

3/2015

Ročník 3

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskych vied

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj PÉČ, CSc., jpec@jfmmed.uniba.sk

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Doc. MUDr. Martin PÉČ, PhD.

MUDr. Klaudia Péčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

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@bemer.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhD. 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 štvrťročne. 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: október 2015

©2015, B E M E R, s.r.o.

EDITORIAL

V posledných rokoch bol zaznamenaný pokrok vo výskume ochorení tzv. folikulárnej oklúzie, kam okrem hidradenitis suppurativa patrí ešte disekujúca celulitída vlasatej časti hlavy, pôvodne nazývaná folliculitis et perifolliculitis abscedens et suffodiens, tzv. Hoffmanova choroba, acne conglobata, a diskutuje sa aj o pilonidálnom sínuse, pričom všetky uvedené ochorenia sa navzájom kombinujú. Práve hidradenitis suppurativa sa stáva ďalšou dermatologickou diagnostickou jednotkou, kde sa v liečbe s úspechom začína používať anti-TNF-alfa liečba. EMA na základe klinických štúdií zatiaľ v liečbe hidradenitis suppurativa ako jedinu molekulu z biológov registrovala adalimumab v liečebnej schéme podstatne intenzívnejšej, ako je tomu v liečbe iných ochorení v dermatológii, gastroenterológii a reumatológii. Z uvedených dôvodov sme aj v tomto čísle časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ venovali priestor problematike ochorení folikulárnej oklúzie.

Ukazuje sa, že mimoriadne účinná a efektívna liečba chronickej spontánnej urtikárie omalizumabom v dĺžke 6 mesiacov je krátka, nakoľko v mnohých prípadoch po vynikajúcom liečebnom efekte po ukončení liečby omalizumabom chronická spontánna urtika recidivuje so zlým dopadom na psychiku pacientov. Bolo by preto veľmi dobré, aby sa liečba chronickej spontánnej urtiky omalizumabom mohla predĺžiť aspoň na 2 roky kontinuálnej aplikácie, resp. v niektorých prípadoch až doživotne.

Posledné dva články sú venované problematike lichen ruber resp. lichenoidnej reakcii v dutine ústnej pacientov, ako aj problematike vaskulitídy, teda diagnosticky, etiologicky aj liečebne mimoriadne problémových ochorení.

Veríme, že čitateľov nášho časopisu uverejnené články zaujmú a niektoré údaje, resp. poznatky z nich budú môcť využiť aj vo svojej klinickej dermatologickej praxi.

Za redakčnú radu

Juraj Péc

OBSAH

3	Incidenca výskytu hidradenitis suppurativa v regiónoch stredného Slovenska The Incidence of Hidradenitis Suppurativa in the Regions of Central Slovakia Péčová, K., jr.
10	Hlboká deštruujúca forma hidradenitis suppurativa a klasifikácia klinického obrazu ochorenia The Deep Destructing Form of Hidradenitis Suppurativa and Classification of the Clinical Picture of the Disease Péčová, K., jr., Kalabová, Z.
17	Disekujúca celulitída kapilícia a hidradenitis suppurativa, kazuistika a prehľad problematiky Dissecting Cellulitis of the Scalp and Hidradenitis Suppurativa, Case Report and Review of the Literature Péčová, K., jr., Adamicová, K.
23	Je šesť-mesačná liečba chronickej spontánnej urtiky omalizumabom dostatočná? Is the six Months Lasting Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria sufficient? Nemilová, Š.
26	Urticaria pigmentosa a rakovina testes u jednovajcových dvojčiat, dvoch bratov Urticaria Pigmentosa and Testicular Cancer in Identical Twin Brothers Nemilová, S., Péčová, K., jr., Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K., Plank, L., Adamicová, K., Péč, M., Martinásková, K.

30	Algoritmus histopatologickej diagnostiky kožných vaskulitíd <i>The Algorhythm of Histopathological Diagnostics of the Skin Vasculitis</i> Adamicová, K., Fetisovová, Ž., Mináriková, E., Pěč, J.
36	Orálne lichenoidné lézie – retrospektívna štúdia 58 slovenských pacientov <i>Oral Lichenoid Lesions – a Retrospective Study of 58 Slovak Patients</i> Gengelová, P., Fetisovová, Ž., Pěčová, T., Pappová, T., Štilla, J., Jurkemik, J., Janicková, M., Malachovský, I., Rozic, L., Smatanová, M., Adamicová, K., Statelová, D.

Incidenca výskytu hidradenitis suppurativa v regiónoch stredného Slovenska

The Incidence of Hidradenitis Suppurativa in the Regions of Central Slovakia

Péčová, K., jr.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je imunologicky mediované ochorenie patriace do tetrády ochorení folikulárnej obštrukcie spolu s acne conglobata, pilonidálnymi cystami a disekujúcou celulitídou vlasatej časti hlavy. Ochorenie je často nesprávne diagnostikované, a preto aj nesprávne liečené. Výskyt HS sa v populácii udáva od 0,1 – 4,0 %. Nové poznatky patogenézy HS zmenili názory na liečbu tohto ochorenia.

Súčasťou štúdie bola epidemiologická situácia výskytu HS v populácii stredného Slovenska.

Hidradenitis suppurativa sme diagnostikovali v 0,01 % prípadov (9 pacientov/100 000 obyvateľov).

Nesprávna diagnóza a liečba HS má za následok progresiu ochorenia a zlú kvalitu života, čo si vyžaduje edukáciu lekárov aj pacientov.

Kľúčové slová: *hidradenitis suppurativa, epidemiológia*

Abstract

Hidradenitis suppurativa is an immunologically mediated disease considered as a disorder of follicular occlusion, classically grouped into the follicular occlusion tetrad with acne conglobata, dissecting cellulitis of the scalp, and pilonidal cysts. The disease is often misdiagnosed and mistreated. The prevalence of HS in the European population ranges from 0.1 – 4.0 %. New information on pathogenesis modified the therapy of HS.

Part of the study was epidemiologic situation of HS prevalence in the population of central Slovakia.

Hidradenitis suppurativa was confirmed in 0.01 % of cases (9 patients/100 000 inhabitants).

The misdiagnosis and inadequate, insufficient treatment of HS lead to progression of the disease with poorer quality of life, which requires education of both medical doctors and also patients.

Key words: *hidradenitis suppurativa, epidemiology*

Úvod

Nové poznatky zmenili pohľad na patogenézu hidradenitis suppurativa (ďalej HS) tak, že ochorenie pôvodne klasifikované ako ochorenie apokrinných potných žliaz sa zaradilo do skupiny tetrády ochorení folikulárnej obštrukcie spolu s pilonidálnym sinusom, acne conglobata a disekujúcou celulitídou vlasatej časti hlavy.

Hidradenitis suppurativa predstavuje širokú škálu klinických prejavov od veľmi miernej formy ochorenia s ojedinelými léziami, ktorým vo viacerých prípadoch pacienti nevenujú pozornosť, až po stavy s rozsiahlymi

prejavmi, priamo ohrozujúce pacienta na živote, s možnosťou pridruženia ďalších mimoriadne závažných ochorení, hodnotených ako komorbidity HS. U mnohých pacientov s HS, vo veľkom počte aj pre netypické prejavy ochorenia, sú nesprávne diagnosticky klasifikované ako furunkuly, karbunkuly, abscesy, fistuly a iné klinické jednotky. Hidradenitis suppurativa je ochorenie s podstatne vyšším výskytom, ako sa bežne predpokladá. Z týchto dôvodov údaje o frekvencii výskytu HS sú nepresné. Aj preto sme sa pokúsili zistiť incidenciu výskytu HS aj s niektorými epidemiologickými údajmi v krajoch stredného Slovenska.

Materiál, metodika a výsledky

Za účelom zistenia frekvencie výskytu HS na 100 000 obyvateľov regiónov stredného Slovenska bol pripravený protokol, ktorý bol distribuovaný neštátnym dermatovenerológom uvedených regiónov. Okrem sledovania počtu HS v jednotlivých ambulanciách v priebehu roku 2013 protokol obsahoval aj otázky týkajúce sa pohlavia, veku, dĺžky trvania HS, ako aj pôvodne nesprávne stanovenej diagnózy, ďalej liečby HS a vybratých komorbidít (Crohnova choroba, autoimunitné ochorenia a psoriáza).

Každý lekár, ktorý sa zúčastnil tohto prieskumu, zaznamenával údaje v regiónoch stredného Slovenska. Dotazníky sa vyplňali a zbierali elektronicky.

Pri samotnom spracovaní údajov sa použili deskriptívne štatistické postupy a metódy, ktoré umožňujú triedenie spracovaných informácií. Pre čo najlepšiu interpretáciu a vizualizáciu výsledkov sledovania sú získané štatistické informácie spracované aj do prehľadných tabuliek a graficky.

Prieskumu sa zúčastnilo 18 lekárov z 10 okresov (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Okresy a dermatovenerologické ambulancie zapojené do štúdie výskytu HS

Okres, v ktorom sa nachádza ambulancia	Počet	v %
Žilina	4	22 %
Banská Bystrica	3	17 %
Čadca	2	11 %
Liptovský Mikuláš	2	11 %
Rimavská Sobota	2	11 %
Dolný Kubín	1	6 %
Dunajská Streda	1	6 %
Lučenec	1	6 %
Považská Bystrica	1	6 %
Turčianske Teplice	1	6 %
Spolu	18	100 %

Priemerný počet obyvateľov spadajúcich pod dermatovenerologickú ambulanciu je 19 556. Asi 2/3 lekárov patria do spádovej oblasti od 20 do 25 tisíc obyvateľov na ambulanciu (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Počet obyvateľov pripadajúcich na jednu dermatovenerologickú ambulanciu

Spádová oblasť	Počet	v %
10 000 - 14 999	2	11 %
15 000 - 19 999	5	28 %
20 000 - 25 000	11	61 %
Spolu	18	100 %
Priemerný počet obyvateľov	19 556	-

Priemerný počet vyšetrených pacientov v jednej dermatovenerologickej ambulancii za jeden rok je 9 284. Jedna tretina lekárov vyšetří vo svojej ambulancii od 7 000 do 8 999 pacientov za jeden rok (Tabuľka č. 3).

Tabuľka č. 3 • Počet vyšetrených pacientov v jednej dermatovenerologickej ambulancii za rok

Počet vyšetrených pacientov za rok	Počet	v %
<7 000	2	11 %
7 000 - 8 999	6	33 %
9 000 -10 999	5	28 %
>11 000	5	28 %
Spolu	18	100 %
Priemerný počet vyšetrených pacientov	9 284	-

Dotazník

V dotazníku sa sledoval počet prípadov HS, pohlavie a vek pacientov s HS, trvanie ochorenia, nesprávna diagnóza, stratégia a hodnotenie liečby, ochorenia asociované s HS v anamnéze pacienta.

Epidemiológia Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) na Slovensku

Názov dermatologickej ambulancie

Mesto

Spádová oblasť (počet obyvateľov spadajúcich pod dermatovenerologickú ambulanciu)

.....

Počet vyšetrených dermatovenerologických pacientov za rok

.....

Počet prípadov Hidradenitis suppurativa vyšetrených za rok

.....

Bližšia špecifikácia epidemiologickej situácie HS na Slovensku:

(vyplniť iba v prípade, že lekár s informáciami disponuje)

Pohlavie pacientov	Vek pacientov s HS	Trvanie ochorenia
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		

Počet pacientov riešených u iných špecialistov s nesprávnou diagnózou

.....

Použité terapeutické stratégie a hodnotenie efektu liečby

Terapeutická stratégia	Hodnotenie efektu liečby			
☐ retinoidy	☐ len ústup supurácie	☐ bez efektu	☐ sanácia	
☐ antibiotická liečba	☐ len ústup supurácie	☐ bez efektu	☐ sanácia	
☐ imunosupresívna liečba	☐ len ústup supurácie	☐ bez efektu	☐ sanácia	
☐ radikálne chirurgické riešenie	☐ len ústup supurácie	☐ bez efektu	☐ sanácia	

V anamnéze pacientov ochorenia

☐ m. Crohn ☐ autoimunitné ochorenia ☐ psoriáza ☐ iné.....

Piati lekári uviedli, že nemali žiadneho pacienta s diagnózou HS (28 %), 28 % lekárov má ročne dva až tri prípady. Priemerne sú to dva prípady ročne na jednu dermatovenerologickú ambulanciu (Tabuľka č. 4).

Tabuľka č. 4 • Počet prípadov HS, diagnostikovaných v jednej dermatovenerologickej ambulancii ročne

Počet vyšetrených pacientov za rok	Počet	v %
0 prípadov	5	28 %
1 prípad	4	22 %
2 - 3 prípady	5	28 %
4 - 5 prípadov	2	11 %
>6 prípadov	2	11 %
Spolu	18	100 %
Priemerný počet prípadov HS za rok	2	-

Pacienti s HS boli v 59 % muži (Tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5 • Pohlavie pacientov s HS

Pohlavie pacientov s HS	Počet	v %
Muž	19	59 %
Žena	13	41 %
Spolu	32	100 %

Priemerný vek pacientov s HS bol 35,5 roka, z toho priemerný vek žien s HS bol 37,1 a mužov 36,3 roka (Tabuľka č. 6).

Tabuľka č. 6 • Priemerný vek pacientov s HS, bez rozdielu pohlavia

Vek pacientov s HS	Počet	v %
<30	5	16 %
30 - 39	18	55 %
40 - 50	5	16 %
>50	4	13 %
Spolu	32	100 %
ø vek mužov	36,3	-
ø vek žien	37,1	-
ø vek všetkých pacientov	35,5	-

Dĺžka trvania HS bola až v 78 % od 1 do 2 rokov. Ochorenie trvalo u mužov priemerne 2,8 a u žien 2,9 roka (Tabuľka č. 7).

Tabuľka č. 7 • Dĺžka trvania HS

Trvanie ochorenia	Počet	v %
1 - 2 roky	25	78 %
3 - 6 rokov	4	13 %
>6 rokov	3	9 %
Spolu	32	100 %
ø vek mužov	2,8	-
ø vek žien	2,9	-
ø vek všetkých pacientov	2,85	-

Viac ako polovica lekárov zapojených do štúdie nemala ani jedného pacienta, ktorý by bol liečený u iných špecialistov s nesprávnou diagnózou. Priemerne je to jeden pacient, ktorému nebola diagnóza stanovená správne (Tabuľka č. 8). Až v 11-tich prípadoch nevedel dermatovenerológ určiť, či pacient bol pred stanovením diagnózy HS liečený s inou diagnózou iným špecialistom.

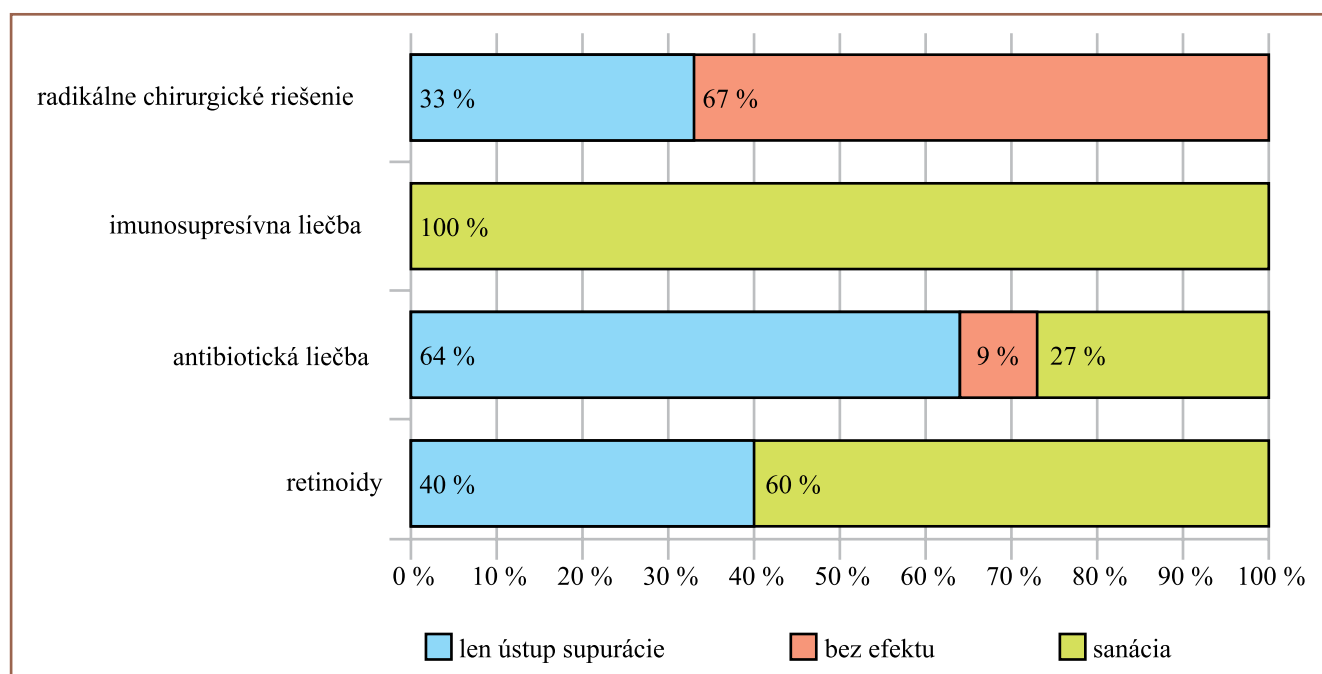
Tabuľka č. 8 • Počet pacientov s HS, pôvodne nesprávne diagnostikovaných

Počet pacientov s nesprávnou dg.	Počet	v %
0 pacientov	4	58 %
1 pacient	1	14 %
2 pacienti	1	14 %
3 pacienti	1	14 %
Neuvedené	11	-
Spolu	18	100 %
ø počet pacientov s nesprávnou dg.	1	-

Najčastejšou liečebnou stratégiou bola antibiotická liečba; túto si zvolilo až 55 % lekárov. Druhou najčastejšou liečbou boli retinoidy. Pri liečbe retinoidmi u 40 % pacientov nastal len ústup hnisania a u 60 % došlo k sanácii lézií HS. Pri použití antibiotickej liečby nastala sanácia u 27 % pacientov, u 9 % pacientov bola táto liečba bez efektu a u 64 % pacientov došlo len k ústupu hnisania. Imunosupresívna liečba bola použitá len u 1 pacienta, kde došlo k sanácii klinických prejavov HS. Radikálne chirurgické riešenie bolo bez efektu až u 67 % pacientov a u 33 % nastal iba ústup hnisania. V anamnéze pacientov s HS sa raz vyskytla psoriáza a raz acné conglobata (Tabuľka č. 9, Graf č. 1).

Tabuľka č. 9 • Liečebná stratégia HS

Terapeutické stratégie a hodnotenie efektu liečby	len ústup supurácie	v %	bez efektu	v %	sanácia	v %	Spolu	v %
Retinoidy	2	40 %	0	0 %	3	60 %	5	25 %
Antibiotická liečba	7	64 %	1	9 %	3	27 %	11	55 %
Imunosupresívna liečba	0	0 %	0	0 %	1	100 %	1	5 %
Radikálne chirurgické riešenie	1	33 %	2	67 %	0	0 %	3	15 %
Spolu	10	-	3	-	7	-	20	100 %



Graf č. 1 • Liečebná stratégia HS, grafické zobrazenie

Podľa prezentovaného štatistického prieskumu bola incidencia výskytu HS u obyvateľstva stredného Slovenska (kraje Žilina a Banská Bystrica) 0,01 %, s počtom 9 pacientov na 100 000 obyvateľov.

Diskusia

Na kongrese konanom v San Franciscu (USA) v marci 2009 a organizovanom nadáciou „Hidradenitis suppurativa Foundation“ bola na základe konsenzu prijatá nasledujúca definícia ochorenia: HS je definovaná ako prítomnosť rekurentných, bolestivých, hlboko situovaných, okrúhlych nodulov končiacich v abscesoch alebo sínusových traktoch s hnisaním a s tvorbou hypertrofických jaziev apokrinných žliaz kože. Hidradenitis suppurativa je chronické, zápalové, opakujúce sa, vyčerpávajúce a zoslabujúce ochorenie folikulov kože, obvyčajne prítomné po puberte s bolestivými, hlboko situovanými zápalovými léziami, v miestach výskytu apokrinných potných žliaz, ako sú axily, ingvinálna a anogenitálna oblasť [1].

Názov hidradenitis suppurativa z histopatologického hľadiska nie je správny, nakoľko postihnutie apokrinných a tiež aj ekrinných žliaz je iba sekundárne v dôsledku extenzívneho zápalového procesu. V nemeckej literatúre [2] je zaužívané pomenovanie *acne inversa*. Z hľadiska etiopatogenetických súvislostí akceptovaných v súčasnosti tento názov vystihuje HS snád najlepšie. Vo frankofónnej literatúre sa s týmto ochorením stretneme pod názvom „*maladie de Verneuil*“, čo vychádza z historického pozadia HS; ako prvý popísal toto ochorenie v 18. storočí profesor Aristide Auguste Stanislav Verneuil [3].

Ochorenie sa začína po puberte s najčastejším začiatkom v druhej a tretej dekáde života. Začiatok po menopauze je zriedkavý [4]. Raritné prípady HS v prepubertálnom období sa spájajú s prematúrnou adrenarché [5]. Štúdia výskytu HS u osôb 55-ročných a starších ukázala signifikantne nižší výskyt ochorenia ako v mladších vekových skupinách (0,5 % verzus 1,4 %) [6].

Prevalencia HS udávaná v európskej populácii je asi 0,33 % – 4 % [6, 7]. Toto veľké rozmedzie je podmienené skutočnosťou, že v klinickej praxi býva HS mnohokrát nesprávne diagnostikovaná. Epidemiologická štúdia výskytu HS vo francúzskej a dánskej populácii udáva približne 1 % [6]. Zlá diagnóza a liečba má za následok progresiu nálezov do vyšších štádií a samozrejme zhoršenú, ba až veľmi zlú kvalitu života pacientov.

Toto veľké rozmedzie je podmienené skutočnosťou, že v klinickej praxi býva HS mnohokrát nesprávne diagnostikovaná. Dôvody sú rozličné. Veľa pacientov, predovšetkým v štádiu HS Hurley I, je dlhodobo liečených na folikulitídu, pyodermiu, podkožné nodozity, abscesy, furunkle, fistuly a podobne, najčastejšie v ingvinálnej a axilárnej oblasti. Takíto pacienti sú aj nesprávne liečení, najčastejšie chirurgicky, pričom dochádza k opakovaným incíziám s vypustením hnisu, alebo excíziám ložísk s následnou sutúrou, v kombinácii s perorálne podávanými antibiotikami. Takýto operačný postup je však nedostatočný a nezodpovedá súčasným trendom chirurgickej liečby HS. Mnohí pacienti s prejavmi HS dokonca ani nenavštívia lekára a liečia sa sami obkladmi z bylinkových a rastlinných extraktov, prípadne alkoholovými obkladmi.

Chronicita ako jeden z charakteristických aspektov ochorenia bola predmetom Atherovej štúdie. U 110 pacientov s vekovým priemerom 40 rokov bola priemerná dĺžka trvania ochorenia 18,8 roka.

HS je signifikantne častejšia u žien. Pomer žien ku mužom je medzi 2:1 až 5:1, s genitofemorálnymi léziami prevažne u žien a anogenitálnymi častejšie u mužov, axily sú u oboch pohlaví postihnuté rovnako a sú aj najčastejšou lokalizáciou HS.

Diagnostický algoritmus je založený na klinickom obraze ochorenia. Základné kritéria, ktoré musia byť na diagnostiku HS splnené, boli prijaté na druhom kongrese „Hidradenitis suppurativa Foundation“ konanom v marci 2009 v San Franciscu a môžeme ich zhrnúť nasledovne [1]:

- a) typické lézie;
- b) typická topografia;
- c) chronicita a recidívy.

Záver

Ako sme už uviedli, v klinickej praxi býva HS mnohokrát nesprávne diagnostikovaná. Dôvody sú rozličné. Veľa pacientov, predovšetkým v štádiu HS Hurley I, je dlhodobo liečených na folikulitídu, pyodermiu, podkožné nodozity, abscesy, furunkle, fistuly a podobne, najčastejšie v ingvinálnej a axilárnej oblasti.

Toto všetko je aj čiastočným vysvetlením mimoriadne nízkeho výskytu HS, teda v 0,01 % s počtom 9 pacientov s HS na 100 000 obyvateľov, ako sme to pozorovali na základe našej epidemiologickej štúdie. Bude potrebné vykonať ďalšiu epidemiologickú štúdiu výskytu HS v celej populácii Slovenska s podstatne väčším počtom do štúdie zainteresovaných odborníkov.

U pacientov s ťažkými formami akné resp. opakujúcimi sa infekciami kože v podobe furunkulov je potrebné zamerať sa na tetradu ochorení folikulárnej oklúzie. Dôležitá je familiárna záťaž touto skupinou chorôb. Je potrebné zohľadniť aj vek prvých prejavov ochorenia, ako aj lokalizáciu.

Pacientom s HS je potrebné stanoviť štádium ochorenia podľa Hurley klasifikácie a zahájiť adekvátnu liečbu. Dôležité je aj biochemické vyšetrenie pacientov so zameraním sa na eventuálne komorbidity HS, predovšetkým v štádiách Hurley II a III.

Problematike HS je potrebné venovať náležitú pozornosť, nakoľko ide o závažné ochorenie, ktoré pri dlhodobom trvaní môže skrátiť priemerný život pacienta a bezprostredne ho môže ohrozovať na živote priamo, alebo aj nepriamo komorbiditami sprevádzajúcimi HS. Pacienti v štádiách HS Hurley II a III majú výrazne zníženú kvalitu života vo všetkých sledovaných oblastiach, čoho dôsledkom sú ťažké depresie a pocit menejcennosti.

Z uvedených dôvodov je potrebná edukácia pacientov, ako aj lekárov, ktorí s touto problematikou prichádzajú do styku, podobne ako to bolo pri začiatkoch biologickej liečby psoriázy.

Literatúra

1. Revuz, J.E.: Hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol 2009;23: 985 – 998.
2. Plewig, G., Steger, M.: Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad or hidradenitis suppurativa). In: Marks R, Plewig G (eds) Acne and related disorders. Martin Dunitz, London 1989, 345 – 357.
3. Jemec, G.B.E., Revuz, J., Leyden, J.J.: Hidradenitis suppurativa. Berlin-Heidelberg-New York; Springer-Verlag, 2006: 204
4. Alikhan, A., Lynch, P.J., Eisen, D.B.: Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. J Am Acad Dermatol 2009;60: 539 – 561.
5. Mengesha, Y.M., Holcombe, T.C., Hansen, R.C.: Prepubertal hidradenitis suppurativa: two cases reports and review of the literature. Pediatr Dermatol 1999;16: 292 – 296.
6. Revuz, J.E., Canoui-Poitaine, F., Wolkenstein, P., Viallette, C., Gabison, G., Pouget, F.: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. J Am Acad Dermatol 2008;59: 596 – 601.
7. Jemec, G.B., Hansen, U.: Histology of hidradenitis suppurativa. J Am Acad Dermatol 1996;34: 994 – 999.



HUMIRA[®]

adalimumab

destination you[™]

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu¹

Prvá schválená
systémová liečba
na stredne závažnú
až závažnú
hidradenitídu^{1*}

* Pri nedostatočnej odpovedi na konvenčnú systémovú liečbu¹

Skrátaná informácia o lieku

Názov lieku: Humira 40 mg injekčný roztok. **Zloženie:** 40 mg adalimumabu. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** reumatoidná artritída, polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, axiálna spondylartritída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, psoriáza, ulcerózná kolitída, hidradenitis suppurativa. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu Crohnovej choroby, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni. Pri liečbe ulcerózneho kolitídy sa liečba začína dávkou 160 mg v 2. týždni a podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg v 2. týždni a podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. **Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku.** **Kontraindikácie:** precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nevyčistí. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívácie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné liekovky; 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** november 2015. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.

Referencie: SPC lieku Humira. Posledná revízia textu: november 2015.

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

SKHUM150208

abbvie

Hlboká deštruujúca forma hidradenitis suppurativa a klasifikácia klinického obrazu ochorenia

The Deep Destructing Form of Hidradenitis Suppurativa and Classification of the Clinical Picture of the Disease

Péčová, K., jr., Kalabová, Z.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú ťažký prípad HS postihujúci celú gluteálnu časť lumbosakrálnej oblasti, zasahujúci až na dorzálnu stranu stehien obojstranne v rozsahu 45 x 40 cm, klasifikovaný ako Hurley III. Pomerne zriedkavé prejavy HS sa vytvorili obojstranne aj pod ušnicami. S HS bola asociovaná monoklonálna gamapatia IgG a IgA, hypoalbuminémia, sideropenická anémia s poklesom sérových hodnôt zinku, vitamínu D, ako aj vysokou zápalovou aktivitou.

Na základe uvedenej kazuistiky sa autori v ďalšej časti štúdie zaoberajú lokalizáciou lézií HS podľa frekvencie výskytu, klinickou klasifikáciou jednotlivých štádií HS aj s obrazovou dokumentáciou, ako aj možnou a stále intenzívne diskutovanou účasťou baktérií v etiopatogenéze HS.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa štádium Hurley III, klinický obraz, klasifikácia, bakteriálna superinfekcia

Abstract

The authors describe a severe case of HS affecting the whole gluteal part of the lumbosacral region extending to the thighs, classified as Hurley III. The rare HS lesions occurred also bilaterally below the ears. Hidradenitis suppurativa was associated with monoclonal gammopathy IgG and IgA, hypoalbuminemia, sideropenic anemia with low serum levels of zinc, and vitamin D as well as high inflammatory activity. The authors classified the HS lesions localisations depending on the frequency of appearance, clinical classification of the HS stages and the possible role of bacteria in HS etiopathogenesis.

Key words: Hidradenitis suppurativa stage Hurley III, clinical picture, classification, bacterial superinfection

Úvod

Názory na patogenézu hidradenitis suppurativa (ďalej HS) sa stále rôznia. Revuz uvažuje o nenormálnej (aberantnej) exkrécii anti-mikrobiálnych peptidov, Jemec uvažuje o špeciálnych biochemických pochodoch postihnutých folikulov, Kurokawa je toho názoru, že tvorba fistúl vo včasných štádiách HS patogeneticky je výsledkom epidermálnej invaginácie, Giamarellos-Bourboulis a Nagy uvažujú o prítomnosti aberantných receptorov TNF-alfa, a tým aj o ceste aberantného uvoľňovania TNF-alfa, Bechara a Altmeyer uznávajú prítomnosť viacerých fenotypov HS, a Kurzen podporuje možné patogenetické mechanizmy vplyvu fajčenia na HS [1, 2]. Napriek tomu, že patogenéza HS je stále nedostatočne objasnená, v poslednom období boli zaznamenané výrazné pokroky vo výskume problematiky HS, zamerané predovšetkým na histopatológiu, imunológiu, endokrinológiu, genetiku, bakteriológiu, ale aj životné návyky pacientov, ako je napríklad stravovanie (obezita), nikotinizmus, osobná hygiena a pod., teda tzv. spúšťače ochorenia. To všetko môže mať vplyv na závažnosť HS a vzniknuté komplikácie.

Prezentujeme mimoriadne závažný prípad HS u mladého muža s ťažkým postihnutím kože a hlbokého podkožia gluteálnej oblasti, zasahujúce prakticky celé zadné časti stehien, infiltrujúce všetky mäkké hlboké tkanivá a cez fasciu zasahujúce až na kostný systém. Okrem toho uvádzame stručný prehľad klasifikácie klinického obrazu HS.

Kazuistika

31-ročný pacient, výška 163 cm, hmotnosť 58 kg, silný fajčiar, pochádzajúci zo sociálne mimoriadne slabých pomerov, pomáha v útulku pre psov, kde aj býva. Rodinnú anamnézu nevie udať. Ako 26-ročný pozoroval tvorbu hnisajúcich ložísk v oblasti gluteí, z ktorých vytekal hnisový, hnusobne zapáchajúci obsah. Lézie sa postupne šírili až do súčasného rozsahu. V rokoch 2012 – 2014 po kolonoskopii, CT kolonografii a hospitalizáciách na chirurgickom oddelení v mieste bydliska bolo vyslovené podozrenie na Crohnovu chorobu. Pre rozsah nálezu mu bola vykonaná sigmoidostómia.

Pacient bol prijatý s diagnózou na HS Hurly III s rozsiahlym postihnutím oboch gluteí, zasahujúcim až do lumbosakrálnej oblasti, s postihnutím oboch stehien takmer až po kolenné jamky veľkosti 45 x 40 cm. Koža na povrchu v celom rozsahu lézie bola inflamovaná a infiltrovaná s mnohopočetnými abscesmi a fistulami, cez ktoré vytekal masívny hnilobne zapáchajúci obsah (Obr. 1).

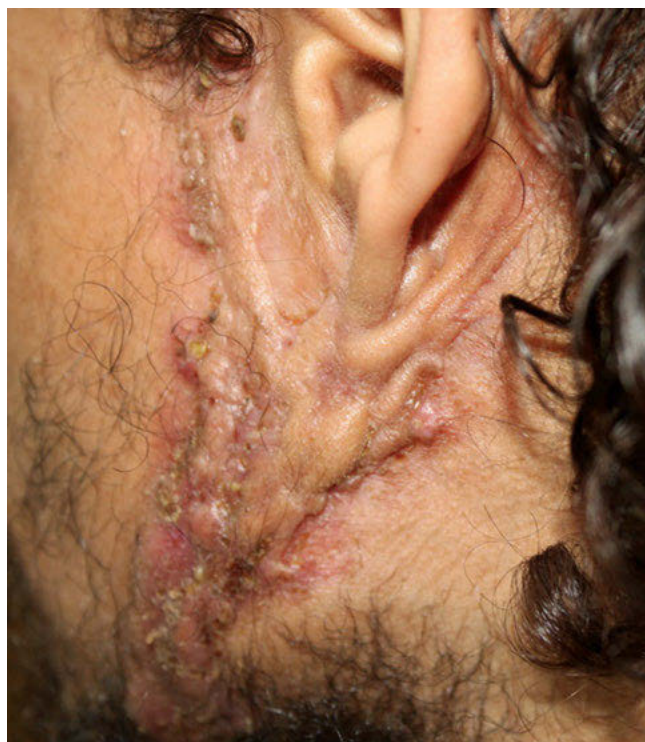


Obr. 1 • Ťažké prejavy HS postihujúce celú gluteálnu oblasť, zasahujúce až na stehná a do lumbosakrálnej oblasti s masívnou purulentnou secernáciou z množstva fistúl

Magnetická rezonancia malej panvy bola vykonaná natívne aj postkontrastne a zobrazila edematózne presiaknutie celého podkožia zachytenej vnútornej časti stehien, celej gluteálnej, sakrálnej aj perineálnej oblasti, s prechodom ku skrótu. Tesne pod kožným krytom celej gluteálnej a sakrálnej oblasti sa nachádzali úzke tubulárne a plošné priestory kompletne vyplnené hnisom s výraznou hyperémiou a postkontrastnou opacifikáciou v celom rozsahu. Z podkožia vychádzali nepravidelné fistuly aj do podkožia perinea, do hĺbky tukového tkaniva, ako aj intergluteálne v priamom vzťahu s musculus levator ani. Napriek skutočnosti, že mnohopočetné pomerne jemné fistuly perinea boli v priamom vzťahu s anusom, samotný análny kanál nezobrazoval jednoznačnú komunikáciu s fistulami. V inguinách

obojsstranne, ako aj v malej panve bola výrazná reaktívna lymfadenopatia s lymfatickými uzlinami veľkosti od 1,5 x 2,0 cm až do 1,5 x 3,0 cm. Stena rektosigmy, močového mechúra, prostaty a seminálnych vezikúl bola intaktná, nepostihnutá procesom HS. Kolonoskopia, ako aj následné histologické vyšetrenie biopsických vzoriek hrubého čreva nepotvrdili nález Crohnovej choroby. Takisto gastroscopické vyšetrenie horných častí tráviaceho traktu nepotvrdilo nijakú patológiu. Ultrasonografické vyšetrenie orgánov abdomenu, až na zväčšené reaktívne retroperitoneálne lymfatické uzliny, nezobrazilo nijakú patológiu pečene, žlčníka a žlčových ciest, sleziny, pankreasu, obličiek, alebo močového mechúra.

Ďalšie prejavy HS sa podľa údajov pacienta vytvorili asi pred dvoma mesiacmi retro a periaurikulárne obojsstranne s maximom prejavov nad uhlami mandibuly, v podobe dvoch pruhovitých ložísk množstvom abscedujúcich fistúl a sinusov následne jazviacich sa s miernou secernáciou hnisového obsahu. Lézie zasahovali obojsstranne až na krk v okcipitálnej oblasti (Obr. 2).



Obr. 2 • Rozsiahle ložisko HS atypicky lokalizované pod ušnicou. Dominuje obraz miernej secernácie a jazvenia

Otorhinolaryngologické vyšetrenie zamerané na vyšetrenie vonkajšieho zvukovodu aj vnútorného ucha, nosa, prínosových dutín, nosohltanu, orálnej časti hltanu, hltana aj hrtanu, ako aj nálezu na tonzílach a štítnej žľaze nepotvrdilo nijakú patológiu na vyšetrených orgánoch, bez lymfadenitídy resp. lymfadenopatie lymfatických uzlín krku.

Kultivačne zo sterov sekrétu z lézií gluteálnej oblasti bola izolovaná pestrá zmes aeróbnej, ale aj anaeróbnej bakteriálnej mikrofóry. Z aeróbnych baktérií boli masívne kultivačne

izolované *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* hemolytické, *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium amycolatum*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus constellatus*, *Gemella morbillorum*. Z anaeróbnej bakteriálnej mikroflóry to boli kmene *Peptostreptococcus species*, gramnegatívne anaeróbne paličky, *Prevotella disiens*, *Anaerococcus murdochii*, *Anaerococcus lactolyticus*, *Actinomyces turicensis*.

Z defektov a sinusových traktov retroaurikulárnych prejavov HS boli kultivačne izolované *Staphylococcus*

species koaguláza negatívny, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus species* a *Proteus mirabilis*.

Všetky kultivácie na kvasinky boli opakovane negatívne, rovnako ako aj mikroskopické a kultivačné vyšetrenia na mykobaktérie, vyšetrené za podmienok predĺženej 6-týždňovej kultivácie.

V biochemickom obraze pacienta bola prítomná vysoká pozitivita parametrov akútnej fázy zápalu ako vysoká sedimentácia erytrocytov (110/125), CRP, leukocytóza s trombocytózou (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	9,4 – 138,8	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	30,6 – 32,1	7,0 – 16,0	g/l
Albumín	32,1 – 29,2	35,6 – 50,0	g/l
IgA	9,2 – 10,3	0,63 – 4,84	g/l
Fe VKTR	45,93	52,2 – 85,0	
ELF0 gama	38,5	7,1 – 19,5	%
Kappa	41,42	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	36,05	5,71 – 26,30	mg/l
ELF0 albumín	32,9	54,3 – 65,5	%
Sérové Fe	6,9 – 3,3	7,2 – 21,5	μmol/l
Transferín-TRF	1,83	2,00 – 3,60	g/l
Sýtenie železa STR	14,37	20,00 – 50,00	%
Leukocyty - WBC	10,7 – 19,4	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l
Erytrocyty - RBC	3,72 – 4,62	4,50 – 6,00	10 ¹² /l
Hemoglobín-HGB	100 – 126	140 – 179	g/l
HCT	0,31 – 0,40	0,39 – 0,54	l
Ca	2,16	2,20 – 2,65	mmol/l
P	1,54	0,81 – 1,45	mmol/l
RDW	18,5 – 20,6	11,6 – 14,5	%
Trombocyty-PLT	558 – 400	140 – 400	10 ⁹ /l
Neutrofily	74,9	45,0 – 72,0	%
Lymfocyty	16,2 – 35,3	25,0 – 46,0	%
Zn	4,9	10,7 – 24,4	Umol/l
VIDt	17,2	30,0 – 100,0	25 - OH
Anti-ds-DNA	36,2	0,0 – 20,0	IU/ml
Beta-2-mikroglob	2,25	0,8 – 1,8	mg/l
+Paraproteín	pozit. prekrytý gamafrakcia	0,0	g

Vysvetlivky: MCV - stredný objem erytrocytov, MCH - stredný objem hemoglobínu, RDV - priemer trombocytov, +paraproteín - prekrytý frakciou gama v ELFO bielkovín séra

Ďalej stav sprevádzala sideropenická anémia (ferritin bol v norme 128,75) s monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA, pozitívitou reťazcov kappa a lambda, pri negativite indexu kappa/lambda 1,15, hypoalbuminémiou (Tabuľka č. 1) s pozitívitou beta-2 mikroglobulínu, poklesom sérových hodnôt zinku, ako aj vitamínu D a kalcia v sére. Mierne boli zvýšené aj protilátky proti dvojvláknovej DNA (anti-ds DNA) (Tabuľka č. 1). Ostatné biochemické parametre, ako hepatálne enzýmy vrátane laktikodehydrogenázy (LDH) a pankreatickej amylázy, kreatinín fosfokinázy, vitamínu B12, homocysteínu, myoglobínu, kreatinínu, kyseliny močovej, močoviny, glykémie, lipidogramu ako aj ostatných parametrov minelogramu Na, K, Mg, imunoglobulínov IgE, reumatoidného faktora, anti-streptolýzínu O boli všetky v rámci referenčných hodnôt. Prietoková cytometria periférnej krvi bola bez laboratórnych známk deficitu špecifickej celúľarnej imunity. Okrem už spomínanej hraničnej pozitivity anti-ds DNA boli ostatné parametre autoimunitného panelu (C3, C4 zložka komplementu, CIK, ANA celkové, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP70, anti-histon, anti-kardiopín IgG aj IgM, anti-Jo1, anti-Scl-70, ale aj anti-thyreoidálne protilátky anti-TG, anti-TPO) boli všetky taktiež v rámci referenčných hodnôt. Negatívne boli aj výsledky Quantiferonového testu, TPHA, ako aj sérologických testov na HIV. Napriek ťažkým prejavom HS v genitoanálnej lokalizácii nebol u pacienta prítomný uroinfekt (negatívne vyšetrenie moču chemicky – pH, bielkoviny, acetón, bilirubín, urobilinogén, glukóza, bielkoviny, erytrocyty, epitélie, baktérie, ako aj kultivačne).

Hematológom indikované vyšetrenie skeletu za účelom vylúčenia plazmocytómu bolo bez osteolytických zmien, rovnako ako aj trepanobiopsia kostnej drene, ktorá v histologickom a imunohistochemickom obraze zobrazila iba nešpecifické reaktívne zmeny hemopoézy, bez známk primárneho alebo sekundárneho postihnutia kostnej drene nádorovým procesom.

Liečba isotretinoinom, ako aj acitretinom v dávkach až do 0,75 mg/kg hmotnosti v kombinácii s methylprednisolonom až do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne, postupne retrahované, bola po prechodnom zlepšení nálezu málo efektívna, rovnako ako antibiotická liečba – clindamycin 2 x 300 mg v kombinácii s rifampicinom 2 x 300 mg a probiotikami 12 týždňov, ako aj následná dlhodobá intravenózna liečba ciprofloxacinom 2 x 200 mg denne v kombinácii s cefuroximom 3 x 1,5 g a perorálne podávaným metronidazolom 3 x 750 mg a probiotikami. Antibiotická forsírovaná liečba zaznamenala výrazný pokles zápalových parametrov (CRP, sedimentácia erytrocytov, leukocytóza), ako aj výrazné zmiernenie secernácie z lézií HS. Avšak po ukončení antibiotickej liečby v krátkom čase došlo ku zhoršeniu nálezu až do pôvodného rozsahu ochorenia.

V súčasnosti je pacient pripravovaný na zatiaľ „off label“ liečbu biologikom skupiny anti-TNF-alfa.

Diskusia

V súčasnosti sa najviac akceptuje predpoklad, že HS je ochorením vlasových folikulov apokrinných žliaz [3], s histologickým obrazom charakteristickým pre folikulitídu s infundibulárnymi hyperkeratózami. Ruptúrou a následnou reepitelizáciou uzavretých folikulov vznikajú sínusové trakty obsahujúce cudzí materiál a baktérie. S odstupom času tieto sínusové trakty splývajú. Môžu penetrovať a aj deštruovať hlboké štruktúry ako sval, fascia, lymfatické uzliny, uretru aj črevá.

Vzhľadom na typickú lokalizáciu i apokrinné žľazy by logicky mali zohrávať určitú úlohu – tzv. nefolikulárna teória patogenézy HS [2]. Abnormálna sekrécia (masívna až excesívna, alebo naopak absentujúca) môže mať efekt na akroinfundibulárnu – distálnu časť apokrinnej žľazy. Hidradenitis suppurativa začína tvorbou sínusových traktov, ktoré vznikajú invagináciou epidermis a nepochádzajú z vlasových folikulov. Invaginácie epidermis tvoria „infundibulum like“ epitel, ktorý vyčnieva do pars reticularis dermis v podobe cyst. Osídľujúca bakteriálna flóra môže navodiť adherovanie epidermis ku priliehajúcemu tkanivu s tvorbou cyst napríklad v intertriginózných oblastiach tela [2].

Bakteriálne faktory

Veľa odborníkov zaoberajúcich sa problematikou HS predpokladá, že baktérie sú dôležitým faktorom patogenézy HS. Patomechanizmy vzniku HS spájajúce sa s folikulárnou oklúziou kombinovanou s hyperkeratinizáciou spôsobuje dilatáciu folikulov s perifolikulárnym zápalom a bakteriálnou infekciou ako sekundárnym faktorom [3, 4]. Bakteriálna superinfekcia pravdepodobne spúšťa kaskádu patogén-asociovaných molekúl, ktoré vedú ku stimulácii inflamazómov. Táto stimulácia podporuje dozrievanie účinných pro-inflamačných cytokínov (napr. IL-1beta) a navodzuje ďalšiu hojnú produkciu cytokínov od ktorých závisí migrácia fagocytov, v konečnej fáze vedúcej k bunkovej pyróptóze – vysokej zápalovej forme smrti buniek rezultujúcej excesívnou produkciou hnisu a jazvenia [4, 5]. Z povrchu lézií boli kultivačne izolované aeróbne grampozitívne a gramnegatívne baktérie, ako napríklad *Streptococcus viridans*, haemolytické streptokoky B, C, mikroaerofilné streptokoky, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus coagulasa* negatívny, enterococci (skupina enterococcus species), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, ale aj *Lactobacillus species*, a pod. Z anaeróbnej bakteriálnej flóry *Peptostreptococcus species*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides corrodens*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides species*, *Prevotella species*, koryneformné baktérie a podobne [6]. Najčastejšie boli izolované koaguláza-negatívne stafylokoky, nasledoval *Staphylococcus aureus* a až potom baktérie tzv. črevnej flóry ako *Escherichia coli*, *Klebsiella species*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pantoea agglomerans* [4]. Naopak aspiračnými technikami obsahu z hlbších častí lézií HS bolo až 51% vzoriek kultivačne

negatívnych, čo potvrdzuje teóriu folikulárneho epitelu v etiopatogenéze HS a bakteriálnu mikroflóru považuje iba za sekundárnu kolonizáciu [7]. Lapins a spol. [8] kultivačne najčastejšie izolovali aspoň z jednej z troch odberových rovín lézií HS *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Peptostreptococcus species*, *Propionibacterium acnes*.

Na druhej strane, napriek poznatkom osídlenia lézií HS baktériami, viacero odborníkov zaoberajúcich sa uvedenou problematikou nepovažuje baktérie za základný patogenetický agens HS, ale iba za sekundárne kolonizátory lézií. Ak však zvážime všetky uvedené okolnosti, cielená, ale aj necielená antibiotická liečba HS, nezriedka v kombinácii až troch prípravkov, je mimoriadne potrebná.

Klinický obraz HS - primárne lézie

Ako prodrómy pacienti v miestach tvorby primárnych lézií pozorujú erytém a pociťujú pruritus s hyperhidrózou. Postupne sa v niektorej z typických lokalizácií tvoria solitárne, hlboko situované nodulárne lézie, spočiatku bez supurácie. Tieto neskôr progredujú do abscesu, bez centrálnej nekrózy typickej pre furunkul, veľkosti 0,5 – 2 cm v priemere, drenujúce purulentný, alebo séro-sangvinolentný obsah. U primárnych lézií HS je možná spontánna regresia.

Okrem vyššie spomenutého sú typickým klinickým nálezom primárnych lézií HS dvojité (niekedy až trojité) abnormálne komedá čiernej farby s viacpočetnými otvormi vzájomne komunikujúce v podkoží [6].



Obr. 3 • Primárne lézie HS, axily (štádium Hurley I)



Obr. 4 • Primárne lézie HS, axily, dvojité až trojité komedá (štádium Hurley I)



Obr. 5 • Primárne lézie HS, ingvíny (štádium Hurley I)

Sekundárne lézie

Chronický charakter priebehu ochorenia – opätovné recidívy, tvorba nových prejavov a ich spájanie vedú k vzniku sekundárnych lézií. Vznikajúce nové lézie vzájomne komunikujú a tvoria sa tzv. sinusové trakty lineárneho alebo angulárneho tvaru. Tieto perzistujú mesiace až roky, permanentne secernujú a drénujú ložisko. Klinicky nie sú vždy palpovateľné, zvyraznia sa po intraleziónej injekcii. Pri už chronickom priebehu sa tvoria tiež pyogénne granulómy (Obr. 6, 7)

Terciálne lézie

Terciálne lézie majú pre diagnózu HS charakteristický klinický obraz, v dôsledku čoho je HS najčastejšie diagnostikovaná až v tomto štádiu. Typickým je fibrotizujúci proces, ktorý vedie k tvorbe rozsiahlych bolestivých ložísk indurácie. V zjazvených ložiskách zápalové noduly a sinusové trakty ostávajú stále aktívne. V dôsledku fibrotizácie dochádza k obliterácii lymfatických ciev s lymfédómom a s povrchovou lymfangitídou. Pacienti

pociťujú výraznú bolesť lézií s nezriedka sťaženou celkovou mobilitou. Často sa pridružujú komplikácie chronického zápalu (anémia), zriedkavejšie amyloidóza, ako aj nádorový proces (*carcinoma spinocellulare*).



Obr. 6 • Sekundárne lézie HS, axily (štádium Hurley II)



Obr. 7 • Sekundárne lézie HS, ingvíny, na labia majora pyogénny granulóm (štádium Hurley II)



Obr. 8 • Terciálne lézie HS, axily (štádium Hurley III)



Obr. 9 • Terciálne lézie HS, ingvíny (štádium Hurley III)

Typická lokalizácia HS lézií korešponduje s anatomickým rozmiestnením apokrinných potných žliaz. Je to teda predovšetkým oblasť genitálu a axil. Ďalej môže byť nález distribuovaný v imaginárnej línii spájajúcej dve spomínané oblasti - predovšetkým pod prsníkmi, teda sub a intermamárne - pokračujúc až po análnu zónu. Vo všeobecnosti sú lézie symetrické, čo ich v diferenciálnej diagnóze HS odlišuje od fokálnej infekcie. Revuz a spol. [9] u mužov udávajú 79 %-ný výskyt lézií HS v axilách, 1% submamárne, 77 % v inguinálnej oblasti a perigenitálne, 51% perinálne a 40 % gluteá. U žien je výskyt lézií HS v 67 % v axilách, až 22 % submamárne, 93 % inguinálne a perigenitálne, 33 % perianálne a 23 % gluteá obojstranne.

Klasifikácia štádií HS

Za účelom posúdenia závažnosti tohto ochorenia, ako aj jeho liečby Hurley [10] a neskôr Sartorius [11] vytvorili klasifikáciu HS.

V literatúre [12] sa uvádza, že zo všetkých diagnostikovaných pacientov s HS má 75 % klinicky I. štádium podľa Hurleyho, 24 % druhé a tretie štádium je iba u 1 % z celkového počtu všetkých pacientov s HS.

Klasifikácia klinických štádií ochorenia (klasifikácia HS podľa Hurleyho):

I. štádium: tvorba abscesov (jednotlivé, alebo mnohopočetné) bez jazvenia a bez tvorby sinusových traktov, dvojité komedá (Obr. 3, 4, 5);

II. štádium: opakovane sa tvoriace abscesy so sinusovými traktami a začínajúcim jazvením (Obr. 6, 7);

III. štádium: difúzne mnohopočetné navzájom spojené abscesy a sinusové trakty na celej postihnutej oblasti, výrazná fibrotizácia (Obr. 8, 9).

Klasifikácia HS podľa tzv. Sartorius skóre nám ponúka sofistikovanejší systém. Využitie tohto klasifikačného systému je vhodné hlavne pri hodnotení efektivity liečby HS.

1. postihnutá anatomická oblasť (3 body za každú oblasť);
2. počet a skóre lézií (abscesy/noduly 2 body, fistuly 4 body, jazvy 1 bod, iné 1 bod);

3. najdlhšia vzdialenosť meraná medzi dvoma relevantnými léziami (pod 5 cm 2 body, pod 10 cm 4 body, nad 10 cm 8 bodov);
4. jasná separácia všetkých lézií normálnou kožou (áno 0/nie 6).

Pomocné diagnostické metódy

Biopsia je potrebná predovšetkým na vylúčenie iných možných ochorení, napr. m. Crohn. V histologickom obraze primárnych lézií je prítomná folikulárna hyperkeratóza s upchatím a dilatáciou vlasových folikulov. V prípade rozvinutého HS v histologickom obraze dominuje nález sinusových traktov. Histologický obraz je podobný ďalším trom ochoreniam s folikulárnou oklúziou (HS, acne conglobata, perifolliculitis abscedens et suffodiens – novšie diskutujúca celulitída vlasatej časti hlavy). Potvrďuje sa teda, že ochorenie je predovšetkým dermatofolikulárne, so zmenami folikulov a apokrinné žľazy sú postihnuté minoritne.

Čo sa týka laboratórneho skríningu, zvýšené zápalové parametre, anémia, imunodeficit, hypergamaglobulinémia, hypoalbuminémia sú predovšetkým na vrub bakteriálnej kolonizácie a chronického zápalu.

Zobrazovacími technikami, napríklad vyšetrením vysokofrekvenčnou USG kože, je možné monitorovať liečebný efekt alebo vizualizovať nález pred plánovanou chirurgickou intervenciou.

Kolonoskopické vyšetrenie indikujeme hlavne pre asociáciu HS s m. Crohn.

Literatúra

1. Van der Zee, H.H., Laman, J.D., Boer, J., Prens, E.P.: Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Experimental Dermatology* 2012; 21: 735 – 739.
2. Kurzen, H., Kurokawa, I., Jemec, G.B., Emtestam, L., Sellheyer, K., Giamarellos-Bourboulis, E.J.: What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008; 17: 455 – 472.
3. Von Laffert, M., Helmbold, P., Wohlrab, J.: Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010; 19: 533 – 537.
4. Matusiak, L., Bieniek, A., Szepletowski, J.C.: Bacteriology of hidradenitis suppurativa – which antibiotic are the treatment of choice? *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 699-702.
5. Wolk, K., Warszawska, K., Hoefflich, C., Witte, E., Schneider-Burrus, S., Witte, K.: Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: pathogenic mechanisms in acne inversa. *J Immunol* 2011; 186: 1228 – 1239.
6. Alikhan, A., Lynch, P.J., Eisen, D.B.: Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 539 – 561.
7. Jemec, G.B., Faber, M., Gutschik, E., Wendelboe, P.: The bacteriology of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1996; 193: 203 – 206.
8. Lapins, J., Jarstrand, C., Emtestam, L.: Coagulase-negative staphylococci are the most common bacteria found in cultures from the deep portions of hidradenitis suppurativa lesions, as obtained by carbon dioxide laser surgery. *Br J Dermatol* 1999; 140: 90 – 95.
9. Revuz, J.E.: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009; 23: 985 – 998.
10. Hurley, H.J.: Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach, In: Roenigh RK, Roenigh HH (eds). *Dermatologic surgery*. Marcel Dekker, New York; 1989; 729 – 739.
11. Sartorius, K., Lapins, J., Emtestam, L., Jemec, G.B.: Suggestions for uniform outcome variables when reporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003; 149: 211 – 213.
12. Jemec, G.B.E., Revuz, J., Leyden, J.J.: *Hidradenitis suppurativa*. Berlin-Heidelberg-New York; Springer-Verlag, 2006; 204.

Disekujúca celulitída kapilícia a hidradenitis suppurativa, kazuistika a prehľad problematiky

Dissecting Cellulitis of the Scalp and Hidradenitis Suppurativa, Case Report and Review of the Literature

Péčová, K., jr., Adamicová, K.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú zriedkavý prípad 29-ročného muža, silného fajčiara, s disekujúcou celulitídou vlasatej časti hlavy (DCS) a s hidradenitis suppurativa (HS) Hurley II v inguinálnej oblasti. Podobné ochorenie mal aj jeho otec. Až na hyperlipidémiu – hypercholesterolémiu, hypertriacylglycerolémiu a nízkych sérových hodnôt celkového vitamínu D (25-OH) mal pacient všetky sledované biochemické parametre v rámci referenčných hodnôt. Liečebne najlepšie reagoval na liečbu dapsonom, kedy už po 3 mesiacoch podávania lieku došlo k takmer 80 % regresii prejavov DCS a úplnej regresii prejavov HS, avšak po ukončení liečby klinický obraz obidvoch ochorení recidivoval v plnom rozsahu.

Autori na základe súčasných poznatkov popisujú niektoré názory na možnú patogenézu ochorenia, ktorá vo svojej podstate je stále nejasná. Popisujú histologický obraz DCS, možné spúšťacie mechanizmy, ako aj s DCS asociované ochorenia a aj súčasný pohľad na liečbu ochorenia, ktorá je však vo svojej podstate stále neúspešná.

Kľúčové slová: *disekujúca celulitída kapilícia, hidradenitis suppurativa, asociované ochorenia, patogenéza, liečba*

Abstract

The authors present a rare case of 29 year old man with dissecting cellulitis of the scalp (DCS) and hidradenitis suppurativa (HS) of inguinal region with positive family history (father). His biochemical parameters were within reference levels apart from hypercholesterolemia, hypertriacylglycerolemia and low vitam D serum levels. Therapeutically the best effect was reached by dapsone, when the 80% DCS regression appeared within 3 months and complete HS regression, but after stopping of the treatment with dapsone complete remission of DCS and HS occurred.

The authors discuss the possible pathogenesis of the disease according to the newest research. They describe the clinical picture of the DCS, possible triggers, as well as diseases associated with DCS and the current overview of the still ineffective treatment.

Key words: *dissecting cellulitis, scalp, hidradenitis suppurativa, associated diseases, pathogenesis, treatment*

Úvod

Disekujúca celulitída vlasatej časti hlavy (ďalej DCS), pôvodne známa ako perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens, tzv. Hoffmannova choroba, je raritné ochorenie neznámej etiológie, klinicky sa manifestujúce perifolikulárnymi a folikulárnymi pustulami z počiatku bakteriologicky sterilnými, nodulmi, abscesmi a sínusovými traktami predovšetkým lokalizovanými na vertex kapilícia s tvorbou keloidov a s prechodom do jazviacej alopecie [1, 2, 3]. Ochorenie je v súčasnosti zaradované do skupiny tzv. triády [4] alebo tetrády ochorení folikulárnej oklúzie spolu s hidradenitis suppurativa (ďalej HS), acne conglobata (acne inversa), aj pilonydálnymi cystami (sinusmi) [3]. Okrem uvedenej tetrády ochorení folikulárnej oklúzie môže byť ešte koincidencia s pyoderma gangrenosum, zriedkavým syndrómom keratitis-ichthyosis-hluchota, spondyloarthritis,

osteomyelitis, arthropathia arthritis, Crohnovou chorobou, pyoderma vegetans, pityriasis rubra pilaris a marginálnou keratitis, ale aj spinocelulárnym karcinómom [1, 2, 3, 5, 6].

Prezentujeme zriedkavý prípad súčasného výskytu DCS a HS refraktérneho na liečbu.

Kazuistika

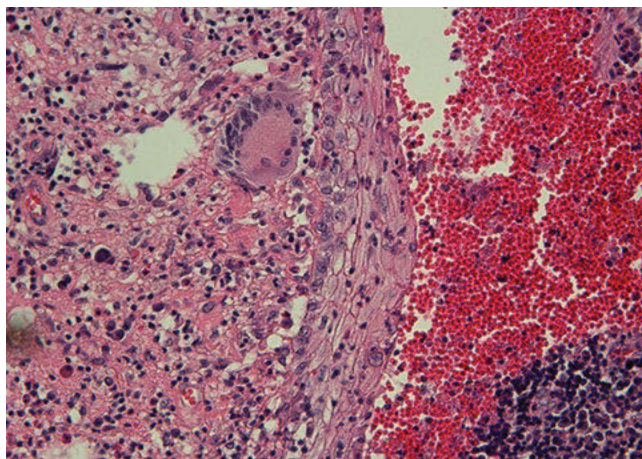
29-ročný pacient, výška 185 cm, hmotnosť 98 kg, silný fajčiar. Ako 16-ročný bol liečený na ťažké prejavy akné (acne conglobata) predovšetkým tváre, menej hrudníka. V tom čase bol liečený na pyelonefritídu, v súčasnosti je liečený na hypertenziu a hyperlipidémiu. Otec menovaného mal podobné ochorenie; podkožné uzly sa mu tvorili predovšetkým v záhlaví, na krku aj tvári, bližšie údaje nevie určiť. Prvé prejavy DCS v podobe 3 abscesov a uzlov

sa pacienti vytvorili na temene hlavy vo veku 27 rokov, nasledovali chirurgické incízie a pomalá progresia ochorenia aj na záhlaví (okcipitálna oblasť), a na tvári. Následne asi s ročným odstupom sa pacienti v obidvoch inguinách vytvorili viacpočetné noduly a podkožné abscesy a sinusové trakty, miestami už splyvajúce, zasahujúce až na vnútorné strany stehien, z ktorých vytekal hnisový obsah, klasifikované ako HS Hurley II.

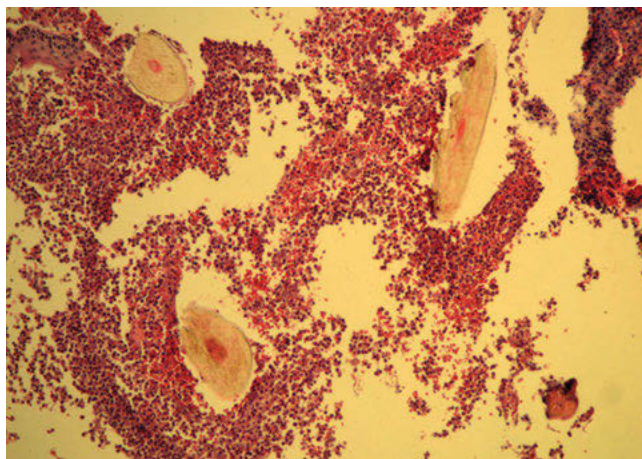
Na temene vlasatej časti hlavy (vertex) sú prítomné splyvajúce rozsiahle infiltrované bolestivé nodozity (uzly), z ktorých pri zatlačení vyteká hnisový páchnúci obsah. Postihnutá plocha je alopetická (Obr. 1). Podobné ložiská sú aj v okcipitálnej oblasti, kde okrem secerencie purulentného obsahu je proces spojený už s intenzívnym jazvením a stratou vlasov, zasahujúci aj na krk. Biopsia z lézií temena kapilícia histologicky potvrdila nález rupturovanej epidermoidnej cysty s fragmentami vlasov v tkanive s okolitým abscedujúcim nešpecifickým chronickým zápalom (Obr. 2, 3, 4, 5). Kultivačne opakované z lézií na temene hlavy bola izolovaná pestrá zmes aeróbnej aj anaeróbnej bakteriálnej mikrofóry, ako *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* sp. koaguláza negatívne, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Enterobacter cloacae* a *Escherichia coli*. Aneeróbne boli kultivačne izolované *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium granulosum*, *Peptostreptococcus species* a *Corynebacterium tuberculostrictum*. Cielená 6- a 9-týždňová kultivácia na mykobaktérie bola negatívna a negatívny bol aj *Quantiferon gold test*. Negatívne boli aj kultivácie vyšetrené mykologicky. Napriek opakovaným negatívnym nálezom z moču vyšetreného chemicky na prítomnosť baktérií, epitelií, leukocytov, erytrocytov, ako aj pH bielkovín, acetónu, glukózy, bilirubínu a urobilinogénu, bola z jednej vzorky stredného prúdu moču kultivačne izolovaná *Escherichia coli* hemolytické (viac ako 10^4 /ml), pri absencii klinickej symptomatológie, čo bolo klasifikované ako asymptomatická bakteriúria.



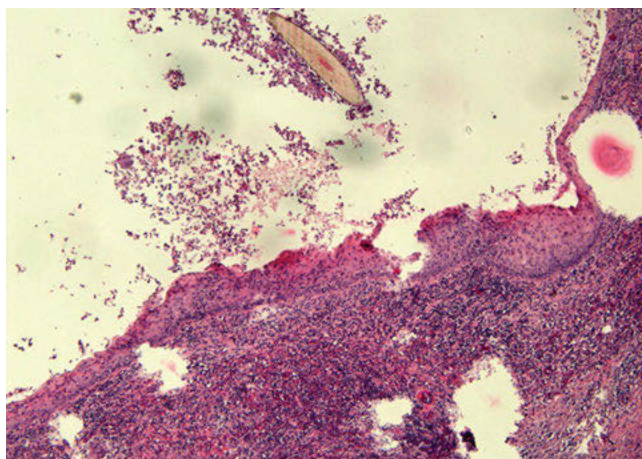
Obr. 1 • Prejavy CDS na vertex kapilícia a na krku, pred liečbou dapsonom



Obr. 2 • Stena cysty krytá vrstevnatým dlaždicovým epitelom s histiocytovou zmiešanou reakciou a obrovskou bunkou, v dutine cysty krvácanie a zápal (farbenie hematoxylín-eozín, 240 x)



Obr. 3 • Hnis v cyste a fragmenty vlasov (farbenie hematoxylín-eozín, 120 x)



Obr. 4 • Stena cysty krytá vrstevnatým dlaždicovým epitelom, abscedujúci zápal, fragment vlasu (hematoxylín-eozín, 60 x)



(polarizované svetlo, 120 x) (polarizované svetlo, 60 x)

Obr. 5 • Fragmenty vlasov v dutine cysty



Obr. 6 • Výrazná, približne 80 %-ná regresia prejavov DCS na vertex kapilícia ako aj na krku, po troch mesiacoch liečby dapsonom

Z tonzíl boli opakovane kultivačne izolované iba ojedinele viridujúce streptokoky. Fokálne ložisko infekcie v orofaryngeálnej a taktiež v stomatologickej lokalizácii nebolo potvrdené.

Všetky sledované biochemické parametre boli v rámci referenčných hodnôt, vrátane sedimentácie erytrocytov, glykémie, CRP, reumatoidného faktora, kyseliny močovej, krvného obrazu diferenciálu, koagulácie, clearance endogénneho kreatinínu, hepatálnych enzýmov, laktikodehydrogenázy, kreatinínfosfokinázy, beta-2 mikroglobulínu, mireralogramu vrátane sérových hodnôt zinku a železa, imunoglobulínov všetkých tried, anti-streptolýzínu O, celkových bielkovín, albumínu, homocysteínu. V rámci prípravy zahájenia biologickej anti-TNF-alfa liečby mal pacient negatívne sérologické vyšetrenia HBsAg (Abbott), anti-HCV, TPHA, ako aj anti HIV 1/2 - HIV p24Ag. Z biochemických parametrov mal zvýšené hodnoty lipidov v sére (celkový cholesterol na hodnotu 18,10 mmol/l), po liečbe statinmi nastal postupný pokles až po súčasných 5,48 mmol/l (referenčné hodnoty 0,0 – 5,17), tiež triacylglycerol na 30,46 mmol/l, s poklesom až po súčasných 4,34 mmol/l (referenčné hodnoty 0,4 – 1,7), pri negativite sérovej lipázy, pankreatických amyláz aj alfa 1 anti- trypsinu. Permanentne pretrvávajú nízke hodnoty celkového vitamínu D (25-OH) 12,6 mg/ml (referenčné hodnoty 30,0 – 100,0).

Okrem lokálnej málo efektívnej liečby (clindamycin, erytromycin, retinoidy, benzoyl peroxid, dermacyn, metronidazol) bola zahájená systémová liečba isotretinoinom až do dávky 0,5 mg/kg/denne, po dobu 3 mesiacov, za sledovania lipidogramu, iba s prechodným zlepšením nálezu.

Nasledovala celková cielená antibiotická liečba podľa citlivosti z lézií vo vlasoch kultivačne izolovaných baktérií, a to liečba ciprofloxacinom 1,0 g denne, amoxycillin-clavulátom, cefuroximom, doxycyklinom, clindamycinom, ako aj schéma clindamycin 600 mg denne v kombinácii s rifampicinom 600 mg denne a metronidazolom 750 mg denne, po 10 dňoch znížené na 500 mg denne, podávané s probiotikami po dobu 12 týždňov. Po tejto liečbe došlo k výraznému zlepšeniu kožného nálezu, avšak po jej ukončení proces kapilície v krátkej dobe kompletne recidivoval. Rovnako iba čiastočne úspešná bola liečba methylprednisolonom v dennej dávke 0,3 mg/kg hmotnosti v kombinácii s omeprazolom, ako aj liečba cyklosporínom A v dennej dávke 2,5 mg/kg hmotnosti denne, za sledovania obličkových funkcií a tlaku krvi. Najväčší liečebný efekt (80 % regresia prejavov DCS a takmer 100 % HS) bol dosiahnutý počas liečby dapsonom v dennej dávke 100 mg (Obr. 6), za monitorovania sérových hodnôt oxihemoglobínu, methemoglobínu v dĺžke 5 mesiacov. Asi do mesiaca po ukončení liečby disulonom došlo v plnom rozsahu ku reaktivácii DCS aj HS. Pre hypovitaminózu D je pacient dlhodobo kontinuálne liečený vigantomom v dávke 15 kvapiek 1-krát týždenne. V súčasnosti, pre pretrvávajúce prejavy HS v inguinálnej oblasti (Hurley II-III) aj DCS, nás núti uvažovať o liečbe anti-TNF-alfa molekulou ako tzv. „off label“ liečba.

Diskusia

Aj keď DCS je stále ochorením neznámej etiológie, pozorujú sa spoločné patogenetické mechanizmy s HS, ako je vznik folikulárnej oklúzie s blokádou folikulu, čo spôsobuje akumuláciu materiálu s dilatáciou folikulu s jeho následnou ruptúrou. Uvoľnený keratín a baktérie iniciujú neutrofilnú granulomatóznú odpoveď tkaniva v mieste aj v okolí postihnutého folikulu [1] s následnou sekundárnou bakteriálnou, najčastejšie stafylokokovou infekciou [7]. Patogenetická príčina môže byť aj v samotných vlasoch, nakoľko trichoskopiou a ďalšími modifikáciami tejto metodiky bolo pozorovaných veľa anomálií vlasových folikulov aj vlasovej pošvy v miestach lokalizácie HS aj DC [8]. Histologický obraz DCS a HS je tiež podobný, nie však identický a varíruje podľa štádia ochorenia. Pre včasné lézie DCS sú charakteristické denzné infiltráty zložené z neutrofilov, lymfocytov, histiocytov a plazmatických buniek. Abscesy sú prítomné v dermis, ako aj v hlbokom subkutánnom tkanive. V neskorších štádiách sa pozoruje tvorba chronických granulómov pozostávajúcich okrem lymfocytov a plazmatických buniek aj z obrovských buniek z cudzích telies, ako aj subkutánne situované sínusové trakty. Pre neskoré štádiá DCS sú typické fibrotizácia a jazvenie [7, 9].

Udáva sa, že abscesy DCS sú obyčajne kultivačne sterilné. Z ich obsahu však, predovšetkým v prípadoch s purulentným páchnúcim sekrétom, boli kultivačne izolované kmene anaeróbných aj aeróbných baktérií, ako sú *Peptostreptococcus species* a *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Propionibacterium acnes* [9], *Prevotella*

intermedia, *Staphylococcus epidermidis*, ako aj stafylokoky koaguláza negatívne, *Pseudomonas aeruginosa* [3], čo však nekoreluje s našim pacientom, u ktorého bola vždy kultivačne izolovaná pestrá aeróbna aj anaeróbna bakteriálna flóra. Ani v jednom prípade nebola kultivácia z lézií DCS nášho pacienta sterilná.

DCS sa najčastejšie vyskytuje u mužov vo veku 20–40 rokov, silných fajčiarov, s tmavým fototypom, rodinná záťaž ochorenia je možná [10]. Za spúšťače ochorenia sa považuje traumatizácia kapilícia [11], ako napríklad strihanie a holenie, neurochirurgický zákrok vykonaný z rôznych dôvodov, nosenie helmy a podobne.

Liečba DCS je ťažká a problematická. Nakoľko DCS je raritné ochorenie, liečebný efekt rozličných metodík a postupov je sledovaný iba na malom počte pacientov, často iba ako kazuistiky. Takmer všetky prípady po ukončení úspešnej liečby a po ústupe prejavov DCS v plnom rozsahu recidivujú, čo znamená že liečebný efekt je iba prechodný. V 60-tych rokoch bola veľmi účinná liečba ožiarením RTG lúčmi lézií DCS. Pre vysoké riziko malígnej transformácie a so vznikom spinocelulárneho karcinómu [12], bolo od tejto liečby upustené. Ako účinná sa ukazuje aj liečba použitím laserov (deštrukcia lézií DCS CO₂ lasermi, epilečným laserom, a podobne).

Najúčinnejšou liečbou sa ukazuje kombinácia radikálnej širokej chirurgickej excízie kombinovanej s podávaním isotretinoínu [13]. Účinnou je aj liečba dapsonom, prednisonom v dennej dávke 40–60 mg, isotretinoín v dennej dávke 0,5 až 0,8 mg/kg/denne po dobu aspoň troch mesiacov, ale aj acitretinom v dennej dávke 30 mg, ako aj antibiotikami, kombinácia clindamycin s metronidazolom [14], rifampicin

s isotretinoínom [15], ale aj antibiotikami tetracyklínovej rady, ciprofloxacín [16], tiež substitúcia zinku [17, 18]. Všetky liečebné schémy však po ich ukončení zlyhávajú, nakoľko DCS po krátkej dobe po ukončení akejkoľvek liečby recidivuje do pôvodného rozsahu klinických prejavov. V poslednom období, podobne ako v liečbe HS, sa efektívnou ukazuje liečba molekulami anti-TNF-alfa, [19], adalimumabom [20], skúša sa aj fotodynamická liečba [21].

Záver

Liečba antibiotikami u nášho pacienta bola vždy úspešná do približne 30 %-nej regresie prejavov DCS. Efektívnou, podobne ako v liečbe HS, bola kombinovaná liečba clindamycínom 600 mg denne, rifampicínom 600 mg denne a metronidazolom až do dennej dávky 750 mg, s probiotikami. Táto liečba však nebola dlhodobo tolerovaná zo strany gastrointestinálneho traktu pacienta, rovnako ako liečba methylprednisolonom a aj cyklosporínom. Liečba isotretinoínom musela byť ukončená pre významný vzostup triacylglycerolu a celkového cholesterolu, kde hrozil vznik akútnej pankreatitídy. Najúčinnjšou bola liečba dapsonom s takmer 80 %-nou regresiou prejavov DCS. Po ukončení tejto liečby pre potenie, dýchavičnosť, búšenie srdca a celkovú slabosť pacienta však v krátkom čase ochorenie recidivovalo v plnom rozsahu. Pre súčasný výskyt DCS a HS uvažujeme o zahájení liečby obidvoch ochorení adalimumabom, rovnako ako v prípade HS v útočnej dávke 160 mg prvý týždeň, 80 mg druhý týždeň a následne 40 mg vždy jedenkrát týždenne.

Literatúra

1. Scheinfeld, N.S.: A case of dissecting cellulitis and review of the literature. *Dermatol Online J* 2003; 9(1):8.
2. Scheinfeld, N.S.: Hidradenitis suppurativa: A practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J* 2013;19(4):1.
3. Scheinfeld, N.S.: Dissecting cellulitis (perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentating therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa. *Dermatol Online J* 2014;20(5):2.
4. Chicarilli, Z.N. Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp. *Ann Plast Surg* 1987; 18(3): 230 – 237.
5. Dufresne, R.G.jr., Ratz, J.L., Bergfeld, W.F., Roenigk, R.K.: Squamous cell carcinoma arising from the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(3): 475 – 477.
6. Sivakumaran, S., Meyer, P., Burrows, N.P.: Dissecting folliculitis of the scalp with marginal keratitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26(6): 490 – 492.
7. Sperling, L.C.: Scarring alopecia and the dermatopathologist. *J Cutan Pathol* 2001;28(7): 333 – 342.
8. Rudnicka, L., Olszewska, M., Rakowska, A., Slowinska, M.: Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(4): 82 – 88.
9. Navarini, A.A., Trueb, R.M.: 3 cases of dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab: control of inflammation within residual structure disease. *Arch Dermatol* 2010;146(5): 517 – 520.
10. Bjellrup, M.I., Wallengren, J.: Familial perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens in two brothers successfully treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 752 – 753.
11. El Sayed, F., Ammouy, A., Dhaybi, R., Aftimos, G., Basex, J.: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens: an unusual case triggered by trauma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9): 1143 – 1144.

-
12. Curry, S.S., Gaither, D.H., King, L.E.jr.: Squamous cell carcinoma arising in dissecting perifolliculitis of the scalp. A case report and review of secondary squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 673 – 678.
 13. Bachynsky, T., Antonyshyn, O.M., Ross, J.B.: Dissecting folliculitis of the scalp. A case report of combined treatment using tissue expansion, radical excision, and isotretinoin. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18(10): 877 – 880.
 14. Tchernev, G.: Folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens controlled with a combination therapy: systemic antibiotics(metronidazole plus clindamycin), dermatosurgical approach, and high-dose isotretinoin. *Indian J Dermatol* 2011;56: 318 – 320.
 15. Georgala, S., Korfitis, C., Ioannidou, D., Alestas, T., Kylafis, G., Georgala, C.: Dissecting cellulitis of the scalp treated with rifampicin and isotretinoin: case reports. *Cutis* 2008; 82(3): 195 – 198.
 16. Onderdijk, A.J., Boer, J.: Succesful treatment of dissecting cellulitis with ciprofloxacin. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(4):440.
 17. Berne, B., Venge, P., Ohman, S.: Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (Hoffman). Complete healing associated with oral zinc therapy. *Arch Dermatol* 1985;121: 1028 – 1030.
 18. Kobayashi, H., Aiba, S., Tagami, H.: Succesfull teratment of dissecting cellulitis and acne conglobata with oral zinc. *Br J Dermatol* 1999;141(6): 1137 – 1138.
 19. Wollina, U., Gemmeke, A., Koch, A.: Dissecting cellulitis of the scalp responding to intravenous tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012;5(4): 36 – 39.
 20. Sukhatme, S.V., Lenzy, Y.M., Gottlieb, A.B.: Refractory dissecting cellulitis of the scalp treated with adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2008;7(10): 981 – 983.
 21. Liu, Y., Ma, Y., Xiang, I.H.: Succesful treatement of recalcitrant dissecting cellulitis of the scalp with ALA-PDT: case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013;10(4): 410 – 413.
-

Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospelievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov*²

Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov²
- Rýchly nástup liečebného účinku²
- Dobrá tolerancia²

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg: injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. U malého počtu pacientov v klinických skúšaniach boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussov syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Neexistujú interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobu účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylínmi a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** Pri používaní omalizumabu sa môžu vyskytnúť miestne alebo systémové alergické reakcie I. typu vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussov syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sínusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** December 2014 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Xolair® Summary of Product characteristics 2014.
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktórnou formou CSU.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.,
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava,
www.novartis.com

SK1507358560

Je šesť-mesačná liečba chronickej spontánnej urtiky omalizumabom dostatočná?

Is the six Months Lasting Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria sufficient?

Nemilová, Š.

Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilova@post.sk

Súhrn

Autorka prezentuje prípad rok trvajúcej chronickej spontánnej urtiky (CSU) a angioedému u pacientky s autoimunitnou tyreoiditídou, chronickou atroficou gastritídou s metapláziou sliznice žalúdka, vyliečenou infekciou *Giardia lamblia*, izolovanou zo vzorky duodenálnej šťavy a chronickou alergickou lichenoidnou vulvitídou s leukoplakiou sliznice bez metaplázie epitelu a s ťažkou depresiou, liečenou bez trvalejšieho liečebného efektu methylprednisonom (20 mg denne) a desloratadinom (20 mg denne). Liečbou omalizumabom 300 mg 1-krát mesačne s.c. došlo už po druhom podaní lieku ku kompletnej regresii CSU, ako aj angioedému. Po 6 mesiacoch liečby omalizumabom bolo skóre UAS7 pacientky 0 (pruritus 0, urtika 0) a angioedém 0 s pocitom šťastia a celkového komfortu. Po 8 týždňoch od ukončenia liečby omalizumabom došlo k úplnej recidíve ochorenia s UAS7 skóre 32 a s prejavmi depresie ešte závažnejšími, než ako to bolo pred zahájením liečby omalizumabom.

Na prezentovanom prípade autori upozorňujú, že 6-mesačná liečba CSU a angioedému omalizumabom je nedostatočne krátka a recidíva ochorenia objavujúca sa po ukončení tejto liečby traumatizuje pacientov ešte viac, než ako to bolo pred prvým zahájením liečby omalizumabom.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtika, angioedém, omalizumab

Abstract

The author presents the case of one year lasting chronic spontaneous urticaria (CSU) with angioedema in the patient with autoimmune thyroiditis, chronic atrophic gastritis with mucus membranes metaplasia, chronic allergic lichenoid vulvitis with leukoplakia and severe form of depression. In the past, she was treated for *Giardia lamblia* isolated from the duodenal fluid. The CSU has been unsuccessfully treated with methylprednisolon (20 mg daily two months) and later with desloratadin (20 mg daily six months) with UAS7 score 30. After the second application of omalizumab (300 mg 1 x monthly s.c.), lesions of CSU and angioedema disappeared completely with UAS7 score 0 (pruritus 0, urticaria 0) and her quality of life improved significantly with feelings of happiness. 8 weeks after stopping the omalizumab treatment severe remission of CSU developed (UAS7 score 32), also with signs of depression more severe than in the previous period.

In the presented case the authors warn, that the 6 month treatment of CSU with omalizumab is too short and relapse of CSU symptoms and angioedema, which develops after the treatment termination traumatises patients more than before the start of the omalizumab treatment.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab

Úvod

Liečba chronickej urtiky je ťažká, lebo veľa pacientov je refraktérnych na konvenčnú liečbu. Ukazuje sa, že v niektorých prípadoch je chronická spontánna urtikária (CSU) celoživotným ochorením rovnako ako ďalšie autoimúnne, imunologicky mediované, alebo alergické ochorenia, ako napríklad asthma bronchiale, a preto si CSU bude vyžadovať dlhodobú až celoživotnú liečbu biologikami, v našom prípade omalizumabom – humanizovanou monoklonálnou protilátkou (IgG1k) cielenou na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE) [1].

Prezentujeme prípad pacientky s CSU a angioedémom, u ktorej po ukončení 6-mesačnej úspešnej liečby omalizumabom došlo k úplnej recidíve ochorenia.

Kazuistika

56-ročná pacientka, s ročnými kontinuálnymi prejavmi chronickej urtiky a Quinckeho edému s UAS7 skóre 30 spretvárajúcimi opuchmi pierajúcimi. Pacientka bola kompletne vyšetrená a v minulosti aj liečená na nález *Giardia intestinalis* z obsahu duodena s chronickou atroficou gastritídou s ťažkou

metapláziou sliznice žalúdka (histologicky verifikovanou) a negatívnym nálezom *Helicobacter pylori*, autoimunitnou tyreoiditídou (sledovanou a liečenou endokrinológom), alergickou rinosinuitídou, dokázanou liekovou alergiou na penicilín, ibuprofén, meloxicam, nimesulid, metamizol, z potravín na lieskové orechy, vaječný bielok a tresku. Stolica vyšetrená na prítomnosť parazitov bola opakovane niekoľko krát negatívna.

Biochemický profil vyšetrený zo séra pacientky bol vo väčšine parametrov v rámci referenčných hodnôt (celkové imunoglobulíny E, G, A, M, kreatinín, urea, kyselina močová, glykémia, lipidogram, mineralogram vrátane magnézia a sérového železa, pečenej enzýmy, laktikodehydrogenáza, CRP, anti-streptolýzín O, reumatoidný faktor, inhibitor C1 esterázy aj diaminooxidáza, krvný obraz diferenciál aj parametre základnej koagulácie, sedimentácia erytrocytov). Rovnako v rámci referenčných hodnôt boli aj parametre autoimunitného panelu (celkové ANA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP 70, anti-centromera, anti-histon, anti-Scl-70). Hranične pozitívne boli iba protilátky proti dvojvláknovej DNA - 50,0 (norma do 20,0) s následnou negativizáciou. Kolonoskopia, okrem divertikulózy sigmy, bola bez ďalších patologických zmien, rovnako ako aj RTG hrudníka a ultrasonografia orgánov abdomenu. Fokálny infek v orofaryngu, ako aj v stomatologickej lokalizácii bol vylúčený. Gynekológom bola histologicky verifikovaná chronická alergická lichenoidná vulvitída s prítomnosťou eozinofilov, ako aj leukoplakia bez dysplázie epitelu.

Pacientka v priebehu posledného roka užívala 20 mg desloratadínu denne, metylprednisolon v dennej dávke 20 mg s postupnou detrakciou pre gastrointestinálny diskomfort. V poslednom období u pacientky okrem permanentných výsevov urtik a Quinckeho edému dominovala ťažká depresia s lakrimozitou, záchvatmi hnevu a nespavosťou, čo si vyžadovalo liečenie hydroxyzínom a pravidelné sledovanie psychického stavu pacientky psychiatrom. Opakované podania metylprednisolону zhoršovali závažný psychický diskomfort pacientky.

Po zahájení liečby chronickej spontánnej urtiky omalizumabom v dávke 300 mg s.c. 1-krát mesačne, došlo už po prvom podaní ku výraznej regresii prejavov urtiky, ako aj Quinckeho edému, s úplnou sanáciou prejavov po druhej dávke omalizumabu s pocitom nesmiernej úľavy a šťastia. Po 6 mesiacoch liečby omalizumabom boli UAS7 skóre 0 (bez klinických prejavov urtiky a bez pruritu), angioedém 0. Pacientka sa cítila vynikajúco už bez akýchkoľvek psychických problémov. Asi 8 týždňov po poslednom podaní omalizumabu došlo ku kompletnej recidíve CSU s UAS7 skóre 32 (generalizácia urtik, neznesiteľný pruritus), čo nútilo opakovane zahájiť liečbu metylprednisolonom v dennej dávke 16 mg v kombinácii s 20 mg desloratadínu denne. Pre výrazný gastrointestinálny diskomfort a návrat ťažkej depresie boli kortikosteroidy detrahované a následne bola liečba nimi ukončená. V súčasnosti je pacientka liečená iba desloratadínom v dennej dávke 20 mg s permanentnými výsevmi urtik a angioedému a pokračujúcou depresiou.



Obr. 1 • Prejavy CSU pred zahájením liečby omalizumabom UAS7 skóre 30



Obr. 2 • Prejavy angioedému pred zahájením liečby omalizumabom

Diskusia

Chronická spontánna (idiopatická) urtikária (ďalej CSU) je charakterizovaná ako ochorenie manifestujúce sa povrchovými svrbivými jasnočerveno inflamovanými papulami, často tvaru kolies, s maximom prejavov na periférii lôžisk. Morfy v konečnom dôsledku vznikajú edémom horného kória dermis na ktorejkoľvek časti tela, majú prchavý charakter, niekedy vznikajú súčasne s angioedémom. Pretrvávajú každodenná erupcia urtikariálnych pomfův, trvajúca viac ako 6 týždňov. Urtikária a angioedém sú identické ochorenia. Angioedém sa manifestuje edémom hlbších častí dermis alebo submukózy. Pre morfy je charakteristické, že

vznikajú spontánne a do 24 hodín zanikajú, na rozdiel od angioedému, ktorý môže pretrvávajúť niekoľko málo dní [2]. Spontánny charakter a nepredvídateľnosť CSU sú príčinou, že ide o frustrujúce ochorenie nielen pre pacientov, ale aj pre lekárov [3]. Ochorenie psychicky traumatizuje pacienta, navodzuje stavy anxiety a depresie a má v negatívnom zmysle významný vplyv na kvalitu života [4].

Chronická spontánna urtika sa vyskytuje asi v 0,5 – 1 % populácie [5]. Asi 50 % prípadov CSU vymizne s liečbou alebo bez nej v priebehu prvých 6 mesiacov od vzniku, ďalších 20 % vymizne v priebehu 3 rokov, ďalších 20 % v priebehu 5 rokov a menej ako 2 % v priebehu 25 rokov. Rozhodne by mal byť braný zreteľ aj na kvalitu života pacientov s CSU, nakoľko ochorenie veľmi významne negatívne ovplyvňuje všetky činnosti existencie pacienta. Významne obmedzuje sociálne funkcie pacienta, jeho vitalitu, mentálne zdravie. CSU spôsobuje pacientovi telesnú bolesť, ovplyvňuje jeho spánok, pacienti majú pocit hanby, ťažkosti v práci alebo pri štúdiu, problém koncentrácie. Inými slovami CSU mimoriadne negatívne zasahuje do rodinného života pacienta a sťažuje mu uplatnenie vo všetkých oblastiach existencie. V rámci viacerých klinických štúdií bolo publikovaných viac ako 1000 pacientov s CSU liečených

omalizumbom [6]. Veľa týchto pacientov po veľkom benefite liečby po jej ukončení kompletne recidivovalo [7]. Metz a spol. [8] na základe retrospektívnej štúdie 25 pacientov s CSU liečených omalizumabom došli k dvom záverom: omalizumab je bezpečná molekula, bez vedľajších účinkov liečby s viac ako 90 % liečebným efektom, ktorá po ukončení liečby recidivuje. Song a spol. [9] v niektorých prípadoch, na základe retrospektívnej štúdie, pozorovali po liečbe omalizumabom dlhé obdobie remisie CSU, čo si bude vyžadovať individuálny prístup ku pacientom liečených omalizumabom. Z uvedených literárnych údajov, ako aj z našej kazuistiky, síce iba jednej pacientky, jednoznačne vyplýva, že liečba CSU omalizumabom je vysoko efektívna, bezpečná a nemala by byť časovo ohraničená.

Záver

Jednoznačne možno konštatovať, že liečba CSU rovnako ako asthma bronchiale je dlhodobá, v niektorých prípadoch celoživotná, a preto by nemala byť časovo limitovaná a mala by zohľadňovať každého konkrétného pacienta, tak ako si to jeho zdravotný stav a priebeh ochorenia vyžaduje.

Publikácia tejto práce bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

Literatúra

1. Carillo, D.C., Borges, M.S., Garcia, E., Egea, E., Serrano, C.D.: Omalizumab vs. Placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systemic review. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:72.
2. Powell, R.J., Leech, S.C., Till, S., Huber, P.A.J., Nasser, S.M., Clark, A.T.: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547 – 565.
3. Maurer, M. et al.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011;66: 17 – 330.
4. Altman, K., Chang, Ch.: Patogenetic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 47 – 62.
5. Greaves, M.V., Tan, K.T.: Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 134 – 143.
6. Maurer, M., Rosén, K., Hsieh, H.J. et al.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10): 924 – 935.
7. Metz, M., Maurer, M.: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(4): 406 – 411.
8. Metz, M., Ohanian, T., Church, M.K., Maurer, M.: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatology* 2014;150(3): 288 – 290.
9. Song, Ch.H., Stern, S., Giruparajah, M., Berlin, N., Sussman, G.L.: Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110: 113 – 117.

Urticaria pigmentosa a rakovina testes u jednovajcových dvojčiat, dvoch bratov

Urticaria Pigmentosa and Testicular Cancer in Identical Twin Brothers

Nemilová, S.¹, Péčová, K., jr.¹, Péč, J.¹, Péčová, T.¹, Vorčáková, K.¹,
Plank, L.², Adamicová, K.², Péč, M.³, Martinásková, K.⁴

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

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

³Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná Nemocnica Martin

⁴Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

korešpondencia: jpec@jfm.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú raritný prípad jednovajcových dvojčiat – dvoch bratov, vo veku 43 rokov. Prvé lézie urticaria pigmentosa sa objavili vo veku 4 mesiacov. Vo veku 31 resp. 32 rokov obidvaja absolvovali orchiektómiu pre carcinoma testes s následnou chemoterapiou, počas ktorej u jedného z nich došlo k úplnej regresii urticaria pigmentosa. Po skončení chemoterapie urticaria pigmentosa recidivovala.

Vyšetreniami, vrátane biochemického profilu pacientov, trepanobiopsie kostnej drene, nebola dokázaná systémová mastocytóza a nebola ani potvrdená mutácia KIT D816V. V rámci referenčných hodnôt boli aj hladiny sérovej tryptázy. Obidve dvojčatá sú v ďalšom sledovaní dermatológa, urológa a onkológa.

Kľúčové slová: jednovajcové dvojčatá, urticaria pigmentosa, rakovina testes

Abstract

The authors present a rare case of monozygotic twin brothers 43 years old. First lesions of urticaria pigmentosa (UP) developed at the age of 4 months. Both of them had orchietomy due to the testicular cancer at 31 resp. 32 years of age with subsequent chemotherapy, during which one of them had complete regression of UP. After the withdrawal of chemotherapy UP reappeared.

The examinations including biochemical profile and bone marrow trepanobiopsy didn't confirm systemic mastocytosis, or mutation KIT D816V; also the serum tryptase was within reference levels. Both twins are in the observation of dermatology, urology and oncology specialists.

Key words: monozygotic identical twins, urticaria pigmentosa, cancer of testes

Úvod

Urticaria pigmentosa (UP) je najčastejšou variantou kutánnej mastocytózy. Výskyt UP u dvojčiat je raritný [1]. V minulosti sme popísali prípad monozygotných dvojčiat, bratov, s prvými prejavmi UP vo veku 4 mesiacov [2]. Prezentujeme tých istých bratov s UP a ich ďalší zdravotný stav v priebehu 43 rokov.

Kazuistika

Klinické prejavy UP počas 43 rokov života dvojčiek pretrvávali v klinicky nezmenenej podobe, čo viedlo k rezignácii pacientov s negovaním kontrolných dermatologických vyšetrení. Jeden z dvojčiek má syna, u ktorého sa až doteraz nevyskytli žiadne prejavy masto-

cytózy. Druhý je bezdetný. V roku 2003 bola vykonaná orchiektómia ľavého testes prvého z dvojčiat a v roku 2004 orchiektómia pravého testes druhého z dvojčiat pre seminóm. Nasledovali 4 opakujúce sa cykly chemoterapie, vždy v mesačných intervaloch (bleomycín, etoposid, cysplatina v dávkach prepočítaných na m² povrchu tela), doteraz bez recidívy nádorového ochorenia. U jedného z dvojčiat už po prvom cykle chemoterapie došlo k prechodnému vymiznutiu UP, aby po ukončení chemoterapie UP recidivovala. U druhého z dvojčiat napriek chemoterapii lézie UP pretrvávali bez zmeny.

V roku 2015 dermatologické vyšetrenie u obidvoch dvojčiat potvrdilo prejavy UP, ktoré difúzne postihovali hrudník, chrbát, horné končatiny predovšetkým ramená a dolné končatiny (Obr. 1, 2), s vynechaním tváre. U obidvoch dvojčiek boli v rámci referenčných hodnôt

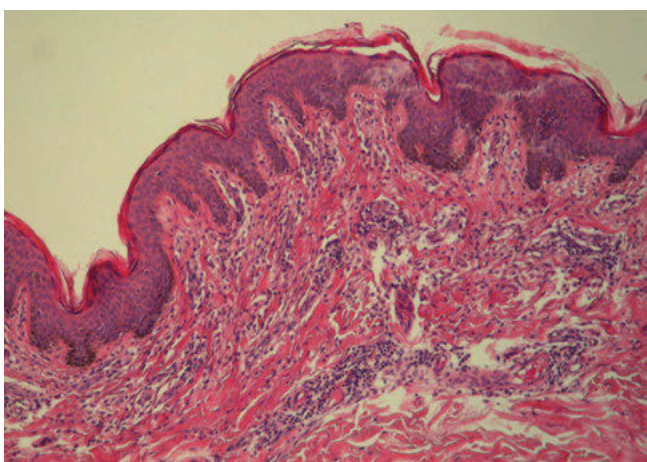
všetky biochemické parametre ako sérové imunoglobulíny (IgG, IgA, IgM, IgE), hodnoty mineralogramu vrátane fosforu, kalcia, magnézia, zinku, sérového železa, hepatálnych enzýmov, laktikodehydrogenézy, kreatinín fosfokinázy, beta-2 mikroglobulínu, kreatinínu, urey, glukózy, bielkovín, albumínu, lipidogramu, vitamínu B12, vitamínu D, ako aj parametre krvného obrazu, koagulácie, zápalu (CRP, reumatoidný faktor, sedimentácia erytrocytov).



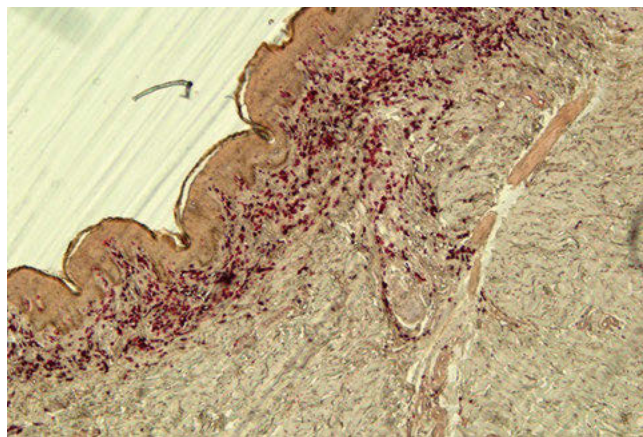
Obr. 1 • Urticaria pigmentosa u prvého z dvojčiat (vek 43 rokov), difúzne postihujúca celý hrudník aj brucho. Detail lézií UP (pravé rameno).



Obr. 2 • Prejavy UP na chrbte druhého z dvojčiat (vek 43 rokov). Detail lézií UP na koži chrbta.

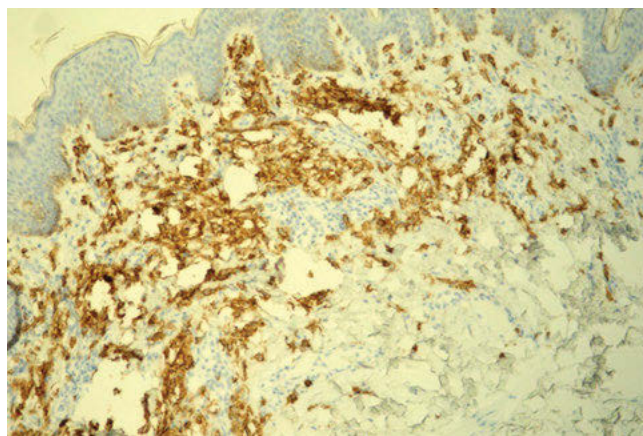


Obr. 3 • Prehľad histologického obrazu kože UP. Pod epidermou sú akumuláty buniek uložené prevažne perivaskulárne (farbenie hematoxylin-eozín, 60 x).

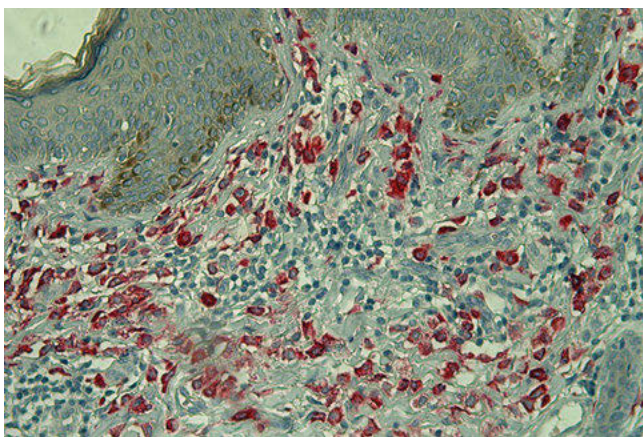


Obr. 4 • UP, infiltrácia mastocytov v derme (farbenie CHAE, 60 x)

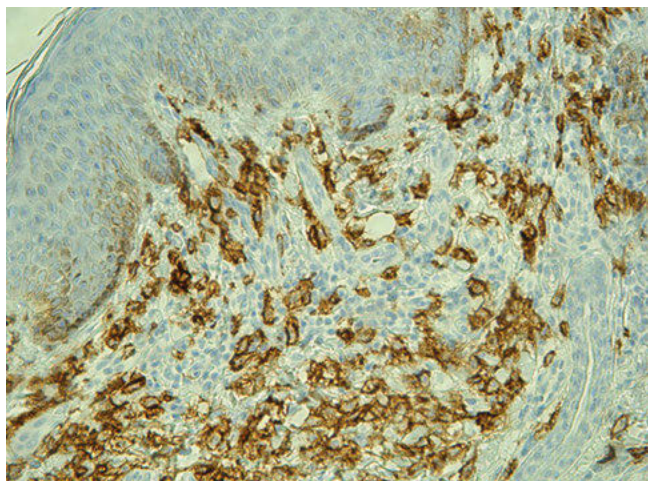
Fyziologický bol aj nález ultrasonografie orgánov abdomenu a RTG hrudníka. Biopsia kože z lézií chrbta u obidvoch dvojčiat potvrdila histologický obraz UP s intaktnou epidermis, v hornom kóriu s ložiskami pleomorfných, avšak prevažne granulovaných mastocytov s profilom positivity chlóracetát esterázy (CHAE), ako aj CD117 – (c-kit protoonkogénu) (Obr. 3, 4, 5, 6, 7).



Obr. 5 • UP, mastocyty – detail (CHAE, 240 x)



Obr. 6 • UP, mastocyty v hornej dermis (pozitivita CD117, 120 x)



Obr. 7 • UP, mastocyty – detail (CD117, 240 x)

Trepanobiopsia kostnej drene bola identická u obidvoch dvojčiat s proporcionálnym zastúpením prekursorov všetkých troch radov krvotvorby, maturácia trilineárne vyznačená bez zmnoženia blastov s prítomnosťou ojedinelých disperzne situovaných granulovaných mastocytov (CD117+, CD25-), bez známk infiltrácie mastocytárnou populáciou a bez známk primárneho alebo sekundárneho postihnutia kostnej drene.

Výšetrenie molekulárnej genetiky metodikou PCR nepotvrdilo mutáciu C-KIT (D816V) v obidvoch vzorkách (koža, kostná dreň). Scintigrafia skeletu nezobrazila nijakú expanziu ako akumuláciu radiofarmaka v kostnom systéme pacientov.

Diskusia

Familiálna kutánna mastocytóza špeciálne u jednovajcových dvojčiat je raritná, hoci sporadicky sa opisujú nové prípady [3]. Opísané prípady familiálnej mastocytózy (monozygotné, dizygotné dvojčky) vedú k úvahám o mastocytóze ako geneticky determinovanom, snád' autozomálne dominantnom ochorení [4, 5]. Sato-Matsumura a spol. [6] u jednovajcových dvojčiat s UP však nenašli mutácie génov na exone 11 alebo 17 c-kit. Za mastocytózu detského veku sa považujú prípady, kedy ochorenie začalo pred 15-tym rokom veku [4] a občasne postihuje iba kožu, snád' ako klonálna proliferácia benígnej prognózy [7], v kontraste so začiatkom ochorenia po 15-tom roku veku s chronickou progresiou, vývojom hematologických malignít [8], ako aj navodenie potenciálne onkogénnych somatických c-kit mutácií [5, 9, 10]. Hodnoty sérovej tryptázy občasne korelujú s proliferáciou mastocytov a s mastocytárnou infiltráciou kostnej drene [7, 8, 11]. Elevácia sérovej tryptázy nad 20 ng/dL je indikáciou na vykonanie trepanobiopsie kostnej drene.

U našich prezentovaných jednovajcových dvojčiat s UP išlo iba o postihnutie kože bez mutácie c-kit (D816V) a bez mastocytárnej infiltrácie kostnej drene pri referenčných hodnotách sérovej tryptázy, a to aj napriek tomu, že postihnutie kože typu UP je rozsiahle a trvá kontinuálne od 4 mesiacov veku. Raritný je aj súčasný výskyt rakoviny testes u obidvoch bratov, čo všetko dáva do popredia genetickú genézu ochorenia. V rámci našich obmedzených možností sme však nemali v súčasnosti možnosť realizovať bližšie a dokonalejšie genetické vyšetrenie obidvoch jednovajcových dvojčiat.

Literatúra

- Quaglino, P., Mola, F., Peroni, A., Ortocelli, M., Di Bello, C., Savoia, P., Bernengo, M.G.: Adult onset cutaneous mastocytosis in monozygotic twins. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3): 680 – 681.
- Pec, J., Palencarova, E., Malisova, S., Dobrota, D., Hajtman, A., Pec, M., Lepej, J.: Urticaria pigmentosa in identical twins. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75: 244 – 252.
- De La Sotta, P., Romero, W.A., Kramer, D., Cárdenas, C., Gonzáles, S.: Cutaneous mastocytosis in twins: Multiple mastocytomas and urticaria pigmentosa in two pairs of monozygotic twins. *Pediatr Dermatol* 2011;28(5): 585 – 587.
- Heide, R., Tank, B., Oranje, A.P.: Mastocytosis in childhood. *Pediatr Dermatol* 2002;19: 375 – 381.
- Duckworth, A.K., Bhatti, A., Barnes, Ch.: Diffuse cutaneous mastocytosis in fraternal twins. *Int J Dermatol* 2009;48: 170 – 172.
- Sato-Matsumura, K.C., Matsumura, T., Koizumi, H., Sato, H., Nagashima, K., Ohkawara, A.: Analysis of c-kit exon 11 and exon 17 of urticaria pigmentosa occurred in monozygotic twin sisters. *Br J Dermatol* 1999;140: 1130 – 1132.
- Kiszeowski, A.E., Duran-McKinster, C., Orozco-Covarrubias, L. et al.: Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:285 D2290.
- Shaffer, H.C., Parsons, D.J., Peden, D.B. et al.: Recurrent syncope and anaphylaxis as presentation of systemic mastocytosis in a pediatric patient. Case report and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 210 – 213.
- Zanotti, R., Simioni, L., Garcia-Montero, A.C., Perbellini, O., Bonadonna, P., Caruso, B., Jara Acevedo, M., Bonifacio, M., De Matteis, G.: Somatic D816V KIT mutation in a case of adult-onset familial mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 605 – 607.
- Broesby-Olsen, S., Kristensen, T.K., Moller, M.B., Bindslev-Jensen, C., Vestergaard, H.: Adult-onset systemic mastocytosis in monozygotic twins with KIT D816V and JAK2 V617F mutations. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3): 806 – 808.
- Valent, P., Akin, C., Sperr, W.R. et al.: Mastocytosis: pathology, genetics, and current opinion for therapy. *Leukemia Lymphoma* 2005;46: 35 – 48.

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4 \\ \hline 361 \end{array}$$

Zostáva 361 dní na iné dôležité veci v živote¹

Naviazaním na zdieľanú podjednotku p40 IL-12 a IL-23 môže ustekinumab uplatniť svoj klinický účinok na psoriázu aj psoriatickú artritídu¹



Skrátaná informácia o lieku STELARA:

Názov lieku a lieková forma: STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Účinná látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikácie*:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im takáto terapia kontraindikovaná alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná. Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u adolescentných pacientov od 12 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída. Ďalšie v SmPC. **Nežiaduce účinky a predávkovanie:** Najčastejšie: nazofaryngitída, bolesť hlavy a infekcia horných dýchacích ciest. Najzávažnejšia: závažná reakcia z precitlivlosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie v SmPC. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. U súčasne podávaných liekov (paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín) sa nezistili žiadne náznaky interakcie. **Veľkosť balenia:** 1 injekčná liekovka resp. 1 naplnená striekačka. **Dávkovanie a spôsob podávania*:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie. Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. Starší pa-

cienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (12 rokov a viac): odporúčaná dávka je odvodená od telesnej hmotnosti v čase dávkovania v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov ako subkutánna injekcia, viac viď SmPC. Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou. Poruchy pečenej a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo. **Tarchavosť a dojčenie:** Neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušiť terapiu liekom STELARA so zreteľom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** STELARA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Možná lieková závislosť:** Nevyvoláva závislosť. **Registračné čísla:** EU/1/08/494/001 resp. EU/1/08/494/003. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. Čas použiteľnosti 2 roky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko. **Dátum poslednej revízie textu*:** 24.6.2015. **Spôsob výdaja a úhrady lieku:** Liek je viazaný na lekárske predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia. Skôr, ako liek predpíšete, oboznáňte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk *aktuálne zmeny v SmPC



1. SmPC STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, dátum revízie textu: Jún 2015

Algoritmus histopatologickej diagnostiky kožných vaskulitíd

The Algorithm of Histopathological Diagnostics of the Skin Vasculitis

Adamicová, K.^{1,2}, Fetišovová, Ž.³, Mináriková, E.³, Pěč, J.³

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

²Konzultačné centrum biopptickej diagnostiky kožných ochorení, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislava a Univerzitná nemocnica Martin

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislava a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: adamicova@jfm.uniba.sk

Súhrn

Pod pojmom vaskulitídy rozumieme heterogénnu skupinu mnohých klinicko-patologických entít, ktoré sa histologicky prejavujú zápalom cievnych stien a poruchou ich funkcií. Napriek pomerne častému výskytu vaskulitíd diagnostikovaných v bioptickom materiáli dodnes neexistuje ucelená a univerzálna klasifikácia tejto skupiny ochorení. V dermatohistologickej praxi je patológ často postavený pred komplikovanú diferenciálnu diagnostiku cievnych zmien, ktoré dermatovenerológ označuje ako kožná vaskulitída.

Algoritmus diagnostického postupu uvádzame v nasledujúcom príspevku.

Kľúčové slová: vaskulitídy, klasifikácia, histopatologický obraz

Abstract

The term „vasculitis“ refers to a heterogenous group of many clinical-pathological entities with the histological picture of inflammation and loss function of vessels walls. Even though vasculitis is quite often diagnosed in a histological specimen, there is no universal classification of this group of diseases. In the dermatopathology, specialists are very often confronted with a complicated differential diagnostics of the vessel changes, previously classified as vasculitis by a dermatologist.

The algorithm of the diagnostic procedure is presented in the following contribution.

Key words: vasculitis, classification, histopathological picture

Niektoré formy vaskulitíd môžu byť spôsobené infekciami, malignitou, reakciami na lieky, alebo sa vyskytujú v rámci systémových ochorení. U mnohých pacientov nie je doteraz známy jednoznačný patogenetický mechanizmus. Väčšina vaskulitíd vzniká na podklade imunologického poškodenia ciev prostredníctvom imunokomplexových mechanizmov alebo hypersenzitivity sprostredkovanej bunkami. Minimálne kritéria pre diagnostiku vaskulitíd sú pomerne chabé. Táto diagnóza musí spĺňať dva hlavné histologické znaky – prítomnosť zápalového bunkového infiltrátu a dôkaz cievneho poškodenia (Tabuľka č.1)

Niekedy sú tieto cievne zmeny zreteľné na prvý pohľad, inokedy prevládajú následky zo zmenenej cirkulácie v zásobovanej oblasti. Ide o edém kória a epidermy, ktorý môže viesť ku spongióze až k tvorbe pľuzgierov a pri chronickom priebehu i ku zmenám v keratinizácii epidermy.

Najtypickejšou zmenou vyjadrujúcou poruchu funkcie cievnej steny je prítomnosť perivaskulárnych extravazácií erytrocytov - až hemorágií, po ktorých ostáva hemosiderínová pigmentácia jednoducho dokazateľná detekciou Fe+++ prostredníctvom metódy podľa Pearlsa.

Tabuľka č. 1 • Histopatológia vaskulárneho poškodenia pri vaskulitídach

Primárne vaskulárne poškodenia	perivaskulárna zápalová celulizácia (neutrofily, eozinofily, lymfocyty, histiocyty alebo zmiešaný zápalový infiltrát)
	fibrinoidná nekróza cievnych stien s depozitmi fibrinoidného materiálu
	iné zmeny, ktoré však nemusia byť nevyhnutne prítomné (edém, extravazácia erytrocytov, leukocytoklázia, opuch endotélií, lumenálna trombóza)
Sekundárne poškodenie ciev	externá trauma alebo ulcerácia s poškodením cievnej steny
	vaskulárne zmeny sú lokalizované na zónu poškodeného tkaniva
	periférne perivaskulárne fibrinoidné depozity a/alebo lumenálna trombotizácia bez nutnej prítomnosti zápalovej celulizácie v stene ciev

Keďže cievne zásobenie kože je veľmi bohaté a s mnohými kolaterálami, iba zriedkakedy dochádza následkom vaskulitídy postihujúcej kožné cievy k prejavom ischémie či nekrózy. Odlišenie iných ochorení od prejavov vaskulitídy je niekedy obtiažne. Diskriminácia iných jednotiek je uvedená v Tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2 • Diferenciálna diagnostika vaskulitíd od makroskopicky imitujúcich patogenetických skupín ochorení kože

Akútna a chronická dermatitída	s výnimkou varikózneho ekzému sa dá odlíšiť typickými zmenami v epiderme
Hnisavé zápalové ochorenia	môžu mať zmeny v cievach, ale hnisavý proces výrazne prevláda
Nekrotizujúce procesy v koži	nekroza v čisto cievnych procesoch nikdy nedosahuje taký stupeň ako v nekrotizujúcich procesoch
Cievne zmeny v špecifických procesoch	nikdy nie sú samotným príznakom
Angióm	väčšinou nerobí problém. V menej typických prípadoch rozhodne ložiskovosť zmien

Etiopatologická klasifikácia vaskulitíd

Podľa etiológie sa vaskulitídy delia na dve základné skupiny – **primárne**, keď vyvolávajúca príčina nie je do detailu známa, a **sekundárne**, keď vaskulitída vzniká následkom inej známej príčiny [1].

Keďže histologický obraz zvyčajne nepomôže určiť jednoznačnú príčinu vaskulitídy, je potrebné aspoň na rámcové zadelenie ochorenia poznať okrem histologického obrazu aj imunologický nález.

Za časť vaskulitíd sú zodpovedné autoprotilátky. Tieto vaskulitídy sú preto tak ako väčšina iných zápalových reumatických ochorení - autoimúnnymi chorobami. Tu treba menovať hlavne antineutrofilné cytoplazmatické protilátky (ANCA), ktoré sa vyskytujú pri niektorých vaskulitídach (napr. Wegenerovej granulomatóze), a ktoré viazaním štruktúr na endotel spôsobujú zápal ciev (Tabuľka č. 3).

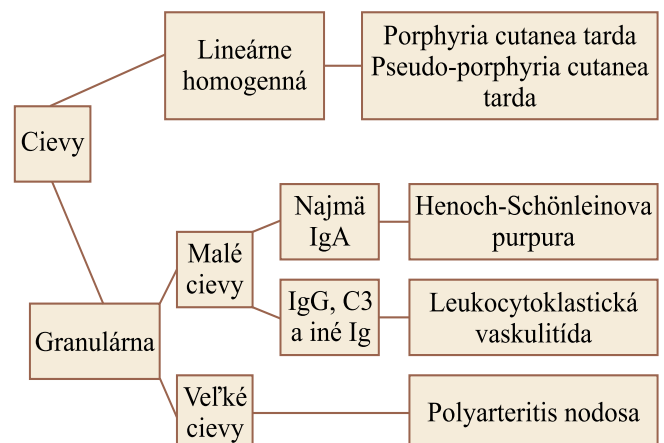
Pri iných vaskulitídach zohrávajú rozhodujúcu úlohu takzvané imunokomplexy. Imunokomplexy sú zložky vyvolávateľov infekcie alebo aj liekov, ktoré tvoria po naviazaní sa s protilátkami komplex, ukladajúci sa v prípade vaskulitíd v stenách ciev. Imunokomplexové vaskulitídy spravidla sprevádzajú sekundárne ochorenia ciev, keď v patogenéze pôsobia autoantigény (vaskulitídy sprevádzané systémové ochorenia, prípadne nádory), alebo exoantigény (infekčné antigény, lieky, reakcia štetu proti hostiteľovi a pod.). Niektoré z imunopatologických mechanizmov zapríčínujúcich vaskulitídy uvádzame v Tabuľke č. 4. Ich algoritmus detekcie priamou imunofluorescenciou je uvedený na Obr. 1 [2, 3, 4].

Tabuľka č. 3 • ANCA pozitívne vaskulitídy

Vaskulitída	Antimyeloperoxidáza p-ANCA	Antiserová preteináza c-ANCA
Wegenerova granulomatóza	Zriedkavo (5 %)	Bežne (80 %)
Mikroskopická polyangitis (polyarteritis)	Bežne (50 – 60 %)	Bežne (80 %)
Churgov-Straussovej syndróm	Bežne (70 %)	Zriedka (7 %)

Tabuľka č. 4 • Vybrané imunopatologické mechanizmy zapríčínujúce vaskulitídy

Depozity cirkulujúcich antigén-protilátkových komplexov	<i>in situ</i> formácia imúnných komplexov v stene poškodených ciev
	aktivácia komplementu
	chemotaxia neutrofilov
	fagocytóza komplexov
	uvoľnenie granúl neutrofilov
	vaskulárne poškodenie
Bunkovo sprostredkovaná hypersenzitivita	expresia antigénov
	atrakcia lymfocytov
	uvoľnenie cytokínov
	poškodenie tkaniva
	reaktivácia makrofágov a lymfocytov
Granulomatózna reakcia tkaniva	antigény vedú k perzistentnej zápalovej reakcii
	formujú epitelioidné a obrovské viacjadrové bunky
	vývoj granulómu



Obr. 1 • Praktický algoritmus použitia pozitivity priamej imunofluorescencie v diagnóze kožných vaskulitíd

Klasifikácia vaskulitíd podľa kalibru postihnutých ciev [5, 6, 7, 8, 9]

Okrem vyššie uvedených zmien, ktoré sú v mikroskopickom obraze pre diagnózu vaskulitídy nevyhnutné, sa patológ môže stretnúť s materiálom s málo vyznačenými zmenami, ktoré je možné prehliadnuť alebo zameniť s artefaktom (v prípadoch preliečených alebo inveterovaných ochorení).

Klasická bioptická diagnóza je založená na klasifikácii podľa veľkosti postihnutých ciev (Tabuľka č. 5).

Tabuľka č. 5 • Rozdelenie vaskulitíd podľa veľkosti postihnutých ciev

Veľké ciev	Obrovskobunková arteritída
	Takayasuova arteritída
Stredné ciev	Polyarteritis nodosa
	Kawasakiho choroba
Malé ciev	Mikroskopická polyangitída
	Leukocytoklastická vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza
	Churgova-Strausovej choroba

Obrovskobunková arteritída je zápalové ochorenie krvných ciev veľkého (ale aj stredného) kalibru. Pomenovaná je podľa charakteristického obrovskobunkového infiltrátu v okolí a stene postihnutej artérie. Často sa pojem obrovskobunkovej arteritídy používa pri označení tzv. temporálnej alebo kraniálnej arteritídy či Hortonovej choroby. Histologický obraz je veľmi charakteristický. Maximálne zmeny sú v médií, ktorá je prestúpená granulómami s obrovskými bunkami, fagocytujúcimi úlomky rozpadnutej elastiky. Aneurizmy sa zvyčajne nevytvoria, ale oklúzia lúmenu je bežná.

Takayasuova arteritída (syndróm aortického oblúka resp. bezpulzová choroba) je vaskulitídou z neznámych príčin a nedotýka sa spektra kožných ochorení.

Polyarteritis nodosa charakterizuje fakt, že podkladom celkových príznakov aj kožných zmien sú arteritídy menších artérií, ktoré sú však väčšie než arterioly. Cievne zmeny spôsobené atakom škodiacich imúnnych buniek, prebiehajú v niekoľkých štádiách.

- 1.) Vzniká segmentálna nekróza intimy a medie ciev, čo môže spôsobiť drobnú aneurizmu.
- 2.) Neskôr pristupuje trombóza a zápalová infiltrácia cievnej steny, ako aj okolia neutrofilmi, eozinofilmi, lymfocytmi a plazmatickými bunkami.
- 3.) V ďalšom vývoji sa nekrotické partie cievnej steny premieňajú na granulomatózne až fibrózne tkanivo.

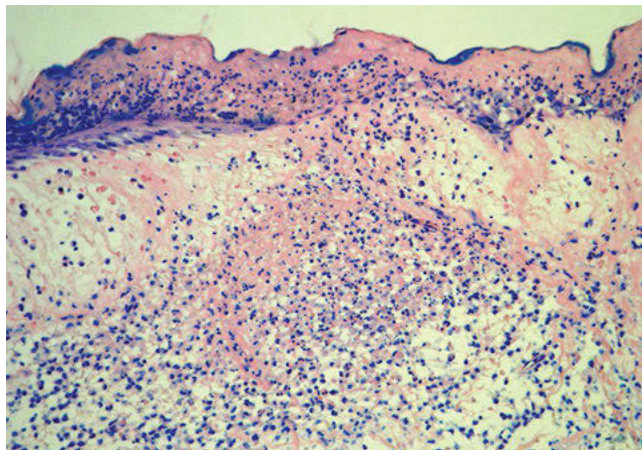
Ochorenie charakterizuje aj prítomnosť perinukleárných antineutrofilných cytoplazmatických protilátok (p-ANCA). Ochorenie sa môže vyskytovať aj s afekciami menších ciev, a to s mikroskopickou polyangiopatiou alebo s leukocytoklastickou angitídou.

Kawasakiho choroba zodpovedá nekrotizujúcej arteritíde postihujúcej zvyčajne deti, najmä v období veku jedného roka. Vyvoláva pestré mukokutánne zmeny s nehnisavou cervikálnou lymfadenopatiou. Kožné vaskulitídy sú zriedkavé. Kožný „rush“ je zvyčajne sprevádzaný nešpecifickými histologickými zmenami. Charakteristický obraz arteritídy sa nachádza v cievach viscerálnych orgánov, napr. v koronárnych artériách.

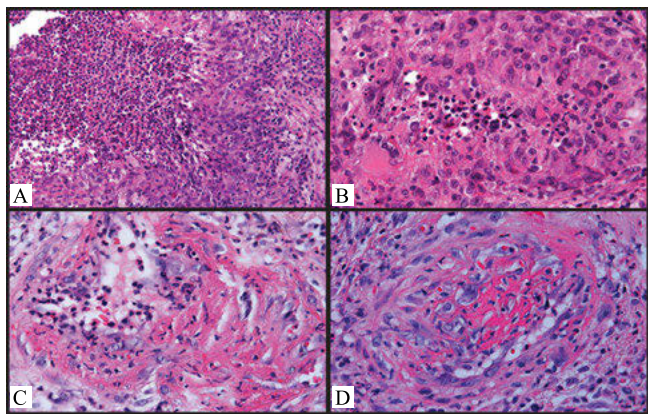
Mikroskopická polyangitída (Obr. 4) je nedostatočne definované autoimúnne ochorenie charakterizované ako ANCA asociovaná vaskulitída. Choroba je morfológicky príznačná nekrozou a zápalom ciev malého kalibru, bez prítomnosti iných zmien, napr. bez prítomnosti nekrotizujúceho granulomatózneho zápalu.

Leukocytoklastická vaskulitída (Obr. 2, 5, 6, 7, 8), známa aj pod synonymickými názvami ako kožná leukocytoklastická angitída, kožná nekrotizujúca venulitída alebo hypersenzitívna angitída, je zápal malých krvných ciev, ktoré sa klinicky prejavujú purpurou. Tento subtyp vaskulitídy obsahuje entity ako Henochova-Schönleinova purpura, akútny detský hemoragický edém, urtikariálna vaskulitída, erythema elevatum et diutinum a granuloma faciale. Pre histologickú diagnózu je dôležité diagnostikovať zmiešaný povrchový perivaskulárny zápalový infiltrát pozostávajúci z neutrofilov a lymfocytov, prípadne s rôznym množstvom eozinofilov. Prítomné bývajú aj fragmenty jadier neutrofilov a fibrinové depozity v stene postihnutých ciev, opuch endotelií a perivaskulárne hemorágie. Neskôr možno pozorovať aj sekundárne ischemické zmeny epidermy, ako napr. vakuolizáciu a nekrozu bazálnych keratinocytov.

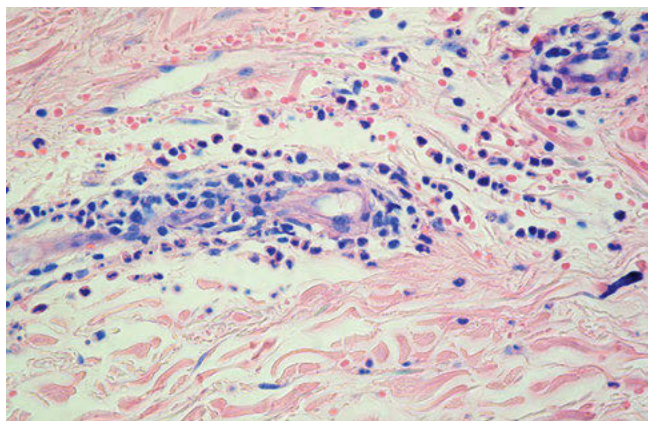
Wegenerova granulomatóza je ochorením prevažne mužov najčastejšie vo veku 35 – 54 rokov. Klinické prejavy sú veľmi pestré. Zvyčajne sa prejavujú patologickými zmenami vo funkcii horných dýchacích ciest, pľúc a obličiek. Ďalšími postihnutými tkanivami sú kĺby a koža. Histopatologický obraz je nešpecifický. Prevažujú perivaskulárne lymfocytové infiltráty, nekrotizujúca leukocytoklastická vaskulitída a prítomnosť palisádových nekrotizujúcich granulómov, často s trombotickým uzáverom ciev (Obr. 3).



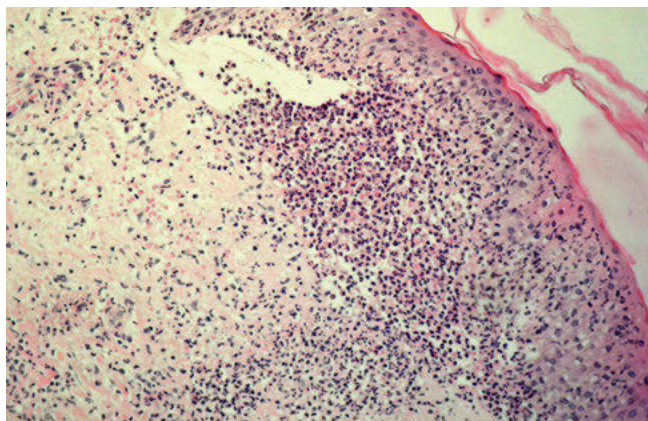
Obr. 2 • Leukocytoklastická vaskulitída malých kožných ciev. Sekundárne regresívne zmeny epidermy a okolitej dermy (farbenie podľa Giemsa, 210 x)



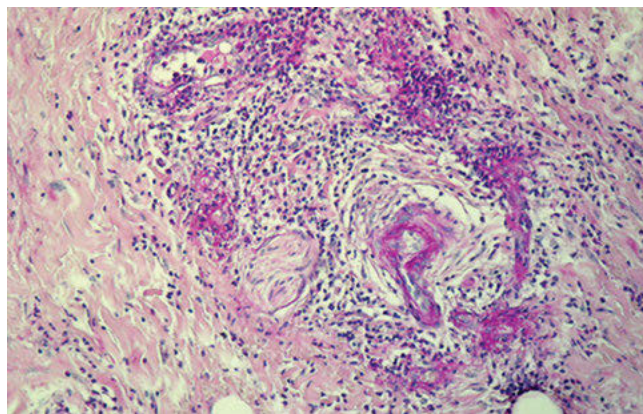
Obr. 3 • Wegenerova granulatóza kožných ciev. V histologickom obraze je možno zastihnúť viaceré štádiá zápalu ciev: A) infiltráciu steny a obliteráciu lúmen neutrofilnými leukocytmi, B) prítomnosť histiocytov a obrovských buniek, C) fibrinoidnú nekrózu stien ciev, D) fibroproliferatívne zmeny steny postihnutej cievy a trombotickú obturáciu jej lúmenu (farbenie hematoxylinom-eozínom, 120 x, 240 x)



Obr. 4 • Zmiešaný typ angiocentrickej vaskulitídy malých kožných ciev. Prítomnosť eozinofilov môže svedčiť pre alergickú patogenézu ochorenia (farbenie podľa Giemsa, 240 x)



Obr. 5 • Histológia 49-ročnej pacientky. V okolí ciev horného vaskulárneho plexu je intenzívny a difúzny, ložiskovo akcentovaný zmiešaný, prevažne leukocytový zápalový infiltrát so známkami pokročilej leukocytoklázie. Zápalový infiltrát atakuje epidermu (farbenie hematoxylinom-eozínom, 120 x)



Obr. 6 • Histológia 49-ročnej pacientky. Leukocyto-klastický typ vaskulitídy kapilár a malých ciev dermy. Cievy s ložiskami regresívne zmenených stien, s nepravidelnosťami lokalizácie a množstva mukopolysacharidov, ktoré sa vizualizujú PAS metódou. V základnom farbení HE boli v zápalovom infiltráte prítomné aj eozinofily (farbenie PAS, 120 x)



Obr. 7 • 38-ročný pacient s vaskulitídou na dolných končatinách s klinickým obrazom petéchií, purpury, erózií a defektov na obidvoch predkoleniach, kde pravdepodobným vyvolávajúcim faktorom pred vznikom vaskulitídy bol okrem chrípky aj zubný fokus

Churgova-Straussovej vaskulitída sa v literatúre uvádza aj ako alergická granulomatóza stredných a malých ciev. Ide o autoimúnnu vaskulitídu, ktorá často spôsobuje nekrózy tkaniva. Postihuje najmä pľúcne cievy, cievy GIT-u a periférnych nervov. Môže postihovať aj kožné cievy. Histologicky je významná bohatá prítomnosť eozinofilov a tvorba granulómov. Odlišenie od Wegenerovej granulomatózy býva obtiažne. Imunopatologicky je u tohto ochorenia významný dôkaz p-ANCA, kým u Wegenerovej granulomatózy sa vyskytuje pozitívny dôkaz c-ANCA (Tabuľka č. 3).

Na základe rôznych zorných uhlov možno spomínané zápalové ciev deliť aj podľa ďalších kritérií (Tabuľka č. 6, 7, 8).



Obr. 8 • Klinické prejavy vaskulitídy s nálezom petéchií, nekróz a defektov u 49-ročnej pacientky s histologickým potvrdením leukocytoklastickej vaskulitídy

Tabuľka č. 6 • Imunopatologická klasifikácia vaskulitíd

Imuno-komplexové vaskulitídy	Polyarteritis nodosa
	Mikroskopická polyangitída
	Leukocytoklastická vaskulitída
	Henochova-Schönleinova purpura
	Wegenerova granulomatóza
Celulárne hypersenzitívne-granulomatózne vaskulitídy	Obrovskobunková vaskulitída
	Takayasuova arteritída
	Churgova-Strausovej vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza

Najjednoduchšie rozdelenie vaskulitíd je podľa prítomnosti alebo neprítomnosti infekčného agens (Tabuľka č. 7), ktoré dokazujeme špeciálnymi farbiacimi metódami (PAS, Grocottova metóda, Gram, Ziehl-Neelsenova metóda, impregnačné metódy na dôkaz *Treponema pallidum*). Ak infekčný agens nedokážeme, nález nemusí byť absolútny. Zväčša sa však takýto typ vaskulitídy hodnotí ako neinfekčný.

Tabuľka č. 7 • Klasifikácia vaskulitíd podľa prítomnosti či neprítomnosti infekčného agens

Infekčné	Obliterujúca endarteritída
	Nesyfilitická arteritída
	Syfilitická arteritída
	Polyarteritis nodosa
Neinfekčné	Leukocytoklastická vaskulitída
	Wegenerova granulomatóza
	Temporálna vaskulitída
	Takayasuova arteritída
	Kawasakiho choroba
	Buergerova choroba
	Ďalšie vaskulitídy

Tabuľka č. 8 • Klasifikácia na základe prítomnosti bunkového infiltrátu

Leukocytoklastická vaskulitída	Polyarteritis nodosa
	Henochova-Schönleinova purpura
	Vaskulitída spôsobená liekmi, infekciou alebo systémových ochorením spojivového tkaniva
	Erythema elevatum et diutinum
	Granuloma faciale
	Iné
Lymfocytová vaskulitída	Lupus erythematosus
	Lymfóm
	Pytiriasis lichenoides
Eozinofilná vaskulitída	Churgova-Strausovej vaskulitída
Granulomatózna vaskulitída	Wegenerova granulomatóza
	Churgova-Strausovej vaskulitída
Obrovskobunková arteritída	Temporálna arteritída
	Takayasuova arteritída

Podskupina vén (tromboflebitídy)

V koži sa vyskytujú najmä pri varikóznom komplexe, menej často po úrazoch, hnisavých procesoch na predkoleniach, alebo ako nežiadúca reakcia po intravenózných injekciách. Diferenciálna diagnostika zväčša odlišuje iba tromboflebitídy primárne od sekundárnych, ktoré vznikajú prestúpením chorobného procesu z okolia na stenu vény, alebo ktoré sú priamo súčasťou mikroskopického obrazu rôznych chorobných jednotiek, ako napr. erythema induratum Bazin, syfilitická gumma a pod.

Osobitnými skupinami sú morbus Mondor a tromboflebitis obliterans (morbus Winivarther-Bürger).

Morbus Mondor je venózný zápalový proces, ktorý sa na koži prejavuje ako tuhé, tenké, povrázkovité, málo bolestivé pruhy („*fil de fer*“, francúzsky = drôt) v povrchových vrstvách kože, lokalizované na končatinách často na hrudníku, bruchu, krku. Patogenéza nie je objasnená. Súvisí s traumou, systémovými chorobami, infekciami a je opísaný aj v súvislosti s karcinómom prsníka. Histologicky vo včasnom štádiu nachádzame polymorfofoculárny zápalový infiltrát v stene vény a v okolí. Častá je prítomnosť trombov. Neskôr dominuje organizácia trombu, väzivové zhrubnutie ciev a lymfocytový zápalový infiltrát.

Trombangiitis obliterans (morbus Winiwarter-Bürger) sa charakterizuje ako segmentálny trombotizujúci proces malých a stredných artérií a vén. Postihuje najmä cievy končatín. Bol dokázaný patogenetický vzťah k fajčeniu. Patologické zmeny sa prejavujú ischemizáciou postihnutých lokalít. Histopatologicky vo včasných štádiách nachádzame zväčša segmentálne nekrózy tunica média, okluzívne trombózy cievnych lúmen, ako aj zmiešaný zápalový infiltrát v stene s ložiskovými mikroabscesmi. Môže byť prítomná aj granulomatózna reakcia. V neskoršom štádiu dochádza k fibrotizácii steny ciev. Choroba niekedy môže prejsť do obrazu tzv. *phlebitis migrans* či *saltans*.

Príčiny vaskulitíd malých kožných ciev

V rámci diferenciálnej diagnostiky uvádzame na záver prehľadný zoznam príčin a chorôb, ktoré môžu postihovať malé kožné cievy. Vo väčšine ide o sekundárne vaskulitidy, pri ktorých môžu byť postihnuté tak arterioly, kapiláry, ako aj venuly (Tabuľka č. 9, Obr. 6).

Tabuľka č. 9 • Vaskulitidy malých kožných ciev

Sekundárne vaskulitidy zo známych príčin	Infekčné: streptokoky, stafylokoky, TBC, leprózy, hepatitída B a C, HIV, subakútna bakteriálna endokarditída, EBV, parvovírusy, ricketsie
	Lieky: penicilín, phenytoin, allopurinol, zlato, tiazidy, NSAIDs, furosemid, guanidin, thiouracil a i.
	Systémové ochorenia: SLE, Sjögrenov syndróm, RA, sklerodermia, dermatomyozitída
	Maligné ochorenia: lymfómy, leukémie, karcinómy solídnych orgánov
Klinické syndrómy s leukocyto-klastickou vaskulitídou	Iné: kryoglobulinémia, deficiencia komplementu, deficiencia alfa1 antitripsínu, zápalové choroby čriev, chronická aktívna hepatitída, primárna biliárna cirhóza, relapsujúca polychondritída, operačný črevný bypass
	Henochova-Schönleinova purpura
	Urtikariálna vaskulitída
	Erythema elevatum et diutinum
	Granuloma faciale
	Hyperimmunoglobulinémia D
	Akútny hemoragický edém detí
Iné vaskulitické syndrómy	Familiárna stredozemská horúčka
	Behcetova choroba
	Izolovaná CNS vaskulitída Coganov syndróm

Literatúra

- Bečvář, R., Rovenský, J.: Sekundárne vaskulitidy pri systémových ochoreniach spojivových tkanív a poliekové vaskulitidy. J. Vask. Med., 2010, 2 (3): s. 120 – 126.
- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H.: Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Vydavateľstvo Osveta Martin 2001, 1475 s. 6. McKee, P. H., Calonje, E., Grantner, S. R.: Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China 2005, s. 992.
- McKee, P. H., Calonje, E., Grantner, S. R.: Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China, 2005, s. 992.
- Mohan, H.: Patológia. Prvé slovenské vydanie. Balneotherma, 2010, s. 944.
- Vaskulitidy. <http://primar.sme.sk/c/4116947/vaskulitidy.html>
- Vasculitis. www.medicinenet.com/vasculitis/article.htm
- Vasculitis also called: Angiitis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/vasculitis.html>
- Vasculitis. <http://www.mayoclinic.com/health/vasculitis/DS00513>
- Vasculitis. <http://dermind.tripod.com/vasculitis.htm>

Orálne lichenoidné lézie – retrospektívna štúdia 58 slovenských pacientov Oral Lichenoid Lesions – a Retrospective Study of 58 Slovak Patients

Gengelová, P.¹, Fetisovová, Ž.², Péčová, T.², Pappová, T.², Štilla, J.¹, Jurkemik, J.¹, Janicková, M.¹,
Malachovský, I.¹, Rozic, L.¹, Smatanová, M.¹, Adamicová, K.³, Stateľová, D.¹

¹Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,

Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: statelova@jfmf.uniba.sk

Súhrn

Orálny lichen planus (ďalej OLP) a orálne lichenoidné reakcie (ďalej OLR) majú veľmi podobný klinický a histopatologický obraz, ale rozdielnu etiológiu a liečbu.

Retrospektívne sme zhodnotili 58 pacientov s orálnymi léziami vyšetrenými za posledných 5 rokov. U pacientov sme sledovali pohlavie a vek pacientov, anamnestické dáta vo vzťahu ku klinike ochorenia a imunohistologickú analýzu biopsií z lézií. V niektorých prípadoch boli zrealizované epikutánne testy – rutinná a dentálna sada (Trolab).

Pomer muži/ženy bol 1:3,14. Priemerný vek prvých prejavov ochorenia sa pohyboval v rozmedzí štvrtej a šiestej dekády života pacientov. Histopatologický obraz v 63,8 % potvrdil orálne lichenoidné lézie lichenoidnej stomatitídy, v 13,79 % typický orálny lichen planus, v 5,17 % leukoplakiu, v 3,45 % nešpecifickú eozinofilnú stomatitídu a nešpecifickú stomatitídu. V 10,34 % prípadov patológ nerozpoznal patognomické prvky. Priama imunofluorescencia (ďalej PIF) bola pozitívna v 81,03 % prípadov. V 63 % boli lézie lokalizované bilaterálne bez súčasnej kutánnej manifestácie lichen planus. V dvoch prípadoch OLR boli v histologickom obraze dysplastické zmeny, v jednom prípade s progresiou do karcinómu „in situ“.

Exaktná diagnostika orálnych lichenoidných lézií si vyžaduje imunohistologickú analýzu a detailné klinické vyšetrenie. Mechanická iritácia a potencionálna kontaktná alebo lieková alergická reakcia musia byť vyšetreniami vylúčené ešte pred zahájením kortikosteroidnej liečby pre možnosť skreslenia výsledkov vyšetrení. Galvanická iritácia nie vždy nereflektuje na kontakt s prítomnosťou provokujúcej dentálnej náhrady. Symetrická lokalizácia lézií nie je definitívnym symptómom, ktorý by mohol pomôcť pri rozlíšení OLP a OLR.

Kľúčové slová: orálny lichen planus, orálna lichenoidná reakcia, galvanická iritácia

Abstract

Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid reactions (OLR) have very similar clinical and histopathological features but different etiology and the final therapy.

A retrospective study reviewed 58 patients with oral lichenoid lesions in a 5 year-period. The data including gender, age, medical history, local treatment were registered, and followed by clinical examination and immuno-histological analysis. In disputable cases cutaneous patch testing was realized.

The male to female ratio was 1:3.14. The mean age of manifestation was observed in the fourth to the sixth decade of life. The histopathological analysis confirmed in 63.8 % oral lichenoid lesions of lichenoid stomatitis, in 13.79 % typical oral lichen planus, in 5.17 % leukoplakia, in 3.45 % nonspecific eosinophilic stomatitis and nonspecific stomatitis. In 10.34 % cases the pathologist could not recognize pathognomic features. Direct immunofluorescence (DIF) was positive in 81.03 % cases. In 63 % cases the lesions were localised bilaterally without concomitant cutaneous lichen planus. Two OLR lesions were histopathologically with dysplastic changes, and in one case with progression into the cancer „in situ“.

Exact diagnostics of oral lichenoid lesions requires an immunohistological analysis and detailed clinical examination. In order to avoid possible misrepresentation of the examinations results, mechanic irritation and potential contact or drug allergy have to be excluded before corticosteroid therapy begins. Galvanic irritation does not fully reflect the presence of provoking proximate dental restoration contact. A symmetric distribution of lesions is not a definitive symptom, which could help to distinguish OLP and OLR.

Key words: oral lichen planus, oral lichenoid reaction, retrospective study, galvanic irritation

Úvod

Súčasná narastajúca incidencia výskytu orálnych lichenoidných lézií stále spôsobuje veľa problémov pri stanovení ich správnej diagnózy. Orálny lichen planus a orálne lichenoidné reakcie majú veľmi podobnú klinickú symptomatológiu a histopatologický obraz, ale rozdielnu etiológiu a liečbu.

Orálny lichen planus (OLP) je chronické autoimunitné ochorenie postihujúce bazálne keratinocyty sliznice ústnej dutiny s prevalenciou výskytu 0,5 až 2,0 % [1]. Klasická histopatológia je patognomická a zobrazuje hyperparakeratózu so zhrubnutím stratum granulosum s vakuolárnou degeneráciou bazálnych keratinocytov a s plášťovite usporiadanou lymfocytárnou infiltráciou subepidermálnej vrstvy s tvorbou Civátových teliesok [2]. Priama imunofluorescencia (PIF) zobrazuje pozitívitu imunoglobulínov triedy M alebo A, cytoïdných „like“ teliesok, alebo nešpecifické pruhovité depozitá fibrinogénu alebo C-3 zložky komplementu pozdĺž bazálnej membrány [3]. OLP je potenciálne malígne ochorenie s rizikom malígnej transformácie v menej ako 0,5 % prípadov [4]. Orálne lichenoidné reakcie (OLR) môžu byť rozdelené na kontaktné a liekové alergické lichenoidné reakcie okrem „graft versus host disease (GVHD)“ a infekcie HCV (C vírusovej hepatitídy). Etiologicky ide o T bunkami sprostredkovanú neskorú hypersenzitívnu reakciu navodenú liekmi alebo rozličnými kontaktnými iritanciami, ako sú dentálne materiály, parfémy, príchute, konzervancie alebo určité zložky potravín. Imunohistologický obraz zobrazuje iba malé rozdiely od imunohistologického obrazu OLP. Epikutánne testy alebo lymfocytotransformačný test (LTT) môžu pomôcť pri detekcii vyvolávajúceho alergénu. Pacienti s OLR majú vyššie riziko malígnej transformácie (2,1 %) v porovnaní s pacientami s OLP [5].

Materiál a metódi

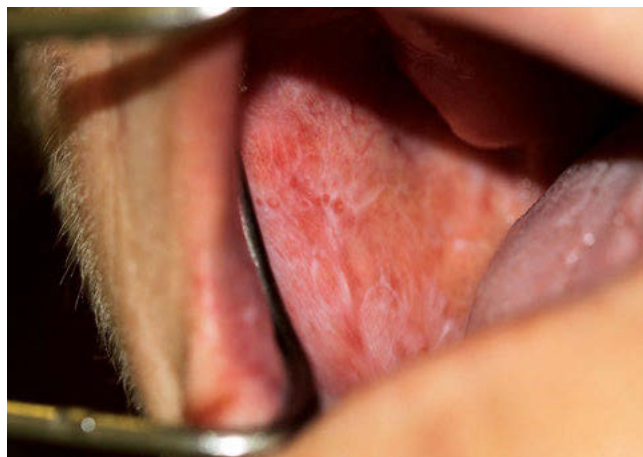
Vykonaná bola retrospektívna štúdia 58 pacientov s orálnymi lichenoidnými léziami liečenými na našich pracoviskách v rokoch 2010 – 2014. Sledovali sa údaje ako pohlavie, vek, anamnestické údaje vo vzťahu k orálnym lichenoidným léziám, lokálna liečba. Odborné vyšetrenie lézií sa zameralo na klinický variant lézií, ich lokalizáciu, prítomnosť mechanickej a galvanickej iritácie (patologické hodnoty nad 100mV), zdravotné problémy pacienta a malígnej transformácie. Biopsie lézií za účelom histologického vyšetrenia boli predovšetkým odoberané z bukálnej sliznice z línie rozhrania lézie a nepostihnutej sliznice a boli vyšetrené farbením hematoxylin-eozinom a priamou imunofluorescenciou na dôkaz prítomnosti imunoglobulínov, komplementu a fibrinogénu. V niektorých problematických prípadoch boli pacienti vyšetrení aj epikutánnymi testami

– rutinná, dentálna sada, ako aj parfémy a konzervancia (Trolab). Údaje boli štatisticky spracované použitím „Pearson product-moment“ korelácie a Chi-kvadrátovým testom. Rozdiely $P < 0,05$ boli klasifikované ako signifikantné.

Výsledky

Zo súboru 58 pacientov s lichenoidnými orálnymi léziami bolo 44 žien a 14 mužov (pomer ženy/muži – 3,1/1,0) vo veku 33 – 78 rokov u žien a 26 – 70 rokov u mužov. Približne všetci pacienti (96,6 %) boli nefajčiari. Viac ako polovica pacientov (53,5 %) dostávala systémovo lieky (53,45 %) pre arteriálnu hypertenziu a diabetes mellitus, a mali subjektívne pocity pálenia a bolesti ústnej sliznice (62,07 %).

Diagnóza OLP bola histologicky potvrdená u 8 zo súboru 58 pacientov (13,79 %), v 6 prípadoch (10,34 %) bol výsledok nepriekazný. Pozitívna PIF bola v 4 (6,9 %) prípadoch, ostatné dva prípady boli nejasné. Nakoľko kontaktná lichenoidná reakcia bola lokalizovaná unilaterálne, predpokladali sme, že vznikla na základe kontaktu s dentálnymi náhradami. Priama imunofluorescencia zobrazila v 72,73 % prítomnosť lineárnych depozitov fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány v 18,18 %, prítomnosť C-4 zložky komplementu, C-3 zložky komplementu, imunoglobulínov M a G s pozitivitou v 9,09 % prípadov a s negativitou priamej imunofluorescencie tiež v 9,09 % prípadov. Bilaterálna lokalizácia OLP lézií bola u 63,64 % pacientov. Bukálna sliznica bola postihnutá u všetkých pacientov, v jednom prípade aj s postihnutím jazyka (Obr. 1). Erozívna forma OLP bola u 55 % a retikulárna u 45 % pacientov. Mechanická iritácia bola prítomná v 63,64 % prípadov a pozitívne galvanické prúdy s amalgámovou výplňou zubov u 18,18 % pacientov, u všetkých pacientov bez súčasných prejavov kutáneho lichenu. Dvaja pacienti však mali v minulosti extraorálne prejavy lichenu.



Obr. 1 • Retikulárna forma orálneho lichen planus

Z celkového počtu 58 prípadov bolo 37 histologicky diagnostikovaných ako OLR a 5,26 % lézií vykazovali dysplastické zmeny. Priama imunofluorescencia predovšetkým zobrazovala pozitivitu lineárnych depozít fibrinogénu (78,95 %), C-4 zložka komplementu, ako aj imunoglobulíny M a G boli pozitívne v 10,53 % a negatívne v 21,05 % prípadov. V 63,16 % prípadov boli lézie bilaterálne. Bukálna sliznica bola postihnutá v 73,68 %, jazyk v 31,58 %, vestibulárna mukóza v 10,53 %, gingívy v 10,53 %, pery v 7,89 % a alveolárna sliznica v 2,63 % prípadov. Klinicky dominovala retikulárna forma lézií (73,68 %). Ako mechanická iritácia boli lézie klasifikované u 52,63 % pacientov. Pozitívne galvanické prúdy boli registrované v 34,21 % prípadov, u ktorých bol pozorovaný veľmi tesný kontakt s dentálnymi náhradami (Obr. 2). V 2 prípadoch bola diagnostikovaná potravinová alergia, vznik lézií vo vzťahu k systémovo podávaným liekom bol diagnostikovaný v 5,26 % prípadov, u 4 pacientov spúšťajúci faktor lézií ostal nejasný. Leukoplakia bola histologicky diagnostikovaná v 7 (5,17 %) prípadoch z 58 pacientov, nešpecifická eozinofilná stomatitída v 3,45 % a nešpecifická stomatitída v 3,45 % prípadov. Vo všetkých prípadoch PIF zobrazila pozitívne depozitá fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány. Lézie boli lokalizované bilaterálne na bukálnej sliznici, v jednom prípade na tvrdom podnebí.



Obr. 2 • Kontaktná orálna lichenoidná reakcia na dentálne materiály

Diskusia

Orálne lichenoidné lézie sú stále diagnostickou výzvou pre klinických lekárov aj patológov. Aj napriek použitiu moderných histologických a imunohistochemických metód, nie je možné jednoznačne rozlíšiť orálny lichen planus a orálnu lichenoidnú reakciu.

Cieľom tejto retrospektívnej štúdie 58 pacientov za obdobie posledných 5 rokov je zhodnotiť využitie aktuálnych klinických diagnostických kritérií a porovnať ich so súčasnými najmodernejšími poznatkami výskumu v tejto oblasti [6, 7, 8].

V súlade s predpokladom boli pacientky ženského pohlavia postihnuté predovšetkým v rozmedzí štvrtej až šiestej dekády života. V porovnaní so ženami lézie u mužov sa tvorili skôr (Tabuľka č. 1).

Histopatologická analýza jednoznačne potvrdila diagnózu ochorení v 89, 66 % prípadov. V 10,34 % prípadov histopatologická analýza nerozpoznala patognomické črty ochorení. Priama imunofluorescencia pomohla špecifikovať tieto zmeny v 6,9 % prípadov. Vo všeobecnosti bola priama imunofluorescencia pozitívna v 81,03 % prípadov, dominoval nález depozít fibrinogénu pozdĺž bazálnej membrány (OLP v 72,73 % a OLR v 78,95 %). Podľa očakávania fluorescenčné nálezy boli približne identické u pacientov a OLP aj OLR, snáď častejšie boli prítomné rozstrapkané depozitá u pacientov s OLP [9, 10]. Diskutované (nejasné) nálezy ostali na interpretáciu patológom (Obr. 3, 4).

Napriek neprítomnosti lichenoidnej infiltrácie v prípadoch nešpecifickej stomatitídy a leukoplakie bol ten istý spúšťací faktor identifikovaný pri orálnych lichenoidných reakciách. Ložiská leukoplakie vymizli po eliminácii ostrých hrotov očných zubov a amalgámových výplní. Prítomnosť eozinofilov upozornila na potravinovú a liekovú alergiu ako príčinu vzniku lézií. Epikutánne testy potvrdili v prípadoch nešpecifickej stomatitídy silnú kontaktnú hypersenzitívnu reakciu neskorého typu na dentálne kovy.

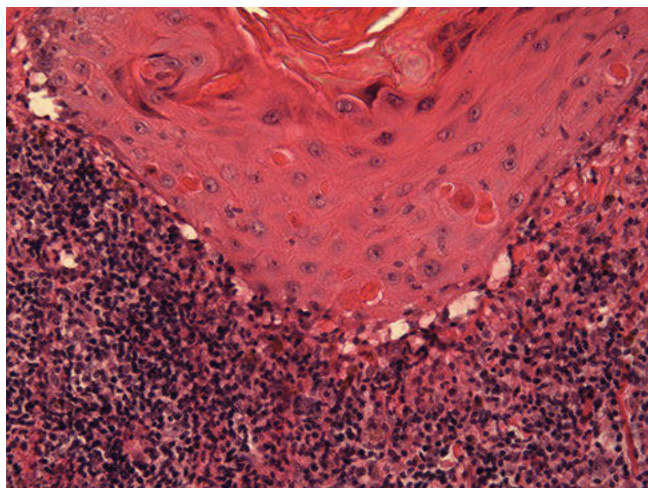
Lokalizácia lézií bola v 63,64 % OLP a 63,16 % OLR obojstranná, čo poprelo všeobecne akceptované pravidlo symetrickej distribúcie lézií u OLP a asymetrickej distribúcie OLR lézií postihujúcich sliznice. Prejavy liekovej či potravinovej alergie alebo alergie na príchute sa manifestujú v celých ústach. Mechanická iritácia spôsobená ostrými hrotmi očných zubov obyčajne vzniká bilaterálne v mieste *linea alba*. Pacienti v strednom veku majú často mnohopočetné zubné výplne alebo rozsiahle zubné náhrady, čo môže ovplyvniť obidve strany ústnej dutiny a navodiť vznik slizničných lézií. Symetrická lokalizácia lézií OLP môže byť považovaná za jedno z diagnostických kritérií iba po dôkladnom klinickom vyšetrení pacientov.

Galvanická iritácia neodráža prítomnosť kontaktu s proximálnou dentálnou náhradou, špeciálne u pacientov s OLR, u ktorých dominoval systémový spúšťací faktor (OLP 18, 18 % a OLR 57,89 %). Indikuje stupeň korózie a môže len pomôcť odhadnúť pravdepodobnosť lichenoidnej kontaktnej reakcie. U žiadneho pacienta nebol súčasne prítomný aj kutánný lichen planus, čo potvrdzuje van der Waalsovu teóriu o izolovanom OLP [11].

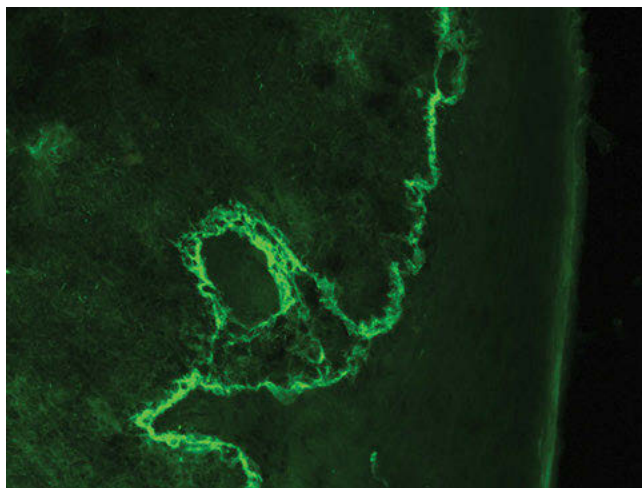
Tabuľka č. 1 • Demografické, klinické a imunohistologické charakteristiky OLP a OLR („Pearson's r is 0,95, at the 95,0 % confidence level“)

	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Muži N (%)	4 (36,36)	9 (23,68)	0,4
Ženy N (%)	7 (63,64)	29 (76,32)	
Priemerný vek – muži	44,5	52,22	0,28
Priemerný vek – ženy	64,29	55,28	
Priama imunofluorescencia N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Depozitá fibrinogénu	8 (72,73)	30 (78,95)	0,034
C-3,C-4, IgG alebo IgM pozitivita	5 (45,45)	4 (10,53)	
Negativita	1 (9,09)	8 (21,05)	
Symetria lézií N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Unilaterálna	4 (36,36)	14 (36,84)	0,97
Bilaterálna	7 (63,64)	24 (63,16)	
Lokalizácia lézií N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Bukálna mukóza	11 (100)	28 (73,68)	0,12
Jazyk	1 (9,09)	12 (31,58)	
Gingíva	0	4 (10,53)	
Vestibulárna sliznica	0	4 (10,53)	
Pery	0	3 (7,89)	
Alveolárna mukóza	0	1 (2,63)	
Klinický typ lézie N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Retikulárna	5 (45,45)	28 (73,68)	0,43
Erozívna	6 (54,55)	10 (26,32)	
Ložisková	1 (9,09)	10 (26,32)	
Erythematózná	0	6 (15,79)	
Bulózna	0	1 (2,63)	
Iritácia N (%)			
	Orálny lichen planus	Orálna lichenoidná reakcia	p
Mechanická	7 (63,64)	20 (52,63)	0,85
Galvanická	2 (18,18)	13 (34,21)	
Kontakt po dentálnych materiáloch	2 (18,18)	22 (57,89)	

Predpokladáme, že riziko malígnej transformácie orálnych lichenoidných lézií je vysoké, čo potvrdzuje aj náš súbor prezentovaných pacientov. Histologicky sme potvrdili v dvoch prípadoch pacientov s OLR dysplastické zmeny, u jedného pacienta s odstupom 5 rokov s progresiou do karcinómu „*in situ*“.



Obr. 3 • V histologickom obraze biopsie lichen ruber farbené hematoxylin-eozínom zobrazené cytoide telieska



Obr. 4 • Priama imunofluorescencia v biopptickej vzorke tkaniva z lézie liche ruber – fibrinoidné depozitá lineárne situované pozdĺž celej dĺžky bazálnej membrány lézie

Záver

Orálne lichenoidné lézie sú nezriedka podcenené a mylne interpretované ako orálny lichen planus. Histologická a imunohistologická analýza si vyžaduje

detailné klinické vyšetrenie predovšetkým v nejasných prípadoch. Vylúčená musí byť mechanická iritácia a kontaktná a lieková alergia pred zahájením kortikosteroidnej liečby, kedy je klinický obraz ochorenia ešte neskreslený.

Literatúra

- Schlosser, B.J.: Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 2010;23: 251 – 267.
- Arora, S.K., Chhabra, S., Saikia, U. et al.: Lichen Planus: A Clinical and Immuno-Histological Analysis. *Indian J Dermatol* 2014;59(3): 257 – 261.
- Ismail, S.B., Kumar, S.K.S., Zain, R.B.: Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2): 89 – 106.
- Van der Waal, I.: Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(7): 310 – 314.
- Van der Meij, E.H., Mast, H., van der Waal, I.: The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007;43: 742 – 748.
- Carbone, M., Arduino, P.G., Carrozzo, M. et al.: Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15(3): 235 – 243.
- Budimir, V., Richter, I., Andabak-Rogulj, A. et al.: Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(3): 255 – 260.
- Xue, J.L., Fan, M.W., Wang, S.Z. et al.: A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005;34: 467 – 472.
- Kamath, V.V., Setlur, K., Yerlagudda K.: Oral Lichenoid Lesions – A Review and Update. *Indian J Dermatol* 2015;60(1): 102.
- Raghu, A.R., Nirmala, N.R., Sreekumaran, N.: Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Quintessence Int* 2002;33(3): 234 – 239.
- Aminzadeh, A., Jahanshahi, G., Ahmadi, M.: A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J* 2013;10(2): 168 – 172.

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 veľkosti 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu číslojte 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, číslojte 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. Overte 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“, číslojte 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.“). Overte 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 1200 pixelov (95 mm).

Dodržujte 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 neštruktúrovanom súhrne a 250 slov pri štruktúrovanom 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. Štruktúrovaný 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 čísloujú 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, K.J., 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, D.M., Clayton, D., Black, R.J. 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, M.K., Bond, D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

Kapitola v knihe

6. Phillips, S.J., Whisnant, J.P. 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, S.S. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* /serial online/1995 Jan-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.

PREVENCIA RECIDÍV HERPETICKÝCH INFEKCIÍ



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

NÁZOV LIEKU: Famciclovir-Teva 250 mg, Famciclovir-Teva 500 mg, filmom obalené tablety. **ZLOŽENIE:** Každá tableta obsahuje 250 mg alebo 500 mg famcikloviru. **Indikácie:** Liečba herpes zoster a herpes zoster ophthalmicus u pacientov s normálnym imunitným systémom. Liečba herpes zoster u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Liečba herpes genitalis (primárnych a recidivujúcich epizód) u imunokompetentných pacientov. Supresia recidivujúceho herpes genitalis u imunokompetentných pacientov a pacientov s oslabeným imunitným systémom. Liečba recidivujúcich epizód herpes genitalis u pacientov s oslabeným imunitným systémom. **Dávkovanie:** Prvá epizóda herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 3x denne počas 5 dní. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 125 mg 2x denne počas 5 dní. Supresia recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 2x denne. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne počas 7 dní. Supresia recidivujúceho herpes genitalis u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne. Infekcie vírusom herpes zoster u imunokompetentných pacientov: 500 mg 3x denne počas 7 dní. Infekcie vírusom herpes zoster u pacientov s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 3x denne počas 10 dní. Starší pacienti: Úprava dávkovania nie je potrebná, pokiaľ nie je zhoršená funkcie obličiek. Deti: Famciklovir sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov. Porucha funkcie obličiek: U týchto pacientov je potrebné venovať osobitnú pozornosť dávkovaniu vzhľadom na to, že znížená funkcia obličiek vedie k zníženému klirensu pencikloviru. Hemodialýza: U hemodialyzovaných pacientov sa famciklovir má podať ihneď po dialýze. Porucha funkcie pečene: U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, precitlivosť na penciklovir. **Liekové interakcie:** Súbežné použitie probenecidu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pencikloviru. Súbežné podávanie raloxifenu môže ovplyvniť tvorbu pencikloviru a účinnosť famcikloviru. **Gravidita a laktácia:** Famciklovir sa môže užívať počas gravidity, iba ak možné prínosy liečby prevažujú možné riziká. **Nežiaduce účinky:** Poruchy krvi a lymfatického systému: zriedkavé: trombocytopénia, psychické poruchy: menej časté: zmätenosť, zriedkavé: halucinácie, poruchy nervového systému: veľmi časté: bolesť hlavy, časté: závraty, somnolencia, poruchy gastrointestinálneho traktu: časté: nauzea, vracanie. Poruchy pečene a žilových ciest: časté: abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene, zriedkavé: cholestatická žltka, poruchy kože a podkožného tkaniva: časté: vyrážka, pruritus, menej časté: závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolyza a multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm), urtikária.

DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** November 2010. **POZNÁMKA:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Liek je hrađený z prostriedkov verejného zdravotného poistenia. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk.

Byť prvý znamená viac pomáhať

TEVA

Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospelievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov*²

Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov²
- Rýchly nástup liečebného účinku²
- Dobrá tolerancia²

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Neexistujú interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylínmi a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** Pri používaní omalizumabu sa môžu vyskytnúť miestne alebo systémové alergické reakcie I. typu vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby. Sérova choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Straussov syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antistmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** December 2014 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Xolair® Summary of Product characteristics 2014.
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktórnou formou CSU.

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.,
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava,
www.novartis.com

SK1507358560