



Problemy kliniczne

Przypadek 1. Prezentacja

Szesnastoletni chłopiec zgłosił się do oddziału pomocy doraźnej z powodu bólów głowy, nieostrego widzenia i wytrzeszczu prawego oka. Tydzień temu poczuł, jakby prawe oko było „trochę większe niż lewe”. Lekarz pierwszego kontaktu przepisał wówczas krople do oczu z antybiotykiem. Przed dwoma dniami u chłopca pojawił się ból głowy w okolicy czołowej, zamazane widzenie oraz zauważalny wytrzeszcz prawego oka. Chłopiec nie odniósł urazu, nie miał też gorączki.

W badaniu przedmiotowym ciepłota ciała wynosiła 37,3°C, liczba oddechów 18/min, częstość pracy serca 86/min, a ciśnienie tętnicze 110/80 mm Hg. Stwierdzono znacznego stopnia wytrzeszcz prawego oka oraz częściowe opadanie powieki po tej samej stronie. Ruchość mięśni zewnętrznych gałki ocznej była ograniczona, szczególnie przy spojrzeniu w bok, w prawą stronę. Spojówki i twardówki obu oczu wyglądały prawidłowo. Prawa strona twarzy oraz policzki były lekko obrzęknięte. Średnica prawej źrenicy wynosiła około 5 mm, a lewej około 3 mm. W prawym oku nie zaobserwowano czerwonego refleksu. Ponadto zauważono, że aferentny odruch źreniczny w prawym oku był zniesiony, natomiast w lewym prawidłowy. Ostrość widzenia wynosiła 20/200

dla prawego oka (OD) oraz 20/25 dla lewego (OS). Kontrolowane sześć miesięcy wcześniej wynosiły odpowiednio 20/40 i 20/25. W badaniu pozostałych nerwów czaszkowych nie wykazano nieprawidłowości.

Wyniki wstępnych badań laboratoryjnych były następujące: liczba krwinek białych $13,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($13,6 \times 10^9/\text{l}$), rozmaz: 77% granulocytów obojętnochłonnych i 17,3% limfocytów, stężenie hemoglobiny 14,7 g/dl (147 g/l). Wyniki badania ogólnego moczu i stężenie elektrolitów w surowicy były prawidłowe. Rozpoznanie ustalono na podstawie badania obrazowego.

Przypadek 2. Prezentacja

Piętnastolatka zgłosiła się do oddziału pomocy doraźnej z powodu pojawienia się rumieniowych, bolesnych guzków na podszewach obu stóp. Dziewczynka twierdziła, że ból ma nasilenie 10 w 10-punktowej skali i że nie jest w stanie chodzić i przenosić masy ciała na którąkolwiek ze stóp. Ciepłota ciała dziewczynki wynosiła 38,9°C. Poprzedniego dnia przebudziła się z powodu ostrego, rozdzierającego bólu podszew, ale nie gorączkowała. Dwa dni temu grała w dwóch meczach koszykówki tego samego dnia. Nie zmieniała skarpetek między meczami, a jej stopy w tym czasie były prze poczone. Po meczu spędziła przynajmniej godzinę w gorącej kąpieli.

W badaniu przedmiotowym dziewczynka sprawiała wrażenie zmartwionej i skrzepowanej, ale nie gorączkowała. Na obu podszewach, włączając w to boczne ich krawędzie i czubki palców, występowały mnogie plamki rumieniowe i tarczki. Tarczki były twarde i niezmiernie wrażliwe na dotyk. Występowało też ograniczenie ruchomości palców nóg, ale tętno i powrót włóścizkowy krwi były prawidłowe. Nie wyczuwało się powiększonych węzłów chłonnych.

Zdjęcia radiologiczne stóp oceniono jako prawidłowe. Liczba krwinek białych wynosiła $25,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($25,2 \times 10^9/\text{l}$), z czego 88% stanowiły granulocyty obojętnochłonne. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) było zwiększone i wynosiło 19,8 mg/dl (188,6 nmola/l) (wartości prawidłowe poniżej 0,8 mg/dl [7,6 nmola/l]). Dziewczynkę przyjęto do szpitala, a dodatkowe badania diagnostyczne pozwoliły na ustalenie rozpoznania.

Przypadek 3. Prezentacja

Szesnastomiesięczny chłopiec trafił na oddział pomocy doraźnej z powodu biegunki występującej od 3 tygodni i ubytku masy ciała około 1 kg. Codziennie oddaje pięć obfitych, cuchnących stolców, ale nie wymiotuje i nie go-

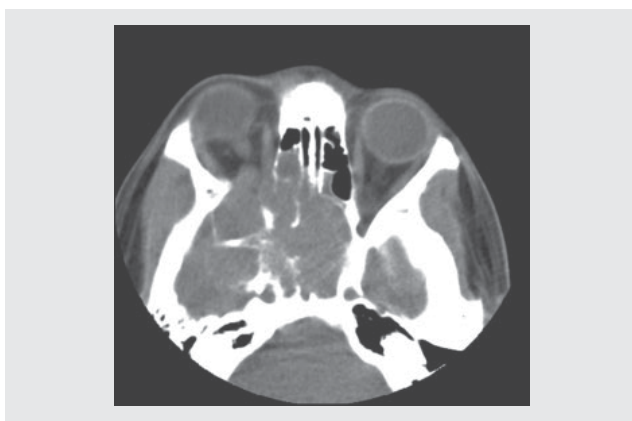
Skróty często używane

AlAT	– aminotransferaza alaninowa
AspAT	– aminotransferaza asparaginianowa
BUN	– azot mocznikowy we krwi
OUN	– ośrodkowy układ nerwowy
PMR	– płyn mózgowo-rdzeniowy
TK	– tomografia komputerowa
EKG	– elektrokardiografia
EEG	– elektroencefalografia
OB	– odczyn opadania krwinek czerwonych, odczyn Biernackiego
Ht	– hematokryt
Hb	– hemoglobina
MR	– rezonans magnetyczny

Doktorzy Alsheikh-Ali Absi, Kin, Hanna, Matthews, Brands, Kortuem, Davis, Pane, Probst, Patel i Beaudet deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących prezentacji powyższych przypadków. Artykuł nie omawia niedopuszczonych do użytku lub będących w trakcie badania produktów/urządzeń.



RYCINA 1. Znacznego stopnia wytrzeszcz z częściowym opadaniem powieki prawego oka.



RYCINA 2. Przekrój osiowy w tomografii komputerowej wykazujący obecność guza po prawej stronie, penetrującego do części środkowego dołu czaszkowego i prawego oczodołu.

rażkuje. W wywiadzie nie stwierdzono niedawno odbytej podróży, biwakowania na kempingu lub kontaktu z chorymi. Rodzina korzysta z miejskich wodociągów i nie trzyma zwierząt w domu. Pięć tygodni temu chłopiec zaczął uczęszczać do żłobka.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłową ciepłotę ciała oraz stabilne wykładniki czynności życiowych. Masa ciała wynosiła 11,9 kg (57 centyl), a wzrost 82 cm (57 centyl). Dziecko marudziło, ale dawało się uspokoić. Błony śluzowe były suche, brzuch miękki, niebolesny, umiarkowanie wzdęty, perystaltyka jelit prawidłowa.

W badaniu radiologicznym jamy brzusznej wykazano niewielkie rozdęcie zarówno jelita cienkiego, jak i grubego, z poziomami płynu w prawej połowie okrężnicy. Liczba krwinek białych wynosiła $26 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($26 \times 10^9/\text{l}$), zaś w rozmazie stwierdzono 1% granulocytów obojętnochłonnych (bezwzględna liczba tych krwinek wynosi-

ła $0,260 \times 10^3/\mu\text{l}$ [$0,260 \times 10^9/\text{l}$]), 52% limfocytów, 2% monocytów i 45% granulocytów kwasochłonnych. Stężenie elektrolitów i białka C-reaktywnego, testy oceniające czynność wątroby oraz OB były prawidłowe. Wynik badania kału na krew utajoną był ujemny.

Chłopca przyjęto do szpitala, pozostawiono na czczo i podano płyny dożylnie. Biegunka zaczęła ustępować, ale powróciła natychmiast po ponownym wprowadzeniu żywienia doustnego. Wyniki posiewów kału, badania stolca na obecność antygenu rotawirusów, toksyny *Clostridium difficile* oraz krwinek białych wielojądrowych były prawidłowe. W trzech badaniach kału nie wykryto też obecności jaj i form dojrzałych pasożytów. Stwierdzono natomiast granulocyty kwasochłonne oraz zwiększone stężenie α -1-antytrypsyny i tłuszczu w kale. W panendoskopii (esophagogastroduodenoscopy, EGD) oraz sigmoidoskopii stwierdzono prawidłowy obraz makroskopowy. Rozpoznanie ustalono na podstawie wyniku badania histopatologicznego.

Przypadek 4. Prezentacja

Dziesięciomiesięcznego chłopca przyjęto do kliniki genetycznej w celu oceny zaburzeń wzrostu oraz łagodnie dysmorficznych cech twarzy. Po przebytej bez komplikacji 38-tygodniowej ciąży masa urodzeniowa dziecka była mała (2000 g, poniżej 3 centyla). Matka jest zdrową, 25-letnią kobietą, G2, P2. Wcześniejsza historia choroby chłopca ujawniła jedynie obustronne gromadzenie płynu w uchu środkowym, które ustąpiło po nacięciu błony bębenkowej i umieszczeniu drenów w 5 miesiącu życia. Pediatra zaobserwował łagodnie dysmorficzne cechy twarzy i wyraził obawy z powodu słabego przybierania na wadze, mimo właściwego karmienia. Dziecko osiągnęło kolejne etapy prawidłowego rozwoju. Nie przyjmuje żadnych leków. Ma zdrowego 2-letniego brata. Zarówno rodzice, jak i dziadkowie są zdrowi. U żadnego z członków rodziny nie doszło do zaburzeń rozwoju. Rodzice są narodowości meksykańskiej i nie są spokrewnieni.

W badaniu przedmiotowym wzrost wynosił 65,9 cm, masa ciała 6300 g, a obwód głowy 42,5 cm. Wszystkie te parametry lokują się na poziomie 3 centyla. Chłopiec jest mały, ale nie wydaje się niedożywiony, uśmiecha się i bawi, jest kontaktowy. Ma szerokie czoło z przednią guzowatością, sprawiające wrażenie lekko opuchniętych okolic okołoczodołowe, lekko zadarty nos, cienką górną wargę oraz łagodną mikrognację. Pozostałe wyniki badania przedmiotowego są prawidłowe. Nowy test genetyczny ujawni rozpoznanie.

Przypadek 1. Omówienie

Pojawienie się wytrzeszczu oraz częściowego opadania powieki (ryc. 1) wymagało badania obrazowego. W tomografii komputerowej mózgu i oczodołów uwidocznił guz zlokalizowany po prawej stronie, wnikały do oczodołu, zatok sitowych i zatoki klinowej, prawego wyrostka skrzydłowego i prawej strony środkowego

dołu czaszkowego (ryc. 2). Obraz ten bardzo przypominał naczyniakowłókniaka, zajmując prawy oczodoł, co doprowadziło do rozpoznania młodzieńczego naczyniakowłókniaka nosogardła (juvenile nasopharyngeal angiofibroma, JNA). Biopsja wykonana w dziecięcym ośrodku onkologicznym potwierdziła rozpoznanie. U chłopca rozpoczęto radioterapię i dokonano oceny pod kątem ewentualnego leczenia chirurgicznego.

Rozpoznanie różnicowe

Każde ostro występujące niedowidzenie stanowi medyczny stan nagły. Jednostronna, nagła, niebolesna i znaczna utrata widzenia może być wywołana wieloma różnymi przyczynami, w tym niedrożnością tętnicy lub żyły środkowej siatkówki, zatorom, neuropatią niedokrwinną nerwu wzrokowego, krwawieniem do ciała szklistego, odklejeniem siatkówki i zapaleniem nerwu wzrokowego. Niebolesna utrata widzenia może być również wynikiem ostrej jaskry z zamknięciem kąta przesączania, zapalenia błony naczyniowej oka i obrzęku rogówki.

Podczas badania pacjenta, u którego utracie widzenia towarzyszy wytrzeszcz, należy pamiętać o określonych chorobach, takich jak zapalenie tkanek miękkich oczodołu. Zakażenie tkanek oczodołu może być następstwem rozprzestrzenienia się zapalenia tkanek miękkich okołoczodołowych, bakteryjnego zapalenia zatok sitowych lub okolicznych tkanek twarzy. Zakażenie tkanek oczodołu powoduje ból zlokalizowany głównie za gałką oczną i nasilający się przy jej ruchach. Innymi objawami zapalenia tkanek miękkich oczodołu, poza utratą wzroku, jest obrzęk i zaczerwienienie powieki, które wcześniej nie występowały, wytrzeszcz, zapalenie spojówek i obrzęk spojówek. Chorzy zazwyczaj są w ciężkim stanie, wykazują zaburzenia świadomości i cechy toksemii. W badaniu tomograficznym oczodołu stwierdza się zajęcie podokostnowej warstwy kości lub tworzenie się ropnia. W tych przypadkach konieczne jest pilne skierowanie chorego do okulisty.

Utratę widzenia z wytrzeszczem mogą też spowodować guzy oczodołu. U dzieci przerzuty do oczodołu daje najczęściej nerwiak zarodkowy (neuroblastoma). U osób dotkniętych tą chorobą występuje zazwyczaj nagły wytrzeszcz (jednostronny lub obustronny) i krwawe wylewy na powiekach. Najczęstszym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego położonym wewnątrzgałkowo, chociaż występującym rzadko, jest siatkówczak, przeważnie rozwijający się u młodszych dzieci. Około 95% przypadków rozpoznaje się przed 5 rokiem życia. Początkowymi objawami siatkówczaka u starszych dzieci jest biała źrenica (leukokoria), pogorszenie ostrości widzenia, ból, wtręty (widziane przez chorego – przyp. tłum.) i zez. Większość tych guzów ma charakter jednostronny. Opisywano też wytrzeszcz, ale jest on rzadki. Występowanie tych nowotworów u dzieci stanowi dobry powód, aby oceniać czerwony refleks w obu oczach, poczynając już od momentu narodzin.

Naczyniaki jamiste oczodołu są łagodnymi guzami wewnątrzoczodołowymi spotykanymi u dorosłych. Te wol-

no rosnące guzy naczyniowe mogą się ujawnić w postaci niebolesnego i postępującego wytrzeszczu. Większość z nich jest zlokalizowana jednostronnie. Może ponadto wystąpić pogorszenie ostrości wzroku, podwójne widzenie, osłabienie mięśni zewnętrznych gałki ocznej i zaburzenia czynności plamki żółtej.

Zespół idiopatycznego zapalenia oczodołu, który dawniej określano mianem guza rzekomego oczodołu, jest nieswoistym zapaleniem tkanek oczodołu, którego przyczyna jest nieznana. Choroba może umiejscawiać się jednostronnie lub obustronnie i zwykle ujawnia się w postaci bólu głowy, bólu oczodołu, wytrzeszczu, obrzęku lub zaczerwienienia powiek, zmniejszenia lub zniesienia ruchów gałek ocznych i podwójnego widzenia. Początkowo może przypominać nowotwór oczodołu. Rzadko dochodzi do rozprzestrzenienia się choroby na zatoki oboczne nosa. Zdarza się znacznie częściej u dorosłych, ale czasem także u dzieci.

Dysplazja włóknista regionu oczodołu jest łagodną, wolno rosnącą zmianą kostną, w której prawidłowa kość gąbczasta zostaje zastąpiona przez niedojrzałą kość splotowatą i tkankę włóknistą. Objawy pojawiają się w pierwszych 2-3 dekadach życia w postaci wytrzeszczu, upośledzenia czynności mięśni zewnętrznych gałek ocznych, zaburzenia widzenia oraz zniekształcenia zajętej okolicy o charakterze kosmetycznym.

Choroba

Młodzieńczy naczyniakowłókniak nosogardła, który był przyczyną objawów u opisanego dziecka, jest łagodnym guzem występującym wyłącznie u nastoletnich chłopców, przy czym zakres wieku mieści się w granicach 7-19 lat. Dziewczynki, u których rozpoznano tę chorobę, powinno się poddać badaniu genetycznemu.¹ Choroba rzadko występuje u osób powyżej 25 roku życia. Najczęściej zmiany są otorbionymi guzami utworzonymi przez naczynia i włókniste podścielisko, z grubymi lub cienkimi włóknami kolagenu. Umiejscawiają się w bezpośredniej bliskości tylnego przyczepu małżowiny nosowej środkowej, koło górnej krawędzi otworu klinowo-podniebiennego.

Młodzieńczy naczyniakowłókniak nosogardła zazwyczaj objawia się niedrożnością nosa, krwawieniem z nosa (zwykle jednostronnym i nawracającym), bólem głowy i obrzękiem twarzy. Ta zmiana może też objawiać się brakiem lub osłabieniem węchu, bólem ucha, surowiczym zapaleniem ucha środkowego w wyniku niedrożności trąbki Eustachiusza oraz zaburzeniami słuchu. Skojarzone występowanie guza oczodołu i wytrzeszczu zdarza się w 10-15% przypadków. Zmianami radiologicznymi charakterystycznymi dla młodzieńczego naczyniakowłókniaka nosogardła jest lokalizacja guza w jamie nosowo-gardłowej, poszerzenie dołu skrzydłowo-podniebiennego i nadżerka wyrostka skrzydłowego.

Badanie metodą tomografii komputerowej zapewnia dobre obrazowanie zmian kostnych. Badanie techniką rezonansu magnetycznego jest lepszą metodą niż tomografia

komputerowa w różnicowaniu między guzem a retencją płynu w zatokach przynosowych, a także w określaniu rozległości guza wewnątrzczaszkowego, jego unaczynienia i ocenie marginesu tkanek miękkich. Typowe zmiany radiologiczne w połączeniu z charakterystycznymi objawami klinicznymi pozwalają na ustalenie wstępnego rozpoznania.

Wielkość guza klasyfikuje się od stopnia I, gdy jest on ograniczony do jamy nosowej i nosogardła bez destrukcji tkanki kostnej, do stopnia IV, który obejmuje guzy wnikające do zatoki jamistej, okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych lub dołu przysadki.

Leczenie i rokowanie

Leczenie zachowawcze polega na stosowaniu inhibitora receptora testosteronowego, flutamidu, który – według doniesień z piśmiennictwa – u 44% chorych powoduje zmniejszenie guza w stopniu I i II. Inną metodą leczenia jest radioterapia, która w niektórych ośrodkach prowadzi do wyleczenia u około 80% chorych. Radioterapia stereotaktyczna (nóż gamma) zapewnia mniejszy stopień napromieniowania otaczających tkanek. W leczeniu rozległych guzów lub przypadków inwazji guza do jamy czaszki używa się trójwymiarowej radioterapii konformalnej. Korzysta się również z leczenia operacyjnego, ale niesie ono za sobą ryzyko nadmiernego krwawienia.

Wskazówki dla lekarza klinicysty

Ostra utrata widzenia izolowana lub z wytrzeszczem powinna skłonić lekarza do wzięcia pod uwagę guza oczodołu jako potencjalnej przyczyny obserwowanych objawów. Gdy podejrzewa się takie rozpoznanie, właściwe postępowanie polega na wykonaniu badania obrazowego i skierowaniu chorego w trybie pilnym do okulisty lub onkologa.

(Mohammed Alsheikh-Ali Absi, MD, Lin Lin Kin, MD, Antoin Hanna, MD, Lincoln Medical and Mental Health Center, Bronx, NY)

Piśmiennictwo

1. Tewfix TL, Al Garmi MA, Juvenile nasopharyngeal angioma. *eMedicine Specialties, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Pediatric Otolaryngology*. 2007. Dostępne na stronie: www.emedicine.com/ent/topic470.htm

Przypadek 2. Omówienie

Konsultacja dermatologiczna doprowadziła do rozpoznania neutrofilowego zapalenia gruczołów potowych ekrynowych (neutrophilic eccrine hidradenitis, NEH). Badanie histopatologiczne i posiew wycinków z biopsji skóry potwierdziły rozpoznanie. Uśmierzenie bólu osiągnięto za pomocą 5% lidokainy zastosowanej w postaci plastrów. Po 2 dniach uzyskano dobrą kontrolę bólu i pacjentka mogła chodzić bez pomocy. W wycinkach stwierdzono nacieki z granulocytów obojętnochłonnych otaczające gruczoły ekrynowe, co wystarczyło do rozpoznania NEH. Po 5 dniach z posiewu wycinków skórnych na pożywce bulionowej uzyskano wzrost

Pseudomonas, wobec czego u dziewczynki zastosowano miejscowe leczenie gentamycyną.

Diagnostyka różnicowa

Pojawienie się bolesnych zmian na obydwu podszewach nie jest objawem często spotykanym. Diagnostyka różnicowa obejmuje rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, odmrożenia, zespół Sweeta i neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych. U prezentowanej chorej wywiad i wyniki badań laboratoryjnych pozwoliły na zawężenie diagnostyki różnicowej. Rumień wielopostaciowy większy (zespół Stevensa-Johnsona) towarzyszy najczęściej reakcji na leki, ale opisywana dziewczynka nie przyjmowała leków. Rumień wielopostaciowy mniejszy występuje najczęściej po niedawno przeżytym zakażeniu wirusem opryszczki i zmiany są przeważnie ograniczone do podszew stóp. Rumień guzowaty może objawiać się w podobny sposób, ale towarzyszy głównie reakcjom na leki lub zakażeniom. Również lokalizacja zmian na podszewach stóp jest bardzo nietypowa dla rumienia guzowatego.

Odmrożenia zdarzają się zwykle po ekspozycji na zimno i początkowo objawiają się swędzącymi i piekącymi zmianami skórnymi, które później przekształcają się w bolesne guzki. Na ogół nie towarzyszy im zwiększenie markerów zapalenia. Zespół Sweeta rzadko występuje u dzieci i najczęściej poprzedza go zakażenie. U dorosłych zespół Sweeta towarzyszy nowotworom złośliwym. Zmiany są dobrze odgraniczone i wykazują skłonność do umiejscawiania się na kończynach górnych, szyi i twarzy. Ich lokalizacja w skórze jest bardziej powierzchowna. Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych objawia się bolesnymi guzkami i tarczkami, które u dzieci często umiejscawiają się na podszewach, a rzadziej na dłoniach (ryc. 3). Zazwyczaj towarzyszy mu podwyższenie markerów zapalnych.

Choroba

Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych uważano swego czasu za rzadką dermatozę neutrofilową związaną z nowotworem złośliwym lub chemioterapią. Większość przypadków u dorosłych kojarzy się z chemioterapią w ostrej białaczce szpikowej, chorobie Hodgkina, chłoniakach nieziarniczych i przewlekłej białaczce limfocytarnej. Dawne doniesienia z piśmiennictwa wiązały NEH również z zakażeniami bakteryjnymi. W ciągu minionego dziesięciolecia odnotowano liczne opisy pojedynczych przypadków i serie obejmujące zdrowe dzieci, u których rozpoznano tę chorobę. U dzieci zmiany skórne w NEH dotyczą najczęściej powierzchni dłoniowych i podszewowych, co prowadzi do nadawania różnych nazw chorobom o podobnym obrazie histopatologicznym, takim jak idiopatyczne zapalenie gruczołów potowych dłoni i podszew oraz idiopatyczne nawracające zapalenie gruczołów potowych dłoni i podszew (idiopathic recurrent palmoplantar hidradenitis, IRPH).

Przyczyna choroby pozostaje niejasna. W kilku opisach przypadków u dzieci stwierdzono dodatni wynik posiewu

wycinka ze skóry, z którego wyhodowano *Pseudomonas aeruginosa*. U innego pacjenta, w opisie pojedynczego przypadku, wystąpiło idiopatyczne nawracające zapalenie gruczołów potowych dłoni i podeszew w tym samym czasie, co zapalenie mieszków włosowych spowodowane gorącą kąpielą. W 2001 roku Fiorillo i wsp.¹ zaproponowali rozpoznanie „zespołu gorących stóp wywołanego przez *Pseudomonas*”, gdy u 40 pacjentów wystąpiły na podeszwach rumieniowe grudki po kontakcie z lokalnym basenem, a u jednego z nich z posiewu ze zmiany skórnej wyhodowano *P. aeruginosa*. Donoszono też o związku choroby z wilgotnym obuwiem i nadmierną aktywnością fizyczną.

Rozpoznanie

Ponieważ NEH rozpoznaje się coraz częściej, można je ustalić, opierając się tylko na podstawie obrazu klinicznego. Chorzy często zgłaszają nagle wystąpienie bolesnych, rumieniowych grudek i tarczerek. Często w wywiadzie występuje przed pojawieniem się objawów intensywna aktywność fizyczna. Zmiany mogą być ograniczone wyłącznie do powierzchni dłoniowych i podeszwowych, co jest najczęstsze u dzieci, lub być rozsiane na tułowiu i kończynach. Gorączka może pojawić się przed wystąpieniem zmian skórnych. U chorych może się zwiększyć liczba krwinek białych oraz stężenie CRP. Jeśli rozpoznanie jest wątpliwe, w celu jego potwierdzenia należy wykonać biopsję skóry. W badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki z granulocytów obojętnochłonnych wokół gruczołów wydzielania zewnętrznego, szczególnie na przebiegu przewodów. Często również obserwuje się ropnie z granulocytów obojętnochłonnych obok cew gruczołów ekrynowych.

Leczenie

W piśmiennictwie proponuje się na ogół leczenie podtrzymujące jako zasadniczy sposób terapii NEH, które jest chorobą samoograniczającą. Stan większości chorych poprawia się po kilku dniach odpoczynku. W leczeniu silnego bólu przydatne mogą się okazać niesteroidowe leki przeciwzapalne. U prezentowanej pacjentki udało się doskonale zwalczyć ból za pomocą plastrów z 5% lidokainą przyklejonych na każdą podeszwę, czyli terapii, której nie opisano dotychczas w piśmiennictwie jako przydatnej w takich okolicznościach. Rola antybiotyków jest kwestionowana, ale antybiotykoterapia może przynieść korzyść chorym, u których z posiewu materiału z biopsji uzyskano wynik dodatni.

Wskazówki dla lekarza klinicysty

Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych wydaje się chorobą znacznie bardziej rozpowszechnioną niż dotychczas sądzono. Ta jednostka chorobowa jest dobrze udokumentowana w piśmiennictwie dermatologicznym, ale rzadko wspomina się o niej w czasopiśmie pediatrycznym. Neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych jest zwykle chorobą samoistnie ustępu-



RYCINA 3. Początkowe objawy kliniczne u chorej, u której wystąpiło neutrofilowe zapalenie gruczołów potowych ekrynowych stóp po gorącej kąpeli i intensywnych ćwiczeniach fizycznych.

jąca, ma łagodny przebieg i można ją leczyć objawowo oraz stosując terapię podtrzymującą. Rozpoznanie można oprzeć na obrazie klinicznym, natomiast biopsję należy wykonać jedynie w celu potwierdzenia rozpoznania. W opanowywaniu zlokalizowanego bólu mogą się przydać plastry z lidokainą.

Lekarze klinicyści powinni podejrzewać tę chorobę u pacjentów, którzy zgłaszają nagle wystąpienie bolesnych zmian skórnych na dłoniach i stopach. Wywiad chorobowy pomaga odróżnić to rozpoznanie od innych ujętych w diagnostyce różnicowej. W obrazie klinicznym u prezentowanej chorej ważną rolę odgrywało zakażenie *Pseudomonas* i intensywna aktywność fizyczna. Lekarze klinicyści powinni poszukiwać takich szczegółów w wywiadzie zbieranym od pacjentów mających inne bolesne wykwity skórne.

(Gretchen Matthews, MD, Chad K. Brands, MD, Kimberly Kortuem, MD, Mark Davis, MD, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn.)

Piśmiennictwo

1. Fiorillo L, Zucker M, Sawyer D, Lin AN. The *Pseudomonas* hot-foot syndrome. *N Engl J Med*. 2001; 345:335-338.

Przypadek 3. Omówienie

W wycinkach z żołądka i dwunastnicy stwierdzono pogrubienie blaszki właściwej spowodowane zwiększeniem liczby granulocytów kwasochłonnych i komórek plazmatycznych. Zmiany te odpowiadały rozpoznaniu eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit (eosinophilic gastroenteritis, EG).

U chorego zastosowano przez 4 tygodnie dietę eliminacyjną hipoalergiczną, po czym powrócono do standardowej diety małego dziecka, wprowadzając stopniowo po jednym pokarmie. W testach RAST wykryto wzmożoną reakcję na białko jaja kurzego i pszenicę, których chłopiec obecnie nie otrzymuje. Po trzech miesiącach zaobserwowano przyrost masy ciała, w rozmazie krwi obwodowej stwierdzono jedynie 8% granulocytów kwasochłonnych, ustąpiła biegunka.

Choroba

Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit należy brać pod uwagę u każdego pacjenta z objawami ze strony przewodu pokarmowego oraz eozynofilią we krwi obwodowej. Granulocyty kwasochłonne mogą naciekać każdą z warstw ściany przewodu pokarmowego, począwszy od przełyku, a kończąc na odbytnicy.

Izolowane zajęcie błony śluzowej może powodować ból brzucha, nudności, wymioty, zaburzenia połykania, uwięźnięcie kęsa pokarmowego, ból w klatce piersiowej, biegunkę, ubytek masy ciała, enteropatię z utratą białka, niedokrwistość i przebicie ściany przewodu pokarmowego. U chorych z zajęciem warstwy mięśniowej może wystąpić niedrożność odźwiernika lub jelit oraz uczucie wczesnej sytości. Nacieczenie zapalne warstwy podsurowicznej może prowadzić do wodobrzusza eozynofilowego.

U dorosłych choroba ma najczęściej charakter idiopatyczny, natomiast u większości dzieci sugeruje się podłoże alergiczne. U około 50% chorych stwierdza się w wywiadzie alergię lub nietolerancję pokarmową. U większości występuje zwiększenie stężenia immunoglobuliny E (IgE) całkowitej lub swoistej dla antygenów pokarmowych. U uczulonych osób swoiste antygeny pokarmowe mogą reagować z IgE związaną z komórkami tucznyymi, powodując degranulację i uwalnianie eozynofilowych czynników chemotaktycznych. Aktywowane granulocyty kwasochłonne są przyciągane w rejon zapalenia, gdzie uwalniają produkty degranulacji, które zarówno uszkadzają ścianę jelita, jak i wyzwalają dalszą degranulację komórek tucznych, powodując powstanie zjawiska błędnego koła.

Rozpoznanie

Rozpoznanie eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit ustala się na podstawie biopsji endoskopowej błony śluzowej, w której stwierdza się przynajmniej 20 granulocytów kwasochłonnych w jednym polu widzenia przy dużym powiększeniu. Niektórzy gastroenterolodzy postulują, aby liczbę diagnostyczną zmniejszyć do 15. Błona śluzowa może makroskopowo mieć prawidłowy wygląd, ale mogą też

występować wydatne fałdy błony śluzowej, jej przekrwienie, guzkowanie lub owrzodzenie. Wycinki należy pobierać zarówno z prawidłowej, jak i zmienionej chorobowo błony śluzowej, ponieważ w badaniu mikroskopowym można znaleźć charakterystyczne zmiany w tkankach, które wyglądają zupełnie prawidłowo. Należy pobierać liczne wycinki, gdyż choroba ma charakter ogniskowy.

Granulocyty kwasochłonne we krwi obwodowej u chorych na eozynofilowe zapalenie żołądka i jelit stanowią na ogół 5-35%, ale u 20% pacjentów ich liczba jest prawidłowa. Niedokrwistość może być spowodowana utratą krwi w przebiegu choroby obejmującej błonę śluzową. Stężenie albumin w surowicy jest zmniejszone nawet w 30% przypadków, a utratę białka można wykryć oznaczeniem α -1-antytrypsyny w kale. Ciężka utrata białka skutkuje małymi stężeniami immunoglobulin. U 33% chorych pojawia się biegunka tłuszczowa. Odczyn opadania krwinek czerwonych jest zazwyczaj prawidłowy.

Zmiany radiologiczne są nieswoiste i nie występują u blisko 50% chorych. Uwypuklone, pogrubiałe fałdy błony śluzowej można stwierdzić w żołądku, jelicie cienkim i okrężnicy. Może też zostać poszerzone światło jelita cienkiego.

Diagnostyka różnicowa

Skojarzenie objawów ze strony przewodu pokarmowego z eozynofilią obwodową występuje w wielu chorobach. Większość z nich można odróżnić od eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit za pomocą rutynowych badań laboratoryjnych oraz badania endoskopowego.

Eozynofilię powodują pasożyty jelitowe, takie jak: *Ancylostoma*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Trichuris*, *Trichinella* oraz *Ascaris*. Można je wykluczyć, badając trzykrotnie próbki kału w kierunku jaj i form dojrzałych pasożytów. W niektórych przypadkach można je znaleźć wyłącznie w aspiratach treści jelitowej pobranych podczas kolonoskopii. U dzieci wykazujących spaczne łaknienie w postaci geofagii należy rozważyć wykonanie badań serologicznych w celu wykluczenia zespołu larwy wędrującej trzewnej. Infestacja tęgorojcem psim *Ancylostoma caninum* może upodabniać się do eozynofilowego zapalenia żołądka i jelit z naciekiem eozynofilowym błony śluzowej jelita i rozwojem wodobrzusza.

W rzadkich przypadkach eozynofilia we krwi obwodowej może towarzyszyć chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego. Choroby te można wykluczyć na podstawie biopsji błony śluzowej, jeśli nie stwierdza się obfitego nacieku z granulocytów kwasochłonnych.

Nowotwory złośliwe są rzadką, ale ważną przyczyną objawów niedrożności przewodu pokarmowego oraz eozynofilii u dzieci i mogą to być chłoniaki, rak żołądka i okrężnicy. W przypadku pacjentów, u których liczba granulocytów kwasochłonnych jest szczególnie duża, należy przede wszystkim podejrzewać ostrą białaczkę eozynofilową. U opisanego chorego kluczowym momentem



RYCINA 4. Opisywane dziecko z zespołem Williamsa. Należy zwrócić uwagę na spłaszczenie nasady nosa, zadarty nos, pełne policzki oraz okolice oczodołowe sprawiające wrażenie opuchniętych. Choć szerokie czoło stanowi cechę charakterystyczną w zespole Williamsa, u tego pacjenta jest wyjątkowo szerokie.

zwężenie aorty (supravalvular aortic stenosis, SVAS). Niezespołowe SVAS występuje u chorych z punktowymi mutacjami w genie elastyny (*ELN*), który jest jednym z genów ulegających delecji w zespole Williamsa. Zatem utrata jednej kopii genu *ELN* wyjaśnia występowanie zaburzeń sercowo-naczyniowych w zespole Williamsa.

Klasykne przypadki zespołu Williamsa są wynikiem delecji w chromosomie 7, a dokładniej delecji regionu 7q11.23. Jeśli delecja obejmuje większy fragment niż typowy w tym zespole, mogą pojawić się inne objawy, nietypowe dla zespołu Williamsa.

Niemal wszyscy pacjenci z zespołem Williamsa mają charakterystyczny profil poznawczy. Zdolności językowe są względnie zachowane, typowa jest osobowość przyjazna, empatyczna (tzw. osobowość cocktail party). Zdolności matematyczne i przestrzenno-wzrokowe na ogół są słabe i mogą wpływać na aktywności związane z życiem codziennym (np. liczenie pieniędzy). Ostatecznie u około 75% pacjentów rozpoznaje się opóźnienie rozwoju umysłowego. Często występują: nadwrażliwość na dźwięki, problemy ze spaniem, zaburzenia uwagi/nadmierna aktywność oraz zespoły lękowe.

Hiperkalcemia i nadmierne wydalanie wapnia z moczem występują u znacznej liczby chorych (odpowiednio u 15 i 30%). Obie cechy mogą stać się objawowe, przy czym pierwsza objawia się drżączką, wymiotami, zaparciem i skurczami mięśni, a druga prowadzi do wapnicy nerek.

Metody diagnostyczne

Opracowano szereg metod pozwalających na analizę indywidualnego genotypu. Wiele zaburzeń genetycznych wywołanych jest brakiem bądź występowaniem dodatkowego



RYCINA 5. Pacjent z zespołem Williamsa (nieopisywany w tekście). (Z Doernbecher Children's Hospital, Portland, Oregon).

materiału genetycznego. W przypadkach krańcowych dochodzi do utraty bądź nabycia całego chromosomu, tak jak w trisomii 21 (zespole Downa) i monosomii X (zespole Turnera). Zaburzenia te można rozpoznać na podstawie analizy chromosomów pacjenta pod mikroskopem. W ten sposób można także rozpoznać bardzo duże delecje (co najmniej 5 milionów par zasad).

Mniejsze delecje lub duplikacje często nie są widoczne bezpośrednio. W przeszłości takie zaburzenia wykrywano za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) określonego regionu w genomie. Główną wadą FISH jest to, że pozwala na analizę niewielkiej liczby regionów jednocześnie. Zatem, aby zlecić wykonanie FISH danego regionu w genomie, lekarz musi podejrzewać występowanie określonej wady genetycznej.

Większość zaburzeń genomowych prowadzi do wystąpienia opóźnień w rozwoju pewnego stopnia oraz zaburzeń wzrostu, ponieważ na ogół obejmują one szereg genów, a niektóre z tych genów muszą występować we właściwej liczbie kopii, aby doszło do prawidłowego rozwoju. Dokładne rozpoznanie jednego z tych zaburzeń może być kluczowe, ponieważ szereg rozpoznań natychmiast wskazuje na konieczność przeprowadzenia testów pod kątem innych zaburzeń, które mogły zostać przeoczone w trakcie rutynowych badań przesiewowych. Diagnostyka molekularna umożliwia także lekarzowi przedstawienie rodzinie rokowania i wskazówek dotyczących określonych problemów, które mogą wystąpić w przyszłości, jak

również informacji dotyczących ryzyka wystąpienia tego samego schorzenia w kolejnej ciąży.

CMA pozwala na analizę, za pomocą pojedynczego testu, pod kątem wszystkich znanych, powszechnie występujących zespołów delecyjnych lub duplikacyjnych, w tym obejmujących obszary telomerowe. W opisywanym przypadku rozpoznanie różnicujące obejmowało delecje telomerowe, zespół Russella-Silvera oraz zespół Williamsa. Ponieważ CMA wykrywa wszystkie klinicznie istotne delecje telomerowe, podobnie jak powszechną delecję związaną z zespołem Williamsa, zlecono wykonanie tego testu w ramach wstępnej oceny genetycznej opisywanego dziecka.

W macierzowej CGH DNA pacjenta i kontrolne DNA są znakowane różnymi barwnikami fluorescencyjnymi i hybrydyzowane do macierzy obejmującej tysiące próbek DNA. Sygnał emitowany przez DNA pacjenta jest porównywany z sygnałem emitowanym przez kontrolę dla każdej próbki na macierzy. Delecje prezentują się jako względna utrata sygnału w próbie DNA pacjenta. Duplikacje są widoczne jako względne nasilenie sygnału (w celu zdobycia dokładniejszej informacji patrz Stankiewicz i Beaudet, 2007 w zalecanym piśmiennictwie).

Ponieważ ten test pozwala jedynie na wykrycie zaburzeń prowadzących do zmiany liczby kopii swoistych fragmentów DNA, zrównoważone translokacje (i inne zrównoważone rearanżacje chromosomowe) pozostaną niewykryte. Także mutacje punktowe nie zostaną wykryte, zatem w sytuacji, gdy podejrzewa się występowanie pojedynczej mutacji w określonym genie, CMA nie może zastąpić sekwencjonowania DNA. Biorąc pod uwagę dostępność różnych typów testów genetycznych, przy podejmowaniu decyzji, który test będzie najodpowiedniejszy w danej sytuacji, internista powinien polegać na doświadczeniu genetyka dziecięcego. Ważne jest także odpowiednie poradnictwo przed wykonaniem testu.

Koszt analizy CMA wynosi około 1500 dolarów. W regionie, z którego pochodzą autorzy tej pracy, większość firm ubezpieczeniowych pokrywa koszty jej wykonania. W wielu stanach nie istnieją laboratoria genetyczne przeprowadzające ten test. Konieczność przeprowadzenia tego badania w innym stanie może wpłynąć na decyzję ubezpieczyciela o pokryciu kosztów.

Postępowanie

Nie ma leków na zespół Williamsa. Leczenie jest podtrzymujące, z naciskiem położonym na wczesne wykrycie przewidywalnego postępu choroby. American Academy of Pediatrics przedstawia zalecenia dotyczące nadzoru zdrowotnego nad chorymi z zespołem Williamsa (<http://www.aap.org/healthtopics/genetics.cfm>). Wskaźniki dotyczące wzrostu należy zestawić z wykresami sporządzonymi dla zespołu Williamsa. Wzrost, masa ciała i obwód głowy są w opisywanym przypadku w normie dla pacjenta z zespołem Williamsa. Podobnie jak w przypadku tego chorego, niemowlęta i dzieci z tym zespołem należy kierować do Early Childhood Intervention.

Istotne w ocenie pod kątem występowania wad sercowo-naczyniowych są echokardiografia i skierowanie do kardiologa. W przypadku opisywanego pacjenta echokardiografia była prawidłowa. Nawet chorzy z prawidłowymi wynikami tego badania powinni pozostawać pod opieką kardiologa, ponieważ SVAS może rozwinąć się zarówno po urodzeniu, jak i w trakcie dorastania.

Przewlekłe zapalenie ucha środkowego, zez zbieżny, nadwzroczność występują u około 50% chorych poddawanych regularnym badaniom kontrolnym wzroku i słuchu. Obustronne gromadzenie płynu w uchu środkowym obserwowane u prezentowanego pacjenta może być związane z zespołem Williamsa.

U około 20% chorych z zespołem Williamsa występują zaburzenia nerek. W chwili rozpoznania należy wykonać ultrasonograficzne badanie nerek. Wyniki takiego badania u opisywanego chorego były prawidłowe.

Pomiar stężenia wapnia w surowicy, mocznika i kreatyniny we krwi, testy czynności tarczycy oraz badania oceniające stężenia wapnia i kreatyniny w moczu należy wykonać w chwili rozpoznania i w czasie kolejnych regularnych wizyt, zgodnie z opublikowanymi zaleceniami. U opisywanego chorego wyniki tych badań były prawidłowe.

Wskazówki dla lekarza klinicysty

Rozpoznanie różnicowe w przypadku zaburzeń rozwoju jest rozległe. U dziecka z zaburzeniami wzrostu i dysmorfia twarzy należy rozważyć występowanie choroby genetycznej. CMA oferuje klinicyście nową opcję testów genetycznych, gdy podejrzenie występowania zaburzeń genetycznych jest wysokie, ale objawy u pacjenta nie są typowe dla danego zaburzenia, ponieważ test może wykryć typowe dla zespołów genetycznych delecje i duplikacje chromosomowe. W opisywanym przypadku CMA pozwoliło na wykrycie klasycznej delecji prowadzącej do zespołu Williamsa. Cechy pacjenta są w pełni zgodne z tą chorobą, ale niewystarczająco swoiste, aby uzasadnić wykonanie analizy za pomocą FISH w ramach początkowej oceny pacjenta. Wykonanie CMA zlecono po pierwszej wizycie pacjenta w klinice genetycznej, co doprowadziło szybko do rozpoznania, wskazując na siłę tego badania w ocenie diagnostycznej dzieci z niewyjaśnionymi opóźnieniami wzrostu.

(Frank J. Probst, MD, PhD, Ankita Patel, PhD, Arthur L. Beaudet, MD, Baylor College of Medicine, Houston, TX)

Artykuły ukazały się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No. 2, February 2008, p. 61: Index of Suspicion (przyp. 1-3) oraz Vol. 29, No. 8, August 2008, p. 281. (przyp. 4), wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.