

Trudności diagnostyczne nabytych zmian barwnikowych podudzi – opis przypadku oraz przegląd literatury

Diagnostic difficulties in acquired hyperpigmentation of the lower limbs – a case report and review of the literature

Małgorzata Mistowska, Hanna Walkowiak, Wojciech Silny, Magdalena Czarnecka-Operacz, Ryszard Żaba

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 504–510

Streszczenie

Zaburzenia barwnikowe skóry o charakterze hiperpigmentacji mogą powstać na skutek działania różnych czynników zewnętrznych, odkładania się substancji wewnątrz- lub zewnątrzpochodnych, a także towarzyszyć wielu jednostkom chorobowym. Często dopiero przeprowadzenie szerokiej i szczegółowej diagnostyki umożliwi postawienie prawidłowego rozpoznania. Niezależnie jednak od czynnika sprawczego leczenie przebarwień skórnych niesie duże trudności i jest w większości przypadków objawowe.

Słowa kluczowe: zaburzenia barwnikowe skóry, hiperpigmentacja, czynniki zewnętrzne, substancje wewnątrz lub zewnątrzpochodne.

Abstract

Pigmented skin disorders of hyperpigmentation character may arise due to external factors, sequestration of exogenous or endogenous substances and may also accompany the whole variety of diseases. The correct diagnosis is often formulated after detailed and wide-ranging diagnostic procedures. However, regardless of the causative agent, treatment of skin discolorations is difficult and often symptomatic.

Key words: pigmented skin disorders, hyperpigmentation, external factors, exogenous or endogenous substances.

Wstęp

Zaburzenia barwnikowe skóry o charakterze hiperpigmentacji należą do często spotykanych w codziennej praktyce dermatologicznej chorób o przewlekłym przebiegu i trudnej do ustalenia etiopatogenezie. Podobny obraz kliniczny może powstać na skutek działania czynników zewnętrznych, odkładania się substancji wewnątrz- lub zewnątrzpochodnych, a także towarzyszyć wielu jednostkom chorobowym. Przedstawiamy opis przypadku dotyczącego pacjentki, u której dopiero przeprowadzenie szerokiej diagnostyki umożliwiło postawienie prawidłowego rozpoznania. Niezależnie jednak od czynnika sprawczego leczenie przebarwień skórnych niesie duże trudności i jest w dużej mierze objawowe.

Opis przypadku

Do Kliniki Dermatologii została przyjęta 24-letnia kobieta celem diagnostyki i leczenia utrzymujących się od 5 lat szarobrunatnych przebarwień zlokalizowanych na skórze podudzi i grzbietach stóp. Choroba rozpoczęła się w 1999 r. wybroczynami krwotocznymi na podudziach, obrzękami stawów i bólami mięśni kończyn dolnych. W wykonanych wówczas ambulatoryjnie badaniach biochemicznych stwierdzano podwyższone poziomy wskaźników wątrobowych i aldolazy. Pacjentka była wielokrotnie hospitalizowana na oddziałach dziecięcych i w Klinice Reumatologii, gdzie rozpoznano zespół Sjögrena. W 2006 r. dodatkowo rozpoznano plamicę Schambergą. Pacjentka była ambulatoryjnie leczo-

Adres do korespondencji: dr n. med. Małgorzata Mistowska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, e-mail: mmister@op.pl

na antybiotykami, preparatami sterydowymi (prednizon, metyloprednizon) oraz chlorochiną bez istotnej poprawy stanu klinicznego. W trakcie pobytu na oddziale dermatologii zwrócono uwagę na dane z wywiadu odnośnie kilkuletniego korzystania z wody ze studni. W celu przeprowadzenia szczegółowych badań diagnostycznych pobrano próbki włosów, paznokci, krwi i moczu pacjentki, które następnie wystano do Zakładu Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu celem wykluczenia podejrzenia choroby złogowej (zatrucia metalami ciężkimi). W przypadku analizy włosów stwierdzono przekroczenie górnego zakresu referencyjnego dla miedzi ok. 7-krotnie, dla selenu ok. 62-krotnie, dla arsenu ok. 7-krotnie; w przypadku analizy krwi – dla selenu 144 µg/l (norma 120 µg/l). Z uwagi na różnorodność obserwowanych zmian skórnych u pacjentki pobrano 3 wycinki do badania histopatologicznego. W badaniu histopatologicznym materiału pobranego zarówno z grudki, jak i z plam zlokalizowanych w obrębie podudzia prawego stwierdzono obraz mogący odpowiadać *purpura progressiva Schamberg*, tj. naskórek bez zmian, w skórze właściwej naczynia o obrzękłych śródbłonkach otoczone licznymi drobnoziarnistymi złogami brunatnego barwnika, najprawdopodobniej hemosyderyny, i siderofagami, wokół oraz w świetle naczyń nieliczne leukocyty obojętnochłonne. W badaniu histopatologicznym wycinka pobranego z podudzia prawego przeprowadzonym w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej Szpitala Klinicznego im. H. Świącickiego w Poznaniu stwierdzono, że obraz odpowiada rozpoznaniu *capillaritis chronica*: fragment skóry z cechami miernej papillomatozy, hiperkeratozy naskórka oraz naciekami zapalnymi z limfocytów i granulocytów wokół powierzchownych naczyń skóry, w podścielisku złogi hemosyderyny oraz wynaczynione erytrocyty.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyłań stwierdzono: leukopenię (WBC 2,72; 3,42 G/µl), podwyższony poziom przeciwciał: ANA (1/2560), SS-A (+++), SS-B (+++), Ro-52 (+++) oraz podwyższenie γ-globulin



Ryc. 1. Na obu podudziach i grzbietach stóp widoczne szarobrunatne plamy z tendencją do zlewania się

(24,6%). W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniono 3-milimetrowe zwapnienie w dolnych kielichach prawej nerki. W badaniu ogólnym moczu nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego. Przeprowadzone konsultacje (stomatologiczna, laryngologiczna i ginekologiczna) nie wykazały obecności potencjalnych ognisk zakażenia wewnątrzustrojowego. W konsultacji okulistycznej stwierdzono krótkowzroczność obuoczną, natomiast wynik testu Schirmera był ujemny. Z uwagi na zgłaszane przez pacjentkę dolegliwości bólowe ze strony mięśni kończyn dolnych wykonano EMG cienkoigłowe, którego zapis był w granicach normy. Badanie kapilaroskopowe ujawniło kręte, meandrowane pętle włóściczkowe o nieregularnym przebiegu, z pojedynczymi wynaczynieniami krwinek. Włączone w trakcie hospitalizacji leczenie ogólne (arechina, witamina PP i polfilina) oraz miejscowe (krem z witaminą A i E) spowodowało poprawę stanu dermatologicznego.

Omówienie

Zabarwienie skóry człowieka jest efektem wyjściowym różnorodnych elementów budujących naskórek,



Ryc. 2. Wyraźnie odgraniczone szarobrunatne plamy z poletkami skóry niezmienionej



Ryc. 3. Zlewające się szarobrunatne plamy z poletkami skóry niezmienionej w obrębie grzbietów stóp oraz widoczne wybroczyny na powierzchniach grzbietowych palców stóp

skórę właściwą i tkankę podskórną oraz ich zdolności do pochłaniania, rozpraszania i odbijania promieniowania ultrafioletowego [1]. W głównej mierze zależy jednak od uwarunkowanej genetycznie barwy, rozmiaru i rozmieszczenia melanosomów [2]. Zaburzenia barwnikowe skóry mogą być dwójakiego rodzaju i mieć charakter odbarwień lub przebarwień. Hiperpigmentacja powstaje w wyniku nadmiernej produkcji melaniny wynikającej ze zwiększonej lub prawidłowej liczby aktywnych melanocytów i/lub odkładania się w obrębie skóry wewnątrz- lub zewnątrzpochodnych substancji barwnikowych [1, 2]. W zależności od mechanizmu wywołującego, przebarwienia możemy podzielić na: mechaniczne (podrażnienie melanocytów prowadzące do wzrostu syntezy melaniny lub nietrzymanie barwnika), chemiczne (nietrzymanie barwnika), termiczne (proces zapalny stymuluje wytwarzanie barwnika), słoneczne (stymulacja wytwarzania melaniny) i pozapalne (rola czynnika zapalnego oraz nietrzymanie barwnika) [2]. Do wewnątrzpochodnych zaburzeń pigmentacji należą: hemosyderoza, przebarwienia zależne od barwników żółciowych, zespół brązowego dziecka, karotenemia oraz ochronoza [2]. Przebarwienia zewnątrzpochodne mogą powstawać na skutek wprowadzenia do organizmu substancji chemicznych, w tym leków lub soli metali ciężkich, niezależnie od drogi podania (aplikacja miejscowa, droga doustna, domięśniowa lub dożylna). Skórne manifestacje reakcji polekowych są często spotykane w codziennej praktyce dermatologicznej, przy czym wachlarz możliwych objawów jest niezwykle szeroki i obejmuje zarówno osutki (plamiste, grudkowe, krostkowe), pokrzywkę, toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), rumień wielopostaciowy (EM), nekrozę skórną, jak i nieprawidłowe zabarwienie skóry lub błon śluzowych [3]. Szacuje się, że leki są przyczyną 10–20% wszystkich przypadków nabytych zaburzeń barwnikowych na świecie [3]. Wiele grup leków wykazuje zdolność do prowokowania zaburzeń pigmentacji, najczęstsze i najlepiej udokumentowane zmiany wywołują leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina), chemioterapeutyki (5-fluorouracyl, cyklofosfamid, bleomycyna, metotrexat), leki psychotropowe, antybiotyki (tetracykliny), leki antyarytmiczne (amiodaron), leki przeciwwirusowe (zidowudyna) oraz sole metali ciężkich [3–35].

Toksyczność metali ciężkich zależy od wielu czynników: rodzaju pierwiastka, jego postaci chemicznej, dawki pochłoniętej, wieku pacjenta, czasu ekspozycji oraz drogi podania. Do zatrucia metalami ciężkimi może dojść za pośrednictwem diety, leków, oddziaływania środowiska życia oraz warunków pracy [36]. Patofizjologia zatrucia metalami ciężkimi w głównej mierze polega na ich zdolności do wiązania się z tlenem, azotem i grupami SH w białkach, co w rezultacie prowadzi do zmian aktywności poszczególnych enzymów. Zatrucie metalami ciężkimi może dotyczyć każdego narządu, przy czym najczęściej ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, prze-

wodu pokarmowego, układu hemopoetycznego, sercowo-naczyniowego oraz nerek. Nie obserwuje się wpływu płci ani rasy na częstość występowania zatruc metalami ciężkimi. Według doniesień z literatury najczęściej dochodzi do zatrucia ołowiem [36–46].

Często dopiero bardzo szczegółowe badanie podmiotowe w zakresie nawyków żywieniowych, stosowanych suplementów diety, leków, stylu życia, zawodu, hobby, miejsca zamieszkania lub narażenia środowiskowego umożliwi wykrycie utajonych źródeł ekspozycji na metale ciężkie, jak to miało miejsce w przypadku opisywanej przez nas pacjentki [36–46].

Należy zwrócić szczególną uwagę na zgłaszane przez pacjenta dolegliwości, które mogą sugerować zajęcie układu nerwowego, pokarmowego, krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego oraz nerek [36].

Większość ostrych zatruc metalami ciężkimi przebiega z nudnościami, uporczywymi wymiotami oraz dolegliwościami bólowymi ze strony brzucha, chociaż pierwsze objawy kliniczne mogą mieć również charakter encefalopatii, kardiomiopatii, zaburzeń przewodzenia lub kwasicy metabolicznej. Z kolei w zatruciach przewlekłych często obserwuje się symptomy ze strony ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego [36–46] (tab. 1.).

Arsen jest metalem szeroko rozpowszechnionym w środowisku, występuje w powietrzu i w wodzie [47–50]. Ponadto jest często wykorzystywany w przemyśle, między innymi przy produkcji środków owadobójczych, paliw, szkła oraz półprzewodników [47]. Do absorpcji dochodzi najczęściej drogą pokarmową lub poprzez skórę. Po połączeniu się z hemoglobina, białkami osocza lub leukocytami arsen przedostaje się do jelit, wątroby, śledziony, płuc lub nerek [48–51]. Przy wielotygodniowym narażeniu metal osadza się również w skórze, włosach, paznokciach, kościach, mięśniach oraz w tkance nerwowej [47, 49, 50]. Z uwagi na skażenie środowiska naturalnego szacuje się, że ok. 100 mln ludzi jest narażonych na zatrucie solami arsenu w związku z działaniem wody gruntowej [47–51]. Szczególnie często przewlekłe zatrucie arsenem występuje endemicznie w krajach rozwijających się w obrębie Półwyspu Indyjskiego, czyli w regionach geograficznych, w których pierwiastek ten stanowi istotny składnik podłoża skalnego [48–51]. W Bangladeszu ponad 95% dostępnej wody pitnej jest skażone arsenem [49–52].

Miedź jest pierwiastkiem występującym powszechnie w wielu organizmach roślinnych i zwierzęcych. Spożywanie wody pitnej o niskiej twardości lub niskim pH dostarczanej miedzianą instalacją wodociągową, która wypłukuje miedź z instalacji, może prowadzić do zaburzeń pokarmowych i uszkodzenia wątroby [36, 53]. Genetycznie uwarunkowany defekt metabolizmu miedzi prowadzi do wystąpienia zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego (zwanego chorobą Wilsona) [53]. Niedobór miedzi może być przyczyną niedokrwistości, uszkodzenia serca i tętnic, zaburzeń ze strony układu nerwowego (parestezji,

Tab. 1. Zatrucie metalami ciężkimi [36–46]

Metal ciężki	Ostre zatrucie	Przewlekłe zatrucie	Dawka toksyczna	Leczenie
arsen	po 30 min od ekspozycji pojawiają się: nudności, wymioty, biegunka (niekiedy krwista), encefalopatia, bolesna neuropatia, MODS	parastezje, encefalopatia, cukrzyca, hipo- lub hiperpigmentacja, hiperkeratoza, <i>myocarditis</i> , <i>pericarditis</i> , rak płuc, pęcherzyka żółciowego, skóry	> 50 µg/l w dobowej zbiórce moczu	BAL, DMPS
miedź	niebieskie lub krwawe wymioty, MODS	choroba Wilsona, płuco opryskiwacza winnic (<i>vineyard sprayer's lung</i>)	normalna: 25 µg w dobowej zbiórce moczu	BAL, D-penicylamina
selen	zapalenie płuc, hipotensja, oparzenia żrące	łamliwość włosów i paznokci, parastezje, porażenie potowicze, rumień na skórze	łagodna dawka toksyczna > 1 mg/l surowicy; poważna dawka toksyczna > 2 mg/l w surowicy	brak jednej metody leczenia

MODS – uszkodzenie wielonarządowe

trudności w koncentracji), zmniejszenia odporności organizmu, zaburzeń gospodarki lipidowej oraz syntezy dopaminy [36, 53].

Związki selenu przenikają do organizmu człowieka drogą pokarmową (wskutek spożycia roślin i mięsa zwierząt oraz ryb zawierających wysokie dawki selenu), drogą oddechową lub poprzez kontakt ze skórą. Nadmiar selenu odkładany jest w wątrobie i nerkach, a także we włosach i paznokciach. W wyniku narażenia na pył selenu może dojść do obrzęku płuc i odoskrzelowego zapalenia płuc. W zatruciach drogą pokarmową dominują bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka, ślinotok, ból głowy, bóle mięśniowe, trudności w oddychaniu, kaszel z bólem w klatce piersiowej. Po kilku dniach od zatrucia może dojść do uszkodzenia wątroby i niewydolności nerek. Nasilenie poszczególnych objawów toksycznych może być różne, a ich zespół określa się ogólnie jako selenozę [54].

W przypadku ostrego zatrucia metalem ciężkim przebiegającego z objawami ogólnymi najważniejszym postępowaniem leczniczym jest hospitalizacja na oddziale toksykologii, gdzie przeprowadza się dekontaminację, resuscytację oraz chelatację. Do związków, które są stosowane we współzawodnictwie kompetycyjnym, należą: dimekaprol (BAL), sól dwusodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego (wersenian dwusodowy) oraz penicylamina (Cuprenil, Cuprimine). Należy również przeprowadzić konsultację nefrologiczną, neurologiczną oraz psychiatryczną [47, 54–60].

Zmiany barwnikowe wywołane solami metali ciężkich i lekami dotyczą wielu różnych struktur skórnych i charakteryzują się trudnym ustępowaniem [2]. Do dobrze poznanych zewnątrzpochodnych zaburzeń pigmentacji spowodowanych przez sole metali ciężkich należą: srebrzyca, złocica, odkładanie się soli bizmutu w skórze, przebarwienia skóry zależne od rtęci, bromu, ołowiu, ochronoza zewnątrzpochodna, czarny dermatografizm, zmiany barwnikowe spowodowane barwnikami stosowanymi

w leczeniu miejscowym (azotan srebra, nadmanganian potasu, fiolet gencjany, zieleń brylantynowa, pigment Castellaniego, roztwór Arninga), ale także tatuaże kosmetyczne lub powypadkowe [2] (tab. 2.).

W diagnostyce różnicowej zaburzeń barwnikowych skóry należy uwzględnić *acanthosis nigricans* i *pseudo-acanthosis nigricans*, skórne chłoniaki, skórną lokalizację przerzutów, białaczkę, przebarwienia pozapalne, zapalenia naczyń, plamice, fotoalergiczne reakcje polekowe, zespół odstawienia alkoholowego, niedokrwistość ostrą lub przewlekłą, kardiomiopatię, zapalenie mózgu, zespół Guillaina-Barrego, epilepsję, niedoczynność tarczycy, demencję, porfirię wątrobową (szczególnie porfirię skórną późną), chorobę Addisona, amyloidozę, liszaj płaski, łupież pstry oraz melazmę [36, 61].

W związku z koniecznością przeprowadzenia szerokiej diagnostyki różnicowej zmian barwnikowych, oprócz zebrania szczegółowego wywiadu chorobowego, wykonania podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia, rozmaz, badanie ogólne moczu, wskaźniki wątrobowe i nerkowe oraz elektrolity) i obrazowych, badania histopatologicznego oraz kapilaroskopii, należy rozważyć przeprowadzenie badania próbek krwi i moczu z dobowej próbki na obecność podejrzewanych pierwiastków chemicznych. W dostępnej literaturze istnieją jednak sprzeczne doniesienia odnośnie do celowości oznaczania poziomu metali ciężkich w paznokciach, włosach lub innych tkankach.

Uważa się, że wyniki uzyskane na podstawie tych badań nie są w pełni wiarygodne i z tego powodu są one rzadko wykonywane. W przypadku ostrych zatruc pomocne w ustaleniu rozpoznania mogą być badanie radiograficzne przewodu pokarmowego i EKG [36].

W przypadku opisywanej przez nas pacjentki na podstawie obrazu dermatologicznego oraz danych uzyskanych z wywiadu postawiono wstępne podejrzenie choroby złogowej (zatrucia metalami ciężkimi). Z kolei obraz uzyskany w badaniu histopatologicznym i kapilarosko-

Tab. 2. Przyczyny nabytych przebarwień skóry [1–44]

Przebarwienia skórne wywołane przez czynniki chemiczne i farmakologiczne	
Nazwa	Zmiany skórne
arsen	po 1–20 latach po ekspozycji może dojść do wzmożenia naskórkowej syntezy melaniny i powstania na skórze brązowych przebarwień; w obrębie dłoni i podeszew często współistnieją ogniska hiperkeratozy
złoto	w obrębie skóry odsoniętej, w szczególności wokół oczu, powstają niebiesko-szare przebarwienia
żelazo	w miejscach iniekcji lub stosowania zewnętrznego związków metalu dochodzi do powstania brązowych przebarwień
srebro	uogólnione ciemnopopielate przebarwienia, szczególnie nasilone w miejscach odsoniętych, oraz ogniskowe w miejscach zewnętrznej aplikacji związków srebra (głównie okolica oczu, nosa i czerwieni wargowej); przebarwienia mogą również dotyczyć dziąseł oraz łożysk paznokci; długotrwały kontakt miejscowy ze środkami wybielającymi zawierającymi sole srebra może skutkować odbarwieniami; w miejscu kontaktu z biżuterią pokrytą solami metali, w tym solami srebra, może wystąpić czarne zabarwienie skóry (tzw. czarny dermografizm), szczególnie u osób ze wzmożoną potliwością
ołów	w wyniku podnabtonkowej akumulacji złożeń metalu dochodzi do powstania przebarwienia dziąseł w postaci niebiesko-czarnej obwódki lub plamistego przebarwienia błon śluzowych (tzw. linia ołowiowa), rzadziej dochodzi do uogólnionych zmian pigmentacyjnych w obrębie skóry
bizmut	uogólnione niebiesko-szare przebarwienia twarzy, szyi i grzbietowych powierzchni rąk oraz brzożnych części dziąseł (tzw. linia bizmutowa)
rtęć	ciemnopopielate przebarwienia lokalizujące się głównie w obrębie fałdów skórnych, niekiedy hiperpigmentacja dotyczy również dziąseł; u dzieci zatrucie tym metalem może przebiegać w postaci akrodynii (zimnych, ciastowatych obrzęków rąk i stóp, czerwonego zabarwienia oraz nadmiernego złuszczenia naskórka i wzmożonej potliwości)
doustne leki antykoncepcyjne	poprzez zwiększenie syntezy melaniny mogą powodować melazmę oraz przebarwienia zlokalizowane w okolicy sutkowej i wokół znamion
hormony: ACTH, MSH	poprzez zwiększenie syntezy melaniny prowadzą do powstania rozlanych brązowych lub brunatnych przebarwień (choroba Addisona i choroba Cushinga)
leki psychotropowe	w miejscach odsoniętych powstają ciemnoszare przebarwienia
psolareny	w wyniku zwiększonej syntezy i transportu melaniny oraz proliferacji okotomieszkowych melanocytów dochodzi do zwiększonej pigmentacji pod wpływem promieniowania ultrafioletowego
amidaron	przy długotrwałym stosowaniu w wyniku reakcji fotonadwrażliwości dochodzi do powstania niebiesko-szarego zabarwienia skóry, najczęściej w obrębie policzków i czoła
hydrochinon	w obszarach miejscowego stosowania leku powstają ciemnobrązowe przebarwienia przypominające klinicznie ochronozę (tzw. ochronoza zewnątrzpochodna)
minocyclina	niebiesko-szare złogi w obrębie twarzy (szczególnie w obrębie blizn potrądzikowych oraz miejsc przewlekłego zapalenia), na przednich powierzchniach goleni oraz na błonach śluzowych jamy ustnej i rzadko w obrębie zębów, paznokci i kości; niekiedy występują uogólnione błotnistobrązowe plamy na skórze całego ciała
dioksyny	trądzik chlorowcowy oraz przebarwienia skóry w miejscach odsoniętych
zidowudyna	przebarwienia skóry, błon śluzowych i paznokci
klofazymina	rozlane różowo-czerwono-brązowe przebarwienia skóry, w obrębie zmian skórnych przebarwienia przyjmują kolor fioletowo-brązowo-niebieski
atebryna	powoduje żółte zabarwienie skóry
barwniki naturalne i syntetyczne, pył węglowy, proch, amalgamat, siarczan rtęci, sole chromu, sole kadmu, sole kobaltu, sole żelaza i inne	wprowadzone do skóry powodują powstanie przebarwień, których kolor zależy od rodzaju substancji chemicznej (tzw. tatuaże kosmetyczne lub powypadkowe)

powym odpowiada rozpoznanej u pacjentki w 2006 r. plamicy Schambergą. Wyniki przeprowadzonych w trakcie hospitalizacji badań (m.in. badania histopatologicznego zmian skórnych oraz toksykologicznego próbek krwi, włosów i paznokci) wskazują, że przewlekłe toksyczne zapalenie drobnych naczyń kończyn dolnych zostało zaindukowane poprzez sole metali ciężkich. Stan zapalny spowodował obrzęk i uszkodzenie śródbłonek naczyń oraz umożliwił pozanaczyniowe przenikanie hemoglobiny do przestrzeni międzykomórkowych. Z kolei rozpad hemoglobiny oraz nagromadzenie złogów hemosyderyny doprowadziły do powstania brunatnych przebarwień stwierdzanych w obrębie podudzi.

Plamica Schambergą, zwana również postępującą plamicą barwnikową, jest najczęstszą krwotoczną dermatozą barwnikową. Dotyczy przede wszystkim osób dorosłych, częściej mężczyzn, i nie ma związku z przewlekłą niewydolnością żylną [2]. Ogniska chorobowe zlokalizowane są głównie na podudziach, ale mogą obejmować również okolice ud, tułowia i ramion. Są na różnym etapie rozwoju i mają tendencję do zlewania się w części centralnej. Na ich obwodzie widoczne są charakterystyczne drobne wybroczyny określane w literaturze jako plamki pieprzu cayenne [2]. W obrazie dominują plamki i plamy wybroczynowe o nieregularnych kształtach, dobrze odgraniczone, które w miarę upływu czasu stają się żółtobrązowe i atroficzne, jak to miało miejsce u opisywanej przez nas pacjentki.

Leczenie przebarwień jest trudne i czasochłonne. Do najczęściej stosowanych leków miejscowych należą: hydrochinon, 0,1% tretinoina, glikokortykosteroidy oraz kwas azelainowy i glikolowy [61–66]. Rzadziej stosuje się kwas trójchlorooctowy lub krioterapię [61]. Istnieją doniesienia o dobrym efekcie terapeutycznym po zastosowaniu leczenia skojarzonego: lasera rubinowego z hydrochinonem miejscowo i 0,1% tretinoiny [61]. Pacjentom ze skłonnością do zaburzeń pigmentacji zaleca się całoroczne stosowanie wysokiej fotoprotekcji (SPF 50). Efekt leczenia jest trudny do przewidzenia. Zazwyczaj przebarwienia stopniowo ustępują w trakcie 6–12-miesięcznej kuracji, chociaż mogą się utrzymywać latami [61]. Leczenie plamicy Schambergą jest wyłącznie objawowe. Oprócz terapii miejscowej zmian skórnych ogólnie stosuje się leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidowe, naczyniowe (rutyna, pentoksyfilina) oraz witaminy z grupy C. W literaturze istnieją doniesienia o udanych próbach leczenia tej choroby miejscowo takrolimusem, a ogólnie cyklosporyną A oraz PUVA-terapią [67–72]. Ze względu jednak na łagodny przebieg plamicy Schambergą istnieją kontrowersje dotyczące zasadności stosowania tych leków w związku z ich potencjalnymi efektami ubocznymi.

Piśmiennictwo

- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). *Dermatology*. Mosby, New York 2003; vol. 1: 975-1006.
- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatologia*. Czelej, 2004; vol. 2: 916-66.
- Butler DF, Zimmer Henderson D. Drug-Induced Pigmentation. 2008. Available at: www.emedicine.com.
- Koranda FC. Antimalarials. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 650-5.
- Bronner AK, Hood AF. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 645-63.
- Fernandez-Obregon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. A light microscopy and electron microscopy study. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 464-8.
- Hrushesky WJ. Unusual pigmentary changes associated with 5-fluorouracil therapy. *Cutis* 1980; 26: 181-2.
- Bleehen SS, Gould DJ, Harrington CI, et al. Occupational argyria; light and electron microscopic studies and X-ray microanalysis. *Br J Dermatol* 1981; 104: 19-26.
- White MI. Localized argyria caused by silver earrings. *Br J Dermatol* 1997; 136: 980.
- Cremer B, Czarnetzki BM. [Skin discolorations under gold jewelry]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117: 558.
- Eisen D, Hakim MD. Minocycline-induced pigmentation. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998; 18: 431-40.
- McGrae JD Jr, Zelickson AS. Skin pigmentation secondary to minocycline therapy. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1262-5.
- Pepine M, Flowers FP, Ramos-Caro FA. Extensive cutaneous hyperpigmentation caused by minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 292-5.
- Simons JJ, Morales A. Minocycline and generalized cutaneous pigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 244-7.
- Fraunfelder FT, Randall JA. Minocycline-induced scleral pigmentation. *Ophthalmology* 1997; 104: 936-8.
- Green D, Friedman KJ. Treatment of minocycline-induced cutaneous pigmentation with the Q-switched Alexandrite laser and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (2 Suppl.): 342-7.
- Kounis NG, Frangides C, Papadaki PJ, et al. Dose-dependent appearance and disappearance of amiodarone-induced skin pigmentation. *Clin Cardiol* 1996; 19: 592-4.
- Trimble JW, Mendelson DS, Fetter BF, et al. Cutaneous pigmentation secondary to amiodarone therapy. *Arch Dermatol* Nov 1983; 119: 914-8.
- Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 284-93.
- Job CK, Yoder L, Jacobson RR, et al. Skin pigmentation from clofazimine therapy in leprosy patients: a reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 236-41.
- MacMorran WS, Krahn LE. Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs. *Psychosomatics* 1997; 38: 413-22.
- Wolf ME, Richer S, Berk MA, et al. Cutaneous and ocular changes associated with the use of chlorpromazine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31: 365-7.
- Bloom D, Krishnan B, Thavundayil JX, et al. Resolution of chlorpromazine-induced cutaneous pigmentation following substitution with levomepromazine or other neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 223-4.
- Lal S, Bloom D, Silver B, et al. Replacement of chlorpromazine with other neuroleptics: effect on abnormal skin pigmentation and ocular changes. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 173-7.
- Ming ME, Bhawan J, Stefanato CM, et al. Imipramine-induced hyperpigmentation: four cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (2 Pt 1): 159-66.
- Narurkar V, Smoller BR, Hu CH, et al. Desipramine-induced blue-gray photosensitive pigmentation. *Arch Dermatol* 1993; 129: 474-6.

27. Sicari MC, Lebowitz M, Baral J, et al. Photoinduced dermal pigmentation in patients taking tricyclic antidepressants: histology, electron microscopy, and energy dispersive spectroscopy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 290-3.
28. Atkin DH, Fitzpatrick RE. Laser treatment of imipramine-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 77-80.
29. Baker H. Adverse cutaneous reaction to oral contraceptives. *Br J Dermatol* 1969; 81: 946-9.
30. Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, et al. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 869-71.
31. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin* 1999; 17: 537-60.
32. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 253-62.
33. Granstein RD, Sober AJ. Drug- and heavy metal-induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 1-18.
34. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Cutaneous adverse reactions to drugs and effects of physical agents. In: *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. Vol 1. 3rd ed. Elsevier, London 2005; 638-42.
35. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 18: 91-8.
36. Soghoian S, Sinert R. Toxicity, Heavy Metals. 2009. Available at: www.emedicine.com.
37. Schwartz BS, Hu H. Adult lead exposure: time for change. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 451-4.
38. Bowler RM, Roels HA, Nakagawa S, et al. Dose-effect relationships between manganese exposure and neurological, neuropsychological and pulmonary function in confined space bridge welders. *Occup Environ Med* 2007; 64: 167-77.
39. Parry J. Metal smelting plants poison hundreds of Chinese children. *BMJ* 2009; 339: b3433.
40. Watts J. Lead poisoning cases spark riots in China. *Lancet* 2009; 374: 868.
41. Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of greatest susceptibility to childhood lead exposure: a new statistical approach. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1309-12.
42. Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, et al. The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicol Sci* 2008; 102: 207-18.
43. Caravati EM, Erdman AR, Christianson G, et al. Elemental mercury exposure: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 1-21.
44. Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LL, et al. Iron ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43: 553-70.
45. Ball H. Arsenic poisoning and Napoleon's death. *New Scientist* 1982; 101-4.
46. Kaye P, Young H, O'Sullivan I. Metal fume fever: a case report and review of the literature. *Emerg Med J* 2002; 19: 268-9.
47. Graziano C. Toxicity, Arsenic. 2008. Available at: www.emedicine.com.
48. Marcus S. Toxicity, Arsenic. 2009. Available at: www.emedicine.com.
49. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta* 2002; 58: 201-35.
50. Ng JC, Moore MR. Arsenic in drinking water: a natural killer in Bangladesh and beyond. An urgent alternative watershed management strategy is needed. *Med J Aust* 2005; 183: 562-3.
51. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 927-1057.
52. Zablotska LB, Chen Y, Graziano JH, et al. Protective effects of B vitamins and antioxidants on the risk of arsenic-related skin lesions in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1056-62.
53. Chang CH. Wilson Disease. 2009. Available at: www.emedicine.com.
54. MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Arch Intern Med* 2010; 170: 256-61.
55. Duenas-Laita A, Perez-Miranda M, Gonzalez-Lopez MA, et al. Acute arsenic poisoning. *Lancet* 2005; 365: 1982.
56. Fesmire FM, Schauben JL, Roberge RJ. Survival following massive arsenic ingestion. *Am J Emerg Med* 1988; 6: 602-6.
57. Hall JC, Harruff R. Fatal cardiac arrhythmia in a patient with interstitial myocarditis related to chronic arsenic poisoning. *South Med J* 1989; 82: 1557-60.
58. Lech T, Trela F. Massive acute arsenic poisonings. *Forensic Sci Int* 2005; 151: 273-7.
59. Muckter H, Liebl B, Reichl FX, et al. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote? *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 460-5.
60. Stenehjem AE, Vahter M, Nermell B, et al. Slow recovery from severe inorganic arsenic poisoning despite treatment with DMSA (2,3-dimercaptosuccinic acid). *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 424-8.
61. Schwartz RA, Kihiczak NI. Postinflammatory Hyperpigmentation. 2009. Available at: www.emedicine.com.
62. Harari Z, Sommer I, Knobel B. Multifocal contact dermatitis to nitroderm TTS 5 with extensive postinflammatory hypermelanosis. *Dermatologica* 1987; 174: 249-52.
63. Breathnach AS. Melanin hyperpigmentation of skin: melasma, topical treatment with azelaic acid, and other therapies. *Cutis* 1996; 57 (1 Suppl.): 36-45.
64. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 18: 91-8.
65. Burns RL, Prevost-Blank PL, Lawry MA, et al. Glycolic acid peels for postinflammatory hyperpigmentation in black patients. A comparative study. *Dermatol Surg* 1997; 23: 171-4; discussion 175.
66. Yoshimura K, Harii K, Aoyama T, et al. A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all-trans retinoic acid aqueous gel. *Aesthetic Plast Surg* 1999; 23: 285-91.
67. Chan PT, Tang WYM, Lam WY. A lady with recurrent itchy papules: eczematid-like purpura of Doucas and Kapetanakis. *Hong Kong Dermatol Venereol Bulletin* 2004; 12: 24-27.
68. Wahba-Yahav AV. Schamberg's purpura: association with persistent hepatitis B surface antigenemia and treatment with pentoxifylline. *Cutis* 1994; 54: 205-6.
69. Kano T, Hirayama K, Orihara M, et al. Successful treatment of Schamberg's disease with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 827-30.
70. Okada K, Ishikawa O, Miyachi Y. Purpura pigmentosa chronica successfully treated with oral cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1996; 34: 180-1.
71. Wong WK, Ratnam KV. A report of two cases of pigmented purpuric dermatoses treated with PUVA therapy. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 68-70.
72. Reinhold U, Seiter S, Ugurel S, et al. Treatment of progressive pigmented purpura with orbioflavonoids and ascorbic acid: an open pilot study in 3 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 207-8.