

R

● RAPADILINO zespół

Lokalizacja	Fenotyp	Fenotyp Numer MIM	Gen/locus	Gen/locus Numer MIM
8q24.3	Rapadilino syndrome	266280	RECQL4	603780

Def.: Rzadki zespół wad wrodzonych.

Historia: Opisany po raz pierwszy przez fińską genetyczkę Helenę Kääriäinen w 1989 r., która zaproponowała nazwę zespołu – akronim od angielskich nazw głównych objawów:

- RA – aplazja kości ramieniowej (RAdius).
- PA – aplazja lub hipoplazja rzepki (PAtella).
- DI – biegunka (DIarrhoea) oraz przemieszczone stawy (DIslocated).
- LI – niskorosłość (Little size) i malformacje kończyn (Limb malformations).
- NO – długi wąski nos (NOse) i normalna inteligencja (NORmal).

Etiopat.: Mutacja w genie RECQL4 w locus 8q24.3, kodującym helikazę DNA. Stwierdzono nakładanie się fenotypów zespołu Rapadilino i zespołu Rothmunda-Thompsona, a ponadto badania genetyczne wykazały mutację w genie RECQL4 w obydwu grupach pacjentów. Mogą więc być to schorzenia alleliczne. Dziedziczenie autosomalne recesywne.

Klin.:

- Aplazja kości promieniowej oraz aplazja albo hipoplazja rzepki.
- Przemieszczone stawy.
- Niskorosłość.
- Malformacje kończyn.
- Długi, wąski nos.
- Normalna inteligencja.
- Obecność brązowych plam na skórze.
- Biegunka.

Lit.:

1. Kääriäinen H, Ryppy S, Norio R. RAPADILINO syndrome with patellar aplasia/hypoplasia as main manifestations. *Am J Med Genet* 1989; 33: 346-351.
2. Kellermayer R, Siitonen HA, Hadzsiev K i wsp. A patient with Rothmund-Thomson syndrome and all features of RAPADILINO. *Arch Dermatol* 2005; 141.5: 617-20.
3. Nomura E, Okada N, Kobayashi S. Aplastic patella tissue in a patient with isolated patella aplasia-hypoplasia. *Clin Anat* 2006; 19(8): 726-7.
4. Szcząłuba K, Obersztyn E, Kozłowski K i wsp. Obraz kliniczny i podłoże molekularne rodzinie występującego zespołu paznokciowo-rzepkowego – identyfikacja nowej mutacji w genie LMX1B *Med Wieku Rozwoj* 2005; 9(2): 195-203.
5. Vargas FR, Cabral de Almeida Jc, Llerena JC Jr, Reis DF. RAPADILINO syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 716-719.

● Rappa-Hodgkina zespół

Lokalizacja	Fenotyp	Numer MIM	Gen/locus	Gen/locus Numer MIM
3q28	Rapp-Hodgkin syndrome	129400	TP63	603273
3q28	Orofacial cleft 8	129400	TP63	603273

Syn.: Ectodermal dysplasia, anhidrotic, with cleft lip/palate, Rapp-Hodgkin syndrome, RHS.

Def.: Postać dysplazji ektodermalnej dziedziczonej w sposób autosomalny dominujący, charakteryzującej się nieprawidłowościami rozwoju tkanek wywodzących się z ektodermy, a w tym skóry, włosów, paznokci, zębów i gruczołów potowych. W tym przypadku anhidrotyczna ektodermalna dysplazja współistnieje z rozszczepem wargi/podniebienia.

Historia: Zespół opisany przez Rappa i Hodgkina w 1968 r.

Etiol.: Zespół Rappa-Hodgkina (RHS) jest spowodowany heterozygotyczną mutacją w genie TP63 (603273) na chromosomie 3q28.

Epid.: Dotychczas opisano w literaturze ok. 100 przypadków tego zespołu. Częstość występowania szacuje się na ok. 7 przypadków na 10 000 żywych urodzeń.

Klin.: Objawy mogą być obecne już przy urodzeniu lub pojawić się w okresie niemowlęcym.

Zmiany skórne

Rzadkie, kruche i suche włosy, łysienie, włosy kręte (*pili triangulati, caniculati*)

Zmniejszone wydzielanie potu

Nietolerancja ciepła

Pozostałe zmiany

Wady zębów (hipodoncja, stożkowate siekacze, niedorozwój szkliva)

Dysplazja paznokci

Niedorozwój gruczołów łzowych, zarośnięcie otworów lub kanalików łzowych, opadające powieki, nadwrażliwość na światło, zapalenie spojówek

Cechy dysmorficzne twarzy (niedorozwój szczęki, małe usta, cienka górna warga, wysokie czoło, wąski nos, rzadkie brwi i rzęsy), słabo rozwinięte nozdrza

Zaburzenia połykania

Zaburzenia mowy

Wtórne infekcje ucha środkowego

Rozszczep wargi/podniebienia

Rzadko występujące: spodziectwo u mężczyzn, głuchota, wady wzroku



Rvc. R-1. Zespół Rappa-Hodgkina. Chłopiec lat 13 (dzięki uprzejmości prof. Agnieszki Owczarczyk-Saczonek).



Rvc. R-2. Zespół Rappa-Hodgkina, kobieta 18 lat – brak zawiązków zębowych, zęby małe stożkowate, oligodontia, anodontia.

R

Hist.: Ścieńczenie naskórka, zmniejszona liczba gruczołów potowych i mieszków włosowych, czopy rogowe w ujściach mieszków włosowych.

DR: Łysienie plackowate, zanik wrodzony skóry, nietrzymanie barwnika, *pachyonychia congenita*, zespół Naegelio-Franceschetti-Jadassohna, zespół Christa-Siemensa-Touraine'a.

Lecz.: Konieczna pomoc wielospecjalistyczna.

Lit.:

1. Chatterjee M, Neema S, Mukherjee S. Rapp Hodgkin Syndrome. Indian Dermatol Online J 2017; 8(3): 215-216.
2. Kim G, Shin H. Rapp-Hodgkin syndrome. Dermatol Online J 2004; 10(3): 23.
3. Knaudt B, Volz T, Krug M i wsp. Skin symptoms in four ectodermal dysplasia syndromes including two

case reports of Rapp-Hodgkin-Syndrome. Eur J Dermatol 2012; 22(5): 605-13.

4. O'Donnell BP, James WD. Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia. J Am Acad Dermatol 1992; 27(2 Pt 2): 323-6.

5. Park SW, Yong SL, Martinka M, Shapiro J. Rapp-Hodgkin syndrome: a review of the aspects of hair and hair color. J Am Acad Dermatol 2005; 53(4): 729-35.

● Raynauda zespół

Def.: Jest postacią wtórną objawu Raynauda, który występuje w przebiegu chorób tkanki łącznej oraz innych.

Epid.: Objaw Raynauda występuje na całym świecie ze średnią częstością 3-5%. W populacjach zamieszkujących północne rejony choroba występuje częściej. W badaniach brytyjskich stwierdzono, że u mężczyzn częstość występowania tego objawu wynosi 8,3-11%, natomiast u kobiet 17,6-19%. W zespole Raynauda zmiany skórne pojawiają się zwykle po 30. roku życia, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

EtioPat.: U podstaw patogenezy pierwotnej i wtórnej postaci objawu Raynauda leżą zaburzenia homeostazy pomiędzy czynnikami odpowiadającymi za rozszerzenie i skurcz naczyń. W utrzymaniu tej równowagi biorą udział komórki endotelium, mięśnie gładkie ścian naczyń oraz zakończenia nerwowe układu autonomicznego. Herrick wyróżnił 3 mechanizmy składające się na patogenezę objawu Raynauda:

- zaburzenia naczyniowe (funkcjonalne i strukturalne),
- zaburzenia neurologiczne (obwodowe i centralne),
- przyczyny wewnątrznaczyniowe.

Przyczyny zespołu Raynauda przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Przyczyny zespołu Raynauda

Choroby tkanki łącznej	Twardzina układowa 90-95% Zespół CREST 100% Mieszana choroba tkanki łącznej 70-85% SLE 10-30% Zespół Sjögrena 5-15% Zapalenie skórno-mięśniowe 15-35% Reumatoidalne zapalenie stawów 10-15%
Leki i czynniki chemiczne	β -blokery Alkaloidy sporyszu (metysergid) α i β interferon Vinblastyna Bleomycyna Tegafur Chlorek winylu
Urazy i zmiany strukturalne	Przewlekłe narażenie na wibracje Zespół młotkowy kłębika (<i>hypothenar hammer syndrome</i>) Zespół górnego otworu klatki piersiowej (<i>thoracic outlet syndrome</i>) Zespół cieśni nadgarstka
Choroby naczyniowe (często jednostronna postać)	Zakrzepowe zapalenie naczyń Miażdżycza tętnic Zapalenie naczyń (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Takayasu) Zatory
Choroby hematologiczne	Krioglobulinemia Kriofibrynogemia Choroba zimnych aglutynin Paraproteinemia Policytomia
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy <i>Pheochromocytoma</i> Zespół rakowiaka
Nowotwory	Rak jajnika Chłoniak angiocentryczny
Infekcje	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Parvovirus B19</i>

Klin.: Typowy objaw Raynauda występuje nagle, zwykle po ekspozycji na niską temperaturę lub pod wpływem stresu. Może obejmować jeden bądź kilka palców w obrębie rąk i stóp, a także dystalne części nosa, uszu i języka oraz pępek. Klinicznie charakteryzuje się trójfazową zmianą zabarwienia skóry:

1. Początkowo, podczas skurczu naczyń stwierdza się obecność ostro odgraniczzonego obszaru zblednięcia skóry z towarzyszącym uczuciem drętwienia lub mrowienia.
2. Następnie pojawia się sinica, która jest spowodowana obecnością w naczyniach pozbawionej tlenu krwi.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne pierwotnej postaci objawu Raynauda

Kryteria diagnostyczne pierwotnej postaci objawu Raynauda (choroby Raynauda)
<ul style="list-style-type: none"> • Pojawianie się epizodów choroby po ekspozycji na niskie temperatury oraz pod wpływem stresu • Symetryczne zajęcie kończyn • Brak owrzodzeń • Brak chorób współistniejących, sugerujących wtórną postać choroby • Brak zmian w kapilaroskopii • Prawidłowa wartość OB • Nieobecność przeciwciał przeciwjądrowych

3. W ostatniej fazie, najbardziej bolesnej dla chorego, pojawia się jasnoczerwony rumień związany z powrotem krążenia krwi.

W zespole Raynauda objawy kliniczne przebiegają z większym nasileniem niż w postaci pierwotnej. Towarzyszą im również silniejsze dolegliwości bólowe. Poza tym zmiany, częściej niż w postaci pierwotnej, występują jednostronnie. Niekiedy w obrębie dystalnych części palców mogą pojawić się owrzodzenia lub martwica.

Ponadto w badaniach laboratoryjnych stwierdza się obecność przeciwciał przeciwjądrowych oraz inne odchylenia świadczące o toczącym się procesie zapalnym. Cechą charakterystyczną jest również obecność zmian w badaniu kapilaroskopowym.

Pierwotnej postaci objawu, zwanej również chorobą Raynauda, nie towarzyszą inne jednostki chorobowe. Występuje ona czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Chorują zwykle osoby młode, między 11-45. rokiem życia. Choroba najczęściej zajmuje palce rąk, a u około 40% chorych także palce stóp. U 26,1% chorych stwierdza się dodatni wywiad rodzinny u krewnych pierwszego stopnia. W przeprowadzonej przez Spencer-Green metaanalizie stwierdzono, że w ciągu pierwszych 2 lat obecności pierwotnego objawu Raynauda ryzyko rozwoju chorób tkanki łącznej wynosi 12,6%.

Kryteria diagnostyczne pozwalające na rozpoznanie pierwotnej postaci objawu Raynauda według LeRoy i wsp. przedstawiono w tabeli 2.

Dgn.: Jednym z podstawowych badań niezbędnych do rozpoznania i zróżnicowania postaci objawu Raynauda jest kapilaroskopia. Jest to nieinwazyjna metoda, polegająca na oglądaniu pętli włóścinkowych warstwy brodawkowatej skóry oraz podbrodawkowego spłotu naczyniowego, umożliwiającą ich jakościową i ilościową ocenę. Badanie wykonuje się mikroskopem optycznym lub stereoskopowym, uzyskując powiększenie 40-100-krotne.

W przypadku pierwotnej postaci objawu Raynauda obraz kapilaroskopowy jest prawidłowy lub zmiany są niecharakterystyczne. Według Houtmana i wsp. zmniejszona ilość pętli naczyniowych jest najlepszym kryterium różnicującym obie postaci objawu Raynauda. U chorych z pierwotną postacią objawu Raynauda po ekspozycji na niską temperaturę stwierdza się przedłużone zwolnienie przepływu krwi w kapilarach, fragmen-

Tabela 3. Różnicowanie pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda

Różnicowanie pierwotnego i wtórnego objawu Raynauda		
Cechy	Pierwotna postać	Wtórna postać
Choroby towarzyszące	Nie	Tak
Początek choroby	< 30. roku życia	> 30. roku życia
Ból w trakcie ataku	Niezbyt częsty	Częsty
Rozmieszczenie zmian	Symetryczne	Niesymetryczne
Obraz naczyń w kapilaroskopii	Prawidłowy	Poszerzone pętle naczyniowe, obszary awaskularyzacji
Przeciwciała przeciwjądrowe	Nieobecne/niskie miana	Wysokie miana
Obecność onycholizy i/lub <i>pterygium inversum</i>	Rzadko	Często
Owrodzenia opuszek palców	Rzadko	Często

tację kolumny krwi z tworzeniem się tzw. okienek osocza oraz ziarnisty charakter przepływu krwi, związany z agregacją krwinek czerwonych. W przypadku wtórnej postaci obraz kapilaroskopowy może być rozmaity, zależny od choroby podstawowej.

W przebiegu twardziny układowej, najczęściej współistniejącej z objawem Raynauda, w badaniu kapilaroskopowym mogą wystąpić:

- zaburzenia prawidłowego układu naczyń,
- redukcja liczby pętli naczyniowych i obecność obszarów awaskularyzacji,
- poszerzenie pętli naczyniowych (megakapilary),
- obecność pętli rozgałęzionych – wyraz nowotworzenia naczyń,
- obecność wybroczyn czapczkowatych.

Chorzy z podejrzeniem wtórnej postaci objawu Raynauda wymagają przeprowadzenia dokładnej diagnostyki niezbędnej do rozpoznania towarzyszącej choroby.

DR: Właściwe zróżnicowanie pierwotnej i wtórnej postaci objawu Raynauda jest niezwykle istotne ze względu na odmienną patogenezę, następstwa i leczenie. Kryteria różnicujące pierwotny i wtórny objaw Raynauda przedstawiono w tabeli 3.

Lecz.: Współczesne możliwości terapii zarówno pierwotnego, jak i wtórnego objawu Raynauda obejmują postępowanie: profilaktyczne, farmakologiczne, zabiegowe. Do tej pory nie opracowano metody, która byłaby złotym standardem w leczeniu objawu Raynauda. Wybór terapii jest zawsze sprawą indywidualną i zależy przede wszystkim od stopnia ciężkości objawów oraz istnienia ewentualnych powikłań (np. owrodzeń na dystalnych częściach kończyn o charakterze niedokrwiennym).

1. Postępowanie profilaktyczne to:

- unikanie czynników prowokujących wystąpienie objawów, czyli stresu, oziębienia, wibracji,
- zaprzestanie palenia tytoniu,
- nieprzyjmowanie leków, które przez swój profil farmakologiczny upośledzają krążenie obwodowe (przede wszystkim β -blokery),
- odpowiednia dieta może mieć protekcyjny wpływ przed wystąpieniem objawów, należą tu pokarmy

bogate w kwasy omega-3, skuteczność tej metody nie została jednak jak dotąd potwierdzona.

W postępowaniu profilaktycznym podstawowe znaczenie ma edukacja pacjenta i kształtowanie jego zachowań, a bardzo często również współpraca z psychologiem czy psychoterapeutą (w przypadku silnej komponenty psychicznej).

2. Postępowanie farmakologiczne:

- leki rozszerzające naczynia krwionośne poprzez relaksację mięśniówki gładkiej dystalnych tętniczek,
- blokery kanałów wapniowych – nifedypina, amlodypina, isradypina (pochodne dihydropirydynowe), diltiazem (pochodna benzotiazepiny),
- inhibitory konwertazy angiotensyny ACE II – kwiinalapril,
- antagoniści receptorów dla angiotensyny II – losartan,
- inhibitory enzymu fosfodiesterazy – pentoksyfilina (inhibitor fosfodiesterazy typu 4), cilostazol (inhibitor fosfodiesterazy typu 3) oraz sildenafil lub tadalafil (inhibitory fosfodiesterazy typu 5),
- antagoniści receptora dla endoteliny-1 – bosentan, sitaksentan i ambrisentan,
- prostanoidy – epoprostenol, treprostinil (analog o dłuższym okresie półtrwania), iloprost oraz alprostadil,
- blokery receptorów α_1 , zwane sympatykolytykami – prazosyna i doksazosyna,
- nitraty – triazotan glicerolu, L-arginina – głównie w terapii miejscowej,
- selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego – fluoksetyna,
- preparaty działające protekcyjnie na śródbłonek naczyniowy.

3. Postępowanie zabiegowe:

- Metody te polegają na wybiórczym „wylączeniu” požądanego regionu ciała spod unerwienia współczulnego (warunkującego skurcz naczyń krwionośnych). Objęte są one ogólnym określeniem – sympatektomia, co tłumacząc dosłownie, oznacza przecięcie włókien współczulnych.
- Sympatektomia chemiczna.

- Metody mikrochirurgii naczyniowej.

Lit.:

1. Bakst R, Merola JF, Franks AG i wsp. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 633-652.
2. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357: 2042-48.
3. Choi E, Henkin S. Raynaud's phenomenon and related vasospastic disorders. *Vasc Med* 2021; 26(1): 56-70.
4. Chatterje S. Management of Raynaud's phenomenon in the patient with connective tissue disease. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 2010; 12: 185-204.
5. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019; 80(11): 658-664.
6. Dooley A, Gao B, Bradley N i wsp. Abnormal nitric oxide in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology* 2006; 45: 676-84.
7. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)* 2020; 20(6): 580-587.
8. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34(1): 101474.
9. Lambova SN, Muller-Ladner U. New lines in therapy of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2009; 29: 355-363.
10. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vascular Health and Risk Management* 2010; 6: 167-177.
11. Michalska-Jakubus M, Chodorowska G, Krasowska D. Kapilaroskopia wału paznokciowego. Mikroskopowa ocena zmian morfologicznych mikrokrążenia w twarżynie układowej. *Post Dermatol Alergol* 2010; 2: 106-118.
12. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol* 2019; 38(12): 3317-3330.
13. Rychlik-Golema W, Mastej K, Adamiec R. The role of endothelin-1 and selected cytokines in the pathogenesis of Raynaud's phenomenon associated with systemic connective tissue diseases. *Int Angiol* 2006; 25: 221-7.
14. Sunderkötter C, Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systematic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45: 33-35.

Raynaud's phenomenon → Objaw Raynauda

Reactive angioendotheliomatosis, RAE →

Angioendotheliomatosis reactiva

Reactive perforating collagenosis → Reaktywna perforująca kolagenoza

● Reaktywna perforująca kolagenoza

Syn.: *Reactive perforating collagenosis, perforating dermatosis, perforating disorders.*

Def.: Jest to rzadkie schorzenie skóry, w którym nieprawidłowe włókna kolagenowe są wydalane przez naskórek. Istnieją 2 odrębne formy – dziedziczna, dziecięca i forma nabyta występująca u dorosłych.

Epid.: Postacie dziedziczne pojawiają się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie i są bardzo rzadkie.



Ryc. R-3. Reaktywna perforująca kolagenoza (dzięki uprzejmości dr. Mariusza Sulika).

Opisano występowanie rodzinne. Postać nabyta dotyczy osoby dorosłe.

Etiol.: Nieznana. Perforujące dermatozy to choroby skóry charakteryzujące się przeznaskórkową eliminacją materiału ze skóry właściwej, które można podzielić na dwie grupy: pierwotne i wtórne. Pierwotne dermato-

zy perforujące obejmują reaktywną kolagenozę perforującą, chorobę Kyrle'a, *elastosis perforans serpiginosa* i perforujące zapalenie mieszków włosowych. Wtórne dermatozy perforujące zostały opisane przez Rapiniego w 1989 r. i nazywane są nabytą reaktywną kolagenozą perforującą. Wystąpienie zmian poprzedzają niekiedy takie czynniki, jak działanie niskich temperatur lub tępe urazy, szczególnie w postaciach dziedzicznych. Postać nabyta dotyczy głównie pacjentów z cukrzycą lub przewlekłym upośledzeniem funkcji nerek, otrzymujących dializy.

Klin.: W postaciach dziedzicznych zmiany dotyczą najczęściej powierzchni wyprostnych kończyn, łokci i kolan oraz grzbietów rąk w formie nabytej rozwijają się na tułowiu i kończynach. Niekiedy występują również na twarzy. Zmiany chorobowe mają postać niewielkich (1-6 mm), keratotycznych grudek, koloru skóry. Zmiany początkowo są wielkości łebka od szpilki, a następnie (po ok. 3-5 tyg.) stają się grudkami do 6 mm średnicy. Wykwity mogą układać się linijnie, przypominając objaw Koebnera. Wykwity goją się samoistnie po 6-8 tygodniach, pozostawiając niewielkie blizny. Silny świąd jest cechą dotyczącą postaci nabytej. U osób z postacią dziedziczną dodatni bywa wywiad rodzinny. Choroba może współistnieć z cukrzycą, niewydolnością nerek, z niedoczynnością tarczycy, nadczynnością przytarczyc, chorobami wątroby oraz chłoniakami.

Hist.: Obserwuje się ogniskowe zniszczenie kolagenu z następową jego eliminacją przeznaskórkową. Widoczne są spodkowe zagłębienia w naskórku z zasadochłonne barwiącym się kolagenem.

DR: *Elastosis perforans serpiginosum*, *Kyrle disease*, *perforating folliculitis*, *prurigo nodularis*.

Lecz.: Zmiany z reguły samoistnie ustępują, ale często nawracają. Stosowane leki to izotretynoina, allopurinol, doksycyklina, a także fototerapia, emolienty i doustne leki przeciwhistaminowe, które zmniejszają świąd w nabytej postaci choroby.

Rok.: Zależy od postaci oraz chorób współistniejących.

Lit.:

1. Arora S, Malik A, Balki A. Reactive perforating collagenosis. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(2): 139-40.
2. Bansal M, Manchanda K, Kumar A. Reactive perforating collagenosis in two siblings. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013009023.
3. Berger RS. Reactive perforating collagenosis of renal failure/diabetes responsive to topical retinoic acid. *Cutis* 1989; 43/6: 540-42.
4. Bhat YI, Manzoor S, Qayoom S i wsp. Familial reactive perforating collagenosis. *Indian J Dermatol* 2009; 54(4): 334-7.
5. Chae KS, Park YM, Cho SH i wsp. Reactive perforating collagenosis associated with periampullary carcinoma. *Br J Dermatol* 1998; 139/3: 548-50.
6. Kandhari R, Sharma V, Ramesh V, Singh A. Familial reactive perforating collagenosis in three siblings. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80(1): 86-7.
7. Kanitakis J. Reactive perforating collagenosis. *Skinmed* 2018; 16(6): 390-396.

8. Mullins TB, Sickinger M, Zito PM. Reactive Perforating Collagenosis. 2022 Aug 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29083792.

9. Sehgal VN, Verma P, Bhattacharya SN, Sharma S. Familial reactive perforating collagenosis in a child: response to narrow-band UVB. *Pediatr Dermatol* 2013; 30(6): 762-4.

Recessive-X linked ichthyosis, RXLI → Rybia łuska recesywna sprzężona z chromosomem X

Recurrent erysipelas (Hutchinson) → Lity obrzęk twarzy w trądziku

Recurrent palmoplantar hidradenitis in children → Palmoplantar eccrine hidradenitis

Recurrent vesicular palmoplantar dermatitis, RVPD → Wyprysk potnicowy

Refsum disease → Refsuma zespół

Refsum syndrome → Refsuma zespół

● Refsuma zespół

Lokalizacja	Fenotyp	Fenotyp Numer MIM	Gen/ locus	Gen/ locus Numer MIM
10p13	Refsum disease	266500	PHYH	602026

Syn.: *Refsum syndrome*, *Refsum disease*, *ichthyosis heredopathia atactica polyneuriformis*, *phytanic acid storage disease*, *phytanic oxidase deficiency*, *hereditary motor sensory neuropathy type IV*.

Def.: Autosomalna recesywna postać rybiej łuski, związana z zaburzeniami lipidowymi i neurologicznymi.

Historia: Jeden z pierwszych opisów choroby przedstawił norweski neurolog Sigvald Bernhard Refsum w 1945 r.

Epid.: Bardzo rzadkie występowanie, u obu płci, częstość nieustalona. Opisano ok. 60 przypadków na świecie. Większość przypadków w Norwegii i w Anglii.

EtioPat.:

Mutacje w genie dla phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) zlokalizowanym na chromosomie 10p13 pomiędzy markerami D10S226 a D10S223.

Jest to choroba genetycznie heterogenna z ponad 55% przypadków niezwiązanych z genem PAHX. Niektórzy chorzy wykazują defekt w genie dla perforyny 7 (PEX7).

Transport i biochemiczne szlaki metabolizmu kwasu fitanowego zostały niedawno zdefiniowane poprzez klonowanie dwóch kluczowych enzymów, 2-hydroksylazy fitanoilo-CoA (PAHX) i liazy 2-hydroksyfitanoilo-CoA, wraz z potwierdzeniem ich lokalizacji w peroksysomach. PAHX, oksygenaza zależna od żelaza (II) i 2-oksoglutaranu znajduje się na chromosomie 10p13. Wykazano, że zmutowane formy PAHX są odpowiedzialne za niektóre, ale nie wszystkie przypadki choroby Refsuma. Wykazano, że niektóre przypadki są nietypowymi łagodnymi odmianami chondrodysplazji punktowej typu 1a. Inne nietypowe przypadki z niską zawartością kwasu fitanowego w osoczu mogą być spowodowane niedoborem racemazy alfa-metyloacylo-CoA. Model myszy z nokau-

tem białka transportującego sterol-2 (SCP-2) ma podobny fenotyp kliniczny do choroby Refsuma, ale do tej pory nie opisano żadnych mutacji w SCP-2 u człowieka.

Choroba charakteryzuje się biochemicznie akumulacją kwasu fitanowego, który jest produktem metabolizmu chlorofilu w surowicy i w tkankach. Chorzy są niezdolni do degradacji kwasu fitanowego, ponieważ mają zmniejszoną aktywność hydroksylazy fitanoilo-CoA (PhyH) enzymu peroksysomowego katalizującego pierwszy stopień alfa-oksydacji kwasu fitanowego.

Podwyższone stężenia tego kwasu prowadzą do gromadzenia się w tkankach, a także do obniżenia poziomu cholesterolu i lipoprotein na skutek estryfikacji i spichrzania. Możliwe jest zaburzenie metabolizmu wolnych kwasów tłuszczowych.

Klin.: Objawy rozwijają się progresywnie i powoli z manifestacją neurologiczną (łagodna obwodowa przerywana neuropatia, szumy w uszach, brak węchu), okulistyczną (np. upośledzenie widzenia, nocna ślepotą w wyniku *retinitis pigmentosa*), dermatologiczną (rybia łuska).

Objawy dermatologiczne

Objawy rybiej łuski pojawiające się w dzieciństwie (do okresu dojrzewania) przypominają postać zwykłą, łuski są cienkie, jasne

Plamy barwnikowe koloru żółtego zawierające złogi lipidów

Objawy neurologiczne i oczne

Postępujące uszkodzenie ośrodkowego i obwodowego UN wywołane spichrzaniem kwasu fitanowego w tkankach:

- upośledzenie umysłowe
- nieborność mózdkowa
- głuchota pochodzenia nerwowego
- obwodowa polineuropatia z niedowładami kończyn

Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (*retinitis pigmentosa*) prowadzące do utraty wzroku, zaćmy, oczopląsu

Pozostałe objawy

Zaburzenia rozwojowe twarzy:

- fałd nakątny powiek
- spłaszczona nasada nosa
- nisko osadzone uszy

Zaburzenia rytmu serca, kardiomiopatia

Zaburzenia kostne dłoni i stóp

Hist.: Pod mikroskopem obserwujemy ortokeratozę ze zmniejszoną grubością lub brakiem warstwy ziarnistej. Zmiany podobne jak w rybiej łusce zwykłej. Barwienie specjalne (Sudan) uwidacznia kropelki tłuszczów w komórkach warstwy podstawnej i ponad warstwą podstawną. W mikroskopie elektronowym widoczne powiększone i zniekształcone mitochondria.

Dgn.:

- Zwiększony poziom kwasu fitanowego w surowicy krwi powyżej 0,2 mg/dl.
- W płynie mózgowo-rdzeniowym występują zmiany białkowo-cytologiczne z poziomem białka do 100-600 mg/dl.
- Obniżone poziomy lipoprotein niskiej (LDL) i wysokiej (HDL) gęstości.

DR: W diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę zwłaszcza te rybie łuski, które mogą rozpoczynać się w późniejszym wieku, nie przy urodzeniu, w tym rybią łuskę zwykłą oraz dziedziczną recesywnie związaną z chromosomem X, a także zespół Sjögrena-Larssona.

Lecz.: Plazmafareza w ciężkich przypadkach. Dieta z wyłączeniem zielonych warzyw i produktów mlecznych powodująca obniżenie ilości kwasu fitanowego. Leczenie miejscowe skóry jak w postaci zwykłej rybiej łuski.

Rok.: Zmiany skórne mogą się poprawiać po wprowadzeniu diety i właściwej pielęgnacji skóry. Objawy neurologiczne prowadzą do kalectwa.

Lit.:

1. Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology, Blackwell Publishing, 2006; tom 2: 19.5-19.6.

2. Jansen GA, Waterham HR, Wanders RJA. Molecular basis of Refsum disease: sequence variations in phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) and the PTS2 receptor (PEX7). Hum Mutat 2004; 23: 209-218.

3. Pakzad-Vaezi KL, Maberley DA. Infantile Refsum disease in a young adult: case presentation and brief review. Retin Cases Brief Rep 2014 Winter; 8(1): 56-9.

4. Refsum S. Heredopathica atactica polyneuritiformis: a familial syndrome not hitherto described. Acta Psychiatr Scand Suppl 1946; 38: 1-303.

5. Tsang SH, Sharma T. Inborn errors of metabolism: Refsum disease. Adv Exp Med Biol 2018; 1085: 191-192.

6. Wanders RJ, Jansen GA, Skjeldal OH. Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: a review. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60(11): 1021-31.

7. Wierzbiński AS, Lloyd MD, Schofield CJ i wsp. Refsum's disease: a peroxisomal disorder affecting phytanic acid alpha-oxidation. J Neurochem 2002; 80(5): 727-35.

8. Wierzbiński AS, Mitchell J, Lambert-Hamill M i wsp. Identification of genetic heterogeneity in Refsum's disease. Europ J Hum Genet 2000; 8: 649-651.

REM zespół → Siatkowata rumieniowa mucynoza
Rendu-Webera-Oslera choroba → Oslera-Webera-Rendu zespół

Reticular erythematous mucinosis syndrome →

Siatkowata rumieniowa mucynoza

Reumatyczny rumień pierścieniowaty → Rumień brzeżny

Revesza zespół → Zinssera-Engmana-Cole'a zespół

Rhabdomyosarcoma → Mięśniakomięsak

prążkowanokomórkowy

Rhagas → Szczelina/rozpadlina

● Richnera-Hanharta zespół

Lokalizacja	Fenotyp	Fenotyp Numer MIM	Gen/ locus	Gen/ locus Numer MIM
16.q22.2	Tyrosinemia, type II	276600	TAT	613018

Syn.: Tyrozynemia typu II, *keratosis palmoplantaris circumscripta seu areata*, tyrozynemia oczno-skórna, *Oregon type tyrosinemia*, *TAT deficiency*.

Def.: Rzadko występujący, uwarunkowany genetycznie niedobór wątrobowej aminotransferazy cytozolowej, powodujący upośledzony rozkład tyrozyny.

Historia: Richner w 1938 r. i Hanhart w 1947 r. opisali zespół oczno-skórny, który charakteryzował się występowaniem opryszczkowych owrzodzeń rogówki i bolesną punktową hiperkeratozą palców dłoni i stóp. Richner w 1938 r. opisał występowanie rodzinne zmian skórnych u brata i siostry, gdzie tylko brat miał zmiany rogówkowe. Hanhart w 1947 r. zauważył, że rodzice tego pacjenta byli kuzynami drugiej linii.

Epid.: Opisano mniej niż 100 przypadków zespołu, głównie we Włoszech. W USA 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń (dotyczy wszystkich postaci tyrozynemii). W Ameryce Północnej w regionie Quebec występuje wyjątkowo wysokie nosicielstwo swoistej mutacji szacowane na 1 na 14 dorosłych.

EtioPat.: Zespół dziedziczony autosomalnie recesywnie jest wynikiem mutacji w genie dla aminotransferazy tyrozyny TAT. Wrodzony błąd katabolizmu wątrobowego tyrozyny kodowany jest na chromosomie 16q22-q24.

Niedobór aminotransferazy tyrozyny prowadzi do wzrostu w surowicy krwi poziomu tyrozyny oraz nieprawidłowych jej metabolitów w moczu.

Mechanizm uszkodzenia tkanek tłumaczony jest śródkomórkową krystalizacją tyrozyny i aktywacją enzymów lizosomalnych.

Klin.:

Objawy dermatologiczne

- Zmiany obecne od 1. roku życia
- Bolesne pęcherze, nadżerki głównie na dłoniach i stopach, czasem na kolanach i łokciach
- Wyniosłe, bolesne, nieregularnego kształtu punktowe ogniska nadmiernego rogowacenia, często z nadpotliwością

Objawy oczne

- Często w 1. roku życia (zwykle w pierwszej dekadzie) i z reguły poprzedzają zmiany skórne
- Zapalenie spojówek, światłowstręt i łzawienie spowodowane złogami kryształków tyrozyny w rogówce (lampa szczelinowa)
- Rozwój opornego na leczenie ciężkiego drzewkowatego zapalenia rogówki z owrzodzeniami prowadzącymi do ślepoty

U mniej niż 50% pacjentów występują objawy upośledzenia umysłowego

Hist.: Hiperkeratoza, akantozą, parakeratoza, a czasami opisywana hiperkeratoza z epidermolizą. Badanie w mikroskopie elektronowym wykazujące ziarnistości cytoplazmatyczne pozwala ustalić rozpoznanie. Zmiany skórne są związane z naciekami granulocytów obojętnochnych wielojądrazystych.

Dgn.: Wykrywa się podwyższony poziom tyrozyny w osoczu i jej metabolitów w moczu. Poziomy aminokwasów w naskórku mogą być wyższe jak w surowicy.

DR: Różne postacie rogowca dłoni i stóp. Postacie pęcherzowego oddzielania się naskórka. W tyrozynemii typu I nie występują zmiany skórne.

Lecz.: Dieta z ograniczeniem fenyloalaniny i tyrozyny wprowadzona możliwie jak najszybciej. Czasami konieczna transplantacja rogówki. Zmiany skórne reagują na leczenie retinoidami.

Rok.: Zespół Richnera-Hanharta jest bardzo labilną chorobą i przy dobrej restrykcyjnej diecie z wyłączeniem fenyloalaniny i tyrozyny jest możliwe całkowite ustąpienie zmian ocznych i skórnych.

Lit.:

1. Barr DGD, Kirk JM, Laing SC. Outcome of tyrosinemia type II. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1249-50.
2. Hanhart E. Neue sonderformen von Keratosis palmo-plantaris, u.a. eine regelmaessig-dominante mit systematisierten Lipomen, ferner 2 einfach-rezessive mit Schwachsinn und z. T. mit Hornhautveraenderungen des Auges (Ektodermatosyndrom). *Dermatologica* 1947; 94: 286-308.
3. Paige DG, Clayton P, Bowron A i wsp. Richner-Hanhart syndrome (oculocutaneous tyrosinemia type II). *J Roy Soc Med* 1992; 85: 759-60.
4. Richner H. Hornhautaffektion bei Keratoma palmaris et plantaris hereditarium. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1938; 100: 580-588.

● Riley-Smitha zespół

Lokalizacja	Fenotyp	Fenotyp Numer MIM	Gen/ locus	Gen/ locus Numer MIM
10q23.31	<i>Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, Riley-Smith syndrome</i>	153480	<i>PTEN</i>	601728

Syn.: Zespół Bannayana-Zonany, zespół Bannayana-Rileya-Ruvalcaby (BRRS), zespół Ruvalcaby-Myhre'a-Smitha, Ruvalcaba-Myhre-Smith syndrome (RMSS).

Def.: Uwarunkowany genetycznie zespół paraneoplastyczny (z predyspozycją do nowotworów) z kręgu zespołu Cowdena i Proteusa o dziedziczeniu autosomalnym dominującym.

Historia: Lekarze Harris D. Riley, Jr i William R. Smith w 1960 r. opisali zespół występujący w rodzinie. George A. Bannayan w 1971 r. przedstawił triadę objawów: tłuszczakowatość/naczyniakowatość/makrocefalia, a Jonathan Zonana i wsp. w dwóch pracach z lat 1975 i 1976 przedstawili przypadek zespołu u ojca i jego dwóch synów (autosomalne dominujące dziedziczenie). Rogelio H.A. Ruvalcaba w 1980 r. zaprezentował dwóch pacjentów z makrocefalią, polipowatością jelita i przebarwieniami skóry prącia, rozpoznając zespół Sotosa, ale Dawid Weyhe Smith wykazał, że są to dwie różne choroby.

Epid.: Częstość występowania zespołu Bannayana-Rileya-Ruvalcaby jest nieznana. Uważa się, że zespół Cowdena, jeden z zespołów związanych z wariantami genu *PTEN*, występuje u około 1 na 200 000 osób w Stanach Zjednoczonych. Ze względu na zmienne i często subtel-