



Zdravniški vestnik

GLASILO SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA, LJUBLJANA, LETNIK 68, December 1999, str. I-1-I-38, SUPL. II

SODOBNA DERMATOLOGIJA

VSEBINA

UVODNIK

- Naša dermatovenerologija skuša ujeti korak s časom**, M. Penko II-1
- ČLANKI
- Novosti v procesu keratinizacije**, A. Kansky II-3
- Sodobni pogledi na onihomikoze**, M. Dolenc-Voljč II-7
- Dolgoročni uspehi zdravljenja onihomikoze nohtov nog**, C. De Cuyper II-13
- Zdravljenje atopijskega dermatitisa s ciklosporinom**, G. Weilguny II-17
- Etiopatogeneza rozacee**, N. Kecelj II-21
- Epidemiologija, etiopatogenetski vplivi in možnosti preprečevanja malignih tumorjev kože**, A. Benedičič-Pilih, I. Bartenjev II-25
- Pemphigus paraneoplasticus**, A. Benedičič-Pilih, M. Dolenc-Voljč, M. Berčič, A. Vizjak, V. Jurčič, A. Kansky II-29
- Pomen Društva psoriatikov pri razreševanju psihosocialnih težav bolnikov z luskavico**, N. Koser-Kolar, J. Arzenšek II-35
- V tej številki so sodelovali** II-2

Zdravniški vestnik

Glavni urednik/Editor-in-Chief:

J. Drinovec

Odgovorni urednik/Responsible Editor:

M. Janko

Urednika/Editors:

M. Cevc, P. Dolenc

Sourednik/Co-editor:

A. Kansky

Izdajatelj/Publisher:

© Slovensko zdravniško društvo

Uredniški svet/Editorial Council:

P. Kapš (predsednik/president),
I. Švab - Ljubljana (namestnik predsednika/vice-president),
J. Bedernjak - Murska Sobota, F. Dolšek - Novo mesto, J. Drinovec - Ljubljana,
M. Janko - Ljubljana, M. Jereb - Ljubljana I. Kapelj - Ljubljana, I. Kariž - Koper, V. Kostevc-Zorko - Brežice,
F. Košir - Ljubljana, M. F. Kenda - Ljubljana, S. Levak-Hozjan - Velenje, V. Petrič - Kranj, A. Prijatelj - Nova Gorica,
P. Rode - Ljubljana, Z. Turk - Maribor, F. Urlep - Gornji Grad, T. Vahtar - Trbovlje,
F. Verovnik - Slovenj Gradec, G. Voga - Celje, M. Žargi - Ljubljana

Uredniški odbor/Editorial Board:

B. R. Binder, Dunaj - Avstrija, B. Brinkmann, Münster - Nemčija, V. Dolenc,
D. Ferluga, S. Herman, S. Julius, Ann Arbor - ZDA, M. Jung, Zürich - Švicar,
P. Kapš, D. Keber, M. Kordaš, I. Krajnc, G. J. Krejs, Graz - Avstrija, G. Lešničar, M. Likar,
J. Manfreda, Winnipeg - Kanada, J. Milič, Montreal - Kanada, A. P. Monaco, Harvard - ZDA,
D. Pokorn, S. Primožič, M. Rode, E. Stålberg, Uppsala - Švedska,
J. Šorli, J. Trontelj, B. Vrhovac, Zagreb - Hrvaška, B. Žekš

Poslovna tajnica uredništva/Secretary of the Editorial Office:

K. Jovanovič

E-mail: katarina.jovanovic@guest.arnes.si

Lektorja za slovenščino/Readers for Slovenian:

J. Faganel, T. Korošec

Lektor za angleščino/Reader for English:

A. Snedec

Naslov uredništva in uprave/**Address of the Editorial Office and Administration:**

1000 Ljubljana, Komenskega 4, tel. (061) 317-868

Domača stran na Internetu/ Internet Home Page:

<http://vestnik.szd.si/>

Tekoči račun pri/Current Account with

LB 50101-678-48620

UDK 61+614.258(061.1)=863=20

CODEN: ZDVEEB ISSN 1318-0347

To revijo redno indeksirajo in/ali abstrahirajo:

Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, BIOSIS, Medlars

Zdravniški vestnik izhaja praviloma vsak mesec.

Letna naročnina za člane SZD je vključena v članarino.

To številk so financirali:

Ministrstvo za znanost in tehnologijo in

Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje R Slovenije,

Po mnenju Urada vlade RS za informiranje št. 4/3-12-1388/95-23/294 šteje Zdravniški vestnik med proizvode, za katere se plačuje 6,5% davek od prometa proizvodov.

- Tisk Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Naklada 4100 izvodov

The Journal appears regularly every month.

Yearly subscription for members of the Slovene Medical Society

is included in the membership amounting.

The issue is subsidized by Ministry for Science and Technology, Ministry for Health

- Printed by Tiskarna JOŽE MOŠKRIČ d.d., Ljubljana - Printed in 4100 copies

Uvodnik/Leading article

NAŠA DERMATOVENEROLOGIJA SKUŠA UJETI KORAK S ČASOM

V zadnjih 30 letih je medicinska znanost izredno hitro napredovala in vse kaže, da bo v prihodnje še hitreje. Tudi v dermatologiji se skoraj vsakodnevno srečujemo z novimi spoznanji o mehanizmih bolezni, o njihovem prepoznavanju in zdravljenju. Omenjeni napredek je povezan z velikimi finančnimi sredstvi, kar predstavlja breme tudi za bogatejše države.

V večini evropskih držav menijo, da spada zdravstvo med najpomembnejše socialne kategorije. To velja tudi za Slovenijo. Povečujejo se predvsem stroški za strokovno in materialno zahtevne storitve, medtem pa se v bolnišnicah število bolniških postelj in bolniških dni zmanjšuje. Za kakovostno delo je bistveno stalno izpopolnjevanje zaposlenih. Ni dvoma, da je to še posebej odgovorno za ustanove Kliničnega centra – tako v organizacijskem smislu za druge kot tudi za vrhunske strokovnjake v svojih vrstah.

V dermatovenerologiji se zato postopno spreminja organizacija dela in vrsta storitev. Zmanjšuje se število bolniških postelj, zmanjšujejo se oddelki, povečuje pa se kakovost ambulantnih pregledov, laboratorijskih preiskav in drugih diagnostičnih posegov, uvaja se dnevna bolnišnica, organizacija se racionalizira tudi z uvajanjem računalnikov. Na Dermatološki kliniki poteka že vrsto let postopno organizacijsko preoblikovanje, ki mora biti v soglasju med potrebami bolnikov oziroma javnosti ter interesi zdravstvenih delavcev in plačnikov.

Za preoblikovanje je bistvena spremenjena miselnost – inovativno iskanje takšnih organizacijskih modelov, ki kar najbolj zadovoljujejo potrebe ljudi. Podpiramo načelo, da denar sledi bolniku, načelo kakovosti, konkurenčnosti ter prijaznejšega zdravljenja ob hkratnem obvladovanju stroškov.

Na Dermatološki kliniki že štiri leta zapored organiziramo sistematično strokovno izpopolnjevanje v obliki domačih in tujih strokovnih srečanj:

- Leto 1996 1. Podiplomsko izobraževanje zdravnikov: »*IV. Kogojevi dnevi*«
– gradivo je bilo zbrano v zborniku
2. »*Mednarodni simpozij o dednih boleznih keratinizacije*« – gradivo objavljeno
- Leto 1998 1. »*Simpozij o glivičnih in parazitarnih kožnih boleznih*«
2. Podiplomsko izobraževanje zdravnikov: »*Nove izkušnje pri zdravljenju kožnih bolezni*«
- Leto 1999 1. Podiplomsko izobraževanje zdravnikov: »*Dermatološki simpozij*«
2. »*Mednarodni simpozij o malignem melanomu in kožnem raku*«
– gradivo je bilo zbrano v zborniku

Na kliniki je tudi sedež uredništva strokovne dermatološke revije *Acta Dermatologica Alpina, Pannonica et Adriatica* (ACTA Dermatoven APA), ki izhaja v angleškem jeziku ob sodelovanju zelo uglednih dermatologov iz Avstrije in Italije. Revija izhaja štirikrat letno in vstopa v svoje deveto leto. Dva od kolegov končujeta doktorski disertaciji, dva sta obranila magisterij, šest pa jih magisterij pripravlja.

Marta Penko
Predstojnica Dermatovenerološke klinike



V suplementu II so sodelovali:

prim. spec. akad. st. Jože Arzenšek, dr. med., specialist dermatovenerolog, Dermatovenerološki oddelek, SB Celje

asist. mag. Igor Bartenjev, dr. med., specialist dermatovenerolog, Dermatovenerološka klinika, KC Ljubljana

Ana Benedičič-Pilih, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Dermatovenerološki oddelek SB Celje

dr. Marija Berčič, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Dermatovenerološki oddelek, SB Maribor

Christa De Cuyper, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Department of Dermatology, AZ Sint-Jan, Brugge, Belgija

asist. Mateja Dolenc-Voljč, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Dermatovenerološka klinika, KC Ljubljana

Vesna Jurčič, dr. med., Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

prof. dr. Aleksej Kansky, dr. med., specialist dermatovenerolog, Ljubljana

asist. Nada Kecelj, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Dermatovenerološka klinika, KC Ljubljana

Nataša Koser-Kolar, dr. med., specializantka dermatovenerologije, Dermatovenerološki oddelek, SB Celje

Marta Penko, dr. med., specialistka dermatovenerologinja, Dermatovenerološka klinika, KC Ljubljana

prof. dr. Alenka Vizjak, dipl. biol., Inštitut za patologijo, MF Ljubljana

prim. Gustav Weilguny, dr. med., specialist dermatovenerolog, Koper

Pregledni prispevek/Review article

NOVOSTI V PROCESU KERATINIZACIJE

NOVELTIES IN PROCESS OF KERATINIZATION

Aleksej Kansky

Dermatološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1999-03-01, sprejeto 1999-11-08; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-3-6

Ključne besede: keratini; keratinizacija; dezmosomi; membrane korneocitov; pregradna funkcija; lipidi epidermisa; diferenciacija keratinocitov; korneociti; pregled

Izvleček – Izhodišča. Diferenciacija epidermalnih celic (keratinocitov) v širšem pomenu obsega več sistemskih procesov, ki vključujejo obnovo 1. keratinov in 2. dezmosomov, 3. nastanek beljakovinske membrane korneocitov ter 4. presnovo epidermalnih lipidov. Naštete procese uravnavajo 5. zapleteni signalni sistemi.

Zaključki. Keratini, ki predstavljajo skelet epidermalnih celic, spreminjajo svojo strukturo od bazalne do rožene plasti. Znanih je več mutacij genov za keratine K1, K2e, K5, K6a, K9, K10, K14, K16 ter K17, ki povročajo nastanek nekaterih dednih bolezni.

Dezmosomi, ki jih sicer sestavljajo druge beljakovine, so tako tesno povezani s procesom keratinizacije, da jih je tudi potrebno obravnavati v tem sklopu. Nekateri bolezni, ki nastanejo zaradi okvarjenih dezmosomov, vsaj v kliničnem smislu prištevamo med bolezni keratinizacije.

Membrane korneocitov so pomembne za tako imenovano pregradno funkcijo rožene plasti. Znano je tudi, da mutacije nekaterih sestavin povzročajo nekatere dedne bolezni.

Epidermalni lipidi sodelujejo tako pri procesu keratinizacije kot tudi pri pregradnem delovanju rožene plasti. Podobno kot velja za keratine, se tudi sestava lipidov spreminja od bazalne do rožene plasti.

Signalni sistem. Receptorji na površini celic sprejemajo razne signale iz okolice ter jih posredujejo v citoplazmo, od koder se nato prevajajo v jedra celic.

Key words: keratins; keratinization; desmosomes; cornified cell envelope; barrier function; epidermal lipids; keratinocyte differentiation; review

Abstract – Background. Differentiation of human epidermal cells (keratinocytes) is a very complex process which includes 1. keratins, 2. desmosomes, 3. cornified cell envelop, 4. epidermal lipids as well as 5. the signaling system.

Conclusions. Keratins are the main component of the cytoskeleton of keratinocyte, their structure is however altering from the basal up to cornified layer. A number of mutations affecting keratins K1, K2e, K5, K6a, K9, K10 and K14 have been recognized as causes of various hereditary disorders of keratinization.

Desmosomes are in a broader sense coinvolved in the keratinization process. A normal structure and a normal process of breakdown are essential in the formation the cornified layer. Certain disorders due to deficient desmosomes are included into hereditary disorders of keratinization.

Cornified cell envelopes (CE) are essential for an appropriate function of the cornified layer. Mutations of loricrin, one of the components of CE are responsible for the development of Vohwinkel's syndrome.

Epidermal lipids are involved in the process of keratinization and are also essential for the barrier function. Similar to keratins the lipids are also changing from polar to non-polar in the outer-most cornified layer.

Signaling system is responsible for reception of signals at the cell-surface and for the transmission through cytoplasm to the nucleus.

Uvod

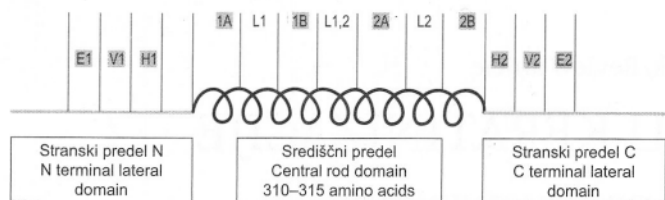
V nasprotju s starimi predstavami, da je koža razmeroma inerten organ, ki zagotavlja organizmu stalnost notranjega okolja, vemo danes, da se v koži odigravajo številni presnovni procesi. Okvirni izraz **diferenciacija epidermalnih celic (keratinocitov)** zajema vsa molekularna oziroma biokemična dogajanja pri preobrazbi celic bazalne v celice rožene plasti (korneocite). Pri tem je zelo pomembna diferenciacija keratinskih molekul (keratinizacija v ožjem smislu).

Sodobnejši je širši koncept keratinizacije, ki vključuje naslednje biološke substrate: 1. keratine; 2. dezmosome; 3. membrano keratinocitov; 4. lipide rožene plasti. Presnovne procese, ki sodelujejo pri sintezi omenjenih substratov, uravnavajo na molekularni ravni zelo zapleteni procesi, ki vključujejo sprejem signalov na celičnih membranah, posredovanje le-teh

genom v jedrih ter prenos končnih navodil za sintezo beljakovin. V pričujočem sestavku bomo skušali na kratko prikazati dogajanja v epidermisu v normalnih ter nekaterih patoloških pogojih.

Keratini

Ogrodje človeških in živalskih epidermalnih celic (citoskelet) tvorijo mikrotubuli iz globularne beljakovine tubulina in mikrofilamenti (aktin) ter predvsem **intermediarni filamenti (IF)**. IF so vlaknate beljakovine, ki prepredajo osnovno citoplazmo epidermalnih celic in segajo od površine jedra do dezmosomov. Njihova najpomembnejša sestavina so **keratini**. Keratine sestavljajo polipeptidne molekule, ki jih po njihovi velikosti, zgradbi in p_H predvsem z dvodimenzionalno



1A, 1B, 2A, 2B: funkcionalno pomembni odseki - main parts
L1, L1,2, L2: vezni odseki - linkers

Sl. 1. Poenostavljena upodobitev molekule keratina.

Fig. 1. Simplified presentation of a keratine molecule.

elektroforezo ločimo v keratine razreda I in II. Keratini razreda I so manjši (40-56,5 kD) in nekoliko kislega značaja, označujemo jih z oznakami K9 do K19, medtem ko so keratini razreda II večji (53-68 kD) in bazični, označujemo jih s K1 do K8 (1).

Molekule keratinov so si po svoji zgradbi precej podobne: razlikujemo dva stranska, variabilna, ter srednji del, sestavljen iz 310 aminskih kislin, ki je pri različnih keratinih precej konstanten. Pri N končnem delu razlikujemo odseke E₁, V₁ in H₁, pri C končnem delu pa V₂ in H₂. Srednji del (central rod domain) sestavljajo odseki 1A, 1B, 2A in 2B iz polipeptidov v obliki vijačnice ter vmesni vezni predeli (linkers) L1, L12 in L2, ki nimajo konfiguracije heliksa (2). Končna predela se po svoji sestavi pri različnih keratinih precej razlikujeta. Pri dednih boleznih keratinizacije se doslej ugotovljene mutacije keratinov najpogosteje nahajajo v odseku 1A (hot spots), redkeje v odseku 2B, še redkeje v končnih delih keratinske molekule (sl. 1).

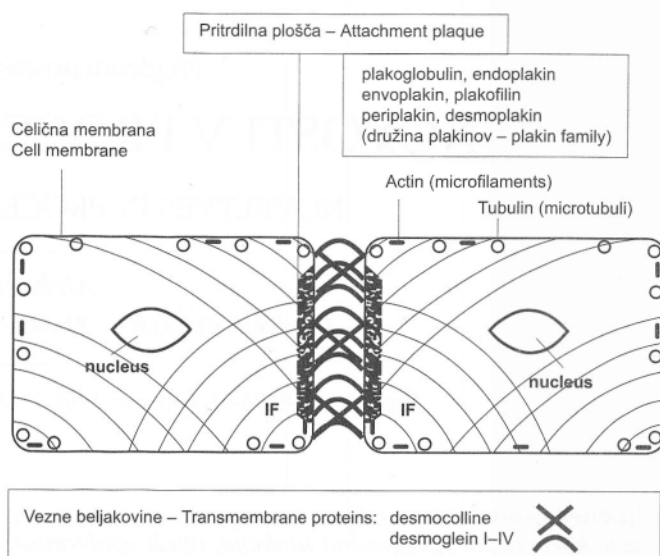
Osnovna strukturna enota keratinov, ki sestavljajo IF, so dipeptidi, pari z enim peptidom I. in enim II. razreda. Peptidi obeh razredov se med seboj povezujejo po določenem sistemu v skladu z diferenciacijo epidermalnih celic. V celicah bazalne plasti sestavljajo dipeptide po ena molekula keratina 5 (K5) in ena K14, v celicah spinoznega sloja se med seboj povezujejo molekuli K1 in K10, na dlaneh in podplatih je možno dokazati tudi K9, pri procesih pospešene proliferacije epidermisa (celjenje ran, psoriza) pa tudi K6 in K16.

Sintezo in tipe keratinov določajo keratinski geni. Geni, ki določajo ekspresijo keratinov razreda I, so na kromosomu 17, medtem ko so geni za keratine razreda II na kromosomu 12. Doslej so že ugotovili precejšnje število mutacij genov za keratine, ki povzročajo take spremembe strukture keratinskih molekul, da nastopijo klinični simptomi bolezni.

Mutacije K5 ali K14 povzročajo epidermolysis bullosa simplex, kar so že leta 1991 dokazali Coulombe in sod. (4), Bonifas in sod. (5) ter Ishida-Yamamoto (6). Že naslednje leto so bile ugotovljene mutacije K1 (7) in K10 (8, 9), ki so vzrok kožnih sprememb pri bulozni obliki ihtioziformne eritrodermije. V kratkem času so sledile nove ugotovitve: pri difuzni, epidermolitični palmoplantarni keratodermiji tipa Voerner so bile dokazane mutacije K9 (10, 11) ter K2e pri bulozni ihtiozi Siemsenovega tipa (12). Pri dedni pahionihiji so leta 1995 našli mutacije K16 in K17 Maclean in sod. (13), K6a pa Bowden (14).

Dezmosomi

Dezmosomi, ki omogočajo medcelično povezovanje, so, kakor nam kažejo imunoelektronske raziskave, zelo zapletene strukture. Na notranji strani celične membrane je pritrđilna plošča (attachment plaque), na katero se pritrđujejo IF; ta je sestavljena iz beljakovin, kakor so plakoglobulin, plakofilin, dez-



Sl. 2. Poenostavljena predstavitev desmosoma: pritrđilna plošča, intermediarni filamenti (IF), vezne beljakovine.

Fig. 2. Simplified presentation of the desmosome: attachment plaque, intermediate filaments (IF), transmembrane proteins.

moplakin, endoplakin, envoplakin, perioplakin in druge (15, 16). Stik med sosednjima celičnima membranama omogočajo transmembranske beljakovine, kot so dezmozolin, dezmozoglein 1 in 3 ter druge (sl. 2).

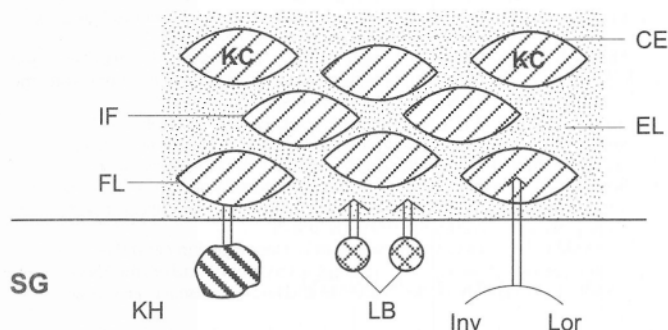
Novejši izsledki kažejo, da keratini sicer niso vzročno so-udeleženi pri patoloških dogajanjih v dezmosomih, vendar je za normalno poroženje potrebno sodelovanje intaktnih dezmosomov. Iz tega vzroka velja vsaj folikularno diskertoza (Darierjeva bolezen) in benigni familiarni pemfigus (Hailey-Haileyjeva bolezen) prištevati med dedne bolezni keratinizacije. Pri Darierjevi bolezni so avtorji poročali o spremenjenem transmembranskem proteinu dezmozogleinu (17), o spremenjenih sestavinah pritrđilne plošče, dezmozoplakinu I in II ter drugih (18, 19).

Beljakovinske membrane korneocitov

Raziskave zadnjih let kažejo, da so za normalno delovanje rožene plasti, vključno z njeno pregradno funkcijo (barrier function), zelo pomembne beljakovinske membrane korneocitov (cornified cell envelope, CE) in epidermalni lipidi. Korneocitna membrana je približno 15 nm debela beljakovinska plast na notranji strani citoplazmatske membrane. Izoblikuje se iz številnih sestavin, od katerih so najvažnejše lorikrin, involukrin, male prolin vsebujoče beljakovine (SPR), profilagrin in druge (20). Pri tem nastanejo kovalentne navzkrižne peptidne vezi predvsem med glutaminom in lizinom (ϵ -lizin- γ -glutamil). Pomembno vlogo imata encim membranska transglutaminaza (TGM 1) in koncentracija kalcijevih ionov (21). V tem procesu epidermalne diferenciacije sodelujejo geni, ki se nahajajo na kromosomu 1q21 in jih označujejo z izrazom kompleks epidermalne diferenciacije (epidermal differentiation complex, EDC). Izgleda, da je potrebno tudi sodelovanje nekaterih sestavin dezmosomov, kot so dezmozoplakin, plakofilin, dezmozoglein, in še drugih (22). Genetske mutacije TGM so lahko vzrok za lamelarno ihtiozo (23), mutacije lorikrina pa za Vohwinklov sindrom (21) (sl. 3).

Pravilno delovanje pregrade ščiti pred prevelikim izhlapevanjem in pred prodorom snovi iz okolice skozi kožo.

SC



SC - stratum corneum
 SG - stratum granulosum
 KC - korneocit / corneocyte
 CE - ovojnica korneocitov / corneocyte's envelope
 FL - filaggrin

KH - keratohialinsko zrno (profilagrin) / keratohyaline granule (profilaggrin)
 IF - tesno zbiti intermediarni filamenti / densely aggregated intermediate filaments
 LB - lamelarno telesce / lamellar body
 EL - epidermalni lipidi / epidermal lipids
 Inv - involucrin
 Lor - loricrin

Sl. 3. Shematski prikaz rožene plasti človeškega epidermisa.

Fig. 3. Schematic presentation of human horny layer.

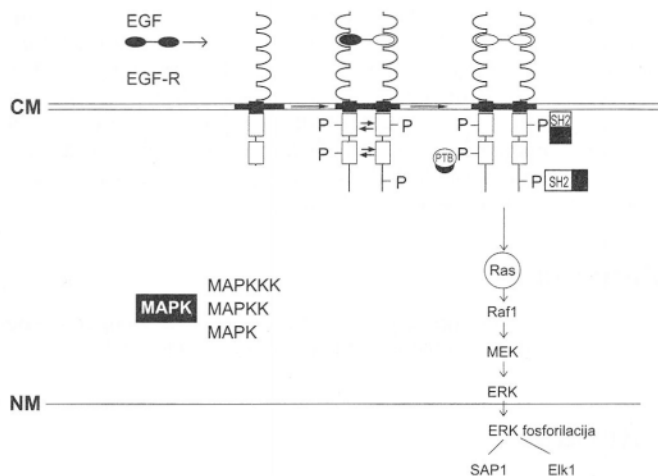
Epidermalni lipidi

Glavni izvor epidermalnih lipidov so maščobe iz membran keratinocitov. Analogno diferenciaciji keratinov se od bazalne do rožene plasti spreminja tudi sestava maščob (24). V zrnatih plasti in spodnjem delu rožene plasti prevladujejo polarni lipidi, kot so fosfolipidi ter glikozilni ceramidi, v zunanem delu pa nepolarni kot ceramidi in holesterol. Že 20 let je znano, da sodeluje pri fiziološkem luščenju rožene plasti encim steroidna sulfataza, ki cepi holesterolove estre na holesterol in kislino. Pomanjkljivo delovanje tega encima je vzrok x-recesivne dedne ihtioze (25). V zadnjem času raziskovalci poudarjajo pomen glukozilnih ceramidov, ki sodelujejo tako pri nastanku CE kakor tudi lipidnih dvošlojev v roženi plasti. Epidermalni lipidi obdajajo namreč korneocite v obliki dvojnih plasti in skupaj z njimi omogočajo delovanje pregrade (26–28). Delovanje pregrade je začasno moteno, če je koža izpostavljena delovanju topil ali detergentov kakor tudi po poškodbah. Trajne okvare so ugotovljene pri atopičnem dermatitisu, ihtiozah in še nekaterih drugih dermatozah. Po vsaki okvari pregradne funkcije se v koži pospeši sinteza holesterola, mastnih kislin in glukozilnih ceramidov (29, 30).

Za zdravnike so zlasti zanimivi klinični poskusi, ki so dokazali, da je mogoče pospešiti obnavljanje pregradne funkcije s predpisovanjem mazil, ki vsebujejo določene koncentracije nekaterih maščob, predvsem holesterola, nenasičenih mastnih kislin in ceramidov (30).

Uravnavanje presnovnih procesov v epidermisu

Molekularno biološka dogajanja v epidermisu je mogoče ločiti na **diferenciacijo** in **aktivacijo** epidermalnih celic (keratinocitov). V procesu diferenciacije se spreminjajo celice bazalne plasti v celice trnaste in zrnatne plasti in končno rožene plasti. Pri tem prihaja tudi do sprememb v strukturi keratinov, kakor je bilo že omenjeno v poglavju o keratinih. Aktivacija keratinocitov je odgovor na različne dražljaje in okvare, pred-



Signal reception - sprejem signala. CM - cell membrane - celična membrana; NM - nuclear membrane - jedrna membrana; EGF - epidermalni rastni faktor; EGF-R - EGF receptor; SH2 - SH2 region of an adaptor protein; SH2 - predel adaptorske beljakovine. Signal transduction through cytoplasm - prevajanje signala v citoplazmi. MA - mitogen activated - z mitogeni aktivirana; MAPK - mitogen activated protein kinase - z mitogeni aktivirana proteinska kinaza; MAPKKK - MAPK-kinase-kinase - MAPK-kinaza-kinaza; Ras - a transducing molecule - molekula soudeležena pri prevajanju; Raf1 - Ras activated factor 1 - faktor 1, ki ga aktivira Ras; MEK - MA ERK kinase - z mitogenom aktivirana ERK kinaza; ERK - extracellular signal responsive ERK kinase (activates ERK) - za ekstracelularne dražljaje dojemljiva ERK kinaza. Transcription factors - faktorji, ki posredujejo transkripcijo. SAP1, Elk1.

Sl. 4. Shematski prikaz aktiviranja transkripcijskih faktorjev z epidermalnim rastnim faktorjem.

Fig. 4. The activation of transcription factors by the epidermal growth factor (EGF). A simplified presentation.

vsem v smislu vnetja. Pri obeh procesih keratinociti odgovorijo na različne signale oziroma jih sami tvorijo (31). Začetne signale lahko posredujejo različni polipeptidi kot interferon (IFN), epidermalni rastni faktor (EGF) in še drugi. Zelo poenostavljeno je mogoče dogajanja povzeti, kakor sledi. Signale sprejmejo ustrezajoči receptorji na celični membrani, ki nato aktivirajo različne encimske kaskade, pri čemer sodelujejo tako imenovane **prevodne molekule** (transducing molecules). Temu sledi aktiviranje **transkripcijskih faktorjev** (transcription factors) v jedrih keratinocitov, ki nato uravnavajo prepis genskih informacij in sintezo beljakovin. Znanih je več poti za prenos omenjenih signalov. Zaradi lažjega razumevanja na kratko povzemamo prenos informacij, ki se začnejo z receptorjem za EGF, ki je že dobro preučeno. Aktivirani receptor zanj povzroči dimerizacijo samega receptorja ter aktivacijo intracelularne beljakovinske kinaze. Substrat te kinaze je receptor sam, pri tem se fosforilizirata oba monomera. Nastali fosfotirozini vežejo nato SH2 predel določenih beljakovin (npr. Grb2 ali SHC) ter reagirajo nato z beljakovinami, ki aktivirajo Ras. Slednji sproži nato kaskado treh beljakovinskih kinaz Raf1, MEK in Erk. Erk se premesti v jedro, kjer se fosforilizira in tako aktivira transkripcijske faktorje, npr. Elk ali SAP1, ki nato začnejo sintetizirati določene beljakovine (31) (sl. 4). Kot primer lahko navedemo aktivacijo transkripcijskega faktorja za gen TGM 1 s holesterolovim sulfatom (32).

Zaključek

Pričujoči sestavek je skromen poskus seznaniti zdravnike in druge strokovnjake na nekoliko poenostavljen način z novejšimi dosežki molekularne biologije epidermisa. Čeprav izgleda na prvi pogled, da so taki podatki zanimivi predvsem za raziskovalce, pa si nekatere ugotovitve že utirajo pot v prak-

tično medicino: nanos holesterola, ceramidov in nenasičenih mastnih kislin v določenih koncentracijah v mazilih lahko pospeši obnavljanje pregrade v roženi plasti epidermisa. Precej izsledkov se že uporablja v diagnostiki dednih boleznih keratinizacije, nekateri avtoimunskih bolezni (pemfigus, bulozni pemfigoid) ter še pri drugih. Podatki o mutacijah keratinov in drugih sestavin pri dednih boleznih bodo v doglednem času uporabljeni za gensko zdravljenje.

Zahvala

Za koristne nasvete pri pripravi članka se lepo zahvaljujem gospe profesor dr. sc. Ani Plemenitaš, Inštitut za biokemijo MF Univerze v Ljubljani.

Literatura

- Moll R, Franke WW, Schiller DL. The catalogue of human cytokeratins: patterns and expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
- Bowden PE. Keratins and other epidermal proteins. In: *Pristley GC ed. Molecular aspects of dermatology*. Woley and Sons, 1993.
- Smack DPH, Korge BP, James WD. Keratin and keratinization. *J Amer Acad Dermatol* 1994; 30: 85-102.
- Coulombe PA, Hutton ME, Letai A et al. Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients. *Cell* 1991; 66: 1301-11.
- Bonifas JM, Rothman AL, Epstein EH Jr. Epidermolysis bullosa simplex: evidence in two families for keratin gene abnormalities. *Science* 1991; 254: 1202-5.
- Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, Chapman SJ et al. Epidermolysis simplex (Dowling-Meara Type) is a genetic disease characterized by an abnormal keratin - filament network involving K5 and K14. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 959-68.
- Chipev CC, Korge BP, Markova N et al. A leucine → prolin mutation in the H1 subdomain of keratin 1 causes epidermolytic hyperkeratosis. *Cell* 1992; 70: 821-8.
- Fuchs E, Esteves RA, Coulombe PA. Transgenic mice expressing a mutant keratin 10 gene reveal the likely genetic basis for epidermolytic hyperkeratosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6906-10.
- Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD et al. Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science* 1992; 14: 2-4.
- Torchard D, Blanchet-Bardon C, Serova O et al. Epidermolytic palmoplantar keratoderma cosegregates with a keratin 9 mutation in a pedigree with breast and ovarian cancer. *Nature Genet* 1994; 6: 106-10.
- Reis A, Hennies HChr, Langbein L et al. Keratin 9 gene mutations in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK). *Nature Genet* 1994; 6: 174-9.
- McLean WH, Morley SM, Lane EB et al. Ichthyosis bullosa Siemens - a disease involving K2e. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 277-81.
- McLean WH et al. Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nature Genet* 1995; 9: 273-8.
- Bowden PE, Haley JL, Kinsky A et al. Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita. *Nature Genet* 1995; 10: 363-5.
- McGrath JA, McMillan JR, Hoeger PH et al. Plakophilin 1: partial genomic organisation and mutations resulting in dysplasia/skin fragility syndrome. *J Invest Dermatol* 1998; 110: IID Abstracts, Abstract No. 3.
- Aho S, McLean WHI, Mahoney M et al. Human periplakin: cDNA and genomic cloning, chromosomal mapping, mRNA expression, and paraneoplastic antigen. *J Invest Dermatol* 1998; 110: IID Abstracts, Abstract No. 5.
- Sotoyama M, Hashimoto K, Tashiro M. Immunolocalization of desmoglein 1 on acantholytic cells in pemphigus vulgaris and erythematous, Darier's disease and Hailey-Hailey disease. *J Dermatol* 1991; 18: 500-5.
- Sotoyama M, Choi KC, Hashimoto K et al. Desmoplakin I and II in acantholytic dermatoses: preservation in pemphigus vulgaris and erythematous, and dissolution in Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Dermatol* 1991; 2: 9-17.
- Hashimoto K, Fujiwara K, Harada M et al. Junctional proteins of keratinocytes in Grover's disease, Hailey-Hailey's disease and Darier's disease. *J Dermatol* 1995; 23: 159-70.
- Hohl D. Cornified cell envelope. *Dermatologica* 1990; 180: 201-11.
- Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA et al. A molecular defect in lorincrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome. *Nat Genet* 1996; 13: 70-7.
- Robinson N, Lopic S, Welter JF, Eckert RL. S100A11, S100A10, annexin 1, desmosomal proteins, small proline-rich proteins, plasminogen activator inhibitor 2 and involucrin are components of CE. *J Biol Chem* 1997; 272: 12035-46.
- Permantier L, Blanchet-Bardon C, Nguyen C et al. Autosomal recessive lamellar ichthyosis: identification of a new mutation in TGM-1 and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1142-52.
- Meyer JCh. Metabolism of epidermal lipids. *Acta Derm Iug* 1991; 18: 205-16.
- Shapiro LJ, Weiss R, Buxman MM et al. Enzymatic basis of typical x-linked ichthyosis. *Lancet* 1978; II: 756-7.
- Elias MP. Stratum corneum architecture, metabolic activity and interactivity with subjacent cell layers. *Exp Dermatol* 1996; 5: 191-201.
- Marekov LN, Steinert P. Complex ceramides are bound to involucrin, envoplakin, desmoplakin, periplakin and perhaps other proteins of human foreskin epidermal Cornified cell envelopes. *J Invest Dermatol* 1998; 110: IID Abstracts, Abstract No. 200.
- Chujor ChSN, Seki T, Feingold KR et al. Glucosylceramide formation is critical for epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: IID Abstracts, Abstract No. 202.
- Behne M, Uchida Y, Seki T et al. Direct evidence that omega-hydroxy ceramides are important for epidermal barrier function. *J Invest Dermatol* 1998; 110: IID Abstracts, Abstract No. 203.
- Ottey K, Wood LC, Elias PM et al. Cutaneous permeability barrier increases fatty acids synthetic enzyme activity in the epidermis of hairless mice. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 401-5.
- Blumenberg M. Keratinocyte differentiation and activation. *Acta Dermatovenerol* 1997; 6: 127-35.
- Kawabe Sh, Ikuta T, Ohba M et al. Cholesterolsulfate activates transcription of transglutaminase 1 gene in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1098-102.

Pregledni prispevek/Review article

SODOBNI POGLEDI NA ONIHOMIKOZE

CURRENT ASPECTS ON ONYCHOMYCOSES

Mateja Dolenc-Voljč

Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1999-06-25, sprejeto 1999-11-04; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-7-11

Ključne besede: onihomikoza; epidemiologija; dermatofiti; kvasovke; antimikotiki; terbinafin; itraconazol; flukonazol

Key words: onychomycosis; epidemiology; dermatophytes; yeasts; terbinafine; itraconazole; fluconazole

Izvleček – Izhodišča. Onihomikoze so pogoste glivične bolezni, ki se velikokrat obravnavajo bolj kot kozmetični problem. V zadnjih letih jim ponovno posvečajo več pozornosti, kar je predvsem posledica naraščajoče pojavnosti, povezane z imunske supresije in okužbo s HIV 3, drugačnih pogledov na pomen te bolezni in boljših možnosti zdravljenja.

Abstract – Background. Onychomycosis is a common fungal infection, which is frequently underestimated and often regarded as a cosmetic problem. In recent years more attention is given to this disease because of its increasing incidence and association with immunosuppression and HIV infection. The importance of onychomycosis has been reconsidered and treatment possibilities are better.

Zaključki. V preglednem članku želim predstaviti medicinski in epidemiološki vidik onihomikoze, njene najpogostejše povzročitelje pri naših bolnikih ter poudariti pomen mikološkega pregleda za pravilno diagnozo in izbiro ustreznega zdravljenja.

Conclusions. In this article I would like to stress medical and epidemiological significance of onychomycosis, the most frequent causative agents in our patients, and the importance of mycological examination for correct diagnosis and appropriate treatment of the disease.

Uvod

Onihomikoza je najpogostejša bolezen nohtov, povzroča 30 do 50% vseh patoloških sprememb na nohtih in 30% vseh glivičnih okužb kože (1, 2). Ni le kozmetični problem, ampak pomembna kronična glivična okužba napredujočega poteka (2-4). Če ni zdravljena, lahko povzroči popolno destrukcijo nohtnega keratina. Pogosto jo spremljajo bolečine v predelu nohtov, kar lahko povzroča težave pri hoji in omejuje telesno aktivnost. Pri starejših ljudeh lahko povzroča poslabšanje prej obstoječih težav s stopalom (2).

Nezdravljena onihomikoza predstavlja možen stalen vir okužbe za druge ljudi, z nohtov pa se lahko zanese tudi na sosednjo kožo stopal ali druge dele telesa (5). Predstavlja tudi vstopno mesto za sekundarne bakterijske okužbe – erizipel, paronihijo in celulitis (4, 6). Primarni glivični okužbi nohtov se sčasoma lahko pridruži bakterijska okužba s stafilokoki, *Pseudomonas aeruginosa* in drugimi enterobakterijami (4). Onihomikoza in *Tinea pedis* pogosto spremljata bolnike z diabetičnim stopalom, kjer lahko zaradi možnosti sekundarne bakterijske okužbe pospešita zaplete (4, 7). Ocenjujejo, naj bi imela približno tretjina bolnikov z diabetesom tudi onihomikozo (8). Nekateri trdijo, da so pri bolnikih z onihomikozo pogostejši recidivantni tromboflebitisi (2). Hematogena diseminacija glivičnih antigenov lahko sproži pojav urtikarije (2). Okužbe nohtov s *Fusarium oxysporum*, ki so sicer redke, so lahko potencialno nevarne za imunske oslabele bolnike, ker okužba nohtov lahko povzroči nevarno potekajočo sistemsko okužbo (9). Najpogostejši povzročitelj onihomikoze, *Trichophyton rubrum*, lahko povzroča supresijo celične imunosti in oslabi obrambno sposobnost organizma pred okužbo s tem dermatofitom (10).

Raziskujejo tudi potencialne alergogene vplive nekaterih dermatofitov. Pri bolnikih, okuženih s *Trichophyton rubrum*, so v krvi našli specifična trihofitinska IgE protitelesa. Nakazuje se možnost vzročne zveze med onihomikozo, razvojem trihofitinske alergije in pojavom bronhialne astme (11, 12).

Onihomikoza nohtov lahko povzroča težave pri opravljanju del, ki zahtevajo večjo ročno spretnost. Spremljajo jo lahko nekatere psihosocialne posledice. Raziskava o vplivu onihomikoze na kakovost življenja, opravljena v ZDA, ugotavlja, da se ljudje z onihomikozo srečujejo s težavami pri zaposlitvi, pogosto navajajo manjvrednostne občutke in zaskrbljenost zaradi nenormalnega izgleda nohtov, strah pred prenosom okužbe na druge ljudi, zato so slabše socialno komunikativni. Vse to lahko pomembno vpliva na kakovost življenja (13).

Pri bolnikih z okužbo HIV se onihomikoza pojavi, ko je število CD4 limfocitov manjše od 450 in je znak progresije osnovne bolezni (2, 14, 15). Pojavi se lahko tudi pri imunski supresiji iz drugih razlogov.

Ne nazadnje ne smemo spregledati ekonomskega vidika onihomikoze zaradi visokih stroškov zdravljenja in pogostnosti te bolezni (2).

Epidemiologija onihomikoze

Prevalenco onihomikoze je v praksi težko ugotavljati. Doslej je bilo opravljenih le malo epidemioloških študij, med seboj pa se razlikujejo v številu in starosti preiskovancev in po načinu diagnosticiranja bolezni – le s kliničnim ali tudi z mikološkim pregledom. Študija v ZDA je zajela več kot 20.000 preiskovancev v vseh starostnih obdobjih in ugotovila prevalenco 2,2% za oni-

homikozo (3,0% za moške in 1,4% za ženske) in 8,1% za tinea pedis (16). Študija v Veliki Britaniji je preiskala 9332 ljudi po 16. letu starosti in ugotovila prevalenco 2,8% za moške in 2,6% za ženske (17). Izsledki novejšie finske študije temeljijo na pregledu 800 ljudi, starih od 6 do 80 let. To je doslej edina študija, kjer so preiskovance pregledovali dermatologi, ki so opravili tudi mikološki pregled obolelih nohtov. Ugotovili so mnogo višjo prevalenco, 8,4% za celotno populacijo (13,0% za moške in 4,3% za ženske) (18). Pogostejše obolenje moških si razlagajo z njihovo aktivnejšo športno dejavnostjo in s tem povezano večjo možnostjo poškodb nohtov in okužb z glivami v športnih objektih. Omenjene epidemiološke študije ugotavljajo naraščanje prevalence onihomikoze s starostjo. Pri otrocih je bolezen redka, pojavlja se v manj kot 0,5% (18), obolenost pa začne naraščati v srednjem življenjskem obdobju. Po 50. letu starosti se močno poveča, ocenjeni odstotki obolenosti pa so različni, od 4,7% (17, 19), 11% (18) in do 20% (2). Po mnenju nekaterih je obolenost v višini 15 do 20% za onihomikozo v starosti od 40 do 60 let celo podcenjena (20). Okoli 70. leta starosti lahko prizadene do 48% ljudi (21).

Epidemiološke študije ugotavljajo, da se za onihomikozo zdravi le približno 10% obolelih, medtem ko jih 20–30% išče pomoč pri pedikerjih (17).

Incidenca onihomikoze bo v prihodnosti verjetno še naraščala, kar lahko pripišemo staranju populacije, pandemiji aidsa, povečevanju števila imunsko oslabeledih bolnikov in nekaterim spremembam v načinu življenja (2).

Ekologija povzročiteljev

Dermatofiti so najpogostejši povzročitelji onihomikoze, v približno 80% povzročajo onihomikozo na nohtih nog in le v približno 20% na nohtih rok (1). So primarni povzročitelji onihomikoze na prej zdravih nohtih. Njihova prisotnost v nativnem izvidu ali kulturi dokazuje njihovo vzročno vlogo pri nastanku onihomikoze. V večini evropskih in severnoameriških držav je najpogostejši povzročitelj *Trichophyton rubrum*, po pogostnosti pa mu sledi precej redkeje izoliran *T. mentagrophytes* (19, 22–24). Glede na mesto okužbe nohtne plošče povzročajo distalno subungvalno, lateralno, proksimalno in superficialno onihomikozo.

Okužba nohtov nog z dermatofiti je najpogosteje posledica predhodne glivične okužbe stopal. Povzročitelje onihomikoze pogosto osamimo tudi iz sosednjih predelov kože stopala. Predispozicija za okužbo nohtov nog in stopala z dermatofiti so periferne vaskularne bolezni, višja starost, imunska oslabelost in nekatere življenjske navade: nošenje tesne obutve, predhodne poškodbe nohtov, intenzivna športna dejavnost in uporaba skupnih umivalnic (2). Za okužbo s *Trichophyton rubrum* je najverjetneje potrebna individualna genetska predispozicija, ki naj bi se dedovala avtosomno dominantno (25, 26). Pri bolnikih z distalno subungvalno onihomikozo nohtov nog pogosto opažamo pozitivno družinsko anamnezo s prisotnostjo podobnih sprememb pri najožjih družinskih članih – starših in otrocih.

Ekologija kvasovk na nohtih se razlikuje od ekologije dermatofitov. Prevalenca okužb nohtov s kvasovkami je odvisna od geografske regije. Pogostejše so v toplejšem klimatskem pasu. V zmernem klimatskem pasu je njihov delež pri okužbah nohtov nog v primerjavi z dermatofiti majhen, na nohtih rok pa jih osamijo enako pogosto kot dermatofite (23, 24). Mnenja o njihovi potencialni patogenosti pri nastanku onihomikoze so še vedno kontroverzna. Nesporno je, da *Candida albicans* lahko povzroči primarno onihomikozo v sklopu kronične mukokutane kandidoze (27) in pri nekaterih imunsko oslabeledih bolnikih. Po mnenju nekaterih kvasovke pri sicer zdravih ljudeh niso primarne povzročiteljice onihomikoze, ampak so na nohtih prisotne kot sekundarni »kolonizatorji« ob nekaterih predispozicijskih dejavnikih (26, 28). Drugi zagovarjajo

stališče, da lahko tudi kvasovke ob nekaterih bolezenskih stanjih primarno povzročijo onihomikozo in da se njihov pomen podcenjuje (23, 29, 30). To stališče podpirajo tudi izsledki novejših imunohistokemičnih raziskav onihomikoze, ki ugotavljajo prisotnost psevdofilamentov v nohtu pri okužbah s kvasovkami *Candida spec.* (31). Med predispozicijskimi dejavniki se najpogosteje omenjajo diabetes, boleznj ščitnice, hipoparatiroidizem, Adisonova bolezen, malabsorpcija in maligni tumorji (1, 29).

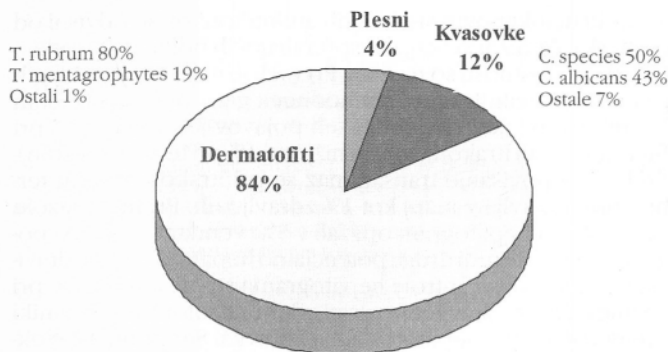
Na nohtih rok najpogosteje opažamo kronične proksimalne in lateralne onihomikoze v sklopu glivične paronihije. Ta onihomikozo je trikrat pogostejša pri ženskah kot pri moških (1). K njenemu nastanku botruje pogosto močenje rok z vodo, pogost stik z živili, ki vsebujejo sladkor, akroasfiksija, hiperhidroza in hormonske spremembe v menopavzi (1). Estrogeni delujejo verjetno zaščitno pri razvoju onihomikoze (32). Primarne distalne in lateralne onihomikoze brez pridružene paronihije so zelo redke, opazili so jih pri bolnikih z vaskularnimi obolenji, Raynaudovim sindromom in Cushingovo boleznijo (29). Totalna distrofična onihomikozo nastane le v sklopu kronične mukokutane kandidoze ali pri imunsko oslabeledih bolnikih (23). Naselitev nohtov s kvasovkami sicer pogosto spremlja psoriatično spremenjene nohte in travmatsko ali kemično povzročene oniholize.

Vsekakor izolacija kvasovk iz nohtov ne potrjuje vedno njihove patogenosti. V praksi je težko ločiti klinično manj pomembno kolonizacijo od prave okužbe. Mikološki izvid moramo vedno interpretirati v povezavi z anamnezo in klinično sliko. Pomembna je narava nativnega izvida in vrsta izolirane kvasovke. Če je v nativnem preparatu prisoten micelij, je vloga kvasovk pri nastanku onihomikoze verjetna (29, 30). *Candida albicans* in *Candida parapsilosis* se obravnavata kot potencialno zelo verjetni primarni povzročiteljici onihomikoze, vloga ostalih kvasovk rodu *Candida* pa je še vedno nedorečena (22, 24). Večkratna osamitev iste vrste kvasovke iz nohtov rok nakazuje njeno patogenost (29). Za sistemsko zdravljenje onihomikoze, povzročene s kvasovkami, naj bi se tako odločili le tedaj, ko je v anamnezi prisoten predispozicijski dejavnik, pomemben za razvoj onihomikoze, ob ustreznih kliničnih slikah, ko je v nativnem mikroskopskem preparatu prisoten micelij, v kulturi pa izolirana *C. albicans* (29).

Plesni redko povzročajo onihomikozo, njihov delež se ocenjuje na 1,5 do 6% vseh onihomikoz, mnogo višji pa je v tropskih in subtropskih deželah (24). Najpogosteje se izolirajo iz nohtov nog. Okužbe z njimi so pogostejše pri starejših ljudeh (1, 22). Za razliko od dermatofitov praviloma nikoli ne povzročijo vnetnih sprememb na koži stopala (24). Večina so sekundarni povzročitelji onihomikoze na prej poškodovanih ali obolelih nohtih. Neredko se izolirajo v sklopu mešanih glivičnih okužb, ki so jih primarno povzročili dermatofiti. Med številnimi plesnimi, ki so potencialni povzročitelji onihomikoze, se med možna primarna povzročitelja prišteva le *Scopulariopsis brevicaulis* in *Hendersonula toruloidea* (22). Plesni povzročajo distalno, lateralno in zelo redko superficialno onihomikozo, ki jo klinično pogosto ni mogoče ločiti od onihomikoze, ki jo povzročajo dermatofiti (1, 19). Za potrditev njihove patogenosti jih je potrebno večkratno osamiti v kulturi (1, 19, 24), kar je v praksi težko zagotoviti. Pomembno je, da jih odkrijemo, ker so zelo odporne na zdravljenje.

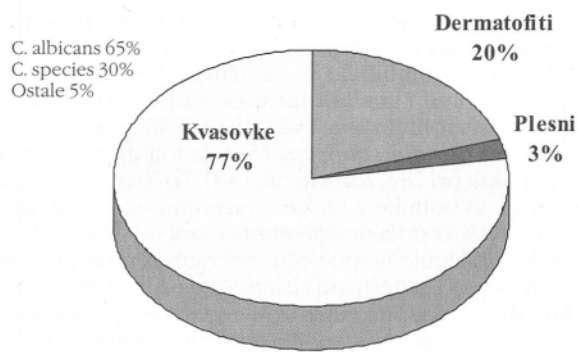
Pomen laboratorijske diagnoze

Pred uvedbo sistemskega antimikotičnega zdravljenja bi morali onihomikozo vedno potrditi z mikološko preiskavo. Le na ta način se lahko izognemo nevarnosti sistemskega antimikotičnega zdravljenja neglivičnih boleznj nohtov. Takšno predpisovanje antimikotikov je strokovno neupravičeno. Preiskava več kot 2000 obolelih nohtov rok in nog s sumom na oni-



Sl. 1. Izolirane glive na nohtih nog pri bolnikih, zdravljenih na Dermatološki kliniki v Ljubljani med 1995. in 1998. letom.

Fig. 1. Fungi, isolated from toenails in patients, treated at the Department of Dermatology in Ljubljana, from 1995 to 1998.



Sl. 2. Izolirane glive na nohtih rok pri bolnikih, zdravljenih na Dermatološki kliniki v Ljubljani med 1995. in 1998. letom.

Fig. 1. Fungi, isolated from fingernails in patients, treated at the Department of Dermatology in Ljubljana, from 1995 to 1998.

homikozo je pokazala v 62% negativen izvid na nohtih rok in v 47% na nohtih nog (23). Podobne klinične spremembe kot onihomikoza povzroča najpogosteje psoriza nohtov, lahko pa tudi mehanične in trofične okvare nohtov, spremembe na nohtih ob ekcematooidnih dermatitisih, bakterijske paronihije, lichen planus, sindrom rumenih nohtov in tumorji hiponihiuma (28, 32).

Zlati standard za potrditev onihomikoze sta še vedno nativni mikroskopski pregled in kultivacija na ustreznem gojišču. Vsaka preiskava sama zase je premalo zanesljiva, le obe skupaj močno povečata senzitivnost in specifičnost mikološkega pregleda. Zanesljivost mikološkega izvida pa je lahko odvisna tudi od narave onihomikoze. Skarifikat moramo odvzeti na meji med bolnim in zdravim delom nohta, kar je pri distalnih onihomikozah s prizadetostjo večje površine nohta pogosto težko. Tako se pri okužbah nohtov nog neredko srečujemo s problemom lažno negativnih kultur ob pozitivnem nativnem izvidu. Take izvide lahko pojasnimo z najdbo nevitlnih gliv na distalnem delu nohta, njihov delež pa naj bi pri okužbah z dermatofiti znašal do 30% (1). Lažno negativen izvid je lahko tudi posledica poprejšnjega antimikotičnega zdravljenja. Pred mikološkim pregledom morajo bolniki vsaj za teden dni opustiti uporabo lokalnih antimikotikov.

V nejasnih primerih lahko za ugotovitev narave bolezni opravimo histološki pregled nohta. Novejše preiskovalne metode – imunohistokemija, pretočna citometrija in PCR – so visoko specifične in občutljive, za enkrat pa se uporabljajo le v raziskovalne namene (31, 33).

Povzročitelji onihomikoze pri naših bolnikih

V času od 1995. do 1998. leta smo na Dermatološki kliniki v Ljubljani zaradi onihomikoze zdravili 830 bolnikov v starosti od 5 do 87 let. 59% je bilo žensk in 41% moških. Dve tretjini bolnikov sta bili starejši od 40 let. Onihomikoza je bila v 63% lokalizirana na nohtih nog, v 22% na nohtih rok in v 15% hkrati na nohtih rok in nog. Onihomikozo smo diagnosticirali s kliničnim pregledom in potrdili s pozitivnim nativnim mikroskopskim pregledom in/ali pozitivno kulturo na gojišču (Sabouraudov dekstrozni agar).

Na nohtih nog smo v 84% izolirali dermatofite, med njimi v 80% *T. rubrum*, v 19% *T. mentagrophytes* in le v 1% druge dermatofite – *T. tonsurans*, *T. violaceum* in v treh primerih *M. canis*. Kvasovke so zavzele 12%, med njimi 43% *C. albicans*, 50% druge kvasovke rodu *Candida* in 7% ostale kvasovke *Trichosporon spec.* V 4% smo izolirali plesni – *Scopulariopsis brevicaulis* in *Aspergillus spec.* (sl. 1).

Delež izoliranih kvasovk na nohtih rok je visok (77%), v 65% je bila izolirana *C. albicans*, v 45% druge kvasovke rodu *Candida* in v 5% ostale kvasovke, pretežno *Trichosporon spec.* Dermatofite smo na nohtih rok izolirali le v 20%, med njimi v 90% *T. rubrum* in v 10% *T. mentagrophytes*. Plesni – *Aspergillus spec.* in *Scopulariopsis brevicaulis* – zavzemajo 3% (sl. 2). Bolniki z onihomikozo nohtov nog so se za zdravljenje odločili pozno, povprečen čas trajanja onihomikoze je znašal pet let. Pri bolnikih z onihomikozo nohtov rok je okužba v povprečju trajala eno leto. Pogosto smo opazili pridruženost drugih glivičnih okužb kože. Onihomikozo nohtov nog je v 72% spremljala klinično izražena Tinea pedis, ki je bila v 52% tudi mikološko potrjena. Pet odstotkov bolnikov je omenjalo, da so imeli v preteklosti glivično okužbo stopala. Pri onihomikozah nohtov rok je bila v 66% pridružena paronihija, pri 7% mikodermatitis dlani ali stopal in pri 7% okužba dlani ali stopal z dermatofiti.

Zdravljenje onihomikoze

Onihomikoze so dolgo veljale za skoraj neozdravljivo glivično okužbo. Lokalni antimikotiki se uporabljajo že več desetletij, a z majhnimi možnostmi za uspešno ozdravitev. Griseofulvin se je uporabljal dobra tri desetletja, zdravljenje z njim pa je trajalo zelo dolgo, pogosto tudi več kot eno leto, s slabimi uspehi (34). Zaradi slabe učinkovitosti in hepatotoksičnosti tudi ketokonazola za to indikacijo ne uporabljamo več (32, 34). V zadnjem desetletju so se s sistemskimi antimikotiki nove generacije – terbinafinom, itrakonazolom in flukonazolom – bistveno izboljšale možnosti za uspešno zdravljenje, čas zdravljenja se je skrajšal na le nekaj mesecev, zmanjšala se je tudi pogostnost stranskih učinkov in kasnejših recidivov (32, 35). Zaradi teh ugodnosti sistemsko zdravljenje onihomikoze v zadnjih letih vse bolj izpodriva lokalno zdravljenje.

Izbira antimikotičnega zdravljenja je odvisna od vrste onihomikoze, klinične slike, povzročitelja, narave predispozicijskih dejavnikov in spremljajočih bolezni, prisotnosti morebitnih kontraindikacij za uvedbo sistemskih antimikotikov in želje bolnika. Iz strahu pred stranskimi učinki mnogi odklanjajo sistemsko zdravljenje.

Lokalni antimikotiki v obliki solucij, krem ali mazil so kot monoterapija le malo učinkoviti, z njimi pa lahko ustavimo napredovanje glivične okužbe (36). Uspešni so pri glivičnih paronihijah, ki jih lahko pozdravimo z lokalnim zdravljenjem, če se bolniki redno zdravijo več mesecev (37). Koristni so tudi kot dopolnilo sistemskemu ali kirurškemu zdravljenju onihomikoze (38). Boljše uspehe lokalnega zdravljenja omogoča kemična ablacija nohta s kombinacijo bifonazola in 40%

uree, ki izboljša penetracijo antimikotika. Primerna je predvsem za zadebeljene nohte z onihogripozo (34, 36).

Med lokalnimi antimikotiki je najučinkovitejši amorolfin v obliki laka za nohte. Zaradi širokospektralnosti je primeren za okužbe z dermatofiti in kvasovkami, uspešnejši pa naj bi bil pri okužbah s *Candido albicans* (39). Izboljšanja z ozdravitvami so opažali pri 78% zdravljenih (39). Tovrstno zdravljenje je primerno za bolnike z blažje izraženimi onihomikozami, ko znaša površina prizadetega nohta manj od tretjine. Izboljšanja lahko pričakujemo po večmesečnem zdravljenju, uspehi pa ne dosegajo uspešnosti sistemskega zdravljenja.

Kirurško ablacija nohta danes le še redkokdaj priporočamo. V poštev prihaja v primeru močno zadebeljenih nohtov z onihogripozo, ob prisotnosti okužb s plesnimi, ki so rezistentne na zdravljenje z antimikotiki ali v izbranih primerih, kadar ni mogoče sistemsko zdravljenje (32). Sicer se je raje izogibamo, ker lahko povzroči poškodbo nohtnega matriksa in posledično trajno deformacijo nohta. Sama po sebi ne zagotavlja ozdravitve in ne zmanjša možnosti pojava recidivov (36). Po kirurški odstranitvi nohta moramo zdravljenje vedno nadaljevati z lokalnim ali sistemskim antimikotikom (32).

Terbinafin je učinkovit sistemski antimikotik za zdravljenje onihomikoz, povzročenih z dermatofiti. Številne študije so dokazale visoko učinkovitost že po šestih tednih zdravljenja onihomikoze nohtov rok in po 12 tednih zdravljenja onihomikoze nohtov nog v dnevnom odmerku 250 mg (40, 41). Odstotki ozdravitev znašajo od 76% (41) do 82% (42) na nohtih nog in do 95% na nohtih rok (42). Visoka učinkovitost terbinafina s kratkotrajnim zdravljenjem je najverjetneje posledica fungicidnega delovanja na dermatofite (43). Že več let ga za to indikacijo uspešno uporabljamo tudi pri nas (44). Pri okužbah nohtov s kvasovkami je uspeh odvisen od vrste kvasovke. Učinkovit je za zdravljenje okužb s *Candido parapsilosis* (45), na katero deluje fungicidno, delovanje na ostale kvasovke pa je slabše od azolnih antimikotikov.

Antimikotik itrakonazol deluje v širokem spektru, fungistatično. Primeren je za zdravljenje okužb z dermatofiti, kvasovkami in nekaterimi plesnimi. Ugodna farmakokinetika zdravila v nohtu omogoča pulzno doziranje, ki je zaradi številnih ugodnosti in nižje cene zdravljenja že nadomestilo kontinuiran način zdravljenja. Za večino onihomikoz zadoščajo trije pulzi (400 mg dnevno en teden v mesecu) (46). Številne študije so potrdile njegovo učinkovitost pri zdravljenju onihomikoz, povzročenih z dermatofiti (32, 35, 47). Mnenja o tem, ali je za zdravljenje teh onihomikoz enako učinkovit kot terbinafin, so deljena. Nekateri ugotavljajo, da je učinkovitost obeh primerljiva (48, 49), drugi pa, da je terbinafin učinkovitejši (50, 51). Rezultate študij je med seboj težko objektivno primerjati zaradi različnih protokolov študij, razlik v doziranju itrakonazola – kontinuirano ali pulzno in neenotnega načina spremljanja bolnikov po koncu zdravljenja. Itrakonazol je uspešen tudi za okužbe nohtov s kvasovkami, kjer odstotki mikoloških ozdravitev dosegajo 90% (35, 37). Za to indikacijo je zdravilo izbire. Z njim imamo tudi sami dobre izkušnje (52).

Okužbe nohtov s plesnimi veljajo za odporne tudi na zdravljenje z novimi antimikotiki. Pri okužbah s *S. brevicaulis* so znani posamezni primeri ozdravitev s terbinafinom (45). Dosedanje izkušnje kažejo, da je onihomikoze, povzročene s *Scopulariopsis brevicaulis* in *Aspergillus spec*, pogosto možno pozdraviti z itrakonazolom, kjer odstotki mikoloških ozdravitev dosegajo 68% (53).

V zadnjih letih se na področju zdravljenja onihomikoz vse bolj uveljavlja tudi flukonazol, ki se že vrsto let uporablja za zdravljenje različnih oblik kandidiaze. Prve večje študije so potrdile njegovo učinkovitost tudi pri zdravljenju onihomikoz, povzročenih z dermatofiti (54, 55). Podatki o uspešnosti zdravljenja okužb nohtov s kvasovkami so za enkrat omejeni. Izgleda, da je optimalen odmerek 300 mg enkrat tedensko, zdravljenje pa naj bi trajalo šest mesecev (55).

Stranski učinki novih sistemskih antimikotikov so odvisni od odmerka, časa zdravljenja in spremljajočih boleznih. Podatki o njihovi pogostnosti so različni. Pri vseh je možen pojav blagih gastrointestinalnih težav, prehodnega glavobola in različnih kožnih izpuščajev. Incidenca teh pojavov je nižja od 2% pri flukonazolu in itrakonazolu in nižja od 1% pri terbinafinu (56). Prehodno povišanje transaminaz se pri itrakonazolu in terbinafinu pojavlja v manj kot 1% zdravljenih. Pri flukonazolu so patološki hepatogram opažali v 5%, vendar so bolniki pogosto prejeli tudi druga potencialno hepatotoksična zdravila (57). Rutinske kontrole hepatograma se priporočajo le pri večmesečnem zdravljenju, zlasti s flukonazolom ali če bolniki prejemajo druga hepatotoksična zdravila. Simptomatske okvare jeter ali težje anafilaktične reakcije se pojavijo izjemoma (56, 57). V odmerkih, ki se uporabljajo za dermatološke namene, pri azolnih antimikotikih niso opažali endokrinoloških stranskih učinkov kot posledice inhibicije metabolizma androgenov in kortizola (56).

Vsi sistemski antimikotiki so kontraindicirani v času nosečnosti in dojenja ali pri znani preobčutljivosti. V času zdravljenja so možne interakcije z drugimi zdravili. Terbinafin deluje neodvisno od citokroma P-450, zato ne povzroča klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili (58). Ketokonazol, itrakonazol in flukonazol lahko potencirajo učinke fenitoina, oralnih hipoglikemikov, digoksina, varfarina, terfenadina, astemizola in ciklosporina (56). Hkrajna uporaba itrakonazola, flukonazola ali ketokonazola s terfenadinom ali astemizolom je kontraindicirana (58).

Zaključek

Onihomikoze so pomembna kronična glivična okužba, ki zaradi možnih zapletov zahteva več pozornosti predvsem pri imunsko oslabilih bolnikih, bolnikih z diabetesom in pri starejših ljudeh s perifernimi vaskularnimi boleznimi. Povzročitelji onihomikoze, ki smo jih osamili pri naših bolnikih, so podobni kot v drugih evropskih državah. Pojavljanje onihomikoze nohtov nog je tesno povezano z glivičnimi okužbami stopal, najpogostejši povzročitelji pa so dermatofiti. Visok odstotek izoliranih kvasovk z nohtov rok zahteva previdno interpretacijo in upoštevanje možnosti pasivne naselitve kvasovk pri nekaterih drugih boleznih nohtov. Njihova prisotnost na nohtih ne potrjuje vedno tudi patogenosti in ne zahteva takojšnjega uvajanja sistemskega antimikotičnega zdravljenja. Pri zdravljenju onihomikoze in preprečevanju recidivov moramo upoštevati tudi možne predispozicijske dejavnike.

Zaradi podobnosti klinične slike onihomikoze z nekaterimi drugimi boleznimi nohtov je potrebno pred uvedbo sistemskega antimikotičnega zdravljenja opraviti mikološki pregled. Večja varnost novih sistemskih antimikotikov prinaša nevarnost, da bi jih brez poprejšnjega mikološkega pregleda začeli predpisovati tudi za neglivična obolenja nohtov, kar v praksi velikokrat opažamo. Pri antimikotikih širokega spektra bi s tem lahko prispevali k hitrejšemu razvoju rezistence gliv, predvsem kvasovk. Pred sistemsko uvedbo antimikotikov zato priporočamo laboratorijsko potrditev diagnoze ali pa prepustiti odločitev o nadaljnjem zdravljenju specialistu.

Literatura

1. Andre J, Achten G. Onychomycosis. *Int J Dermatol* 1987; 26: 481-90.
2. Scher RK. Onychomycosis: A significant medical disorder. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: S2-S5.
3. Scher RK. Onychomycosis is more than a cosmetic problem. *Br J Dermatol* 1994; 130: Suppl 43: 15-5.
4. Haneke E. The potential risk of not treating onychomycosis. In: Proceedings of the Second International Symposium on Onychomycosis. Florence, Italy: Gardiner-Caldwell Communications, 1995: 12-4.
5. Gruseck E, Abeck D, Ring J. Relapsing severe Trichophyton rubrum infection in an immunocompromised host: evidence of onychomycosis as a source of reinfection based on lectin typing. *Mycoses* 1993; 36: 275-8.

6. Leib SL. Recurrent erysipelas - tinea pedis et unguium - chronic venous insufficiency. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 1089-90.
7. Rich P. Special patient populations: Onychomycosis in the diabetic patient. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: S10-S2.
8. Gupta AK, Konnikov N, MacDonald P. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: a multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998; 139: 665-71.
9. Nelson PE, Dignani MC, Anaisie EJ. Taxonomy, biology and clinical aspects of *Fusarium* species. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 479-504.
10. Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: S19-S23.
11. Ward PE. Atopy and reaction to nail dust inhalation. *Clin Pediatr Med Surg* 1995; 12: 275-8.
12. Schwartz HJ, Ward GW. Onychomycosis, trichophyton allergy and asthma - a causal relationship? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 523-4.
13. Lubeck DP, Patrick DL, McNulty P, Fifer SK, Birnbaum J. Quality of life of persons with onychomycosis. *Qual Life Research* 1993; 2: 341-8.
14. Gregory N. Special patient populations: Onychomycosis in the HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: S13-S6.
15. Conant MA. The AIDS epidemic. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S47-S50.
16. Editorial. Prevalence, morbidity and cost of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 395-401.
17. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992; 126: Suppl 39: 23-7.
18. Heikkilä H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br J Dermatol* 1995; 133: 699-703.
19. Williams HC. The epidemiology of onychomycosis in Britain. *Br J Dermatol* 1993; 129: 101-9.
20. Zaias N. Onychomycosis. *Dermatol Clin* 1985; 3: 445-60.
21. Elewski B, Charif LM. The prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1172-3.
22. English MP. Nails and fungi. *BJ Dermatol* 1976; 94: 697-701.
23. Clayton YM. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatophytoses. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: Suppl 1: 37-40.
24. Midgley G, Moore MK, Cook JC, Phan QG. Mycology of nail disorder. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S68-S74.
25. Zaias N. Chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: S17-S20.
26. Zaias N, Tosti A, Rebell G et al. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis caused by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 302-4.
27. Zaias N. Onychomycosis. *Arch Dermatol* 1972; 105: 263-74.
28. Scher RK. Advances in the diagnosis and treatment of onychomycosis. *Hospital Medicine* 1998; 34: 11-20.
29. Hay RJ, Baran R, Moore MK, Wilkinson JD. *Candida* onychomycosis - an evaluation of the role of *Candida* species in nail disease. *Br J Dermatol* 1988; 118: 47-58.
30. Faergemann J. The role of yeasts in onychomycosis. *Mycoses* 1996; 39: 223-4.
31. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Greimers R, Piérard GE. Fungi in onychomycosis. A study by immunohistochemistry and dual flow cytometry. *J Eur Acad Dermatol* 1995; 4: 123-30.
32. Elewski B, Hay RJ. Update on the Management of onychomycosis: Highlights of the Third Annual International Summit on Cutaneous Antifungal Therapy. *Clin Infectious Diseases* 1996; 23: 305-13.
33. Baeck SC, Chae HJ, Houh D, Byun DG, Cho BK. Detection and differentiation of causative fungi of onychomycosis using PCR amplification and restriction enzyme analysis. *Int J Dermatol* 1998; 37: 682-6.
34. Korting HC, Schäfer-Korting M. Is Tinea Unguium Still Widely Incurable? A review three decades after the introduction of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1992; 128: 243-8.
35. Roseeuw D, De Doncker P. New approaches to the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: S45-S50.
36. Daniel CR. Traditional management of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: S21-S5.
37. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC. Fungal nail diseases: a guide to good practise (report of a Working Group of the British Society for Medical Mycology). *Br Med J* 1995; 311: 1277-81.
38. Cohen PR, Scher RK. Topical and surgical treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: S74-S7.
39. Zaig M, Bergstraesser M. Amorolfine in the treatment of onychomycoses and dermatomycoses (an overview). *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: Suppl 1: 61-70.
40. Hofmann H, Bräutigam M, Wiedinger G et al. Treatment of toenail onychomycosis. A randomized, double-blind study with terbinafin and griseofulvin. *Arch Dermatol* 1995; 131: 919-22.
41. Haneke E, Tausch I, Bräutigam M et al. Short-duration treatment of fingernail dermatophytosis: a randomized, double-blind study with terbinafin and griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 72-7.
42. Goodfield MJD. Short-duration therapy with terbinafine for dermatophyte onychomycosis: multicentre trial. *Br J Dermatol* 1992; 126: Suppl 39: 33-5.
43. Clayton YM. Relevance of broad-spectrum and fungicidal activity of antifungals in the treatment of dermatomycoses. *Br J Dermatol* 1994; 130: Suppl 43: 7-8.
44. Lunder M, Podrumac B, Dragoš V, Lunder T. Zdravljenje dermatofitskih okužb s terbinafinom (Lamisil). *Zdrav Vestn* 1996; 65: 17-9.
45. Nolting S, Bräutigam M, Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. *Br J Dermatol* 1994; 130: Suppl 43: 16-21.
46. De Doncker P, Decroix J, Pierard GE. Antifungal pulse therapy for onychomycosis. A pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse with itraconazole. *Arch Dermatol* 1996; 132: 34-41.
47. Havu V, Brandt H, Heikkilä H, Hollmen A. A double-blind, randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 230-4.
48. Tosti A, Piraccini BM, Stinchi C, Venturo N, Bardazzi F, Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: An open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 595-600.
49. Arenas R, Dominguez-Cherit J, Fernandez LM. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. *Int J Dermatol* 1995; 34: 138-43.
50. De Backer M, De Vroey C, Lesaffre E, Scheys I, De Keyser P. Twelve weeks of continuous oral therapy for toenail onychomycosis caused by dermatophytes: A double-blind comparative trial of terbinafine 250 mg/day versus itraconazole 200 mg/day. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S57-S63.
51. Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE, Weidinger G. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *Br Med J* 1995; 311: 919-22.
52. Prelog I, Dolenec-Voljč M. Intermittent itraconazole in the treatment of distolateral onychomycosis - our experience. *Acta Dermatovenerologica A.P.A.* 1998; 7: 153-6.
53. De Doncker PRG, Scher RK, Baran RL. Itraconazole therapy is effective for pedal onychomycosis caused by some nondermatophyte molds and in mixed infection with dermatophytes and molds: A multicenter study with 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 173-7.
54. Elewski BE. Once-weekly fluconazole in the treatment of onychomycosis: Introduction. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S73-S6.
55. Scher RK, Breneman D, Rich P et al. Once-weekly fluconazole (150, 300, or 450 mg) in the treatment of distolateral subungual onychomycosis of the toenail. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: S77-S86.
56. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 911-33.
57. Hay RJ. Risk/benefit ratio of modern antifungal therapy: Focus on hepatic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: S50-S4.
58. Brodell RT, Elewski BE. Clinical Pearls: Systemic antifungal drugs and drug interactions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 259-60.



Novartis v dermatologiji

Od poznavanja kože
do umetnosti zdravljenja

Visoko kvalitetni zdravili

Lamisil® (terbinafin) in
Neoral® (ciklosporin)
zaznamujeta dermatologijo danes.

Inovativne raziskave

stremijo k izboljšanju zdravljenja v prihodnosti.

Vaš partner v dermatologiji

trudimo se z vami,
da najdemo rešitev za vsakega bolnika.

Informacije in literatura
so na voljo pri
Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Dunajska 22, 1511 Ljubljana
telefon (061) 133 04 04,
faks (061) 133 96 55



NOVARTIS

**Kvaliteta, inovativnost,
sodelovanje v dermatologiji.**

Strokovni prispevek/Professional article

DOLGOROČNI USPEHI ZDRAVLJENJA ONIHOMIKOZE NOHTOV NOG

LONG TERM OUTCOMES IN THE TREATMENT OF TOENAIL ONYCHOMYCOSIS

Christa De Cuyper

Department of Dermatology, AZ Sint-Jan, Ruddershove, B8000, Brugge, Belgium

Prispelo 1999-03-01, sprejeto 1999-11-04; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-13-6

Ključne besede: onihomikoza; antimikotiki; terbinafin; itraconazol; zdravljenje

Izvelek – Izhodišča. Pri bolnikih z onihomikozo nohtov nog je malo znanega o dolgoročnih uspehih zdravljenja z novima antimikotikoma – terbinafinom in itraconazolom.

Material in metode. Med letoma 1991 in 1994 smo sodelovali v dveh multicentričnih študijah. Prva je primerjala dva dneva odmerka terbinafina – 250 mg (skupina 1) s 500 mg (skupina 2) v 16-tedenskem zdravljenju onihomikoze nohtov nog, druga pa terbinafin 250 mg dnevno s itraconazolom 200 mg dnevno v 12-tedenskem sistemskem zdravljenju onihomikoze nohtov nog. Pri bolnikih smo izsledke analizirali ločeno in opravili ponovno oceno več kot dve leti po koncu vsake študije.

Rezultati. V prvo študijo smo vključili 45 bolnikov, od njih je 37 izpolnilo protokol študije in bilo ocenjenih v 48. tednu, ob koncu študije. V skupini 1 je bilo 89% klinično ozdravljenih ali so imeli minimalne rezidualne spremembe; 84% je imelo negativen mikološki izvid. V skupini 2 je bilo 94% bolnikov klinično ozdravljenih ali so imeli minimalne rezidualne spremembe; 94% je imelo negativen mikološki izvid. 35 bolnikov smo ponovno pregledali po daljšem času. V skupini 1 je bilo 82% klinično ozdravljenih ali so imeli minimalne spremembe, 82% je imelo negativen mikološki izvid. V skupini 2 je bilo 94% klinično ozdravljenih ali so imeli minimalne rezidualne spremembe in 83% z negativnim mikološkim izvidom.

V drugo študijo, ki je primerjala terbinafin z itraconazolom, smo vključili 42 bolnikov, med njimi jih je 37 zaključilo protokol študije, 34 pa se jih je vrnilo na kontrolo po dveh letih. V 48. tednu je bilo v skupini, zdravljeni s terbinafinom, 75% klinično ozdravljenih ali so imeli minimalne rezidualne spremembe, 90% pa je imelo negativen mikološki izvid. Po dveh letih je imel le eden izmed teh bolnikov klinično in mikološko ugotovljen recidiv onihomikoze. V skupini, zdravljeni z itraconazolom, so bili le štirje bolniki (23%) v 48. tednu mikološko ozdravljeni, eden izmed njih je bil klinično ozdravljen, trije pa so imeli izražene minimalne rezidualne spremembe. Trije od teh bolnikov so imeli po dveh letih pozitiven mikološki izvid. Sedem bolnikov, ki so imeli v 48. tednu še klinično in mikološko potrjeno onihomikozo, smo naknadno zdravili 12 tednov s terbinafinom 250 mg dnevno. Šest izmed njih je imelo negativen mikološki izvid ob kasnejši, dolgoročni oceni.

Zaključki. Izsledki študij potrjujejo, da so odlični uspehi zdravljenja onihomikoze nohtov nog prisotni tudi še po dveh letih. Nizek odstotek recidivov verjetno lahko pojasnimo s fungicid-

Key words: onychomycosis; antifungals; terbinafine; itraconazole; treatment

Abstract – Background. Little is known about the long term outcome of patients treated for toenail onychomycosis with the new antifungals terbinafine and itraconazole.

Material and methods. Between 1991 and 1994 our center participated in two multicenter trials, the first comparing two doses of terbinafine 250 mg/day (group I) and 500 mg/day (group II), in a 16-week treatment of toenail onychomycosis, the second comparing terbinafine 250 mg daily and itraconazole 200 mg daily in a 12 week oral treatment of toenail onychomycosis. We analyzed the data of our patients separately and performed a long term follow-up of more than two years after the end of each study.

Results. A total of 45 patients were enrolled in the first study, 37 completed the study protocol and were evaluated at week 48 (end of the study). In group I, 89% were clinically cured or had minimal residual lesions; 84% were mycologically negative. In group II, 94% were clinically cured or had minimal residual lesions, 94% were mycologically negative. Thirty-five patients returned for long term follow-up. In group I, 82% were clinically healed or had minimal residual lesions and 82% had negative mycology. In group II, 94% were clinically cured or had minimal lesions and 83% were mycologically negative. In the second study comparing terbinafine with itraconazole a total of 42 patients were included, 37 completed the study protocol, 34 returned for control two years later. At week 48, 75% in the terbinafine group were clinically cured or had minimal residual lesions, 90% were mycologically negative. After two years only one of these patients presented with a clinical and mycological relapse of onychomycosis. In the itraconazole group only 23% (4 patients) were mycologically cured at week 48, one of them was clinically healed and three presented with minimal residual lesions. Three of these patients had positive mycology two years later. Seven patients with persistent clinical and mycological diagnosis of onychomycosis at week 48, subsequently received a treatment with terbinafine 250 mg/day for 12 weeks. Six out of seven were mycologically negative at long term evaluation.

Conclusions. These results indicate that the excellent therapeutic response to terbinafine in toenail onychomycosis is maintained after two years. The low relapse rate can probably be explained by the fungicidal effect of the molecule. In contrast we observed a much higher failure and relapse rate

nim delovanjem terbinafina. Nasprotno smo ugotavljali slabše klinične uspehe in visok odstotek recidivov pri bolnikih, zdravljenih z itraconazolom. Pri teh bolnikih se ponuja kot dobra rešitev ponovno zdravljenje s terbinafinom.

in the patients treated with itraconazole. In these patients a second treatment with terbinafine offers a good solution.

Uvod

Splošno znano je, da so uspehi zdravljenja onihomikoz z grizeofulvinom slabi in recidivi pogosti. Z novima antimikotikoma - terbinafinom in itraconazolom - lahko dosežemo boljše uspehe zdravljenja. Pri večini študij o onihomikozah so učinkovitost ocenjevali v 48. do 52. tednu. Tak protokol je lahko udoben, vendar lahko tudi preceni delež uspešnih zdravljenj s preiskovanim zdravilom zaradi pomanjkljivega upoštevanja fiziologije rasti nohtov. Nohti na nogah izrastejo na novo v 12-18 mesecih, zato lahko s prezgodnjim zaključkom spremljanja bolnika spregledamo še neozdravljene okužbe. Za ustrezno oceno uspešnosti zdravljenja onihomikoze je potrebno bolnike spremljati vsaj dve leti po začetku študije. Zato ni presenetljivo, da je tako malo podatkov o recidivih in dolgoročnih izidih zdravljenja pri bolnikih z onihomikozo nohtov nog.

Med 1991. in 1994. letom smo sodelovali v dveh multicentričnih študijah sistemskega zdravljenja onihomikoze nohtov nog, povzročene z dermatofiti. Prva je preučevala odmerek terbinafina (Lamisil), druga pa je bila primerjalna študija med terbinafinom in itraconazolom. Da bi bolje ocenili dolgoročno učinkovitost zdravljenja z obema antimikotikoma, smo populaciji bolnikov, ki smo jih prispevali v študijah, ponovno ocenili dve leti po koncu vsake študije.

Prva študija

Prva študija je bila randomizirana, dvojno slepa, primerjalna, multicentrična, preiskovala je učinkovitost terbinafina v dnevni odmerku 250 mg/dan (skupina 1) z dnevni odmerkom 500 mg/dan (skupina 2). Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Prvotno je bilo vključenih 125 oseb, od teh jih je bilo v 48. tednu ocenjenih 100. V skupini 1 (n = 49) je bila mikološka ozdravitev dosežena pri 84,4%, klinična ozdravitev ali prisotnost minimalnih rezidualnih sprememb (MRL) na nohtih pa pri 89,6% preiskovancev. V skupini 2 (n = 51) je bila mikološka ozdravitev prisotna pri 89,6% in klinična ozdravitev pri 88,3% preiskovancev.

V študiji smo sodelovali s 45 osebami, med njimi je bilo v 48. tednu ocenjenih 37, 19 v skupini 1 in 18 v skupini 2. V skupini 1 je bila mikološka ozdravitev prisotna pri 84%, klinična ozdravitev ali prisotnost MRL pa pri 89% preiskovancev.

V skupini 2 je bila mikološka ozdravitev prisotna v 94% in v enakem odstotku tudi klinična ozdravitev ali prisotnost MRL. Naši podatki so primerljivi z že znanimi podatki iz literature. Po daljšem času, več kot 104 tedne po koncu študije, smo ponovno ocenili 35 oseb, 17 v skupini 1 in 18 v skupini 2. V skupini 1 je bilo še vedno 82% bolnikov (n = 14) mikološko negativnih in enak odstotek je imel tudi klinično zdrave nohte ali prisotne MRL. V skupini 2 je bilo 83% (n = 15) bolnikov mikološko in 94% (n = 17) klinično ozdravljenih. Samo po ena oseba v vsaki skupini je imela recidiv.

V tej študiji je bilo število bolnikov, ki smo jih ocenili po dveh letih, majhno. Ne glede na to se zdi, da se visoki odstotki mikoloških in kliničnih ozdravitev s terbinafinom v 48. tednu obdržijo tudi do drugega leta in dlje. Nizek odstotek recidivov je verjetno posledica fungicidnega delovanja terbinafina.

Druga študija

Druga študija je bila randomizirana, dvojno slepa, paralelna in multicentrična, primerjala je dolgoročno učinkovitost terbinafina v odmerku 250 mg/dan z itraconazolom 200 mg/dan pri bolnikih z onihomikozo nohtov nog, povzročeno z dermatofiti. Zdravljenje je trajalo 12 tednov. Vključenih je bilo 372 bolnikov, od tega jih je bilo v 48. tednu ocenjenih 331. V skupini bolnikov, ki so prejeli terbinafin (n = 163), je bila mikološka ozdravitev prisotna v 73% (n = 119), v skupini bolnikov, ki je prejela itraconazol (n = 168) pa 48% (n = 77). Razlika je bila statistično pomembna (p < 0,0001) v prid terbinafinu. Klinična ozdravitev ali prisotnost MRL je bila v skupini, ki je prejela terbinafin, prisotna v 76,3%, v primerjavi z 58,1% v skupini, ki je prejela itraconazol. Razlika je bila statistično pomembna (p < 0,001) v prid terbinafinu.

Pri preiskovancih v tej študiji smo ocenjevali klinične znake in simptome in mikološke izvide (z direktno mikroskopijo in pozitivno kulturo z dermatofitom v centralnem laboratoriju) v 4., 8., 12., 24., 36. in 48. tednu. V 48. tednu je bila opravljena globalna klinična ocena, glede na katero smo preiskovance razdelili v štiri skupine: v skupino s popolno ozdravitvijo, s prisotnostjo MRL (minimalna distalna hiperkeratoza in/ali oniholiza), z zmernim izboljšanjem ali neuspešnim zdravljenjem. Redno smo opravili rutinske laboratorijske preiskave krvne slike in teste jetrne in ledvične funkcije.

V študiji smo sodelovali z 42 osebami, med njimi jih je bilo 37 ocenjenih v 48. tednu (20 v skupini, ki je prejela terbinafin, in 17 v skupini, ki je prejela itraconazol). Po daljšem času, več kot dve leti po zaključku študije, smo 34 od njih ponovno pregledali, 18 v skupini, ki je prejela terbinafin, in 16 v skupini, ki je prejela itraconazol. Klinični in mikološki rezultati v 48. tednu in po 2 letih so za obe skupini prikazani v tabelah 1 in 2.

V skupini oseb, ki smo jih zdravili s terbinafinom, je bilo v 48. tednu 15 oseb (75%) klinično zdravih ali s prisotnostjo MRL in negativnim mikološkim izvidom, eden je imel MRL, pozitiven nativni izvid in negativno kulturo, trije zmerno klinično izboljšanje in negativni mikološki izvid, pri enem preiskovancu nismo opazili izboljšanja. Po več kot dveh letih je 16 oseb imelo klinično ozdravitev ali MRL in negativni mikološki izvid, pri enem smo opazili zmerno izboljšanje in negativni mikološki izvid, pri enem se je pojavil recidiv, dva bolnika pa se nista vrnila na pregled. Bolnike, pri katerih nismo opazili izboljšanja v 48. tednu, smo ponovno zdravili s terbinafinom. Pri njih smo ob koncu spremljanja ugotavljali klinično in mikološko ozdravitev.

V primerjavi z impresivnimi rezultati zdravljenja s terbinafinom pa so bili uspehi pri osebah, zdravljenih z itraconazolom, slabši (tab. 2). V 48. tednu smo le pri štirih preiskovancih (23,5%) opazili klinično ozdravitev ali prisotnost MRL in negativni mikološki izvid, 8 jih je imelo MRL in pozitiven nativni izvid in/ali kulturo, pri petih je bilo zdravljenje klinično in mikološko opredeljeno kot neuspešno. Po daljšem času smo pri sedmih od 13 preiskovancev, pri katerih zdravljenje ni bilo uspešno ali so imeli še pozitiven mikološki izvid, ponovili zdravljenje s terbinafinom, kar prikazuje tabela 2, in pri oceni podatkov v njej je potrebno to dejstvo upoštevati. Med preiskovanci, ki niso prejeli dodatnega zdravljenja, je bil eden klinično ozdravljen, vendar je imel pozitiven mikološki izvid kulture, pri petih se je pojavil recidiv ob pozitivni kulturi, pri enem

Tab. 1. Klinični in mikološki status v 48. tednu in po več kot dveh letih pri osebah ($n = 20$) z onihomikozo nohtov nog, zdravljenih s terbinafinom 250 mg/dan 12 tednov. C – ozdravitev / cured; MRL – minimalne rezidualne spremembe / minimal residual lesions; MI – zmerno izboljšanje / moderate improvement; F – neuspeh zdravljenja / failure; LFU – izgubljeni med spremljanjem / lost for follow up; R – recidiv / relapse; N/A – podatki neznani / unknown data; poz. – pozitivno / positive; neg. – negativno / negative. Osebe, označene z zvezdico, so po končni oceni v študiji v 48. tednu prejele ponovno zdravljenje s terbinafinom, glej besedilo.

Tab. 1. Study period (double-blind): terbinafine 250 mg daily for 12 weeks with end evaluation at week 48. Long-term (open) evaluation at more than 2 years after the end of the study.

Oseba Patient	48. teden Week 48			Več kot 2 leti More than 2 years		
	Klinični status Clinic	Mikološki status Mycology		Klinični status Clinic	Mikološki status Mycology	
		Nativni izvid Microsc.	Kultura Culture		Nativni izvid Microsc.	Kultura Culture
1	C	neg.	neg.	C	neg.	neg.
2	C	neg.	neg.	C	neg.	neg.
3	C	neg.	neg.	C	neg.	neg.
4	MRL	neg.	neg.	C	neg.	neg.
5	MRL	neg.	neg.	C	neg.	neg.
6	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
7	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
8	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
9	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
10	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
11	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
12	MRL	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
13	MRL	neg.	neg.	R	poz.	poz.
14	MI	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
15	MI	neg.	neg.	MRL	neg.	neg.
16	MI	neg.	neg.	MI	neg.	neg.
17	MRL	poz.	neg.	MRL	neg.	neg.
18*	F	poz.	poz.	C	neg.	neg.
19	MRL	neg.	neg.	LFU	N/A	N/A
20	MRL	neg.	neg.	LFU	N/A	N/A
Izključena oseba						
Drop out						
21*	MRL	poz.	poz.	MRL	neg.	neg.

smo opazili recidiv in negativen izvid kulture, pri dveh zdravljenih ni bilo uspešno, eden pa se ni vrnil na pregled.

Skupno je deset oseb prejelo zdravljenje s terbinafinom po končani študiji: sedem, pri katerih je bilo zdravljenje z itrakonazolom neuspešno v 48. tednu (tab. 2), eden, pri katerem je bilo neuspešno zdravljenje s terbinafinom (tab. 1), in dva (po eden iz vsake skupine), ki sta bila izključena zaradi nenormalnih jetrnih testov, vendar sta kasneje sprejela ponovno odprto zdravljenje. To podskupino bolnikov bi lahko upravičeno obravnavali kot posebej težavno (odporno na zdravljenje). Pri sedmih od njih smo dosegli klinično ozdravitev ali prisotnost MRL ter negativni mikološki izvid, v ostalih treh primerih zmerno izboljšanje, pri dveh negativni mikološki izvid.

Število preiskovancev je tudi v tej študiji majhno, vendar pa je jasno razvidno, da so bili odlični uspehi zdravljenja s terbinafinom, doseženi v 48. tednu, prisotni tudi še po dveh in več letih. Neuspešno zdravljenje in recidivi so bili pri itrakonazolom precej pogostejši. Preiskovanci, pri katerih zdravljenje z itrakonazolom ni bilo uspešno, so bili kasneje uspešno zdravljeni s terbinafinom.

Druge študije

V avstralski dvodelni klinični študiji (3) so bili preiskovanci z onihomikozo nohtov nog naključno razporejeni bodisi v skupino, zdravljen s terbinafinom z odmerkom 250 mg dnevno,

Tab. 2. Klinični in mikološki status v 48. tednu in po več kot dveh letih pri osebah ($n = 17$) z onihomikozo nohtov nog, zdravljenih z itrakonazolom 200 mg/dan 12 tednov. C – ozdravitev / cured; MRL – minimalne rezidualne spremembe / minimal residual lesions; MI – zmerno izboljšanje / moderate improvement; F – neuspeh zdravljenja / failure; LFU – izgubljeni med spremljanjem / lost for follow up; R – recidiv / relapse; N/A – podatki neznani / unknown data; poz. – pozitivno / positive; neg. – negativno / negative. Osebe, označene z zvezdico, so po končni oceni v študiji v 48. tednu tudi prejele ponovno zdravljenje s terbinafinom, glej besedilo. Oseba 16 je po končanem protokolu študije z itrakonazolom v 48. tednu prejela lokalno zdravljenje.

Tab. 2. Study period (double blind): itraconazole 200 mg daily for 12 weeks with end evaluation at week 48. Long-term (open) evaluation at more than 2 years after the end of the study.

Oseba Patient	48. teden Week 48			Več kot 2 leti More than 2 years		
	Klinični status Clinic	Mikološki status Mycology		Klinični status Clinic	Mikološki status Mycology	
		Nativni izvid Microsc.	Kultura Culture		Nativni izvid Microsc.	Kultura Culture
1	C	neg.	neg.	C	neg.	poz.
2	MRL	neg.	neg.	R	poz.	poz.
3	MRL	neg.	neg.	R	neg.	poz.
4	MRL	poz.	neg.	R	poz.	poz.
5	MRL	poz.	neg.	R	poz.	poz.
6	MRL	poz.	neg.	R	neg.	poz.
7*	MRL	poz.	poz.	MRL	neg.	neg.
8*	MRL	poz.	poz.	MRL	neg.	neg.
9*	MRL	neg.	poz.	MI	poz.	poz.
10*	MRL	poz.	poz.	MRL	neg.	neg.
11*	F	poz.	poz.	MRL	neg.	neg.
12*	F	poz.	poz.	MI	neg.	neg.
13*	F	poz.	poz.	C	neg.	neg.
14	F	poz.	poz.	F	poz.	poz.
15	F	poz.	neg.	F	poz.	poz.
16	MRL	neg.	poz.	R	neg.	neg.
17	MRL	neg.	neg.	LFU	N/A	N/A
Izključena oseba						
Drop out						
18	MI	poz.	neg.	MI	neg.	neg.
19	F	poz.	neg.	F	neg.	neg.

ali v skupino, zdravljen s placebom. Zdravljenje je trajalo 12 tednov, sledilo pa je še 12-tedensko spremljanje bolnikov. V 24. tednu so bile mikološke kulture negativne pri 88% preiskovancev, zdravljenih s terbinafinom, v primerjavi z le 29% v skupini s placebom ($p < 0,001$). Neuspešno zdravljenim bolnikom so ponudili nadaljnje odprto zdravljenje s terbinafinom v enakem odmerku za nadaljnjih 12 tednov (od 28. tedna dalje). Vsi preiskovanci ($n = 111$) so bili ocenjeni v 48. tednu, ko je bila skupna mikološka ozdravitev prisotna v 94%. V poznejši študiji (4) so bili vsi razpoložljivi preiskovanci ($n = 77$) ponovno ocenjeni povprečno (mediana) 138 tednov po vstopu v študijo. V tem času je bilo 72,7% ($n = 56$) še vedno opredeljenih kot dobro odzivnih (negativna kultura in prisotnost vsaj 3 mm rasti novega, zdravega nohta). Ti dobri uspehi zdravljenja so v nasprotju s tistimi pri 65 preiskovancih v finski študiji, zdravljenih bodisi pulzno ali kontinuirano z itrakonazolom (5): klinični in mikološki uspehi zdravljenja so bili v 36. tednu 45% in 95%, vendar so se v 104. tednu znižali na 37% in 55%. V drugi študiji je Havu s sodelavci (6) primerjal učinkovitost 12-tedenskega zdravljenja s terbinafinom v odmerku 250 mg dnevno ($n = 46$) s flukonazolom v odmerku 150 mg dnevno 12 tednov ($n = 43$) ali 24 tednov ($n = 41$). V 60. tednu je bil nativni izvid v skupini, zdravljeni s terbinafinom, negativen v 89%, v skupinah, zdravljenih s flukonazolom, pa v 51% in 46%. Ustrezne vrednosti za negativen izvid kulture so 96%, 72% in 76%. V skupini, zdravljeni s terbinafinom, je

bila v 12. tednu klinična učinkovitost prisotna v 60%, v 60. tednu pa se je povečala na 85%. Nasprotno pa se je v skupinah preiskovancev, zdravljenih s flukonazolom, klinična učinkovitost od 12. do 60. tedna znižala s 35% na 23% in z 48% na 44% v vsaki skupini.

V randomizirani, dvojno slepi študiji (7) pri preiskovancih z onihomikozo nohtov nog se je terbinafin izkazal kot signifikantno učinkovitejši od itraconazola tako glede mikološke ozdravitve kot kliničnega izboljšanja. Po približno treh letih (2,8 do 3,5 leta) so ponovno pregledali skupno 47 oseb, ki so bile ozdravljene z enim ali drugim antimikotikom (8). V tem času je šest oseb v skupini, zdravljeni s terbinafinom ($n = 26$), in šest v skupini, zdravljeni z itraconazolom ($n = 21$), imelo recidiv, vendar je ocena vseh nohtov pokazala signifikantno bolj prizadete nohte v skupini, zdravljeni z itraconazolom. Terbinafin tako lahko zagotavlja boljšo zaščito nohtov pred ponovno glivično okužbo še več let po koncu zdravljenja.

Odperta, multicentrična študija (9) je preučevala učinkovitost terbinafina v zdravljenju onihomikoze nohtov nog in nohtov rok. Osebe z onihomikozo nohtov rok ($n = 32$) so prejemale terbinafin v odmerku 250 mg dnevno osem tednov, tisti z onihomikozo nohtov nog ($n = 20$) pa v enakem odmerku 12 tednov. Bolnike so kratkoročno spremljali v 24. in 48. tednu, dolgoročno pa še dvakrat, 24 in 48 mesecev po koncu zdravljenja. Pri bolnikih z onihomikozo nohtov rok je bila mikološka ozdravitev v 24. mesecu 100% ($n = 32$), v 48. mesecu pa 91% (pri 20 od 22 razpoložljivih preiskovancev). Klinična ozdravitev je bila v 24. mesecu 88% in v 48. mesecu 91%. Pri preiskovancih z onihomikozo nohtov nog je bila mikološka ozdravitev v 24. mesecu 90% ($n = 20$) in v 48. mesecu 86% ($n = 12$ od 14 razpoložljivih bolnikov); klinična ozdravitev je bila v 24. mesecu 95% in v 48. mesecu 71%. Ti podatki kažejo na vztrajanje odličnih uspehov zdravljenja s terbinafinom tudi še po štirih letih.

Končno je bil v severnoameriški študiji (10), ki je primerjala učinkovitost terbinafina v odmerku 250 mg dnevno, 12 ali 24 tednov pri 358 osebah z onihomikozo nohtov nog, klinični uspeh – definiran kot negativni nativni izvid in kultura in rast vsaj 5 mm novega, neprizadetega nohta v 48. tednu – ocenjen v 48., 72. in 96. tednu, kot tudi pri kasnejših ocenah. V 96. tednu sta obe vrednosti presegle 80%. Delež recidivov in neuspešno zdravljenih je bil nizek (6%), kar potrjuje zmožnost terbinafina, da doseže in obdrži visoko terapevtsko učinkovitost po kratkem času zdravljenja.

Razpravljanje

Navedene študije potrjujejo, da odlični klinični in mikološki uspehi zdravljenja s terbinafinom, ki smo jih opažali v času od 48. do 60. tedna, vztrajajo tudi še po dveh letih in kasneje. Lastne izkušnje z itraconazolom so nas razočarale zaradi slabše uspešnosti zdravljenja in pogostejših recidivov.

Pri onihomikozi nohtov nog se uspehi zdravljenja verjetno precenjujejo. Prvi razlog za to, omenjen že uvodoma, je prekratko spremljanje bolnikov po končanem uživanju zdravil, če upoštevamo čas, potreben za popolno prerast nohta. Če bolnike prenehamo spremljati v 48. do 52. tednu, bomo spregledali kasne recidive.

Pomembno je tudi, da opravimo dolgoročno ponovno oceno kliničnega stanja. Na primer: bolnika 4 in 5 v tabeli 1 sta imela v 48. tednu MRL, po 2 letih pa sta bila klinično ozdravljena. Bolnika 14 in 15 sta imela zmerno izboljšanje v 48. tednu, po 2 letih pa MRL. Nagnjenja k dolgoročnemu izboljševanju klinič-

nih sprememb po zdravljenju s terbinafinom pa nismo opažali pri bolnikih, zdravljenih z itraconazolom (tab. 2). Nasprotno je imelo šest oseb v MRL v 48. tednu celo recidiv. Te ugotovitve narekujejo potrebo po pogostejšem spremljanju oseb, zdravljenih z itraconazolom, medtem ko se zdi možnost recidiva po zdravljenju s terbinafinom precej manjša. To razliko lahko pripišemo fungicidnemu delovanju terbinafina, v primerjavi z njim pa deluje itraconazol le fungistatično.

Drugi razlog za precenjevanje uspešnosti zdravljenja je pojavljanje lažno negativnih mikoloških izvidov zaradi tehnično neustreznega odvzema vzorca obolelega nohta. Kužnino z nohta pogosto odvezamemo z distalnega dela, ki vsebuje le malo gliv in zato lahko dobimo lažno negativen izvid. Temu problemu bi morali posvetiti več pozornosti predvsem pri distalni in lateralni subungvalni onihomikozi (DLSO), kjer bi morali rezultate ovrednotiti na kužnini, odvzeti s proksimalnega in subungvalnega dela prizadetega nohta, kjer so še lahko prisotne vitalne glive. Pri naših preiskovancih smo kužnino odvzeli predvsem iz subungvalnega dela obolelih nohtov. Prisotnost micelija v nativnem preparatu ob koncu študije nakazuje možnost kasnejšega recidiva in narekuje potrebo po skrbnejšem in pogostejšem spremljanju takih bolnikov. Ključ za ustrezen odvzem kužnine pri onihomikozi je »odvzemi proksimalno in globoko«.

Zaključki

Prikazali smo, da so klinični in mikološki uspehi zdravljenja s terbinafinom pri onihomikozi nohtov nog, doseženi v 48. tednu, vztrajali tudi še po dveh in več letih. Ta ugodnost je najverjetneje posledica njegovega fungicidnega delovanja. Klinične študije bi morale vključiti dolgoročno oceno po približno dveh letih. Več pozornosti bi morali posvetiti tudi pravilnemu odvzemu kužnine za mikološki pregled.

Literatura

1. De Cuyper C. Long-term evaluation of terbinafine 250 and 500 mg daily in a 16-week oral treatment of toenail onychomycosis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 156-7.
2. De Backer M, de Keyser P, de Vroey C, Lesaffre E. A 12-week treatment for dermatophyte toe onychomycosis: terbinafine 250 mg/day vs. itraconazole 200 mg/day: a double blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1996; 134: Suppl 46: 16-7.
3. Watson AB, Marley JE, Ellis DH et al. Terbinafine in onychomycosis of the toenail: a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 775-9.
4. Watson AB, Marley JE, Ellis DH et al. Long-term follow up of patients with toenail onychomycosis after treatment with terbinafine. *Australasian J Dermatol* 1998; 39: 29-30.
5. Heikkilä H, Stubb S. Long-term results of patients with onychomycosis treated with itraconazole. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1997; 77: 70-1.
6. Havu V, Heikkilä H, Kuokkanen K et al. A study to compare the efficacy of terbinafine and fluconazole in patients with onychomycosis. Abstracts of European Academy of Dermatology and Venerology. Lisbon: October, 1996.
7. Bräutigam M, Nolting S, Schopf RE et al. for the Seventh Lamisil German Onychomycosis Study Group. Randomised double blind comparison of terbinafine and itraconazole for treatment of toenail tinea infection. *Br Med J* 1995; 311: 919-22.
8. Bräutigam M. Long-term follow up after cure of toenail mycosis by terbinafine and itraconazole. Abstract 361, 19th World Congress of Dermatology, Sydney, Australia, June 1997. Abstract book, p. 122 (Blackwell Science).
9. Török I, Simon G, Dobozy A et al. Long-term post-treatment follow up of onychomycosis treated with terbinafine: a multicentre trial. *Mycoses* 1998; 41: 63-5.
10. Drake LA, Shear NH, Arlette JP et al. Oral terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis. North American multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 740-5.

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE ATOPIJSKEGA DERMATITISA S CIKLOSPORINOM

THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS WITH CYCLOSPORINE

Gustav Weilguny

Dermatološka dejavnost, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35A, 6310 Izola

 Prispelo 1999-03-01, sprejeto 1999-09-17; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-17-9

Ključne besede: lokalna terapija; sistemska terapija; antihistaminiki; kortikosteroidi; imunosupresivi; ciklosporin

Izvleček – Izhodišča. Atopijski dermatitis je kronična dermatoza, ki se pojavlja že v dobi dojenčka in vztraja nekaj let, nato pa postopoma izgublja na svoji klinični sliki. Pri nekaterih pa se nadaljuje tudi čez obdobje odrasčanja, v skrajnih primerih traja vse življenje. V primerih težkih kliničnih oblik atopijskega dermatitisa se uporablja kot alternativna metoda zdravljenja tudi imunosupresija s ciklosporinom.

Metode. Po klinični obdelavi in anamnezi smo zdravili osem bolnic s težjo obliko atopijskega dermatitisa, ko pri bolnicah ni bilo uspeha s konvencionalnimi načini zdravljenja.

Rezultati. Atopijski dermatitis se je pri štirih bolnicah bistveno izboljšal, pri treh pa je bolezenska slika v celoti izginila. Pri eni bolnici zdravljenje ni bilo uspešno. Najdaljši čas remisije je bil dve leti.

Razpravljanje. Kot alternativa konvencionalnemu zdravljenju z antihistaminiki in kortikosteroidi tako lokalno kot sistemsko lahko uporabljamo tudi ciklosporin kot imunosupresivno sredstvo, ki je zlasti pri mlajših osebah varno zdravilo.

Zaključek. Sicer majhno število zdravljenih bolnikov s težjo obliko atopijskega dermatitisa je pokazalo zelo spodbudne rezultate ne samo zaradi kliničnega izboljšanja, marveč tudi zaradi izboljšanja kakovosti življenja. To pa je odsotnost zunanjih znakov bolezni in prenehanje zelo utrujajočega srbenja.

Uvod

Atopijski dermatitis prištevamo med kronične dermatoze alergijske etiologije, ki nastopa že v prvih mesecih življenja. Klinični potek v naslednjih letih kaže spontana izboljšanja vse do zaključenega tretjega leta starosti (1). Določen odstotek bolnikov pa ima to bolezen dolga leta ali vse življenje. Značilne bolezenske spremembe zajemajo večje ali manjše površine kože, spremljajoči pojav pa je vedno zelo močno srbenje. Zaradi tega je razumljivo, da so v otroštvu starši s svojimi malimi bolniki pogosti obiskovalci ambulant tako v osnovni zdravstveni službi kot v dermatoloških ambulantah. Pri odraslih bolnikih so znane kombinacije atopijskega dermatitisa z drugimi alergijskimi boleznimi, kot npr. astma in nahod.

Keywords: local therapy; systemic therapy; antihistaminics; corticosteroids; immunosuppressive agents; cyclosporine

Abstract – Background. Atopic dermatitis is a chronic dermatosis which manifests already in the infantile period of life, and then prolongs for years just to lose later its typical signs in the clinical picture. In some patients it lasts over the age of growing up, and it persists all life. In cases of severe forms of atopic dermatitis immunosuppressive treatment with cyclosporine is used as an alternative method.

Methods. Considering the patients' past medical history as well as thorough clinical evaluation we treated with cyclosporine 8 patients having a more serious degree of atopic dermatitis not responding to conventional treatment.

Results. 4 patients showed considerable improvement while 3 were completely cured. In one patient the treatment with cyclosporine was not successful. The longest time of remission was 2 years.

Discussion. The immunosuppressive cyclosporine can be successfully used as an alternative to conventional treatment with antihistaminic and corticosteroids topically and systematical-ly. It seems to be safe in younger patients.

Conclusion. Our small number of treated patients having a more severe form of atopic dermatitis showed very impressive results not only in the clinical picture but also in the quality of the patients' life: better personal outlook, and disappearing of the disturbing and tiresome itch.

To pa za te bolnike ob poslabšanjih pomeni odsotnosti z dela in v skrajnih primerih prekvalifikacijo.

Pristop k zdravljenju se je v zadnjih nekaj desetletjih spreminjal, a danes ostaja v določenih okvirih, ki jih lahko označujemo kot doktrinarne. Cilj zdravljenja atopijskega dermatitisa je dvotiren: bolniku hitro pomiriti srbež in kožne spremembe. Na prvem mestu se uporabljajo antihistaminiki iz skupine zaviralcev H-1, ki nekoliko zmanjšujejo srbež. Bolniki jih imajo na razpolago v obliki tablet, manjše število tudi v obliki injekcij. Na drugem mestu so kortikosteroidi, ki jih uporabljamo tako v lokalnih pripravkih kot sistemsko. Njihovo delovanje je učinkovito in naglo, vendar spremljano s stranskimi učinki, ki so premosorazmerni z dolžino trajanja zdravljenja in višino odmerka. Naštetima skupinama zdravil sledi vrsta

drugih, ki so se v zadnjih nekaj desetletjih menjavala, ker njihovo delovanje ni bilo zanesljivo ali spremljano z neželenimi učinki. Največ jih zasledimo v skupini za lokalno zdravljenje. Tako najdemo pripravke, ki ščitijo mastocite (kromoglikat, ketotifen) in pripravke, ki naj bi delovali imunosupresivno (takrolimus) (2, 3). V zadnjih nekaj letih se je na tržišču pojavilo več pripravkov za lokalno in peroralno rabo, ki vsebujejo gamalinolno in linolensko kislino. Poročila o učinkovitosti si niso enotna in njih raba ni splošno razširjena. Preteklih nekaj let se je pričel pri zdravljenju atopijskega dermatitisa uporabljati ciklosporin A, že dolgo znano imunosupresivno sredstvo (4, 5). Naše poročilo prikazuje zdravljenje osmih bolnic s tem zdravilom.

Material in metode

V času od leta 1995 do prve polovice leta 1998 smo zdravili osem bolnic z dolgotrajnim atopijskim dermatitisom s težko klinično sliko. Odločitev za takšno diferentno zdravljenje se bila naslednja merila:

- dolžina trajanja bolezni,
- obseg prizadetih površin,
- slaba odzivnost na sistemske kortikosteroide ali hiter nastanek stranskih pojavov (facies lunaris, obesitas),
- sočasnost drugih alergijskih bolezni,
- resnejše okvare kože zaradi dolgoletnega lokalnega zdravljenja s kortikosteroidi.

Ciklosporin A je imunosupresivno zdravilo, v rabi že mnogo let, tako da so znana številna poročila o njegovih lastnostih. Proizvajalec sam navaja za primarno indikacijo profilakso zavračanja presajenih organov, endogeni uveitis in nefrotični sindrom. Sekundarne indikacije obsegajo težke oblike psoriaze in revmatoidnega artritisa ter težke oblike atopijskega dermatitisa.

Po proizvajalčevi specifikaciji in nekaterih objavljenih poročilih je priporočen odmerek zdravila 2,5–5 mg/kg telesne teže razdeljen v dva dela na 24 ur (3, 5).

Ciklosporin A kot imunosupresivno sredstvo ima razumljivo močan vpliv na dogajanja v organizmu. V jetrih se metabolizira v 93% in se izloča z žolčem, le 6% pa v urinu. Presnova se izvrši s pomočjo znane citokromoksidaze P-450 (6). To dejstvo je treba pri zdravljenju upoštevati zaradi medsebojnega delovanja s številnimi zdravili, ki bi jih bolnik sočasno prejemal. K temu je treba dodati še spoznanje, da sadež in sok grenivke močno zavirata presnovo ciklosporina tako, da inhibira encim CYP3A4. V sadežu se nahaja med ostalimi flavonoidi naringin, ki se v prebavilih hidrolizira v naringenin in naringenin glukoronid. Slednji je močan inhibitor imenovanega encima in mnogih drugih, to pa povzroča zaviranje presnove ciklosporina (7).

Metode

Pri vseh osmih bolnicah, ki smo jih zdravili s ciklosporinom, smo zbrali natančne anamnestične podatke. Sledile so laboratorijske preiskave, ki so obsegale hemogram, sečnino in kreatinin v serumu, ionogram in serumske transaminaze. Obveščene so bile, da bo zdravljenje trajalo dalj časa in da bodo v začetku potrebne pogostejše laboratorijske in ambulantne kontrole.

V tabeli 1 so prikazani osnovni podatki naših bolnic. Zaradi dolžine trajanja bolezni in večinoma generalizirane klinične slike je razumljivo, da so vse pred prihodom k nam že prešle skozi različne vrste zdravljenja. Vse so prejemale antihistaminike per os in različno dolgo tudi sistemske kortikosteroide. Lokalno zdravljenje je bilo pri vseh s kortikosteroidnimi pripravki. Pri bolnici Ko. Kl. so bile zelo močno izražene strije in atrofije na koži zaradi nekontrolirane rabe teh priprav-

Tab. 1. Prikaz osnovnih podatkov zdravljenih bolnic.

Tab. 1. Display of basic data of treated patients.

Bolnik	Starost	Druž. nagnjenost	Začetek bolezni	Diagnoza
Patient	Age	Familiar disposition	Appearance of disease	Diagnosis
Ko. Kl.	17	da yes	od rojstva from birth	difuzni atop. dermatitis generalized atopic dermatitis
Ko. Ma.	24	da yes	1993	atop. dermatitis obraza atopic dermatitis of face
Ko. An.	56	ne no	1994	difuzni atop. dermatitis generalized atopic dermatitis
Pe. Št.	21	da yes	od rojstva from birth	multicentr. atop. dermatitis, astma multicentric atopic dermatitis, asthma
Sm. Mi.	20	ne no	od rojstva from birth	multicentrični atop. dermatitis multicentric atopic dermatitis
Šk. Me.	25	da yes	v ranem otroštvu from early infancy	multicentrični atop. dermatitis multicentric atopic dermatitis
Ur. Po.	16	ne no	1995	multicentrični atop. dermatitis multicentric atopic dermatitis
Vo. Al.	22	da yes	1988	multicent. atop. dermatitis, astma multicentric atopic dermatitis, asthma

kov. Obe bolnici, ki sta imeli astmo, sta uporabljali tudi kortikosteroidna zdravila za vpihanje, dve pa sta različno dolgo uživali tudi pripravke z gamalinolensko kislino.

Potek zdravljenja

Začetni odmerek pri vseh bolnicah je bil ca. 2,5 mg/kg telesne teže, v teku zdravljenja pa smo nekaterim odmerki tudi povišali glede na klinično sliko. Vse so zdravilo dobro prenašale, od stranskih pojavov se je v prvem mesecu bolnici Ko. Ma. pojavila rast dlačic pod nosom, ki so v naslednjih mesecih izginile. Pri 56-letni bolnici Ko. An. se je po polletnem zdravljenju pojavil povišan krvni tlak z glavoboli, zato smo z zdravljenjem prenehali.

Tab. 2. Odmerki ciklosporina pri naših bolnicah.

Tab. 2. Doses of cyclosporine in our patients.

Ime Name	Odmerek (mg/kg telesne teže) Dose (mg/kg of body weight)			Trajanje zdravljenja v mesecih Duration of therapy in months
	začetni starting	vzdrževalni maintenance	kumulativni (g) cumulative (g)	
Ko. Kl.	2,5	3	20	12
Ko. Ma.	5	3	25	24
Ko. An.	5	3	18	16
Pe. Št.	3	3	20	17
Sm. Mi.	3	2,5	28	12
Šk. Me.	5	2,5	5	5
Ur. Po.	3	3	21	13
Vo. Al.	5	3	44	24

Pri skoraj vseh zdravljenih bolnicah so se občasno pojavljala poslabšanja, vzročno povezana z interkurentnimi infekti in psihičnimi napetostmi. Tedaj smo vključili kratkotrajno peroralno terapijo s kortikosteroidi v odmerkih do 30 mg dnevno in sistemske antihistaminike. Lokalna terapija je bila indifereentna negovalna krema, le ob poslabšanjih so uporabljale nekaj dni kortikosteroidne pripravke.

Pri vseh bolnicah so bile laboratorijske vrednosti ves čas zdravljenja s ciklosporinom v mejah normale, razen pri eni, ki je na začetku imela povišane vrednosti kalija zaradi povečanega uživanja banan.

Pri nekaterih bolnicah, ki so imele pred pričetkom zdravljenja izjemno visoke vrednosti celokupnih IgE, se je pojavilo zni-

žanje tudi do 50% začetne vrednosti v prvih mesecih zdravljenja. V kasnejšem obdobju pa nadaljnega padca nismo opazili.

Rezultati

Pri vseh bolnicah je zdravljenje najprej vplivalo na srbenje, ki je ponehalo v prvih 3–4 tednih. V nadaljevanju zdravljenja so se postopoma zmanjševali klinični znaki, vendar ne hkrati na vseh prizadetih mestih. Ni bilo opaziti pravila, da so se določene regije izboljšale pred ostalimi. Pri interkurentnih ponovitvah je prihajalo do poslabšanja na mestih, kjer so tudi pred zdravljenjem pogosteje nastopala poslabšanja. Pri bolnici, pri kateri je v teku zdravljenja nastopil povišan krvni tlak, se je po ukinitvi ciklosporina v dveh tednih vrnil v izhodiščne vrednosti. Ledvični izvidi so bili v mejah normalnih vrednosti.

Razpravljanje

Naše izkušnje na sicer manjšem številu bolnikov s težjo obliko atopijskega dermatitisa so potrdile že doslej objavljene rezultate. Tako srbenje kot kožne spremembe se v relativno kratkem času umirijo. Prekine se začaran krog vnetnih sprememb in srbenja s spremljajočim praskanjem. Bolniku prihaja počasi v zavest, da nima tovrstnih vsakdanjih nadlog in da bo potreboval le občasno kratkotrajno kortikosteroidno zdravljenje.

Pomisleki zaradi nefrotoksičnosti so upravičeni, vendar se množica poročil o tovrstnih nezaželenih učinkih nanaša na kategorijo bolnikov s presajenimi organi. V teh primerih je potrebno vseživljenjsko zdravljenje z višjimi odmerki zdravila kot pri atopijskem dermatitisu (8).

Zaključek

Zdravljenje hujših oblik atopijskega dermatitisa s ciklosporinom je zlasti pri mlajših bolnikih dobrodošla dopolnitev in varno zdravljenje (9). Dolžina zdravljenja in višina odmerka se ravna po kliničnih rezultatih. Mladim ljudem, ki so večino na začetku svojih poklicnih moči, vliva pogum in povečuje vztrajnost pri zdravljenju. Obdobja zdravljenja s kortikosteroidi so kratka in jih redko spremljajo stranski učinki. Kakovost življenja se zelo izboljša (10).

Treba pa je poudariti, da zdravljenje atopijskega dermatitisa s ciklosporinom po našem mnenju ni in nikoli ne bo množično (8). Dobrodošlo pa je pri tistih, kjer klasično zdravljenje ne daje želenih rezultatov ob morebitnih stranskih pojavih.

Literatura

1. Mygind N, Dahl R. Allergic rhinitis in Jackson WF. London: Mirror International Publishers Ltd., 1997: 1–2.
2. Boguniewicz M. Advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Ped* 1997; 9: 577–81.
3. Stütz A, Meingassner JG, Schatz F, Schmook F. Topical cyclosporine. *AJ Derm Treatment* 1994; 5: Suppl 1: 19–22.
4. Gaig P, Alijotas J, Lopez A, Valencia M. Cyclosporine A in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993; 21: 169–72.
5. Meinardi MMHM, Zonneveld I. Cyclosporine A: a new therapeutic modality in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Derm Treatment* 1994; 5: Suppl 1: 5–7.
6. Novartis. Sandimun Neoral. Basel: Novartis, 1997: 1–18.
7. Rodvold KA, Meyer J. Drug-food interactions with grapefruit juice. *Infect Med* 1996; 13: 868–8.
8. Zachariae H. Long-term use of cyclosporine in dermatology. *Arch Dermatol* 1996; 132: 692–4.
9. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B et al. Cyclosporine A in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 6: 1016–21.
10. Finlay AY. Quality of life impairment in atopic dermatitis and psoriasis. London. *Clin Exp Perspectives Cyclosporine Therapy* 1993; Suppl 1: 1–3.

Predstavljamo vam
novo obliko Lamisila
za zdravljenje glivičnih infekcij
na večjih površinah kože

Lamisil
terbinafin

dermalno pršilo

za zdravljenje tinee corporis in pityriasis versicolor

zlahka nanašamo na večjo površino

ne pušča madežev na obleki, se hitro suši, ne masti

uporaba je enostavna in prikladna

pršilnik deluje tudi v obrnjenem položaju

Lamisil® dermalno pršilo: antimitotik za lokalno zdravljenje. **Sestava:** Zdravilna učinkovina je terbinafin klorid 10 mg/1 g. **Indikacije:** Glivične infekcije kože. Ki jih povzročajo dermatofiti; pityriasis versicolor. Glej celotno navodilo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za terbinafin ali katerikoli sestavino raztopine dermalnega pršila za podatek o sestavi glej celotno navodilo). **Stranski učinki:** Redčna ter srbeč in pekoč občutek se lahko občasno pojavita na mestu, na katerega smo nanesli dermalno pršilo. **Odmerjanje:** Dermalno pršilo nanesemo 1-krat ali 2-krat na dan, odvisno od indikacije. Glej celotno navodilo. **Previdnostni ukrepi:** Samo za zunanjo uporabo. Zdravilo lahko draži, če po naključju pride v oko zato odsvetujemo uporabo na obrazu. Pri bolnikih s kožnimi poškodbami je potrebna previdnost, ker alkohol, ki je v dermalnem pršilu, lahko deluje dražeče. **Nacin izdajanja:** tudi brez zdravniškega recepta. **Opomba:** Zloževka, ki vsebuje plastenko z zaporko s pršilnim ventilom. Plastenka vsebuje 30 ml dermalnega pršila, raztopine. **Imetnik dovoljenja za promet:** NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana. **Dovoljenje za promet:** številka odločbe 521/18-462/98 z dne 4. 1. 1999. Podrobnejše informacije in strokovna literatura so na voljo pri imetniku dovoljenja za promet z zdravilom.

NOVARTIS

Pregledni prispevek/Review article

ETIOPATOGENEZA ROZACEE

ETHIOPATHOGENESIS OF ROSACEA

Nada Kecelj

Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 1999-05-30, sprejeto 1999-11-15; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-21-3

Ključne besede: *rosacea; rinofima; gastritis; Helicobacter pylori; Demodex folliculorum*

Key words: *rosacea; rhinophyma; gastritis; Helicobacter pylori; Demodex folliculorum*

Izvleček – Izhodišča. *Rosacea* je pogosta kronična dermatosa nepojasnjenega vzroka. Izraža se z eritemom, papulami in pustulami, redkeje z rinofimo, predvsem po koži obraza. Bolniki z *rosaceo* so nagnjeni k pogostejšemu fiziološkemu zardevanju, ki je morda posledica dedne nagnjenosti, psihosomatskih, lahko pa tudi gastrointestinalnih vzrokov. Ti bolniki so običajno čezmerno, skozi daljši čas izpostavljeni sončnim žarkom ali vročini. Le-ti lahko povzročijo perivaskularno degeneracijo kolagena in elastičnih vlaken s posledičnim nastankom teleangiektazij.

Abstract – Background. *Rosacea* is a common chronic dermatosis of unknown etiology. It appears as erythema, papules, pustules, less common as rhinophyma, especially on face. Patients with *rosacea* flush more often, perhaps because of genetic predisposition, psychosomatic or gastrointestinal stimuli. The patients are usually overexposed to sun or to heat over long period of time with consequently perivascular degeneration of collagen and elastic fibers and development of teleangiectases.

Zaključki. Domnevajo, da nekateri antigeni, kot so antigeni pršice *Demodex folliculorum*, in spremenjeni kolagen sprožijo imunski odgovor s posledičnimi vnetnimi spremembami – papulami in pustulami. Razpadle beljakovine v dermisu pa bi lahko spodbudile fibroplazijo in posledični nastanek rinofime.

Conclusions. Some antigens, e.g. antigens of the mite *Demodex folliculorum* and altered collagen, could trigger immune reactions leading to inflammatory changes that clinically appear as papules and pustules. Denaturated proteins in dermis could be responsible for fibroplasia and rhinophyma.

Uvod

Rosacea je sorazmerno pogosta kronična dermatosa nepojasnjenega vzroka. Vidimo jo pri približno 1% dermatoloških bolnikov (1). Izraža se z eritemom, papulami in pustulami, redkeje z rinofimo, predvsem po koži obraza (1–4). Prizadeti so ženske in moški po 35. letu starosti (3, 4). Nekateri avtorji menijo, da obolevajo predvsem ženske (3), drugi pa so mnenja, da sta prizadeta oba spola približno enako pogosto (4). Menijo, da ženske običajno dermatologa pogosteje in tudi v zgodnejši razvojni fazi bolezn. Moški se za pomoč dermatologa odločajo redkeje, običajno v napredovalih stadijih bolezn. Tu so morda vzroki, da statistični podatki govorijo o pogostejši obolenosti pri ženskah. Prizadeti so predvsem belci (3, 4).

Rosacea je primarno bolezen žilic v zgornjem delu dermisa. Sprva se le-te razširijo pogosteje, kasneje pa ostanejo trajno razširjene. Zato nastane v zgornjem delu dermisa edem s posledično razširitvijo in okvaro limfnih poti (1, 2).

Etiopatogeneza in klinična slika

Etiopatogeneza rozacee ni popolnoma pojasnjena. Verjetno je vpletenih več vzrokov. Poznamo številne sprožilne dejavnike, ki rozaceo poslabšajo. Natančna razmejitev med vzročniki in sprožilnimi dejavniki ni vedno mogoča. Glede nastanka rozacee poznamo več teorij.

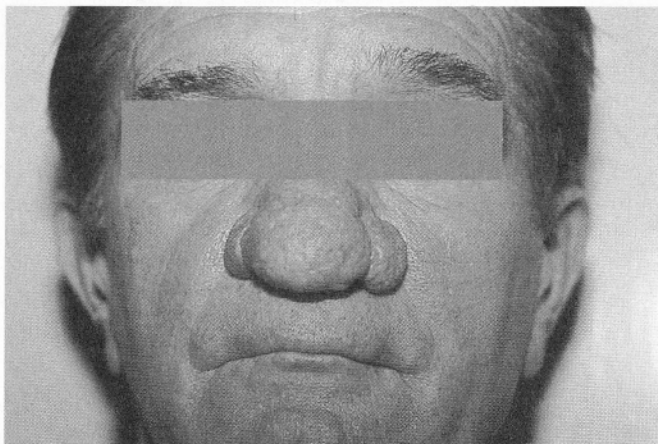
Klinično sliko rozacee razdelimo na štiri stadije. V prvem stadiju ali prerozacei vidimo na koži obraza pogostejše zardevanje

oz. reverzibilni eritem. To zardevanje se kvalitativno ne razlikuje od drugih oblik zardevanja (2). Avtorji navajajo številne vzroke, ki bi morda lahko povzročili nastanek prerozacee. V 30% nam bolniki z rozaceo povedo, da imajo podobne težave tudi sorodniki (1). Verjetno obstaja pri bolnikih z rozaceo določena dedna nagnjenost. Način dedovanja ni znan.

Ljudje z določenimi fenotipskimi značilnostmi naj bi pogosteje obolevali za rozaceo (2). Govorimo o konstitucijskih vzrokih. Običajno so to nezrele osebnosti z občutkom krivde, lahko tudi anksiozne, nevrotične osebnosti, ki se na nekatere zunanje dražljaje odzovejo z zardevanjem. To so neprijetni zunanji dražljaji, lahko tudi stresne situacije – govorimo o psihogenih vzrokih (1).

Pri bolnikih z rozaceo so opazili pogostejše prebavne težave v smislu obstipacije pa tudi vnetje želodčne sluznice oz. gastritis (1, 3, 4). Opravljenih je bilo nekaj študij, ki so primerjale pogostost okužbe želodčne sluznice s *Helicobacter pylori* pri osebah z rozaceo in v ostali populaciji. Videti je bilo, da bi lahko imela okužba s *Helicobacter pylori* pomembno vlogo pri nastanku rozacee (5–8), medtem ko druge raziskave niso mogle dokazati statistično pomembne razlike glede okužbe s *Helicobacter pylori* med bolniki z rozaceo in ostalo populacijo. Dokazali pa so, da imajo bolniki z rozaceo statistično značilno pogostejše težave s prebavo in da bolj pogosto uporabljajo antacide (9).

Klimatski vzroki, kot so vročina in sončni žarki, po eni strani neposredno vplivajo na reverzibilno razširitev krvnih žilic, obstaja pa tudi hipoteza, da ultravioletni (UV) in infrardeči (IR) žarki povzročajo elastozo oz. spremenjena elastična in



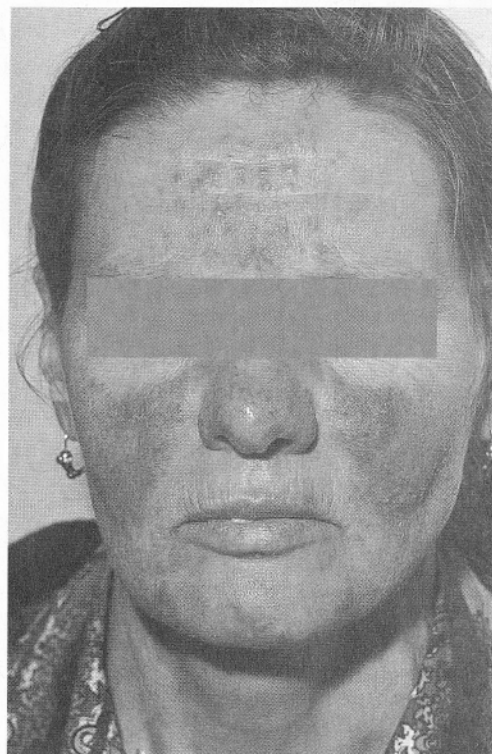
Sl. 1. *Rinofima.*
Fig. 1. *Rhinophyma.*

kolagena vlakna v dermisu (1, 2). Zato naj bi prišlo do ireverzibilne razširitve krvnih žilic. UV in IR žarki naj bi vplivali na fibroblaste v dermisu, ki naj bi potem sintetizirali in izločali spremenjen kolagen in elastična vlakna. Ker so le-ta tudi v žilni steni in njeni okolici, je žilna stena zaradi spremenjenega kolagena oslabiljena, elastična vlakna v njeni okolici pa ji ne dajejo dovolj opore. Pride do trajne vazodilatacije. Posledica vazodilatacije je povečana prepustnost kapilar za serum in beljakovine. Nastane sterilno vnetje v zgornji polovici dermisa oz. sterilni površinski dermalni celulitis. Retrogradno se poveča tudi pritisk v limfnih žilah, ki se razširijo. Zaradi motene limfne drenaže pride do edema. V tej razvojni fazi boleznii govorimo že o drugem stadiju boleznii oz. o vaskularni rozacei. Klinično se kaže s teleangiektazijami oz. eritrozo, lahko tudi edemom, predvsem po licih, čelu, nosu in bradi (1-4). Zanimiva je tudi študija, ki je bila opravljena pri delavcih, zaposlenih v tovarni elektrolitske ekstrakcije aluminija. Ugotovili so, da imajo delavci, ki so bili neustrezno zaščiteni in zato bolj izpostavljeni fluoridom, statistično značilno bolj pogosto teleangiektazije kot delavci, ki so bili fluoridom manj izpostavljeni. Fluoridi naj bi toksično delovali na krvno steno žil in okolno tkivo (5).

Pri približno polovici bolnikov spremljajo rozaceo tudi spremembe na očeh (4). Govorimo o okularni rozacei, ki je tudi primarno žilna bolezen in praviloma sovпада s težo boleznii. Najpogosteje se kaže kot blefaritis in konjunktivitis, redkeje kot keratitis (1-4, 11). Teleangiektazije nastanejo zaradi angiogeneze, ki je odvisna od prostora, ki je na voljo za razrast novih žilic. Edem kornee zmanjša njeno čvrstost in tako omogoča razrast novih žilic. Na angiogenezo pa vplivajo še nekateri drugi dejavniki, ki so posledica povrhnjega dermalnega sterilnega vnetja pri rozacei. Tukaj omenjajo predvsem proteaze in angiogenetske dejavnike, ki sproščajo makrofage (2, 12). Podobni mehanizmi so vpleteni tudi pri nastanku teleangiektazij na koži obraza.

V tretji razvojni fazi rozacee, imenovani tudi vnetna rozacea, vidimo po koži obraza poleg teleangiektazij in eritema še papule in pustule (2). Dolgo časa so iskali vzrok za nastanek teh vnetnih sprememb v okužbi. Pršica *Demodex folliculorum*, ki je lahko normalno prisotna na koži človeka, je pri teh vnetnih spremembah močno namnožena. Nekateri avtorji ji skušajo pripisati vzročno vlogo v razvoju vnetne rozacee (13), drugi pa so mnenja, da se pršica namnoži zaradi spremenjenih mikroklimatskih razmer v kožnih spremembah pri rozacei. Torej naj bi bila posledica in ne vzrok rozacee (3, 4).

Nastanek vnetnega dermalnega celulitisa, ki se razvije v vnetni fazi rozacee, razlagajo tudi z imunološkimi vzroki. Hipote-



Sl. 2. *Teleangiektazije oz. eritroza na licih, bradi in čelu.*
Fig. 2. *Teleangiectases or erythrosis on cheeks, chin and forehead.*

za domneva, da se na določene antigene v dermisu vežejo protitelesa in tako tvorijo imunske komplekse. Dokazali so prisotnost protiteles IgM razreda proti spremenjenemu kolagenu na dermo-epidermalni meji, protitelesa IgG razreda proti pršici *Demodex folliculorum* v koži in protitelesa IgM in IgE razreda proti različnim jedrnim antigenom v serumu. Poleg humoralne imunosti je vpletena tudi celična imunost, predvsem celice T pomagalk. Vpleteni bi naj bili torej avtoimuni mehanizmi (1, 3, 4).

Četrty ali pozni stadij rozacee se klinično kaže z rinofimo ali gomoljasto zadebelitvijo konice nosu in nosnih kril. Ta stadij rozacee se ne razvije vedno. Zelo redko ga vidimo pri ženskah, pogosteje pa pri moških (1-3). Vzroki nastanka niso popolnoma znani. Nekateri avtorji domnevajo, da se pogosteje pojavlja pri alkoholikih, vendar ta domneva ni potrjena (4). Pred pojavom rinofime je pogostejše zardevanje v nos in kronični edem kože na nosu. Šele pri popolno razviti klinični sliki je na konici nosu in nosnih krilih poleg eritema in edema vidna še gomoljasta zadebelitev kože. Histološko najdemo hiperplazijo in hipertrofijo veziva, krvnih žilic in lojnic z razširjenimi izvodili (3, 4). Zanimiva je hipoteza, ki domneva, da fibroplazijo spodbujajo denaturirani proteini v intersticiju. Le-ti se kopičijo, ker je motena limfna drenaža zaradi okvare limfnih poti v dermisu. Nakopičeni plazemski proteini v intersticiju, ki se počasi denaturirajo, naj bi delovali kot dejavniki vnetja, ki povzročijo vnetje in fibroplazijo v dermisu (2).

Poleg značilne lokalizacije na obrazu, kot so lica, čelo, nos, brada, vrat, lahko kožne spremembe v sklopu rozacee opazamo tudi na neznanih mestih. Spremembe so lahko na vratnem izrezu, ramenskem obroču, hrbtu, v lasišču, na zapestjih... (1, 2, 4).

Poznamo tudi številne zunanje vzroke, ki lahko poslabšajo klinično sliko rozacee. Med alimentarne vzroke prištevamo vročo hrano in pijačo, močno začinjeno hrano, prekajeno meso, čokolado, lešnike, alkohol, pravo kavo... (3, 4). Med kli-

matskimi vzroki sta pomembnejša veter in nenadna sprememba temperature (2-4). Ne nazadnje in tudi ne najmanj pomembni so kozmetični preparati in zdravilni pripravki v obliki krem in mazil. Le-ti lahko povzročijo dodatno vnetje že tako občutljive kože, bodisi zaradi kontaktne toksične ali alergijske reakcije (2, 14, 15).

Zaključek

Bolniki z rozaceo so nagnjeni k pogostejšemu fiziološkemu zardevanju, ki je posledica dedne nagnjenosti, psihosomatskih, lahko pa tudi gastrointestinalnih vzrokov. Ti bolniki so običajno čezmerno, skozi daljši čas izpostavljeni sončnim žarkom ali vročini. Le-ti lahko povzročijo perivaskularno degeneracijo kolagena in elastičnih vlaken s posledičnim nastankom teleangiectazij. Nekateri antigeni, kot so *Demodex folliculorum* in spremenjeni kolagen, naj bi sprožili imunski odgovor s posledičnimi vnetnimi spremembami, kot so papule in pustule. Razpadle beljakovine v dermisu pa bi lahko spodbudile fibroplazijo, kar ima za posledico nastanek rinofime (1, 2). Rozacea je kronična bolezen z relapsi. Spontane remisije so redke (2).

Zahvala

Pri nastajanju tega prispevka sta mi pomagala prof. dr. Aleksej Kansky in asist. mag. Tomaž Lunder. Obema se iskreno zahvaljujem.

Literatura

1. Rebora A. Rosacea. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 56s-60s.
2. Wilkin JK. Rosacea. *Arch Dermatol* 1994; 130: 359-62.
3. Strauss JS. Sebaceous glands. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K eds. *Dermatology in general medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1987: 679-85.
4. Marks R. Rosacea, flushing and perioral dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG eds. *Textbook of dermatology*. 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992: 1851-63.
5. Balić J, Kansky A. Skin teleangiectasia in workers of an aluminium processing plant. *Dermatosen* 1988; 36: 20-2.
6. Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J et al. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1393-3.
7. Tebbe B, Geilen CC, Orfanos CE. Detection of *Helicobacter pylori* in dermatoses. Clinical incidental finding or pathogenetic association? *Hautarzt* 1996; 47: 587-90.
8. Rebora A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatol* 1995; 191: 6-8.
9. Wisniewski RM, Peura DA. *Helicobacter pylori*: beyond peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1998; 5: 295-305.
10. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M et al. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 220-2.
11. Chen DM, Crosby DL. Periorbital edema as an initial presentation of rosacea. *J Am Ac Dermatol* 1997; 37: 346-8.
12. Neumann E, Frithz A. Capillaropathy and capillaroneogenesis in the pathogenesis of rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37: 263-6.
13. Erbagci Z, Ozgoztasi O. The significance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37: 421-5.
14. Nichols K, Desai N, Lebwohl MG. Effective sunscreen ingredients and cutaneous irritation in patients with rosacea. *Cutis* 1998; 61: 344-6.
15. Corazza M, la Malfa W, Lombardi A et al. Role of allergic contact dermatitis in rosacea. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 40-1.

Estracomb TTS®

lahko izboljša nadomestno
hormonsko zdravljenje z
Estradermom TTS.



Je kombinirano zdravilo, ki ga sestavljata transdermalni obliž Estraderm TTS® 50
in transdermalni obliž Estragest TTS® 0,25/50

omogoča neprekinjeno zdravljenje z estrogenom
in sekvenčno zdravljenje s progestagenom

izognemo se peroralnemu dajanju progestagena

je prvo zdravilo za povsem transdermalno nadomestno hormonsko zdravljenje

blaži simptome in znake pomanjkanja spolnih hormonov v pomenopavzi

učinkovit je že v odmerkih, ki so manjši kot pri peroralnem zdravljenju

Oblika: Transdermalni terapevtski sistem Estracomb TTS sestavljata Estraderm TTS 50 iz katerega se sprošča 0,05 mg estradiola na dan in Estragest TTS 0,25/50 iz katerega se sprošča 0,05 mg estradiola in 0,25 mg noretisteronacetata na dan. Na voljo je v obliki samolepljivega transdermalnega obliža, ki ga namestimo na nepoškodovani del kože.

Indikacije: Zdravljenje simptomov in znakov pomanjkanja estrogena v pomenopavzi, pri ženskah, ki imajo ohranjeno maternico oz. niso histerektomirane. Preprečevanje povečane izgube kostne mase v pomenopavzi.

Odmerjanje: En cikel zdravljenja z Estracombom TTS sestoji iz 4 transdermalnih obližev Estraderm TTS 50 in 4 transdermalnih obližev Estragest TTS

0,25/50. Zdravljenje začnemo z Estradermom TTS 50. Transdermalni obliž namestimo dvakrat na teden, kar pomeni, da ga zamenjamo na 3 do 4 dni.

Kontraindikacije: Rak dojke ali endometrija, endometrijoza, krvavitev iz nožnice neznanega vzroka, hude okvare jeter, akutna tromboembolična bolezen, akutna globoka venska tromboza; nosečnost, dojenje; znana preobčutljivost za estradiol, noretisteronacetat ali katerokoli sestavino zdravila.

Stranski učinki: Na mestu, kjer pričvrstimo obliž, koža lahko prehodno pordeči in se vzdraži. Močna krvavitev in sokrvični izcedek iz spolovila, spremembe pri menstruacijskih krvavitvah, dis-

menoreja, sindrom podoben predmenstruacijskemu, hiperplazija endometrija; občutek nelagodja v dojkah, glavobol in migrena. Poročajo o posameznih primerih tromboembolične bolezn, poslabšanja kronične venske insuficience, povečanja krvnega tlaka, zlatenice, anafilaktoidne reakcije.

Previdnostni ukrepi: Leiomiom ali vezivni tumor maternice, endometrijoza; srčno popuščanje, povečan krvni tlak, oslabiljeno delovanje ledvic, moteno delovanje jeter, epilepsija ali migrena, pozitivna družinska anamneza za rak dojke ali za nastanek tromboflebitisa ali tromboembolične bolezni. Previdnost priporočamo pri bolnicah, ki so prebolele zlatenico, ki je povezana z estrogeni, ali hepatitis, zastoj žolča, žolčni kamni ali tumor v

jetrih. Motnje sluha, ki so povezane z estrogeni; sladkorna bolezen.

Način izdajanja: Samo na zdravniški recept.
Oprema, odločba: Zloženka s 4 obliži Estraderm TTS 50 in 4 obliži Estragest TTS 0,25/50 (4 x 1 obliž v pretisnem omotu); odločba z dne 3. 11. 1998.

Izdovalec: NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana
Pred uporabo, prosimo preberite celotno navodilo.

 NOVARTIS

Pregledni prispevek/Review article

EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENETSKI VPLIVI IN MOŽNOSTI PREPREČEVANJA MALIGNIH TUMORJEV KOŽE

EPIDEMIOLOGY, ETHIOPATHOGENETIC INFLUENCES AND POSSIBILITIES OF
PREVENTION OF MALIGNANT SKIN TUMORS

Ana Benedičič-Pilih¹, Igor Bartenjev²

¹ Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

² Dermatovenerološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1102 Ljubljana

Prispelo 1999-12-15, sprejeto 2000-01-05; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-25-8

Ključne besede: maligni tumorji kože; maligni melanom kože; nemelanomski rak kože; epidemiologija; preventiva

Izvleček – Izhodišča. Incidenca malignih tumorjev kože narašča v svetu in pri nas. Z zvišano incidenco malignega melanoma kože je povezano tudi povečanje umrljivosti. Maligni tumorji kože so tako prešli v skupino tistih novotvorb, ki imajo precejšen medicinski pomen. V prispevku je predstavljeno sedanje epidemiološko stanje malignega melanoma kože in vodilnih dveh zvrsti nemelanomskega raka kože – ploščatoceličnega in bazalnoceličnega karcinoma kože. Poleg tega navajava ugotovitve novjših raziskav glede aktualnih vprašanj etiopatogenetskih vplivov na posamezne pogostejše vrste malignih tumorjev kože in razpravlja o pomenu in možnostih preventivnih ukrepov.

Zaključki. Uspehi sekundarne preventive se ponekod v svetu že kažejo v znižanju umrljivosti zaradi malignega melanoma kože. Desetletja raziskav so razširila razumevanje epidemiologije, dejavnikov tveganja in etiopatogenetskih vplivov na razvoj malignih tumorjev kože in spodbudila prizadevanja za uveljavitev njihove preventive. Dolgoročni preventivni pristop temelji na predpostavki, da je izpostavljanje sončni svetlobi glavni spremenljivi dejavnik tveganja za vse vrste kožnega raka. Primarni preventivni program, ki ima cilj znižanja incidence malignih tumorjev kože, skuša spremeniti znanje, stališča in prepričanja ljudi o sončni svetlobi, da bi spremenili vedenje in zmanjšali izpostavljanje sončni svetlobi.

Uvod

Epidemiologijo kožnega raka so v zadnjih desetletjih intenzivno preučevali. Vzrok za to je bila rastoča incidenca³ epiteljskih vrst kožnega raka in malignega melanoma kože (MMK). Naraščajoči stroški oskrbe bolnikov z rakom kože so v svetu vodili v razvoj preventivnih programov s ciljem zgod-

Key words: malignant skin tumors; cutaneous malignant melanoma; nonmelanoma skin cancer; epidemiology; prevention

Abstract – Background. The incidence of malignant skin tumors is increasing in the world as well as in our country. With raised incidence of cutaneous malignant melanoma also the increased mortality is connected. So the malignant skin tumors have gone into the group of the malignancy with considerable health importance. In this article the current epidemiological state of cutaneous malignant melanoma and of leading nonmelanoma skin cancers – basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma – is presented. Beside of this we introduce the results of some newer research of actual questions of etiopathogenetic influences on malignant skin tumors and we discuss about prevention possibilities.

Conclusions. There are successes of secondary prevention in some places of the world expressing with the reduction of mortality because of the cutaneous malignant melanoma. Decades of research have increased the understanding of the epidemiology, risk factors and etiopathogenetic influences to development of malignant skin tumors and stimulated efforts to promote their prevention. Long-term preventive approach is based on the assumption that exposure to sunlight is the major changeable risk factor for all skin cancers. A primary prevention program, with the aim of a reduction in the incidence of malignant skin tumors, attempts to change population knowledge, attitudes and beliefs about sunlight, leading to changes in behavior with reducing sunlight exposure.

nejšega odkrivanja in zdravljenja malignih tumorjev kože (MTK) ter omejevanja dejavnikov tveganja. Čeprav so incidence stopnje⁴ teh tumorjev pri nas bistveno nižje kot v najbolj ogroženih predelih sveta, pa je rast incidence zlasti MMK tudi v Sloveniji sprožila potrebo po bolj intenzivnem opozarjanju na možnosti preventive.

³ Incidenca = število novih primerov v letu

⁴ Incidenčna stopnja = število novih primerov, preračunano na 100.000 moških oz. žensk v enem letu

Maligni melanom kože

Incidenca

Incidenčne stopnje MMK so v različnih delih sveta zelo različne – najnižje so v Afriki in Aziji, najvišje v Avstraliji, visoke pa so tudi v ZDA (1, 2). Ljudje z močno pigmentiranim tipom kože, kot npr. avtohtono prebivalstvo Afrike ali Azije, 10 do 100-krat redkeje obolevajo za MMK. Tam sodi MMK med izredno redke tumorje in se pojavlja skoraj izključno na slabše pigmentiranih delih kože, zlasti na podplatih. Zanimivo je, da je incidenca MMK na podplatih pri belcih in črnih v ZDA skorajda identična, medtem ko je na drugih delih telesa pri belcih najmanj 10-krat večja. Tudi pri belcih opažajo precejšnje razlike v tveganju za MMK glede na tip kože – čim svetlejša je pigmentacija kože, tem večja je pogostnost MMK. Zato ni presenetljivo, da v skandinavskih državah beležijo višje incidenčne stopnje MMK kot v srednjeevropskih (3).

Zaskrbljenost povzroča nagla rast incidence MMK pri svetlopolti populaciji, ki jo v deželah najvišjih incidenčnih stopenj beležijo v zadnjih 50 letih. V ZDA so v letu 1992 napovedovali okrog 32.000 novih primerov MMK (4), v letu 1998 pa že okrog 41.600 (5). Skoraj polovica teh melanomov se razvije pri osebah, ki so mlajše od 40 let (4).

Od začetka 70. let opažajo rast incidence tudi v primarno manj ogroženih področjih, npr. v zvezni deželi Posarje (Saarland) v Nemčiji, kjer se je do začetka 90. let incidenčna stopnja dvignila s 3 na 7–8 primerov (3).

V Sloveniji je MMK do pričetka 80. let sodil med redkejše oblike raka, incidenca skorajda ni naraščala. Povprečna letna incidenca je bila v drugi polovici 60. let 13 moških in 20 žensk z MMK. Od leta 1980 dalje incidenca strmo narašča. V drugi polovici 80. let beležimo letno 45 moških in 60 žensk, v letih 1994–1996 pa že povprečno 82 moških in 93 žensk z MMK. Leta 1994 se je MMK uvrstil med različnimi vrstami raka pri človeku po pogostnosti na 11. mesto pri moških in na 10. pri ženskah. Tudi v Sloveniji je MMK pred 15. letom starosti izjemno redek pojav, potem pa verjetnost obolevanja narašča do 75. leta starosti (6). Čeprav je MMK še vedno redek tumor, se zdi, da bomo tudi v Sloveniji priče zastrašujoče rasti življenjskega tveganja za MMK pri svetlopolti populaciji, ki jo opisujejo v svetu: 1935 (1:1500), 1960 (1:600), 1980 (1:250), 1990 (1:105), z verjetnostnim izračunom za leto 2000 pa napovedujejo celo razmerje 1:75 (7, 8).

Umrljivost in preživetje

Kljub hitro rastoči incidenci MMK v obdobju 1940–1980 pa so v ZDA opažali postopno povečanje v petletnem preživetju iz 41% na 83%. Ker je napredovali MMK težko uspešno zdraviti, ta uspeh pripisujejo zgodnjemu odkrivanju in kirurški eksciziji zgodnjih primarnih MMK (4). Kljub temu so ob velikem porastu incidence beležili tudi porast umrljivosti, ki pa je vendarle nižja kot v Avstraliji in se umirja, medtem ko naraščanju umrljivosti v Avstraliji doslej ni videti konca (3). Za Slovenijo je po podatkih Registra raka za Slovenijo značilen izjemno velik delež bolezni, odkrite v napredovanih stadijih, še posebej pri moških. V tem je vzrok, da se je v primerjavi 45 registrov raka iz 17 izbranih, pretežno razvitejših držav Evrope, Slovenija po petletnem preživetju zbolelih v letih 1985–1989 uvrstila na predzadnje mesto pri moških in predpredzadnje pri ženskah, čeprav v obdobju 1973–1993 beležimo postopno izboljševanje pet- in desetletnega preživetja (6).

Nemelanomski rak kože

Incidenca, umrljivost in preživetje

V zadnjih letih v ZDA ugotovijo letno okrog milijon novih primerov nemelanomskega kožnega raka, ki tam velja za naj-

pogostejšo obliko raka pri človeku (9, 10). Izmed epiteljskih vrst malignih tumorjev kože, ki jih poleg kožnih limfomov, Kaposijevega sarkoma in dermatofibrosarkoma uvrščamo v obsežno skupino nemelanomskega raka kože, sta najpogostejši obliki bazalnocelični (BCK) in ploščatocelični karcinom (PCK) kože (3). Prvi predstavlja s 65–80% novih primerov v ZDA vodilni, PCK pa z 10–25% drugi najpogostejši MTK (11). V srednji Evropi je incidenca epiteljskih kožnih karcinomov okrog 10-krat nižja kot v ZDA in Avstraliji in se praviloma uvršča na drugo mesto med najpogostejšimi malignimi novotvorbami, pri moških takoj za pljučnim rakom in pri ženskah takoj za rakom dojke (3). Takšno uvrstitev opažamo tudi v Sloveniji. V letu 1996 je bilo registriranih v skupini nemelanomskega raka kože skupno 748 novih primerov (12).

Pri obeh najpogostejših vrstah epiteljskih MTK opažajo v zadnjem stoletju izrazit porast incidence, ki je najvišji v sončnih deželah s svetlopoltim prebivalstvom, ki ležijo bližje ekvatorju (3, 10), vendar je visok tudi v nekaterih predelih Evrope (3). Čeprav je nemelanomski rak kože v skoraj 99% mogoče pozdraviti in le nizek odstotek teh MTK metastazira ali vodi v smrt, ti tumorji vendarle predstavljajo pomemben del obolevnosti in stroškov zdravljenja (10).

Etiopatogenetski vplivi na razvoj malignih tumorjev kože

Pri obeh pogostejših oblikah nemelanomskega raka kože je znanih več dejavnikov, ki se pojavljajo v etiopatogenezi. Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju in nekaterim kemičnim snovem; kronična vnetna in degenerativna stanja, vključno z brazgotinami, razjedami in fistulami; okužba z nekaterimi tipi humanih papiloma virusov ter nekatere dermatoze in stanja imunske pomanjkljivosti povečajo možnost razvoja PCK (13). Nekatere naštetih kancerogenov povezujejo tudi z razvojem BCK (7). Izpostavljanje polikloriranim bifenilom naj bi bilo povezano s pojavljanjem MMK (14).

Odločilno etiopatogenetsko vlogo v razvoju tako nemelanomskega raka kože kakor tudi malignega melanoma pa v zadnjih desetletjih pripisujejo izpostavljanju sončni svetlobi. Dokazuje, ki povezujejo navedene oblike raka kože s sončnim obsevanjem, ki ga je leta 1992 Mednarodna agencija za raziskavo raka v Lyonu (IARC) uvrstila med kancerogene dejavnike (Skupina 1), povzemamo v skrajšani obliki (15):

1. Rak kože se pojavlja predvsem pri svetlopolti populaciji in je redek pri populaciji z zaščitno melaninsko pigmentacijo kože.
2. Pogosteje se pojavlja pri osebah izrazito svetle polti, ki se nagibajo k razvoju sončnih peg in sončnim opeklinam.
3. Pojavlja se zlasti na predelih, izpostavljenih soncu, pri čemer je ta anatomski vzorec najbolj očiten pri PCK, manj pri BCK in najmanj izražen pri MMK.
4. Incidenca raka kože je v obratnem sorazmerju z zemljepisno širino in v sorazmerju z ocenjenimi ali izmerjenimi stopnjami ultraviolettnega (UV)⁵ sevanja.
5. Za delavce na prostem, ki so kronično izpostavljeni sončni svetlobi, obstaja večje tveganje za razvoj nemelanomskih tipov kožnega raka, medtem ko se delavci v zaprtih prostorih, ki se občasno izpostavljajo močnemu soncu, bolj nagibajo k razvoju MMK.
6. Tveganje za razvoj raka kože je v povezavi z znamenji aktivnične okvare kože, vključno aktivnimi keratozami in solar-
no elastozo.

⁵ Ultravioletno sevanje, ki obsega človeku nevidni neionizirajoči del spektra elektromagnetnega valovanja sonca v območju valovnih dolžin 100–400nm, delimo glede na fotobiološke učinke dogovorno na več delov: UVC (100–280nm), UVB (280–320 oz. 330nm) in UVA (320 oz. 330–400nm). UVA delijo še na UVA 1 (340–400nm) in UVA 2 (320–340nm).

7. Posamezniki z genetskimi obolenji kože, kot sta Xeroderma pigmentosum in albinizem, se nagibajo k razvoju kožnega raka zaradi izrazite občutljivosti za UV sevanje.

8. Poskusne živali razvijejo kožnega raka ob ponavljajočem se izpostavljanju UV sevanju, zlasti UVB spektra, ki povzroči zapozneli eritem na koži človeka.

9. Pri večini PCK lahko dokažemo visoko specifične mutacije tumor-supresorskega gena p53, ki so značilne za UV-inducirane spremembe v modelnih sistemih.

Čeprav natančni mehanizmi kancerogenega delovanja sončne svetlobe niso povsem znani, menijo, da ima vpliv tako ultravioletni B (UVB) kot tudi ultravioletni A (UVA) spekter sončne svetlobe (11). Poizkusi z različnimi valovnimi dolžinami UV sevanja so pri miših pokazali najintenzivnejše karcinogeno delovanje pri 293 nm (UVB) in po postopnem upadanju učinka v območju 300–340 nm ponoven, vendar v celoti nižji porast karcinogenosti pri daljših valovnih dolžinah (UVA 1). V območju UVB naj bi bila karcinogenost posledica neposredne okvare DNK v globoko ležečih epidermalnih celicah, v območju UVA 1 pa posredne okvare DNK z radikali, ki nastajajo pri absorpciji UV v drugih molekulah, npr. melaninu ali prekursorskih molekulah. Raziskave kažejo, da je v etiopatogenezi nemelanomskega raka kože pomemben UVB akcijski spekter, pri MMK pa vloga UV sevanja še ni jasna, vendar se zdi, da UVA lahko pomembno prispeva k iniciaciji potencialnega ali latentnega MMK (v mladosti), kasneje pa opekline delujejo kot promotor razvoja. Ker je pri nastanku sončnih opeklin praviloma dominantna vloga UVB sevanja, se zdi, da so v različnih razvojnih stadijih MMK pomembni različni akcijski spektri sončnega sevanja (16).

Rezultati epidemioloških študij kažejo, da je tveganje za razvoj nemelanomskega raka kože povezano s skupno življenjsko dozo UV sevanja. Učinki kroničnega, ponavljajočega se izpostavljanja UV sevanju so najbolj očitni pri PCK (10). Na povečano tveganje za razvoj PCK poleg kumulativne življenjske doze UV sevanja vpliva predvsem kronično (poklicno) izpostavljanje soncu 10 let pred postavitvijo diagnoze (17). Pojavljanje BCK povezujejo z občasnim (rekreativnim) izpostavljanjem soncu ter s sončenjem v otroštvu in adolescenci (10, 18). Intermitentno intenzivno izpostavljanje soncu, združeno s sončnimi opeklinami, je povezano tudi s pojavljanjem MMK (10), čeprav verjetno ne pri vseh osebah na povsem enak način: (a) zdi se, da se pri osebah z bolj občutljivim tipom kože, ki slabo porjavi, tveganje za MMK povečuje z naraščanjem skupne izpostavljenosti soncu, ne glede na raven in vzorec izpostavljanja; (b) pri osebah, ki zlahka in dobro porjavijo, tveganje za MMK pade, če je izpostavljanje bolj ali manj stalno, oziroma naraste pri vzorcu občasnega izpostavljanja, (c) vendar pa naraste tudi pri kontinuiranem izpostavljanju, kadar le-to preseže kritično raven. Ob upoštevanju različnih razmerij podedovanih tipov kože glede odzivnosti na sončno svetlobo v populaciji, različnih ravni UV sevanja v okolju ter poleg tega tudi različnih vzorcev izpostavljanja soncu pri preživljanju prostega časa, ukvarjanju z vodnimi športi, potovanjih v vroče kraje, so razumljive velike razlike v pojavljanju MTK (1).

Možnosti preventive malignih tumorjev kože

V nekaterih najbolj ogroženih predelih sveta so v zadnjih desetletjih s širokimi preventivnimi programi skušali zbuditi pozornost ljudi za začetne znake MMK in nemelanomskega raka kože ter jih opozoriti na škodljive posledice izpostavljanja soncu (19–21). Izobraževalne programe s področja sekundarne preventive (zgodnja detekcija, diagnostika in zdravljenje) in primarne preventive (omejevanje dejavnikov tveganja) izvajajo med zaposlenimi v zdravstvu in med prebival-

stvom. Hkrati uvajajo ustrezne spremembe, ki niso odvisne od posameznika, vendar nanj posredno vplivajo, npr. zakonska prepoved proizvodnje, distribucije in uporabe ter sproščanja snovi, ki uničujejo ozonsko plast; zakonsko znižanje davčnih stopenj za odobrena zaščitna sredstva za sončenje; varnostni ukrepi pred škodljivimi vplivi sonca pri zaposlenih na prostem in pri šolskih otrocih (20). Poročanje o dnevni ravni UV sevanja v obliki UV-indeksa je za posamezna področja že del vsakodnevnih novic v različnih medijih (19, 22).

Na podlagi rezultatov uspešnih projektov trdijo, da je mogoče z zdravstveno vzgojo na področju sekundarne preventive kratkoročno znižati smrtnost zaradi MMK (21).

Učinki programov s področja primarne preventive se izražajo počasneje, sprva na kognitivnem področju in šele po spremembi stališč tudi v spremembi vedenjskih vzorcev (20, 22). Ker ocenjujejo, da se učinki primarne preventive lahko začno kazati z znižanjem incidenčnih stopenj MTK zaradi današnjih vedenjskih sprememb šele po 20–30 letih, je v praksi potrebna uravnotežena kombinacija obeh pristopov (20).

Zaključek

Na zgodnje odkrivanje MTK vplivajo znanje in izkušnost, obremenjenost in opremljenost posameznih zdravnikov, pa tudi dostopnost zdravstvene službe in predvsem stopnja ozaveščenosti in zaskrbljenosti posameznika, ki ga motivirata, da prične iskati pomoč. Opisujejo, da do 60% primerov MMK opazijo bolniki sami (23), žal pa se dogaja, da odlašajo z iskanjem pomoči in tako zamudijo najugodnejši čas za zdravljenje. Seznanjanje prebivalstva z značilnostmi začetnih sprememb MTK in možnostmi za njihovo uspešno zdravljenje v začetnih razvojnih stopnjah ter z možnostmi zaščite pred škodljivimi učinki našega vsakdanjega okolja je eden od načinov, ki lahko prispevajo k zgodnejši detekciji in obravnavi ter preprečevanju teh bolezni, zato želiva v nadaljevanjih predstaviti nekatere stališča in priporočila s področja sekundarne in primarne preventive MTK, ki jih je mogoče uporabiti ali posredovati ob delu s svojimi varovanci.

Literatura

1. Armstrong BK, English DR. Cutaneous malignant melanoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford university press, 1996: 1282–312.
2. Muir CS, Nectoux J. International patterns of cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford university press, 1996: 14–67.
3. Garbe C. Epidemiologija kožnega raka. In: Bartenjev I, Rudolf Z eds. *Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku*. *Radiol Oncol* 1999; 33: Suppl 1: S1–S13.
4. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. Guidelines of care for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 638–41.
5. Richert SM, D'Amico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: Patient surveillance and tumor progression. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 571–7.
6. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti kožnega malignega melanoma v Sloveniji. In: Bartenjev I, Rudolf Z eds. *Simpozij o malignem melanomu in kožnem raku*. *Radiol Oncol* 1999; 33: Suppl 1: S14–S9.
7. Sterry W, Paus R. *Checkliste Dermatologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999: 451–1.
8. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on incidence and mortality from melanoma in the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 35–42.
9. Bergfeld WF, Farris PK, Wyatt SW, Reilley B, Bewerse BA, Koh HK. Executive summary of the national partners in prevention skin cancer conference: American Academy of Dermatology and Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 798–801.
10. Scotto J, Fears TH, Kraemer KH, Fraumeni JF. Nonmelanoma skin cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford university press, 1996: 1313–30.
11. Arndt KA. *Manual of dermatologic therapeutics*. 5th ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995: 182–2.
12. Pompe-Kirn V, Golouh R, Lindtner J et al. Incidenca raka v Sloveniji 1996, poročilo RR št. 38. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1998: 14–28.
13. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 628–31.

14. Modic-Sočan S, Modic S, Šamu J. Kancerogeni dejavniki - seznam kancerogenih snovi. In: Us J ed. Zbornik 4. Onkološki vikend, 1993; Šmarješke Toplice. Ljubljana: Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva, 1993: 31-9.
15. Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF. Solar radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF eds. Cancer epidemiology and prevention. 2nd ed. New York: Oxford university press, 1996: 355-72.
16. De Grujil FR. Artificial light sources and skin cancer: definition of carcinogenic action spectrum. In: Altmeyer P, Hoffmann K, Stuecker M eds. Skin cancer and UV radiation. Berlin: Springer Verlag, 1997: 611-20.
17. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD et al. Sunlight exposure, pigmentation factors and risk of nonmelanocytic skin cancer: II. Squamous cell carcinoma. Arch Dermatol 1995; 131: 164-9.
18. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD et al. Sunlight exposure, pigmentation factors and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. Basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1995; 131: 157-163.
19. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Trends in sun exposure knowledge, attitudes and behaviors: 1986-1996. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 179-86.
20. Marks R. Skin cancer control in Australia: the balance between primary prevention and early detection. Arch Dermatol 1995; 131: 474-8.
21. Howell JB. The power of prevention. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 623-5.
22. Koh HK, Geller AC, Miller DR, Grossbart TA, Lew RA. Prevention and early detection strategies for melanoma and skin cancer. Arch Dermatol 1996; 132: 436-42.
23. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. Guidelines of care for nevi I. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 629-31.

Strokovni prispevek/Professional article

PEMPHIGUS PARANEOPLASTICUS

PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS

Ana Benedičič-Pilih¹, Mateja Dolenc-Voljč², Marija Berčič³, Alenka Vizjak⁴, Vesna Jurčič⁴,
Aleksej Kansky²

¹ Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

² Dermatološka klinika, Klinični center, Zaloška 2, 1105 Ljubljana

³ Oddelek za kožne in spolne bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2101 Maribor

⁴ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1105 Ljubljana

Prispelo 1999-03-01, sprejeto 1999-12-28; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-29-33

Ključne besede: *Pemphigus paraneoplasticus*; paraneoplastični kožni sindromi; kazuistični prikaz

Izvleček – Izhodišča. *Paraneoplastični pemfigus* je v zadnjem desetletju opredeljena nova vrsta paraneoplastičnega sindroma kože, ki se pojavlja pretežno v povezavi s kroničnimi limfatičnimi levkemijami in limfomi, pa tudi timomi, Castlemanovim tumorjem, sarkomi, Waldenstroemovo makroglobulinemijo in karcinomi. Zaradi raznolike klinične slike je ob dejstvu, da gre za paraneoplastični sindrom, pomembna dodatna diagnostika.

Metode. Predstavljamo 75-letno bolnico, pri kateri se je ob razvoju zasevkov leto dni po operativni odstranitvi rektalne adenokarcinoma razvila bulozna dermatosa kože, ustne sluznice in veznic s kliničnimi značilnostmi vulgarnega pemfigusa in multiformnega eritema.

Rezultati. Pri naši bolnici smo z direktno imunofluorescenco perilezionalne kože dokazali za paraneoplastični pemfigus tipičen vzorec imunskih depozitov. S simptomatskim zdravljenjem s parenteralno aplikacijo metilprednizolona v visoki začetni dnevni dozi, ki smo jo postopno zniževali, smo dosegli dobro remisijo sprememb na koži in delno na sluznicah.

Zaključki. Predstavljamo pet diagnostičnih meril, ki z upoštevanjem klinične slike in laboratorijskih izvidov olajšajo postavljanje diagnoze paraneoplastičnega pemfigusa.

Uvod

Paraneoplastični kožni sindromi se pojavljajo v povezavi z malignimi obolenji notranjih organov, vendar ne predstavljajo tumorskih zasevkov v koži, temveč so z njimi povezani na druge načine: lahko so izraz reakcij preobčutljivosti kože na tumorske antigene ali pa so posledica delovanja mediatorjev, peptidov ali hormonov, ki jih izloča tumor. Neoplazma in spremembe na koži se lahko pojavijo hkrati ali pa eden za drugim v sorazmerno kratkem časovnem intervalu, nakar skupaj vztrajajo. Ni neobičajno, da se določen tip malignega tumorja povezuje s specifičnimi spremembami na koži, npr. adenokarcinom z *Acanthosis nigricans* ali s *Syndroma Gammel*. Glede na pogostnost pojavljanja določenih sprememb na koži v po-

Key words: *paraneoplastic pemphigus*; *paraneoplastic skin syndromes*; *case report*

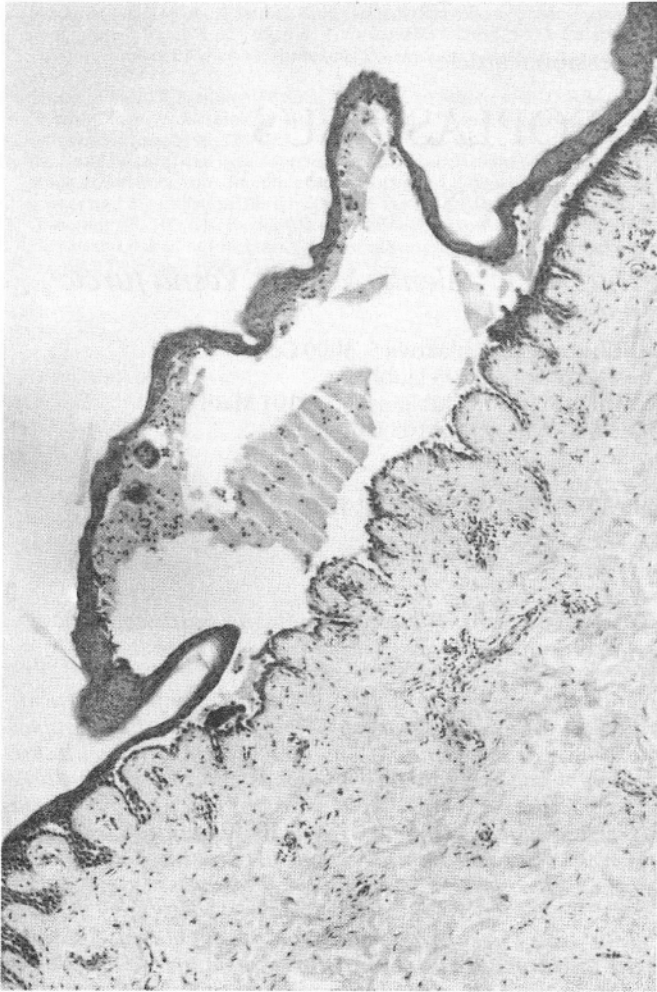
Abstract – Background. *Paraneoplastic pemphigus* was defined during the last decade as a new form of the paraneoplastic skin syndrome. It may be observed in association with chronic lymphatic leucoses and lymphomas, with thymomas, Castleman's tumor, sarcomas, Waldenstroem's macroglobulinemias as well as with carcinomas. Clinical presentation is not uniform, therefore additional diagnostic procedures are necessary.

Methods. A 75-year old female patient with bullous lesions of skin, oral mucosa and conjunctiva that mimicked *Pemphigus vulgaris* and *Erythema multiforme* is presented. The skin disease appeared with development of metastases one year after the surgical removal of a rectal adenocarcinoma.

Results. Direct immunofluorescence revealed a pattern of immune deposits characteristic for *Paraneoplastic pemphigus*. By symptomatic treatment with parenteral application of methylprednisolon in high doses, which were gradually decreased, a remission of skin lesions and a partial remission of mucous lesions was achieved.

Conclusions. Five diagnostic criteria for *Paraneoplastic pemphigus*, including clinical appearance and laboratory findings, are listed.

vezavi z malignimi obolenji notranjih organov Braun-Falco s sodelavci (1) razlikuje nekaj obligatnih od številnih fakultativnih paraneoplastičnih sindromov, med katerimi je znano občasno pojavljanje *Pemphigus vulgaris* (PV) in *Pemphigus foliaceus* (PF) v povezavi s timomi, limfomi in redkeje karcinomi. V začetku tega desetletja je Anhalt s sodelavci (2) na osnovi nekaj primerov bolnikov s polimorfno klinično sliko, ki je vključevala znake vulgarnega pemfigusa, buloznega pemfigoida in multiformnega eritema, a z značilnim odlaganjem imunskih reaktantov v direktni imunofluorescenčni preiskavi prizadete kože ter dokazom specifičnih protiteles na ugotovljene antigene, opredelil nov paraneoplastični sindrom kože z imenom *Pemphigus paraneoplasticus* (PNP).



Sl. 1. Srednja povečava prizadete kože pokaže glavne histopatološke značilnosti: akantoliza in suprabazalna lega vezikule.

Fig. 1. Involved skin as seen by middle light microscope magnification. Main histopathologic characteristics are shown: acantholysis and suprabasal location of the vesicle.

Prikaz primera

Pri 75-letni bolnici je bila v marcu 1997 opravljena resekcija terminalnega dela debelega črevesa dolžine 34 cm zaradi tik nad anusom ležečega rektalnega tumorja velikosti 5,5 × 3,5 cm. Histopatološko je bil tumor opredeljen kot Adenocarcinoma invasivum recti, gradus I, z invazijo v perirektalno maščevje, vendar z resekcijskimi robovi v zdravem tkivu in brez zasevkov v pregledanih lokalnih bezgavkah (0/3). Glede na histopatološki izvid in starost bolnice se za adjuvantno zdravljenje niso odločili.

Bolnica je z izpeljanim debelim črevesom dobro leto živela brez večjih težav. Aprila 1998 pa so se pojavile bolečine v trebuhu, občasno odvajanje tekočega blata skozi anus praeter in v juniju 1998 še bolečine v desnem spodnjem udju, ki so jih pripisali razsoju osnovne bolezni. Ob analgetičnem zdravljenju s tabletami morfinijevega sulfata so bile bolečine znosnejše. Bolnica je navajala otekanje desnega spodnjega uda. V sredini junija 1998 so ugotovili paket bezgavk v predelu desnega dimeljskega pregiba. V istem času so se pojavljale tudi pekoče bolečine v ustih, zaradi česar je postala bolnica neješča in je pričela hujšati – v nekaj mesecih je na teži izgubila 15 kg. Zaradi nezmožnosti uživanja vsakršne hrane ob številnih trdovratnih razjedah na ustni sluznici in zaradi pojava številnih mehurjev na koži je bila bolnica v začetku septembra 1998 iz področne bolnišnice premeščena na Dermatološko kliniko v Ljubljani.

Ob sprejemu so izstopale raznolike spremembe na koži: poleg obsežnih eritematoznih in erodiranih površin na trupu, ki so na številnih

mestih kazale klinične znake sekundarne piodermizacije, so bile prisotne na koži udov še številne manjše erozije z ostanki mehurjev ob robovih ter začetna preležanina sakralno. Na bukalni sluznici in na sluznici trdega neba so bile prisotne globoke ulceracije ter na ustnicah in veznici desnega očesa krvaveče erozije.

Laboratorijske preiskave krvi so pokazale zvišane vrednosti kazalcev vnetja (hitrost sedimentacije eritrocitov 50 mm/h, C-reaktivni protein 220 mg/L), blaga odstopanja v rdeči krvni sliki (eritrociti $4,15 \times 10^{12}/L$, hemoglobin 115 g/L, trombociti $573 \times 10^9/L$) in koncentracijah posameznih elektrolitov in ionov (Na 134 mmol/L, Ca 2,07 mmol/L), blago zvišani sta bili vrednosti glukoze (6,8 mmol/L) in alkalne fosfataze (1,69 μ kat/L), znižana je bila vrednost serumskega železa (3,6 μ mol/L), močno pa sta bili zvišani vrednosti karcinoembrionalnega antigena (314,6 μ g/L) in karbohidratnega antigena 19-9 (1580 kU/L). V urinu so bili ob sprejemu pozitivni nitriti in v sedimentu prisotni sveži eritrociti, kasneje je bil v poteku hospitalizacije iz kvantitativne urinokulture po Sanfordu dvakrat izoliran *Pseudomonas aeruginosa*; zato je bolnica glede na izvid antibiograma prejela v začetku oktobra najprej 7 dni piperacilin, konec oktobra pa 12 dni še ceftazidim.

Ultrazvočna preiskava trebuha ni pokazala posebnosti, razen razširjenega votlega sistema leve ledvice in začetnega dela sečevoda, a brez prikazanega vzroka obstrukcije. V spodnjem delu trebuha je bila vidna močna zaplinjenost.

Ultrazvočni pregled ven spodnjih udov (duplex) je potrdil zastarano globoko vensko trombozo v veni femoralis superficialis in veni poplitei desnega spodnjega uda z delno rekanalizacijo v poplitealnem delu, zaradi česar je bilo uvedeno antikoagulantno zdravljenje z varfarinom.

Na rentgenogramu pljuč je izstopala zastrtost frenikokostalnega sinusa levostransko ter prisotnost več okroglih zgostitev premera do enega cm obojestransko v pljučih, kar je kazalo na razsoj primarne bolezni.

Iz brisa erozij na koži je bil izoliran v začetnem delu hospitalizacije občutljivi sev *Staphylococcus aureus*, v začetku oktobra 1998 pa na metilicilin rezistenten sev *Staphylococcus aureus*, zaradi česar je bila bolnica zdravljena z antibiotikom po izvidu antibiograma.

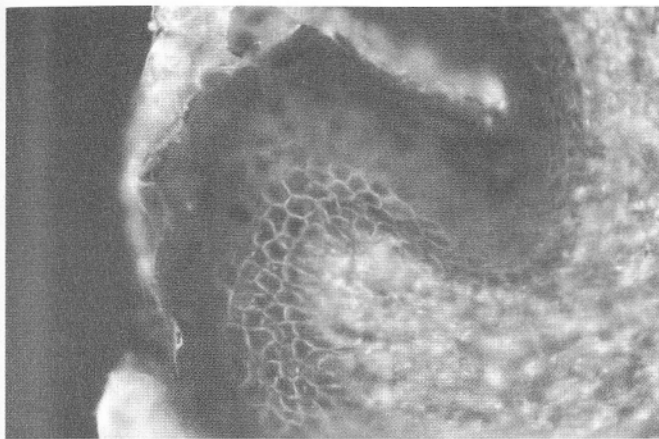
V serumu, odvzetem ob sprejemu na Dermatološko kliniko, z metodo indirektno imunofluorescence (IIF), na substratu človeške kože nisimo ugotovili pozitivnih pemfigusnih in pemfigoidnih protiteles. Serum bolnice smo ponovno preiskali dva meseca kasneje. Ugotovljena so bila diskretno pozitivna pemfigusna protitelesa na normalni koži, medtem ko je bila IIF na epiteliju človeškega sečnega mehurja negativna.

Opravljena je bila ekscizija kože v predelu manjšega mehurja na levem boku. En del tkivnega vzorca je bil fiksiran v formalinu za histološko preiskavo, drugi del pa zamrznjen za preiskavo z metodo direktne imunofluorescence (DIF), ki je omogočila ugotavljanje vzorca odlaganja imunskih reaktantov.

Na osnovi histološkega pregleda rezin, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, je bila postavljena diagnoza PV: ugotovljena je bila neprekinjena ločitev bazalnega sloja epidermisa z intraepidermalno vezikulo, nastalo zaradi akantolize, pri čemer so dno vezikule tvorili keratinociti, razporejeni v strnjene vrste, in pokrov vezikule preostali pretežno nespremenjeni epidermis, vsebino vezikule pa serum s posameznimi akantolitičnimi celicami ter posameznimi nevtrofilni in eozinofili. Na obeh straneh vezikule je bila prisotna akantoliza tudi v višjih plasteh epidermisa. Prisoten je bil še edem dermalnih papil in zmeren perivaskularni limfocitni infiltrat s posameznimi nevtrofilni (sl. 1).

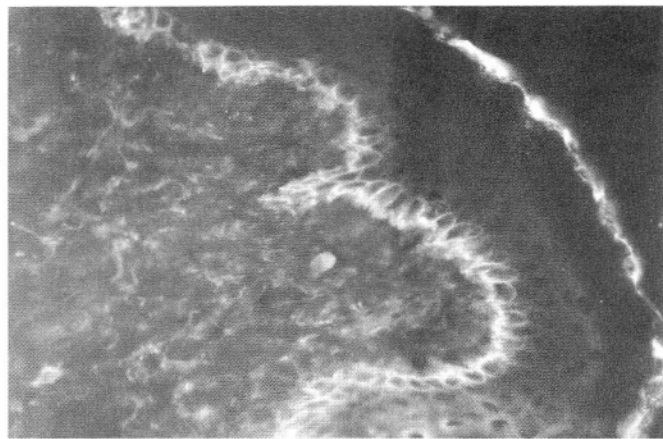
Z DIF kože ob mehurčku je bil ugotovljen značilen mrežast vzorec difuzne vezave IgG (sl. 2) in sestavine komplemента C3 na antigene na površini keratinocitov z večjo intenzivnostjo reakcije v bazalnem in spinoznem sloju epidermisa. Poleg tega so bili izraženi tudi delno linearni, delno pa zrncasti depoziti C3 v področju epidermalne bazalne membrane (sl. 3). Imunohistološki izvid je z veliko verjetnostjo potrjeval klinično diagnozo PNP.

Kožne spremembe smo zdravili lokalno z razredčenimi kortikosteroidnimi pripravki in sistemsko z metilprednizolonom v začetni dozi 80 mg dnevno štirinajst dni, nakar smo dozo postopno v času dveh mesecev hospitalizacije zniževali do 24 mg metilprednizolona dnevno. Opažali smo dobro epitelizacijo erozij na koži in očesni veznici, v nekoliko manj izraženi obliki pa so vztrajale razjede na ustni sluznici. Zaradi tega smo po mesecu in pol dodatno uvedli še azatioprin v dozi 100 mg dnevno. Ob doseženju zadovoljivi epitelizaciji erozij na koži pred odpustom je ob kontrolah predvideno zniževanje doze metilprednizolona za 4 mg vsakih 10 dni do najnižje vzdrževalne doze.



Sl. 2. Direktna imunofluorescenca kože prikaže zmerno intenzivno depozicijo IgG na površini keratinocitov predvsem v bazalnem in spinoznem sloju. Povečava 125-krat.

Fig. 2. Direct immunofluorescence of the skin shows deposition of IgG on the surface of keratinocytes particularly in basal and spinous layers. Magnification 125 \times .



Sl. 3. Direktna imunofluorescenca prikaže odlaganje sestavine kompleksa C3 z delno linearnim, delno pa zrnčastim vzorcem v področju bazalne membrane epidermisa. Povečava 125-krat.

Fig. 3. Direct immunofluorescence reveals deposition of complement component C3 with linear and partly granular pattern in the epidermal basement membrane zone. Magnification 125 \times .

Razpravljanje

Neoplazme lahko vplivajo na oddaljena tkiva gostiteljevega organizma, pri tem pa so vpleteni različni mehanizmi. Paraneoplastični sindromi odražajo povezavo med tumorskimi celicami in celicami organizma. Lahko so odraz čezmerne sekrecije tumorskih mediatorjev, ki imajo lahko avtokrino, parakrino ali endokrino delovanje. Neoplazme pa lahko sprožijo tudi celične in protitelesne avtoimunske procese, kadar tumorski antigeni s prehajanjem krvno-možganske pregrade ali bazalne membrane povzročijo stik ektodermalnih in mezodermalnih tkiv in tako omogočijo izražanje »prepedanih avtoantigenov« (3). Glede na izvid tumorskih označevalcev in izvid rentgenograma pljuč menimo, da je pri naši bolnici leto dni po kirurški resekciji adenokarcinoma danke prišlo do razvoja zasevkov, ki so sprožili spremembe na koži in sluznicah v smislu paraneoplastičnega sindroma iz skupine pemfigusnih bolezni kože. Mehurji in erozije pri teh boleznih nastajajo zaradi popuščanja adhezijskih struktur med epidermalnimi celicami (keratinociti). Z elektronsko mikroskopijo so dokazali spremembe dezmosomov pri zgodnjih razvojnih stopnjah mehurjev, z imunofluorescenčnimi preiskavami pa so potrdili, da so avtoprotelesa, ki jih ugotavljamo pri obolelih, usmerjena proti antigenom na celični površini keratinocitov. Pri doslej najbolj raziskanem PV so avtoantigeni transmembranske beljakovine dezmosoma, predvsem 130-kD polipeptid dezoglein 3, ki se povezuje z disulfidnimi in nekovalentnimi vezmi s 85-kD peptidom, poimenovanim plakoglobin (4).

PV in PF se klinično razlikujeta od nove bolezenske entitete PNP, za katero so značilne boleče, za zdravljenje trdovratne erozije sluznic (5), predvsem ustne sluznice ter veznic pri bolnikih z znano ali še neodkrito neoplazmo. V klinični sliki PNP izstopa še polimorfnost začetnih sprememb na koži, ki se pogosto kažejo kot srbeče papuloskvamozne erupcije s kasnejšo tvorbo mehurjev (6), pa tudi kot zlivajoči se eritemi z erozijami in Erythema multiforme podobnimi eflorescencami s centralnimi mehurji. Opisujejo tudi anogenitalne spremembe ter spremembe na nohtih rok in nog. Navadno najdemo na koži spremembe na zgornjem delu trupa, zgornjih in spodnjih udih tudi na dlaneh in podplatih (7). Glede na anamnestične podatke, klinični videz sprememb na koži in sluznicah ter labo-

ratorijske izvide smo pri naši bolnici bolezensko dogajanje na koži opredelili z delovno diagnozo PNP.

Doslej znani primeri PNP so se pretežno pojavljali v povezavi z Nehodgkinovimi limfomi, kroničnimi limfatičnimi levkemijami, timomi in slabo diferenciranimi sarkomi (4, 8), opisano pa je tudi pojavljanje PNP z Waldenströmovo makroglobulinemijo, Castlemanovim tumorjem, bronhialnim karcinomom (9, 10) pa tudi nekaterimi drugimi karcinomi (11, 12). Enako, kot je klinična diferencialna diagnoza odvisna od prevladujočega tipa eflorescenc na koži, so tudi histopatološke spremembe lahko različne (6, 7, 13). Diagnostične značilnosti PNP se izražajo v predelih kliničnih sprememb z elementi vezikulacije, kjer histopatološko lahko potrdimo epidermalno akantolizo, nastanek suprabazalnih mehurjev, diskeratotične keratinocite, vakuolizacijo celic bazalne plasti in migracijo vnetnih celic v epidermis. Suprabazalne akantolize in tvorbe mehurja pri PNP same po sebi ni mogoče razlikovati od istovrstnih sprememb pri PV (13), kar nazorno kaže tudi izvid histopatoloških sprememb prizadete kože pri naši bolnici. Ker s histopatološko preiskavo pri naši bolnici nismo potrdili drugih značilnosti PNP, kot je prisotnost diskeratotičnih keratinocitov in vakuolarne degeneracije celic bazalne plasti, smo histopatološke spremembe pri prvem pregledu opredelili kot PV, kar pa ne izključuje PNP. Višina akantolize pri PNP nikoli ne dosega granuloznega sloja, kar omogoča jasno razmejevanje PNP od PF. Od drugih bolezni, za katere je značilna akantoliza, v diferencialni diagnostiki upoštevamo še Mb. Hailey-Hailey, kjer se pojavlja širše območje epidermalne akantolize, manjkajo pa tudi diskeratotični keratinociti, ki so značilni za PNP. »Corps ronds«, ki so značilni za Mb. Darier in Mb. Grover, predstavljajo diskeratotične keratinocite, vendar se v nasprotju s PNP pojavljajo v višjih plasteh in ne v celotnem epidermisu. Bolezni, ki ju označuje hkratna prisotnost mehurjev in diskeratotičnih keratinocitov, sta še vezikulozni stadij Incontinentiae pigmenti in Herpes gestationis, vendar pri prvi ni dovolj izražena akantoliza, za drugo pa je značilna subepidermalna lega mehurja, pri čemer se obe bolezni jasno razlikujeta od PNP tudi v klinični in imunohistološki sliki. Virusna obolenja s tvorbo mehurjev razlikujemo od PNP po odsotnosti citopatogenih učinkov pri slednjem. Včasih pa je zgolj na osnovi histopatoloških sprememb nemogoče razlikovati PNP od eksudativnega multiformnega eritema in toksične epider-

malne nekrolize, pri čemer tudi klinična slika PNP lahko posnema kokardam podobne spremembe, ki so značilne za multiformni eritem. V takih primerih je pravilna diagnoza odvisna od izvida DIF in IIF (13).

V skupino bolezni kože, pri katerih so imunohistopatološke značilnosti odločilne za diagnozo, uvrščamo poleg buloznega pemfigoida, pemfigoida v nosečnosti, cikatrielnega pemfigoida, herpetiformnega dermatitisa, linearne IgA bulozne dermatoze, bulozne oblike sistemskega lupusa eritematozusa tudi tri oblike pemfigusa: PV, PF in PNP. Z DIF pregledom lahko v vzorcu kože bolnika s PV ali PF, izrezanem tik ob mehurčku, dokažemo IgG protitelesa in sestavine kompleksa v medcelični epidermisa (tako imenovani intercelularni ali pemfigusni tip imunofluorescence). Danes vemo, da gre pri PV za avtoprotitelesa, ki so se vezala na transmembranske beljakovine dezmosoma, predvsem na dezmooglein 3 (4).

Imunohistološke značilnosti PNP se jasno razlikujejo od ostalih oblik pemfigusa. DIF perilezionalno odvzetega vzorca kože ali sluznice prikaže odlaganje IgG v medcelični s podobnim vzorcem, kot ga opažamo pri PV in PF, toda odlaganje pri PNP je lahko slabotno in/ali žariščno. Pomembna značilnost PNP pa je kombinacija intercelularnega vzorca imunofluorescence z linearnimi in deloma zrnčastimi depoziti sestavin kompleksa vzdolž bazalne membrane epidermisa (14), kakor smo jih dokazali z DIF kože pri naši bolnici.

Za bolnike s PNP je značilen kompleksen avtoimunski odgovor s tvorbo protiteles proti beljakovinom dezmosomov ter nekaterim drugim beljakovinskim antigenom epitelijskih celic (14, 15). V strokovni literaturi se je uveljavil izraz »kompleks antigenov pri paraneoplastičnem pemfigusu« (16), kamor uvrščajo predvsem sestavine pritrilne plošče dezmosoma (dezmooplakin I, dezmooplakin II oziroma envoplakin, periplakin in 230-kD antigen buloznega pemfigoida), kakor tudi dezmooglein 3, ki je sestavina veznega dela dezmosoma (17, 18). Različni antigeni, ki so vpleteni pri avtoimunskem dogajanju v sklopu PNP, pojasnjujejo posebne značilnosti PNP v imunofluorescenčni sliki, ki omogočajo z veliko verjetnostjo razločevanje PNP od PV in PF. Številne imunoelektronske, imunobiokemične in druge raziskave so v teku, zato se tekoče pojavljajo novi podatki. V tem prispevku navajamo le nekatere podatke o doslej znanih antigenih PNP, ki so prikazani v tabeli 1.

Tab. 1. Prikaz najpomembnejših sestavin dezmosoma in pritrilne plošče, ki sodelujejo kot antigeni pri nastajanju avtoprotiteles, značilnih za paraneoplastični pemfigus.

Tab. 1. Most important components of desmosome and attachment plaque, which are involved as antigens in autoimmune response, characteristic for Paraneoplastic pemphigus, are presented.

Oznaka Name	Kilodaltoni (kD) Kilodaltons (kD)	Poreklo Origin	Vir Reference
Dezmooplakin I	250	pritrilna plošča	(7, 8, 9, 19)
Dezmooplakin II (= envoplakin?)	210	pritrilna plošča	(8, 9)
BP 230 Ag	230	pritrilna plošča	(18)
Periplakin	190	pritrilna plošča	(7, 8, 9, 19)
Dezmooglein 3	130	vezni del dezmosoma	(18, 20)
			(4, 17)

V večini primerov PNP lahko z IIF v bolnikovem serumu dokažemo avtoprotitelesa razreda IgG, usmerjena proti antigenom na celični površini poroženevajočih vrst epitelija (npr. epitelij človeške kože ali sluznice požiralnika opice). Vzorec vezave je podoben vzorcu, ki ga opazujemo pri vezavi serumskih protiteles bolnikov s PV ali PF in le pri redkih primerih bomo dokazali serumska protitelesa, ki se dodatno vežejo vzdolž epitelijske bazalne membrane. Zato zgolj s to tehniko ni vedno mogoče razločevati PNP od ostalih oblik

pemfigusa. Ključ za razlikovanje PNP od PV in PF je v specifičnosti avtoprotiteles, ki se vežejo na določene antigene pritrilne plošče dezmosoma. Pri PV in PF sta antigena dezmooglein 1 in 3, ki ju izražajo le večplastne poroženevajoče vrste epitelijev, za PNP pa so poleg protiteles proti dezmoogleinu 3 značilna avtoprotitelesa proti plakinom, ki jih izražajo večplastne poroženevajoče vrste epitelija, kakor tudi druge vrste epitelija (npr. epitelij sečnega mehurja). Z IIF dokazana vezava serumskih protiteles le na celični površini epitelija opičjega požiralnika ali človeške kože govori za PV ali PF. Če poleg tega dokažemo vezavo serumskih protiteles tudi na epitelijskih celicah sečnega mehurja, takšen izvid potrjuje PNP. Problem indirektno imunofluorescence kot presejalne metode pri ugotavljanju PNP predstavlja nezadostna občutljivost, saj do 25% primerov ni mogoče potrditi samo z uporabo te metode (14).

Potrđitev diagnoze PNP omogoča serološki dokaz zanj značilnih avtoprotiteles z imunoprecipitacijo s C¹⁴-označenimi keratinociti. Toda metoda je tako zahtevna, da jo izvajajo le v laboratorijih, ki se raziskovalno ukvarjajo s tem področjem (14). Doslej so dokazali serumska imunoprecipitirajoča avtoprotitelesa za kompleks več beljakovin na keratinocitih: 250-kD glikoprotein potuje skupno z dezmooplakinom I; 230-kD protein z antigenom 1 buloznega pemfigoida; 210-kD antigen so sprva opredeljevali kot dezmooplakin II (9), vendar novejši rezultati kažejo, da se od njega razlikuje (19). Poimenovali so ga envoplakin; ki je v tesni povezavi s 190-kD periplakinom (18, 20); 170-kD antigen še ni opredeljen.

Zaključek

PNP opisujejo v zadnjem desetletju kot novo spoznano obliko kožnega paraneoplastičnega sindroma.

Opredelitev diagnoze PNP olajša pet meril, ki upoštevajo klinične in laboratorijske značilnosti: 1 - boleče erozije na sluznicah in raznolika klinična slika sprememb na koži s papuloznimi spremembami, ki se razvijajo v smeri mehurjev in erozij na trupu, udih in dlaneh ter podplatih, ob okultni ali potrjeni neoplazmi; 2 - v histopatološki sliki prisotnost intraepidermalne akantolize, nekroz keratinocitov in vakuolarne degeneracije celic bazalnega sloja; 3 - odlaganje IgG in kompleksa v medcelični epidermisa ter hkrato granularno-linearno odlaganje kompleksa vzdolž epidermalne bazalne membrane v direktni imunofluorescenci; 4 - dokaz serumskih avtoprotiteles, ki se vežejo na površino keratinocitov, poleg tega pa tudi na celice drugih vrst neporoženevajočega epitelija; 5 - dokaz specifičnih precipitirajočih protiteles na antigene molekulske mase 250, 230, 210, 190 in 170-kD.

Glede na redno povezanost PNP z neoplazmami je pomembno razločevati to obliko pemfigusa od PV in PF, ki se kot paraneoplastični sindrom pojavljata le občasno.

Literatura

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 1124-6.
- Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35.
- Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol* 1997; 24: 269-75.
- Stanley JR. Cell adhesion molecules as targets of autoantibodies in Pemphigus and Pemphigoid, Bullous diseases due to defective epidermal cell adhesion. *Advances in Immunology* 1993; 53: 291-325.
- Sendino R, Del Campo I, Herreros F et al. Paraneoplastic pemphigus and chronic lymphocytic leukemia. Thalidomide therapy for oral mucositis. *JEADV* 1996; 7: Suppl 2: S113.
- Gately III. LE, Nesbitt LT. Update on immunofluorescent testing in bullous diseases and Lupus erythematosus. *Dermatol Clin* 1994; 12: 133-42.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4th ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996: 613-51.

8. Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1995: 425-6.
9. Wolff K. Pathogenese bulloeser Autoimmunkrankheiten. In: Plewig G, Korting HC. 14. Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1995: 73-7.
10. Lam S, Stone MS, Goeken JA et al. Paraneoplastic pemphigus, Cicatricial conjunctivitis and Acanthosis nigricans with Bronchogenic squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 108-13.
11. Matz H, Milner Y, Frusic-Zlotkin M, Brenner S. Paraneoplastic pemphigus associated with Pancreatic carcinoma. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 289-91.
12. Chemberland M. Paraneoplastic pemphigus and Adenocarcinoma of the colon. *Union Med Can* 1993; 122: 201-3.
13. Horn TD, Anhalt GJ. Histologic features of Paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1091-5.
14. Nousari HC, Anhalt GJ. Skin diseases. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM. *Manual of clinical laboratory immunology*. 5th ed. Washington: ASM, 1997: 997-1002.
15. Oursler JR, Labib RS, Ariss-Abdo L, Burke T, O'Keefe EJ, Anhalt GJ. Human autoantibodies against desmoplakins in Paraneoplastic pemphigus. *J Clin Invest* 1992; 89: 1775-82.
16. Nousari H, Orlov S, Gharra M, Diaz LA, Anhalt GJ. An acantholytic mucocutaneous disease associated with antibodies against desmoplakins. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 512-2.
17. Amagai M, Nishikawa T, Anhalt GJ, Hashimoto T. Desmoglein 3 (Pemphigus vulgaris antigen) as a major autoimmune target in Paraneoplastic pemphigus and its role in pathogenesis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 482-2.
18. Kiyokawa C, Karashima T, Mori O, Hashimoto T, Nishikawa T. Envoplakin and periplakin are components of Paraneoplastic pemphigus antigen complex. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 508-8.
19. Hashimoto T, Amagai M, Watanabe K et al. Characterization of Paraneoplastic pemphigus autoantigens by immunoblot analysis. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 829-34.
20. Aho S, Irwin McLean WH, Mahoney M, Stanley JR, Uitto J. Human periplakin: cDNA and genomic cloning, chromosomal mapping, mRNA expression and a paraneoplastic antigen. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 47-7.



ODLIČNO ZDRAVLJENJE HIPERTENZIJE ZA DALJŠE ŽIVLJENJE

IZKORISTITE

VSE

PREDNOSTI,

KI JIH PRINAŠA

NOVO ZDRAVILO

DIOVAN®

DIOVAN je močan, visokoselektiven antagonist
angiotenzina II, ki uravnava krvni tlak 24 ur,
z odlično prenosljivostjo, saj ga bolniki
prenašajo enako dobro kot placebo.



korak bliže k idealnemu antihipertenzivu

Oblika: Zdravilna učinkovina je valsartan. 1 trda kapsula vsebuje 80 mg ali 160 mg valsartana. **Indikacije:** Zdravljenje arterijske hipertenzije. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek Diovana je 80 mg enkrat na dan. Antihipertenzivni učinek nastopi v dveh tednih, največji učinek pa po štirih tednih. Pri bolnikih, pri katerih ni zadostnega učinka na krvni tlak, lahko dnevni odmerek povečamo na 160 mg ali pa dodamo drug antihipertenziv (npr. diuretik). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost za valsartan ali katerokoli sestavino Diovana, nosečnost. **Stranski učinki:** Kliničnih raziskavah, v katerih so Diovan primerjali s placebo, je bila skupna pogostost stranskih učinkov primerljiva s pogostostjo pri placebo. Opazena pogostost kašlja je bila pomembno manjša kot pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konverzije in je bila primerljiva s pogostostjo pri placebo. **Previdnostni ukrepi:** Možnost hipotenzije pri bolnikih, ki imajo hiponatremijo in/ali so hipovolemični; zožitev ledvičnih arterij; zmanjšano ledvično delovanje (kreatininski očistek manjši od 10 ml/min); jetrna okvara. **Nosečnost in dojenje.** **Medsebojno delovanje zdravil:** Klinično pomembnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso ugotovili. Pri sočasnem jemanju diuretikov, ki ohranjajo kalij in kalijevih dodatkov, lahko pride do povečanja koncentracije kalija v serumu. **Vpliv na psihofizične sposobnosti:** Kot velja za druga antihipertenzivna zdravila, je tudi med jemanjem Diovana potrebna previdnost pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju strojev. **Način izdajanja:** Samo na zdravniški recept. **Oprema, odločba:** Zloženska z 28 kapsulami po 80 mg ali 160 mg (2 x 14 kapsul v preitsnem oмотu); odličbi z dne 4. 1. 1999. **Izdelovalec:** NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana. **Pred uporabo, prosimo ureaberte celotno navodilo!**

NOVARTIS

Pregledni prispevek/Review article

POMEN DRUŠTVA PSORIATIKOV PRI RAZREŠEVANJU PSIHOSOCIALNIH TEŽAV BOLNIKOV Z LUSKAVICO

THE SIGNIFICANCE OF THE PSORIASIS SOCIETY IN SOLVING PSYCHO-SOCIAL DIFFICULTIES OF PATIENTS WITH PSORIASIS

Nataša Koser-Kolar, Jože Arzenšek

Dermatovenerološki oddelek, SB Celje, Oblakova 5, 3000 Celje

Prispelo 1999-12-15, sprejeto 2000-01-04; ZDRAV VESTN 1999; 68: Supl. II: II-35-7

Ključne besede: psoriza; psoriatik; kvaliteta življenja; Društvo psoriatikov Slovenije

Key words: psoriasis; psoriasis-affected patient; quality of life; Slovene Psoriasis Society

Izvleček – Izhodišča. Luskavica je dedno pogojena, kronična, vnetna kožna bolezen. Najpogosteje se kaže z značilnimi, dobro omejenimi, različno velikimi in oblikovanimi eritematoznimi žarišči, prekritimi s srebrno-sivimi luskami. V klinično manifestni ali prikriti (latentni) obliki spremlja psoriatika vse življenje. Vpliva na bolnikovo telesno počutje, kot tudi na njegovo psihično in socialno stanje ter vsakodnevno življenje. Kljub številnim znanstvenim raziskavam psoriza ni dokončno ozdravljiva bolezen.

Abstract – Background. Psoriasis is a genetically conditioned, chronic inflammatory skin disease. It is most often characterized by well-limited erythematous foci of various size and shape, covered with silver-grey scales. Psoriasis pursues the patient all his life, either in a clinically manifested or hidden (latent) form. It affects the patient's physical health as well as his mental and social state, not to mention the effect on the everyday life. Despite diligent scientific research focused on psoriasis, this disease still cannot be considered completely curable.

Zaključki. Psoriatik potrebuje razen organizirane zdravstvene oskrbe tudi dodatno pomoč pri premagovanju psihičnih ovir in pri vključevanju v socialno okolje. To nalogo lahko med drugimi opravi društvo psoriatikov kot vezni člen med bolnikom in usposobljenimi strokovnjaki s področja zdravstva, psihologije, sociologije, dietetike itd.

Conclusions. Besides organized medical care the person suffering from psoriasis needs additional assistance in overcoming psychic barriers and taking part in the social environment. Such aid can be provided by a psoriasis society which forms a link between the patient and the specialists in medicine, psychology, sociology, dietetics etc.

Uvod

Luskavica je kronična, vnetna, dedno pogojena kožna bolezen. Značilna so različno velika in oblikovana eritematozna žarišča, prekrita s srebrno-sivimi luskami (1). Predilekcijska mesta za pojav psoriatičnih sprememb so predvsem: komolci, kolena, predel križa, lasišče in nohti. Vulgarna psoriza predstavlja 85 % vseh oblik luskavice (2).

Manj pogoste klinične slike so:

- inverzna psoriza,
- pustulozna psoriza,
- psoriatična eritrodermija,
- artropatska psoriza.

Epidemiologija

Prevalenca psorize je odvisna od geografskih in etničnih dejavnikov. V Evropi se giba v povprečju od 1-2 % (1). Najvišja je s 5-10% v severnih predelih Rusije in na Norveškem (3). Epidemioloških podatkov za celotno Slovenijo ni. Študija iz leta 1984, ki je zajela 280.000 prebivalcev celjske regije, je pokazala prevalenco 1,18% za to področje (4). Prvi izbruh bolezni se največkrat pojavi med 15. in 40. letom starosti. Moški in ženske obolevajo enako pogosto (1).

Etiopatogeneza

Mehanizmi, ki vodijo v razvoj psoriatičnih žarišč na koži, še vedno niso povsem razjasnjeni. Znana dejstva so, da je luskavica dedno predisponirana kožna bolezen. Deduje se nagnjenje za bolezen in ne bolezen sama. Dedovanje je poligeno. Z genetskimi raziskavami so odkrili lokuse na kromosomih 6p21, 17q in 4q, ki so povezani z dedovanjem psorize (2). Provokacijske dejavnike, ki pri dedno predisponirani osebi povzročijo izbruh psoriatičnih žarišč, delimo na eksogene in endogene (1). Iz patohistološkega vidika se v samem psoriatičnem žarišču odvijajo trije osnovni patološki procesi (2):

- hiperproliferacija in motena diferenciacija epidermalnih celic,
- vaskularna proliferacija v stratum papilare dermisa,
- kopičenje vnetnih celic, predvsem limfocitov T in nevtrofilcev tako v epidermisu kot dermisu.

Zdravljenje

Zdravljenje luskavice je simptomatsko, kar izhaja že iz samega dejstva, da gre za genodermatozo. Način zdravljenja je odvisen predvsem od klinične slike bolezni in bolnikovega psihofizičnega stanja (1, 2).

Tab. 1. Tabela eksogenih in endogenih provokacijskih dejavnikov.

Tab. 1. The chart of exogenic and endogenic provocative factors.

Eksogeni dejavniki	Endogeni dejavniki
Fizikalni: mehanične poškodbe kože, opekline, oparine, ugriznine, RTG žarki, UV žarki, mesta vbodov (injekcijskih igel, insektov)...	Okužbe: streptokokne okužbe žrela, gripa, ošpice, vodene kože
Kemični: kisline, lugji, razmastitev kože...	Stres
Vnetna kožna obolenja: okužbe z mikroorganizmi, dishidroza, Pityriasis rosea, Miliaria rubra, idne reakcije, kontaktne alergije...	Zdravila: β -blokatorji, antimalariki, litij
	Alkohol
	Nosečnost
	Hipokalcemija
	Debelost

Terapija prvega izbora so sredstva za lokalno uporabo:

- indiferentna mazila (emoliensi),
- keratolitiki,
- antipsoriatična zdravila:
- dithranol,
- katrani,
- kortikosteroidi,
- calcipotriol,
- tazaroten.

Terapija drugega izbora:

- fototerapija (SUP),
- fotokemoterapija (PUVA),
- sistemska terapija s citostatiki, retinoidi, kortikosteroidi,
- kombinirana terapija (Re-PUVA, Re-SUP, calcipotriol-SUP...),
- klimatoterapija.

Vpliv luskavice na psihosocialno stanje psoriatika

Luskavica kot kronična, neozdravljiva kožna bolezen znatno spremeni bolnikovo kakovost življenja. V zadnjih desetih letih so bile v svetu opravljene številne študije, ki so skušale opredeliti kakovost življenja kroničnih bolnikov. Temeljijo na obširno izdelanih vprašalnikih, ki jih izpolnijo bolniki (5-8). Vključujejo predvsem bolnikovo oceno:

1. fizičnega počutja,
2. psihičnega počutja,
3. socialnega stanja,
4. vsakodnevnega življenja.

Presenetljivo je dejstvo, da kakovost življenja psoriatika ni vedno v sorazmerju s težo klinične slike psorizae. Zlasti predstavnice ženskega spola s klinično blagimi do zmerno hudimi oblikami bolezni občutijo nesorazmerno velike, negativne spremembe v kakovosti življenja (9). Večina psoriatikov težko sprejme dejstvo, da je luskavica neozdravljiva kožna bolezen, ki jih bo z izboljšanim in poslabšanim spremljala najverjetneje vse življenje. Velike težave jim povzroča sam videz bolezni. Bolnikovim družinskim članom, sodelavcem, znancem in naključnim opazovalcem se zdijo kožne spremembe neobičajne, nelepe, bojijo se okužbe in zato tudi stikov s psoriatiki. Raziskave kažejo, da 68% psoriatikov meni, da je luskavica vzrok za številne neugodne posledice v njihovem življenju (9). Zlasti so prepričani, da se spremeni odnos drugih ljudi do njih (9). Občutek popačenosti, zaznamovanosti, sramu in krivice vodi v številne psihiatrične simptome. Več kot 50% obolelih za luskavico kaže zmerno do močno stopnjo depresivnosti in anksioznosti (10, 11). Pri tretjini psoriatikov se pojavljajo osebne motnje in v 6% psihoze z značilnostmi shizofrenije (10). Depresivna stanja pri bolnikih s hudimi oblikami psorizae vodijo pri 5,5% teh bolnikih v aktivno razmišljanje o samomoru in v prepričanje, da je smrt najboljša rešitev problemov,

ki jih prinaša bolezen (12). Psoriatiki imajo težave pri vključevanju v socialne aktivnosti na delovnem mestu, v prostem času, kot tudi pri ustvarjanju družine in intimnih odnosov (10, 13). Stresne situacije, katerim so sicer izpostavljeni v enakem obsegu kot zdrava populacija, rešujejo pogosto s čezmernim uživanjem alkohola, hrane ali postanejo delaholiki (14). Ti poskusi vodijo v še večje razočaranje in osamitev. Zaradi omenjenih razlogov potrebujejo psoriatiki razen zdravljenja telesnih sprememb (psoriatičnih plakov, psoriatično spremenjenih nohtov, deformacij sklepov) in spremljajočih simptomov (srbež, bolečine) širšo obravnavo in podporo zlasti na psihičnem in socialnem področju. Bolnikova družina, prijatelji, sodelavci, centri za socialno pomoč, sociologi, psihologi, strokovnjaki za prehrano in ne nazadnje tudi društvo kot organizirana oblika združevanja in pomoči psoriatikom predstavljajo udeležence v celoviti oskrbi psoriatika.



Sl. 1. Udeleženci pri celoviti obravnavi psoriatika.

Fig. 1. Participants at global treatment of a psoriasis-affected patient.

Vloga društva pri celoviti obravnavi psoriatika

Društva, ki združujejo ljudi s skupnim problemom (boleznijo), so se izkazala kot pomemben člen v izboljšanju kakovosti življenja kroničnih bolnikov. Omogočajo povezavo med bolnikom, ki pomoč potrebuje, in strokami, ki skušajo probleme reševati. Korist je obojestranska, saj tudi zdravstveno osebje lahko opazi prednosti in boljše rezultate zdravljenja kroničnih bolnikov, ki so organizirani v društvih. Društvo psoriatikov Slovenije (DPS) deluje že dvajset let kot prostovoljna, humanitarna organizacija, ki združuje bolnike, obolele za luskavico (15, 16). V osmih podružnicah je vključeno več kot 2000 bolnikov iz vse Slovenije. Psoriatiki prek društva organizirano nastopajo v družbi.

Društvo psoriatikov Slovenije ima raznoliko dejavnost

1. Poučevanje psoriatikov o njihovi bolezni, njenih vzrokih, klinični sliki in možnostih zdravljenja. Pri bolniku se skuša spodbuditi čut lastne odgovornosti za zdravje. Velik poudarek je na seznanjanju psoriatikov s provokacijskimi dejavniki, ki lahko vodijo do poslabšanja stanja na koži. Predstavi se jim potrebna nega obolele kože in izvajanje lokalnega zdravljenja.

2. Skupinsko delo s psihologi in sociologi omogoča psoriatikom reševati težave, ki jih imajo zaradi bolezni na psihičnem področju, kot tudi pri vključevanju v šolsko okolje, delovno okolje, preživljanje prostega časa in pri ustvarjanju družine.

3. Z boleznijo in njenih značilnostih se seznanijo tudi bolnikovi sorodniki, znanci, sodelavci in pri otrocih-psoriatikih vzgojitelji in učitelji. Društvo psoriaticov Slovenije sodeluje s sredstvi javnega obveščanja, prek katerih se skuša bolezen predstaviti širokemu krogu ljudi. Namen slednjega je predvsem omogočiti psoriatikom, da stopijo iz anonimnosti. Prispevek k boljši informiranosti ljudi o luskavici je knjižica »Psoriza«. Izšla je letos ob 20. obletnici delovanja društva. Napisana je poljudno in tako namenjena vsem, ki želijo spoznati to bolezen.

4. Društvo psoriaticov Slovenije organizira letno 130 do 150 psoriaticom zdraviliško oz. klimatsko zdravljenje v Moravskih toplicah, Atomskih toplicah ali na Debelem Rtiču. Bolnike izbira strokovna komisija DPS. Sredstva za tovrstno zdravljenje prejema društvo s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). Društvo psoriaticov Slovenije s svojim programom in dejavnostjo izpolnjuje zahteve ZZZS, zato je upravičeno do omenjenih sredstev in organiziranja zdraviliškega zdravljenja za bolnike, pri katerih je le-to indicirano.

5. Psoriatici v posameznih podružnicah izvajajo redno tedensko razgibanje pod vodstvom fizioterapevtov. Cilj je spodbuditi psoriatike k vzdrževanju dobre fizične kondicije. Specifični programi telesnih vaj so namenjeni bolnikom s psoriatičnim artritisom.

6. Strokovnjaki s področja prehrane približajo bolnikom osnovne smernice zdrave prehrane in pomen vzdrževanja idealne telesne teže. Kalorično bogata hrana in posledično čezmerna telesna teža je znan sprožilec, ki vodi v poslabšanje kožne simptomatike pri psoriaticu.

7. Društvo psoriaticov Slovenije izdaja nekajkrat letno časopis Za prostor pod soncem. Prispevke bi lahko razdelili v tri skupine:

- a) poljudno-strokovni prispevki, s katerimi se bolnikom na laični način osvetli luskavica z vseh vidikov,
- b) prispevki bolnikov o življenju z luskavico,
- c) prispevki o društveni aktivnosti.

8. Socialni program Društva psoriaticov Slovenije je namenjen najtežje prizadetim bolnikom v posameznih podružnicah. Cilj je olajšati življenje z luskavico tem bolnikom in dvigniti kvaliteto njihovega življenja. Solidarnostna pomoč bolnika – bolniku, kot tudi samega društva zajema široko paleto dejavnosti:

- pomoč pri izvajanju nege in lokalne terapije
- pomoč pri vsakodnevnih opravilih,
- finančna pomoč,
- omogočanje zdraviliškega zdravljenja,
- spremstvo sorodnika med zdraviliškim zdravljenjem.

9. Društvo psoriaticov Slovenije je povezano in sodeluje z društvi psoriaticov iz drugih držav kot tudi z drugimi društvi bolnikov v Sloveniji.

10. Družabna srečanja psoriaticov iz vseh podružnic Slovenije so pomemben kamen v mozaiku aktivnosti društva. Pripadnost skupini, izmenjava izkušenj, osvoboditev pečata zaznamovanosti in druženje med sebi enakimi pomagajo psoriaticom iz osame in psihičnih stisk.

Zaključek

Psoriza kot kronična, vnetna kožna bolezen ne bremeni psoriatika le telesno, temveč mu povzroča tudi številne psihične in socialne težave. Društvo psoriaticov Slovenije je organizacija, ki skuša psoriatika in njegovo bolezen obravnavati iz vseh vidikov. Nudi mu pomoč pri reševanju problemov, ki so nezogibni del psoriaticovega življenja, in mu pomaga poiskati prostor pod soncem.

Literatura

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. – 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 541-70.
2. Barker J. Psoriasis. *JR Coll Physicians Lond* 1997; 31: 238-40.
3. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1537-45.
4. Arzenšek J. Razširjenost luskavice – epidemiološki pogledi nanjo. Kogojevi dnevi, zbornik predavanj. Ljubljana: Univerzitetna dermatološka klinika UKC, 1985: 27-31.
5. Morgan M, McCreedy R, Simpson J, Hay RJ. *Dermatology quality of life scales – a measure of the impact of skin diseases*. *Br J Dermatol* 1997; 136: 202-6.
6. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CEM. *Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress*. *Br J Dermatol* 1997; 137: 755-60.
7. Kurwa HA, Finlay AY. *Dermatology in-patient management greatly improves life quality*. *Br J Dermatol* 1995; 133: 575-8.
8. Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. *Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis*. *Hautartz* 1999; 50: 715-22.
9. Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CEM. *What patients with psoriasis believe about their condition*. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 196-201.
10. Wahl A. *The impact of psoriasis on psychosocial life domains*. *Scand J Caring Sci* 1997; 11: 243-9.
11. Harvima RJ, Viinamäki H, Harvima IT et al. *Association of psychic stress with clinical severity and symptoms of psoriatic patients*. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1996; 76: 467-71.
12. Gupta MA, Gupta AK. *Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis*. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
13. Finlay AY, Coles EC. *The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients*. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-244.
14. Harrison PV, Moore-Fitzgerald L. *Psoriasis, stressful life events and coping skills*. *Br J Dermatol Correspondence* 1994; 130: 789-9.
15. *Za prostor pod soncem*. Glasilo Društva psoriaticov Slovenije, številke 1-17.
16. Arzenšek J. *Psoriza*. Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica, 1999: 65-72.

Kaj je LCAS?

LCAS - The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study je prva angiografska raziskava narejena s fluvastatinom, ki je pokazala, da je za bolnike z blago do zmerno povečano koncentracijo holesterola in koronarno srčno boleznijo koristno, če se zdravijo s hipolipemikom. Ugotovili so, da zdravljenje s fluvastatinom pomembno upočasni napredovanje aterosklerotičnih sprememb na koronarnih arterijah.¹

"Do sedaj so bila mnenja strokovnjakov o agresivnem zdravljenju bolnikov z blago do zmerno povečano koncentracijo holesterola deljena. Vendar je tudi blago ali zmerno povečana koncentracija holesterola previsoka za bolnika, pri katerem se razvije koronarna srčna bolezen."

*Prof. dr. Antonio M. Gotto,
Cornell University, New York*

Fluvastatin je registriran v Sloveniji pod imenom LESCOL® in je razvrščen na pozitivno listo.
Na voljo je 28 kapsul po 20 mg in 40 mg.

LESCOL®

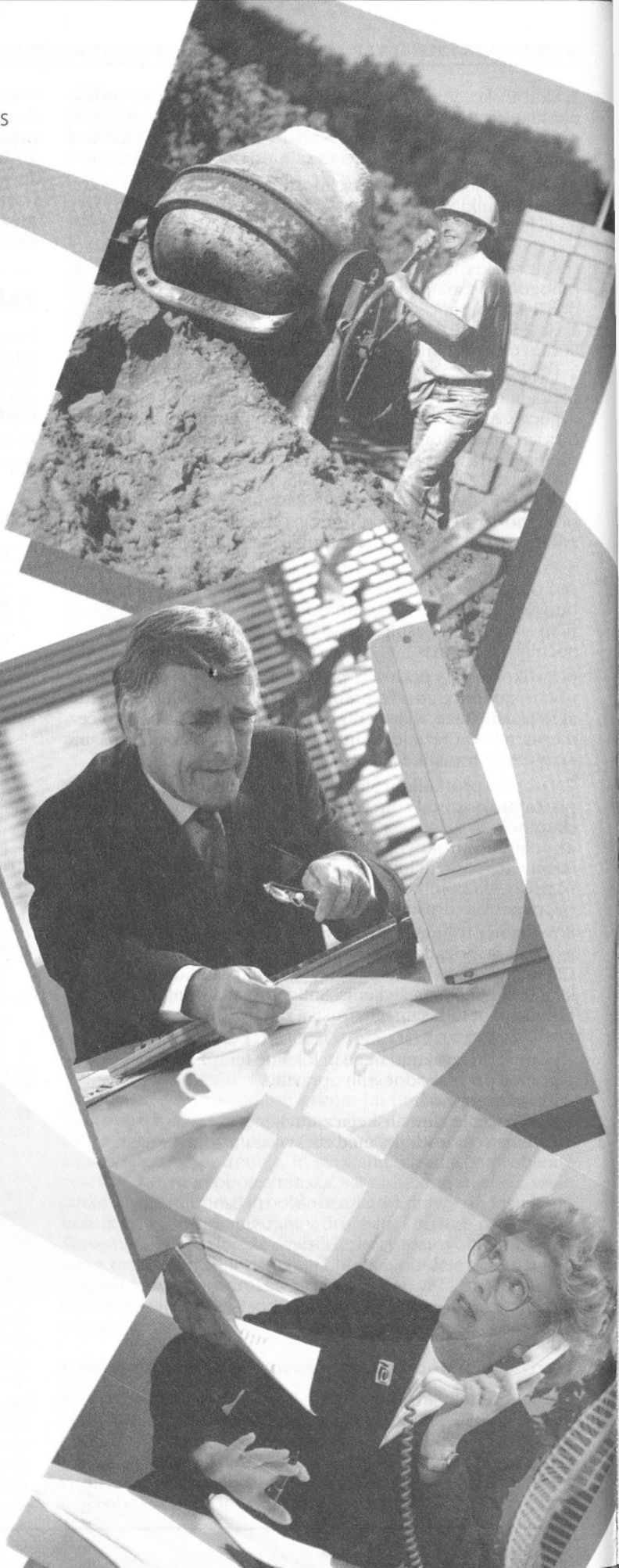
F L U V A S T A T I N

nadzorovano uravnavanje holesterola

1. Herd JA et al. Effects of Fluvastatin on Coronary Atherosclerosis in Patients With Mild to Moderate Cholesterol Elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study /LCAS). American Journal of Cardiology 1997; Vol. 80. No. 3: 278 - 286

 **NOVARTIS**

Informacije in literatura so na voljo pri Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana.



Zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki mu lahko zaupate

dokazano
z raziskavo PROOF
(Prevent Recurrence
of Osteoporotic Fractures)¹

Petletna raziskava zdravljenja
1255 pomenopavzalnih bolnic
z 200 i.e. Miacalcica na dan.

Vmesni rezultat, po treh letih, je pokazal, da

- Miacalcic poveča gostoto kostne mase
- ublaži bolečino in omogoči gibanje
- dokazano varno zdravilo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju
- Miacalcic zmanjša tveganje za nastanek novih zlomov vretenc za 36 %

 Pršilo za nos 200 i.e.
Miacalcic®

Sestava: Zdravilna učinkovina je sintezni lososov kalcitonin.

Indikacije: Osteoporoza, bolečine v kosteh povezane z osteolizo in/ali osteopenijo, Pagetova kostna bolezen, hiperkalcemična kriza, nevrodistrofične motnje (Sudeckova bolezen). Glej celotno navodilo.

Odmerjanje: Odvisno od indikacije, do 400 i. e. na dan v dveh odmerkih po 200 i. e. Glej celotno navodilo.

Kontraindikacije: Preobčutljivost za Miacalcic.

Interakcije: Ne poročajo o medsebojnem delovanju zdravil.

Previdnostni ukrepi: Nosečnost in dojenje. Uporaba pri otrocih je omejena na nekaj tednov. Intraznažalna absorpcija kalcitonina se

pri rinitisu lahko poveča.

Stranski učinki: Slabost in včasih bruhanje, občutek vročine v glavi z rahlo rdečico obraza, politurija, izpuščaji. V redkih primerih se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije v obliki generalizirane kožne reakcije. Glej celotno navodilo.

Način izdajanja: Samo na zdravniški recept.

Oprema, odločba: Zloženka s stekleničko z nosnikom. V steklenički je 2 ml raztopine nosnega pršila Miacalcic 200 i. e.; številka odločbe 512/B-460/98 z dne 4. 1. 1999.

Izdovalec: NOVARTIS PHARMA S.A., Huningue, Francija za NOVARTIS PHARMA AG, Basel, Švica.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC., Podružnica v Sloveniji, Dunajska 22, 1511 Ljubljana.

Literatura: 1. Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, et al. Three-Year Interim Results of the PROOF Study. Presented at ASBMR 19th Annual Meeting; sept. 1997; Cincinnati, OH. Abstract.

 NOVARTIS

NAVODILA SODELAVCEM ZDRAVNIŠKEGA VESTNIKA

Zdravniški vestnik (ZV) je glasilo Slovenskega zdravniškega društva. Naslov uredništva je: Zdravniški vestnik, Komenskega 4, 1000 Ljubljana, telefon (061) 317 868, telefaks (061) 301 955.

Splošna načela

ZV objavlja le izvorna, še ne objavljena dela. Avtor je odgovoren za vse trditve, ki jih v prispevku navaja. Če je članek pisalo več soavtorjev, je treba navesti natančen naslov (s telefonsko številko) tistega avtorja, s katerim bo uredništvo sodelovalo pri urejanju teksta za objavo ter mu pošiljalo prošnje za odtis.

Če prispevek obravnava raziskave na ljudeh, mora biti iz besedila razvidno, da so bile raziskave opravljene skladno z načeli Kodeksa medicinske deontologije in Deklaracije iz Helsinkov/Tokija.

Če delo obravnava poizkuse na živalih, mora biti razvidno, da je bilo opravljeno skladno z etičnimi načeli.

Prispevki bodo razvrščeni v eno od naslednjih rubrik: uvodnik, raziskovalni prispevek, strokovni prispevek, pregledni članek, kakovost v zdravstvu, pisma uredništvu in razgledi.

Raziskovalna poročila morajo biti napisana v angleščini. Dolga naj bodo do 8 tipkanih strani. Slovenski izvleček mora biti razširjen in naj bo dolg do tri tipkane strani. Angleški ne sme biti daljši od 250 besed.

Če besedilo zahteva aktivnejše posege angleškega lektorja, nosi stroške avtor.

Ostali prispevki za objavo morajo biti napisani v slovenščini jedrnato ter strokovno in slogovno neoporečno. Pri raziskovalnih in strokovnih prispevkih morajo biti naslov, izvleček, ključne besede, tabele in podpisi k tabelam in slikam prevedeni v angleščino.

Članki so lahko dolgi največ 12 tipkanih strani (po 30 vrstic) s tabelami in literaturo vred.

V besedilu se uporabljajo le enote SI in tiste, ki jih dovoljuje Zakon o merskih enotah in merilih.

Spremni dopis

Spremno pismo mora vsebovati: 1. izjavo, da poslano besedilo ali katerikoli del besedila (razen abstrakta) ni bilo poslano v objavo nikomur drugemu; 2. da so vsi soavtorji besedilo prebrali in se strinjajo z njegovo vsebino in navedbami; 3. kdaj je raziskavo odobrila Etična komisija; 4. da so preiskovanci dali pisno soglasje k sodelovanju pri raziskavi; 5. pisno dovoljenje za objavo slik, na katerih bi se morebiti lahko prepoznala identiteta pacienta; 6. pisno dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice, za ponatis slik, shem ali tabel.

Tipkopis

Prispevki morajo biti poslani v trojniku, tipkani na eni strani boljšega belega pisarniškega papirja formata A4. Med vrsticami mora biti dvojni razmik (po 30 vrstic na stran), na vseh straneh pa mora biti rob širok najmanj 30 mm. Avtorji, ki pišejo besedila s pomočjo PC kompatibilnega računalnika, jih lahko pošljejo uredništvu v enem izpisu in na 5.25 ali 3.5 inčni disketi, formatirani na 360 KB ali 1,2 MB, kar bo olajšalo uredniški postopek. Ko je le-ta končan, uredništvo disketo vrne. Besedila naj bodo napisana z urejevalnikom Word for Windows ali z drugim besedilnikom, ki hrani zapise v ASCII kodi.

V besedilu so dovoljene kratice, ki pa jih je treba pri prvi navedbi razložiti. Že uveljavljenih okrajšav ni treba razlagati (npr. L za liter, mg za miligram itd.).

Naslovna stran članka naj vsebuje slovenski naslov dela, angleški naslov dela, ime in priimek avtorja z natančnim strokovnim in

akademskim naslovom, popoln naslov ustanove, kjer je bilo delo opravljeno (če je delo skupinsko, naj bodo navedeni ustrezni podatki za soavtorje). Naslov dela naj jedrnato zajame bistvo vsebine članka. Če je naslov z avtorjevim imenom in priimkom daljši od 90 znakov, je potrebno navesti še skrajšano verzijo naslova za tekoči naslov. Na naslovni strani naj bo navedenih tudi po pet ključnih besed (uporabljene naj bodo besede, ki natančneje opredeljujejo vsebino prispevka in ne nastopajo v naslovu; v slovenščini in angleščini) ter ev. financierji raziskave (s številko pogodbe).

Druga stran naj vsebuje slovenski izvleček, ki mora biti strukturiran in naj vsebuje naslednje razdelke in podatke:

Izhodišča (Background): Navesti je treba glavni problem in namen raziskave in glavno hipotezo, ki se preverja.

Metode (Methods): Opisati je treba glavne značilnosti izvedbe raziskave, opisati vzorec, ki se preučuje (npr. randomizacija, dvojno slepi poizkus, navzkrižno testiranje, testiranje s placebom itd.), standardne vrednosti za teste, časovni odnos (prospektivna, retrospektivna študija).

Navesti je treba način izbora preiskovancev, kriterije vključitve, kriterije izključitve, število preiskovancev, vključenih v raziskavo in koliko jih je vključenih v analizo. Opisati je treba posege, metode, trajanje jemanja posameznega zdravila, kateri preparati se med seboj primerjajo (navesti je treba generično ime preparata in ne tovarniško) itd.

Rezultati (Results): Opisati je treba glavne rezultate študije. Pomembne meritve, ki niso vključene v rezultate študije, je treba omeniti. Pri navedbi rezultatov je treba vedno navesti interval zaupanja in natančno raven statistične značilnosti. Pri primerjalnih študijah se mora interval zaupanja nanašati na razlike med skupinami. Navedene morajo biti absolutne številke.

Zaključki (Conclusions): Navesti je treba le tiste zaključke, ki izhajajo iz podatkov, dobljenih pri raziskavi; treba je navesti ev. klinično uporabnost ugotovitev. Navesti je treba, kakšne dodatne študije so še potrebne, preden bi se zaključki raziskave klinično uporabili. Enakovredno je treba navesti tako pozitivne kot negativne ugotovitve.

Ker nekateri prispevki (npr. pregledni članki) nimajo niti običajne strukture članka, naj bo pri teh strukturiranost izvlečka ustrezno prilagojena. Dolg naj bo od 50 do 200 besed; na tretji strani naj bodo: angleški naslov članka, ključne besede v angleščini in angleški prevod izvlečka.

Na naslednjih straneh naj sledi besedilo članka, ki naj bo smiselno razdeljeno v poglavja in podpoglavja, kar naj bo razvidno iz načina podčrtavanja naslova oz. podnaslova, morebitna zahvala in literatura. Odstavki morajo biti označeni s spuščeno vrstico. Tabele, podpisi k slikam in razlaga v tekstu uporabljenih kratic morajo biti napisani na posebnih listih.

Tabele

Natipkane naj bodo na posebnem listu. Vsaka tabela mora biti oštevilčena z zaporedno številko. Tabela mora imeti najmanj dva stolpca. Vsebovati mora: naslov (biti mora dovolj poveden, da razloži, kaj tabela prikazuje, ne da bi bilo treba brati članek; če so v tabeli podatki v odstotkih, je treba v naslovu navesti bazo za računanje odstotka; navesti je treba od kod so podatki iz tabele, ev. mere, če veljajo za celotno tabelo, razložiti podrobnosti glede vsebine v glavi ali čelu tabele), čelo, glavo, morebitni zbirni stolpec in zbirno vrstico ter opombe ali pa legendo uporabljenih kratic v tabeli. Vsa polja tabele morajo biti izpolnjena in mora biti jasno označeno, če morebiti podatki manjkajo.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična tabela.

Slike

Risbe morajo biti risane s črnim tušem na bel trd papir. Pri velikosti je treba upoštevati, da bodo v ZV pomanjšane na širino stolpca (81 mm) ali kvečjemu na dva stolpca (168 mm). Morebitno besedilo na sliki mora biti izpisano z laserskim tiskalnikom. Pri velikosti črk je treba upoštevati, da pri pomanjšanju slike za tisk velikost črke ne sme biti manjša od 2 mm. Grafikoni, diagrami in sheme naj bodo uokvirjeni.

Na hrbtni strani vsake slike naj bo s svinčnikom napisano ime in priimek avtorja, naslov članka in zaporedna številka slike. Če je treba, naj bo označeno kaj je zgoraj in kaj spodaj.

V besedilu prispevka je treba označiti, kam spada posamična slika.

Literatura

Vsako trditev, dognanje ali misel drugih je treba potrditi z referenco. Neobjavljeni podatki ali osebno sporočilo ne spada v seznam literature. Navedke v besedilu je treba oštevilčiti po vrstnem redu, v katerem se prvič pojavijo, z arabskimi številkami v oklepaju. Če se pozneje v besedilu znova sklicujemo na že uporabljeni navedek, navedemo številko, ki jo je navedek dobil pri prvi omembi. Navedki, uporabljeni v tabelah in slikah, naj bodo oštevilčeni po vrstnem redu, kakor sodijo tabele in slike v besedilo. Pri citiranju več del istega avtorja dobi vsak navedek svojo številko, starejša dela je treba navesti prej. Vsi navedki iz besedila morajo biti vsebovani v seznamu literature.

Literatura naj bo zbrana na koncu članka po zaporednih številkah navedkov. Če je citirani članek napisalo 6 avtorjev ali manj, jih navedite vse; pri 7 ali več je treba navesti prve tri in dodati et al. Če pisec prispevka v originalni objavi ni imenovan, se namesto njega napiše Anon. Naslove revij, iz katerih je navedek, je treba krajšati kot določa Index Medicus.

Primeri citiranja

–primer za knjigo:

1. Bohinjec J. Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopisna delavska univerza Univerzum, 1983: 182–3.

–primer za poglavje iz knjige:

2. Garnick MB, Brenner BM. Tumors of the urinary tract. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Fauci AS eds. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. Vol 2. New York: McGraw Hill, 1987: 1218–21.

–primer za članek v reviji:

3. Šmid L, Žargi M. Konikotomija – zakaj ne. Med Razgl 1989; 28: 255–61.

–primer za članek iz revije, kjer avtor ni znan:

4. Anon. An enlarging neck mass in a 71-year-old woman. Am J Med 1989; 86: 459–64.

–primer za članek iz revije, kjer je avtor organizacija:

5. American College of Physicians. Clinical ecology. Ann Int Med 1989; 111: 168–78.

–primer za članek iz suplementa revije:

6. Miller GJ. Antithrombotic therapy in the primary prevention of acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 64: Suppl 4: 29B–32B.

–primer za članek iz zbornika referatov:

7. Schneider W. Platelet metabolism and membrane function. In: Ulutin ON, Vinazzer H eds. Proceeding of 4th international meeting of Danubian league against thrombosis and haemorrhagic diseases. Istanbul: Gozlem Printing and Publishing Co, 1985: 11–5.

Sodelovanje avtorjev z uredništvom

Prispevke oddajte ali pošljite le na naslov: Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana. Za prejete prispevke izda uredništvo potrdilo. V primeru nejasnosti so uredniki na voljo za posvet, najbolje po poprejšnjem telefonskem dogovoru (tel. 061 / 317 868).

Vsak članek daje uredništvo v strokovno recenzijo in jezikovno lekturo. Po končanem redakcijskem postopku, strokovni recenziji in lektoriranju vrnemo prispevek avtorju, da popravke odobri, jih upošteva in oskrbi čistopis, ki ga vrne s popravljenim prvotnim izvirkom. Med redakcijskim postopkom je zagotovljena tajnost vsebine članka.

Avtor dobi v korekturo prvi krtačni odtis s prošnjo, da na njem označi vse tiskovne napake. Spreminjanja besedila ob tej priliki uredništvo ne bo upoštevalo. Korekture je treba vrniti v treh dneh, sicer uredništvo meni, da avtor nima pripomb.

Rokopisov in slikovnega materiala uredništvo ne vrača.

Dovoljenje za ponatis slik, objavljenih v ZV, je treba zaprositi na Uredništvo Zdravniškega vestnika, Komenskega 4, 1000 Ljubljana.

Navodila za delo recenzentov

Če zaproseni recenzent prispevka ne more sprejeti v oceno, naj rokopis vrne. Hvaležni bomo, če v tem primeru predlaga drugega primerne recenzenta. Če meni, naj bi uredništvo poleg njega prosilo za oceno prispevka še enega recenzenta (multidisciplinarna ali mejna tema), naj to navede v svoji oceni in predlaga ustreznega strokovnjaka.

Recenzentovo delo je zelo odgovorno in zahtevno, ker njegovo mnenje največkrat vodi odločitev uredništva o usodi prispevka. S svojimi ocenami in sugestijami recenzenti prispevajo k izboljšanju kakovosti našega časopisa. Po ustaljeni praksi ostane recenzent avtorju neznan in obratno.

Če recenzent meni, da delo ni vredno objave v ZV, prosimo, da navede vse razloge, zaradi katerih delo zasluži negativno oceno. Negativno ocenjen članek po ustaljenem postopku skupaj z recenzijo (seveda anonimno) uredništvo pošlje še enemu recenzentu, kar se ne sme razumeti kot izraz nezaupanja prvemu recenzentu. Prispevke pošiljajo tudi mladi avtorji, ki žele svoja zapažanja in izdelke prvič objaviti v ZV; tem je treba pomagati z nasveti, če prispevek le formalno ne ustreza, vsebuje pa pomembna zapažanja in sporočila.

Od recenzenta uredništvo pričakuje, da bo odgovoril na vprašanja na obrazcu ter bo ugotovil, če je avtor upošteval navodila sodelavcem, ki so objavljena v vsaki številki ZV, in da bo preveril, če so podane trditve in misli verodostojne. Recenzent mora oceniti metodologijo in dokumentacijo ter opozoriti uredništvo na ev. pomanjkljivosti, posebej še v rezultatih.

Ni potrebno, da se recenzent ukvarja z lektoriranjem in korigiranjem, čeprav ni napak, če opozori na take pomanjkljivosti. Posebej Vas prosimo, da ste pozorni na to, ali je naslov dela jase in koncizen ter ali ustreza vsebini; ali izvleček povzema bistvene podatke članka; ali avtor citira najnovjšo literaturo in ali omenja domače avtorje, ki so pisali o isti temi v domačih časopisih ali v ZV; ali se avtor izogiba avtorjem, ki zagovarjajo drugačna mnenja, kot so njegova; ali navaja tuje misli brez citiranja; ali so literaturni citati točni. Preveriti je treba dostopne reference. Prav tako je treba oceniti, če so slike, tabele in grafi točni in da se v tabelah ne ponavlja tisto, kar je že navedeno v tekstu; da ne vsebujejo nepojasnjenih kratic, da so številčni podatki v tabelah ustrezni onim v tekstu ter da ni napak.

Če recenzent meni, da delo potrebuje dopolnilo (komentar) ali da bi ga sam lahko dopolnil (s podatki iz literature ali lastnimi izkušnjami), se lahko dogovori z urednikom, da se tak komentar objavi v isti številki kot ocenjevano delo.

Recenzij ne plačujemo.



CONTEMPORARY DERMATOLOGY

LEADING ARTICLE

Slovenian dermatovenerology is trying to keep pace with the times, M. Penko II-3

ARTICLES

Noveltyes in process of keratinization, A. Kansky II-3

Current aspects on onychomycoses, M. Dolenc-Voljč II-7

Long-term outcomes in the treatment of toenail onychomycosis, C. De Cuyper II-13

Therapy of atopic dermatitis with cyclosporine, G. Weilguny II-17

Etiopathogenesis of rosacea, N. Kecej II-21

Epidemiology, etiopathogenetic influences and possibilities of prevention of malignant skin tumors, A. Benedičič-Pilih, I. Bartenjev II-25

Paraneoplastic pemphigus, A. Benedičič-Pilih, M. Dolenc-Voljč, M. Berčič, A. Vizjak, V. Jurčić, A. Kansky II-29

The significance of the Psoriasis society in solving psycho-social difficulties of patients with psoriasis, N. Koser-Kolar, J. Arzenšek II-35