

Ide o etiopatogenetické agens, terapeutikum, alebo superinfekciu pri bioptickom vyšetrení chronického vředu predkolenia?

Is it an etiopathogenetic agent, a therapeutic agent, or a superinfection during a biopsy examination of a chronic leg ulcer?

Adamicová, K.¹, Mikolajčík, A.², Kompaníková, J.³, Tobiášová, K.¹

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Chirurgická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav mikrobiológie a imunológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Chronický, niekedy recidivujúci vred dolných končatín má rôznu etiopatogenézu a podľa príčiny aj modifikovaný základný histopatologický obraz. Vred predkolenia vo varikóznom teréne má svoje základné usporiadanie a to nepravidelný tvar, nekrotickú debris v centre, proliferatívne a produktívne okraje. Spodina je tvorená granuláciami, hojí sa pomaly a často ostáva povlečená hnisavou membránou. Občas hnilobne zapácha. Tento obraz nerobí závažné diferenciálno-diagnostické problémy. Patológ - bioptik však má povinnosť nájsť konkrétne zmeny, ktoré mu umožnia spresniť diagnózu vředu a tým pomôcť terapii (vaskulitída, pyoderma gangrenosum, infekcie, trauma, a iné).

V našom príspevku prezentujeme nezvyčajné histopatologické zmeny u pacienta s chronickým opakujúcim sa vredom predkolenia. Bioptické vyšetrenie a kompletizované anamnestické a klinické údaje vyriešili aj odpoveď na otázku v nadpise, či ide o etiopatogenetické agens, liečebné terapeutikum, alebo superinfekciu. Išlo o výtrusový prach výtrusových rastlín, najmä plavúňa obyčajného.

Kľúčové slová: chronický ulkus predkolenia, výtrusový prach plavúňa obyčajného

Abstract

Chronic, sometimes recurring ulcer of the lower limbs has a different etiopathogenesis and, depending on the cause, a modified basic histopathological picture. A leg ulcer in a varicose area has its basic arrangement, namely an irregular shape, necrotic debris in the center, proliferative and productive edges. The scum is formed by granulations, heals slowly and often remains covered with a purulent membrane. Sometimes it smells putrid. This image does not pose serious differential diagnostic problems. However, the bio-optic pathologist has the duty to find specific changes that will allow him to make the diagnosis of the ulcer more precise and thereby help the therapy (vasculitis, pyoderma gangrenosum, infections, trauma, etc.).

In our paper, we present unusual histopathological changes in a patient with chronic recurrent foreleg ulcer. Biopsy examination and completed anamnestic and clinical data also resolved the answer to the question in the title, whether it is an etiopathogenetic agent, a therapeutic agent, or a superinfection. It was the spore dust of spore-bearing plants, especially the common sea buckthorn.

Key words: chronic ulcer of the foreleg, spore dust of *Lycopodium clavatum* (common club moss)

Úvod

Vred predkolenia (*ulcus cruris*) je strata kožnej substancie, ktorá zasahuje rôzne hlboko do podkožia. Ide o chronickú ranu s dobou hojenia trvajúcou viac než 6 týždňov. Vzniká následkom závažných trofických zmien tkaniva predtým poškodeného predchádzajúcim

ochorením, najčastejšie vaskulárnym. Postihuje pacientov v staršom veku a ide často o polyetiologické ochorenie [1], pričom najčastejšou príčinou (85 %) vzniku vředu v tejto oblasti sú primárne varixy, či flebotrombóza (*ulcus cruris venosum*), z arteriálnych príčin vzniká cca 10 % vředov a 5 % vředov má iné príčiny [2].

Iné príčiny možno rozdeliť do niekoľkých skupín: a) iné cievne príčiny – lymfatické cievy, b) nádorové príčiny – spinocelulárny karcinóm, bazocelulárny karcinóm, malígný melanóm, lymfómy, metastázy, c) prejavy infekcie – huby, baktérie, mykobaktérie, parazity, d) autoimúnne mechanizmy – vaskulitídy, iné, e) z krvných príčin – hematogénne a koagulačné, f) z iných príčin – metabolických príčin, z neuropatických ochorení, či so zmiešanou patogenézou [3]. V oblasti predkolenia možno nájsť aj vredy po traume (zvyčajne bez komplikácií a hojenie je rýchlejšie) [4] a aj chronický vred bez známej etiopatogenézy a s častými problémami pri hojení ako ulceróznym prejavom pyoderma gangrenosum (neinfekčná neutrofilná dermatóza), histopatologicky diagnostikovaná per exclusionem [5]. Histopatologický obraz chronického ulkusu kože je pomerne uniformný.

Histopatologický obraz vredu kože

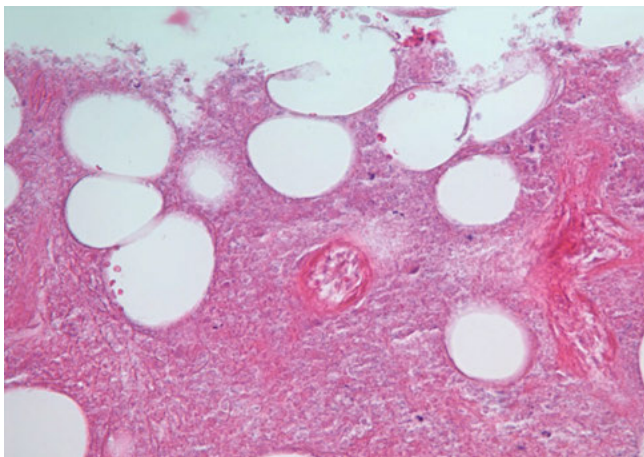
Na povrchu vredu nachádzame vrstvu zloženú z exsudovaného fibrínu a leukocytov. Hlbšie sa nachádza vrstva bohatá na kapiláry, medzi ktorými je hojný počet leukocytov, lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek. Niekedy možno sledovať kapiláry, ktoré vytvárajú kľučky obrátené konvexitou hore. Epiderma na okraji ulkusu je zachovaná, často sa ohýba a previsuje do defektu. V kóriu sú dilatované kapiláry a na hranici defektu je zápalový infiltrát rôznej aktivity. Najhlbšia vrstva je fibro-angioblastická, podľa dĺžky trvania lézie až kolagenizovaná. Fibroblasty sú orientované zvyčajne kolmo na angioproliferatívne cievy. Vaskularizácia a bunečnosť sa v chronickom vrede stráca. Podľa etiológie a patogenézy sa tento základný obraz typicky mení [6].

Kazuistický prípad

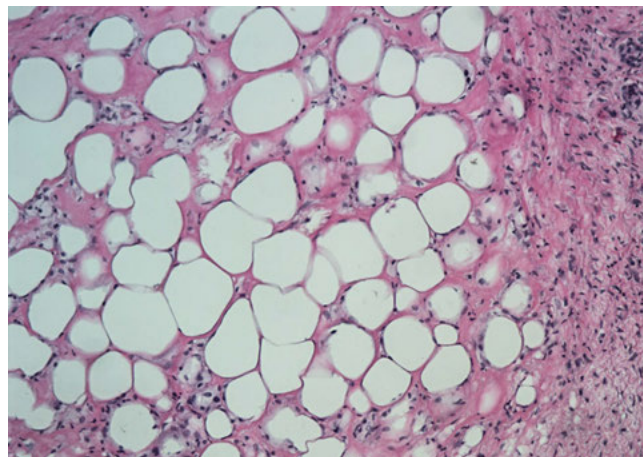
Pacient narodený v roku 1963, pred rokmi s vykonanou transplantáciou obličky, v súčasnosti na dlhodobej systémovej imunosupresívnej terapii, mal pri prvom bioptickom vyšetrení 60, a pri opakovanom vyšetrení 61 rokov. Prvé vyšetrenie bioptizovalo ložisko na koži pravého lýtka s klinickou dg. suponované erythema nodosum (?), či vaskulitída (?). Histopatologický obraz zodpovedal prevažne lobulárnej nekrotizujúcej a fibrotizujúcej zmiešanej panikulitíde (Obr. 1, 2). Epiderma, ani horná časť dermy v odoslanom materiáli neboli zachytené. O viac ako pol roka nasledovala ďalšia biopsia zo susednej lokality, označená ako hlboký defekt kože pravého predkolenia, so suponovaním klinických dg. erythema nodosum či panikulitída. Histologický obraz zodpovedal hlbokému chronickému ulkusu, v povrchovej vrstve s rozsiahlou nekrózou tkaniva. Pod nekrózou sa nachádzala výrazná nešpecifická zápalová angioproliferatívna a fibroproliferatívna reakcia (Obr. 3). Napriek výraznej nekróze tkaniva bol zápalový infiltrát aktívneho zmiešaného charakteru disperzný a nenápadný. Mimoriadnym nálezom na povrchu nekrotickej debris ulkusu bola kolekcia početných sférických či oválnych štruktúr v priemere cca 0,03 až 0,04 mm. Obal teliesok bol hrubý, na vonkajšej strane ojedinele s ostrými výčnelkami. Centrum teliesok bolo prázdne, alebo obsahovalo rôzne početné drobné guľaté štruktúry (Obr. 4, 5). PAS pozitivita nebola výrazná, PAS s diastázou sa znázorňovali iba o málo bledšie. V polarizovanom svetle častice nevykazovali birefraktnosť. Predbežný záver biopsie: nález sme hodnotili ako nešpecifický nekrotizujúci chronický ulkus kože s mohutnou reaktívnou angioproliferatívnou zónou v periférii od steny ulkusu, v nekrotickej debris so (zatiaľ) neznámymi štruktúrami plesňového (?), rastlinného (?), či iného (?) pôvodu (Obr. 4, 5). Chirurgia sme informovali, že neznáme štruktúry budeme študovať a konzultovať, so snahou o náleze a získanom diagnostickom závere jednoznačne informovať.

Tabuľka 1 • Použité metódy bioptického vyšetrenia

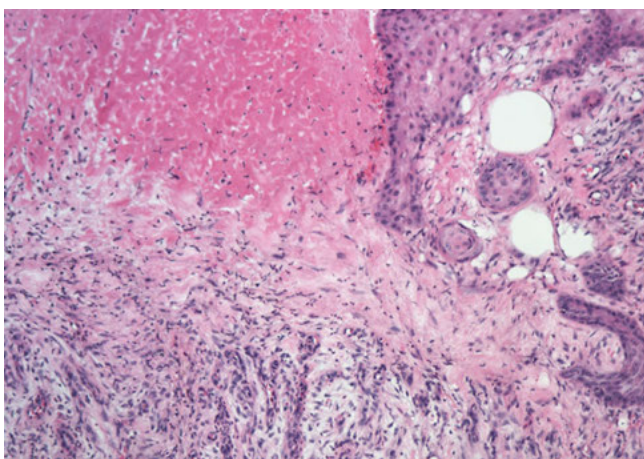
IHC/vyšetrenie	Nález	Lokalizácia
CD3+ T-Ly	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
CD20+ B-Ly	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
CD30+ elementy	-	
CD68+ histiocyty	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
Kappa+/Lambda+ polyklonové Pl	+/+	Zápalový infiltrát v oblasti periférie steny ulkusu
MPO+ leukocyty	+	Povrchová lokalizácia ulkusu
CD34+	+	Endotel ciev, najmä v úsekoch výraznej proliferácie
SMA+	+	V zrejších stenách ciev proliferovaných v okolí ulkusu
Špeciálne metódy		
PAS	+	Sferoidné telieska na povrchu ulkusu
PAS+ diastáza	+/-	Sferoidné telieska na povrchu ulkusu
Gram	-/-	



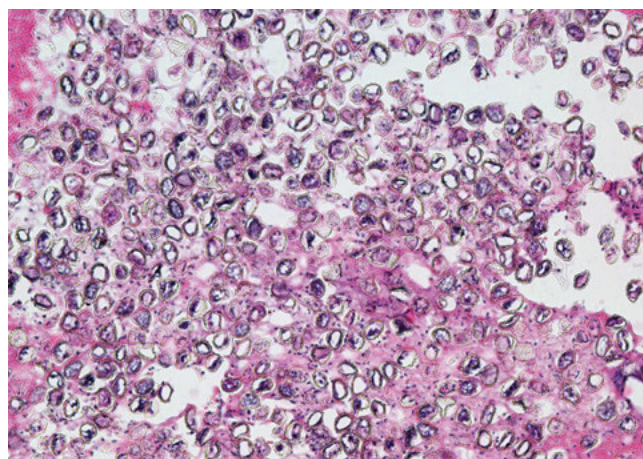
Obr. 1 • Excízia z prvej biopsie. Nekróza tukového tkaniva podkožia. V centre fibrinoidná nekróza ciev s tvorbou trombu (HE, obj. 20x)



Obr. 2 • Fibromatózny zápal v septách aj lobuloch podkožného tuku z prvej biopsie (HE, obj. 10x)

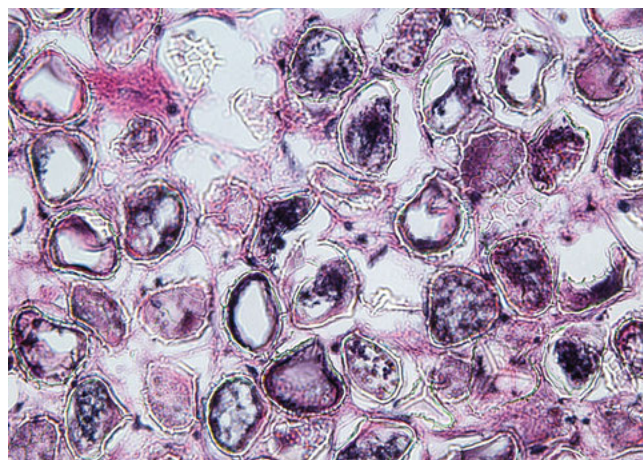


Obr. 3 • Excízia z druhej biopsie. Okraj chronického vredu predkolenia. Vred je ohraničený epidermou. V centre nekróza, v spodine vertikálne proliferované cievy (HE, obj. 20x)



Obr. 4 • Nález arteficiálnych štruktúr v nekrotickej debris povrchu ulkusu (HE, obj. 10x)

V ďalšom diagnostickom postupe sme postupovali empiricky. Zvažovali sme prítomnosť plesní, rastlinných častíc, či iných neznámych teliesok. Materiál sme v ďalšom postupe konzultovali s Ústavom mikrobiológie a imunológie JLF UK v Martine na potvrdenie alebo vylúčenie nami supponovanej adiasporomykózy pre zdanlivú podobu sferul *Emmonia crescens* s nami opísanými štruktúrami. Tieto štruktúry majú schopnosť po prenesení do prostredia s teplotou 37°C konvertovať z fázy mycelárnej do parazitickej za tvorby charakteristických mnohjadrových hrubostenných sferul (adiaspor). Táto mykóza však nebola potvrdená, navyše ide skôr o agens vyvolávajúci respiračnú, nie kožnú infekciu [7]. V ďalšom postupe sme diferenciálnu diagnostiku zamerali na možnosť, že pacient si sám liečil vred fytoterapiou, najskôr tinktúrou z kvetov ľalie bielej. Po histopatologickom experimente sme túto možnosť vylúčili pre úplne odlišný vzhľad buniek



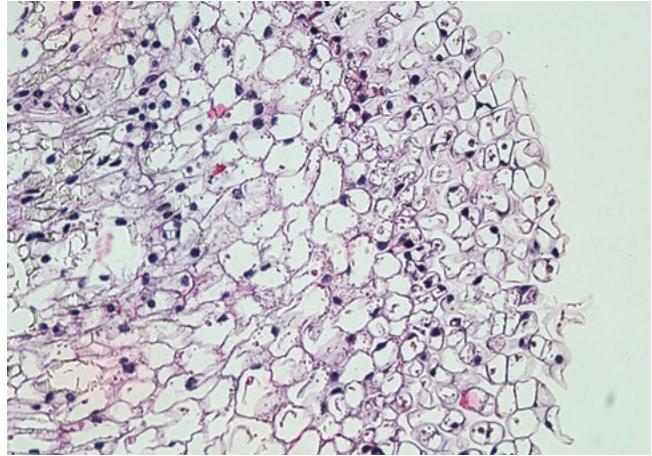
Obr. 5 • Detail sférických štruktúr obsahujúcich bodkové čiastočky, ohraničené hrubou membránou, niekde s ostrými výbežkami na povrchovej vrstve (HE, obj. 40x)

a štruktúr získaných z kvetu ľalie bielej (Obr. 6). V ďalšom sme zaslali bioptické mikrofoto s opísanými štruktúrami na pracovisko Prírodovedeckej fakulty UK, Biologickej sekcie na Katedru botaniky. Štúdiom mikrofotografie bolo zistenie, že nejde o peľ, ale o zmes spór, t. j. výtrusov výtrusných rastlín, prevažne papradorastov, t.j. sladničorastov, ako aj spór *Polypodia*, *Pteridia* a fragmentov z plavúňa – *Lycopodium* (Obr. 4, 5). Evidentne išlo o zmes výtrusov výtrusných rastlín z lesného prostredia [8]. Pri prvej pooperačnej kontrole pacienta bola rana primerane zhojená, stehy boli extirpované. Na opakujúcu sa a doplňujúcu anamnestickú otázku klinika pacient odpovedal, že po návšteve liečiteľa, od ktorého získal jemný žltý prášok pod názvom plavúň obyčajný (*Lycopodium clavatum*), si týmto zasypával povrch ulkusu. Podobne ako sme uviedli v predbežnom náleze, sme mohli definitívnu diagnózu ukončiť konštatovaním, že ide o chronický recidivujúci ulkus predkolenia nešpecifického charakteru, bez jednoznačnej možnosti vyjadriť sa k etiopatogenéze ulkusu s nálezom výtrusov výtrusových rastlín z lesného prostredia (Obr. 7, 8).

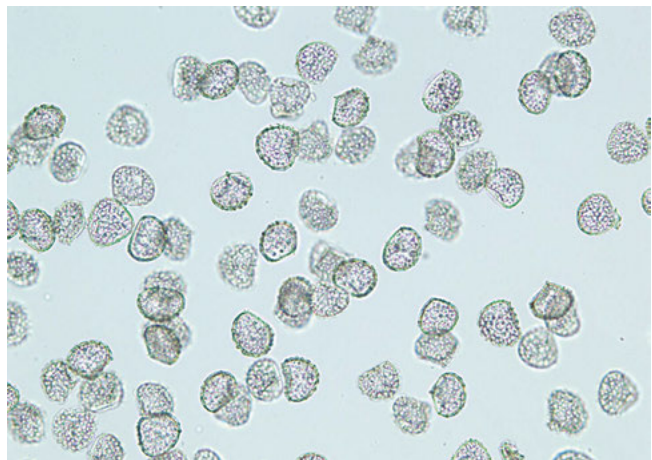
Diskusia

Vredy predkolenia patria medzi najčastejšie patologické stavy zasahujúce dolné končatiny. Dajú sa ľahko diagnostikovať voľným okom. Chronický vred predkolenia, označovaný aj ako chronický vred dolných končatín, je chronická rana, ktorá nemá tendenciu na hojenie po troch mesiacoch adekvátnej liečby alebo nie je úplne zahojená ani po 12 mesiacoch. Približne 1 % celosvetovej populácie bude mať vred predkolenia niekedy v priebehu svojho života. Vredy predkolenia predstavujú významné bremeno pre pacientov, ich ošetrovateľov a rodiny, lekárov, ako aj celý zdravotný systém. Vredy predkolenia môžu spôsobovať sociálnu izoláciu, ohrozovať rodinný život a ovplyvňovať pracovnú schopnosť pre bolesti, časté liečebné procedúry a návštevy u lekárov. Liečba pacientov s chronickými ranami predstavuje záťaž pre celú spoločnosť.

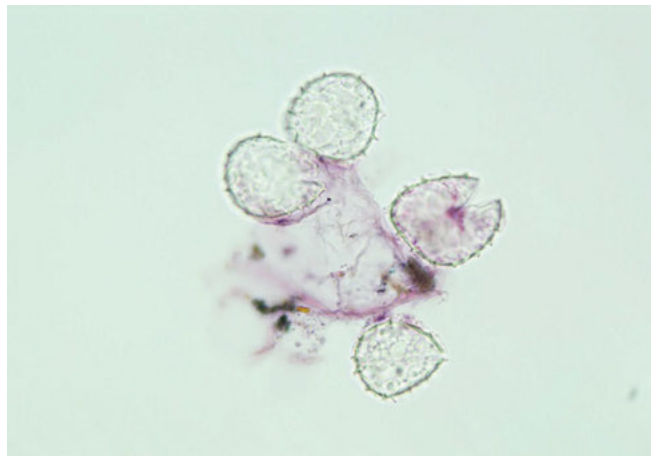
Správna diagnostika je základom pre adekvátny manažment a vyvarovanie sa nesprávnej liečbe, ktorá môže oddialiť hojenie, spôsobiť zhoršenie rany a poškodenie pacienta. Presná diagnostika je kritická z hľadiska úspešnej liečby. Meranie parciálneho tlaku kyslíka (TcPO₂), určenie členkovo-brachiálneho tlakového indexu (ABPI) a duplexná sonografia sú základnými diagnostickými metódami, ktoré umožňujú správny terapeutický postup [9]. Tieto metódy patria do klinického inštrumentária. Nie každý ulkus je nutné diagnostikovať aj biopticky, pretože nie sú vždy histopatologicky príznačné. Obraz chronického ulkusu je pri vyvinutom štádiu pomerne jednoduchý: na povrchu nachádzame exsudáciu fibrínu a drť leukocytov, pod týmto detritom je vrstva nekrózy (niekedy fibrinoidnej). Nekróza je ohraničená nešpecifickým granulačným tkanivom rôzneho stupňa



Obr. 6 • Histologický nález rastlinných buniek kvetu ľalie bielej (HE, obj. 10x)



Obr. 7 • Natívny preparát výtrusov plavúňa obyčajného (HE, obj. 10x)



Obr. 8 • Cytoblok z prášku plavúňa obyčajného (HE, obj. 20x)

zrelosti. Proliferované kapiláry sa vyvíjajú vertikálne k povrchu. V dolnej tretine sú fibroblasty, lymfocyty, histiocyty v rôznom pomere a množstve a ďalej formácia kolagénovej časti spodiny a steny ulkusu

[10]. Najmä začínajúci a „zrelý“ ulkus, ak vzniká na určitom patogenetickom podklade, môže byť presnejšie určený. Napr. ulkus na základe trombangitis obliterans (je typický arteritídou, flebitídou, rýchlou obturujúcou trombózou, niekedy s minimálnou rekanalizáciou), či ulkus pri pyoderma gangrenosum (ide o „sterilný“ ulkus bez prítomnosti patogénnych mikroorganizmov, s odlišným správaním sa pri chirurgickej terapii), dna (arthritis urica), kde môžeme dokázať prítomnosť zmnoženého metabolitu. U nádorových vredoch dokazujeme primárne či sekundárne nádorové ochorenie, u infekčných vredoch môžeme kultiváciou alebo špeciálnymi farbivými metódami dokázať niektoré z patogénnych mikroorganizmov, a pod.

V niektorých prípadoch (ako uvádzame v našom príspevku) možno diagnostikovať nepoznané štruktúry, ktoré si vyžadujú precízny diferenciálno-diagnostický postup aj s inými medicínskymi či paramedicínskymi pracoviskami. Na povrchu ulkusu sme našli telieska, ktoré mohli byť morfológicky adiasporomykózou (*Emmonia crescens*), ktorú vylúčili mikrobiológovia. V prípade potvrdenia tejto možnosti by mohlo ísť o vyvolávateľa, alebo spoluvyvolávateľa ochorenia. Na prírodovedeckom, botanickom pracovisku však boli poznané výtrusy výtrusových rastlín z lesného prostredia, pričom pacient potvrdil „terapiu“ chronického ulkusu výtrusmi plavúňa obyčajného, na odporúčanie liečiteľa. Išlo teda o prírodné fytofarmaceutikum. Plavúň obyčajný (*Lycopodium clavatum*) sa často používa v homeopatii. V liečiteľstve sa používa hlavne výtrusový prach. Svetložltý prach sa používa na zásyp rán, ako dermatologikum a pilulkový konspergens. Spóry tvorí z polovice tuk, ďalej obsahujú sporoníny (20 %), hydroxykávovú kyselinu, malé množstvo alkaloidov a sacharózu. Na území Slovenska patrí medzi chránené rastliny [11]. Z dôvodu nariadenia EÚ nie je možné uvádzať liečivé účinky tejto rastliny [12]. Aj tak sa možno domnievať, že práve tento prášok bol príčinou

Tabuľka 2 • Rôzne príčiny vzniku chronického vredu predkolenia (upravené podľa [9])

Vaskulárne	Tumory
venózne	skvamocelulárny karcinóm
arteriálne	bazalióm
zmiešané	melanóm
Neuropatické	sarkóm
diabetické	Infekcie
tabes dorsalis	bakteriálne
syringomyelia	plesňové
Metabolické	protozoálne
diabetes mellitus	Iné a/alebo z neznámych príčin
dna	napr. pyoderma gangrenosum
prolidasová deficiencia	a/alebo zaradené do viac skupín
Hematologické	napr. Morbus Winiwarther-Buenger (trombangitis obliterans). Môže byť arteriálna oklúzia, alebo zápal (?).
sickle cell anémia	
kryoglobulinémia	
Trauma	
tlak	
poškodenie	
popálenie	

toho, že napriek rozsiahlej a hlbokjej nekróze sme v chronickom vrede zaznamenali iba riedky zápalový infiltrát.

Záver

Príspevok uvádzame z dôvodu čoraz častejších netypických a arteficiálnych nálezov v inak klasickom bioptickom náleze kožných ochorení. Opis a fotografický materiál má slúžiť zorientovať sa bioptikom a dermatohistopatológom pri identifikácii takýchto nálezov.

Literatúra

1. Wu B, Shinohara M. Pyoderma gangrenosum. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinontumorphyodermagangrenosum.html>. Accessed January 23rd, 2024.
2. Bércový vřed. https://www.wikiskripta.eu/w/B%C3%A9rcov%C3%BD_v%C5%99ed. 2022
3. Pospíšilová A. Bércový vřed. Dermatologie pro praxi [online]. 2008, roč. 2, vol. 2, 79-84.
4. Kopal T. Terapeutické možnosti pri rezistentnom vrede. Dermatologická prax, 2009, 3(4); 163-166.
5. Colonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's pathology of the skin. 4th ed. Vol. 1, Elsevier 2012, Chapter 15 Neutrophilic and eosinophilic dermatoses; 631-628.
6. Brozman M, Ondruš B. Úvod do histopatológie. Obzor 1968; 435.
7. Kodoušek R. Mykózy. UP v Olomouci 2003; 200.
8. Mičieta K. Personálna informácia, e-mail 18.01.2024.
9. Mareschova K, Štvrtinová V. Differencia diagnosis of the leg ulcer. Vask. med., 2020;12(1):17-23.
10. Thomas C. Santritter. Histopathology. B. C. Decker Inc. Toronto-Philadelphia 1989; 386.
11. Wikimedians Slovakia. Plavúň obyčajný. (2021). https://sk.wikipedia.org/wiki/Plav%C3%BA%C5%88_oby%C4%8Dajn%C3%BD
12. Plavúň obyčajný. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/prir-farmacia-plavun-obycajny-vnat-716168.html>

Podakovanie

Ďakujeme pracovníkom Ústavu mikrobiológie a imunológie Jesseniovej lekárskej fakulty UK pod vedením Doc. MUDr. Eleny Novákovej, PhD., ako aj pracovníkom Katedry botaniky Prírodovedeckej fakulty UK pod vedením prof. MUDr. Karola Mičietu, PhD. za spoluprácu pri diagnostikovaní výtrusov v bioptických vzorkách prezentovaného prípadu. Taktiež ďakujeme laborantkám a laborantom Ústavu patologickej anatómie JLF UK a UNM za technické spracovanie vyšetrovaného materiálu.