

Łupież różowy: aktualizacja danych z krytyczną oceną możliwej etiologii herpeswirusowej

Francesco Drago, MD,^a Francesco Broccolo, MD,^b Alfredo Rebora, MD^a

Department of Endocrinological and Metabolic Sciences, Section of Dermatology, University of Genoa;^a Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Monza.^b

Adres do korespondencji: Francesco Drago, MD, Clinica Dermatologia dell'Università, Viale Benedetto XV 7, 16132, Genova, Włochy.

J Am Acad Dermatol 2009; 61: 303-18

Dermatologia po Dyplomie 2010;1(1):34-51

Łupież różowy jest ostrą, samoistnie ustępującą chorobą wysypkową skóry, charakteryzującą się owalnymi rumieniowo-złuszczającymi zmianami na skórze tułowia i kończyn, zwykle oszczędzającą skórę twarzy, owłosioną głowę oraz dłoni i podeszew. Objawy ogólnoustrojowe o charakterze prodromalnym, cechy kliniczne przypominające inne znane choroby wysypkowe i wiele danych epidemiologicznych wskazują na pochodzenie infekcyjne choroby. Wina obciążano nosicielstwo czynnika zakaźnego, ale ostatnio szczegółowo badane są ludzkie wirusy herpes typu 6 i 7. Celem tego przeglądu jest przedstawienie epidemiologicznych, klinicznych, histologicznych i ultrastrukturalnych cech łupieżu różowego, ale głównie podkreślenie możliwej etiologii herpeswirusowej. Dodatkowo podano wskazówki ułatwiające czytelnikowi zrozumienie złożonych niuansów badań wirusologicznych.

Definicja

Łupież różowy, po raz pierwszy opisany w 1860 roku przez Giberta,¹ ale rozpoznany już w 1798 roku przez Willana,² jest ostrą, samoistnie ustępującą chorobą wysypkową skóry, charakteryzującą się owalnymi rumieniowo-złuszczającymi zmianami na skórze tułowia i kończyn, zwykle oszczędzającą skórę twarzy, owłosioną głowę oraz dłoni i podeszew.

EPIDEMIOLOGIA

W licznych badaniach próbowano ustalić częstość występowania łupieżu różowego.³ Björnberg i Hellgren⁴ ocenili ją na 1,3%, ale biorąc pod uwagę występowanie postaci nietypowych i nierozpoznawanych przez lekarzy niedermatologów, ta liczba jest prawdopodobnie niedoszacowana. Większość badań epidemiologicznych przeprowadzono w Azji i Afryce. W rzeczywistości, łupież różowy wydaje się częściej występować w Afryce, a chorzy z tego rejonu stanowią około 2% wszystkich pacjentów, chociaż obserwowano dużą zmienność od 0,5% w Kenii do 2,6% w Afryce Południowej.⁵

Według Truhana⁶ oraz Chuanga i wsp.,⁷ wiek maksymalnej zapadalności przypada między 10 a 35 r.ż. lub według innych badaczy między 10 a 29 r.ż.^{8,9} (najmłodszy chory miał 3 miesiące,¹⁰ najstarszy 83 lata⁴). Stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 1,5:1,7 chociaż Björnberg i Hellgren⁴ nie znaleźli istotnych statystycznie różnic między płciami. Podawano częstsze występowanie choroby w zimnych porach roku,^{7,8} ale pozostaje to kwestią dyskusyjną,³ głównie ze względu na, dobrze znane praktykującym dermatologom, występowanie choroby w skupiskach. Właściwie Messenger i wsp.¹¹ zaobserwowali, że występowanie choroby w skupiskach obserwowane jest tylko wśród kobiet, natomiast Chuh i wsp.,¹² którzy przebadali 1379 chorych z 3 różnych geograficznie obszarów (Minnesota, Kuwejt, Turcja) zaobserwowali istotne występowanie choroby w skupiskach u obu płci, chociaż w innych porach roku. Według naszych badań z udziałem 430 chorych, łupież różowy występuje z jednakową częstością w ciągu całego roku. Rzadko opisywano występowanie łupieżu różowego w rodzinie lub innym zamkniętym środowisku. Björnberg i Hellgren⁴ zaobserwowali jednak, że w 5% choroba występowała rodzinie i utrzymują, że to zjawisko jest częstsze niż się ogólnie uważa. W naszych danych były tylko 2 przypadki występowania rodzinnego (ojciec/córka i narzeczona).



Rycina 1. Typowa blaszka macierzysta. Uwagę zwraca kształt medalionu, drobne złuszczenie i centralne ustępowanie. W pobliżu widoczne „blaszki potomne”.



Rycina 3. Blaszkę macierzystą w trudnej do dostrzeżenia lokalizacji – w okolicy pachowej



Rycina 2. Nietypowe mnogie blaszki macierzyste.



Rycina 4. Typowe wtórne wykwity o układzie choinkowym. Na dole widoczna blaszka macierzysta.

Objawy kliniczne

OBJAWY PRODRORMALNE

Objawy ogólnoustrojowe, często lekceważone w podręcznikach, są o wiele częstsze niż się ogólnie uważa. Często, choć nie zawsze, opisywane jest osłabienie, nudności, brak apetytu, trudności w koncentracji, rozdrażnienie, objawy ze strony układu pokarmowego i górnych dróg oddechowych (nawet do 69%¹³), bóle stawowe, powiększenie węzłów chłonnych, ból gardła i łagodna gorączka.⁴

ZMIANY SKÓRNE

Typowo, choroba rozpoczyna się pojedynczą blaszką, nazywaną zwiastunową (herald patch) lub macierzystą (mother patch) (ryc. 1 i 2). Blaszkę ma kształt owalny, z rumieniowymi, nieco uniesionymi drobnoluszczącymi się brzegami. Środek zmiany jest jaśniejszy i nieco zagłę-

biony. Blaszkę występuje zwykle na tułowie (około 50%⁴), znacznie rzadziej na kończynach. Powiększa się stopniowo, osiągając średnicę 3 lub więcej centymetrów i pozostaje zmianą izolowaną przez około 2 tygodnie, po których dochodzi do rozwoju zmian uogólnionych. Druga faza charakteryzuje się zmianami podobnymi do początkowej, ale mniejszymi i zlokalizowanymi symetrycznie i podłużnie wzdłuż linii fałdowania (na kształt choinki) (ryc. 3 i 4).

W praktyce obserwuje się obrazy kliniczne odbiegające od klasycznego opisu.

1. Przypadki, w których stwierdza się wyłącznie zmiany typu blaszki macierzystej. Czasem choroba ogranicza się do blaszki macierzystej.
2. Przypadki (być może najczęstsze), w których choroba rozpoczyna się bez blaszki macierzystej lub ta pozostaje niezauważona ze względu na umiejscowienie



Rycina 5. Typowe wykwity wtórne z ciągle widoczną blaszką macierzystą.



Rycina 7. Nietypowy obraz: wykwity przypominające pokrzywkę.



Rycina 6. Nietypowy obraz: wykwity przypominające łupież liszajowaty (pityriasis lichenoides).



Rycina 8. Nietypowy obraz: osutka suberytrodermiczna.

w trudnych do dostrzeżenia miejscach (np. pachy, pachwiny, krocze, ryc. 5). Obecne są tylko małe, rumieniowe, słabo odgraniczone plamy z drobnym złuszczeniem, wielkości kilku milimetrów.

3. Przypadki, w których granica zmian jest obrzękowa lub nawet naczyniowa, upodabniająca je do grzybicy lub wyprysku pieniążkowatego.
4. Postacie atypowe. Częstość ich występowania jest znaczna. Według Chuha i wsp.¹⁴ zmiany są atypowe pod względem wyglądu, rozmiaru, liczby, rozmieszczenia, lokalizacji, nasilenia objawów i przebiegu klinicznego (ryc. 6-10).

Mogą występować wykwity pęcherzykowe, plamicze lub krwotoczne, a także pokrzywkowate. Wykwity pęcherzykowe mają wielkość 2-6 mm, czasami przybierając układ rozetkowaty. Występują częściej u dzieci i młodych dorosłych, mogą być bardzo nasilone i przebiegać z nasilonym świądem.¹⁵ Zmianom plamiczym lub krwotocznym mogą towarzyszyć wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia.¹⁶ W pokrzywkowej postaci łupieżu różowego zmiany przypominają silnie swędzące bąble pokrzywkowe.¹⁷ W postaci grudkowej, częściej obserwowanej u dzieci,¹⁸ typowe dla łupieżu różowego plamy występują wraz z drobnymi grudkami.⁶

Jeśli chodzi o wielkość, plamy mogą przybierać ogromne (gigantyczna postać łupieżu różowego Dariera¹⁹) i niewielkie rozmiary.⁶ Rozmieszczenie zmian może



Rycina 9. Nietyпова lokalizacja: dłonie.

być różnorodne. Mogą występować postaci odwrócone, w których zajęte są twarz oraz dystalne części kończyn,²⁰ postać typu obręczy kończyn, w której zmiany są ograniczone do ramion lub bioder;⁶ lub postaci jednostronne,¹⁷⁻²¹ w których zmiany nie przekraczają środkowej linii ciała. Pityriasis circinata et marginata Vidali jest postrzegany jako oddzielna postać.^{5,17,22} W oryginalnym opisie ta choroba miała długotrwały przebieg trwający miesiącami a nawet latami, sugerujący raczej rumień obrączkowy odśrodkowy (erythema annulare centrifugum).²³ Zwykle ta postać występuje u dorosłych, z kilkoma dużymi plamami, często zlokalizowanymi w dołach pachowych lub okolicach pachwinowych, ale obserwowano ją także u dzieci. Twarz, skóra owłosiona głowy, ręce i stopy są uważane za nietyповe miejsca lokalizacji, ale Björnberg i Hellgren⁴ podają, że twarz i szyja zajęte są w 19,4% przypadków. Wyjątkowymi lokalizacjami są palce rąk i stóp,²⁴ skóra owłosiona głowy (0,8%⁴), powieki i prącie.¹⁷

Różna jest częstość występowania i nasilenie świądu. Jeśli przed badaniem dermatologicznym zmiany nie były leczone, świąd zwykle nie występuje. Każdy preparat zewnętrzny może wywoływać świąd, a im bardziej drażniący preparat (niekiedy aplikowane są kremy przeciwgrzybicze), tym świąd jest bardziej nasilony.

ZMIANY ŚLIZÓWKOWE

Zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej w przebiegu łupieżu różowego nie należą do częstych. Uważa się,



Rycina 10. Nietyповy przebieg: blaszka macierzysta (A), 10 dni później jednostronna wtórna osutka (B), 20 dni później (C) osutka rozsiana na tułowiu i kończynach.

że występują częściej u czarnoskórych, ponieważ stwierdzono je u 9% chorych Nigeryjczyków.⁵ Vidimos i Camisa²⁵ obserwowali jednak różne bezobjawowe

zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej u 8 z 50 (16%) chorych rasy kaukaskiej. Kay i wsp.²⁶ podzielili zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej na pięć grup: punkcikowate wylewy krwi, nadżerki lub owrzodzenia (najczęstsze), plamy rumieniowe, rumieniowe zmiany pierścieniowate oraz blaszki rumieniowe. Opiszano również zmiany pęcherzowe.²⁷ Zmiany na błonach śluzowych pojawiają się po zmianach skórnych, zanikają razem z nimi²⁸ lub kilka dni później.⁵

CZAS TRWANIA

Może być różny. Typowo, łupież różowy trwa około 45 dni, ale opisano zarówno krótki 2-tygodniowy przebieg, jak i długi, trwający 5 miesięcy.²⁹

NAWROTY

Według Björnberga i Hellgrena⁴ tylko u 2,8% chorych występują nawroty. W innym badaniu⁷ nawroty występowały u 1,8%. Halkier-Sörensen³⁰ opisał nietypowy przypadek corocznych nawrotów w 5 kolejnych latach. U naszych 430 chorych, łupież różowy nawrócił w 16 przypadkach (3,7%) w ciągu 18 miesięcy. Warto zauważyć jednak, że częstość nawrotów jest najprawdopodobniej niedoszacowana, ponieważ bardzo rzadko ten sam lekarz, który ustalił rozpoznanie, obserwuje nawroty.

ŁUPIEŻ RÓŻOWY U CZARNOSKÓRNYCH

U chorych pochodzących z Afryki częściej zajęta jest twarz i skóra owłosiona głowy.³¹ Choroba częściej występuje w miesiącach chłodnych i suchych. Niedoświadczonym dermatologom rozpoznanie może sprawiać trudności, ponieważ zabarwienie zmian obserwowane u osób rasy kaukaskiej nie występuje u czarnoskórych chorych. Wysypka nie jest rumieniowa, a jej barwa może przybierać odcień fioletowy do ciemnoszarego z ciemniejszym środkiem.³² Ponadto zmiany są wyraźniejsze z większą tendencją do zajmowania twarzy i jamy ustnej.²⁷ Częste są postaci grudkowe i odwrócone.⁵ Odbarwienia pozapalne są problemem kosmetycznym.

ŁUPIEŻ RÓŻOWY U DZIECI

Łupież różowy u dzieci poniżej 10 r.ż. występuje rzadko. Według Björnberga i Hellgrena⁴ tylko 6% przypadków obserwuje się u dzieci poniżej tego wieku, bez względu na płeć, podczas gdy Burch i Rowell³³ oszacowali tę częstość na 10,5%. Łupież różowy występuje częściej u dzieci rasy czarnej (26%⁵), u których przeważa zajęcie twarzy i skóry owłosionej głowy (30 vs 8% u rasy kaukaskiej). Częstsze są również zmiany grudkowe (33%) i przebarwienia (48%).

ŁUPIEŻ RÓŻOWY U CIĘŻARNYCH

Łupież różowy występuje częściej u ciężarnych niż w populacji ogólnej (18 vs 6%³⁴). Tylko w jednym badaniu

u 38 kobiet z łupieżem różowym oceniano wynik ciąży.³⁵ Trzydzieści procent badanych poroniło przed 16 tygodniem ciąży, co jest wynikiem zbliżonym do populacji ogólnej (10%). Zmniejszone napięcie mięśniowe noworodka, słaba ruchliwość i osłabienie odruchów odnotowano w 6 przypadkach. U jednej kobiety, u której wystąpił łupież różowy w 10 tygodniu ciąży, a która poroniła 2 tygodnie później, badano osocze, jednojądrowe komórki krwi obwodowej (PBMC), skórę matki oraz elementy łożyska i płodu metodą kalibrowanej ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy DNA z analizą ilości produktu w czasie rzeczywistym (CQ real-time PCR) w kierunku obecności wirusa herpes typu 6 i 7. DNA HHV 6 wykryto w osoczu, PBMC, skórze, łożysku i tkankach płodu, nie wykryto DNA HHV7. Antygen p41 wirusa HHV 6 stwierdzono w badaniu immunohistochemicznym zmian skórnych, łożyska i tkanek płodu. Nie wykryto obecności DNA HHV w osoczu i tkankach kontrolnych. Ścisłej, w łupieżu różowym HHV 6 może zakażać płód przez łożysko, powodując przedwczesny poród z hipotonią noworodka a nawet obumarciem płodu, szczególnie, jeśli zmiany skórne występują w ciągu 15 pierwszych tygodni ciąży.³⁵

ŁUPIEŻ RÓŻOWY U OSÓB Z ZABURZONĄ ODPORNOŚCIĄ

Choć rzadko, opisywane są przypadki łupieżu różowego u osób po przeszczepieniu szpiku,³⁶⁻³⁸ zakażonych HIV^{39,40} i w innych stanach, takich jak choroby hematologiczne^{36,41,42} lub przyjmowanie leków immunomodulujących.⁴³

U pacjentów po przeszczepieniu częsta jest reaktywacja zakażenia HHV 6 i 7, a przedłużona wydaje się korelować z objawami klinicznymi, w tym wysypką u około 30% chorych. W większości przypadków te zmiany są opisywane w sposób niekompletny i fragmentaryczny przez niedoświadczone osoby i trudno zaliczyć je do zmian typu łupieżu różowego lub ekwiwalentów postaci atypowych, ponieważ często nie występuje blaszka macierzysta i mogą naśladować albo przechodzić w ostrą reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).^{38,44-47}

U pacjentów zakażonych HIV, HHV 6 i 7 rzadko wykrywano metodą wewnętrznej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w jakimkolwiek stadium choroby. W rzeczywistości, nasza znajomość patogenezы reaktywacji zakażenia jest ograniczona.⁴⁹

POLEKOWE ZMIANY TYPU ŁUPIEŻU RÓŻOWEGO

Wiele leków, w tym stare preparaty, takie jak bizmut i pochodne arsenu,³⁶ podejrzewano o wywoływanie zmian skórnych podobnych do łupieżu różowego. Barbiturany,⁵⁰ metopromazyna,⁴ kaptopryl,⁵¹⁻⁵³ klonidyna,⁵¹ złoto,⁵⁴⁻⁵⁹ metronidazol,⁶⁰ D-penicylamina,⁶¹ izotretino-

ina,⁶² lewamizol,⁶¹ pyribenzamina,⁶³ niesteroidowe leki przeciwzapalne,⁶⁴ omeprazol,⁶⁵ terbinafina,⁶⁶ winian ergotaminy⁶⁷ i ostatnio inhibitory kinazy tyrozynowej^{68,69} mogą powodować zmiany skórne, które przypominają właściwy łupież różowy (ryc. 11). W tych zmianach, atypowej morfologii towarzyszą jednak cechy histopatologiczne, które są inne niż w typowym łupieżu różowym, z powierzchownym zapaleniem skóry i eozynofilami. W praktyce, zmiany te mogą poprzedzać wystąpienie wykwitów podobnych do liszaja płaskiego i ustępują po odstawieniu leku. Taka ewolucja opisywana była również bez prowokacji lekami, pozostawiając wyraźną hiperpigmentację.⁴

Ostatnio zmiany podobne do łupieżu różowego opisano po nowych lekach biologicznych, takich jak adalimumab.⁴³

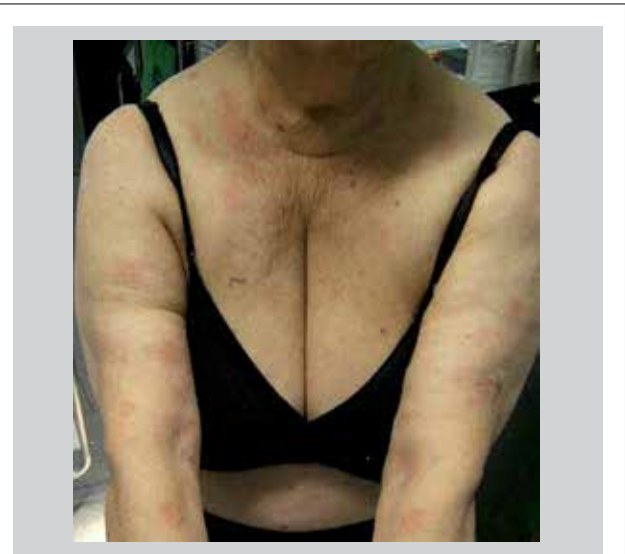
Być może istotniejsze są zmiany podobne do łupieżu różowego występujące po szczepieniach. Opisano je po szczepieniach przeciwko błonicy,^{70,71} ospie prawdziwej,^{72,73} pneumokokom,⁷⁴ wirusowemu zapaleniu wątroby typu B⁷⁵ i szczepionce BCG.^{76,77} Ich znaczenie wywodzi się głównie z możliwych implikacji etiopatogenetycznych sugerując, że stymulacja układu immunologicznego może wywołać reaktywację latentnych czynników zakaźnych lub reakcję typu komórkowego związaną z molekularną mimikrą epitopu wirusa.

POWIĄZANIA

Łupież różowy jest istotnie związany z rodzinnie występującą astmą i wypryskiem,⁴ co nie dziwi, biorąc pod uwagę gąbczaste cechy zmian. Między 8 a 20% chorych ma w wywiadzie zakażenie górnych dróg oddechowych.¹³ Pozostaje niejasne, czy objawy prodromalne są częścią tego zakażenia.

Opisano dwóch pacjentów, u których po remisji zmian typowych dla łupieżu różowego, wystąpiła nagle utrata wzroku jako objaw choroby demielinizacyjnej. U jednego z nich wykryto HHV 7 w osoczu i skórze.⁷⁸ W rzeczywistości łupież różowy nie jest rzadką chorobą i może przypadkowo współwystępować z licznymi chorobami ogólnoustrojowymi. Z drugiej strony uważa się, że HHV wykazują tropizm do ośrodkowego układu nerwowego i mogą powodować wiele zaburzeń neurologicznych. Na przykład HHV 6 może namnażać się w komórkach wywodzących się z układu nerwowego i jest związany z powikłaniami ze strony ośrodkowego układu nerwowego i prawdopodobnie utrzymuje się w mózgu prawie wszystkich dorosłych. Ponadto, HHV 6 został wykryty w oligodendrocytach i osoczu chorych na stwardnienie rozsiane, nie wykryto go natomiast w grupie kontrolnej.⁷⁹

Wykwity typu łupieżu różowego są związane z kilkoma nowotworami (żołądka, oskrzeli),³⁷ chłoniakami T-komórkowymi,³⁶ ziarnicą złośliwą⁴¹ i przeszczepia-



Rycina 11. Osutka polekowa przypominająca łupież różowy – wykwity o kształcie medalionu, ale wszystkie zmiany są do siebie podobne, brak blaszki macierzystej i inny przebieg choroby.

niem szpiku.³⁸ Zmiany te są podobne do łupieżu różowego również z histopatologicznego punktu widzenia, a czasami są atypowe zarówno klinicznie, jak i histologicznie.³⁸ Mogą współistnieć lub wiązać się z reaktywacją latentnego zakażenia wirusowego spowodowaną zmianami odporności.

Rozpoznanie

HISTOPATOLOGIA

Obraz histopatologiczny jest niecharakterystyczny. W naskórku widoczna jest ogniskowa parakeratoza w skupiskach limfocytów z egzocytozą, różny stopień stanu gąbczastego, łagodna akantozą i ścięczała warstwa ziarnista. W skórze właściwej widoczne są wynacznione erytrocyty z towarzyszącym okołonaczyniowym naciekiem z limfocytów i eozynofiliów. Obecne są również monocyty. Błaszka zwiastunowa wykazuje podobne cechy z głębszym naciekiem i większą akantozą. W około 50% przypadków występują również komórki dyskeratocytne. Obserwowano wielojądrowe komórki olbrzymie i akantolizę, co wiązano z zakażeniem wirusowym.⁸⁰ Aiba i Tagami⁸¹ potwierdzili obecność komórek Langerhansa w powierzchownym nacieku okołonaczyniowym przez przeciwciała OKT⁶. W zmianach plamiczych obserwuje się powierzchowne umiarkowane wynacznienia erytrocytów z poszerzeniami naczyń włosowatych, ale bez cech zapalenia naczyń.

Ultrastrukturalnie, komórki dyskeratotyczne wykazują agregację tonofilamentów, dużo wakuoli, śródcytoplazmatyczne desmosomy oraz cząstki podobne do wirusa.^{80,82-84} Te ostatnie były obserwowane w naskórkowych przestrzeniach międzykomórkowych, w cytoplazmie keratynocytów, komórek Langerhansa oraz komórek nacieku. Uważano je za struktury podobne do pikornawirusów lub należące do grupy togawirusów. Uważano też, że są one wyrazem obecności przyczynowego czynnika wirusowego. Ponadto swoiste działanie cytopatyczne wywołano na różnych liniach komórkowych, stosując zawieszinę warstwy rogowej ze zmian skórnych występujących w łupieżu różowym.⁸⁵ Inni badacze^{86,87} nie potwierdzają tych wyników. Wykryliśmy cząstki przypominające wirusa na różnych etapach morfogenezy u 15 chorych z łupieżem różowym (71%).⁸⁸ Dojrzałe otoczkowe wiriony wyglądały jak typowe HHV, mierząc od 160 do 200 nm średnicy, zawierając cylindryczny rdzeń elektronowy, kapsyd i otoczkę z typowymi kolcami oraz bardzo wyraźną osłonkę między kapsydem a otoczką. Wiriony były bardzo podobne do obserwowanych wcześniej w supernatancie z jednojądrowych komórek krwi obwodowej pochodzących od chorych z ostrym łupieżem różowym.^{89,90} Znaczną liczbę wirionów wykryto wśród włókien kolagenowych w warstwie brodawkowej i w obszarze centralnym skóry właściwej w pobliżu naczyń krwionośnych oraz rozrzucone wśród keratynocytów w pobliżu granicy skórno-naskórkowej.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W typowych przypadkach rozpoznanie jest łatwe. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić:

1. Kiłę drugorzędową. Zmiany typu roseola nigdy się nie łuszczą, podczas gdy grudki kiłowe są nacieczone. W kiłę drugorzędową często zajęte są dłonie i podszewy, a stałym zjawiskiem jest limfadenopatia, natomiast w łupieżu różowym występuje wyjątkowo. Test RPR powinien rozwiać wątpliwości.
2. Łojotokowe zapalenie skóry. Owalna plama w okolicy przedmostkowej i podłopatkowej może być mylona z blaszką macierzystą w łupieżu różowym, ale rzadko stwierdza się inne umiejscowienia łojotokowego zapalenia skóry, szczególnie w obrębie owłosionej skóry głowy.
3. Wyprysk pieniążkowy. Stanowi największy problem, szczególnie w przypadku zmian przebiegających ze świądem oraz pęcherzykowych. Generalnie jednak, wyprysk pieniążkowy występuje na podudziach oraz grzbietach rąk, w miejscach tylko czasami zajmowanych przez łupież różowy.
4. Pityriasis lichenoides chronica. Przebieg jest zdecydowanie bardziej przewlekły i nawrotowy, brakuje blaszki macierzystej, a grudki są na różnych etapach ewolucji, w jednej lub więcej występuje ciemniejszy

środek. Rozpoznanie może być trudne w postaciach atypowych łupieżu różowego. Ten problem można rozróżniać tylko histopatologicznie.

Leczenie

Łupież różowy jest samoograniczającą chorobą. Najlepszym leczeniem jest uspokojenie pacjenta i pozostawienie go bez interwencji. Według naszego doświadczenia, świąd, jeśli w ogóle występuje, jest łagodny i dobrze tolerowany. Tylko chorzy leczeni przez rodzinę lub farmaceutów mogą odczuwać silny świąd. Miejscowe kortykosteroidy mogą powodować uogólnienie zmian skórnych, nawet do erytrodermii.⁹¹

Ostatni artykuł Cochrane Collaboration zawiera przegląd piśmiennictwa dotyczącego różnych sposobów leczenia.³ Stwierdzono niewystarczającą skuteczność emolientów, miejscowych leków przeciwhistaminowych i kortykosteroidów, światła słonecznego, leczenia sztucznym promieniowaniem ultrafioletowym, ogólnie stosowanych leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów, leków przeciwwirusowych oraz dożylniej glicyryzyny. Stwierdzono pewną skuteczność doustnej erytromycyny, która może skracać czas choroby i łagodzić świąd.¹³ Erytromycyna powodowała jednak zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 12% badanych, a w niedawnym badaniu kontrolowanym placebo nie potwierdzono jej skuteczności.⁹²

Stosowano również acyklowir, chociaż uważa się go za lek niedziałający na HHV 6 i 7, ponieważ zależy on od kinazy tymidynowej, podczas gdy stwierdzono, że HHV 7 nie ma dla niej genu.⁹³ Po opisie przypadku, w którym nie określono dawki leku,⁹⁴ acyklowir podawany w dawce 800 mg 5 razy na dobę przyspieszał ustępowanie zmian w badaniu kontrolowanym placebo.⁹⁵ U jednego pacjenta obserwowano wystąpienie łupieżu różowego podczas przyjmowania małych dawek acyklowiru.⁹⁶ Duże dawki acyklowiru podane wcześniej mogłyby być przepisywane ciężarnym ze względu na prewencję poronień czy porodów przedwczesnych, szczególnie wtedy, gdy łupież różowy wystąpi w pierwszych tygodniach ciąży a zmiany przybierają niezwykle rozległość, trwają długo i występują objawy ogólne. Obecnie nie można jednak zalecić żadnego leczenia opartego na dowodach.

Podstawowe aspekty naukowe

CZYNNIKI WYWOŁUJĄCE

W przeszłości rozważano kilka możliwych czynników wywołujących. Można do nich zaliczyć łojotokowe zapalenie skóry, zakażenia skóry i czynniki psychogenne. Badali je Björnberg i Hellgren⁴ i nie stwierdzili ich istotne-

go związku z łupieżem różowym. Obwiniano również odzież, ze względu na jednoczesne występowanie początków zachorowań grupowych na łupież różowy z zakładaniem ubrań przechowywanych na daną porę roku. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic.⁴ Cięża i zakażenie gardła zasługują na bardziej szczegółowe omówienie (patrz Patogeneza).

PRZYCZYNY

Bakterie, grzyby i wirusy. Wymienione objawy ogólne, towarzyszące lub poprzedzające początek łupieżu różowego, mają charakter prawdziwych objawów prodromalnych² i sugerują przyczynę zakaźną.³⁶ Ponadto cechy kliniczne łupieżu różowego przypominają znane choroby wysypkowe, a wiele danych epidemiologicznych sugeruje tło zakaźne.

Podejrzewano nosicielstwo czynników zakaźnych, omawiano też możliwość wprowadzania ich przez wektor (owad, kleszcz) w lokalizację blaszki macierzystej, czego nigdy nie udowodniono.³⁶ Podejrzewano także, ale nigdy nie przedstawiono dowodów, związek z bakteriami (paciorkowce, *Bacillus endoparasiticus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella micdadei*,⁹⁷ *Legionella pneumophila*, *Legionella longbeachae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*) oraz grzybami, takimi jak *Malassezia furfur*, ze względu na sugerowany związek między wysypką podobną do łupieżu różowego a zakażeniami górnych dróg oddechowych.³⁶

Jak wspomniano wyżej, tło wirusowe sugerowano od dziesięcioleci ze względu na obserwację, przy użyciu mikroskopu elektronowego, wewnątrzjądrowych i wewnątrzcytoplazmatycznych cząstek podobnych do wirusa oraz przez wykrycie cytotoxicznej degeneracji keratynocytów.^{80,82-84} Dodatkowo, znaczenie antygenów wirusowych wykazano przez zwiększoną liczbę pobudzonych limfocytów T CD4+ i komórek Langerhansa w warstwie brodawkowatej skóry właściwej. Niedawno zasugerowano, że te ostatnie mogą być odpowiedzialne za łupież różowy ze względu na zmiany w procesie ich migracji (eliminacja przeznaskórkowa) i podwyższenie stężeń swoistych dla nich czynników chemotaktycznych lub „immobilizyn”.⁹⁸ Brano pod uwagę takie wirusy, jak arenawirusy, echowirusy, wirusy Coxsackie, wirusy grypy i paragrypy, parwovirus B19, cytomegalowirus, wirus Epsteina-Barr oraz HHV 8.

HHV 6 i 7. Ostatnio szczegółowo badano HHV 6 i 7. Są one blisko spokrewnionymi przedstawicielami rodzaju β -HHV – *Roseolovirus* i dzielą niektóre wspólne epitopy antygenowe.⁹⁹ Identyfikacja sekwencji kwasu nukleinowego waha się od 20 do 75% w różnych genach. Genetycznie wykazują również pewne podobieństwo do innych β -HHV, np. cytomegalowirusa, z którymi mogą nawet reagować krzyżowo.

Podobnie jak inne wirusy z tego rodzaju, HHV 6 i 7 mogą powodować zakażenie pierwotne, latentne w określonych komórkach gospodarza i podlegać reaktywacji w razie zmiany odporności.⁹⁹ Są one szeroko rozpowszechnione w populacji ogólnej (seropozytywność w populacji zdrowych dorosłych wynosi 80-90%) i często nabywane we wczesnym dzieciństwie. Podczas latencji są częściowo lub całkowicie ukryte przed układem immunologicznym, chociaż ich genom pozostaje aktywnie transkrypcyjnie w jednym lub kilku rejonach. Oba wirusy mogą podlegać reaktywacji w życiu dorosłym lub może dochodzić do ponownego zakażenia w przypadkach obniżonej odporności, co objawia się zwiększoną replikacją wirusa w organizmie gospodarza. Replikacja HHV 6 została opisana podczas ciąży, w czasie innych chorób wirusowych, takich jak odra lub samo zakażenie HHV 7, w przebiegu chorób przewlekłych lub u pacjentów z obniżoną odpornością, na przykład po transplantacji.

HHV 6 jest otoczkowym wirusem DNA o średnicy 160-200 nm, mającym około 167 tysięcy par zasad. Składają się na niego 2 blisko spokrewnione warianty HHV 6A i 6B, których sekwencje różnią się w 4%.¹⁰⁰ Prawdopodobnie typową drogą transmisji jest ślina, przez którą HHV 6 jest długotrwale wydzielany.¹⁰¹ Wrodzone zakażenie, stwierdzone na podstawie obecności DNA w komórkach krwi pępowinowej, dotyczy 1,6-1,9% wszystkich urodzeń. Może być wrodzone, biorąc pod uwagę, że HHV 6 integruje się z chromosomami człowieka, lub wynikiem wtargnięcia wirusa przez łożysko.^{102,103} Inne możliwe sposoby transmisji to kontakt z drogami rodzinnymi oraz mleko matki.¹⁰⁴ Ponadto, HHV 6 może być przenoszony przez przetoczenia krwi lub przeszczepianie narządów.

Większość pierwotnych zakażeń występuje u zdrowych niemowląt i na ogół są one wywołane przez HHV 6B,¹⁰⁵ a prawie wszystkie dwulatki są HHV 6-seropoztywne. W rezultacie, późne zakażenia pierwotne są bardzo rzadkie. HHV 6 preferencyjnie zakaża limfocyty T CD4+, ale także, z różną skutecznością, inne linie komórkowe pochodzenia nabłonkowego, fibroblasty lub komórki nerwowe.¹⁰⁶

HHV 6 może powodować pierwotne zakażenie, które zwykle jest bezobjawowe, lub przyczyną rumienia nagłego noworodków (exanthema subitum),¹⁰⁷ albo choroby gorączkowej bez wysypki, rzadko z towarzyszącymi drgawkami.^{108,109} Zaraz potem osiąga stan latencji w różnych komórkach i narządach, w tym monocytach, komórkach progenitorowych szpiku, gruczołach ślinowych oraz prawdopodobnie mózgu i nerkach.^{110,111} Ponieważ głównym celem zakażenia są limfocyty T CD4+ i monocyty, zakażenie HHV 6 istotnie wpływa na układ odpornościowy. Między innymi powoduje pobudzenie komórek NK, zahamowanie proliferacji limfocytów T, indukuje uwalnianie takich cytokin, jak czynnik martwicy nowotworów α i IL-1 β oraz modyfikuje ekspresję kluczowych

receptorów, takich jak CD3+, CD4+, CXCR4, zmniejszenie stężenia których powoduje upośledzenie chemotaksji i obniżenie wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia w odpowiedzi na czynnik pochodzenia stromalnego 1.¹¹²

HHV 7 został wyizolowany w 1990 roku z pobudzonych jednojądrowych komórek krwi obwodowej CD4+ pochodzących od zdrowych osób.¹¹³ Jest wszechobecny i zakaża więcej niż 80% dzieci, ale pierwotne zakażenie może nastąpić później niż w przypadku HHV 6.¹¹⁴ Zgodnie z badaniami serologicznymi, jego częstość w Stanach Zjednoczonych osiąga 85%, ale w Japonii obserwuje się niższe wskaźniki. HHV 7 jest zazwyczaj wirusem limfotropowym i utrzymuje się latami, do replikacji dochodzi w gruczołach ślinowych i jest wydzielany ze śliną.¹¹⁵ Ustalonym miejscem latencji wirusa są komórki jednojądrowe krwi obwodowej, szczególnie CD4+. HHV 7 koduje dwa przypuszczalne produkty genu wiążącego fraktalkinę, U12 i U15, które spełniają rolę czynnika chemotaktycznego dla podtypów komórek jednojądrowych i mogą promować zakażenie wirusowe.¹¹⁶

HHV 7 jest podobny do HHV 6 pod względem składu genetycznego i wielu właściwości biologicznych. Wiąże się z komórkową cząsteczką CD4+ wykorzystując to białko jako ważną część swojego receptora. HHV 7 może pełnić funkcję transaktywującą dla HHV 6 i zachowywać się jak primer, co ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia patofizjologii łupieżu różowego. W skrócie, zakażenie HHV 7 pobudza latentną postać HHV 6, który po reaktywacji staje się dominujący, a HHV 7 zanika.¹¹⁷

Pierwotne zakażenie HHV7 jest zwykle bezobjawowe, ale opisano przypadki rumienia nagłego noworodków¹¹⁸ lub choroby gorączkowej bez wysypki.¹¹⁹ Dotąd nie powiązano żadnej choroby z zakażeniem HHV 7.

DOWODY NA REAKTYWACJĘ ZAKAŻENIA HHV 6 I 7 W ŁUPIEŻU RÓŻOWYM

W 1997 roku, za pomocą wewnętrznej PCR, stwierdziliśmy obecność sekwencji DNA HHV7 w osoczu, jednojądrowych komórkach krwi obwodowej, w skórze zajętej czynnymi zmianami typu łupieżu różowego u wszystkich badanych, a także w wirionach podobnych do HHV w bezkomórkowym supernatancie z jednojądrowych komórek krwi obwodowej w mikroskopie elektronowym. Zaobserwowaliśmy również komórki balonowate i syncytia w hodowli jednojądrowych komórek krwi obwodowej oraz wysokie stężenia interferonów α i γ w surowicy chorych na łupież różowy, ale nigdy w grupie kontrolnej.^{89,90}

Kolejne badania dostarczyły kontrowersyjnych wyników (tabela). Watanabe i wsp.¹²⁰ wykorzystali wewnętrzną PCR do badania obecności DNA HHV 7 w osoczu³⁶ chorych na łupież różowy. U 16 badanych uzyskano wynik dodatni, a w grupie kontrolnej u nikogo. Kosuge

i wsp.¹²¹ stwierdzili obecność DNA HHV 7 za pomocą PCR w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej u 43% chorych na łupież różowy i 56% osób z grupy kontrolnej, natomiast DNA HHV 6 stwierdzono u 21% chorych i 39% osób z grupy kontrolnej. Wykazano zmianę odpowiedzi humoralnej na HHV6 lub 7 u kilku chorych na łupież różowy co wskazuje na czynne zakażenie.¹²¹

Yasukawa i wsp.¹²² wykryli, za pomocą wewnętrznej PCR, genomy HHV 6 i 7 w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej u, odpowiednio, 6 i jednego z 14 chorych na łupież różowy, obecności DNA nie stwierdzono u żadnej osoby z grupy kontrolnej. Stężenia przeciwciał IgG przeciwko HHV 6 i HHV 7 nie wskazywały na replikację wirusa.

Następnie Watanabe i wsp.¹²³ wykryli matrycowe RNA (mRNA) wirusa w obrębie zmian skórnych w badaniu odpowiednio hybrydyzacji *in situ* i w transmisyjnej mikroskopii elektronowej. U 14 chorych na łupież różowy badanie wewnętrzną PCR wykazało obecność DNA HHV 7 w zmianach skórnych (93%), w skórze bez zmian (86%), ślinie (100%), jednojądrowych komórkach krwi obwodowej (83%) i próbkach surowicy (88%). W badaniu hybrydyzacji *in situ* naciekające komórki jednojądrowe wykazujące ekspresję mRNA HHV 7 i HHV 6 stwierdzono w okolicach okołonaczyniowych i okołoprzydatkowych odpowiednio w 100 i 75% zmian typu łupieżu różowego. Transmisyjna mikroskopia elektronowa nie wykazała wirionów HHV w zmianach typu łupieżu różowego.

Kempf i wsp.¹²⁴, za pomocą PCR i badań immunohistochemicznych próbek skóry, wykryli HHV 7 w jedynie w 8% wycinków skórnych i, co ciekawe, w 14% próbek zdrowo wyglądającej skóry.¹²⁵ Ponadto, Chuh i Peiris¹²⁶ wykonali PCR w materiale z surowicy i jednojądrowych komórek krwi obwodowej 3 dzieci z łupieżem różowym i nie znaleźli dowodów zakażenia HHV 7. Wong i wsp.¹²⁷ wykonali PCR materiału pobranego od 41 chorych na łupież różowy. Zarówno ilość DNA HHV 6, jak i HHV 7 była poniżej poziomu wykrywalności we wszystkich próbkach biopsyjnych pochodzących od chorych i zdrowej grupy kontrolnej.

Karabulut i wsp.¹²⁸ wykryli DNA HHV 7 w 28% próbek tkanek pochodzących od 21 pacjentów z łupieżem różowym. DNA HHV 7 nie wykryto u nikogo z 7-osobowej grupy kontrolnej. Różnica nie była istotna statystycznie.

U 15 chorych na łupież różowy i 15 osób z grupy kontrolnej Chuh i wsp.¹²⁹ nie wykryli DNA HHV 6 i 7 w badaniu PCR próbek osocza pochodzących od osób w ostrej fazie i rekonwalescentów. Wykryto jednak DNA HHV 6 w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej pochodzącej od 3 badanych w ostrej fazie choroby i jednego z grupy kontrolnej, natomiast 7 chorych i 5 osób z grupy kontrolnej wykazywało obecność DNA HHV 7

Tabela. Metody wykorzystywane do badania HHV 6, HHV 7 i związane z nimi dane z piśmiennictwa

Parametr	Metoda	Wyniki dodatnie	Wyniki ujemne
DNA HHV 7 w zmianach skórnych	PCR		0/24 vs 0/20 grupa kontrolna (Wong i wsp., ¹²⁷ 2001)
	Wewnętrzna PCR	12/12 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Drago i wsp., ^{89,90} 1997)	1/13 przypadków vs 2/14 grupa kontrolna (Kempf i wsp., ¹²⁴ 1999)
		13/14 przypadków vs 0/10 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)	6/21 przypadków vs 0/6 grupa kontrolna (Karabulut i wsp., ¹²⁸ 2002)
	PCR w czasie rzeczywistym	10/12 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)	
DNA HHV 6 w zmianach skórnych	PCR		0/24 przypadków vs 0/20 grupa kontrolna (Wong i wsp., ¹²⁷ 2001)
	Wewnętrzna PCR	12/14 przypadków vs 0/10 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)	
DNA HHV 7 w PBMC	PCR		1/14 przypadków vs 0/15 grupa kontrolna (Yasukawa i wsp., ¹²² 1999)
			13/30 przypadków vs 14/25 grupa kontrolna (Kosuge i wsp., ¹²¹ 2000)
			7/15 przypadków vs 5/15 grupa kontrolna (Chuh i wsp., ¹²⁹ 2001)
	Wewnętrzna PCR	12/12 przypadków vs 11/25 grupa kontrolna (Drago i wsp., ^{89,90} 1997)	0/3 przypadków (Chuh i Peiris, ¹²⁶ 2001)
	PCR w czasie rzeczywistym		0/12 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Offidani i wsp., ¹⁵³ 2000)
			10/12 przypadków vs 10/12 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)
			28/31 przypadków vs 40/48 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)
DNA HHV 6 w PBMC	PCR	6/14 przypadków vs 0/15 grupa kontrolna (Yasukawa i wsp., ¹²² 1999)	6/29 przypadków vs 9/23 grupa kontrolna (Kosuge i wsp., ¹²¹ 2000)
	Wewnętrzna PCR	10/12 przypadków vs 4/12 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)	3/15 przypadków vs 1/15 grupa kontrolna (Chuh i wsp., ¹²⁹ 2001)
	PCR w czasie rzeczywistym		26/31 przypadków vs 17/48 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)
DNA HHV 7 w osoczu	PCR		0/15 przypadków vs 0/15 grupa kontrolna (Chuh i wsp., ¹²⁹ 2001)
	PCR		0/3 przypadków (Chuh i Peiris, ¹²⁶ 2001)
	Wewnętrzna PCR	12/12 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Drago i wsp., ^{89,90} 1997)	0/12 przypadków vs 0/20 grupa kontrolna (Offidani i wsp., ¹⁵³ 2000)
		16/36 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²⁰ 1999)	
		8/8 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)	
	PCR w czasie rzeczywistym	12/31 przypadków vs 0/48 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)	
	Wewnętrzna PCR	7/8 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Watanabe i wsp., ¹²³ 2002)	
	PCR w czasie rzeczywistym	5/31 przypadków vs 0/48 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)	
Antygen p85 HHV 7 w zmianach skórnych	IHS	8/12 przypadków vs 0/12 grupa kontrolna (Broccolo i wsp., ¹³² 2005)	1/13 przypadków vs 2/14 grupa kontrolna (Kempf i wsp., ¹²⁴ 1999)

Tabela. Metody wykorzystywane do badania HHV 6, HHV 7 i związane z nimi dane z piśmiennictwa (cd)

Parametr	Metoda	Wyniki dodatnie	Wyniki ujemne
mRNA HHV 7 w zmianach skórnych	ISH	8/8 przypadków vs 1/8 grupa kontrolna (Watanabe i wsp. ¹²³ 2002)	
Antygen p41 HHV 6 w zmianach skórnych	IHS		2/12 przypadków vs 0/6 grupa kontrolna (Broccolo i wsp. ¹³² 2005)
mRNA HHV 6 w zmianach skórnych	ISH	6/8 przypadków vs 1/8 grupa kontrolna (Watanabe i wsp. ¹²³ 2002)	

HHV, ludzki wirus herpes, IHS, barwienie immunohistochemiczne, ISH, hybrydyzacja in situ, mRNA, matrycowy RNA, PBMC, jednojądrowe komórki krwi obwodowej, PCR, reakcja łańcuchowa polimerazy.

bez istotności statystycznej. Przeciwciała przeciwko HHV 6 zostały wykryte w osoczu 13 chorych, a przeciwciała przeciwko HHV 7 u wszystkich 15 chorych i osób z grupy kontrolnej.

Vág i wsp.¹³⁰ wykryli zwiększone stężenie IgM skierowanych przeciwko HHV 7 u jednej trzeciej z 33 chorych na łupież różowy i zwiększone stężenie IgG, bez wysokiej awidności (HA), skierowanych przeciwko HHV 7 w kolejnej jednej trzeciej, co wskazuje na zakażenie pierwotne. Trzydzieści procent osób z grupy kontrolnej oraz więcej niż połowa chorych wykazywała obecność DNA wirusowego w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej, ale dodatni wynik PCR uzyskano tylko w jednej z pięciu biopsji skóry. We wszystkich 3 próbach hodowli uzyskano niezwykle szybko wzrost wirusów, które zidentyfikowano jako HHV 7 w mikroskopie elektronowym, za pomocą PCR i przeciwciał monoklonalnych.

Następnie, Vág i wsp.¹³¹ badali obecność przeciwciał IgM i IgG skierowanych przeciwko HHV 6 i 7 u 34 pacjentów z łupieżem różowym, w tym frakcję HA IgG. Tę ostatnią uznano za charakterystyczną dla przebytego lub nawrotowego zakażenia, a przeciwciała IgG o niskiej awidności za marker niedawno przebytego pierwotnego zakażenia. Wysokie stężenia IgM i IgG wykryto u 4 pacjentów, natomiast przeciwciała IgG przeciwko HHV 7 o małej awidności u 12 chorych, a duże stężenia HA-IgG u 3. Zgodnie z Vág i wsp.¹³¹ taki profil sugeruje raczej pierwotne zakażenie HHV niż reaktywację.

W innym badaniu,¹¹⁶ istotnie duże stężenia fraktalkin wykryto w surowicy chorych z aktywnym łupieżem różowym, chociaż pozostaje niejasne, czy ich ekspresja jest związana z aktywacją HHV 7.

Ostatnio opisano dodatkowe dowody na związek łupieżu różowego z reaktywacją HHV 6 i 7. Pomiarzy zawartości DNA w osoczu (znany wskaźnik aktywności zakażenia), w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej i tkankach za pomocą analizy CQ RT-PCR wykazały obecność DNA HHV 6 i 7 odpowiednio w 17 i 39% surowic chorych na łupież różowy i u nikogo z grupy kontrolnej. Wiremia HHV 7 wiązała się z większą liczbą jedno-

jądrowych komórek krwi obwodowej i objawami ogólnymi. Ponadto, antygeny HHV 6 i 7 wykryto jedynie w skórze ze zmianami typu łupieżu różowego (odpowiednio u 17 i 67% chorych).

KRYTYCZNA OCENA PIŚMIENICTWA

Udowodnienie tła wirusowego jest złożonym problemem, który rzadko może być rozwiązany w pojedynczym badaniu, szczególnie dotyczącym chorób związanych z HHV i wysoką częstością występowania w populacji ogólnej.¹³³

Najlepszym podejściem do problemu byłoby wykorzystanie kryteriów chorób wirusowych Riversa,¹³⁴ mianowicie izolację wirusa od chorych, namnażanie w komórkach gospodarza, utrzymanie zakaźności po usunięciu bakterii, wywoływanie podobnej choroby w oryginalnych gatunkach-gospodarzach oraz gatunkach spokrewnionych, reizolację wirusa i wykrycie swoistej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko wirusowi. Niestety, ze względów etycznych kilku kryteriów nie można przetestować u ludzi i dlatego trzeba opierać się na wykrywaniu sekwencji wirusa i swoistej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko wirusowi.

Ponadto, w łupieżu różowym to zadanie jest szczególnie ograniczone przez trudności związane z uzyskiwaniem materiału. Uzyskanie próbek od pacjenta w ostrej fazie choroby i w czasie rekonwalescencji jest odmienne. Ważny jest też rodzaj badanego materiału biologicznego (jednojądrowe komórki krwi obwodowej, osocze, tkanka) oraz połączenie różnych metod badawczych. Dodatkowo, jakość DNA ze świeżych tkanek lub preparatów utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie jest odmienna i w tym ostatnim przypadku czułość badań wykonanych na materiale pozyskanym z takiego źródła jest znacznie mniejsza.^{121,124,126,127,129}

Inną trudnością, która wiąże się z łupieżem różowym, są zakażenia HHV, które mogą być latentne (klinicznie nieme) lub czynne (produktywne lub klinicznie objawowe). Rozróżnienie, z jakim zakażeniem mamy do czynienia jest krytyczne dla ustalenia związku przyczynowego.

W przypadku wysoce rozpowszechnionych czynników z niewielką krzyżową reaktywnością antygenową, takich jak na przykład HHV,¹³⁵ zwyczajne metody diagnostyczne, takie jak określanie stężenia przeciwciał IgG w badaniu ELISA i immunofluorescencji pośredniej, nie pozwalają na rozróżnienie między zakażeniem latentnym a aktywnym.¹³⁶ Tylko 4-krotne lub większe różnice w stężeniach ocenionych w 2 kolejnych próbkach (typowo w ostrej fazie i fazie rekonwalescencji) od tego samego pacjenta mogą mieć znaczenie.

Przeciwnie, wykrycie IgM swoistych dla wirusów może być odpowiednie do wykrycia reaktywacji wirusa (lub pierwotnego zakażenia). Swoistość i czułość nie jest jednak optymalna, ponieważ u blisko 5% zdrowych dorosłych mogą występować przeciwciała IgM i odwrotnie, u wielu dzieci z dodatnim wynikiem hodowli nie stwierdza się wykrywalnych stężeń przeciwciał IgM.¹³⁷

Przydatna może być ocena przeciwciał neutralizujących anty-HHV 7 w surowicy. Istotna odpowiedź przeciwciał neutralizujących przeciwko HHV 7 wskazuje na replikację wirusa związaną z endogenną reaktywacją/reinfekcją, ale nie z zakażeniem pierwotnym HHV 7, nawet u dzieci. Ponadto, wykrycie neutralizującej odpowiedzi humoralnej sugeruje, że odpowiedź komórkowa jest prawdopodobnie kluczowa w reaktywacji HHV 7, jak w przypadku innych chorób wirusowych.

Inny metodą, która może okazać się użyteczna w różnieniu niedawnego od dawno przebytego zakażenia, jest wykrycie małej awidności i przeciwciał HA, nawet jeśli dostępna jest tylko jedna próbka surowicy. Przeciwciała HA są w zasadzie wytwarzane natychmiast po pierwotnym zakażeniu, podczas gdy przeciwciała HA IgG są charakterystyczne dla zakażenia przebytego lub nawrotowego.¹³⁷

Nawet jakościowe metody molekularne amplifikacji zdefiniowanych sekwencji genów, takie jak wewnętrzna PCR jednojądrowych komórek krwi obwodowej, nie dostarczają, jeśli stanowią jedyne metody oznaczeń, wiążących dowodów na związek przyczynowy.^{110,138} Dodatkowo, nie pomagają w ocenie stosunkowo ważnej kontaminacji DNA wirusowym pochodzących z latentnie zakażonych komórek. Ze względu na wyższą czułość, a może nawet większą szybkość niż izolacja wirusa, analiza za pomocą wewnętrznej PCR powinna być stosowana do wykrywania wirusowego DNA w osoczu lub surowicy co jest markerem aktywnej replikacji wirusa, a co za tym idzie, czynnego zakażenia. Tego typu analizy dokonano jedynie w kilku pracach.^{89,123,129,132}

Przeciwnie, prawdziwe metody ilościowe, które mierzą zawartość HHV 6 i 7 w tkankach, jednojądrowych komórkach krwi obwodowej, a zwłaszcza osoczu i surowicy, pozwalają na ocenę stanu zakażenia.

Na przykład, RT-PCR ma przewagę nad wewnętrzną PCR w kilku aspektach.¹⁴⁰ Jest to zamknięty układ

z minimalnym ryzykiem kontaminacji i stwarza możliwość analizy ilościowej. Choć dostępnych jest kilka metod RT-PCR, żadna z nich nie pozwala na kontrolę wydajności ekstrakcji czy pod kątem obecności inhibitorów PCR. Oba te czynniki mają wpływ na ocenę ilościową. W rzeczywistości, głównym ograniczeniem tej techniki jest niemożność rozpoznawania technicznych artefaktów.

CQ RT-PCR to metoda szczególnie przeznaczona do porównywania zawartości patogenu w różnych próbkach od tego samego pacjenta.¹⁴¹ W rzeczywistości dodanie znanego stężenia cząsteczki kalibrującej przed jakąkolwiek obróbką próbki biologicznej pozwala na wykrycie wyników fałszywie ujemnych (w takiej sytuacji brak będzie również produktów amplifikacji cząsteczki kalibracyjnej) oraz na pomiar wydajności amplifikacji DNA w każdej z próbek. Uzyskane DNA w rzeczywistości różni się istotnie między próbkami i zależy od źródła próbek klinicznych. Wstępne badanie CQ RT-PCR z wysoką dokładnością i powtarzalnością wyników oblicza, w zestawie różnych stężeń danej próbki ilość DNA HHV 7 na minutę (10 ekwiwaleńtu genomu/ml). Co najważniejsze, wysoka czułość badania nie jest okupiona zmniejszoną swoistością.¹⁴¹

W łupieżu różowym CQ RT-PCR może mierzyć zawartość wirusa zarówno w jednojądrowych komórkach krwi obwodowej, jak i osoczu i być stosowane jako kontrola, jeśli osocze pozbawione jest ludzkiego DNA.¹³² W rzeczywistości, zawartość HHV 6 i 7 w osoczu jest podobna i wyjątkowo niska, co stanowi kolejny czynnik wyjaśniający rozbieżność danych z piśmiennictwa.

Przydatne są również hybrydyzacja *in situ* lub RT-PCR. Powielają one zarówno sekwencje DNA, jak i mRNA pochodzących z cytoplazmy lub jąder komórkowych.¹⁴² W skrócie, pomagają w wykrywaniu liczby komórek wykazujących ekspresję aktywnego genu w stosunku do tych z genem latentnym. Jednym z problemów tej metody jest to, że poszukiwana sekwencja zwykle występuje w małym stężeniu, maskowana przez związane z nią białka i chroniona przez komórkę lub strukturę wewnątrzkomórkową czy przepuszczalnością komórki, tymczasem dostęp sekwencji nukleotydowej dla sondy znacznikowej musi być zwiększony bez zniszczenia strukturalnej integralności komórki i tkanki. Ekspresja mRNA, a zatem czynna replikacja, HHV 6 i 7 w komórkach jednojądrowych zmian skórnych została jednak wykazana u pacjentów z łupieżem różowym.¹²³

Wreszcie, kolejną techniką jest immunohistochemia pozwalająca na ocenę czy trwa aktywne zakażenie wirusowe. Według danych Watanabe i wsp.¹²³ wykorzystujących w swojej pracy hybrydyzację *in situ*, ekspresja kompleksu fosfolipidowego pp85 HHV 7, antygeny cytoplazmatycznego zaangażowanego w późne stadium zakażenia,¹⁴³ oraz fosfoproteiny p41 HHV 6¹⁴⁴ są z dużym

prawdopodobieństwem zaangażowane w podtrzymywanie zakażenia. Do niedawna ta technika nie była wykorzystywana.¹³²

Kontrowersje dotyczące roli HHV 6 i 7 w wywoływaniu łupieżu różowego wywodzą się głównie z zastosowania analizy jakościowej (szczególnie na jednojądrowych komórkach krwi obwodowej), która ocenia zwykłą obecność DNA HHV bez danych o zawartości wirusa, a także z braku wiedzy na temat ekspresji genów wirusa.

PATOGENEZA

Mechanizm patogenetyczny większości wysypek wirusowych pozostaje niewyjaśniony ze względu na złożoność cyklu życiowego wirusa i wciąż niejasny mechanizm kontroli immunologicznej pierwotnego i nawrotowego zakażenia. Podobnie, nasza znajomość patogenyzy łupieżu różowego jest raczej ograniczona, głównie ze względu na trudności w odróżnieniu zakażenia aktywnego od latentnego, w ocenie czy zmiany skórne są wynikiem pierwotnego zakażenia czy reaktywacji wirusa lub wirusów, a także możliwość interakcji między HHV 6 i 7 oraz obu tych wirusów z innymi wirusami i lekami.

Mikroskopia elektronowa wykryła jednak wiriony przypominające HHV 7 i sam HHV 7 w naskórku i skórze właściwej zmienionych w przebiegu łupieżu różowego, w pobliżu naczyń krwionośnych, sugerując, że wirus atakuje pozanaczyniowe obszary skóry właściwej i niszczy skórę właściwą i naskórek zarówno bezpośrednio, jak i przez interakcje z mechanizmami immunologicznymi gospodarza.⁸⁸ Ponadto, DNA HHV 6 i 7 wykryto w surowicy, antygeny HHV 6 i 7 w zmianach skórnych badaniem immunohistochemicznym, a wirusowe mRNA metodą hybrydyzacji *in situ*, co dowodzi cyklu replikacyjnego wirusa. Te wyniki silnie sugerują, że w łupieżu różowym, a przynajmniej w ostrych stadiach, obecne jest czynne zakażenie.^{123,132}

Mechanizmy wywołujące reaktywację są słabo wyjaśnione, ale znaczenie latentnej populacji wirusa i obecności transkryptów związanych z latencją wydają się ważnymi czynnikami, wraz z powszechnie znanym stresem i stanami immunosupresji np. ciążą i ekspozycją na UV.¹⁴⁵ Dlatego rozpoznanie ostrej choroby, jako wynikającej z reaktywacji lub pierwotnego zakażenia, jest trudne. Nie wystarczy wyizolować wirusa w tkankach, ale trzeba wykryć jego aktywną replikację, ponieważ tylko ona jest wiążąca. Ponadto komplikującym czynnikiem jest wymieniona powyżej możliwość interakcji jednego z HHV z innym wirusem.

W rzeczywistości dostępne są dowody na to, że HHV 6 i 7 mogą współdziałać ze sobą.¹¹⁷ HHV 7 działa jako primer dostarczając czynności transaktywującej, co pozwala na reaktywację latentnego zakażenia HHV 6.^{117,132} Reaktywowane latentne genomy HHV 6 mogą dominować, prowadząc HHV 7 do zniknięcia lub

upośledzając jego wykrywanie badaniem PCR i metodami serologicznymi. To może wyjaśniać, dlaczego w niektórych badaniach HHV6 może być izolowany z tkanek po reaktywacji HHV 7, podczas gdy HHV 7 może nie być łatwo wykrywany w tkankach i dlatego inne antygeny HHV 6 mogą być uwalniane przez zakażenie HHV 7 i wykrywane w skórze i innych tkankach.¹¹⁷ Ich reaktywacja zarówno pojedyncza, jak i jednoczesna, jest z tego względu błędna i może wyjaśniać niewielką liczbę nawrotów i postaci atypowych, które są prawdopodobnie związane z powtarzającymi się epizodami reaktywacji jednego lub obu wirusów.

Interakcje HHV 6 i 7 z lekami również powinny być rozważane w zmianach podobnych do łupieżu różowego związanych ze stosowaniem różnych preparatów leczniczych. Patogeneza jest podobna do przewidywanej dla związku między zakażeniem pierwotnym lub reaktywacją HHV 6 a reakcją polekową z eozynofilią i zespołem objawów ogólnoustrojowych, który prawdopodobnie zależy od wzajemnych oddziaływań między HHV 6 a enzymami detoksykującymi lek. Sam wirus może być jednak bezpośrednio odpowiedzialny za zmiany skórne, a czasami też zajęcie narządowe.^{146,147}

Pewne obserwacje kliniczne sugerują, że reaktywacja HHV jest bardziej prawdopodobna niż zakażenie aktywne. Znanych jest kilka sporadycznych przypadków zmniejszonej zakaźności, wiek początku łupieżu różowego, możliwość nawrotów w ograniczonym przedziale czasu, częste występowanie po stresie i w stanach względnej immunosupresji, takich jak ciąża.

Wyższy odsetek ciężarnych z łupieżem różowym jest prawdopodobnie związany ze zmienioną odpornością matki, wrodzoną prozapalną odpowiedzią immunologiczną, ściśle regulowaną w celu zapobieżenia odrzucenia płodowego allograftu.¹⁴⁸

W rzeczywistości, reaktywacja HHV 6 wydaje się częsta podczas ciąży, co może być jedną z przyczyn samoistnych poronień. HHV 6 i 7 mogą być przenoszone na płód w około 1% ciąży, prawdopodobnie przez drogi rodne matki, podczas gdy przeciwciała matczyne anty-HHV 6 i 7 są prawdopodobnie przenoszone przez łożysko.¹⁴⁹⁻¹⁵² W naszych badaniach wykryliśmy przeciwciała IgG (ale nie IgM) przeciwko HHV 6 i 7, prawdopodobnie spowodowane reaktywacją wirusa. Ponadto, wykryliśmy bezpośrednie sygnały czynnego zakażenia w osoczu i tkankach w badaniach RT-PCR i immunohistochemicznym.

PODSUMOWANIE

Łupież różowy jest stosunkowo częstą chorobą, w której, szczególnie w świetle krytycznego przeglądu stosowanych technik, prawdopodobny wydaje się związek przyczynowy z zakażeniem HHV 6 lub 7. Zmiany skórne mogą być wynikiem bezpośredniego zakażenia ko-

mórek skóry, ale raczej wydają się reaktywną odpowiedzią na ogólnoustrojową replikację HHV 6 i 7, pojedynczo lub w interakcji z innymi wirusami. Ta hipoteza jest sugerowana również ze względu na wykrywanie wysokiego stężenia interferonu- α w surowicy chorych na łupież różowy oraz obserwację działania cytopatycznego w hodowli jednojądrowych komórek krwi obwodowej. Ocena przyczynowej roli replikacji HHV 6 i 7 w łupieżu różowym jest poważnie ograniczona ze względu na duże rozpowszechnienie zakażenia HHV 6 w populacji ogólnej. Ponadto Watanabe i wsp.¹²³ wskazali, że większości badań, w których nie wykryto DNA HHV 7 w tkankach zmienionych w przebiegu łupieżu różowego, osoczu i surowicy, nie stosowano wewnętrznej PCR lub DNA otrzymanego z utrwalonych w formalinie preparatów parafinowych tkanek, co może wyjaśniać ujemne wyniki.^{121,124,126,127,129} Tylko ilościowe metody na świeżych tkankach, które mierzą zawartość HHV 6 i 7 w komórkach, mogą wyjaśniać możliwą rolę HHV 6 i 7 (świadkowie lub kofaktory). W przyszłości badania być może będą badać związek między ciężkością łupieżu różowego a zawartością HHV 6 i 7. Aby tak zrobić, komórki patologiczne, które wpływają na całkowitą zawartość wirusa, powinny zostać wyizolowane z otaczających prawidłowe komórki. Można to uzyskać przez wzbogacenie komórek patologicznych lub zastosowanie swoistego markera (zawiesina komórkowa) lub przez mikrodyskację laserową pojedynczych komórek w próbce biopsyjnej po badaniu immunohistochemicznym w kierunku HHV 6 i 7 (metoda dla komórek tkankowych).

Konflikt interesów: nie zgłoszono.

Reprinted from Journal of the American Academy of Dermatology 2009, Vol 61 /number 2, pp. 303-18, Francesco Drago Francesco Broccolo, Alfredo Rebora, Pityriasis rosea: An update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. ©Copyright 2008, with permission from American Academy of Dermatology, Inc.

Piśmiennictwo

- Gibert M. *Traite ´ pratique des maladies de peau et de la syphilis*. 3rd ed. Paris: Plon; 1860. p. 402.
- Percival GH. Pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1932;44:241-53.
- Chuh AA, Dofitas BL, Comisel GG, Reveiz L, Sharma V, Garner SE, et al. Interventions for pityriasis rosea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD005068.
- Björnberg A, Hellgren L. Pityriasis rosea: a statistical, clinical, and laboratory investigation of 826 patients and matched healthy controls. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1962; 42(Suppl):1-68.
- Jacyk WK. Pityriasis rosea in Nigerians. *Int J Dermatol* 1980;19:397-9.
- Truhan AP. Pityriasis rosea. *Am Fam Physician* 1984;29:193-6.
- Chuang TY, Ilstrup DM, Pery HO, Kurland LT. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota: 1969 to 1978. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:80-9.
- Harman M, Aytakin S, Akdeniz S, Inaloz HS. An epidemiological study of pityriasis rosea in the Eastern Anatolia. *Eur J Epidemiol* 1998;14:495-7.
- Tay YK, Goh CL. One-year review of pityriasis rosea at the National Skin Centre, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1999;28:829-31.
- Hyatt HW. Pityriasis rosea in a three month old infant. *Arch Pediatr* 1960;77:364-8.
- Messenger AG, Knox EG, Summerly R, Muston HL, Ilderton E. Case clustering in pityriasis rosea: support for role of an infective agent. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:371-3.
- Chuh AA, Molinari N, Sciallis G, Harman M, Akdeniz S, Nanda A. Temporal case clustering in pityriasis rosea: a regression analysis on 1379 patients in Minnesota, Kuwait, and Diyarbakir, Turkey. *Arch Dermatol* 2005; 141:767-71.
- Sharma PK, Yadav TP, Gautam RK, Taneja N, Satyanarayana L. Erythromycin in pityriasis rosea: a double-blind, placebocontrolled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:241-4.
- Chuh A, Zawar V, Lee A. Atypical presentations of pityriasis rosea: case presentations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:120-6.
- Anderson CR. Dapsone treatment in a case of vesicular pityriasis rosea. *Lancet* 1971;2:493.
- Verbov J. Purpuric pityriasis rosea. *Dermatologica* 1980;160: 142-4.
- Klauder JV. Pityriasis rosea with particular reference to its unusual manifestations. *JAMA* 1924;82:178-83.
- Bernardin RM, Ritter SE, Murchland MR. Papular pityriasis rosea. *Cutis* 2002;70:51-5.
- Pringle JJ. Case presentation, section on dermatology, Royal Society of Medicine. *Br J Dermatol* 1915;27:309.
- Gibney MD, Leonardi CL. Acute papulosquamous eruption of the extremities demonstrating an isomorphic response: inverse pityriasis rosea (PR). *Arch Dermatol* 1997;133:654.
- Little EE. Discussion on pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1914; 26:329.
- Sarkany I, Hare PJ. Pityriasis rotunda (pityriasis circinata). *Br J Dermatol* 1964;76:223-7.
- Degos R. *Dermatologie*. Paris: Flammarion; 1953. p. 142.
- Fox C. Pityriasis rosea with vesiculation. *Br J Dermatol* 1906; 18:281.
- Vidimos AT, Camisa C. Tongue and cheek: oral lesions in pityriasis rosea. *Cutis* 1992;50:276-80.
- Kay MH, Rapini RP, Fritz KA. Oral lesions in pityriasis rosea. *Arch Dermatol* 1985;121:1449-51.
- Kestel J. Oral lesions in pityriasis rosea. *JAMA* 1968;205:597.
- Cavanaugh RM Jr. Pityriasis rosea in children: a review. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22:200-3.
- Nelson JS, Stone MS. Update on selected viral exanthems. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:359-64.
- Halkier-Soˆrensen L. Recurrent pityriasis rosea: new episodes every year for five years, a case report. *Acta Derm Venereol* 1990;70:179-80.
- Vollum DI. Pityriasis rosea in the African. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973;59:269-71.
- Epps RE, Kenney JA. Pityriasis rosea. In: Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, editors. *Dermatology*. Vol 2. 1st ed. Berlin: Springer; 2000. p. 1689.
- Burch PR, Rowell NR. Pityriasis roseae: an autoaggressive disease? Statistical studies in relation to etiology and pathogenesis. *Br J Dermatol* 1970;82:549-60.
- Corson EF, Luscombe HA. Coincidence of pityriasis rosea with pregnancy. *Arch Dermatol Syph* 1950;62:562-4.
- Drago F, Broccolo F, Zaccaria E, Malnati M, Cocuzza C, Lusso P, et al. Pregnancy outcome in patients with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:578-83.
- Parsons JM. Pityriasis rosea update: 1986. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:159-67.
- Braveman I. *Skin signs of systemic disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 72-80.
- Spelman LJ, Robertson IM, Strutton GM, Weedon D. Pityriasis rosea-like eruption after bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:348-51.
- Sadick NS, McNutt NS, Kaplan MH. Papulosquamous dermatosis of AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1270-7.
- Duvic M. Papulosquamous disorders associated with human immunodeficiency virus infection. *Dermatol Clin* 1991;9: 523-30.
- Garcia-F-Villalta MJ, Hernandez-Nunez A, Cordoba S, Fernandez- Herrera J, Garcia-Diez A. Atypical pityriasis rosea and Hodgkin's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:81-2.
- Singal A, Pandhi D, Rusia U. Purpuric pityriasis rosea-like eruption: a cutaneous marker of acute myeloid leukemia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:822-3.
- Raypara SM, Ormerod AD, Gallaway L. Adalimumab-induced pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1294-6.

44. Asano Y, Yosjikawa T, Suga S, Nakashima T, Yazaki T, Fukuda M, et al. Reactivation of herpesvirus type 6 in children receiving bone marrow transplants for leukemia. *N Engl J Med* 1991;324:634-5.
45. Sashihara J, Tanaka-Taya K, Tanaka S, Amo K, Myagawa H, Hosoi G, et al. High incidence of human herpesvirus 6 infection with a high viral load in cord blood stem cell transplant recipients. *Blood* 2002;100:2005-11.
46. Yoshikawa T. Human herpesvirus e6 and e7 infections in transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7:11-7.
47. Savolainen H, Lautenslager I, Piiparinen H, Saarinen-Pihkala U, Hovi L, Vetteranta K. Human herpesvirus-6 and e7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:820-5.
48. Broccolo F, Bossolasco S, Careddo AM, Tambussi G, Lazzarin A, Cinque P. Detection of DNA of lymphotropic herpesviruses in plasma of human immunodeficiency virus-infected patients: frequency and clinical significance. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1222-8.
49. Breese Hall C. The human herpesviruses and pityriasis rosea: curious covert companions? *J Invest Dermatol* 2002;119:779-80.
50. Millikan LE. Drug eruptions (dermatitis medicamentosa). In: Moschella SL, Hurley HJ, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1985. 18, 49, 51, 148.
51. Wilkin JK, Kirkendall WM. Pityriasis rosea-like rash from captopril. *Arch Dermatol* 1982;118:186-7.
52. Rotstein E, Rotstein H. Drug eruptions with lichenoid histology produced by captopril. *Australas J Dermatol* 1989;30:9-14.
53. Ghersetich I, Rindi L, Teofoli P, Tsampau D, Palleschi GM, Lotti T. Pityriasis rosea-like skin eruptions caused by captopril. *G Ital Dermatol Venereol* 1990;125:457-9.
54. Kiess O. Über eine der Pityriasis rosea ähnliche, unter Pigmentierung abheilende Gold (Aurophos-) Dermatitis. *Dermatol Wochenschr* 1928;86:133.
55. Wile UJ, Courville CJ. Pityriasis-rosea-like dermatitis following gold-therapy with Myochrysin. *Arch Dermatol Syph* 1940;42: 1105.
56. Hofmann C, Burg G, Jung C. Cutaneous side effects of gold therapy: clinical and histologic results. *Z Rheumatol* 1986;45: 100-6.
57. Wilkinson SM, Smith AG, Davis MJ, Matthey D, Dawes PT. Pityriasis rosea and discoid eczema: dose related reactions to treatment with gold. *Ann Rheum Dis* 1992;51:881-4.
58. Lizeaux-Parneix V, Bedane C, Lavignac C, Bernard P, Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:793-7.
59. Bonnetblanc JM. Cutaneous reactions to gold salts. *Presse Med* 1996;25:1555-8.
60. Maize JC, Tomecki KJ. Pityriasis rosea-like drug eruption secondary to metronidazole. *Arch Dermatol* 1977;113:1457-8.
61. Corke CF, Meyrick TR, Huskisson EC, Kirby JD. Pityriasis rosealike rashes complicating drug therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1983;22:187-8.
62. Helfman RJ, Brickman M, Fahey J. Isotretinoin dermatitis simulating acute pityriasis rosea. *Cutis* 1984;33:297-300.
63. Epstein E. Dermatitis occurring during therapy with tripelennamine hydrochloride (Pyribenzamine hydrochloride). *JAMA* 1947;134:782.
64. Yosipovitch G, Kuperman O, Livni E, Avinoach I, Halevy S. Pityriasis rosea-like eruption after anti-inflammatory and antipyretic medication [abstract]. *Harefuah* 1993;124:198- 200, 247.
65. Buckley C. Pityriasis rosea-like eruption in a patient receiving omeprazole. *Br J Dermatol* 1996;135:660-1.
66. Gupta AK, Lynde CW, Lauzon GJ, Mehlmauer MA, Braddock JW, Miller CA, et al. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 case reports and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1998;138:529-32.
67. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunali S. Pityriasis rosealike eruption due to ergotamine: a case report. *J Dermatol* 2005;32:407-9.
68. Konstantopoulos K, Papadogianni A, Dimopoulou M, Kourelis C, Meletis J. Pityriasis rosea associated with imatinib (STI571, Gleevec). *Dermatology* 2002;205:172-3.
69. Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E, Barbagallo T, Bellani E, Vassallo C, et al. Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl):S240-3.
70. Reiss H. Pityriasis rosea following an injection of antidiphtheric vaccine: report of a case. *AMA Arch Dermatol Syph* 1941;43:1008-9.
71. Laude TA. Herald patch in a DPT injection site. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:475-6.
72. Witherspoon FG, Thibodaux DJ. Pityriasis-rosea-like eruption following smallpox vaccination. *AMA Arch Dermatol* 1957;76: 109-10.
73. Gaertner EM, Groo S, Kim J. Papular spongiotic dermatitis of smallpox vaccination: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1173-5.
74. Sasmaz S, Karabiber H, Boran C, Garipardic M, Balat A. Pityriasis rosea-like eruption due to pneumococcal vaccine in a child with nephrotic syndrome. *J Dermatol* 2003;30:245-7.
75. De Keyser F, Naeyaert JM, Hindryckx P, Elewaut D, Verplancke P, Peene I, et al. Immune-mediated pathology following hepatitis B vaccination: two cases of polyarteritis nodosa and one case of pityriasis rosea-like drug eruption. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:81-5.
76. Kaplan B, Grunwald MH, Halevy S. Pityriasis rosea-like eruption associated with BCG vaccination [abstract]. *Isr J Med Sci* 1989;25:570-2.
77. Honl BA, Keeling JH, Lewis CW, Thompson IM. A pityriasis rosea-like eruption secondary to bacillus Calmette-Gue'rin therapy for bladder cancer. *Cutis* 1996;57:447-50.
78. Drago F, Ranieri C, Brusati C, Lugani A, Rebora A. Pityriasis rosea, HHV-7 and multiple sclerosis. A coincidence? *Br J Dermatol* 2000;142:1250.
79. Cermelli C, Berti R, Soldan SS, Mayne M, D'ambrosia JM, Ludwin SK, et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *J Infect Dis* 2003;187:1360-4.
80. El-Shiemy S, Nassar A, Mokhtar M, Mabrouk D. Light and electron microscopic studies of pityriasis rosea. *Int J Dermatol* 1987;26:237-9.
81. Aiba S, Tagami H. Immunohistologic studies in pityriasis rosea: evidence for cellular immune reaction in the lesional epidermis. *Arch Dermatol* 1985;121:761-5.
82. Okamoto H, Imamura S, Aoshima T, Komura J, Ofuji S. Dyskeratotic degeneration of epidermal cells in pityriasis rosea: light and electron microscopic studies. *Br J Dermatol* 1982;107:189-94.
83. Metz J. An electron microscopic investigation of the pityriasis rosea. *J Cutan Pathol* 1977;4:228.
84. Aoshima T, Komura J, Ofuji S. Virus-like particles in the herald patch of pityriasis rosea. *Dermatologica* 1981;162:64-5.
85. Raskin J. Possible dermatotropic virus associated with pityriasis rosea: preliminary study. *Acta Derm Venereol* 1968;48:474-81.
86. Bonafé JL, Icart J, Perpe're M, Oksman S, Divoux D. Étude histopathologique et ultrastructurale, immunologique et virologique du pityriasis rosé de Gibert. *Ann Dermatol Venereol* 1982;109:855-61.
87. Garcia e Silva L, Gardner PS. Pityriasis rosea: virological study. *Br J Dermatol* 1968;80:514-5.
88. Drago F, Malaguti F, Ranieri E, Losi E, Rebora A. Human herpes virus-like particles in pityriasis rosea lesions: an electron microscopy study. *J Cutan Pathol* 2002;29:359-61.
89. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in pityriasis rosea. *Lancet* 1997;349:1367-8.
90. Drago F, Ranieri E, Malaguti F, Battifoglio ML, Losi E, Rebora A. Human herpesvirus 7 in patients with pityriasis rosea: electron microscopy investigations and polymerase chain reaction in mononuclear cells, plasma and skin. *Dermatology* 1997;195:374-8.
91. Leonforte JF. Pityriasis rosea: exacerbation with corticosteroid treatment. *Dermatologica* 1981;163:480-1.
92. Rasi A, Tajziehchi L, Savabi-Nasab S. Oral erythromycin is ineffective in the treatment of pityriasis rosea. *J Drugs Dermatol* 2008;7:35-8.
93. Zhang Y, Schols D, De Clercq E. Selective activity of various antiviral compounds against HHV-7 infection. *Antiviral Res* 1999;43:23-35.
94. Castanedo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Antivirals for pityriasis rosea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:110.
95. Drago F, Vecchio F, Rebora A. Use of high-dose acyclovir in pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:82-5.
96. Laxman M. Pityriasis rosea occurring during acyclovir therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:200-1.
97. Gjenero-Margan I, Vidovic R, Drazenovic V. Pityriasis rosea Gibert: detection of Legionella micdadei antibodies in patients. *Eur J Epidemiol* 1995;11:459-62.
98. Bos JD, Huisman PM, Krieg SR, Faber WR. Pityriasis rosea (Gibert): abnormal distribution pattern of antigen presenting cells *in situ*. *Acta Derm Venereol* 1985;65:132-7.
99. Drago F, Rebora A. The new herpesviruses: emerging pathogens of dermatological interest. *Arch Dermatol* 1999;113: 71-5.
100. Ablashi D, Agut H, Berneman Z, Campadelli-Fiume G, Cardigan D, Ceccerini-Nelli L, et al. Human herpesvirus-6 strain groups: a nomenclature. *Arch Virol* 1993;129:363-6.

101. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet* 1990;335:1047-50.
102. Aubin JT, Poirel L, Agut H, Huraux JM, Bignozzi C, Brossard Y, et al. Intrauterine transmission of human herpesvirus 6. *Lancet* 1992;340:482-3.
103. Ando Y, Kakimoto K, Ekuni Y, Ichijo M. HHV-6 infection during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* 1992; 340:1289.
104. Okuno T, Oishi H, Hayashi K, Nonogaki M, Tanaka K, Yamanishi K. Human herpesviruses 6 and 7 in cervixes of pregnant women. *J Clin Microbiol* 1995;33:1968-70.
105. Dewhurst S, McIntyre K, Schnabel K, Hall CB. Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of US infants. *J Clin Microbiol* 1993;31:416-8.
106. Lusso P, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Gallo RC, Di Marzo Veronese F, Markham PD. Diverse tropism of HBLV (human herpesvirus 6). *Lancet* 1987;2:743.
107. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-7.
108. Portolani M, Cermelli C, Moroni A, Bertolani MF, Di Luca D, Cassai E, et al. Human herpesvirus-6 infections in infants admitted to hospital. *J Med Virol* 1993;39:146-51.
109. Pruksananonda P, Hall CB, Insel RA, McIntyre K, Pellett PE, Long CE, et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N Engl J Med* 1992;326:1445-50.
110. Cuende JJ, Ruiz J, Civeira MP, Prieto J. High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR. *J Med Virol* 1994;43: 115-8.
111. Fox JD, Briggs M, Ward PA, Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet* 1990;336:590-3.
112. Abdel-Haq NM, Asmar BI. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J Pediatr* 2004;71:89-96.
113. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD41 T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:748- 52.
114. Ablashi DV, Bememan ZN, Kramarsky B, Whitman J Jr, Asano Y, Pearson GR. Human herpesvirus-7 (HHV-7): current status. *Clin Diagn Virol* 1995;4:1-13.
115. Hidaka Y, Liu Y, Yamamoto M, Mori R, Miyazaki C, Kusuvara K, et al. Frequent isolation of human herpesvirus 7 from saliva samples. *J Med Virol* 1993;40:343-6.
116. Gangemi S, Cannavò SP, Guarneri F, Merendino RA, Sturniolo GC, Minciullo PL, et al. The CX3C-chemokine fractalkine (CX3CL1) is detectable in serum of patients affected by active pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20: 1366-7.
117. Katsafanas GC, Schirmer EC, Wyatt LS, Frenkel N. *In vitro* activation of human herpesviruses 6 and 7 from latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:9788-92.
118. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr* 1994;125:1-5.
119. Portolani M, Cermelli C, Mirandola P, Di Luca D. Isolation of human herpesvirus 7 from an infant with febrile syndrome. *J Med Virol* 1995;45:282-3.
120. Watanabe T, Sugaya M, Nakamura K, Tamaki K. Human herpesvirus 7 and pityriasis rosea. *J Invest Dermatol* 1999; 113:288-9.
121. Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, et al. Epidemiological study of human herpesvirus- 6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2000;143:795-8.
122. Yasukawa M, Sada E, Machino H, Fujita S. Reactivation of human herpesvirus 6 in pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 1999; 140:169-70.
123. Watanabe T, Kawamura T, Jacob SE, Aquilino EA, Orenstein JM, Black JB, et al. Pityriasis rosea is associated with systemic active infection with both human herpesvirus-7 and human herpesvirus-6. *J Invest Dermatol* 2002;119:793-7.
124. Kempf W, Adams V, Kleinhans M, Burg G, Panizzon RG, Campadelli-Fiume G, et al. Pityriasis rosea is not associated with human herpesvirus 7. *Arch Dermatol* 1999;135:1070-2.
125. Drago F, Ranieri E, Rebora A. Is pityriasis rosea skin healthier than healthy skin? *Arch Dermatol* 2000;136:932-4.
126. Chuh AA, Peiris JS. Lack of evidence of active human herpesvirus 7 (HHV-7) infection in three cases of pityriasis rosea in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:381-3.
127. Wong WR, Tsai CY, Shih SR, Chan HL. Association of pityriasis rosea with human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in Taipei. *J Formos Med Assoc* 2001;100:478-83.
128. Karabulut AA, Koc ak M, Yilmaz N, Eksioğlu M. Detection of human herpesvirus 7 in pityriasis rosea by nested PCR. *Int J Dermatol* 2002;41:563-7.
129. Chuh AA, Chiu SS, Peiris JS. Human herpesvirus 6 and 7 DNA in peripheral blood leucocytes and plasma in patients with pityriasis rosea by polymerase chain reaction: a prospective case control study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:289-90.
130. Vág T, Sonkoly E, Kemény B, Kárpáti S, Horváth A, Ongrádi J. Studies on the novel association of human herpesvirus-7 with skin diseases [abstract]. *Orv Hetil* 2003;144:1623-9.
131. Vág T, Sonkoly E, Kárpáti S, Kemény B, Ongrádi J. Avidity of antibodies to human herpesvirus 7 suggests primary infection in young adults with pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:738-40.
132. Broccolo F, Drago F, Careddu AM, Foglieni C, Turbino L, Cocuzza CE, et al. Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7. *J Invest Dermatol* 2005;124:1234-40.
133. Clark DA. Human herpesvirus 6. *Rev Med Virol* 2000;10:155-73.
134. Rivers TM. Viruses and Koch's postulates. *J Bacteriol* 1937;33: 1-12.
135. Ward KN, Gray JJ, Fotheringham MW, Sheldon MJ. IgG antibodies to human herpesvirus-6 in young children: changes in avidity of antibody correlate with time after infection. *J Med Virol* 1993;39:131-8.
136. Secchiero P, Zella D, Crowley RW, Gallo RC, Lusso P. Quantitative PCR for human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Microbiol* 1995;33:2124-30.
137. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Fukuda M, et al. IgM neutralizing antibody responses to human herpesvirus-6 in patients with exanthem subitum or organ transplantation. *Microbiol Immunol* 1992;36:495-506.
138. Carrigan DR. Human herpesvirus-6 and bone marrow transplantation. *Blood* 1995;85:294-5.
139. Secchiero P, Carrigan DR, Asano Y, Benedetti L, Crowley RW, Komaroff AL, et al. Detection of human herpesvirus 6 in plasma of children with primary infection and immunosuppressed patients by polymerase chain reaction. *Infect Dis* 1995;171:273-80.
140. Niesters HG. Molecular and diagnostic clinical virology in real time. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:5-11.
141. Broccolo F, Locatelli G, Sarmati L, Piergiovanni S, Veglia F, Andreoni M, et al. A calibrated real-time PCR assay for the quantitation of human herpesvirus 8 DNA in biological fluids. *J Clin Microbiol* 2002;12:4652-8.
142. Bagasra O. Protocols for the *in situ* PCR-amplification and detection of mRNA and DNA sequences. *Nature Protocols* 2007;2:2782-95.
143. Kempf W, Adams V, Mirandola P, Menotti L, Di Luca D, Wey N, et al. Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *J Infect Dis* 1998;178:841-5.
144. Chang CK, Balachandran N. Identification, characterization, and sequence analysis of a cDNA encoding a phosphoprotein of human herpesvirus 6. *J Virol* 1991;65:2884-94.
145. Drago F, Rebora A. Viral reactivation and skin eruptions. *Dermatology* 2003;207:1-2. 146. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med* 2003;14:498-500.
147. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
148. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:122.
149. Ohashi M, Ihira M, Suzuki K, Suga S, Asano Y, Yoshikawa T, et al. Transfer of human herpesvirus 6 and 7 antibodies from mothers to their offspring. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:449-50.
150. Baillargeon J, Piper J, Leach CT. Epidemiology of human herpesvirus 6 (HHV-6) infection in pregnant and nonpregnant women. *J Clin Virol* 2000;16:149-57.
151. Dahl H, Fjaertoft G, Norsted T, Wang FZ, Mousavi-Jazi M, Linde A. Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *J Infect Dis* 1999;180:2035-8.
152. Maeda T, Okuno T, Hayashi K, Nagata M, Ueda M, Terashima K, et al. Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation [abstract]. *Acta Paediatrica Japonica* 1997;39: 653-7.
153. Offidani A, Pritelli E, Simonetti O, Cellini A, Giometta L, Bossi G. Pityriasis rosea associated with herpesvirus 7 DNA. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:313-4.

KOMENTARZ

**Dr hab. n. med. Iwona Flisiak**

Katedra i Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Łupież różowy jest często występującą, rumieniowo-złuszczającą chorobą, która może pojawić się w dowolnym wieku, ale najczęściej między 10 a 35 rokiem życia. Björnberg i Hellgren podają, że choroba dotyczy aż 1,3% populacji. W niektórych przypadkach pojawienie się schorzenia poprzedzone jest zespołem prodromalnych objawów, typowych dla zakażenia wirusowego, co przemawia za coraz częściej podkreślaną etiologią związaną z zakażeniem HHV 6 i HHV 7. Wiedza na ten temat nie jest jednak w pełni uporządkowana i dlatego publikację autorstwa Drago i wsp., w której szczególną uwagę zwrócono na związek etiologii zakaźnej z obrazem klinicznym tej znanej od dawna choroby, należy uznać za przydatną, zwłaszcza dla kształcenia podyplomowego.

Autorzy artykułu zwracają uwagę na nietypowe objawy kliniczne łupieżu różowego, których powiązanie z dotychczasowym pojmowaniem etiologii choroby, było trudne. Nasilenie stanu zapalnego w łupieżu różowym może być bardzo intensywne i prowadzić do powstawania wykwitów pęcherzykowych, plamiczych, krwotocznych oraz pokrzywkowych. Zmianom plamiczym i krwotocznym mogą towarzyszyć wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia. Choroba ma odmienny przebieg u pacjentów rasy czarnej, na co należy zwrócić uwagę polskim dermatologom, ponieważ coraz częściej sprawują opiekę nad tą grupą chorych. Odmienny przebieg polega na lokalizacji zmian w częściach odsiebnych ciała, na dłoniach, stopach, karku a także twarzy i skórze owłosionej głowy. Zmiany są mniejsze niż u pacjentów rasy kaukaskiej, bardzo swędzące i ustępują ze znaczną nadmierną pigmentacją pozapalną. U czarnoskórych chorych częściej występują zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej w postaci punkcikowatych wylewów, nadżerek, owrzodzeń czy plam rumieniowych. Łupież różowy występuje też częściej u dzieci rasy czarnej niż kaukaskiej.

Autorzy opracowania zwracają szczególną uwagę na częstsze niż w populacji ogólnej występowanie łupieżu różowego u ciężarnych. Wskazuje to na rolę mechanizmów immunologicznych i hormonalnych w pa-

togenezie zakażenia, które zapobiegają przeniesieniu zakażenia na dziecko. Przemawiają za tym rzadkie zachorowania u dzieci poniżej 10 roku życia, mimo że większość z nich ulega pierwotnemu, zwykle bezobjawowemu, zakażeniu w okresie okołoporodowym. Stosunkowo często obserwowane reaktywacje zakażenia HHV 6 i 7 po przeszczepieniach potwierdzają znaczenie deficytu odporności. Takie rozumienie patogenezы choroby stoi jednak w sprzeczności z faktem tylko sporadycznych opisów zachorowań u osób zakażonych HIV.

Autorzy podkreślają możliwość występowania wykwitów skórnych podobnych do łupieżu różowego po lekach (np. kaptopril, lewamizol, omeprazol, terbinafina, metronidazol, isotretinoina, D-penicylamina czy adalimumab), co może stwarzać trudności diagnostyczne. Dotychczas brak jest wystarczających dowodów na jakikolwiek związek tych preparatów z łupieżem różowym.

Jak wspomniałam na wstępie, ważnym zagadnieniem poruszonym w artykule są czynniki zakaźne. Od dziesięcioleci sugerowano tło wirusowe. Równoczesne występowanie wielu przypadków łupieżu różowego, niekiedy zachorowania wśród osób pozostających w bliskich kontaktach oraz szczyt zachorowań przypadający na okres zimowy i wczesną wiosnę może sugerować wirusową etiologię tego schorzenia. Niektóre dane epidemiologiczne wskazują na możliwy związek z wirusem Epsteina-Barr (EBV), parwowirusem B19, cytomegalowirusem, wirusami Coxsackie, echowirusami, arenawirusami, HHV8 czy wirusami grypy i paragrypy. Zmiany skórne przypominające wykwity w łupieżu różowym obserwowano również w przebiegu zakażeń wywołanych między innymi przez paciorkowce, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ch. trachomatis*, *Legionella pneumophila*, ale związek przyczynowo-skutkowy nigdy nie został udowodniony.

Najwięcej przesłanek przemawia za kluczową rolę wirusów z rodziny Herpesviridae – HHV 6 i HHV 7 – w patogenezы łupieżu różowego, o czym świadczy występowanie sekwencji DNA typowych dla tych wirusów. Wątpliwość rodzi jednak fakt niezwykle wysokiego rozpowszechnienia zakażenia tymi wirusami (80-90% populacji) przy stosunkowo niskiej zachorowalności na łupież różowy. Świadczy to o niezwykle złożoności zjawisk związanych z reaktywacją latentnego zakażenia. Autorzy wskazują na dowody współdziałania HHV 6 i HHV 7 między sobą. Zgodnie z tą teorią, HHV 7 działa jako primer dostarczając

czynności transaktywującej, co powoduje reaktywację latentnego zakażenia HHV 6. Wykrycie DNA HHV 6 i 7 w surowicy, ich antygenów w zmianach skórnych a wirusowego mRNA metodą hybrydyzacji *in situ* dowodzi aktywnej replikacji i czynnego zakażenia u chorych z łupieżem różowym. Według autorów, w najbliższych latach będzie możliwe zbadanie związku między ciężkością przebiegu klinicznego łupieżu różowego a aktywnością zakażenia HHV 6 i 7.

Omawiając aspekty terapeutyczne Drago i wsp. zwracają uwagę na to, że opracowania Cochrane Collaboration, stanowiące podstawę medycyny opartej na dowodach (evidence based medicine), nie potwier-

dziły skuteczności emolientów, kortykosteroidów miejscowych, leczenia promieniami ultrafioletowymi, ogólnie podawanych leków przeciwhistaminowych, przeciwwirusowych i glikokortykosteroidów, a więc leków często stosowanych w praktyce dermatologicznej. Celowość stosowania potwierdzono jedynie w odniesieniu do doustnie podawanej erytromycyny.

Podsumowując należy podkreślić wartość dydaktyczną omawianej pracy poglądowej, która porządkując zagadnienia z zakresu patogenezы i kliniki łupieżu różowego, może być przydatna w kształceniu podyplomowym rezydentów, dermatologów i lekarzy rodzinnych.