

1 / 2024

ISSN 1339-5297



www.ldvo.sk

12. ročník

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskych vied, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

Liečba

DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine



Liečba DERMATOVENEROLOGICKÝCH Ochorení

1 / 2024
Ročník 12
ISSN 1339-5297
www.ldvo.sk

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho vied, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., juraj.pec@uniba.sk

Zástupca vedúceho redaktora

MUDr. Klára Martinásková, PhD., kaja.martin@post.sk

Zástupca vedúceho redaktora pre histopatológiu

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc., katarina.adamicova@uniba.sk

Redakčná rada

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Ing. Peter Beňo

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

MUDr. Tatiana Hurtová, PhD.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

MUDr. Táňa Rajcigelová, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, IČO: 31 565 239

Adresa pre korešpondenciu:

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, tel. +421 43 4132503, e-mail: ldvo@ldvo.sk, www.ldvo.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, www.beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

Časopis "Liečba dermatovenerologických ochorení" vychádza pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a Univerzitnej nemocnice v Martine. Všetky články uverejnené v časopise budú aj súčasťou portálu pre kontinuálne vzdelávanie v dermatovenerológii Slovenskej lekárskej komory. Všetky uverejnené články prešli recenzným konaním.

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza štvrtročne. Za obsah, koncepciu a zameranie časopisu zodpovedá redakčná rada. Za obsahovú, štylistickú a grafickú stránku reklamy zodpovedajú reklamní partneri. Príspevky, inzerciu, reklamy a objednávky adresujte na vydavateľa časopisu. Vydavateľ a redakčná rada nenesú zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov alebo inzercie a reklamu. Zasláné príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: Marec 2024

©2023, B E M E R, s.r.o.

Časopis je indexovaný v Bibliographia medica Slovaca a zaradený do citačnej databázy CiBaMed

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

po miernej zime, čo sa už stáva takmer pravidlom, nás pravdepodobne čakajú teplé až horúce jarné a letné mesiace. Mierne zimy spôsobujú prežívanie veľkého množstva hmyzu, invazívne druhy nevyvímajúc. Môžeme preto očakávať, okrem u nás už štandardných letných infekcií, aj nové formy infekčných ochorení, vyvolávaných práve týmito invazívnymi druhmi, a s tým spojený nárast lokálnych, ale aj celkových alergických reakcií vznikajúcich po poštípaní rôznymi druhmi hmyzu, alebo aj po požití potravín kontaminovaných baktériami a ich toxínmi.

Okrem už niekoľko rokov trvajúcej epidémie COVID-19 sa budeme v klinickej praxi stále častejšie stretávať s ochoreniami neznámeho pôvodu, kde nemožno vylúčiť ako možný spúšťač ochorenia infekciu, najčastejšie baktériami skupiny *Borrelia species* (píšeme v článku o kutánnom pseudolymfóme).

Stretávame sa s ochoreniami, ktoré s odstupom času môžu mať súvislosť s prekonanou infekciou COVID-19. Výskum problematiky HPV dokazuje etiologickú súvislosť so vznikom viacerých spinocelulárnych karcinómov aj v inej ako genitálnej lokalizácii u mužov i žien.

Zaujímavá je tiež problematika ulcerácií dolných končatín a ich rôznorodá etiológia, pri diagnostike ktorých okrem zaužívaných vyšetrení môže pomôcť aj vyšetrenie histologické, po správne zvolenom mieste biopsie tkaniva.

Veríme, že tak ako v predchádzajúcich číslach časopisu *Liečba dermatovenerologických ochorení* aj toto prvé vydanie v roku 2024 obohatí poznatky našich čitateľov. Časopis LDVO je bežne prístupný na svojej webovej stránke (www.ldvo.sk).

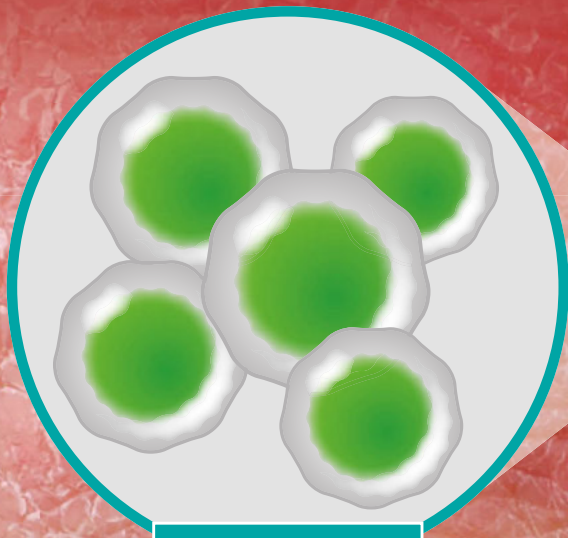
Všetkým našim čitateľom prajeme peknú jar a pekné, ničím nerušené veľkonočné sviatky.

za redakčnú radu

Juraj Pěč, šéfredaktor

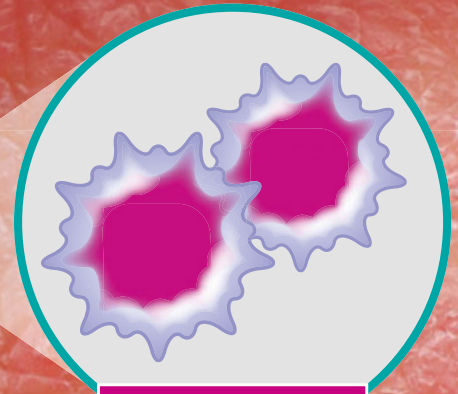
OBSAH

3	Liečba psoriázy ixekizumabom, kazuistika The treatment of psoriasis with ixekizumab, a case report Linkeschová, E.
7	Kutánný pseudolymfóm, stručný prehľad Cutaneous pseudolymphoma cutis, short review Pěč, J., Rajcigelová, T., Neplechová, T., Vorčáková, K., Adamicová, K.
11	Carcinoma spinocellulare Carcinoma spinocellulare Pěč, J., Pěčová, K. jr., Vorčáková, K., Rajcigelová, T., Minariková, E.
14	Bazocelulárny karcinóm, stručný prehľad Carcinoma basocellulare, short review Pěč, J., Minariková, E., Urbanček, S., Mažgútová, E.
19	Ide o etiopatogenetické agens, terapeutikum, alebo superinfekciu pri bioptickom vyšetrení chronického vredu predkolenia? Is it an etiopathogenetic agent, a therapeutic agent, or a superinfection during a biopsy examination of a chronic leg ulcer? Adamicová, K., Mikolajčík, A., Kompaníková, J., Tobiášová, K.
24	Repetitóriium: Epithelioma malherbei calcificans Adamicová, K.



bunka Treg
protizápalová

Preukázateľné zachovanie počtu Treg buniek²



bunka Trm
prozápalová

Významná redukcia počtu Trm buniek už od 4. týždňa liečby¹

Treg: regulačné T-bunky (regulatory T cells); Trm: pamätová bunka (Tissue-resident memory T cells)

Skrátená informácia o lieku TREMFYA[®]

Názov lieku a lieková forma: Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere. **Účinná látka:** Každá naplnená injekčná striekačka, resp. každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku. **Indikácie*:** Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Dávkovanie a spôsob podávania*:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w). Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby. **Psoriatická artritída:** Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w). V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. Tremfya je určená na subkutánne použitie. Podrobné informácie nájdete v SPC. **Špeciálne skupiny pacientov*:** Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov. O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov, resp. ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené, resp. veľmi obmedzené informácie. Použitie Tremfye sa neskúmalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. **Osobitné upozornenia*:** Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku. Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). Antituberkulóza liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze. V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie. Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe. Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súčasne podávať živé vakcíny. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečenej enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom. Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečenej enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest. V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou boli do 24. týždňa v skupinách liečených guselkumabom častejšie hlásené udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz* (8,6 % v skupine s režimom q4w a 8,3 % v skupine s režimom q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %) a takisto bola častejšie hlásená nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka boli nežiaduca udalosti v podobe zvýšených hladín transamináz hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w a nežiaduca udalosť v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom (po 24. týždni nebola skupina s placebom).* Podrobné informácie nájdete v SPC. **Predávkovanie*:** V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa u ňo neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba. **Interakcie:** Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450. Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. **Fertilita, gravidita a laktácia*:** Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Tremfye počas gravidity. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčenie dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zretelom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Balenie:** Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky, alebo v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C), chrániť pred mrazom a svetlom. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgicko. **Registračné čísla:** EU/1/17/1234/001, EU/1/17/1234/002, EU/1/17/1234/003, EU/1/17/1234/004. **Dátum poslednej revízie textu*:** 07/2022

*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

Liek je viazaný na lekársky predpis. Liek je hradený z verejného zdravotného poistenia v indikáciistredne závažná až závažná ložisková psoriáza u dospelých. Skôr, ako liek predpíšete, obznaníte sa, prosím, s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). SPC je dostupná na vyžiadanie na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, s. r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel.: +421 (0)2/3240 8400, <https://www.janssen.com/slovakia/>

Literatúra: 1. Angsana J, et al. Higher IL-10+ T cell and Treg cell counts in psoriatic skin are associated with super response to guselkumab: data from the Phase 3b GUIDE trial. Poster presented at ISID 2023; Tokyo, Japan; 10–13 May 2023. 2. Mehta H, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyte and T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. Secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141:1707–1718. 3. SPC: Súhrn charakteristických vlastností lieku TREMFYA[®] 7/2022. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-pro>

Liečba psoriázy ixekizumabom, kazuistika

The treatment of psoriasis with ixekizumab, a case report

Linkeschová, E.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Louisa Pasteura Košice

korešpondencia: linkesch.erika@gmail.com

Súhrn

Prezentujeme prípad 35-ročného pacienta s ťažkou formou psoriázy. Po zlyhaní lokálnej, konvenčnej systémovej liečby, biologickej liečby adalimumabom, bola pacientovi v druhej línii ordinovaná biologická liečba inhibítorom IL-17 ixekizumab. Ixekizumab preukázal veľmi rýchlu terapeutickú odpoveď a vysokú mieru účinnosti v podobe čistej kože (PASI 0).

Kľúčové slová: psoriáza, ixekizumab, PASI 0

Abstract

We present the case of a 35-year-old patient with a severe form of psoriasis. After the failure of local, conventional systemic treatment, biological treatment with adalimumab, the patient was prescribed second-line treatment with the IL-17 inhibitor ixekizumab. Ixekizumab demonstrated a very rapid therapeutic response and a high rate of efficacy in the form of clear skin (PASI 0).

Key words: psoriasis, ixekizumab, PASI 0

Úvod

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá s vysokou špecifitou inhibuje (neutralizuje) IL-17A (homodimer IL-17A aj heterodimer IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví kompletnou regresiou psoriatických ložísk. Molekula ixekizumabu bola pripravená technológiou genetického inžinierstva, kde variabilný fragment úplne humánnej protilátky triedy IgG4 bol in vitro prenesený z vysoko selektívnej myšej protilátky proti ľudskému IL-17A, čím vznikla humanizovaná protilátka s 98,2 % sekvenciou proteínov ľudského pôvodu [1, 2]. Autorka prezentuje prípad stredne ťažkej až ťažkej formy psoriázy finálne úspešne liečenej ixekizumabom.

Kazuistika

35-ročný pacient, automechanik, prekonal bežné detské ochorenia, bez častých infektov. Fajčí asi 15 cigariet denne, je sledovaný na bronchitis chronica nicotinic. Rodinná anamnéza psoriázy je negatívna, bolesti kĺbov neudáva. Prvé prejavy psoriázy začali v 17-tom roku jeho veku. Spúšťacím faktorom bol pravdepodobne úraz (poranenie ruky). Prvé prejavy psoriázy začali na ľavej ruke, v priebehu týždňa aj v kapilíciu, postupne s generalizáciou po celom tele. Priebeh ochorenia bol chronicko-stacionárny,

psoriáza bola klasifikovaná ako stredne ťažká forma, bez pustulácie a artralgie. Pacient udával zhoršovanie prejavov v zime, po konzumácii pikantných jedál a po prekonaní akútnych respiračných infekcií. Pacient bol najprv liečený lokálnymi externami, ako sú analógy vitamínu D, kortikosteroidné a keratolytické externá a tiež UV fototerapiou, iba s minimálnym terapeutickým efektom.

V rokoch 2008 až 2009 bola zahájená systémovej perorálna liečba 25 mg acitretínu denne. Liečba acitretínom bola ukončená pre nedostatočný klinický efekt.

V rokoch 2013 až 2014 bol do celkovej liečby zavedený cyklosporín v dávke 3 – 4 mg/kg. V prvom roku liečby došlo k parciálnej remisii, postupne však nález na liečbu cyklosporínom nereagoval. Od roku 2015 bola zahájená injekčná liečba metotrexátom v dávke 15 mg jedenkrát týždenne. Na začiatku terapie bol efekt primeraný, postupne sa klinický obraz psoriázy zhoršoval. Počas systémovej liečby bol pacient bez výskytu vedľajších nežiaducich prejavov, bez celkových ťažkostí, udával pálenie aj svrbenie kože, ložiská boli občas bolestivé.

Pacient po splnení kritérií pre biologickú liečbu absolvoval krčné, stomatologické aj urologické vyšetrenie, bez fokálnej infekcie. Plúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulózu.

Koncom roka 2015 bola zahájená biologická liečba adalimumabom podľa odporúčanej dávkovacej schémy, 40 mg každé 2 týždne. Liečba bola dobre tolerovaná aj efektívna.

V roku 2018 bola pacientovi diagnostikovaná artériová hypertenzia a antihypertenzívna liečba. Vzhľadom na prácu v zahraničí pacient biologickú liečbu opakovane prerušoval, čo viedlo k zlyhaniu a ukončeniu liečby adalimumabom.

V lete roku 2018 bola pacientovi aplikovaná prvá dávka ixekizumabu podľa štandardnej dávkovacej schémy, ktorá trvá dodnes. Už po prvej aplikácii ixekizumabu došlo k 80 %-nému zlepšeniu klinického nálezu psoriázy s postupnou úplnou regresiou psoriázy s PASI 0 (Obr. 1 – 5).



Obr. 1a • Psoriáza hrudníka pred liečbou



Obr. 1b • Psoriáza hrudníka po 12 týždňoch liečby ixekizumabom (PASI 0)



Obr. 2a • Psoriáza chrbta pred liečbou



Obr. 2b • Psoriáza chrbta po 12 týždňoch liečby ixekizumabom (PASI 0)



Obr. 3a • Psoriáza boku pred liečbou



Obr. 3b • Psoriáza boku po 12 týždňoch liečby ixekizumabom (PASI 0)



Obr. 4a • Psoriáza dolných končatín pred liečbou



Obr. 4b • Psoriáza dolných končatín po 12 týždňoch liečby ixekizumabom (PASI 0)

Diskusia

Prednosťou ixekizumabu je rýchly nástup účinku. Až 70,4 % pacientov dosiahlo odpoveď PASI 90 už po 12 týždňoch liečby [2, 3]. Doporučená dávka je 160 mg vo forme subkutánnych injekcií (dve injekcie po 80 mg) v týždni, nasledované dávkou 80 mg (jedna injekcia v týždňoch 2, 4, 6, 8, 10 a 12). Potom prebieha udržiavacia terapia v dávke 80 mg (jedna injekcia)

každé 4 týždne [4]. U pacientov bez zjavnej odpovede po 16 až 20 týždňoch liečby sa má zvážiť vysadenie liečby. Niektorí pacienti s počiatočnou čiastočnou odpoveďou môžu dosiahnuť zlepšenie v ďalšom priebehu liečby aj po 20. týždni. IL-17 chráni ľudský organizmus pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami. Liečba ixekizumabom môže byť preto spojená so zvýšeným výskytom

infekcií horných ciest dýchacích, orálnou kandidózou, konjunktivitídou a tineou (dermatofytózou). Pozorovaná bola tiež ezofageálna kandidóza. V žiadnom z doteraz diagnostikovaných prípadov kandidózy počas liečby ixekizumabom nebola zaznamenaná generalizácia kandidomycetickkej infekcie. Ixekizumab je kontraindikovaný v prípade aktívnej tuberkulózy.

Liečba ixekizumabom má tiež význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môžu vzniknúť uvedené komplikácie, na čo je potrebné v klinickej

praxi myslieť [5]. Interleukín 17A atrahuje neutrofile do oblasti zápalu a inhibícia IL-17A môže preto ovplyvniť množstvo neutrofilných leukocytov nielen v mieste psoriatického zápalu, ale tiež v krvnom obeh v podobe neutropénie, bez vzťahu ku vzniku infekcií. Podobne bola v niektorých prípadoch diagnostikovaná trombocytopenia.

Približne u 9 – 17 % liečených pacientov sa rozvinuli protilátky proti prípravku, väčšinou sa jednalo o nízke titre, ktoré neboli spojené so zníženou klinickou odpoveďou [3, 4].



Obr. 5a • Psoriáza kapilícia pred liečbou



Obr. 5b • Psoriáza kapilícia po 12 týždňoch liečby ixekizumabom (PASI 0)

Záver

Ixekizumab predstavuje terapiu s vysokou mierou účinnosti u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy. V prezentovanom prípade liečba

inhibítorom IL-17 pozitívne ovplyvnila život pacienta, s každodennou existenciou bez obmedzení. Zabezpečila pacientovi udržateľnú terapeutickú odozvu, korelujúcu s významným zlepšením kvality života pacienta, trvajúcu dodnes.

Literatúra

1. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris- PART 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 2461-2498.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, Osuntokun OO, Secrest RJ, Zhao F, Mallbris L, Leonardi CL. UNCOVER-1 Study Group, UNCOVER-2 Study Group, UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New Engl J Med*. 2016; 375(4), 345-356. ISSN 0028-4793.
3. Taltz. Souhrn informací o přípravku (online). 2017. [http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php? Code -0209310 tab-texts. Path: homepage, Databáze léků, Taltz, Taltz \(80 mg\), Doprovodné texty](http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php? Code -0209310 tab-texts. Path: homepage, Databáze léků, Taltz, Taltz (80 mg), Doprovodné texty).
4. Graig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20(6): 549-557.
5. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8: 345-350.

Kutánný pseudolymfóm, stručný prehľad

Cutaneous pseudolymphoma cutis, short review

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Neplechová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori v stručnom prehľade dávajú pohľad na etiológiu, spúšťacie mechanizmy vzniku ochorenia (tzv. trigger), histopatológiu, klinický obraz, klasifikáciu a liečbu benígneho kutánného pseudolymfómu kože. Prácu dokladajú vlastnou fotodokumentáciou klinického obrazu ochorenia ako aj histochemickej obrazovej dokumentácie.

Kľúčové slová: pseudolymfóm kože, etiológia, histopatológia, klinika, liečba

Abstract

In a brief overview, the authors give an insight into the etiology, triggers of the disease, histopathology, clinical picture, classification and treatment of benign cutaneous pseudolymphoma of the skin. They document their work with their own photo documentation of the clinical picture of the disease as well as histochemical image documentation.

Key words: pseudolymphoma of the skin, etiology, histopathology, clinical picture, treatment

Úvod

Definícia

Kutánný pseudolymfóm (ďalej CPL) je v literatúre popisovaný ako reaktívny lymfoproliferatívny, polyklonálny T- alebo B- bunkový proces vznikajúci ako reakcia na rozdielne známe a neznáme stimuly, ktoré sa môžu lokalizovať alebo diseminovať v koži [1], imitujúci kutánne lymfómy [2, 3]. Veľa infekčných a neinfekčných ochorení je charakteristických atypickými lymfocytárnymi infiltrátmi, ktoré na základe samostatných histopatologických črt môže byť ľahko nesprávne interpretované ako kutánný lymfóm [1].

Etiológia

V literatúre je popisovaná široká škála možných etiologických agens – tzv. spúšťačov, ako sú infekcie, lieky, cudzie telesá, ale tiež idiopatické príčiny [1]. Patria medzi ne:

1) bakteriálne infekcie *Borrelia species*, *Treponema pallidum* (sekundárne a terciálne štádium syfilisu), vírusy *Herpes species*, *Molluscipoxvirus*, HIV (výskyt asi v 2 % prípadov), parazity scabies, leishmaniasis, *Bartonella henselae* (prenášaná z mačiek poškrábaním);

- 2) lieky (výskyt asi v 29 % prípadov): antikonvulzíva, antipsychotiká, antihypertenzíva, antiarytmiká, antibiotiká, antireumatiká, anxiolytiká, NSAID [4];
- 3) cudzie agens – tetovanie (výskyt asi v 26 % prípadov), injekčné formy vakcinácie (výskyt asi v 9 % prípadov), hyposenzibilizácia, piercing [5];
- 4) iné (výskyt asi v 16 % prípadov) – poštípanie hmyzom, *Hirudo medicinalis*, UV radiácia (výskyt asi v 9 % prípadov).

Borrelia lymphocytoma – *Lymphadenosis benigna cutis* je zriedkavou kutánnou manifestáciou Lymfkej boreliózy vznikajúcej v skorých fázach infekcie asi od 2 dní až po 6 mesiacov po poštípaní kliešťom, a vzniká asi v 7 % prípadov boreliózy [2]. *Lymphocytoma boréliovej* etiológie najčastejšie vzniká u detí, väčšinou lokalizovaný na ušnom boltci, skróte a prsnej bradavke. Lieči sa antibiotikami – penicilínom, doxycyklínom a cefalosporínmi. Známe sú aj prípady rezistentné na penicilín a doxycyklín, terapeuticky reagujúce na intralezionálne podávané nízke dávky interferónu alpha-2a [6].

Kutánný pseudolymfóm a HIV infekcia. U takýchto pacientov sa klinicky pozorujú erytematózne infiltrované ložiská kože, progredujúce až do erythrodermie. Tiež sa pozoruje pruritus, intenzívna lichenifikácia, tvorba šupín, fisúr na chodidlách a dlaniach. Symptomatológiu zhoršuje ultrafialové žiarenie. Detegovaná môže byť aj periférna lymfadenopatia a splenomegália.

Pacienti s kožnou symptomatológiou majú ťažkú lymfopéniu CD4 lymfocytov a nálož vírusu HIV 5,9 log kópií/ml, histologický obraz takýchto lézií je osobitý, individuálny. Liečebne bol pozorovaný efekt po podávaní metotrexátu [7].

Klasifikácia podľa Mitteldorfa a Kempfa [2]

1. *Nodulárne pseudolymfómy.* Táto skupina PSL reprezentuje klasické PSL pseudolymfómy. Klinický a histopatologický obraz je charakterizovaný solitárnymi nodulárnymi alebo mnohopočetnými nodulami (Obr. 1, 2):
 - a) nodulárny B-bunkový pseudolymfóm;
 - b) s Borreliou asociovaný nodulárny B-bunkový pseudolymfóm;
 - c) nodulárny T-bunkový zmiešaný pseudolymfóm;
 - d) nodulárny CD30+ pseudolymfóm.
2. *Pseudolymfómy ako stimulatory mycosis fungoides alebo iných CTCL.* Proces napodobňuje mycosis fungoides a iné CTCL, predovšetkým v histopatologickom obraze. Táto skupina pseudolymfómov zobrazuje široké klinické spektrum prejavov:
 - a) lymfomatoidná kontaktná dermatitída;
 - b) lymfomatoidná lieková reakcia;
 - c) aktinický retikulid;
 - d) CD8+ T-bunkový pseudolymfóm u imuno-deficiencie;
 - e) infekcie ako stimulatory T-bunkových lymfómov (Borreliou asociované T-bunkové pseudolymfómy, Leishmaniou asociované T-bunkové pseudolymfómy, Herpesvírusom asociované T-bunkové pseudolymfómy, syfilisom asociované T-bunkové pseudolymfómy, iné infekcie ako stimulatory CTCL).

Iné pseudolymfómy:

- a) na T-bunky bohaté angiomatoidné pseudolymfómy, akútne pseudolymfomatoidný angiokeratóm (APA), na T-bunky bohatý angiomatoidný polypoidný pseudolymfóm (TRAPP), primárna kutánná angioplazmotelárna hyperplázia, lymfoplazmocytooidné ložiská (LPP);
- b) kutánná plasmocytosis.

Intravaskulárna pseudolymfomatóza. Reaktívna akumulácia atypických lymfocytov v malých lymfatických cievach.

Intravaskulárne pseudolymfómy:

- benígna atypická intravaskulárna (CD30+) lymfoproliferácia.

Histológia

Kutánný pseudolymfóm je termín popisujúci heterogénnu skupinu benígnych reaktívnych T-buniek, B-buniek, alebo zmiešaných buniek lymfoproliferatívneho procesu podobajúcich sa klinicky



Obr. 1 • Viacpočetné prejavy nodulárneho pseudolymfómu kože

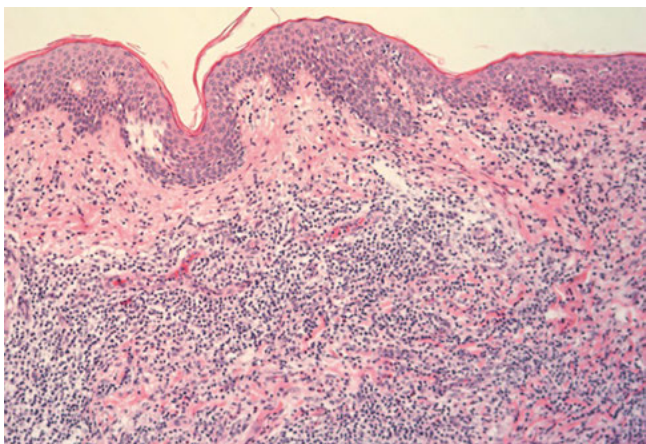


Obr. 2 • Solitárne 2 nodulárne pseudolymfómy lokalizované na brade

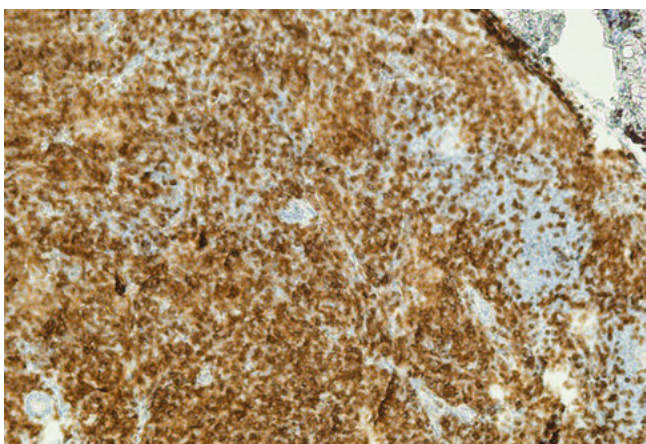
a histopatologicky kutánnym lymfómom [8, 9]. Histologicky tieto typy proliferácie sú klasifikované pod viacerými alternatívnymi menami opísanými iba ako B-bunkové proliferácie, postupne imuno-histochemicky dovoľujúce identifikovať špecifické markery často s nálezom zmesi T-bunkových a B-bunkových populácií, ktoré vedú k identifikácii a popisu pseudolymfómov T-bunkového typu.

Imunohistochemicky vyšetrujeme výrazný difúzny infiltrát lymfocytoidných buniek v derme (Obr. 3), tiež pozitívitu CD3+T (Obr. 4), CD4 (Obr. 5), CD8 (Obr. 6), CD20 (Obr. 7), CD138, KAPPA a LAMBDA, Ki67 (ako index proliferácie obyčajne u 15 % buniek), CD30 (Obr. 8).

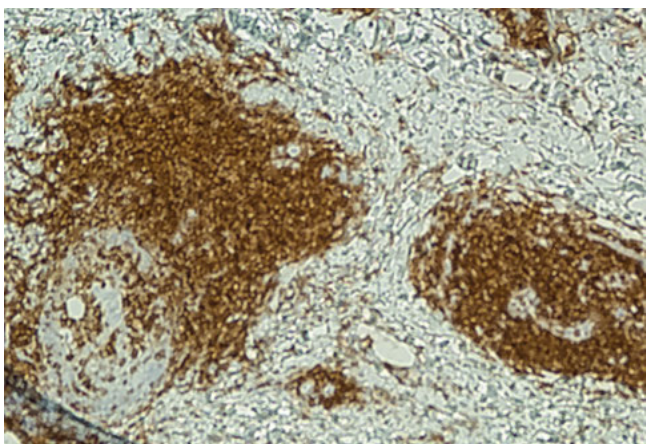
Imunohistochemické štúdie popisujú malé B-bunky lymfómu 2 pozitívne lymfocyty so zmesou CD3+T buniek a CD20+CD79+B buniek. T-bunky exprimujú CD2, CD5 a CD43 a následne vykazujú stratu CD7. Pomer CD4/CD8 bol v rozpätí od 10 ku 1. Zriedkavo boli v malom množstve pozitívne CD30 bunky. Negatívne bolo farbenie na CD10, B-bunky lymfómu 6, anaplastická lymfómová kináza, Epstein-Barrovej vírus kódujúca RNA 1, IgD a IgM.



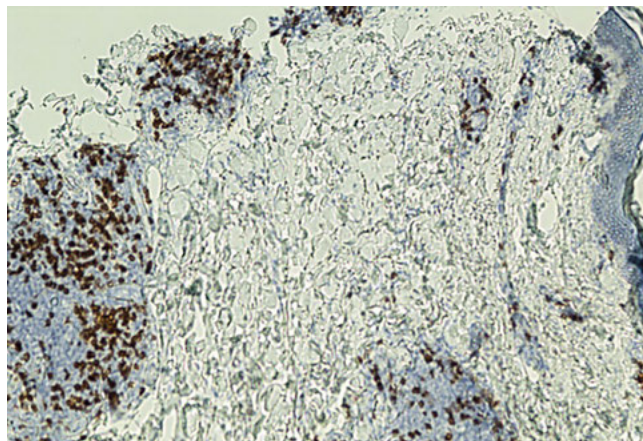
Obr. 3 • Prvá excízia kože s výrazným difúznym infiltrátom lymfocytoidných buniek v derme (HE, obj. 5x)



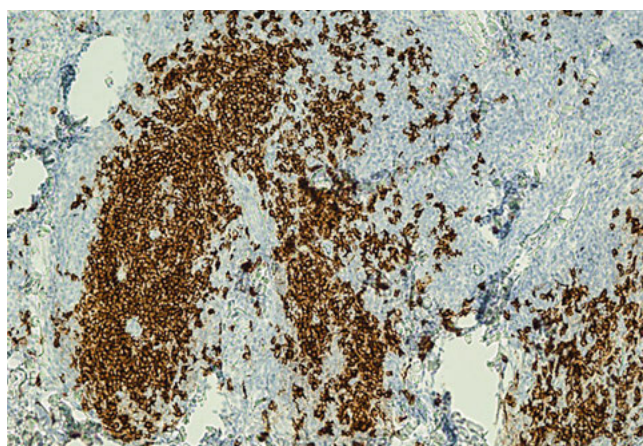
Obr. 4 • Najpočetnejšie lymfocyty CD3+T (CD3, obj. 10x)



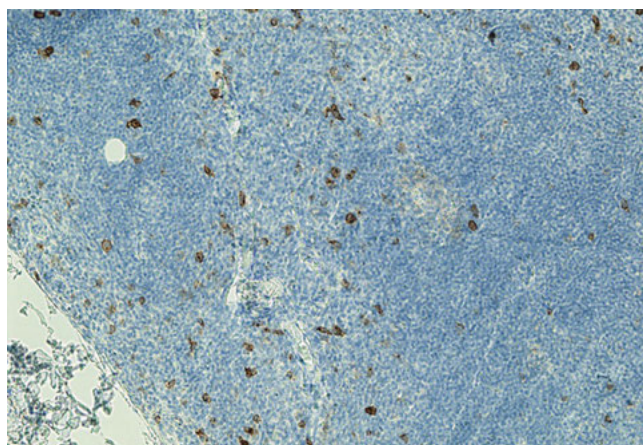
Obr. 5 • Iná oblasť preparátu. Ložiskovo uložené CD4+T-Ly (CD4, obj. 10x)



Obr. 6 • V ložiskách infiltrátu je menší podiel CD8+T-Ly (CD8, obj. 5x)



Obr. 7 • B-Ly tvoria kompaktnejšie ložiská medzi lymfocytmi (CD20, obj. 10x)



Obr. 8 • Iba disperzné a málopočetné sú reaktívne CD30+elementy (CD30, obj. 10x)

Liečba

Liečba je problematická; najprv sa musí vylúčiť liek, ktorý pacient užíva a ktorý môže byť spúšťačom ochorenia. To isté platí aj o infekciách, ktoré je nutné liečiť antibiotikami alebo virostatikami. Po dôkladnej anamnéze je potrebné anamnesticky zistiť a následne

vyšetriť všetky možné spúšťače ochorenia. Neexistuje jednotná schéma terapie kutánneho pseudolymfómu. V klinickej praxi sa najčastejšie využíva lokálna a systémová liečba kortikosteroidmi (orálne 30 mg prednisonu denne), tiež lokálna aplikácia tacrolimu, chirurgické excízie, fotodynamická liečba, interferóny, rádioliečba, tiež 200 – 400 mg hydroxychlorochínu per os denne [10]. V poslednej dobe bol popísaný prípad úspešnej liečby pseudolymphoma cutis dupilumabom [11] a tiež inhibítormi TNF-alpha a IL-1 [12].

Záver

Kutánný pseudolymfóm je benígne ochorenie klinicky aj histologicky mnohotvaré, preto na verifikáciu je nutná histológia, často opakovaná. Pre širokú paletu spúšťačov ochorenia je potrebné kompletne vyšetrenie pacienta a na základe toho aj adekvátne ciele liečby, ktorá je v prípade idiopatických foriem kutánneho pseudolymfómu obzvlášť problematická. Pacientov je potrebné dlhodobo sledovať s odstupom času (5 rokov a viac) pre možný prechod na primárny kutánný lymfóm, napríklad mycosis fungoides.

Literatúra

1. Miguel D, Peckruhn M, Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: a systemic review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 310-317.
2. Mitteldorf Ch, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma – a review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J Cutan Pathol* 2020; 47: 76-97.
3. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma. *Surg Pathol Clin* 2017; 10(2): 455-476.
4. Reed KL, Quinn KB, Gust AJ. Lamotrigene-induced cutaneous pseudolymphoma. *Cutis* 2019; 104(2): E1-E3.
5. Maubec E, Pinguier L, Viguier M, Caux F, Amsler E, Aractingi S, Chafi H, Janin A, Cayela JM, Dubertret L, Authier FJ, Bachelez H. Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 623-629.
6. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunalli S. Borrelial lymphocytoma cutis successfully treated with intralesional interferon-alpha-2A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20: 1030-1032.
7. Oro SIH, Sbidian E, Ortonne N, et al. HIC-related CD8+ cutaneous pseudolymphoma: efficacy of methotrexate. *Dermatology* 2013;226: 15-18.
8. Wang Y, Li S, Bai Y, Zheng Z. An unusual presentation of cutaneous pseudolymphoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2022; 97(5): 683-685.
9. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma facts and contraversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 568-574.
10. Mizuno H, Takahagi S, Morita S, Kamegashira A, Tanaka A. Idiopathic cutaneous pseudolymphoma treated successfully with hydroxychloroquine: a case report and literature review. *Acta Derm Venereol* 2022;102: adv00798. DOI: 10.2340/actadv.102.3210.
11. Joshi TP, Duvic M, Torres-Cabala CA, Tschen. Treatment with dupilumab for refractory cutaneous B-cell pseudolymphoma. *JAMA Dermatol* 2022;158: 697-699.
12. Muller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis* 2017;76: 891-897.

Carcinoma spinocellulare

Carcinoma spinocellulare

Péč, J., Péčová, K. jr., Vorčáková, K., Rajcigelová, T., Minariková, E.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Martine
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú stručný pohľad na diagnostiku, etiológiu, patogenézu, liečbu spinocelulárneho karcinómu a jeho vzťah ku infekcii HPV.

Kľúčové slová: carcinoma spinocellulare, etiológia, patogenéza, klinika, liečba

Abstract

The authors provide a brief overview of the diagnosis, etiology, pathogenesis, treatment of squamous cell carcinoma and its relationship to HPV infection.

Key words: carcinoma spinocellulare, etiology, pathogenesis, clinics, treatment

Úvod

Spinocelulárny karcinóm kože (ďalej SCC) je malígna neoplázia vznikajúca zo suprabazálnych keratinocytov epidermis, vo väčšine prípadov z prekancerózných lézií typu aktinickej keratózy resp. m. Bowen (SCC in situ). Spolu s carcinoma basocellulare patria do skupiny nemelanómovej rakoviny kože (NMSC) a sú najčastejšími formami rakoviny v humánnej populácii vôbec. SCC vzniká vo vyššom veku, v poslednom období s dvojnásobným vzostupom počtu prípadov po veku nad 40 rokov, ako to bolo pred 20-timi rokmi. Na vzostupe počtu prípadov SCC sa podieľa expozícia slnku (ultrafialové žiarenie), ozónová diera, ale aj štýl obliekania, nedostatočná fotoprotekcia, časté pobyty pri mori a podobne. Pacienti s SCC v priebehu nasledujúcich 3 – 5 rokov majú zvýšené riziko vzniku ďalších NMSC, ako aj vzniku extrakutánnej rakoviny. SCC je asi dvakrát častejší u mužov ako u žien. Najrizikovejšou skupinou vzniku SCC sú osoby s modrými očami, rusovlasí, s bielou kožou neschopnou po insolácii pigmentovať.

Etiológia a patogenéza

Na vzniku SCC sa podieľa veľa predispozičných faktorov, ako sú lézie prekursorov (aktinické keratózy, m. Bowen, expozícia ultrafialovým lúčom, ionizačné žiarenie, expozícia environmentálnym karcinogénom, herbicidy, insekticidy, arzén, anthralínové deriváty), imunosupresia, jazvy, popáleniny a dlhodobá expozícia vysokým teplotám, chronické jazviace

alebo zápalové dermatózy, vírus ľudského papilómu (HPV), genodermatózy, ako napríklad albinizmus, xeroderma pigmentosum, porokeratosis, epidermolysis dystrophica, epidermodysplasia verruciformis a ďalšie. Na vzniku spinocelulárneho karcinómu dutiny ústnej sa vo vysokej miere podieľajú alkohol, nikotinizmus a infekcia HPV [1, 2].

Aktinické keratózy sú považované za najčastejšie lézie kože s prevalenciou u osôb s bledou kožou. V európskej populácii u osôb vo veku nad 70 rokov je ich výskyt takmer 100 %. Aktinické keratózy sa vyskytujú obyčajne multiplicitne, vo veľkosti nad 2 cm v priemere, na povrchu kryté suchou adherujúcou šupinou neostrých okrajov. Lézie sú erytematózne alebo atrofické, často pigmentové (Obr. 1). Aktinické keratózy sú považované za carcinoma spinocellulare in situ. Najčastejšie sa vyskytujú na miestach kože opakovane exponovaných slnku a nechránených šatami, na perách, spojené s aktinickou cheilitídou, častejšie u mužov (námorníci, farmári). V súvislosti s opakovanými expozíciami slnku sa v súčasnosti zmenil pomer výskytu aktinických keratóz v prospech žien (Obr. 1). Na vzniku aktinických keratóz sa predovšetkým podieľajú ultrafialové lúče UVB (280 – 320 nm), ktoré poškodzujú DNA keratinocytov a suprimujú imunologické mechanizmy kože schopné reparovať DNA. Na etiopatogenéze aktinických keratóz sa však podieľa aj genetická výbava individua, HPV infekcia, ako aj imunosupresia, napríklad po transplantácii obličiek. S odstupom 10 – 20 rokov 5 – 10 % prípadov aktinických keratóz prejde do spinocelulárneho karcinómu [1, 2].

SCC vzniká z normálnych keratinocytov epidermis na základe mutácii bunkovej DNA a génovej nestabilite, čo spôsobuje stratu kontroly rastu postihnutých keratinocytov, ich penetráciu bazálnou membránou a inváziou do okolitého tkaniva. Keratinocyty SCC sa stávajú odolnými na apoptózu (programovaná smrť buniek), ako aj na imunologickú kontrolu. SCC sa spája s viacerými genetickými alteráciami (strata heterozygoty) postihujúce chromozómy 3, 9, 11, 17, regiónov 9p21, 17p13, kde sú lokalizované INK4A a predovšetkým p53 tumor supresor. Apoptóza (predčasná smrť) keratinocytov navodená poškodením bunkovej DNA rôznymi formami žiarenia si vyžaduje prítomnosť p53 tumor supresora predstavujúceho kľúč k ochranným mechanizmom zmeny premalignej lézie na malígnu nádorovú, v našom prípade SCC. Ultrafialovými lúčmi navodené mutácie p53 v bunkách SCC spôsobujú ich odolnosť voči apoptóze [1, 2].

Klinický obraz SCC

SCC predstavuje pevnú keratotickú papulu alebo ložisko s problematicky definovaným okrajom, ktorý môže byť lepšie špecifikovaný u viac hypertrofických lézií, často so zapálenou spodinou mäsovo červenej farby, môže byť aj s pigmentáciou. Progredujúci a invadujúci SCC sa stáva viac infiltrovaný, pevne priliehajúci ku spodine. Povrch SCC často exulceruje. Zväčšené regionálne lymfatické uzliny signalizujú metastázovanie SCC. Až 70 % prípadov SCC je situovaných na hlave a krku, 15 % na horných končatinách [3].

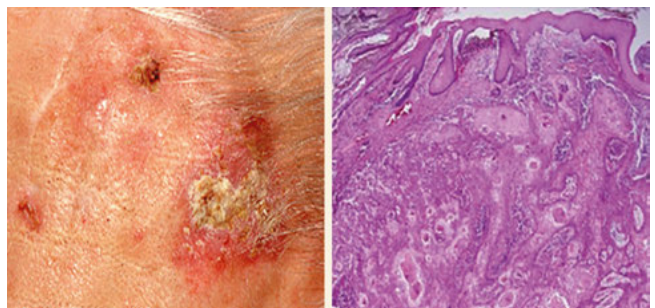
Okrem uvedenej lokalizácie SCC na hlave (Obr. 2), krku, končatinách aj trupe, môžeme podľa ďalšej lokalizácie rozlišovať SCC dutiny ústnej, SCC dolnej pery (Obr. 3), SCC genitoanálnej oblasti, SCC v jazve, keratoacanthoma, verukózný SCC (Obr. 4), a metastázujúci SCC.

HPV infekcia a vznik SCC

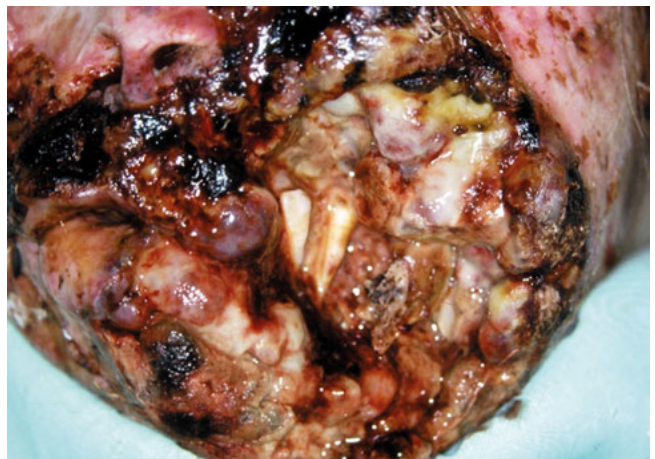
HPV infekcia je striktne limitovaná na bunky epitelu dermis a povrchových slizníc. Vírus infikuje bazálne keratinocyty najčastejšie v mieste mikrotraumatizácie kože, kde následne dochádza k amplifikácii genómu, syntéze proteínov a tvorbe vírusových partikul, ktoré sú viazané na proces diferenciácie keratinocytov. HPV vírusy majú schopnosť inhibovať odpoveď typu 1 interferónu (IFN), protivírusový ochranný mechanizmus prítomný v každej bunke, a vyhnúť sa tak imunitnej odpovedi organizmu. Replikácia genómu HPV sa realizuje v S fáze reprodukčného bunkového cyklu na základe syntézy DNA. Aktivácia bunkového cyklu v diferencovaných keratinocytoch je spustená vírusovými proteínmi E6 a E7 (onkoproteínmi), ktoré inhibujú proteín p53, ktorý je produktom tumorsupresorického génu a členov rodiny retinoblastom vnímajúcich bielkovín pRb (retinoblastoma-susceptibility proteins).



Obr. 1 • Aktinické keratózy tváre



Obr. 2 • SCC tváre a histologický obraz (farbenie hematoxylín-eozín, obj. 20x)



Obr. 3 • Carcinoma spinocellulare dolnej pery

Inhibícia pRb prostredníctvom E7 proteínu aktivuje transkripciu faktoru E2F, indukujúceho expresiu génov pre replikáciu DNA. Pri neregulovanej syntéze DNA v diferencovaných bunkách je zvyčajne aktivovaný gén p53, ktorý indukuje zastavenie bunkového cyklu alebo apoptózu. Inhibícia génu p53 prostredníctvom proteínu E6 tak zabraňuje apoptóze a podporuje kontinuálnu replikáciu DNA a delenie buniek. Tieto mechanizmy sú potenciálne onkogénne, avšak len u HR HPV sa E6 a E7 proteíny viažu a indukujú degradáciu



Obr. 4 • Viacpočetné spino- a bazocelulárne karcinómy u pacientky so xeroderma pigmentosum

p53 a pRb, na rozdiel od LR HPV, kde dochádza len ku väzbe, nie ku degradácii p53 a pRb. Nízkorizikové HPV tak účinkujú najpravdepodobnejšie iba na úrovni dysregulácie bunkového cyklu a prežití infikovaných buniek. Navyše, LR HPV môžu inhibovať apoptózu aj nezávisle od p53 prostredníctvom E6 mediovanej degradácie proapoptotického proteínu Bak.

Všetky spomenuté mechanizmy sa spolupodieľajú na perzistencii HPV v bunkách epitelu, ako aj na možnom vzniku neoplastického procesu.

Diagnostika

Na diagnostiku SCC je nutná biopsia a následné histologické vyšetrenie. Je viacero typov SCC – od dobre diferencovaných až po dediferencované, anaplastické formy SCC. V histologickom obraze SCC sa hodnotia atypické keratinocyty pod bazálnou membránou zasahujúce do dermis a hlbokého podkožia, absencia spojenia nádorových buniek, mitózy, invázia do ciev, ako aj veľa ďalších zmien, ktoré musí posúdiť a vyhodnotiť skúsený patológ. Za vysoko rizikové lézie sa považujú tie, ktoré majú veľkosť 2 cm a viac v priemere, hĺbka invázie je viac ako 4 mm a Clark

IV, V, invázia do kostí, svalov a nervov, neprítomnosť zápalového infiltrátu. Z klinických parametrov je to lokalizácia v jazve, na ušnici a pere, a imunosupresia. SCC okrem invázie do okolitého tkaniva metastázuje najčastejšie do 1 – 3 rokov od diagnostiky predovšetkým do regionálnych lymfatických uzlín, aj s postihnutím kutánnych nervov.

Liečba SCC

Liečba SCC závisí od veľkosti tumoru, možného lymfogénneho metastázovania, recidívy, invázie tumoru a podobne, čo všetko je potrebné špecifikovať vyšetreniami, ako sú napríklad počítačová tomografia, magnetická rezonancia, PET-CT, scintigrafia. Základným liečebným úkonom je chirurgické odstránenie tumoru s následným histologickým vyšetrením, kde je treba zhodnotiť stupeň diferenciácie nádorových buniek, od diferencovaných až anaplastických, okraje excízie, hĺbka penetrácie. Ďalšou možnou liečbou sú laser na báze oxidu uhličitého (CO₂ laser), kryoterapia s aplikáciou tekutého dusíka, tiež intralezionálna aplikácia chemoterapie, fotodynamická liečba, chemoterapia.

V prípadoch SCC in situ je možné aplikovať lokálnu chemoterapiu ako je 5-fluorouracil (aplikuje sa 2x denne 2 – 4 týždne), imiquimod (aplikuje sa 3x týždenne 2 – 4 mesiace). V prípade vysoko rizikových SCC je potrebné nádor operačne riešiť s bezpečnostným lemom. Chirurgická liečba môže byť kombinovaná súčasne podávaním retinoidov, beta-karoténov, interferónu. V prípade lymfogénneho metastázovania sa odporúča sentinelová lymfadenektómia [4].

Záver

U pacientov s diagnostikovaným SCC je vysoké riziko recidívy ochorenia rovnako ako aj vzniku bazocelulárneho karcinómu. Z uvedených dôvodov je potrebné týchto pacientov pravidelne sledovať v intervaloch 3 – 12 mesiacov. Okrem toho je potrebné kompletne vyšetrenie zamerané na prekancerózy SCC vrátane dutiny ústnej, ako aj vylúčenie možných metastáz.

Literatúra

1. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. P-1294-1303. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth ed. Mc Graw Hill Medical, New York, 2012; 3061p.
2. Lang PG, Maize Sr JC. Basal cell carcinoma, p.101-132. In Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. Cancer of the skin. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 685p.
3. Minariková E. Vybrané benigne a maligne kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 84s. vysokoškolské skriptá.
4. Grossman D, Leffell DJ. Squamous cell carcinoma 1283-1294 In Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8-th Ed; 2012; Mc Graw Hill: New York, 3076p.

Bazocelulárny karcinóm, stručný prehľad

Carcinoma basocellulare, short review

Péč, J.¹, Minariková, E.¹, Urbanček, S.², Mažgútová, E.¹

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori upozorňujú, že bazocelulárny karcinóm (ďalej BCC) u kaukazskej rasy je najčastejším karcinómom vôbec, s 3 – 10 % výskytom. V patogenéze BCC dôležitú úlohu zohrávajú ultrafialové lúče B spektra (290 – 320 nm). V súčasnosti sa predpokladá, že BCC sú organoidné tumory, pochádzajúce z nezrelých pluripotentných epitelových buniek tvoriacich sa počas života, stimulovaných rôznymi, už uvedenými environmentálnymi faktormi (ultrafialové lúče). Autori ďalej poukazujú na bohaté klinické spektrum BCC, ako aj na skutočnosť, že tento typ nádoru nemetastázuje. Uvádzajú pomerne široké spektrum možností liečby, základnou liečbou BCC je však prevencia fotoprotekciou.

Kľúčové slová: carcinoma basocellulare, epidemiológia, patogenéza, klinické spektrum, liečba

Abstract

The authors point out that basal cell carcinoma (hereinafter BCC) in Caucasians is the most common cancer ever, with an incidence of 3-10%. Ultraviolet rays of the B spectrum (290-320 nm) are especially important in the pathogenesis of BCC. Currently, it is assumed that BCCs are organoid tumors, originating from immature pluripotent epithelial cells formed during life, stimulated by various, already mentioned environmental factors (ultraviolet rays). The authors further point out the rich clinical spectrum of BCC, as well as the fact that this type of tumor does not metastasize. They list a relatively wide range of treatment options, but the basic treatment of BCC is the prevention of photoprotection.

Key words: carcinoma basocellulare, epidemiology, pathogenesis, clinical spectrum, treatment

Epidemiológia

Bazocelulárny karcinóm spolu so spinocelulárnym karcinómom patrí do skupiny nemelanómových nádorov kože tzv. NMSC (Non Melanoma Skin Cancer). U kaukazskej rasy je BCC vôbec najčastejším karcinómom s 3 – 10 %-nou tendenciou nárastu nových prípadov ročne, predovšetkým vo vyšších vekových skupinách (60-ročných a starších), častejšie u mužov ako u žien (1:1 až 4:1 v prospech mužov), čo však závisí od jednotlivých krajín a klimatických pásiem. Signifikantný medziročný nárast BCC je badať predovšetkým v Austrálii (729 prípadov na 100 000 obyvateľov), ale aj v Európe a Spojených štátoch. V poslednom období sa však pozoruje pribúdanie prípadov BCC aj vo vekových skupinách mladších ako 50 rokov veku, v prípadoch ženského pohlavia dokonca vo veku pod 40 rokov veku, dokonca u mladých dospelých. Podstatne (až 19 násobne) častejšie sa vyskytuje o osôb so svetlou, bledou kožou (fototyp I, II), ako v populácii ľudí s tmavou resp. čiernou kožou, ktorých pred vznikom BCC chráni vrodený fotoprotektívny účinok melanínu a v celej epidermis dispergovaných melanozómov. Príkladom sú pacienti

s albinizmom, s častým výskytom BCC v mladom veku s predilekciou na hlave a krku. Rizikovým faktorom vzniku BCC je teda bledý kolorit kože, vlasov (blond), modré oči a po expozícii slnku neschopnosť kože zhnednúť. Pri náraste prípadov BCC dôležitú úlohu zohráva tiež intenzívna insolácia, často spálenie kože až do vezikulózneho štádia, ako aj intermitentná expozícia kože slnku ešte v detskom veku, ale aj profesne (napríklad u farmárov). Najčastejším miestom lokalizácie BCC je nos, nasledujú ostatné časti tváre. Devastačné formy BCC sú najčastejšie lokalizované na hlave a na krku [1].

Patogenéza BCC

V patogenéze BCC zohrávajú dôležitú úlohu ultrafialové lúče B spektra (290 – 320 nm), ktoré indikujú vznik mutácii tumor supresorických génov, najčastejšie tumor supresorický gén p53 cestou poškodenia DNA exponovanej bunky epitelu s následným postihnutím imunitného systému, navodeniu stavu imunitnej tolerancie, v dôsledku čoho dochádza ku vzniku progresívnych genetických alterácií a vzniku

neoplázie. Na základe génovej expresie vzniká klon nádorových buniek odvodených od jednej línie buniek (jedného bunecného typu). V tejto súvislosti sa rozlišujú 3 kategórie génov: proto-onkogény kódujúce proteíny – regulujú proliferáciu a diferenciáciu buniek. Ku ich mutáciám dochádza na základe amplifikácie génov alebo translokácie chromozómov; ďalej tumor supresorické gény – limitujú rast, invazívnosť a iné črty malígnych buniek (pre BCC – PATCHED1 gén); a konečne génové mutátory kódujúce proteíny, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri integrite génov (význam u xeroderma pigmentosum, Bloomovom syndróme, ataxia teleangiectatica a pod). Najdôležitejšiu úlohu pri karcinogéneze BCC zohrávajú mutácie, ktoré aktivujú aberantnú Hedgehog signálnu cestu nachádzajúcu sa na alelách génov PTCH1 a Smoothened (SMO), čoho následkom je nízka produkcia SMO proteínu. Za najčastejšie identifikované mutácie PTCH1 a SMO je zodpovedné poškodenie DNA ultrafialovými lúčmi. Uvedené zmeny najčastejšie vznikajú po dlhšej (20 – 50 ročnej) dobe latencie od poškodenia DNA buniek ultrafialovými lúčmi po vznik BCC. V patogenéze BCC ku vzniku mutácii regulačných génov však dochádza aj vplyvom ionizačného žiarenia, po rrtg liečbe, po liečbe kobaltom, ale aj vplyvom ultrafialového žiarenia z iných zdrojov ako zo slnka, napríklad fototerapia UVA kombinovaná s podávaním psoralénov – PUVA pri vyššej dávke ako 2000 J/cm² povrchu kože, ďalej HIV aj HPV infekciou (predovšetkým HPV 16, 18, 31, 33, 35), alkoholizmu, chemických karcinogénov (decht, minerálne oleje, arzén), ako aj pod vplyvom imunosupresie (napríklad pacienti imunosuprimovaní po transplantácii orgánov, predovšetkým obličiek). U pacientov po transplantácii obličiek sa častejšie BCC nachádzajú na trupe a ramenách, menej na tvári a krku, než ako je tomu u pacientov bez imunosupresie. Úloha imunitného systému v patogenéze vzniku BCC za podmienok imunosupresie (lymfóm, leukémia, ale aj už uvedená transplantácia orgánov) však nie je celkom jasná, predpokladajú sa imunitné zmeny regulačných mechanizmov cestou subpopulácií T-lymfocytov, deficitu helperov CD4+, a podobne [2].

Na vzniku mnohopočetných BCC sa podieľa aj dedičnosť. Bazocelulárny névus syndróm je ochorenie s množstvom (stovky) BCC karcinómov vzniknutých na báze mutácii tumor supresorového génu tzv. „patched“ PTCH génu lokalizovanom na dlhom ramene 9 chromozómu (9p22). U bazocelulárneho névus syndrómu, okrem už uvedeného množstva BCC je mierne postihnutý intelekt pacientov, diagnostikované sú anomálie skeletu, cysty čeluste, a podobne.

Histogenéza BCC

Pôvod buniek z ktorých BCC vzniká, nie je doteraz celkom jasný. Pôvodne sa predpokladalo, že BCC pochádza z bazálnych buniek epidermis, alebo z bazálnych buniek epidermis a z buniek infundibula a vonkajšej pošvy vlasového folikulu,

z primordiálnych epitelových zárodočných buniek, alebo z pluripotentných epitelových buniek bazálnej vrstvy perzistujúcich počas celého života, tiež z buniek pilosebaceóznej jednotky. V súčasnosti sa predpokladá, že BCC sú organoidné tumory pochádzajúce z nezrelých pluripotentných epitelových buniek tvoriacich sa počas života, stimulovaných rôznymi už uvedenými environmentálnymi faktormi (ultrafialové lúče), u ktorých chýba schopnosť normálnej keratinizácie, ale exprimujú cytokeratíny 5, 14, 15, 17 a 19. Tieto pluripotentné epitelové bunky sa nachádzajú v bazálnej vrstve epidermis a v bazálnych infundibulárnych štruktúrach.

Prečo BCC nemetastázuje alebo metastázuje raritne

Bazocelulárny karcinóm raritne metastázuje v 0,0028 – 0,1 % prípadov najčastejšie lymfogénne cestou regionálnych lymfatických uzlín, ale aj hematogénne, predovšetkým do kostí a pľúc. Predpokladá sa, že BCC je viazaný na svoju stromu, nakoľko v štádiu rastu BCC pribúda stromy a ubúda zápalového infiltrátu. V prípadoch, kde stroma obkružuje bunky BCC, zápalový infiltrát absentuje, v štádiu regresie BCC ubúda stromy a pribúda zápalová infiltrácia tumoru. Bolo tiež pozorované, že transplantované bunky BCC v neprítomnosti stromy sa diferencovali na keratinocyty a postupne zanikali, pričom za podmienok prítomnosti stromy sa diferencovali na bunky BCC a ďalej sa množili. Z tkaniva BCC boli izolované viaceré cytokíny, ktoré majú vplyv na agresivitu nádoru (hlboká invázia, stimulovanie nádorového rastu, supresia imunitných reakcií, angiogenéza). Za markery agresivity je možné považovať protilátku proti alfa aktínu hladkého svalu, stromolysin 3, prostaglandín PGF₂, protilátky proti laminínu – IV, protilátky proti adhéznejskej molekule buniek epidermis desmoplakínu, a iné.

Klinický obraz BCC

Bazocelulárny karcinóm, ako sme uviedli, sa najčastejšie lokalizuje na miestach tela vystavených expozícii slnku, predovšetkým tvár – línia spájajúca ústny kútik so spodným okrajom ucha. Okrem hlavy a krku však BCC môže byť lokalizovaný kdekoľvek na tele – na klinicky normálnej koži bez vývojových prestupňov. Známe sú viaceré klinické subtypy BCC, ako sú iníciaľny BCC, basalioma solidum, basalioma exulcerans (ulcus rodens) basalioma terebrans, superficiálny (multicentrický) BCC kože trupu, pagetoidný, ekzematoidný, BCC s pigmentom, morfeiformný (sklerodermiformný) BCC, cystický BCC, obrovský BCC, BCC so squamóznou metapláziou (bazosquamóznou, alebo metatypický bazaliom zmiešaného typu), BCC s agresívnym (infiltratívnym alebo mikronodulárnym rastom, premalígnym fibroepiteliom – Pinkusov, trichotilobasaliom, BCC v jazve. Pre lézie BCC je klinicky charakteristická priehľadnosť, ulcerácia, teleangiektázie, a prítomnosť perličkovania periférnych okrajov nádoru [3].

Klinický obraz BCC je veľmi variabilný, a preto je diagnostika nádoru niekedy problematická. Každú léziu podozrivú z BCC je nutné biopsizovať a histologicky verifikovať. Rovnako ako je známa klinická rôznorodosť BCC, je známa aj histologická variabilita BCC. Histologický obraz BCC je mimoriadne dôležitý pre už spomenutú klasifikáciu BCC (klinickú aj histologickú), pre hodnotenie úspechu liečby, ako aj prognózy ochorenia. Okrem nenahraditeľnej biopsie a histológie BCC, klinický obraz BCC je možné bližšie priblížiť dermatoskopickým a ultrasonografickým vyšetrením nádoru (Obr. 1), konfokálnou laserovou rastrovacou mikroskopiou. Tieto vyšetrenia však v nijakom prípade nenahradzujú biopsiu a histologické vyšetrenie BCC.

Iniciálny BCC

Je charakteristický pomalým rastom, šedobielou induráciou s teleangiektáziami veľkosti šošovice na povrchu často s drobnou hemoragickou krustou, ktorá sa objavuje vždy na tom istom mieste.

Basalioma solidum

Charakterizuje ho pomalý rast, trvajúci často mesiace až roky. Klinicky sa javí ako uzlík voskovo sklovitej farby, tuhej konzistencie s teleangiektáziami, alebo ako atrofický uzlík s centrálnou jamkou a s typickým perličkovito nadvihnutým okrajom s teleangiektáziami.

Basalioma exulcerans – ulcus rodens

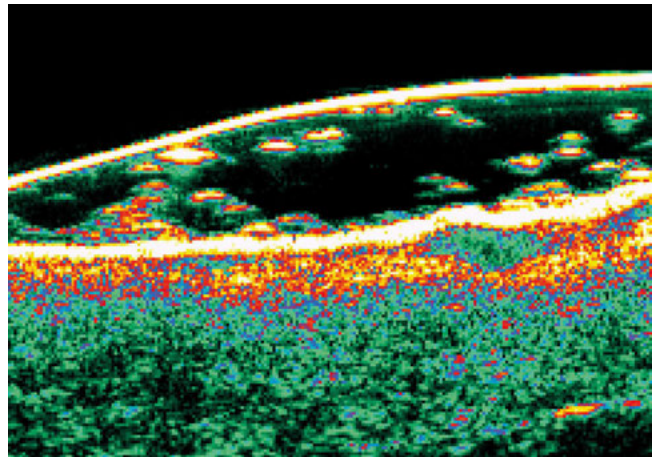
Lokalizovaný je na tvári a v kapilácii. Je neboleslivý, na povrchu s tvorbou hemoragických krúst. Má tuhý perličkový lem, označovaný ako bazaliomové perly s teleangiektáziami. Progreduje do periférie a na povrchu exulceruje (Obr. 2)

Basalioma terebrans

Bazaliom so sklonom k deštrukcii, vyznačuje sa rastom vo vertikálnej rovine s deštrukciou kože, hlbokého podkožia zasahujúce až k periostu s následnou mutiláciou postihnutého miesta. Exulcerácia povrchu BCC terebrans dosahuje až veľkosť dlane. Povrch exulcerácie tvoria granulácie červenej farby so sklonom ku hemorágiám (Obr. 3). Na periférii sú iba miestami prítomné valy s bazaliomovými perlami. Nahľadaním ciev hlbokého podkožia dochádza ku silným hemorágiám, končiacim letálne z vykrvácania. Nádor nemetastázuje.

Basalioma s pigmentom

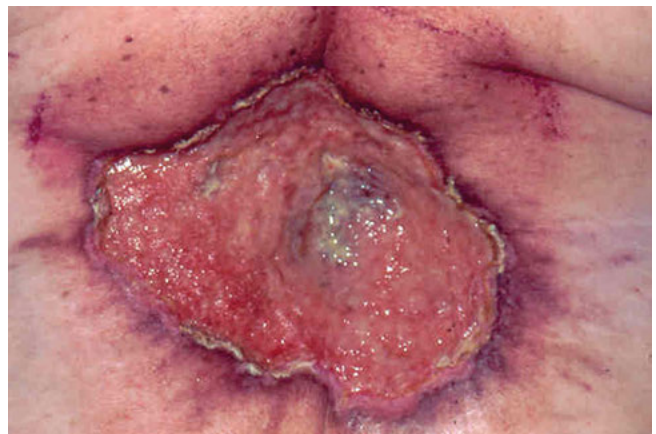
Basalioma s pigmentom je pigmentovým variantom solídneho BCC. Nezriedka je nesprávne diagnostikovaný ako malígný melanóm, od ktorého sa dá odlíšiť na periférii s prítomnosťou perličkového lemu s teleangiektáziami (Obr. 4).



Obr. 1 • Ultrasonografia superficiálneho BCC, vysoko-frekvenčná 20 MHz sonda



Obr. 2 • Basalioma exulcerans – ulcus rodens, perličkový lem periférie BCC



Obr. 3 • Basalioma terebrans

Sklerodermiformný BCC

Sklerodermiformný BCC je nádor mierne infiltratívny, vyčnievajúci nad niveau okolitej kože, doskovitej konzistencie, sfarbený do žltá, s teleangiektáziami (Obr. 5). Miestami predilekčnej lokalizácie sklerodermiformného variantu BCC sú nos, čelo a tvár. Pomerne ťažko sa diagnostikuje.

Nodulárny BCC

Nodulárny BCC je najčastejší klinický subtyp BCC. Najčastejšie sa vyskytuje na slnku exponovaných miestach ľudského tela v podobe priehľadných (opacitných) papúl až nodulov, obyčajne s teleangiectáziami elevovanej periférie. Zväčšovaním lézie sa na povrchu môže vytvoriť exulcerácia (nodulo-ulceratívna varianta BCC). Prítomná môže byť aj melanínová pigmentácia, ktorá podľa množstva prítomného pigmentu môže byť nesprávne klasifikovaná ako peha, alebo dokonca malígnym melanóm. Napriek pomalému rastu pri zanedbaných prípadoch môže dosiahnuť veľké rozmery s deštrukciou viečka, nosa alebo ušnice (Obr. 6).



Obr. 6 • Exulcerovaný nodulárny BCC

Syndróm bazocelulárneho névu

Syndróm bazocelulárneho névu je autozomálne dominantné dedičné ochorenie viazané na 9. chromozóm, klasifikované ako piata fakomatóza. Priebeh ochorenia sa delí na névoidnú a onkogénnu fázu. Névoidná fáza ochorenia začína už v detstve, kedy sa generalizovane po koži celého tela, predovšetkým na trupe, tvoria cystické tuhé nádory farby kože, ktoré nemajú typický histologický obraz bazaliomu. Onkogénna fáza ochorenia začína vo veku 20 rokov, kedy nádory z névoidnej fázy ochorenia exulcerujú a histologicky už zodpovedajú infundibulocystickému typu bazaliomu (Obr. 7). Ako sme už uviedli, k nádorom kože sa pridružujú ďalšie vývojové odchýlky a anomálie.



Obr. 7 • Syndróm bazocelulárneho névu



Obr. 4 • Basalioma s pigmentom



Obr. 8 • Multicentrický BCC



Obr. 5 • Sklerodermiformný variant BCC

Superficiálny (multicentrický) BCC

Multicentrické BCC vznikajú pôsobením environmentálnych faktorov (insolácia, chemické iritanciá, arzén, iné). Známym je aj familiárny výskyt ochorenia. Nádory sa lokalizujú na trupe, sú povrchové, mnohopočetné (nezriedka až do 50 a viac), rôznej veľkosti červenohnedej farby, zriedka exulcerujú, na periférii s perličkovým okrajom. Niekedy imponujú iba ako šupiny kože, alebo drobné krusty. Vyznačujú sa pomalým rastom (Obr. 8).

Cystický BCC

Cystický BCC je malý tumor modrobílavej farby s presvitajúcimi teleangiektáziami, lokalizovaný na viečkach a hornej časti tváre.

Obrovský BCC

Obrovský BCC je najčastejšie lokalizovaný na predkoleniach vo veľkosti 20 cm a viac, s centrálnym rozpadom nádoru (Obr. 9).

Bazocelulárny karcinóm so squamóznou metapláziou

Tento typ BCC má veľa patologických črt spoločných so spinocelulárnym karcinómom, aj histopatologický obraz nádoru je odlišný od histopatologického obrazu BCC. Vyskytuje sa v 1 – 2,5 % všetkých NMSC, je viac agresívny s invazívnym rastom do hlbokých tkanív s ich následnou deštrukciou. Nádor je refraktérny na liečbu, často recidivuje a signifikantne častejšie metastázuje ako ostatné klinické formy BCC.

Liečba BCC

V prípadoch primárnych BCC s neagresívnym rastom, lokalizovaných na trupe alebo končatinách, postačuje dostatočná excízia nádoru, kyretáž alebo kryodeštrukcia. Kyretáž aj kryodeštrukcia nádoru však znižujú benefit histologického vyšetrenia nádoru, resp. ho znemožňujú, rovnako ako aj použitie deštrukčných laserov. V prípadoch primárnych BCC hrudníka a končatín s agresívnym rastom, rovnako ako aj BCC lokalizovaných v nasolabiálnych ryhách, periorbitálne, alebo postaurikulárne a recidivujúcich BCC lokalizovaných na ktorýchkoľvek častiach tela, sa



Obr. 9 • Obrovský BCC

vyžaduje použitie Mohsovej mikrografickej chirurgie. V lokálnej liečbe predovšetkým povrchových typov BCC sa používa imiquimod a 5-fluorouracil, ale tiež fotodynamická liečba a intralezionálne aplikované interferóny (interferón alfa-2). Pred ich aplikáciou sa však vždy vyžaduje histologické vyšetrenie nádoru. Radiačná liečba sa využíva v prípadoch primárneho BCC alebo v prípadoch, u ktorých po chirurgickom odstránení BCC ostali pozitívne okraje nádoru, teda v prípadoch, kde chirurgický výkon nebol dostatočný. V súčasnosti v prípadoch agresívnych, tkanivo adeštruktívnych resp. metastázujúcich BCC sa s úspechom začínajú používať Hedgehog inhibítory, systémovo podávané retinoidy etretinate, isotretinoin, acitretín, ako aj systémová chemoterapia (cisplatina, bleomycin, cyklofosfamid, 5-FU, vinblastin).

Literatúra

1. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. P-1294-1303. In Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolf K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Eighth ed. Mc Graw Hill Medical, New York, 2012, 3061p.
2. Lang PG, Maize Sr JC. Basal cell carcinoma, p.101-132. In Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystrin JC, Marks R. Cancer of the skin. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 685p.
3. Minariková E. Vybrané benigné a maligné kožné nádory. 2017; Univerzita Komenského Bratislava, 8F4s. vysokoškolské skriptá.

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 (vaskulitídy, 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 výtrusných 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

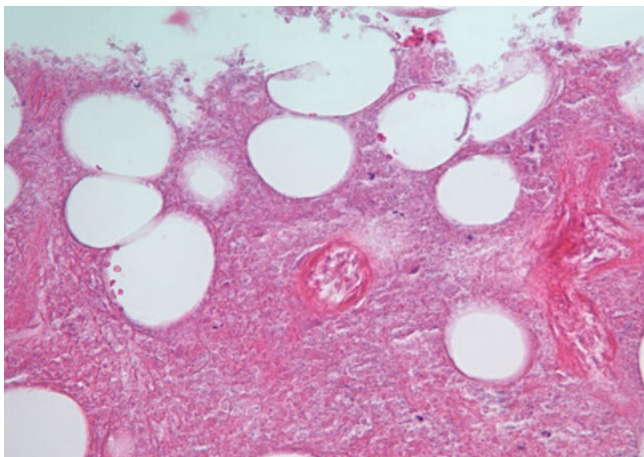
Na povrchu vredu nachádzame vrstvu zloženú z exsudovaného fibrínu a leukocytov. Hlbšie sa nachádza vrstva bohatá na kapiláry, medzi ktorými je hojný počet leukocytov, lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek. Niekedy možno sledovať kapiláry, ktoré vytvárajú kľučky obrátené konvexitou hore. Epiderma 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

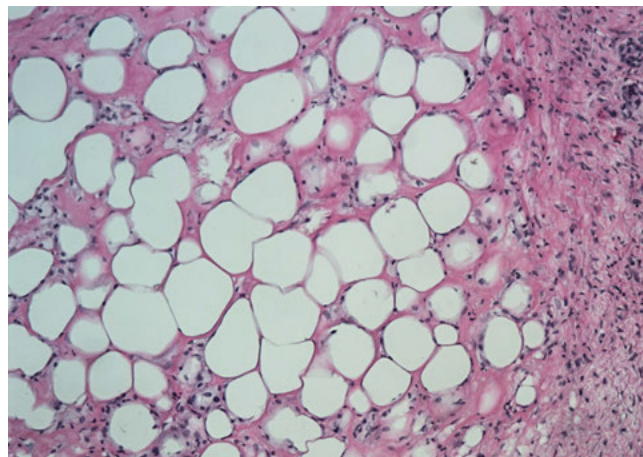
Pacient narodený v roku 1963, pred rokmi s vykonanou transplantáciou obličky, v súčasnosti na dlhodobej systémovej imunosupresívnej terapii, mal pri prvom bioptickom vyšetrení 60, a pri opakovanom vyšetrení 61 rokov. Prvé vyšetrenie bioptizovalo ložisko na koži pravého lýtka s klinickou dg. suponované 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

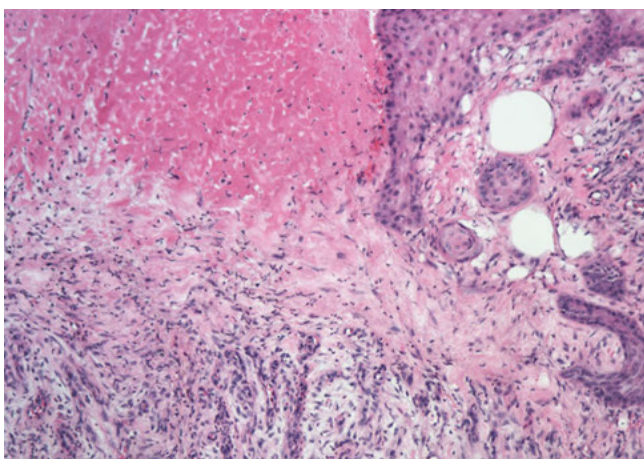
IHC/vyšetrenie	Nález	Lokalizácia
CD3+ T-Ly	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
CD20+ B-Ly	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
CD30+ elementy	-	
CD68+ histiocyty	+	Zápalový infiltrát v oblasti steny ulkusu
Kappa+/Lambda+ polyklonové Pl	+/+	Zápalový infiltrát v oblasti periférie steny ulkusu
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	-/-	



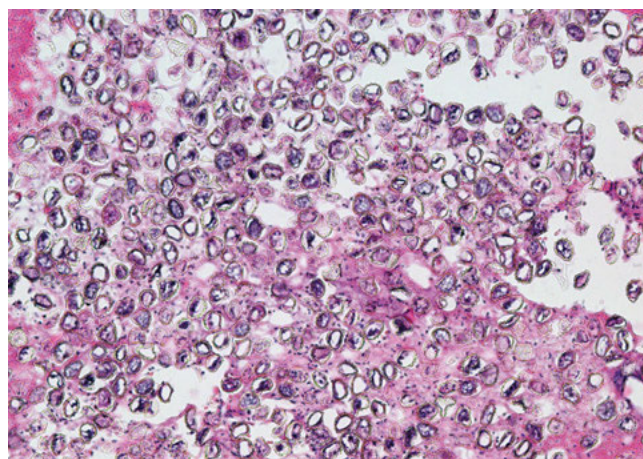
Obr. 1 • Excízia z prvej biopsie. Nekróza tukového tkaniva podkožia. V centre fibrinoidná nekróza ciev s tvorbou trombu (HE, obj. 20x)



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

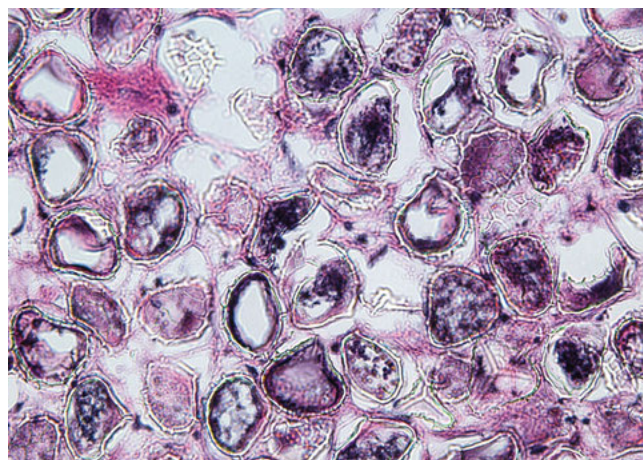


Obr. 3 • Excízia z druhej biopsie. Okraj chronického vredu predkolenia. Vred je ohraničený epidermou. V centre nekróza, v spodine vertikálne proliferované ciev (HE, obj. 20x)



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



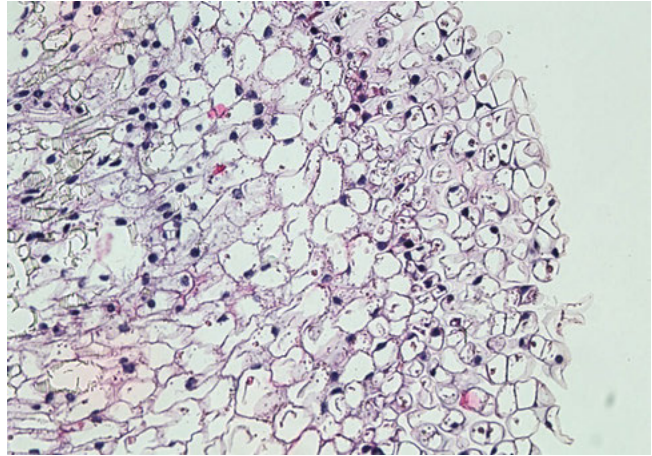
Obr. 5 • Detail sférických štruktúr obsahujúcich bodkové čiastočky, ohraničené hrubou membránou, niekde s ostrými výbežkami na povrchovej vrstve (HE, obj. 40x)

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).

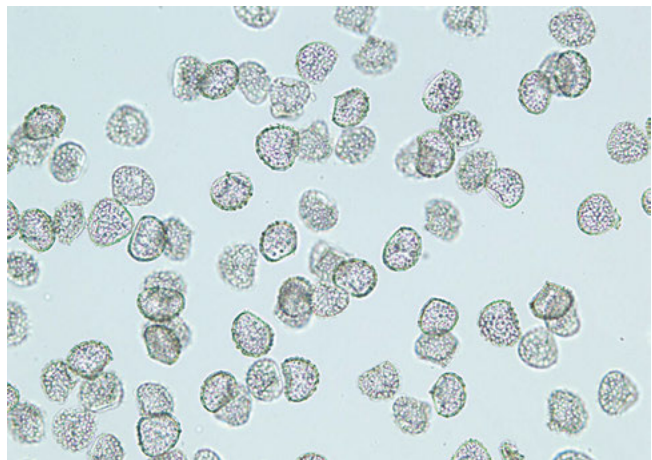
Diskusia

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.

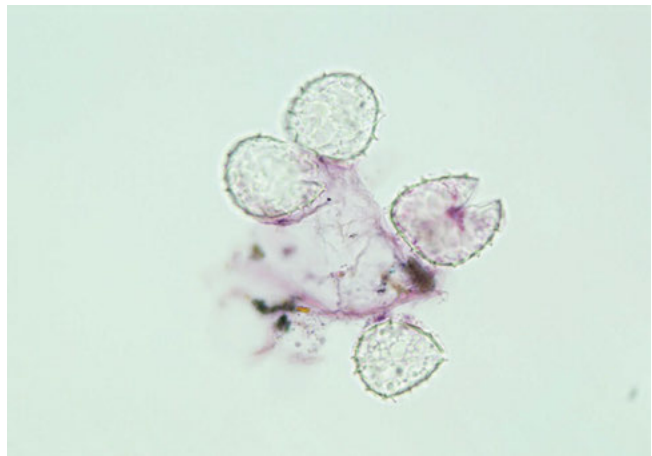
Správna diagnostika je základom pre adekvátny manažment a vyvarovanie sa nesprávnej liečbe, ktorá môže oddialiť hojenie, spôsobiť zhoršenie rany a poškodenie pacienta. Presná diagnostika je kritická z hľadiska úspešnej liečby. Meranie parciálneho tlaku kyslíka (TcPO₂), určenie členkovo-brachiálneho tlakového 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 hlbkej 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/skinntumortumorphologygangrenosum.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. Differentia 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.

REPETITÓRIUM

Epithelioma malherbei calcificans

Adamicová, K.

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

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Definícia a charakteristika

Kalcifikujúci epitelióm podľa Malherbeho je nezhubný nádor matrice vlasového folikulu. (Používané synonymá: Pilomatrixoma, Pilomatrixóm). V roku 1880 Malherbe a Chenantais pôvodne nazvali kalcifikujúcu léziu kože „epitelióm“, pretože sa domnievali, že pôvodná bunka, z ktorej proliferuje nádor, je mazová. Forbis a Helwing v roku 1961 navrhli termín pilomatrixóm, pretože ďalšie štúdie objasnili, že pôvodom nádoru je matrica vlasových folikulov. Niektorí autori teraz navrhujú názov, ktorý by svedčil pre panfolikulovú diferenciáciu. Tieto nádorové bunky sa môžu diferencovať na vlasovú matricu, vlasovú kôru, folikulárne infundibulum, vonkajší koreňový obal a vlasovú vydutinu. Bežne sa vyskytuje u pediatrických pacientov na ochlpených oblastiach hlavy a krku, ale môže postihnúť aj končatiny a trup. Na hlave je najčastejšie postihnutá preaurikulárna oblasť. Nádory sa vyskytujú iba v oblastiach nesúcich vlasy. Niektoré kazuistiky uvádzajú, že nádor sa vyskytuje aj v iných oblastiach tela vrátane periokulárnej a na miešku a vulve [1, 2, 3].

Ide o pomaly rastúci subkutánný nádor, ktorý je tvrdý, voľne pohyblivý a je obklopený fibróznym puzdrom. Zvyčajná veľkosť nádoru je 1 – 3 cm. Rast nádoru je pomalý, iba ojedinelé práce upozorňujú na jeho možný rýchly rast. Pilomatrixómy sú zvyčajne solitárne, ale môžu sa vyskytovať aj viacpočetne. Koža nad nádorom môže mať farbu okolitej kože, alebo farbu modrú či červenú a niekedy môže ulcerovať. Pacienti sú zvyčajne asymptomatickí, ale môžu mať mierne bolesti alebo svrbenie. Znak „stanu“, či sploštenie časti lézie s anguláciou pripomínajúcou stan, možno pozorovať v prípadoch, keď je koža nad léziou natiahnutá. Pigmentovaný pilomatrixóm obsahuje melanín alebo melanocyty a je zriedkavý. Výskyt sa uvádza okolo 10 % alebo menej, avšak údaje japonskej pracovnej skupiny z roku 2013 uvádzali výskyt 24,6 % u 53 japonských pacientov. Existujú aj opísané prípady pilomatrixómu spojeného s alopeciou. V jednom prípade išlo o oblasť vypadávania vlasov okolo lézie pokožky hlavy. V druhom prípade bol pilomatrixóm na ľavej strane čela 5-ročného dievčatka. Rast nádoru nasledovala madaróza na ľavom obočí. Po odstránení nádoru rast chĺpkov obočia sa obnovil.

Etiopatogenéza

Príčina pilomatrixómu je neznáma. V niektorých prípadoch sa pozoruje familiárna zložka, pretože tieto lézie majú aj genetické pozadie. Malé percento (3,9 %) prípadov je spôsobené vonkajším poškodením, ako je trauma, uhryznutie hmyzom alebo chirurgický zákrok [4, 5, 6].

Niektoré štúdie poukazujú na nádor s mutáciou v exóne 3 génu B-kenatínu (CTNNB1). B-kenatín je súčasťou kadherínového proteínu a hrá úlohu pri diferenciácii vlasových folikulov. Vysoká expresia B-kenatínu vedie k aktivácii signálnej dráhy Wnt, čo je vidieť v proliferujúcich bunkách matrice. B-kenatín počas vývoja kontroluje adhéziu medzi epitelovými bunkami. V imuno-histochemických štúdiách bola tiež pozorovaná nadmerná expresia protoonkogénu BCL2.

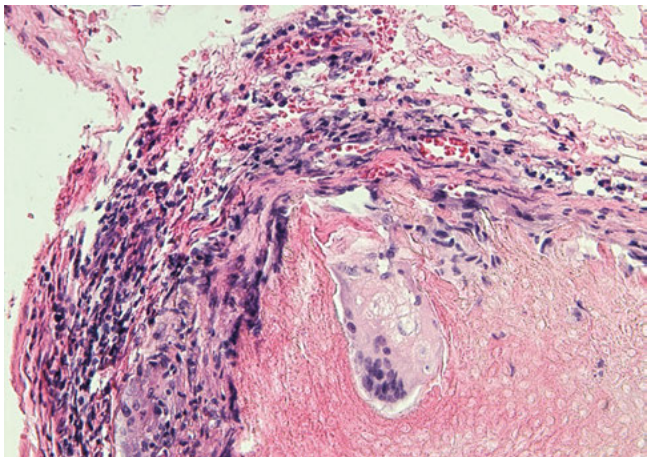
Diagnostika

Histopatológia pilomatrixómu je pomerne jednoznačná, s dobre ohraničeným tkanivom nádoru, s obklopujúcim väzivovým puzdrom. Diagnóza je klinická a/alebo histologická. Správna klinická diagnóza sa zistila iba v 12,5 % až 55,5 % prípadov. Diagnostická presnosť býva nízka, pretože klinici o nádore buď neuvažujú, alebo pilomatrixóm napodobňuje iné lézie. Zobrazovanie ako jedna z diagnostických metód sa vo všeobecnosti nevykonáva. Ak je potrebné zobrazenie, môže sa vykonať röntgen, počítačová tomografia alebo ultrazvuk, aby sa vylúčili vaskulárne alebo lymfatické malignity. Ultrazvuk možno použiť na rozlíšenie heterogénnej echotextúry, kalcifikácií, hypoechogénneho okraja a zadného tieňovania. Ultrazvuk môže pomôcť správne diagnostikovať lézie predoperačne v 76 % prípadov v porovnaní s 33 % pri klinickom stanovení diagnózy [7, 8, 9].

Histopatológia

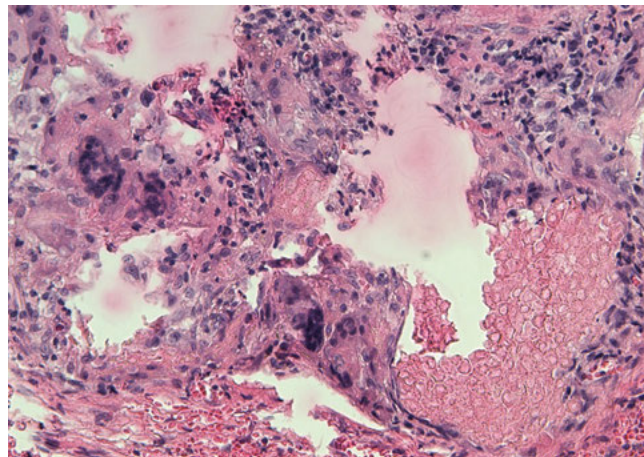
Ide o dobre ohraničený nádor s okolitým puzdrom. Kožné bunky zasahujú do podkožného tkaniva. Pri prezeraní biopsie prehľadným zväčšením vzniká dojem, že vo väzivovom stromate ide o ložiská

nekrotických buniek neistého pôvodu. Tieto bunky bývajú prestúpené rôzne veľkým množstvom modravého tkaniva charakteru kalciových solí. Vzácné sa vyskytnú aj trámčiky kostného tkaniva. V periférii nachádzame granulačné tkanivo nešpecifického charakteru. Ostrovčeky epitelových buniek, ktoré obsahujú bazaloidné matricové bunky, tieňové, „duchovné“ alebo bezjadrové bunky s eozinofilnou

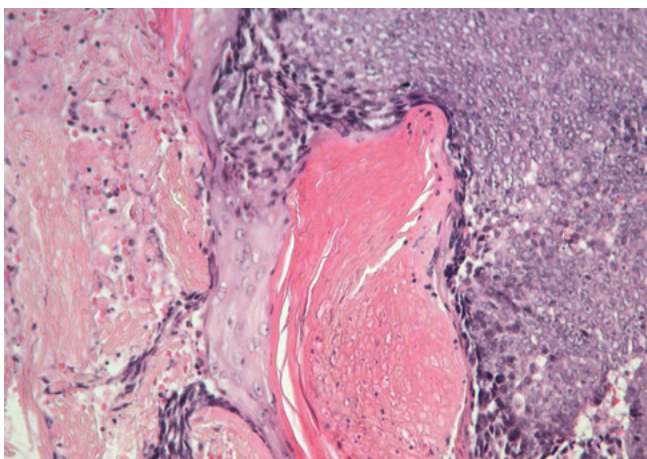


Obr. 1 • Epithelioma malherbei calcificans. Pilomatrixoma. Okraj nádoru s fibróznym puzdrom (HE, obj. 10x)

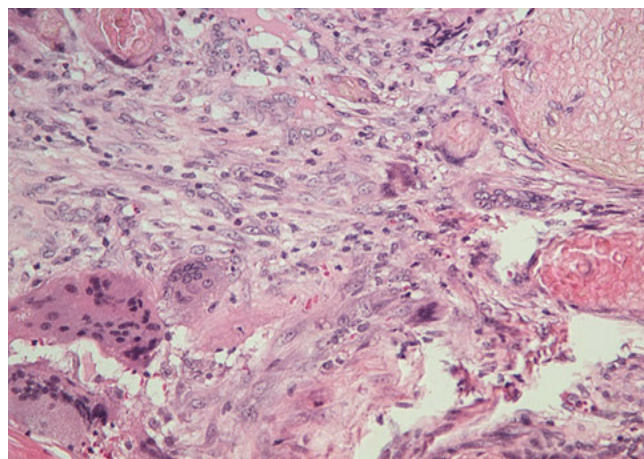
cytoplazmou, obrie bunky cudzieho telesa (Obr. 1, 2, 3, 4). Pilomatrixómový karcinóm vykazuje v bazaloidných bunkách atypiu a vysokú mitotickú aktivitu. Sú prítomné tieňovité bunky. Nie je vidieť veľa kalcifikácií. Histologické znaky medzi pilomatrixómom a pilomatrixómovým karcinómom sú veľmi podobné, čo môže byť problémom pri ich diferenciálnej diagnostike [10].



Obr. 2 • Zmes nešpecifického granulačného tkaniva s obrovskými bunkami a ložisko „duchovných“, tieňovitých buniek nádoru (HE, obj. 20x)



Obr. 3 • Epitelová (bazofilná) a „duchovná“, tieňovitá (eozinofilná) časť nádorového parenchýmu (HE, obj. 10x)



Obr. 4 • Veľký počet obrovských viacjadrových buniek môže spôsobiť bioptický diferenciálno-diagnostický problém medzi pilomatrixómom a iným typom obrovskobunkového nádoru (HE, obj. 20x)

Imunohistologický profil

Positívne nálezy nádorových buniek: pancyto-keratin, cytokeratin 5/6, „tvrdé“ (*hard*) keratíny hHa1, hHa2 a hHa5m, beta catenin, BCL2, CDX2, LEF1, Cyclin D1, ER, PR, CD10, CD138, Connexin 43, PHLDA 1. Negatívne nálezy: BerEP4, CK15, Mart1 a SOX10 [11].

Diferenciálna diagnóza

Do úvahy prichádzajú ďalšie pilárne tumory s aspoň fokálnou matrikánou diferenciáciou, ako aj epidermoidné cysty, epiteliómy, neurofibrómy, reakcie na cudzie teleso, kalcifikované cysty alebo hematómy, chondrómy, fibroxantómy, osteoma cutis a obrovský bunkový nádor [10].

Manažment liečby

Pilomatrixómy sú benígne nádory, ktoré možno pozorovať bez ďalšej potreby liečby, pokiaľ sa charakteristiky nádoru nezmenia, ako je zväčšenie veľkosti alebo bolestí. Chirurgická excízia je liečbou voľby, ak je indikovaná. Existuje 2 až 6 %-ná šanca na recidívu, a to môže byť spôsobené neúplnou excíziou. Neexistujú žiadne súčasné usmernenia týkajúce sa vhodných okrajov. Malígný pilomatrixóm môže vzniknúť z benígneho pilomatrixómu transformáciou, ale môžu sa vyskytnúť aj ako „de novo“ nádory. V literatúre existuje 125 hlásených prípadov týchto zriedkavých malígnych pilomatrixómov, ktoré sa nazývajú „karcinómy pilomatrix“. Pilomatrixómy, ktoré pravdepodobne prejdú malígnou transformáciou, majú vyšší stupeň bunkového pleomorfizmu, vysokú mitotickú rýchlosť a atypiu, centrálnu nekrozu a rozsiahlejšiu infiltráciu do kože, mäkkých tkanív

a krvných a lymfatických ciev. Častejšie sa vyskytuje u mužov v piatej až siedmej dekáde života. Známý je len jeden prípad karcinómu u dieťaťa. Prejavuje sa podobne ako pilomatrixóm a sú to pevné necitlivé uzliny na hlave alebo krku. Nádor je lokálne agresívny a môže metastázovať v 10 % prípadov. Prediktorom metastázy je lokálna recidíva. Najčastejším miestom metastázy sú pľúca. Liečba je excízia so širokými okrajmi (5 až 30 mm), ale miera recidívy je vysoká (50 % až 60 %). Adjuvantná radiačná terapia alebo chemoterapia sa používa na recidivujúce ochorenie alebo metastatické ochorenie. Pilomatrixómy sa zvyčajne vyskytujú ako solitárne lézie, ale môžu sa vyskytnúť aj viaceré lézie, často pozorované pri syndrómoch ako myotonická dystrofia, familiárna adenomatózna polypóza, Gardnerov syndróm, Turnerov syndróm, xeroderma pigmentosum, Rubinstein-Taybiho syndróm, Sotosov syndróm a syndróm bazaliomu [10, 11].

Literatúra

- Kim YS, Na YC, Huh WH, Kim JM. Malignant pilomatricoma of the cheek in an infant. *Arch Craniofac Surg*. 2018 Dec; 19(4):283-286. [PMC free article] [PubMed]
- Ciucă EM, Sălan AI, Camen A, Matei M, Șarlă CG, Mărgăritescu C. A patient with pilomatricoma in the parotid region: case report and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59(3):917-926. [PubMed]
- Arora A, Nanda A, Lamba S. Cyto-Histopathological Correlation of Skin Adnexal Tumors: A Short Series. *J Cytol*. 2018 Oct-Dec; 35(4):204-207. [PMC free article] [PubMed]
- Lloyd M, Eagle RC, Wasserman BN. Pilomatricoma Masquerading as Giant Chalazion. *Ophthalmology*. 2018 Dec; 125(12):1936. [PubMed]
- Pinheiro TN, Fayad FT, Arantes P, Benetti F, Guimarães G, Cintra LTA. A new case of the pilomatricoma rare in the preauricular region and review of series of cases. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec; 22(4):483-488. [PubMed]
- Caprio MG, Di Serafino M, Pontillo G, Vezzali N, Rossi E, Esposito F, Zeccolini M, Vallone G. Paediatric neck ultrasonography: a pictorial essay. *J Ultrasound*. 2019 Jun; 22(2):215-226. [PMC free article] [PubMed]
- Yi KM, Chen K, Wang L, Deng XJ, Zeng Y, Wang Y. Pilomatricoma (calcifying epithelioma): MDCT and MR imaging findings in 31 patients with radiological-pathological correlation. *Eur J Radiol*. 2018 Sep; 106:92-99. [PubMed]
- Jones CD, Ho W, Robertson BF, Gunn E, Morley S. Pilomatricoma: A Comprehensive Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2018 Sep; 40(9):631-641. [PubMed]
- Bax D, Bax M, Pokharel S, Bogner PN. Pilomatricoma of the scalp mimicking poorly differentiated cutaneous carcinoma on positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scan and fine-needle aspiration (FNA) cytology. *JAAD Case Rep*. 2018 Jun; 4(5):446-448. [PMC free article] [PubMed]
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of skin tumours, IARC, Lyon 2018; 469.
- Skin melanotic tumors, adnexal tumors, hair follicles, Pilomatricoma. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumornonmelanocyticpilomatricoma.html>, 2023

POKYNY PRE AUTOROV

Autor sa odovzdaním rukopisu zaväzuje dodržať všetky podmienky pri uverejňovaní prác v časopise.

K práci treba pripojiť vyhlásenie, že práca nebola doteraz publikovaná, ani zadaná do tlače u nás, ani v zahraničí a že autor rešpektuje všetky princípy autorského zákona.

Požiadavky na rukopisy

Celý rukopis vrátane príloh musí byť k dispozícii v elektronickej podobe.

Textová časť rukopisu musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova_Crohn_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosťou 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu čísľujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, čísľujte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overtete si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, čísľujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overtete si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1004 pixelov (85 mm).

Dodržiňte prosím zadané technické parametre, vyhnite sa tak nevyhnutnému dopĺňovaniu informácií.

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova_Crohn_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

Používajte len štandardné skratky. Vyvarujte sa skratkám v nadpise, v súhrne a v kľúčových slovách. Plný názov musí predchádzať prvému použitiu skratky – s výnimkou štandardnej skratky mernej jednotky. Používajte jednotné skratky vychádzajúce zo slovenských alebo anglických názvov.

Každé cudzojazyčné slovo (okrem latinského) musí byť vysvetlené slovensky, príp. latinsky.

Príprava rukopisu

Text pôvodnej práce sa rozdeľuje do oddielov: úvod, materiál a metodika, výsledky, diskusia. Pri dlhých článkoch môžu byť na sprehľadnenie použité podnadpisy (predovšetkým v oddieloch Výsledky a Diskusia). Iné typy článkov, ako napr. editoriál, prehľadný referát, krátke oznámenia a kazuistiky vyžadujú iné členenie.

Názov

Musí byť výstižný a stručný, optimálne v rozsahu 5 – 6 slov. Ak ide o kazuistiku, je vhodné to uviesť v názve.

Titulná strana

Titulná strana musí obsahovať (1) stručný a výstižný názov článku, (2) skratku krstného mena a priezviska autora alebo autorov, (3) názov a sídlo pracoviska, odkiaľ práca pochádza (na prvé miesto uvádzajte lekársku fakultu, potom FN), (4) meno a adresu autora zodpovedného za korešpondenciu týkajúcu sa rukopisu (vrátane e-mailovej adresy), (5) uvedenie zdrojov podpory formou poskytnutých grantov, prístrojového vybavenia alebo liekov a poďakovanie súkromným osobám.

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou
- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa číslujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píšete pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práce, a ďalej overenie, že práca bola skutočne prijatá na publikáciu. Informácie z ponúknutých, ale dosiaľ neakceptovaných rukopisov musia byť v texte citované ako „nepublikovaný oznam“, a to s písomným súhlasom zdroja. Vyvarujte sa citáciám osobných oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996, 124(11): s. 980-983.

Viac ako 3 autori – uveďte prvých 3 autorov, nasledovaných et al.

2. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood – leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8): s. 1006-1012.

Organizácia ako autor

3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996, 164(5): s. 282-284.

Články prijaté do tlače

4. Leshner, A. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

5. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

Kapitola v knihe

6. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press 1995: s. 465-478.

Zborník z konferencie

7. Kimura J, Shibasaki H. (eds) Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology: 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier 1996.

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

8. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis/serialonline/1995Jan-Mar/cited 1996 Jun 5/: 1(): /24 screens/*. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

K textu je vhodné pridať stručný životopis a fotografiu prvého autora. Korektúry musia byť vrátené späť na adresu redakcie do troch dní, inak bude článok schválený a podpísaný k tlači len vedúcim redaktorom.

Pozn.: časopis bude uverejňovať aj články v českom jazyku, recenzované, v ich pôvodnom rozsahu.

PRE VAŠICH PACIENTOV SO STREDNE ŤAŽKOU
AŽ ŤAŽKOU LOŽISKOVOU PSORIÁZOU

taltz®
(ixekizumab)

Čistá spokojnosť

Úplne čistá koža, ktorá vydrží
dlhodobu a výsledok je viditeľný rýchlo,
dokonca aj v ťažko liečiteľných oblastiach.¹⁻⁴



Skrátená informácia o lieku:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátni na systémovú liečbu. Liečba aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne odpovedali alebo netolerujú jednu alebo viaceré liečby antireumatickým liekom modifikujúcim ochorenie (DMARD). Liečba dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu. Liečba dospelých pacientov s aktívnou axiálnou spondyloartritídou bez rádiologického dôkazu, ale s objektívnymi prejavmi zápalu na základe zvýšenej hodnoty C reaktívneho proteínu (CRP) a/alebo magnetickej rezonancie (MRI), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). **Kontraindikácie:** závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky infekcie. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevyliči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zvažte protituberkulóznou liečbu. Boli hlásené závažné reakcie z precitlivosti, vrátane anafylaxie a neskorých reakcií z precitlivosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia zápalového črevného ochorenia pri používaní Taltzu. Používanie Taltzu sa neodporúča u pacientov so zápalovým črevným ochorením. Ak sa u pacienta vyskytnú prejavy a príznaky zápalového črevného ochorenia, alebo sa zhorší už existujúce zápalové črevné ochorenie, liečba Taltzom sa má prerušiť a je potrebné nasadiť vhodnú liečbu. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. **Nežiaduce účinky:** najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie a infekcie horných dýchacích ciest. Ďalej boli hlásené: tinea, herpes simplex, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, ezofageálna kandidóza*, neutropénia, trombocytopenia, angioedém, anafylaxia, orofaryngeálna bolesť, nevoľnosť, zápalové črevné ochorenie, žihľavka, vyrážka, ekzém. **Interakcie:** Neužívajte sa. **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** **Ložisková psoriáza u dospelých:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. **Ložisková psoriáza u detí (vo veku od 6 rokov):** u detí s telesnou hmotnosťou viac ako 50 kg: 160 mg (dve 80 mg injekcie) v 0. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg každé 4 týždne. U detí s telesnou hmotnosťou 25 až 50 kg: 80 mg v 0. týždni, potom udržiavacie dávky so 40 mg každé 4 týždne. PsA: 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. Dávkovanie pre pacientov s PsA so súčasno stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou je rovnaké ako pre pacientov s ložiskovou psoriázou. **Axiálna spondyloartritída (s rádiologickým dôkazom a bez rádiologického dôkazu):** 160 mg (dve 80 mg injekcie) v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg každé 4 týždne. U pacientov vo veku \geq 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** ženy vo fertilnom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie použiť Taltz. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávanía:** uchovávať v chladničke (2°C-8°C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Írsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** január 2023.

*Všimnite si, prosím, zmeny v informácii o lieku.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je v indikácii stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých hrađený z verejného zdravotného poistenia.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese:

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2 A, 821 08 Bratislava - mestská časť Ružinov, tel: +421 2 2066 3111

Referencie:

1. SPC Taltz. 2. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomised, double-blinded trial. Br J Dermatol. 184: 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/bjd.19509>. 3. Blauvelt A, et al. Long-term efficacy and safety of ixekizumab: a 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2021 Aug;85(2):360-368. doi: 10.1016/j.jaad.2020.11.022. 4. Guenther L, et al. Ixekizumab results in persistent clinical improvement in moderate-to-severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trial. Acta Derm Venereol. 2020 Jan 7;100(1):adv00006. doi: 10.2340/00015555-3353.

Dátum schválenia materiálu: 12/2023

Eli Lilly Slovakia s.r.o.,
Svätoplukova II. 18892/2 A, Bratislava - mestská časť Ružinov 821 08

PP-IX-SK-0286

Lilly

Skyrizi[®]

(rizankizumab)

Jediný IL-23 inhibítor podávaný 4x ročne* s účinnosťou v PsO, PsA a CD¹



Psoriáza (PsO) 1#

- Vysoká účinnosť PASI 90/100
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na nechty
- Účinnosť na dlane a plosky
- Účinnosť vo vlasatej časti hlavy



Psoriatická artritída (PsA) 1#

- Dosiahnutie ACR 20/50/70
- Overená bezpečnosť
- Účinnosť na daktylitídy
- Účinnosť na entezitídy
- Významné zlepšenie PROs (Patient Reported Outcomes)



Crohnova choroba (CD) 1#

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúziu roztok*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni*. **Zloženie:** Skyrizi 75 mg: 75 mg rizankizumabu v 0,83 ml injekčného roztoku, Skyrizi 150 mg: 150 mg rizankizumabu v 1 ml injekčného roztoku, Skyrizi 600 mg: 600 mg rizankizumabu v 1 injekčnej liekovke s 10 ml injekčného roztoku*, Skyrizi 360 mg: 360 mg rizankizumabu v 1 náplni s 2,4 ml injekčného roztoku*. **Terapeutické indikácie:** Stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Aktívna psoriatická artritída: samostatne alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) u dospelých, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viac DMARD. Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo biologickú liečbu, alebo na ňu prestali reagovať, prípadne ju netolerovali. * **Dávkovanie a spôsob podávania:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: odporúčaná dávka je 150 mg (dve 75 mg injekcie) podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne každých 12 týždňov. V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď po 16 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou a úvodnou čiastočnou odpoveďou môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 16 týždňoch. Crohnova choroba: odporúčaná dávka je 600 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0. týždni, 4. týždni a 8. týždni, po ktorej nasleduje 360 mg subkutánnou injekciou v 12. týždni a potom každých 8 týždňov. * V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny terapeutický prínos po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby. Starší pacienti (65 rokov a viac), pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene a pacienti s nadváhou: nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Infekcie: rizankizumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, pokiaľ infekcia neodzieňuje alebo nie je adekvátne liečená. Tuberkulóza: pacienti majú byť pred začatím liečby vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Pacienti, ktorí dostávajú rizankizumab, majú byť monitorovaní na prejavy a symptómy aktívnej TBC. Pred začatím liečby rizankizumabom má byť zvážená liečba TBC u pacientov s latentnou alebo aktívnou TBC v anamnéze, u ktorých nie je možné potvrdiť adekvátnu liečbu. Imunizácia: pred začatím liečby sa má zvážiť ukončenie všetkých príslušných očkování podľa aktuálnych odporúčaní pre imunizáciu. Ak bola pacientovi podaná živá vakcína (vírusová alebo bakteriálna), odporúča sa so začatím liečby rizankizumabom počkať najmenej 4 týždne. Pacientom liečeným rizankizumabom sa počas liečby a najmenej 21 týždňov po ukončení liečby nesmú podávať živé vakcíny. Precitlivosť: ak sa vyskytne ťažká hypersenzitívna reakcia, podávanie rizankizumabu sa má okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba. **Liekové a iné interakcie:** nepredpokladá sa, že rizankizumab podlieha metabolizácii pečeňovými enzýmami alebo vylučovaniu obličkami. Nepredpokladajú sa liekové interakcie medzi rizankizumabom a inhibítormi, inductormi alebo substrátmi enzýmov metabolizujúcich lieky a nie je potrebná úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť rizankizumabu v kombinácii s imunosupresívmi, vrátane biologických liekov, alebo s fototerapiou neboli hodnotené. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a po dobu najmenej 21 týždňov po liečbe. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu rizankizumabu v gravidite. Nie je známe, či sa rizankizumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby rizankizumabom pre matku pri zvážení rozhodnutia o ukončení/nezačatí liečby rizankizumabom. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie horných dýchacích ciest; časté: infekcie tinea, bolesť hlavy, pruritus, vyrážka*, únava, reakcie v mieste vpichu; menej časté*: urtikária*. **Balenie:** Skyrizi 75 mg: 2 naplnené injekčné striekačky*, Skyrizi 150 mg: 1 naplnené pero alebo 1 naplnená injekčná striekačka, Skyrizi 600 mg: 1 injekčná liekovka, Skyrizi 360 mg: 1 náplň a 1 „on-body“ injektor*. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Nemecko. **Registračné číslo:** Skyrizi 75 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/001, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere: EU/1/19/1361/002, Skyrizi 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: EU/1/19/1361/003, Skyrizi 600 mg koncentrát na infúziu roztok: EU/1/19/1361/004*, Skyrizi 360 mg injekčný roztok v náplni: EU/1/19/1361/005*. **Dátum revízie textu:** 02/2023. Vydávanie lieku je viazané na lekárske predpis s obmedzením predpisovania.

Pred predpísaním lieku sa oboznámte, prosím, so Súhrnom charakteristických vlastností lieku, ktorý je dostupný na vyžiadanie u miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, tel. č.: +421 2 50 500 777 alebo na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <https://www.sukl.sk/>.

*Všimnite si, prosím, zmeny v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie.

Literatúra: 1. SPC lieku Skyrizi. Dátum poslednej revízie textu: február 2023.

* 4 udržiavacie dávky ročne PsO, PsA, u CD 7 udržiavacích dávok.

plné znenie indikácie v SPC lieku Skyrizi

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10, 821 08 Bratislava 2, Slovenská republika

Tel.: +421 2 50 500 777, Fax: +421 2 50 500 799, www.abbvie.sk

SK-SKZ-230001

09/02/2023

abbvie