

# Parapsorিয়া

## Parapsoriasis

Viktor Tenyi,<sup>1</sup> Mateja Dolenc-Voljč<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

<sup>2</sup> Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/

#### Correspondence:

doc. dr. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
e: mateja.dolenc-voljc@mf.uni-lj.si  
t: 01 522 42 80

### Ključne besede:

parapsorিয়া; maloploskovna parapsorিয়া; velikoploskovna parapsorিয়া; kožni T-celični limfom; mycosis fungoides

### Key words:

parapsoriasis; small plaque parapsoriasis; large plaque parapsoriasis; cutaneous T-cell lymphoma; mycosis fungoides

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014; 83: 406–16

### Izvleček

Parapsorিয়া je dermatološki strokovni izraz za skupino kronično potekajočih eritematoskvamoznih kožnih bolezní, ki jih združujemo v isto skupino na osnovi podobne klinične slike in možnosti napredovanja v kožni T-celični limfom. Terminologija in klasifikacija te bolezní v strokovni literaturi nista enotni. V ožjem smislu med parapsoriazó uvrščamo maloploskovno in velikoploskovno parapsoriazó. Etiopatogeneza ni povsem pojasnjena. V zadnjih letih pridobiva na veljavi koncept „klonskega dermatitisa“, ki opredeljuje parapsoriazó kot benigno limfoproliferativno motnjo s proliferacijo CD4+ limfocitov T. Parapsoriazó tako obravnavamo kot vmesno stopnjo med nekaterimi kroničnimi vnetnimi dermatozami s poliklonskim limfocitnim infiltratom in kožnim T-celičnim limfomom. Tveganje za napredovanje v kožni limfom je pri maloploskovni parapsoriazí majhno, pri velikoploskovni parapsoriazí pa se pojavi pri vsaj 10 % bolnikov v obdobju 10 let.

Dobra korelacija med klinično sliko in histopatološkim izvidom kože je ključnega pomena za diagnozo. Za razlikovanje od kožnega limfoma so nam dodatno v pomoč imunofenotipiziranje limfocitnega infiltrata v koži in sodobne molekularnobiološke preiskave za določanje klonskosti limfocitnih populacij. Za zdravljenje parapsoriazé praviloma zadoščajo lokalni kortikosteroidi in fototerapija. Pomembno je redno sledenje bolnikov, saj le tako lahko ocenimo tveganje za napredovanje v kožni T-celični limfom. V prispevku prikazujemo sodobna spoznanja o parapsoriazí in predstavljamo priporočila za obravnavo bolnikov.

### Abstract

Parapsoriasis is a dermatological term for a group of chronic erythematous skin disorders, which share similar clinical features and possibility of progression to cutaneous T-cell lymphoma. Classification and terminology of parapsoriasis in the literature is not uniform. The term parapsoriasis in its narrower sense includes small plaque parapsoriasis and large plaque parapsoriasis. Etiopathogenesis of this disease has not been sufficiently explained. Recently, the concept of clonal dermatitis has been proposed, which defines parapsoriasis as a benign lymphoproliferative disorder with proliferation of CD4+ T-cells. Parapsoriasis is considered a transitional step between chronic dermatitis with polyclonal lymphocyte infiltrate, and cutaneous T-cell lymphoma. In small plaque parapsoriasis, the tendency of progression to cutaneous T-cell lymphoma is low but can occur in at least 10 % of patients with large plaque parapsoriasis within a decade.

Establishing the correct diagnosis requires thorough correlation of clinical features and histopathological skin examination. Immunophenotyping of lymphocytes in the skin and determination of their clonality with molecular biological methods can help in distinguishing parapsoriasis from cutaneous T-cell lymphoma. For therapy of parapsoriasis, topical corticosteroids and phototherapy are usually sufficient. Regular follow-up of patients is needed to assess the risk of progression to cutaneous T-cell lymphoma. In the article, current aspects on parapsoriasis and recommendations for the management of patients are presented.

Prispelo: 9. jul. 2013,  
Sprejeto: 26. jan. 2014

## Uvod

V slovenskem medicinskem prostoru je parapsoriza slabše poznana kožna bolezen, ki je bila doslej v strokovni literaturi nekoliko zapostavljena. Z izrazom parapsoriza (parapsoriasis) poimenujemo skupino kronično potekajočih eritematoskvamoznih kožnih bolezni, ki jih združujemo v isto skupino na osnovi podobne klinične slike in možnosti napredovanja v kožni T-celični limfom (sinonim: Mycosis fungoides – MF). Termin "parapsoriza" je leta 1902 uvedel oče moderne evropske dermatologije, francoski dermatolog Louis-Anne-Jean Brocq, in je opisal skupino kožnih bolezni neznanega vzroka, ki so klinično spominjale na luskavico.<sup>1</sup> Na podlagi danes znanih dejstev o tej bolezni lahko trdimo, da je termin „parapsoriza“ manj primeren, saj parapsoriza tako po kliničnih kot tudi po histoloških značilnostih ni podobna luskavici.<sup>2,3</sup>

Klasifikacija parapsorize v strokovni literaturi ni enotna. Zaradi boljšega pregleda delimo bolezen v dve skupini. V prvo skupino, parapsorizo v ožjem smislu, uvrščamo maloploskovno parapsorizo (*angl.* small patch parapsoriasis, MPP) in velikoploskovno parapsorizo (*angl.* large patch parapsoriasis, VPP). Nekateri zagovarjajo stališče, da sta MPP in VPP povsem ločeni entiteti, pri čemer je možnost kasnejšega prehoda v MF prisotna le pri VPP.<sup>3</sup> Drugi ju obravnavajo kot različno klinično manifestacijo iste bolezni, ki je v obeh primerih predstopnja MF, t.i. predmikotični izpuščaj.<sup>4,5</sup> Drugi so mnenja, da je parapsoriza, tudi MPP, že sama po sebi zgodnji, t.i. »patch« stadij MF.<sup>5,6</sup>

V drugo skupino, parapsorizo v širšem smislu, nekateri avtorji uvrščajo tudi *pityriasis lichenoides et varioliformis acuta* (PLEVA), *pityriasis lichenoides chronica* (PLC) in limfomatoidno papulozo. Sodobni dermatološki učbeniki teh bolezni ne uvrščajo več med parapsorizo.<sup>3-5</sup> Limfomatoidno papulozo obravnavamo kot primarno kožno limfoproliferativno bolezen.<sup>7,8</sup> V prispevku se bomo zato omejili na parapsorizo v ožjem smislu, ki je v praksi pogostejša in jo pri bolnikih obravnavamo na podoben način.

## Terminološke zadrege

Po mnenju nekaterih je parapsoriza eden najbolj konfučnih izrazov v dermatologiji.<sup>3</sup> Pod parapsorizo si lahko predstavljamo različne kožne bolezni, kar kliničnemu zdravniku včasih povzroča zadrego. Za MPP najdemo naslednje *angleške* sinonime: digitate dermatosis, chronic superficial dermatitis, xanthoerythrodermia perstans.<sup>4</sup> Za PLC se včasih še uporablja starejši sinonim Parapsoriasis guttata.<sup>9</sup>

Terminološke težave se pojavijo tudi pri poimenovanju eflorescenc. *Anglosaksonska* terminologija je v tem pogledu zavajajoča, saj v dobesednem prevodu govori o plakih (*small/large plaque parapsoriasis*), ki se pri parapsorizi praviloma sploh ne pojavijo. V zadnjih letih so namesto izraza »plaque« začeli uporabljati izraz »patch«, ki pomeni večjo makulo. Za tako eflorescenco v slovenščini nimamo ustreznega izraza.

V Slovenskem medicinskem slovarju je definicija parapsorize zelo široka, saj omenja, da gre za heterogeno skupino kožnih sprememb, v katero sodijo tudi PLEVA in PLC.<sup>10</sup> Na internetnih straneh lahko najdemo za MPP tudi izraz »maložariščna parapsoriza«, za VPP pa »velikožariščna parapsoriza«. <sup>11</sup> V slovenskem učbeniku dermatovenerologije za parapsorizo najdemo izraz MPP in VPP,<sup>12</sup> ki sta po našem mnenju ustrezna in smo ju tudi uporabili v tem prispevku.

## Epidemiologija

Parapsoriza je bolezen srednjega in starejšega življenjskega obdobja. Vrh obolevnosti je med 40. in 50. letom starosti, čeprav se lahko pojavi v vsaki starosti. Opisani so tudi primeri parapsorize otrok. Bolezen pogosteje prizadene moški spol, pri MPP moški obolevajo trikrat pogosteje. Rasnih ali geografskih razlik v obolevnosti v raziskavah niso našli.<sup>4</sup> Bolezen je redkejša od luskavice.

## Etiopatogeneza

Kljub številnim raziskavam sta etiologija in patogeneza parapsorize zaenkrat

nepojasneni. Znano je, da igrajo v patogenezi osrednjo vlogo limfociti T.<sup>13</sup> Tako pri MPP kot VPP so v histoloških preparatih v ospredju limfocitni infiltrati, ki jih večinoma sestavljajo CD4+ limfociti T.<sup>3,5,14</sup> Bolezen danes opredeljujemo kot kronično benigno limfoproliferativno dermatozo z možnostjo kasnejšega prehoda v MF. Prospektivno sledenje bolnikom je v nekaterih raziskavah pokazalo, da približno 10 % primerov VPP napreduje v MF v času 10 let.<sup>15</sup> Po drugih podatkih se pri 10–35 % bolnikov z VPP v 6 do 10 letih pojavi napredovanje v MF.<sup>4</sup> Po mnenju nekaterih pa je VPP že začetni pojav t. i. „patch“ stadija MF.<sup>3,6,16</sup>

Mehanizem napredovanja parapsorizae v kožni limfom poskušajo pojasniti na podlagi teorije »klonskega dermatitisa«. Po tej teoriji naj bi bila parapsorizaa vmesna stopnja med kroničnim dermatitisom s poliklonsko populacijo limfocitov T in kožnim T-celičnim limfomom z monoklonsko populacijo maligno spremenjenih limfocitov T. Parapsorizaa naj bi se tako pogosteje pojavljala na osnovi nekaterih kroničnih dermatitsov, kot so atopijski dermatitis, kronični kontaktni alergijski ali iritativni dermatitis, luskavica.<sup>4,17</sup> Raziskave histoloških vzorcev kože pri bolnikih z MPP in VPP s pomočjo imunofenotipizacije in genske analize limfocitov T (analize genov za T-celični receptor, TCR) so ugotovile dominanten klon limfocitov T, kar pomeni, da tak klon predstavlja večino T-limfocitnega infiltrata, v primerih VPP tudi do 50 %. Slednje velja zlasti za VPP, medtem ko si ugotovitve pri MPP nasprotujejo.<sup>18</sup> Povečini gre za raziskave z majhnimi vzorci, ki ne presegajo 12 bolnikov. Haeffner s sodelavci je preučeval klonskost limfocitov T v histoloških vzorcih kože bolnikov z MPP. Z metodo PCR pomnoženih rekombiniranih genov za TCR- $\gamma$  so ugotovili prisotnost dominantnega klona limfocitov T pri dveh od petih bolnikov.<sup>14</sup> Pomen te ugotovitve za možnost kasnejšega napredovanja MPP v MF ni jasen.<sup>5</sup> Simon s sodelavci je pri 12 bolnikih z VPP v histoloških vzorcih kože analiziral rekombinacije gena za TCR s pomočjo PCR in pri 6 bolnikih ugotovil monoklonsko populacijo limfocitov T. Te bolnike so nato prospektivno sledili in ugotovili, da je po 8 letih sledenja le pri enem

od 6 prišlo do napredovanja v MF. Pri ostalih 5 bolnikih v času sledenja od 2 do 21 let niso ugotavljali prehoda v MF.<sup>19</sup> Omenjeni raziskavi kljub zanimivim molekularnobiološkim dognanjem ne dokazujeta jasne povezave med rekombinacijami gena za TCR pri VPP in MPP in prehodom v MF.

Nedavno objavljena raziskava pri 97 bolnikih s parapsorizao je ugotovila prehod v MF pri 13 (13,4 %) bolnikih v času 7,7 let – pri 7 bolnikih z MPP in pri 6 bolnikih z VPP.<sup>20</sup> Pri 5 od teh bolnikov (3 z MPP in 2 z VPP) je bila klonskost limfocitov T prisotna že ob postavitvi diagnoze parapsorizae. Raziskava je ugotovila statistično značilno povezanost med prisotnostjo klonskosti limfocitov T in kasnejšim napredovanjem v MF. Kljub metodološkim pomanjkljivostim tega prispevka (način določanja klonskosti ni omenjen, tudi ne kvantitativni delež monoklonskih limfocitov T in metode statističnega vrednotenja) avtorji menijo, da se klonskost limfocitov T lahko obravnava kot napovedni dejavnik za napredovanje parapsorizae v MF. Po drugi strani pa pri kar 70 % bolnikov s prisotno klonskostjo limfocitov T v tej raziskavi ni prišlo do napredovanja v MF v času sledenja 12 let.<sup>20</sup>

Na osnovi opisanih raziskav je razvidno, da samo s teorijo klonskega dermatitisa ne moremo pojasniti etiopatogeneze parapsorizae in oceniti tveganja za prehod v MF. V praksi tudi opažamo, da se parapsorizaa pri mnogih bolnikih pojavi na novo, brez kronične kožne bolezni, ki bi lahko bila osnova za njen razvoj. Raziskovali so tudi vpliv humanih virusov herpes tipa 6 in 8 pri nastanku parapsorizae, vendar njune vloge niso potrdili.<sup>21</sup> Za dodatno razjasnitev etiopatogeneze so potrebne nadaljnje klinične in molekularnobiološke raziskave.

## Klinična slika

V klinični sliki bolnikov z MPP in VPP je primarna in vodilna eflorescenca svetlo rjava ali rožnata makula. Pri MPP so makule praviloma manjše, v premeru redko merijo več kot 5 cm. Večinoma so okrogle ali ovalne oblike, eritematozne, včasih je površina blago luščeča se. Makule so od okolne kože neostro omejene. Običajno se spremem-



**Slika 1:** Maloploskovna parapsorijaza.

be nahajajo simetrično na trupu, izraziteje po stranskih delih trupa in na upogibnih straneh udov (fleksijski predeli nadlahti in podlahti, medialna stran stegen) (Slika 1). Žarišča so v začetku posamezna in blago izražena, zato začetek bolezni mnogi bolniki spregledajo. Včasih lahko na bokih ali zgornjem delu trupa vidimo prečno postavljene, v poteku kožnih linij razporejene prstaste eflorescence, ki v linearnem poteku merijo tudi do 10 cm (*angl.* digitate dermatosis).<sup>22</sup> Sčasoma postajajo makule številčnejše. Združujejo se lahko v večja žarišča nepravilnih oblik, kar je včasih težko ločiti od VPP. Za razliko od VPP je koža medeničnega predela praviloma neprizadeta. Polimorfizma eflorescenc pri MPP ne vidimo. V večini primerov so žarišča asimptomatska ali pa jih spremlja blag srbež.<sup>3</sup> Nedavno so v literaturi opisali hipopigmentirano različico MPP, katere entiteta zaenkrat še ni dorečena.<sup>23</sup>

Pri VPP so makule večje, v povprečju merijo od 8 do 10 cm. Praviloma so nepravilnih oblik, a dobro omejene od neprizadete kože. Na površini je včasih prisotno drobno luščenje. Žarišča so pogosto atrofična. Večinoma so razporejena nesimetrično in na koži spodnje polovice trupa, glutealno in ingvinalno (Slika 2). Na zgornji polovici trupa so razporejene večinoma aksilarno, pri ženskah so pogosto prisotne na dojkah.<sup>3</sup> Kadar spremembe izrazito prevladujejo na koži ramenskega obroča ali glutealno, to nakazuje večje tveganje za prehod v MF.<sup>7</sup> Pojav

infiltracije žarišč, ki so na otip bolj odebeljena (plaki ali nodusi), močan pruritus in limfadenopatija še dodatno nakazujejo večje tveganje za prehod v MF.<sup>3,24</sup>

Med VPP uvrščamo še dve redkejši entiteti, ki se morfološko razlikujeta od opisane VPP, *poikiloderma vasculare atrophicans* in *parakeratosis variegata*. *Poikiloderma vasculare atrophicans* se pojavlja predvsem na spodnjem delu trupa s poikilodermičnimi makuloznimi žarišči, ki jih lahko natančneje opišemo s triasom znakov: atrofija, teleangiektazije in motnje pigmentacije. *Parakeratosis variegata* se pojavlja pretežno na koži trupa, glutealno ali na prokismalnih delih okončin.<sup>25</sup> Pri tej obliki so poleg poikilodermične triade prisotne tudi lihenoidne papule. Pri obeh omenjenih entitetah VPP gre za znatno večje tveganje za napredovanje v MF.<sup>3,24</sup>

MPP in VPP potekata kronično in lahko bolnike spremljata vse življenje. Vendar intenzivnost bolezni niha, z obdobji poslabšanj in izboljšanj, ki trajajo po več mesecev. Ta dinamičnost glede na letni čas je bolj izražena pri MPP. V poletnih mesecih je opazno izboljšanje ali celo popolna regresija kožnih žarišč, kar pripisujemo imunosupresivnemu vplivu UV žarkov.<sup>2</sup> Daljše remisije so redke. Kožne spremembe so bolj očitne v jesenskih in zimskih mesecih. Za VPP so značilna manj izrazita nihanja intenzivnosti kožnih sprememb glede na letni čas. Pri tej obliki žarišča tudi poleti ne izginejo zadovoljivo.

## Histopatološka in imunohistokemična preiskava kože

Histopatološke najdbe so pri parapsorijazi neznačilne in diagnostično nespecifične. Zato je potrebno histološki izvid vedno interpretirati v povezavi s klinično sliko. Pri MPP v epidermisu najdemo akantozo, žarišča parakeratoze in spongioze. V dermisu je prisoten blag perivaskularni limfocitni infiltrat. Limfociti so morfološko normalni. Imunohistokemična preiskava kože pokaže prevladovanje CD4+ limfocitov T.<sup>3,5</sup> Z molekularnobiološkimi preiskavami so ugotova-



**Slika 2:** Velikoploskovna parapsoriza.

vljali poliklonsko populacijo limfocitov T, kar je običajna najdba pri kroničnih dermatozah in najverjetneje kaže na antigensko stimuliranje posameznih podvrst limfocitov T s še neznanim antigenom.<sup>18</sup> Klonskost limfocitov je večinoma odsotna.<sup>3</sup>

Pri VPP je v začetku prisoten blago izražen perivaskularni limfocitni infiltrat in atrofija epidermisa. V primerjavi z MPP so limfocitni infiltrati v dermisu gostejši in lokalizirani perivaskularno ter predvsem v papilarni plasti. Med njimi ni atipičnih celic. Pojavijo se lahko blage vakuolarne spremembe bazalne membrane. V poznejših stadijih se pridruži lihenoiden infiltrat na dermo-epidermalni meji in eksocitoza limfocitov v epidermis.<sup>3</sup>

Kadar v epidermisu najdemo Pautrierjeve mikroabscese in/ali velike cerebriformne limfocite T, je to zanesljivo histološko merilo za MF.<sup>3,26</sup> V pomoč pri razločevanju VPP od MF je imunohistokemična preiskava kože. Pri MF so tumorske celice večinoma pozitivne na označevalce CD3, CD4 in CD45Ro in večinoma negativne na CD8 in CD30. Z različno pogostostjo izražajo ostale T-limfocitne označevalce, kot so CD2, CD5 in CD7. Izguba večjega števila različnih T-limfocitnih označevalcev je neobičajna za reaktivne procese in govori v prid limfoma. Slednje velja zlasti za izgubo označevalca CD62L, ki je pomemben kazalec neoplastične proliferacije limfocitov T. Dodaten kazalec neopla-

stične proliferacije je izražanje označevalca CD45RB ob hkratni odsotnosti CD45RO.<sup>27</sup>

Pri diagnosticiranju MF v zadnjih letih pridobivajo na veljavi molekularnobiološke preiskave. Z določanjem rekombinacij v genu za TCR s pomočjo PCR je možno ugotoviti klonskost T-limfocitnih populacij. Ta preiskava se priporoča tudi v smernicah za obravnavo bolnikov s T-celičnim limfomom.<sup>28</sup> Vendar izvid klonskosti v začetnih fazah MF ni zanesljivo diagnostično merilo.<sup>3,28</sup> Pri nekaterih bolnikih z VPP in MPP so uspeli dokazati klonskost limfocitov T,<sup>19,20</sup> vendar pa so jo našli tudi pri nekaterih benignih kožnih boleznih, kot so PLEVA, lichen planus ali psevdolimfomi.<sup>29</sup> Dokaz klonskosti limfocitov T samo po sebi tako ni absolutno merilo malignosti. »Zlati standard« v diagnostiki MF tako predstavlja dobra korelacija in interpretacija kliničnih sprememb v povezavi s histološkim izvidom in klonskostjo limfocitov.<sup>29</sup> Šele v tem kontekstu so ugotovitve molekularnobioloških preiskav za klinika pomembna pridobitev v razločevanju parapsorizae od MF in odločilno vplivajo na nadaljnje zdravljenje.

## Diferencialna diagnoza

Nabor dermatoz, ki prihajajo diferencialnodiagnostično v poštev, je širok. MPP je potrebno ločiti od pityriasis rosea. Pri slednji je anamnestično možno ugotoviti, da se je pričela v obliki primarnega medaljona, hkrati kožne spremembe po mesecu ali dveh izzvenijo in se ne ponovijo. Asteatotični dermatitis lahko izgleda podobno, vendar je običajno razporejen na izteznih predelih udov in za razliko od parapsorizae poteka bolj prehodno.<sup>3</sup> Diferencialnodiagnostično prideta v poštev tudi luskavica in sekundarni sifilis, vendar je luskavico kar lahko opredeliti na podlagi kliničnih in po potrebi še histoloških meril, sifilis pa serološko. PLEVA in PLC sta redkeje diferencialnodiagnostični problem. Eflorescence so pri teh dveh boleznih praviloma manjše in bolj hemoragične ter posejane po večji površini trupa.

Včasih izgled parapsorizae posnemajo medikamentozni izpuščaji. Tudi numularni ekcematoidni dermatitis je lahko podoben, vendar ima druga predilekcijska mesta in

bolje kot parapsoriza odgovori na zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi.<sup>3</sup> Podobno kot MPP in VPP lahko včasih izgleda netipično potekajoč atopijski dermatitis. Tudi primarna kožna bolezen, na osnovi katere se je morda sekundarno pojavila parapsoriza, lahko prikriva značilni izgled le-te. Zlasti dobra anamneza in histopatološka slika bosta v nejasnih primerih nagnili tehtnico na stran pravilne diagnoze.

Diferencialna diagnoza VPP je lahko atipično potekajoča MPP.<sup>3</sup> Poikilodermično različico VPP je potrebno razlikovati od poikilodermije v sklopu dermatomiozitisa ali lupusa eritematodesa.<sup>4</sup> Najpomembneje pa je ločiti VPP od začetne oblike MF.

## Obravnavanje bolnikov

Uradnih smernic za diagnosticiranje in zdravljenje parapsorizae zaenkrat ni. Glede na doslej omenjena dejstva pa lahko poudarimo nekaj vodil, ki so v pomoč pri obravnavi bolnika. Pristop k bolniku pričnemo z natančno in usmerjeno anamnezo. Bolnike je potrebno povprašati o morebitnem prebolevanju kroničnih kožnih bolezni (atopijski dermatitis, kronični kontaktni alergijski ali iritativni dermatitis, lihenoidne dermatoze, luskavica). Zanima nas čas trajanja in dinamika kožnih sprememb, morebitna izboljšanja v poletnih in poslabšanja v jesenskih in zimskih mesecih. Močan srbež je lahko povezan s slabšo napovedjo izida bolezni.

Sledi temeljit dermatološki pregled. Pregledujemo slečenega bolnika v dobro osvetljenem prostoru, pozornost posvetimo koži na predilekcijskih mestih (trup, predvsem stranski in spodnji predeli trupa, glutealno področje, proksimalni deli udov). Kožne spremembe tudi otipamo, da lažje ocenimo atrofijo ali infiltracijo žarišč. Potrebno je tudi otipati periferne bezgavke, saj so povečane bezgavke pomemben podatek o morebitnem napredovanju bolezni v MF.

Če na podlagi anamneze in klinične slike postavimo delovno diagnozo parapsorizae, opravimo biopsijo kože za histopatološko preiskavo. Od laboratorijskih preiskav v tej fazi opravimo pregled sedimentacije, hemograma, diferencialne krvne slike, uree, kreatinina in hepatograma. Omenjeni nabor

preiskav načeloma zadostuje za postavitve diagnoze parapsorizae, kadar klinično ali histološko ni podan sum na MF.

Priporočamo sledenje bolnikov z MPP dvakrat letno, v različnih letnih obdobjih. Tako lažje ocenimo nihanje bolezni glede na letni čas in načrtujemo zdravljenje. Pri bolnikih z VPP je nujno vsaj dvakrat letno spremljati bolnika, saj le tako dovolj hitro ugotovimo klinične spremembe, sumljive za napredovanje v MF. Glede na klinični potek se odločamo o pogostosti ponavljanja biopsij. Pri vztrajanju ali slabšem odzivu na zdravljenje je priporočljiva ponovitev biopsije vsaj enkrat vsaki dve leti. Če se pojavijo nova infiltrirana žarišča ali ob napredovanju infiltracije prej obstoječih žarišč je priporočljiva ponovitev biopsije kože že prej. V klinično nejasnih primerih je biopsija priporočljiva z dveh različnih mest. Včasih so potrebne večkratne biopsije in spremljanje bolnikov daljše obdobje, da se glede diagnoze lahko zanesljiveje opredelimo.<sup>3</sup>

Ob kliničnem sumu ali histoloških spremembah, ki nakazujejo možnost MF, preiskavo kože razširimo še na imunohistokemično analizo, priporočamo tudi molekularnobiološko preiskavo za določitev klonskosti limfocitnega infiltrata. Za oceno morebitne sistemske prizadetosti bolnika z MF opravimo laboratorijske preiskave krvi, ki obsegajo sedimentacijo, hemogram, diferencialno krvno sliko, ureo, kreatinin, hepatogram in pregled laktatne dehidrogenaze (LDH), od dodatnih preiskav pa rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah in ultrazvočno preiskavo trebuha, v skladu s priporočili za obravnavo bolnikov s kožnim T-celičnim limfomom.<sup>8</sup> Pri sumljivo povečanih bezgavkah opravimo tudi biopsijo bezgavk za histopatološko in po potrebi imunohistokemično preiskavo. Priporočila za obravnavo bolnikov prikazujemo v Tabeli 1 in v obliki algoritma v Sliki 3.

## Zdravljenje

Kot pri etiopatogenezi tudi na področju zdravljenja ostajamo pred številnimi izzivi. Do določene mere pri tem botruje pomanjkanje kontroliranih raziskav z večjim številom bolnikov in daljšim sledenjem.

Zdravljenje bolnikov s parapsoriarzo je stopenjsko naravnano in prilagojeno klinični sliki in intenzivnosti bolezni. Prilagajamo ga individualno, za vsakega bolnika skušamo izbrati najbolj primeren način zdravljenja. V času izboljšanj zadostuje ustrezna nega prizadete kože, v času poslabšanj pa izberemo lokalne kortikosteroide ali fototerapijo. Bolnikom s parapsoriarzo je potrebno razložiti, da bolezen poteka kronično.

Pri bolnikih z MPP ob poslabšanjih in izbruhu novih eflorescenc večinoma zadoščajo razredčeni lokalni kortikosteoridi z uporabo trikrat tedensko za nekaj mesecev, včasih pa jih je potrebno uporabljati petkrat tedensko ali vsak dan za več tednov. Pri razširjeni bolezni in večletnem vztrajanju priporočamo fototerapijo PUVA ali UVB ozkega spektra, ki izboljšata klinično sliko in podaljšata remisije.<sup>30</sup> Za nego kože svetujemo indifferenčne pripravke v kremni ali mazilni podlagi. V poletnih mesecih lahko bolnikom priporočamo zmerno izpostavljanje UV žarkom v okviru priporočil dermatovenerologov o varnem izpostavljanju soncu.

Pri VPP ob poslabšanjih prav tako svetujemo lokalne kortikosteroidne pripravke, vendar je pri njihovi uporabi zaradi že pri-

marno prisotne atrofije žarišč potrebna previdnost. Fototerapija PUVA ali UVB ozkega spektra sta učinkoviti tudi pri VPP.<sup>3</sup> Odziv na zdravljenje pa je pri VPP praviloma slabši kot pri MPP.

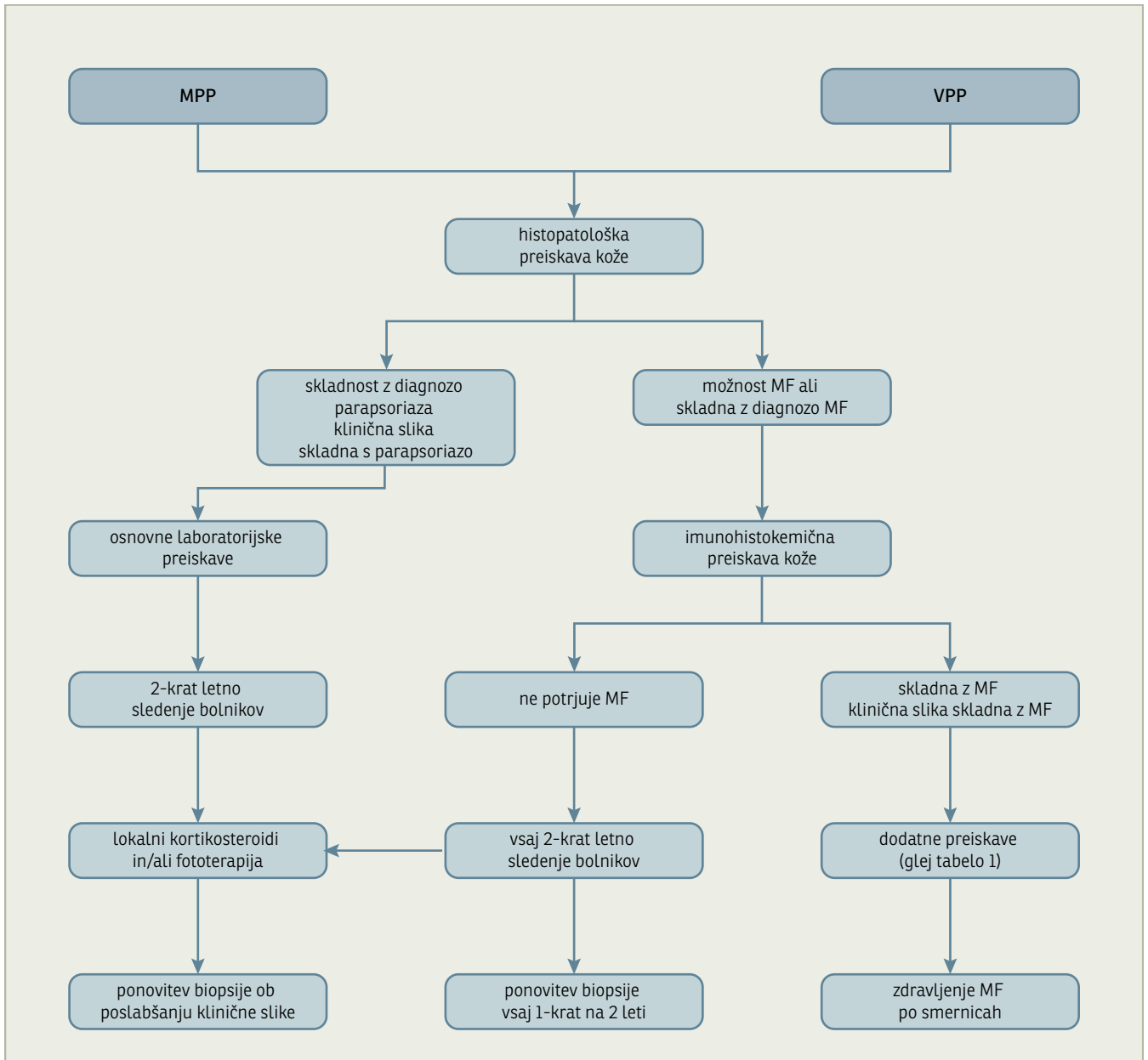
Vloga drugih lokalnih zdravil, kot so inhibitorji kalcinevrina, katrani, imikvimod, beksaroten, mekloretamin in karmustin, je pri parapsoriarzi zaenkrat nedorečena, izkušnje pa so omejene na manjše število bolnikov.<sup>4</sup>

## Varnostna priporočila za fototerapijo

Zaradi kroničnega poteka parapsoriarze in potrebe po ponavljajočih se zdravljenjih je pri fototerapiji potrebno upoštevati varnostna priporočila. Tako fototerapija UVB kot PUVA sta omejeni z maksimalnim kumulativnim številom obsevanj, ki ju naj v življenju ne bi presegali. V ta namen so nam v pomoč izsledki nekaterih raziskav, s katerimi so preučevali tveganje za maligne kožne tumorje pri dermatoloških bolnikih, zdravljenih s fototerapijo. Archier je s sodelavci nedavno objavil metaanalizo, ki je zajela 49 raziskav o potencialnih kancerogenih učin-

**Tabela 1:** Priporočila za pristop k bolniku s parapsoriarzo. MF – mycosis fungoides (kožni T-celični limfom).

<b>Anamneza</b>	prisotnost kroničnih dermatitisov (atopijski dermatitis, kontaktni dermatitis, lihenoidni dermatitis); vpliv letnega časa na potek bolezni; prisotnost srbeža.
<b>Klinični pregled</b>	pregled celotne kože; pozoren pregled kože trupa, proksimalnih delov udov, glutealnega predela; lokalizacija, razporeditev in izgled žarišč; palpacija eflorescenc; palpacija perifernih bezgavk.
<b>Histopatološka preiskava kože</b>	Ob sumu na MF: imunohistokemična analiza kože; določanje klonskosti limfocitov T; biopsija sumljivo povečanih bezgavk.
<b>Laboratorijske in slikovne preiskave</b>	hemogram, diferencialna krvna slika, urea, kreatinin, hepatogram Ob sumu na MF: LDH, RTG prsnih organov, UZ trebuha.
<b>Spremljanje bolnika</b>	priporočljiv je 2-krat letni pregled; ob vztrajanju ali poslabšanju parapsoriarze je priporočljivo ponavljanje biopsij vsaj 1-krat vsaki 2 leti.



**Slika 3:** Algoritemski pristop k bolniku s parapsorizijo. MPP – maloploskovna parapsorizija, VPP – velikoploskovna parapsorizija, MF – mycosis fungoides (kožni T-celični limfom).

kih fototerapije PUVA in UVB ozkega spektra pri odraslih bolnikih z luskavico, objavljenih v letih od 1980 do decembra 2010. Glavni namen metaanalize je bil oceniti tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka in melanoma pri bolnikih z luskavico.<sup>31</sup> Številne raziskave so ugotovile povečano tveganje za nastanek nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, obsevanih s PUVA. Te ugotovitve se nanašajo predvsem na ploščatocelični karcinom. Tveganje je linearno naraščalo s številom obsevanj, koreliralo s kumulativnim odmerkom prejete energije in vztrajalo tudi po koncu fototerapije.<sup>32-35</sup> Povečano tveganje za nastanek bazalnoce-

ličnega karcinoma so ugotovili pri bolnikih, ki so bili deležni več kot 100 obsevanj PUVA.<sup>32</sup> V 4 evropskih prospektivnih raziskavah<sup>36-39</sup> in večini evropskih in ameriških retrospektivnih raziskav pred letom 1990<sup>31</sup> niso ugotavljali povezave med fototerapijo PUVA in nemelanomskim kožnim rakom. Izjema so tri novejšje evropske retrospektivne raziskave,<sup>40-42</sup> ki so primerjale incidenco nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, zdravljenih s PUVA, z incidenco nemelanomskega kožnega raka v splošni populaciji, ki ni bila deležna fototerapije. Te raziskave so ugotovile povečano tveganje za nastanek



nemelanomskega kožnega raka pri bolnikih, zdravljenih s fototerapijo PUVA.

Šest izmed 45 raziskav je ocenjevalo tveganje za nastanek melanoma po zaključeni fototerapiji PUVA. Dve ameriški publikaciji sta opisovali povečano tveganje za nastanek melanoma z več kot dvakratno incidenco pri bolnikih, izpostavljenih 200 ali več obsevanjem PUVA, kot pri bolnikih, izpostavljenih manj kot 200 obsevanjem.<sup>43,44</sup> Po drugi strani trem evropskim retrospektivnim raziskavam,<sup>40,41,45</sup> ki so primerjale incidenco melanoma pri bolnikih, zdravljenih s fototerapijo PUVA, z incidenco melanoma iz nacionalnih registrov raka, ni uspelo dokazati povečanega tveganja za nastanek melanoma.<sup>31</sup>

V 4 raziskavah, osredotočenih na potencialne kancerogene učinke ozkospektralne fototerapije UVB, niso ugotavljali povečanega tveganja za nastanek nemelanomskega kožnega raka ali melanoma.<sup>31</sup>

Na podlagi teh dejstev ni možno podati natančnih priporočil o maksimalnem kumulativnem številu fototerapij, ki jih bolnik sme prejeti v življenju. Zaenkrat ostajajo najbolj dorečene francoske smernice o uporabi fototerapije PUVA ali UVB ozkega spektra. Slednje za obsevanje PUVA priporočajo, da število obsevanj letno ne bi presegalo 30, maksimalni kumulativni odmerek v življenjski dobi bolnika pa naj ne bi presegal 1200–1500 J/ cm<sup>2</sup>.<sup>46</sup> Iz teh priporočil lahko povzamemo, da naj bi posameznik v življenju prejel maksimalno 250 fototerapij z metodo PUVA. Podatki o maksimalnem kumulativnem odmerku in številu fototerapij z

metodo UVB ozkega spektra niso tako jasno določeni, priporočila navajajo maksimalno število obsevanj med 230 in 250 v življenju bolnika.<sup>31</sup>

Pri parapsoriasisu ima iz teh razlogov prednost fototerapija UVB ozkega spektra z manjšo energijo žarkov in manjšim kancerogenim potencialom. Glede na kroničen potek te bolezni pa je tudi pri tej metodi fototerapije priporočljiva previdnost in omejenost števila fototerapij, ki so jih bolniki deležni v procesu zdravljenja, saj lahko bolezen traja desetletja. Potrebno je dobro vodenje dokumentacije o poteku zdravljenja s fototerapijo in redno pregledovanje celotne kože. Ob tem pa je potrebno pretehtati prednosti in tveganje za vsakega bolnika posebej, saj je tveganje za kožnega raka individualno različno, odvisno od tipa kože in življenjskih navad bolnika in izpostavljenosti sončnim žarkom tudi v prostem času.

## Zaključek

S prispevkom smo želeli izboljšati seznanjenost zdravnikov s parapsoriasisom. Bolezen je težavna predvsem zaradi kroničnega poteka, ki pri mnogih bolnikih traja desetletja in zaradi možnosti prehoda v MF. Zaradi tega je pomembno, da bolezen zgodaj prepoznamo in bolnike redno spremljamo. Priporočljivo je vodenje bolnikov pri dermatologu. Uradnih smernic za zdravljenje parapsoriarze ni, predstavili pa smo naš način obravnave bolnikov kot primer dobre klinične prakse in podali priporočila za diagnosticiranje in zdravljenje.

## Literatura

1. Brocq L. Les parapsoriasis. *Ann Dermatol Syph* 1902; 3: 433–68.
2. Burg G, Dummer R. Small plaque (digitate) parapsoriasis is an abortive cutaneous T-cell lymphoma and is not mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1995; 131: 336–8.
3. Kempf W, Burg G. Cutaneous Lymphomas. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler, eds. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 1496–8.
4. Wood GS, Reizner GT. Other papulosquamous disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 157–9.
5. Whittaker SJ. Cutaneous Lymphomas and Lymphocytic Infiltrates. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Oxford: Blackwell; 2010. p. 57:57–57:58.
6. Ackerman AB. If small plaque (digitate) parapsoriasis is a cutaneous T-cell lymphoma, even an 'abortive' one, it must be mycosis fungoides! *Arch Dermatol* 1996; 132: 562–6.
7. Lambert WC, Everett MA. The nosology of parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 373–95.
8. Tomšič R, Južnič Šetina T, Mencinger M, Zagoričnik Opara B. Priporočila za obravnavo bolnikov s primarnimi kožnimi limfomi T. *Onkologija* 2010; 14: 6–10.
9. Mrowietz U. Papulosquamous Disorders. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler,

- eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2009. p. 499–500.
10. Kalisnik M, Klun B, Sket D. Slovenski medicinski slovar. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2007. p. 734.
  11. Guilhou JJ. Katere bolezni izgledajo podobno kot luskavica? Psorinfo 2007. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://www.psorinfo.si/Luskavici-podobna-obolenja.aspx?ID=3763>
  12. Zagoričnik B. Kožni limfomi. In: Kansky A, Miljković J, eds. Kožne in spolne bolezni. Ljubljana: Združenje slovenskih dermatovenerologov; 2009. p. 277.
  13. Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS. Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. Arch Dermatol 1988; 124: 366–72.
  14. Haeflner AC, Smoller BR, Zepter K, Wood GS. The differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 1995; 131: 321–4.
  15. Lazar AP, Caro WA, Roenigk HH, Pinski KS. Parapsoriasis and mycosis fungoides: The Northwestern University experience, 1970 to 1985. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 919–23.
  16. Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1979; 1: 5–26.
  17. Woods GS, Tung RM, Haeflner AC, Crooks CF, Liao S, Orozco R, et al. Detection of clonal T-cell receptor  $\gamma$  gene rearrangements in early mycosis fungoides/Sezary syndrome by polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis (PCR/DGGE). J Invest Dermatol 1994; 103: 34–41.
  18. Wong HK. Parapsoriasis – Overview of Parapsoriasis. Medscape Mar 2011. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://emedicine.medscape.com/article/1107425-overview#aw2aab6b3>
  19. Simon M, Flaig MJ, Kind P, Sander CA, Kaudewitz P. Large plaque parapsoriasis: clinical and genotypic considerations. J Cutan Pathol 2000; 27: 57–60.
  20. Leloup P, Nguyen JM, Quéreux G, Saint-Jean M, Peuvrel L, Brocard A, et al. Predictive value of T-cell clone and CD13 antigen in parapsoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; doi: 10.1111/jdv.12212.
  21. Quéreux G, André-Garnier E, Knol AC, Imbert-Marcille BM, Dréno B. Evaluation of the role of human herpes virus 6 and 8 in parapsoriasis. Exp Dermatol 2009; 18: 357–61.
  22. Hu C-H, Winkelmann RK. Digitate dermatosis. A new look at symmetrical, small plaque parapsoriasis. Arch Dermatol 1973; 107: 65–9.
  23. El-Darouti MA, Fawzy MM, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Hypopigmented parapsoriasis en plaque, a new, overlooked member of the parapsoriasis family: a report of 34 patients and a 7-year experience. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1182–8.
  24. Kikuchi A, Naka W, Harada T, Sakuraoaka K, Harada R, Nishikawa T. Parapsoriasis en plaques: its potential for progression to malignant lymphoma. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 419–22.
  25. Altmeyer P. Parakeratosis variegata. Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin 2010. Dosegljivo 1.6.2013 s spletne strani: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/>
  26. Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative conditions of the skin. Am J Clin Pathol 1999; 111 (1 Suppl): 84–93.
  27. Struton G. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. In: Weedon D, ed. Weedon's skin pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 973–87.
  28. Jezeršek Novaković B. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Dosegljivo 16. 6. 2013 s spletne strani: [http://www.onkoi.si/uploads/media/Doktrina\\_maligni\\_limfomi\\_2013.pdf](http://www.onkoi.si/uploads/media/Doktrina_maligni_limfomi_2013.pdf)
  29. Willemze R. Cutaneous T-Cell Lymphoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 2018.
  30. Hofer A, Cerroni L, Kerl H, Wolf P. Narrow-band UVB therapy for small plaques parapsoriasis and early stage mycosis fungoides. Arch Dermatol 1999; 135: 1377–80.
  31. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubing F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 3: 22–31.
  32. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1278–84.
  33. Katz KA, Marcil I, Stern RS. Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen + ultraviolet a light-treated psoriasis patients. J Invest Dermatol 2002; 118: 1038–43.
  34. Stern RS, Bagheri S, Nochols K. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 33–9.
  35. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 644–50.
  36. Hönigsmann H, Wolff K, Gschnait F, Brenner W, Jaschke E. Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). J Am Acad Dermatol 1980; 3: 406–14.
  37. Henseler T, Christophers E. Risk of skin tumors in psoralen- and ultraviolet A-treated patients. Natl Cancer Inst Monogr 1984; 66: 217–9.
  38. Henseler T, Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 108–16.
  39. Cox NH, Jones SK, Downey DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy: results of an 8-year follow-up study. Br J Dermatol 1987; 116: 145–52.
  40. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. Br J Dermatol 1999; 141: 108–12.

41. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Pöikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587–90.
42. Aubin F, Puzenat E, Arveux P, Louvat P, Quencez E, Humbert P. Genital squamous cell carcinoma in men treated by photochemotherapy. A cancer registry-based study from 1978 to 1998. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1204–6.
43. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041–5.
44. Stern RS. PUVA follow up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 755–61.
45. Bruynzeel I, Bergman W, Hartevelt HM, Kenter CC, Van de Velde EA, Schothorst AA, et al. 'High single-dose' European PUVA regimen also causes an excess of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 1991; 124: 49–55.
46. Beani JC, Jeanmougin M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venerol* 2010; 137: 21–31.