym zabiegiem krioterapii, bezpośrednio po pierwszym zabiegu, po 15. zabiegu oraz po 3 tygodniach od zakończenia terapii. Pomiar był wykonywany u pacjenta zarówno w obszarze skóry zajętej chorobowo na ręce, jak i w miejscach wolnych od zmian, to jest w odległości około 5–10 cm od ognisk zapalnych na przedramieniu. Do oceny zmiany stopnia nasilenia zmian skórnych użyto wskaźnika SCORAD w czasie serii zabiegów. W tym celu wykonano 3 pomiary: przed przystąpieniem do zabiegów, po 15. zabiegu i 3 tygodnie od zakończenia badań.

WYNIKI

Na podstawie analizy zebranych danych można stwierdzić, że w obszarze pomiarów skóry objętej chorobowymi zmianami, jak i skóry niezmienionej nie odnotowano prawie żadnych różnic w pomiarach natłuszczenia skóry. Wyjątek stanowi pomiar skóry bez zmian atopowych, której natłuszczenie z wartości 1 punktu spadło do wartości 0 po skończonych zabiegach i takie samo było 3 tygodnie później, co oznacza bardzo suchą skórę.

Zaobserwowano natomiast zmiany w poziomie nawilżenia badanej części zdrowej i z objawami AZS. Tam, gdzie wystąpiły symptomy atopii, skóra była bardziej sucha

(8,0 punktów) w porównaniu z okolicą zdrową (12,4 punktów). Różnica wynosiła 4,4 punktu. Wyniki wskazują również, że nawilżenie naskórka skóry niezmienionej chorobowo wzrosło bezpośrednio po pierwszym zabiegu o 6 jednostek, a na obszarze skóry z atopią o 2,6. Z kolei w porównaniu z pierwszym (12,4 punktów) i trzecim pomiarem (20,93 punktów) nawilżenie wzrosło o 8,43 jednostek.

Wskaźnik pH wykonany przed pierwszym zabiegiem wyniósł 5,65 punktu na przedramieniu bez zmian atopowych, a na ręce, gdzie takie zmiany występowały — 5,58 punktu, tak więc pH było nieco niższe w miejscu wyprysku atopowego (o ok. 0,07 jednostek). Kolejny pomiar wykonany był bezpośrednio po pierwszym zabiegu i wykazał pH niższe na skórze niezmienionej chorobowo (5,57) niż na obszarze ręki ze zmianami (5,62) — różnica wynosiła 0,05 jednostki. Pomiary wykonane po 15. zabiegu wykazały lekki wzrost wartości pH — wynosiła ona 6,02 jednostek na przedramieniu bez zmian oraz 6,08 na ręce z wypryskiem atopowym. Ostatni pomiar 3 tygodnie po 15. zabiegu wykazał lekki spadek pH, na przedramieniu bez zmian skórnych 5,97 jednostek, a na ręce zmienionej chorobowo 5,59 jednostek.

Punktacja skali SCORAD oceniająca stopień nasilenia AZS uległa zmianie. Przed zabiegami pacjent uzyskał we wspomnianej skali 42,9 punktów. Po 15. zabiegu suma punktów wynosiła 36,8, a po 3 tygodniach od zakończonej terapii — 33,9 punktów. Różnica między pierwszym wynikiem a ostatnim wynosiła 9,0 punktów. Zaobserwowano zmniejszenie zmian chorobowych.

DYSKUSJA

W przeprowadzonych badaniach własnych nawilżenie naskórka zwiększyło się po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej zarówno w skórze zmienionej chorobowo, jak i w skórze zdrowej. Zaobserwowano także korzystną zmianę we wskaźniku SCORAD, którą można tłumaczyć zmniejszeniem się chorobowych ognisk zapalnych i redukcją świądu. Klimenko i wsp. [1] oraz Kępińska-Szyszkowska i wsp. [2] w swoich badaniach także odnotowali poprawę nawilżenia naskórka po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej u pacjentów z AZS oraz zmniejszenie średniego wskaźnika SCORAD. Lee i wsp. [3] w swoich badaniach z zastosowaniem miejscowej krioterapii (–5°C) przez 2 miesiące na zmiany skórne również potwierdzają zmniejszenie uczucia świądu u pacjentów z AZS. W literaturze przedmiotu można odnaleźć informacje, że bardzo zimne powietrze zwiększa zdolność antyoksydacyjną organizmu [1, 4]. Wykazano również, że zimno zmniejsza szybkość przewodzenia nerwów obwodowych i zdolność zwojów nerwowych do syntezy acetylocholinę, którą uważa się za neuroprzekaznik w mechanizmie świądu w AZS

[1]. Ponadto w badaniach na osobach, które uczestniczyły w zabiegach krioterapii ogólnoustrojowej, wykazuje się, że istotnie spada wartość odczynu Biernackiego (OB) i stężenie markerów indukujących stan zapalny, między innymi białka C-reaktywnego ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*), a także immunoglobulin IgG i IgA, interleukin prozapalnych (IL-2 i IL-8) oraz następuje wzrost stężenia interleukiny przeciwzapalnej IL-10 [5].

W obszarze pomiarów skóry objętej chorobowymi zmianami, jak i skóry niezmienionej w badaniach własnych odnotowano niewielkie zmiany w pomiarach natłuszczenia skóry. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi zmiany skórne z podrażnienia występują częściej w porze zimowej. Wpływ powietrza zimnego i suchego przyczynia się do suchości skóry oraz do uszkodzenia bariery naskórkowej [6]. Może to być przyczyną braku poprawy natłuszczenia skóry u badanego pacjenta. Z kolei Jungersted i wsp. [7] w swojej pracy opisują dwa badania, w których przyjrano się zmianom sezonowym bariery lipidowej naskórka. Stwierdzono spadek absolutnej ilości lipidów zimą, porównując tę samą grupę ludzi w obu sezonach. Badania były przeprowadzone w Japonii, a także wśród kobiet rasy kaukaskiej [7].

Pomiar pH naskórka po pierwszym i po serii zabiegów krioterapii w badaniach własnych wykazał niewielkie wahania wartości pH skóry z wypryskiem atopowym oraz w skórze niezmienionej chorobowo. Natomiast w badaniach Skrzek i wsp. [8] oraz Kępińskiej-Szyszkowskiej i wsp. [2] nie odnotowano zmian w wartości pH po serii zabiegów krioterapii ogólnoustrojowej, co może oznaczać znikomy wpływ skrajnie niskich temperatur na wartości pH naskórka.

PODSUMOWANIE

Korzystnym efektem zastosowanej krioterapii ogólnoustrojowej była poprawa nawilżenia naskórka oraz zmniejszenie punktacji w skali SCORAD. Badany pacjent zgłosił także poprawę samopoczucia i nastroju po zakończeniu serii zabiegów. Podsumowując, można stwierdzić, że zabiegi krioterapii ogólnoustrojowej mogą być stosowane jako uzupełnienie terapii AZS. Jednak potrzebne są dalsze badania z udziałem większej grupy badanych.

Konflikt interesów

Autorzy pracy deklarują, że nie zachodzi żaden konflikt interesów w związku z publikowaną pracą.

PIŚMIENNICTWO

1. Klimenko T, Ahvenainen S, Karvonen SL. Whole-body cryotherapy in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2008; 144(6): 806–808, doi: [10.1001/archderm.144.6.806](https://doi.org/10.1001/archderm.144.6.806), indexed in Pubmed: [18559779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18559779/).
2. Kepińska-Szyszkowska M, Misiorek A, Kapinska-Mrowiecka M, et al. Assessment of the Influence Systemic Cryotherapy Exerts on Chosen Skin Scores of Patients with Atopic Dermatitis: Pilot Study. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 5279642, doi: [10.1155/2020/5279642](https://doi.org/10.1155/2020/5279642), indexed in Pubmed: [32964034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964034/).

3. Lee EH, Lee HJ, Park KD, et al. Effect of a new cryotherapy device on an itchy sensation in patients with mild atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/jocd.13975](https://doi.org/10.1111/jocd.13975), indexed in Pubmed: [33538104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538104/).
4. Jonak A, Skrzek A. Krioterapia w odnowie biologicznej sportowców — przegląd badań. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*. 2009; 15(4): 319.
5. Stanek A, Sieroń A. Współczesna krioterapia ogólnoustrojowa w odnowie biologicznej. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2012; 66(4): 64–70.
6. Chomiczewska D, Kieć-Świerczyńska M, Kręcisz B. Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia część I. Epidemiologia, etiopatogeneza i obraz kliniczny. *Medycyna Pracy*. 2008; 59(5): 409.
7. Jungersted JM, Hellgren LI, Jemec GBE, et al. Lipids and skin barrier function—a clinical perspective. *Contact Dermatitis*. 2008; 58(5): 255–262, doi: [10.1111/j.1600-0536.2008.01320.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2008.01320.x), indexed in Pubmed: [18416754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18416754/).
8. Skrzek A, Cizek A, Nowicka D, et al. Evaluation of changes in selected skin parameters under the influence of extremely low temperature. *Cryobiology*. 2019; 86: 19–24, doi: [10.1016/j.cryobiol.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.01.005), indexed in Pubmed: [30629947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629947/).