

Jacek Szepietowski, Beata Wiśnicka

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Zmiany skórne u chorych z zespołami otępiennymi

## Cutaneous changes in patients with demential syndromes

### Streszczenie

Ostatnio w piśmiennictwie coraz częściej zwraca się uwagę na fakt starzenia się społeczeństwa. Wzrasta też częstość występowania chorób związanych z wiekiem — naczyniowych i zwyrodnieniowych schorzeń układu nerwowego, będących przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych, upośledzających funkcjonowanie w życiu codziennym.

Powiązania skóry z chorobami układu nerwowego znane są od dawna. Zarówno naskórek, jak i tkanka nerwowa powstają z tego samego listka zarodkowego — ektodermy, co może przekładać się na powiązania kliniczne zaburzeń obu narządów. Aspekty dermatologiczne w różnego typu otępieniach można podzielić na kilka grup: zmiany jatrogenne (powikłania skórne po leczeniu otępienia), zmiany skórne wynikające z zaniedbań higienicznych, świąd psychogeny/neurogeny, zmiany skórne będące elementem zespołów chorobowych ze współistniejącym otępieniem, zmiany skórne towarzyszące otępieniu o podłożu naczyniowym, zmiany we włosach i paznokciach w chorobie Alzheimera. Należy również wymienić bardzo rzadkie zespoły chorobowe, w których biopsja skóry jest preferowaną metodą potwierdzenia rozpoznania — chorobę Lafora oraz zespół CADASIL.

**Słowa kluczowe:** otępienie, zmiany skórne

### Abstract

In the aging population vascular and degenerative nervous system diseases leading to cognitive functions impairment — and where age is main risk factor, will grow. The most often found among them seems to be Alzheimer's disease (50–70% cases of dementia), dementia with Lewy bodies, vascular type of dementia and others.

Connections between skin and nervous system are common as both, epidermis and nervous system, originate from ectoderma. Dermatological aspects of dementia could be divided into the following groups: iatrogenic lesions, skin lesions due to poor hygiene, psychogenic/neurogenic pruritus, skin lesions as an element of syndromes with dementia, skin lesions associated with vascular dementia, hair and nail abnormalities in Alzheimer's disease and skin as object, where diagnostic procedures could be performed (Lafora's disease, CADASIL syndrome).

**Key words:** dementia, skin lesions

### Wstęp

Ostatnio w piśmiennictwie często zwraca się uwagę na zjawisko epidemiologiczne polegające na tym, że w miarę rozwoju medycyny stale zwiększa

się liczba osób starszych. Wśród licznych chorób starczych dość dużą grupę stanowią zaburzenia funkcji poznawczych, upośledzające funkcjonowanie w życiu codziennym, a prowadzące do utraty zdolności do samodzielnego życia. Tak zwane łagodne zaburzenia

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jacek Szepietowski  
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM  
ul. Chałubińskiego 1, 50–368 Wrocław  
tel. (0 71) 784 22 89, faks (0 71) 327 09 42, e-mail: jszepiet@derm.am.wroc.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 33–37  
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

funkcji poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*), plasujące się w obszarze granicznym — pomiędzy starzeniem fizjologicznym i patologicznym, rozpoznaje się u 15–30% osób w wieku 60 lat i starszych [1]. Otępienie, zmiany bardziej zaawansowane niż MCI, stwierdza się u 2–6% osób powyżej 65 r.ż. [2]. Badania nad zaburzeniami czynności poznawczych w chorobach neurodegeneracyjnych dotyczą najczęściej choroby Alzheimera, uważanej za najbardziej powszechną formę schorzeń otępiennych (50–75% wszystkich przypadków demencji), otępienia czołowo-skroniowego, choroby Parkinsona, otępienia z ciałami Lewy’ego czy choroby Huntingtona. Do innych przyczyn otępienia zalicza się zmiany naczyniowe leżące u podłoża otępienia naczyniopochodnego (wielozawałowego, poudarowego, miażdżycowego). Kolejną grupę zaburzeń otępiennych stanowią choroby neurozwyrodnieniowe, charakteryzujące się odkładaniem w ośrodkowym układzie nerwowym i niektórych tkankach patologicznych izoform określonych białek. Wymienia się tu chorobę Creutzfelda-Jakoba oraz inne schorzenia wywoływane przez priony, tzw. pasażowalne encefalopatie gąbczaste [1].

Wpływ chorób układu nerwowego na skórę znany jest od dawna. Zarówno naskórek, jak i tkanka nerwowa powstają z tego samego listka zarodkowego — ektodermy, co może przekładać się na powiązania kliniczne zaburzeń obu narządów. Wydaje się, iż aspekty dermatologiczne w różnego typu zespołach otępiennych można podzielić na kilka grup (tab. 1).

## Zmiany skórne wynikające z zaniedbań higienicznych

Zakażenia skóry u chorych z otępieniem wynikają najczęściej bezpośrednio z zaniedbań higienicznych. Często rozwojowi zakażenia sprzyja przewle-

kłe leżenie w łóżku, co łączy się ze wzmożoną wilgotnością oraz wyższą temperaturą. Korzystne warunki do rozwoju drobnoustrojów stwarzają również zmiany troficzne skóry, nietrzymanie moczu oraz spożywanie posiłku w pozycji leżącej. Ocenia się, że choroby infekcyjne skóry stanowią 35% wszystkich zakażeń nabytych w domach pomocy społecznej, przy czym nie ma różnicy w częstości występowania zakażeń skóry u chorych z różnymi postaciami otępienia. Tak duży odsetek infekcji skóry spowodował wprowadzenie w Stanach Zjednoczonych specjalnego programu zapobiegawczego, mającego na celu ograniczenie zakażeń skóry u przewlekle chorych, w tym u pacjentów otępiatych [3, 4]. Do najczęstszych zakażeń skóry należą: infekcje mieszane gronkowcowo-paciorkowcowe (liszajec zakaźny, niesztowice) oraz zakażenia powodowane przez same gronkowce (ropne zapalenie mieszków włosowych, czyrak i czyracznosc). Wśród rezydentów domów opieki społecznej, z których dużą grupę stanowią pacjenci z otępieniem, częściej niż w populacji ludzi zdrowych spotyka się ciężką postać świerzbu, tzw. świerzbu norweski, rozwijający się u osób z zaburzeniami immunologicznymi i chorobami psychicznymi. Nawarstwione strupo-łuski z nieznacznie nasilonym świadem o uogólnionym umiejscowieniu (łącznie z twarzą i skórą okolicy międzyopatkowej) tworzą obraz chorobowy [5, 6].

## Świąd

Świąd, klasyfikowany obecnie jako oddzielny rodzaj czucia powierzchniowego, a uważany za najczęstszy objaw subiektywny w dermatologii, szczególnie często występuje w populacji osób w wieku późnej dorosłości. U osób po 65 r.ż. zazwyczaj towarzyszy mu różnie nasilona suchość skóry. Patogeneza śwładu nie jest jednorodna i w wielu stanach chorobowych nie jest do końca poznana. Świąd neurogenny obserwuje się przy zaburzeniach czynności układu nerwowego, a psychogenna postać śwładu dotyczy pacjentów z różnymi zaburzeniami psychicznymi [7]. Biorąc pod uwagę podeszły wiek większości chorych otępiatych, stwierdzany u nich śwład skóry najprawdopodobniej jest wypadkową śwładu psychogenego/neurogennego i śwładu starczego. W obrazie klinicznym często obserwuje się przeczasy, które są przyczyną wtórnych zakażeń. Praktyczne możliwości terapeutyczne są dość mocno ograniczone. Niewątpliwie należy zadbać o odpowiednie nawilżenie/natłuszczenie skóry, przewlekle stosując emolienty. Nie bez znaczenia pozostaje podawanie doksepiny oraz rozpoczęcie psychoterapii [8].

**Tabela 1. Aspekty dermatologiczne w różnych typach zespołów otępiennych**

**Table 1. Dermatological aspects in different dementia**

1. Zmiany skórne wynikające z zaniedbań higienicznych
2. Świąd
3. Zmiany jatrogenne
4. Zmiany skórne będące elementem zespołów chorobowych ze współistniejącym otępieniem
5. Zmiany skórne towarzyszące otępieniu o podłożu naczyniowym
6. Zaburzenia dotyczące włosów i paznokci w chorobie Alzheimera
7. Skóra jako miejsce występowania diagnostycznych wskaźników otępienia

## Zmiany jatrogenne

Do jednych z najczęściej spotykanych działań niepożądanych, będących wynikiem wielu stosowanych metod farmakoterapeutycznych, zalicza się osutki skórne. Zanotowano, iż ekstrakty z Ginkgo biloba, używane w leczeniu zaburzeń krążenia centralnego, obwodowego oraz otępienia, przyczyniały się do powstawania uogólnionej alergicznej osutki skóry [9]. Ponadto działania niepożądane niektórych leków mogą objawiać się współwystępowaniem zmian skórnych i otępienia. Właśnie taką sytuację opisano po leczeniu trójcyklicznymi preparatami przeciwdepresyjnymi, kiedy to zmianom skórnym i otępieniu towarzyszyła obwodowa neuropatia i *myoclonus* [10].

## Zmiany skórne będące elementem zespołów przebiegających z otępieniem

Istnieje wiele zespołów chorobowych, w których, oprócz innych zaburzeń, otępienie współwystępuje ze zmianami skórnymi. Pelagra (*pellagra*), będąca najczęściej wynikiem niedoboru niacyny (tryptofanu w diecie), charakteryzuje się tzw. triadą objawów D: *dermatitis* (zmiany skórne), *diarrhea* (biegunka) i *dementia* (otępienie). Zmiany skórne są zazwyczaj pierwszą manifestacją kliniczną choroby. Są to ogniska obrzękowo-rumieniowe, umiejscowione na skórze ekspozowanej na działanie promieniowania ultrafioletowego. Zmiany mogą imitować poparzenie słoneczne. Z czasem przyjmują fioletowy kolor, a ich powierzchnia jest nieznacznie złuszczana. Niekiedy w obrębie zmian rozwijają się pęcherze i mogą powstawać nawet owrzodzenia. Przewlekłe zmiany charakteryzują się lichenifikacją i rogowaceniem czerwieni wargowej. Obrzmiały czerwony język jest częstym i typowym, wielokrotnie integralnym, objawem choroby. W przebiegu pelagry występują uporczywe bóle brzucha oraz biegunki, nieraz krwawe, a także zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Zmiany skórne odpowiadają znacznie lepiej na leczenie preparatami niacyny niż zmiany otępienne [11–13].

W boreliozie (*borreliosis*) pierwszym objawem klinicznym jest rozszerzający się obwodowo rumień w kształcie okręgu, tzw. rumień przewlekły pełzakowaty Lipschütza (*erythema chronicum migrans Lipschützi*). W środkowej części zazwyczaj zaznaczone jest miejsce ukłucia klesza (obrzękowa grudka). Nieleczony utrzymuje się nawet przez kilka miesięcy. Przy długotrwałym zakażeniu na skórze może dochodzić do rozwoju zanikowego zapalenia skóry kończyn (*acrodermatitis chronica atrophicans*). W początkowej fazie schorzenia występują naciezione,

czerwonawe plamy, jednak skóra odsiebnych części kończyn szybko ulega znacznemu scieńczeniu. Jest pomarszczona, z charakterystycznie przeświecającymi przez nią naczyniami żyłnymi. Niekiedy może dochodzić do powstawania zmian twardzinopodobnych. W boreliozie — jako schorzeniu wielonarządowym — oprócz zmian skórnych obserwuje się zaburzenia układu krążenia (bloki serca, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, niewydolność lewej komory serca) oraz zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne [11, 14]. Badania amerykańskie sugerują, że zmiany neurologiczne i psychiatryczne dotyczą aż do 40% chorych z zakażeniem *Borrelia burgdorferi*. Wiadomo też, że w przebiegu boreliozy dochodzi do rozwoju otępienia, paranoi, schizofrenii czy depresji [15].

Zespół Wernera (*Werner syndrome*) znany jest również jako zespół przedwczesnego starzenia się. W drugiej dekadzie życia, zazwyczaj przed 30 rż., rozwojowi zmian miażdżycowych naczyń krwionośnych towarzyszy zanik tkanki mózgowej i otępienie. Na skórze pojawiają się zmiany poikilodermiczne, tkanka podskórna ulega scieńczeniu, ogniska nadmiernego rogowacenia pojawiają się w okolicy kolan i łokci. Włosy siwieją, następuje ich uogólnione wypadanie. Zespół dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Defekt genu dotyczy chromosomu 8p12-p11 [16].

## Zmiany skórne towarzyszące otępieniu o podłożu naczyniowym

U chorych z otępieniem spowodowanym zmianami naczyniowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego niejednokrotnie stwierdza się charakterystyczne zmiany skórne pod postacią *livedo reticularis/racemosa*, objawu typowego dla zespołu Sneddona [17–19] oraz tzw. zespołu *blue rubber bleb nevus* [20, 21].

Charakterystycznemu obrazowi klinicznemu zespołu Sneddona (*Sneddon syndrome* — *livedo reticularis*) towarzyszy niedotlenienie niewielkich obszarów ośrodkowego układu nerwowego, prowadzące do udarów mózgu, postępującego otępienia i zaburzenia widzenia. Niekiedy rozwijają się zmiany narządowe o miernym nasileniu, zazwyczaj procesem chorobowym objęte są nerki i serce. Całość obrazu klinicznego może przypominać zespół antykardiolipinowy, przy czym w zespole Sneddona brak jest przeciwciał antykardiolipinowych [18, 19].

Zespół *blue rubber bleb nevus (blue rubber bleb nevus syndrome)* jest sporadycznie występującym zespołem chorobowym. Niekiedy może on dziedziczyć się w sposób autosomalny dominujący. W obrazie klinicznym dominują mnogie, bolesne, tkliwe,

niebieskawe naczyniaki jamiste. Mogą pojawić się w różnych obszarach skóry, chociaż częściej umiejscawiają się na skórze twarzy i kończyn. Często podobne naczyniaki stwierdza się w obrębie przewodu pokarmowego. Znane są przypadki współwystępowania zespołu ze zmianami otępiennymi, będącymi wynikiem wynaczynień i malformacji naczyniowych w obrębie tkanki mózgowej [11, 20, 21].

## Zaburzenia dotyczące włosów i paznokci w chorobie Alzheimera

Niektórzy autorzy sugerowali zaburzenia strukturalne włosów długich, występujące u pacjentów z chorobą Alzheimera, jednak obserwacji tych w pełni nie potwierdzono w późniejszych badaniach [22–24]. Wykazywano obecność zaburzeń strukturalnych owłosienia u 85% pacjentów z chorobą Alzheimera, natomiast w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 35%. Najczęściej były to zaburzenia o charakterze włosów pseudoskręconych (*pseudopili torti*) (70%) i rozszczepu węzłowego włosów (*trichorrhexis nodosa*) (38%). Również u 38% chorych sugerowano obecność zmian struktury powłoczki włosa [24].

Spotyka się również doniesienia o zmianie zawartości mikroelementów we włosach i paznokciach u pacjentów z chorobą Alzheimera [25–27]. W tej grupie chorych wykazano obniżone stężenia glinu (Al), wapnia (Ca) i magnezu (Mg) we włosach. Dodatkowo stwierdzono dodatnią korelację stężenia Al ze stężeniem Ca i Mg oraz ujemną zależność pomiędzy stężeniem Al i mózgowym przepływem krwi [25]. Inni autorzy sugerowali ponadto zaburzenia dotyczące stężenia bromu (Br), kobaltu (Co), rtęci (Hg), potasu (K) i cynku (Zn) [26]. W paznokciach wykazano tendencję do obniżonego stężenia Hg i wzrostu stężenia K i Zn. Zmniejszenie stężenia rtęci (Hg) istotnie korelowało z długością i nasileniem otępienia. Zmiany mikroelementów w płytkach paznokciowych obserwowano już w początkowym stadium choroby [27].

## Skóra jako miejsce występowania wskaźników otępienia

W przypadkach rzadko występujących zespołów chorobowych przebiegających z otępieniem skóra może służyć jako materiał diagnostyczny. W zespole CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), rzadkiej chorobie naczyniowej przebiegającej z towarzyszącymi migrenami, nawrotowymi epizodami niedokrwieniami i otępieniem (naczyniowym) o wczesnym początku, biopsja skóry jest diagnostyczna i pow-

szechnie uznawana za preferowaną formę potwierdzenia rozpoznania. W mikroskopii elektronowej stwierdza się ziarnisty, elektronowo gęsty materiał w ścianie naczyń skórnych (przy *lamina basalis* komórek mięśniowych). Podobne zmiany obserwuje się w obrębie mózgu, nerwów i mięśni szkieletowych, przy czym dostępność skóry jednoznacznie wskazuje na możliwość wykorzystania do diagnostyki właśnie tej tkanki [28–30].

Innym przykładem może być choroba Lafora (*morbus Lafora*) — rzadka odmiana padaczki z towarzyszącym otępieniem, rozpoczynającej się w drugiej dekadzie życia. W obrazie klinicznym dominują napady padaczkowe, drgawki kloniczne mięśni oraz postępujące otępienie. Również w tym przypadku biopsja skóry jest preferowaną metodą diagnostyczną. W barwieniu PAS (*para aminosalicylate*) stwierdza się wewnątrzcytoplazmatyczne wielocukrowe twory (ciałka Lafora) w dystalnej części przewodów wyprowadzających ekrynowych gruczołów potowych [31–33].

Wykazano, że reaktywność naczyń krwionośnych skóry na bodźce (np. acetylocholinę) jest obniżona u pacjentów z chorobą Alzheimera. Dochodzi również do ograniczenia przepływu krwi przez naczynia skórne [34, 35]. Według niektórych autorów badanie reaktywności naczyń krwionośnych skóry może być dodatkową metodą potwierdzającą rozpoznanie choroby Alzheimera. Ponadto stwierdzono podwyższoną ekspresję mRNA dla preseniliny-1 w hodowli fibroblastów skóry pacjentów z chorobą Alzheimera [36]. Dalsze badania z pewnością wyjaśnią ewentualną przydatność tego spostrzeżenia w diagnostyce choroby Alzheimera.

## Podsumowanie

Do czasu odkrycia możliwości zapobiegania, leczenia lub choćby modyfikowania przebiegu zespołów otępiennych liczba chorych z pewnością będzie o wiele większa, dlatego w dzisiejszej praktyce lekarskiej istotna wydaje się znajomość aspektów dermatologicznych w otępieniach różnego typu.

## Piśmiennictwo

1. Leszek J. Choroby otępienie. Continuo, Wrocław 2003.
2. Jorm A. The epidemiology of Alzheimer's disease related disorders. Chapman and Hall, Nowy Jork, Londyn 1990.
3. Siragusa M., Schepis C., Palazzo R. i wsp. Skin pathology findings in cohort of 1500 adult and elderly subjects. Int. J. Dermatol. 1999; 38: 361–366.
4. Magaziner J., Tenney J.H., DeForge B. i wsp. Prevalence and characteristics of nursing home-acquired infections in the aged. Am. Geriatr. Soc. 1991; 39: 1071–1078.
5. Zafar A.B., Beidas S.O., Sylvester L.K. Control of transmission of Norwegian scabies. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2002; 23: 278–279.

6. Wilson M.W., Philpott C.D., Breer W.A. Atypical presentation of scabies among nursing home residents. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: 424–427.
7. Szepietowski J. Świąd i jego patogenza. *Dermatol. Klin. Zabieg.* 1999; 1: 45–48.
8. Szepietowski J., Reich A. Zasady postępowania w świądzie skóry. *Dermatol. Estet.* 2002; 4: 251–256.
9. Mossabeb R., Kraft D., Valenta R. Evaluation of allergic potential of Ginkgo biloba extracts. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2001; 113: 580–587.
10. Federico A., Palmeri S., Malandrini A. i wsp. Dementia, myoclonus, peripheral neuropathy, and lipid-like material in skin biosy during psychotropic drug treatment. *Biol. Psychiatry* 1992; 32: 721–727.
11. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatology.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Nowy Jork 2000.
12. Pasmans S.G., Preesman A.H., van Vloten W.A. Pellagra (deficiency of vitamin B3 or of the amino acid tryptophan): a disease still extant in the Netherlands. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1998; 142: 1880–1882.
13. Hendricks W.M. Pellagra and pellagralike dermatoses: etiology, differential diagnosis, dermatopathology, and treatment. *Semin. Dermatol.* 1991; 10: 282–292.
14. Wąsik F., Baran E., Szepietowski J. *Zarys dermatologii klinicznej.* Volumed, Wrocław 1995.
15. Fallon B.A., Niels J.A. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am. J. Psychiatry* 1994; 151: 1571–1583.
16. Goto M. Werner's syndrome: from clinics to genetics. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18: 760–766.
17. Reilly M., Higgins J., Dinn J., Hutchinson M. Livedo reticularis and dementia. *J. Neurol.* 1990; 237: 328.
18. O'Riordan J.I., Javed M., Murphy R., Hutchinson M. Sneddon's syndrome — clinical course and out-come. *Ir. Med. J.* 1995; 88: 66–67.
19. Antoine J.C., Michel D., Garnier P. i wsp. Sneddon syndrome: 9 cases. *Rev. Neurol. (Paris)* 1994; 150: 435–443.
20. Vig E.K., Brodtkin K.I., Raugi G.J., Gladstone H. Blue rubber bleb nevus syndrome in a patient with ataxia and dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2002; 15: 7–11.
21. Hashimoto Y., Eto K., Uyama E., Uchino M., Araki S. Blue-rubber-bleb-nevus syndrome presented vascular dementia and chronic DIC — a case report. *Rinsho. Shinkeigaku* 1989; 29: 202–208.
22. Bruno G., Bruse L., Rossi A., Calvieri S. Hair abnormalities in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 347: 901.
23. Berker D., Jones R., Mann J., Harwood G. Hair abnormalities in Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 350: 34.
24. Bonafe J.L., Cambon L., Ousset P.J., Pech J.H., Bellet H., Vallat C. Abnormal hair samples from patients with Alzheimer disease. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 1300.
25. Kobayashi S., Fujiwara S., Arimoto S. i wsp. Hair aluminium in normal aged and senile dementia of Alzheimer type. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 317: 1095–1109.
26. Vance D.E., Ehmann W.D., Markesbery W.R. Trace element imbalances in hair and nails of Alzheimer's disease patients. *Neurotoxicology* 1988; 9: 197–208.
27. Vance D.E., Ehmann W.D., Markesbery W.R. A search for longitudinal variations in trace element levels in nails of Alzheimer's disease patients. *Biol. Trace. Elem. Res.* 1990; 26–27: 461–470.
28. Walsh J.S., Perniciaro C., Meschia J.F. CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy): diagnostic skin biopsy changes determined by electron microscopy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 1125–1127.
29. Schultz A., Santoianni R., Hewan-Lowe K. Vasculopathic changes of CADASIL can be focal in skin biopsies. *Ultrastruct. Pathol.* 1999; 23: 241–247.
30. Ruchoux M.W., Brulin P., Leteurtre E., Maurage C.A. Skin biopsy value and leukoariaiosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 903: 285–292.
31. White J.W. Jr., Gomez M.R. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. *J. Cut. Pathol.* 1988; 15: 171–175.
32. Iannaccone S., Zucconi M., Quattrini A. i wsp. Early detection of skin and muscular involvement in Lafora disease. *J. Neurol.* 1991; 238: 217–220.
33. Rubio G., Garcia Guijo C., Mallada J.J., Cabello A., Garcia Merino A. Diagnosis by axilla skin biopsy in an early case of Lafora's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55: 1084–1085.
34. Algotsson A., Nordberg A., Almkvist O., Winblad B. Skin vessel reactivity is impaired in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1995; 16: 577–582.
35. Kalman J., Szakacs R., Torok T. i wsp. Decreased cutaneous vasodilatation to isometric handgrip exercise in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; 17: 371–374.
36. Ikeda K., Urakami K., Arai H. i wsp. The expression of presenalin 1 mRNA in skin fibroblasts and brains from sporadic Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2000; 11: 245–250.