

04/2014

Ročník 2

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

04/2014
Ročník 2
ISSN 1339-5297

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., jpec@jfmed.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 Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr.

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, PhDr. Jana Stachová

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

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza 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: február 2015

©2015, B E M E R, s.r.o.

EDITORIAL

Časopis „Liečba dermatovenerologických ochorení“ má prvý rok svojej existencie za sebou. V priebehu roku 2014 boli vydané 2 čísla venované problematike liečby dermatovenerologických ochorení z pohľadu lekára a jedno číslo venované problematike ošetrovateľstva. Viaceré články mali multidisciplinárne medziodborové zameranie. V roku 2015 sa budeme snažiť o ešte výraznejšie skvalitnenie článkov po odbornej aj obsahovej stránke tak, aby svojim zameraním obsiahli celú problematiku dermatovenerológie. Nosnou obsahovou stránkou časopisu bude aj naďalej biologická liečba, na ktorú sa v súčasnosti orientuje celosvetový výskum. Precízne sa sleduje benefit, ale aj riziká tejto liečby, objavujú sa nové diagnózy, v liečbe ktorých sa biologiká ukazujú ako principiálne ciele lieky s veľkým liečebným úspechom hlavne v prípadoch, v ktorých až doteraz všetky klasické liečebné schémy a postupy zlyhali a pre refrakternosť takýchto ochorení na liečbu pacientom v podstate už nebolo pomoci. Molekuly zo skupiny tzv. biologik, aj keď zatiaľ často iba ako tzv. „off label“ liečba, v mnohých prípadoch vracajú pacientov do plnohodnotného života. Medzi nové diagnózy, v liečbe ktorých sa úspešnou javí biologická liečba dnes už nie ako „off label“, môžeme zaradiť hidradenitis suppurativa, chronickú spontánnu urtikáriu, ale aj pľuzgiernaté autoimunitné ochorenie skupiny pemphigus – pemphigoid, a ďalšie. Na druhej strane sa v prípade niektorých molekúl ukazujú veľmi závažné vedľajšie účinky liečby, s doteraz nepopísanými komplikáciami, ktoré nútia ich stiahnutie z farmaceutického trhu.

Veľmi nás teší, že môžeme uverejniť slovenský preklad guideline syfilisu, v originálnej verzii uverejnené v plnom znení: Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., Unemo, M., Tiplica, G.S., Potocnik, M., French, P., Patel, R. 2014 European guideline on the management of syphilis. JEADV 2014; 28: 1581-1593. Osobne si vážime a čo najúprimnejšie blahoželáme prof. MUDr. Vladimírovi Hegyimu, CSc., členovi redakčnej rady nášho časopisu, ktorý sa osobne podieľal na ich príprave.

Želajme si, aby nový rok 2015 bol úspešným pre náš časopis, a samozrejme aj pre jeho čitateľov. Preto si čo najúprimnejšie želajme zdravie, lebo ono je najdôležitejšie v našom živote. Toto bohatstvo si všetci najlepšie uvedomujeme, až keď ho strácame. No a k zdraviu si tiež zaželajme aspoň trošku toho skutočného „šťastíčka“, aj keď nám niekedy náš každodenný život pripomína „húsenkovú dráhu“ alebo sínusoidu, kedy sme raz hore a raz zase dole.

K Novému roku 2015 nám poslali novoročné želanie dvaja výnimoční ľudia, osobnosti z hudobného sveta, ktoré krásne vystihuje naše každodenné lopotenie: „život je ako klavír, biele klávesy – to je láska a zdravie, čierne klávesy – žiaľ a smútok; aby sme počuli celú skutočnú hudbu života, musíme sa dotknúť oboch“.

Všetko najlepšie a ešte raz veľa, veľa zdravia a šťastia v roku 2015.

redakčná rada

OBSAH

4	Skleroderma u pacienta s cirhózou pečene a hepatocelulárnym karcinómom (kazuistika) <i>Scleroderma in a patient with cirrhosis hepatis and hepatocellular carcinoma (case report)</i> Pappová, T., Medvecký, Š., Adamicová, K., Plank, L., Marcinek, J.
9	Ustekinumab v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy <i>Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis</i> Baranová, Z.
17	Konfokálna mikroskopia – nový pohľad do našej kože <i>Confocal microscopy – a new insight into our skin</i> Hegyí, J.
24	Hidradenitis suppurativa (Hurley II) u pacienta s tumorom Buschke Lowenstein (HPV 6, 16 pozitívny) s prechodom do verukózneho spinocelulárneho karcinómu a psoriázou (kazuistika) <i>Hidradenitis suppurativa (Hurley II) in a patient with tumour Buschke Lowenstein (HPV6, 16 positive) transforming into the squamous cell carcinoma and with psoriasis vulgaris (case report)</i> Péčová, K., jr., Plank, L.

30	Ťažká forma hidradenitis suppurativa s letálnym koncom (kazuistika) <i>The severe lethal form of hidradenitis suppurativa (case report)</i> Péčová, K. jr., Plank, L., Szépe, P., Adamicová, K.
36	Dvojkřídlavce spôsobujúce myiázy u človeka <i>Diptera species as the cause of Myiasis in human</i> Straka, V.
39	Ťažké prejavy acne conglobata u pacienta s hidradenitis suppurativa, liečebný rébus (kazuistika) <i>The severe manifestations of acne conglobata in patient with hidradenitis suppurativa, a treatment rebus (case report)</i> Péčová, K., jr.
43	Európske odporúčania k diagnostike a terapii syfilisu <i>2014 European guideline on the management of syphilis (JEADV 2014; 28:1581-1593)</i> Janier, M., Hegyi, V., Dupin, N., Unemo, M., Tzipora, G.S., Potocnik, M., French, P., Patel, R.
57	Omalizumab, liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) (úvod do problematiky) <i>Omalizumab, the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) (introduction to the problems)</i> Péč, J., Nemilová, Š.

Jednoduché použitie:

- Aplikácia stlačením jedného tlačidla zjednodušuje podanie lieku Enbrel
- Vhodný aj pre ľudí s postihnutím alebo ľavákov

Bezpečnosť:

- Bezpečnostný kryt ochraňuje aplikačnú ihlu pred a po podaní lieku
- Poistný mechanizmus zabraňuje náhodnému, nechcenému podaniu

Istota:

- Zvukový efekt – klik, nezameniteľne označuje začiatok a koniec aplikácie injekčného roztoku
- Priehľadné okienko v tele pera zaručuje pacientovi možnosť overenia aplikácie celej dávky lieku

Pre pacientov s reumatoidnou artritídou (**RA**), polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (**JIA**), psoriatickou artritídou (**PsA**), ankylozujúcou spondylitídou (**AS**), axiálnou spondyloartritídou bez rádiografického dôkazu, psoriázou a pediatrickou psoriázou s plakmi (**PsO**)¹.



Referencie: 1. Upravené podľa Písomnej informácie pre používateľov.

MYCLIC®



SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. **Terapeutické indikácie:** Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatricka psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. **Deťi a dospievajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek \geq 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvažovať, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatricka psoriáza s plakmi (vek \geq 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbu TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignít, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazinom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitídy, cystitídy, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. **Špeciálne upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov, po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedajú používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zariadenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Dátum aktualizovania skrátené informácie o lieku: August 2014. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o. z., tel: +421-2-3355 5500. **Upravené podľa SPC schváleného EMA 28. 07. 2014**

www.reuma.sk, www.psoriaza.sk

Pfizer Luxembourg SARL, o. z., Pribinova 25, 811 09 Bratislava, tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499
www.pfizer.sk



Sklerodermia u pacienta s cirhózou pečene a hepatocelulárnym karcinómom (kazuistika)

Scleroderma in a patient with cirrhosis hepatis and hepatocellular carcinoma (case report)

Pappová, T.¹, Medvecký, Š.¹, Adamicová, K.², Plank, L.², Marcinek, J.²

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

Súhrn

Autori prezentujú prípad generalizovanej, pomerne rýchlo progredujúcej diseminovanej morfeje s diagnostikovaným hepatocelulárnym karcinómom v prostredí cirhózy pečene, po prekonanej vírusovej hepatitíde typu A, ako aj borelióze. Simultánna progresia kožného nálezu spolu s novodiagnostikovaným karcinómom pečene naznačuje, že sa môže jednať o morfeu ako paraneoplastický prejav.

Kľúčové slová: generalizovaná morfea, primárna biliárna cirhóza, hepatocelulárny karcinóm

Abstract

The authors present the case report of the generalized morphea with hepatocellular carcinoma developed in the cirrhotic area. Simultaneous progression of skin lesions together with recently diagnosed liver carcinoma may suggest that the morphea is a paraneoplastic syndrome.

Key words: generalised morphea, primary biliary cirrhosis, hepatocellular carcinoma

Sklerodermia je označenie pre chorobné stavy spojené stuhnutím (sklerózou) kože. Toto ochorenie je charakterizované zvýšeným počtom a aktivitou fibroblastov produkujúcich nadmerné množstvo kolagénu [1, 2]. Rozlišujeme systémovú a lokalizovanú sklerodermiu. Systémová skleróza je chronické progresívne ochorenie nejasnej etiológie s nadmernou syntézou a ukladaním kolagénu (typ I a III), ako aj zložiek extracelulárnej matrix v koži, spojivových tkanivách, s vaskulárnymi a autoimunitnými zmenami [3]. Lokalizovaná sklerodermia sa odlišuje od systémovej sklerózy variabilným klinickým obrazom, chýbaním systémoveho postihnutia a lepšou prognózou [4].

Mnohé štúdie uvádzajú vznik systémovej sklerózy ako paraneoplastického prejavu pri rakovine prsníka alebo pľúc. Skleróza kože na dolných alebo horných končatinách sa môže vyskytovať pri karcinoide, čo môže súvisieť s nadprodukciou sérotonínu [1, 5].

Kazuistika

Pacient vo veku 68 rokov (výška 168 cm, hmotnosť 93 kg, BMI = 32,9 kg/m²), dôchodca, pôvodne školník, bol vyšetrený s difúznou, v posledných šiestich mesiacoch rýchlo progredujúcou sklerodermiou. Na cirkumskriptnú sklerodermiu bol pacient sledovaný a liečený posledných 20 rokov. Pred 9 rokmi, po poštípaní kliešťom, bol liečený na boreliózu deoxymykoínom celkovo 28 dní. Okrem uvedených ochorení bol ešte liečený na arteriálnu hypertenziu

a diabetes mellitus 2. typu, kompenzovaný iba diétou. V minulosti prekonal aj trombózu vena tibialis posterior vpravo s rekanalizáciou. Pred rokom vyšetrením magnetickou rezonanciou (ďalej MR) bola verifikovaná malouzlová cirhóza pečene obidvoch lalokov pečene. V segmente VII – VIII pravého laloka v ložisku cirhózy bolo vyslovené podozrenie na počínajúce prejavy hepatocelulárneho karcinómu (ďalej HCC), s nálezom portálnej hypertenzie, s vytvoreným kompenzačným portokaválnym obehom a splenomegáliou, čo sa potvrdilo. S odstupom šiestich mesiacov kontrolné vyšetrenie MR pečene potvrdilo minimálnu progresiu základného ochorenia, klasifikované ako dysplastické a regeneračné noduly v prostredí cirhózy pečene. V lézii S7 pravého laloka pečene boli detegované dve drobné hypervaskulárne oblasti, podozrivé ako dysplastické noduly vysokého stupňa, alebo HCC. Opakovane bola potvrdená portálna hypertenzia, splenomegália, s podozrením trombózy vena portae. Vzhľadom na prekonanú trombózu vena tibialis posterior vpravo a predpokladanú trombózu vena portae bol pacient dlhodobo liečený fraxiparinom v dávke 0,6 ml s.c. denne pre trombocytopéniu. Pacient udával v súčasnosti iba sporadické pitie piva. V minulosti však priznával pitie piva vo zvýšenej miere, pitie destilátov, nikotinizmus poprel.

Na koži dominovali viacpočetné ložiská morfeje difúzne distribuované s centrálnou sklerotizáciou imponujúcou až ako jazvenie striebrostobielej farby na periférii ložísk, s rozsiahlymi hyperpigmentáciami, ale aj naznačeným *lilac ring*. Procesom boli najviac postihnuté rozsiahle

cervikobrachiálne, torakálne aj lumbosakrálne oblasti chrbta (Obr. 1, 2), ďalej v oblasti hornej časti hrudníka s vynechaním abdomenu, a najmenej, asi v počte troch lézií veľkosti 5 cm v priemere, obojstranne aj laterálne na stehnách dolných končatín. Na dotyk bola koža tuhá, nezriasiteľná.

V biochemickom profile pacienta boli v rámci referenčných hodnôt parametre onkomarkera HCC – alfa-fetoproteínu, mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), ferritin, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, homocystein, elektroforéza bielkovín – ELFO beta1, imunoglobulíny IgA, IgM, C3 a C4 zložka komplementu, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amyláza), kreatínfosfokináza, antistreptolýzín O (ASLO), reumatoidný faktor, eozinofily, monocyty, bazofily, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, stolica na okultné krvácanie, pANCA (myeloperoxidáza), cANCA (PRO3), antinukleárne protilátky ANA, anti-ds DNA, anti-sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TSH, anti-TG, anti-TPO), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV p24Ag, HBsAg, TPHA.

Z biochemických parametrov naznačujúcich hepatopatiu bola diagnostikovaná elevácia celkového aj konjugovaného bilirubínu ako aj GMT (Tabuľka č. 1). Metodikou PCR boli negatívne Epstein- Barrovej vírus (EBV), cytomegalovírus (CMV), ale bola zistená pozitívita PCR HCV svedčiacia o prekonaní HCV vírusovej hepatitídy HCV s potvrdením st.p. hepatitis A. V periférnom krvnom obraze prevládala anémia ľahkého stupňa kombinovanej etiológie a na podklade hepatosplenomegálie sekundárna trombocytopenia a leukopénia (Tabuľka č. 1). Prehľad patologicky zvýšených biochemických parametrov zobrazuje tabuľka č. 1.

Kardiologické vyšetrenie vrátane echokardiografie nepotvrdilo patológiu systolickej funkcie, bez diastolickej poruchy funkcie ľavej komory, spirometricky bez obštrukčnej a reštrikčnej ventilačnej poruchy, bez hyperinflácie pľúc. Reopletyzmografia a chladový test vylúčili postihnutie prekrvenia akrálnych častí končatín. Biopsizovali sme sklerodermické ložisko kože na chrbte a vzhľadom na MR nález hypervaskulárnych ložísk v cirhotickom teréne heparu bola realizovaná biopsizácia tumoru heparu a odobratá vzorka z pečene na vyšetrenie cirhózy. Histologický obraz v excízii z kože charakterizuje klasickú histomorfológiu inveterovanej sklerodermie (Obr. 3). Významne zúženú epidermis so sklerotizáciou podkožia zobrazuje ultrasonografia kože (Obr. 4). Limitovaná vzorka z tumoru heparu vykazuje obraz na rozhraní tzv. “vysoko stupňového dysplastického uzla“ a skorého hepatocelulárneho karcinómu (G1). Zvyšky infiltrovaných portálnych polí v opisanej nádorovej lézii v kontexte s klinickým údajom o veľkom nádore však podporujú druhú možnosť, že ide o okrajovo zachytené štruktúry HCC (Obr. 5). Nedostatočne reprezentatívna vzorka s obrazom cirhózy pečene so zmenami žľčovodov a portálnych polí v kontexte so sklerodermiou nútia zvážiť možnosť primárnej biliárnej cirhózy ako etiológie cirhózy pečene.



Obr. 1 • Rozsiahle prejavy sklerodermie postihujúce cervikobrachiálnu, thorakálnu aj lumbosakrálnu oblasť chrbta



Obr. 2 • Rozsiahle prejavy sklerodermie postihujúce cervikobrachiálnu, thorakálnu aj lumbosakrálnu oblasť chrbta, pohľad na prejavy morfeje v lumbosakrálnej oblasti - detail

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

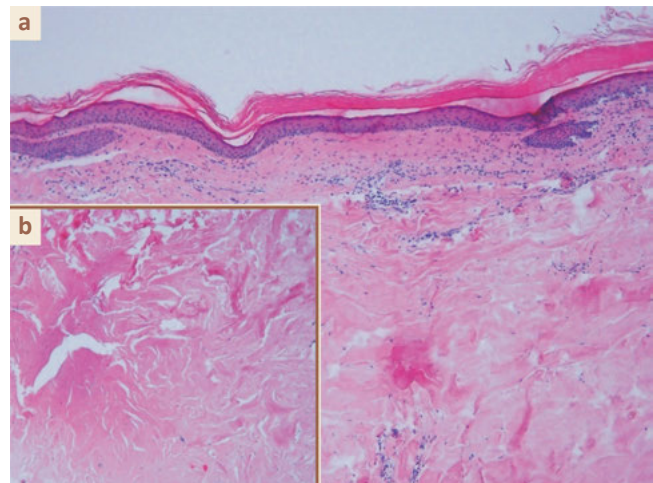
Parametre	Hodnoty	Referenčné hodnoty	Jednotky
Hemoglobín	126	140 – 179	g/l
Leukocyty	2,50	3,9 0 – 10,00	10 ⁹ /l
Trombocyty	69	140 – 400	10 ⁹ /l
CRP	7,8	0,0 – 5,0	mg/l
Beta 2 - mikroglobulín	2,79	0,8 – 1,8	mg/l
Bilirubín	24,1	5,0 – 21,0	μmol/l
Bilirubín konjugovaný	6,0	0,1 – 5,0	μmol /l
GMT	2,11	0,03 – 0,92	μkat/l
Glykovaný hemoglobín	7,6	4,1 – 6,1	mmol/l
PCR DNA HCV			1000 - coppies/ml

Diskusia

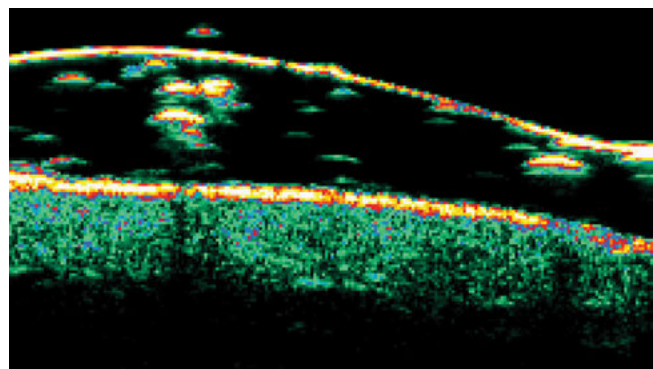
Lokalizovaná sklerodermia je veľmi zriedkavé fibrotizujúce ochorenie kože a príľahlých tkanív s rovnakým výskytom u detí a dospelých. Incidencia ochorenia je 0,4 až 2,7 na 100 000 osôb. Výsledkom doteraz neobjasenej patogenézy sklerodermie je nerovnováha medzi produkciou a degradáciou kolagénu [6, 7]. V procese fibrogenézy zohráva dôležitú úlohu aktivácia fibroblastov sprostredkovaná TGF-β (Transforming Growth Factor β). Vysoká koncentrácia profibrotických cytokínov, ako aj TGF-β, zúčastňujúcich sa v patogenéze sklerodermie, sa vo zvýšených koncentráciách vyskytuje aj pri niektorých nádorových ochoreniach (predovšetkým rakoviny prsníka, ovárií, obličiek, pečene) [8, 9]. Nedávne štúdie naznačujú spojitosť určitého typu sklerodermie a rakoviny [10].

Orgánové poškodenie pacientov so systémovou sklerodermiou môže viesť k vzniku malignít. Mnoho štúdií spája systémovú sklerodermiu so zvýšeným výskytom rakoviny (predovšetkým pľúc, pečene, močových ciest a hematologických malignít) [11]. Na základe realizovaných vyšetrení prezentovaného pacienta môžeme však vylúčiť systémové postihnutie a stanoviť diagnózu lokalizovanej sklerodermie. “American College of rheumatology“ definuje lokalizovanú sklerodermiu ako ochorenie kože, ktoré zvyčajne nepoškodzuje iné orgány; je preto nepravdepodobné, aby lokalizovaná sklerodermia mohla viesť k vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Progria sklerotických zmien na koži u nášho pacienta s absenciou systémového postihnutia pri novodiagnostikovanom HCC tak predostiera možnosť paraneoplastického prejavu.

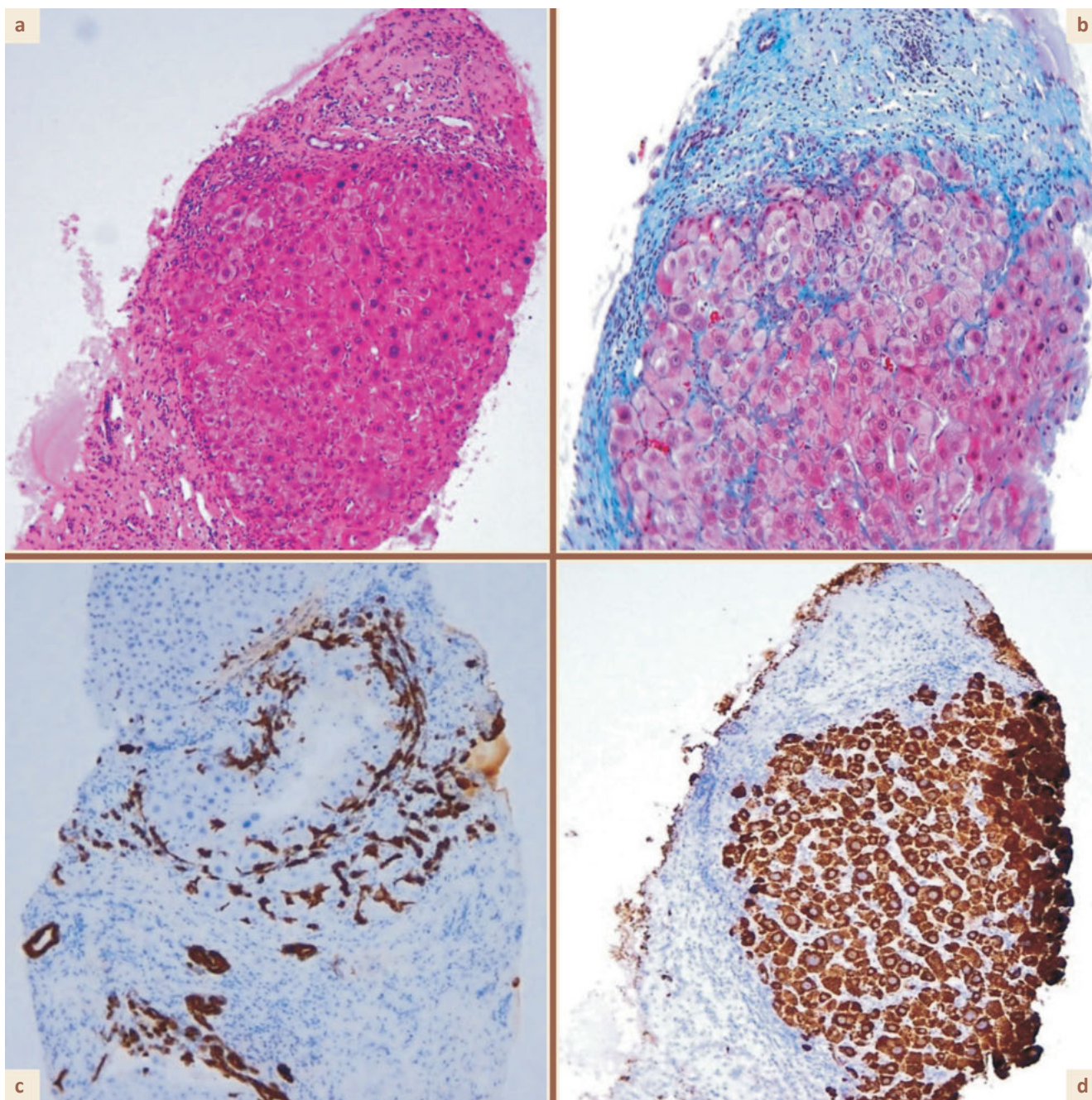
Za paraneoplastické prejavy sú zodpovedné nádorom produkované substancie ako hormóny, cytokíny, biologicky aktívne proteíny, ich prekursori alebo skrížené imunitné reakcie medzi maligným a normálnym tkanivom. Tieto substancie môžu aktivovať dermálne fibroblasty a spôsobiť sklerotické zmeny na koži [12, 13]. V etiopatogenéze



Obr. 3 • Histologický obraz lézie sklerodermie z lumbosakrálnej oblasti (a – detail)



Obr. 4 • Ultrasonografia kože z lézie sklerodermie lumbosakrálnej oblasti. Významné stenčenie epidermis a sklerotizácia horného aj stredného kória. Vyšetrené 20 MHz sondou.



Obr. 5 • Imunohistochemické vyšetrenie tumoru pečene:

- a) Cirhotický uzol pečene s „high grade dyspláziou“ s prechodom do skorého hepatocelulárneho karcinómu (HE, 100x)
- b) „High grade dysplastický uzol“ v pečeni. Modrým trichrómom zvýraznená fibróza v periférii uzla (modrý trichróm podľa Massona, 150x)
- c) Reziduá žľčovodov v okolí nodulov pečene (CK7+, 100x)
- d) Výrazná cytoplazmatická pozitivita abnormných hepatocytov pri použití protilátky HepPar1 (HepPar1+, 150x)

lokalizovanej sklerodermie sa predpokladá, že zápalové a neskôr fibrotické procesy v koži sa spúšťajú autoimunitným mechanizmom [1]. Všeobecne je známe, že imunitný systém zohráva kľúčovú úlohu v boji proti malígnym bunkám. Vznik tumoru je kontrolovaný imunitným systémom ešte pred jeho klinickou manifestáciou [14]. Komplexná súhra medzi imunitným systémom a rakovinou, špeciálne antitumorózna imunitná odpoveď, môže byť jednou zo základných príčin sklerodermie [15].

Aj keď paraneoplastický prejav bol väčšinou popísaný v spojení s rakovinou prsníka, nie sú dostupné informácie o vzájomnom prepojení HCC a lokalizovanej sklerodermie. Podľa našich znalostí sa jedná o prvý prípad paraneoplastického prejavu morfeý pri HCC. Avšak na základe dostupnej literatúry a uvedených informácií môžeme konštatovať, že aj HCC môže viesť k progresii lokalizovanej sklerodermie.

Najpresvedčivejším dôkazom paraneoplastického heparu, veľkosti a lokalizácií tumoru u pacienta, chirurgická intervencia nebola možná a pacient môže pokračovať v terapii v spolupráci s klinickým onkológom.

Literatúra

1. Lukáč, J. et al.: Systémová skleróza. In Lukáč et al.: Systémové choroby spojivového tkaniva (systémové autoimunitné choroby). Piešťany: PN print 2010: s. 152 – 171.
2. Marks, J. G., JR, Miller J., J.: Principles of dermatology. 5th ed. Philadelphia: Elsevier saunder 2013: s. 230 – 234.
3. Badea, I., Taylor, M., Rosenberg, A., Foldvari, M.: Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment. In Rheumatology. 2009, 48, 3, s. 213 – 221.
4. Wolff, K., MD, FRCP et al.: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7 th ed. US: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2008: s. 54 – 55, 1553.1562
5. Forbes, A.M., Woodrow, J.C. et al.: Carcinoma of breast and scleroderma: four further cases and a literature review. In British journal of rheumatology. 1989, 28, 1, s. 65 – 69.
6. Fett, N., MD, Werth, V., P., MD: Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation and pathogenesis. In Journal of the American Academy of Dermatology. 2011, 64, 2, s. 217 – 228.
7. Fett, N., MD, Werth, V., P., MD: Update on morphea: Part II. Outcome measures and treatment. In Journal of the American Academy of Dermatology. 2011, 64, 2, s. 231 – 242.
8. Hironobu, MD, Ihn, PhD.: Pathogenesis of fibrosis: The role of TGF- β and CTGF. In Current Opinion in Rheumatology. 2002, 14, 6, s. 681 – 685.
9. Ciołkiewicz, M. et al.: Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. In Pol Arch Med Wewn. 2008, 118, 3, s. 119 – 126.
10. http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/study_suggests_link_between_scleroderma_cancer_in_certain_patients
11. Onishi, A. et al.: Cancer Incidence in Systemic Sclerosis: Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. In Arthritis & Rheumatism. 2013, 65, 7, s. 1913 – 1921.
12. Khouri, I.F., Glisson, B.S. : Small cell lung cancer. In Pazdur R, ed. Medical oncology: a comprehensive review. Huntington: PRR, Inc; 1993, s. 117 – 126.
13. Pelosof, L., C., MD, PhD, Gerber, D., E., MD: Paraneoplastic Syndroms: An approach to Diagnosis and Treatment. In Mayo Clinic Proceedings. 2010, 85, 9, s. 834 – 854.
14. Johnson, K., A.: Repercussions of occult malignancy – An etiologic basis for rheumatic disease. In Medical hypotheses. 2013, 80, 4, s. 447 – 451.
15. Joseph, C. et al.: Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. In Science. 2013, 343, 6167, s. 152 – 157.

Ustekinumab v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy

Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Baranová, Z.

Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach
a Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

korešpondencia: zuzana.baranova@upjs.sk

Súhrn

Psoriáza je jedným z najrozšírenejších chronických zápalových ochorení s vysokým ekonomickým dopadom. Choroba pretrváva po celý život. Pacient má zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení. Klinický obraz psoriázy je vysoko variabilný z pohľadu na charakteristiky lézií a závažnosť ochorenia. Psoriatická artritída je zápalová artritída, vyskytujúca sa až u 30% pacientov so psoriázou. Psoriáza je multifaktoriálne ochorenie, pretože jeho vývoj závisí od komplexnej súhry genetických a environmentálnych faktorov. Prítomnosť neznámeho antigénu spôsobuje tvorbu efektorových T-buniek, ktoré infiltrujú psoriatické kožné lézie. Veľký počet štúdií napovedá, že Th17 bunky a IL-23 sú dôležitým faktorom patogenézy psoriázy. Imunologické javy v patogenéze psoriázy viedli k výskumu a vývoju nových biologických liečebných možností vrátane monoklonálnych protilátok a fúzných proteínov. Tieto lieky sa zameriavajú na aktivitu T-lymfocytov a cytokínov, zodpovedných za zápalový charakter tohto ochorenia.

Ustekinumab je monoklonálna protilátka namierená proti p40 podjednotke IL-12 a IL-23, a tým blokuje interakciu medzi týmito cytokínmi a ich receptormi. Liečbou ustekinumabom sa dosiahol rýchly pokles expície rôznych prozápalových cytokínov v psoriatických léziách, vrátane p19, p40, a IL-17A. Ustekinumab predstavuje významný pokrok v liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy, ktorý je založený na základe klinických štúdií zameraných na krátkodobú a dlhodobú účinnosť, počiatočný bezpečný profil a dávkovanie. Výzvou v oblasti liečby psoriázy je používať efektívnu terapiu vo včasnom období ochorenia na dosiahnutie zlepšenia a bezpečnej a dobre tolerovanej remisie jej kožných a kĺbových prejavov.

Kľúčové slová: psoriáza, psoriatická artritída, patogenéza psoriázy ustekinumab, IL-12, IL-23

Abstract

Psoriasis is one of the most prevalent chronic inflammatory diseases with a high economic impact. The disease persists for life. The patient has an increased risk of cardiovascular diseases. The clinical picture of psoriasis is highly variable with regard to lesion characteristics and the severity of the disease. Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis occurring in up to 30% of patients with psoriasis. Psoriasis is a multifactorial disease since its development depends on a complex interplay of genetic and environmental factors. The presence of an unknown antigen causes the generation of effector T-cells that infiltrate the psoriatic skin lesions. Large numbers of recent reports suggest that Th17 cells and IL-23 are critically involved in psoriasis pathogenesis. The implication of immunologic phenomena in the pathogenesis of psoriasis has led to the research and the development of novel biologic therapies including monoclonal antibodies and fusion proteins for psoriasis and psoriatic arthritis. These drugs targeting at the activity of T lymphocytes and cytokines are responsible for the inflammatory nature of this disease.

Ustekinumab is a monoclonal antibody directed against the p40 subunit of IL-12 and IL-23, thus blocking the interaction between those cytokines and their respective receptors. Ustekinumab therapy rapidly decreased the expression of a variety of proinflammatory cytokine genes in lesional psoriatic skin, including p19, p40, and IL-17A. Ustekinumab represents major advance in the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis based upon both short-term and long-term efficacy in clinical trials, initial safety profiles, and convenient dosing schedules. A challenge in psoriasis management is to use an effective therapy early in the disease course in order to achieve a safe and well tolerated maintenance of remission with an improvement of both skin and joint manifestations.

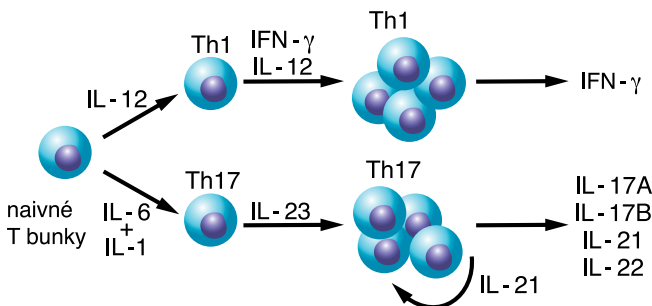
Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, pathogenesis of psoriasis, ustekinumab, IL-12, IL-23

V súčasnej dobe sa na psoriázu už nehľadí ako na tradičnú samostatnú kožnú chorobu, prejavujúcu sa zápalovými šupinatými ložiskami, ale na základe nových poznatkov sa definuje ako genetické, imunologické, systémové ochorenie. Na vzniku a priebehu psoriázy majú významný podiel tak genetické predispozície,

ako aj vplyvy environmentálne, vedúce k hyperproliferácii epidermy, poruche diferenciácie keratinocytov, zvýšenej angiogenéze a zníženej apoptóze keratinocytov. Okrem klinicky definovaných zmien treba k ťažkostiam prirátat' aj zmenu kvality života každého psoriatika .

Psoriáza zdieľa imunologické a genetické rysy s inými T-bunkami sprostredkovanými autoimunitnými zápalovými ochoreniami, akými sú napr. Crohnova choroba, reumatoidná artritída a roztrúsená skleróza. Na psoriázu možno hľadieť ako na chronické zápalové ochorenie, ktoré je výsledkom trvalej stimulácie T-buniek v dôsledku interakcie medzi antigén-prezentujúcimi bunkami, T-lymfocyty a neznámymi antigénmi [1, 2]. Významný podiel na etiopatogenéze nesú aj B-lymfocyty, mastocyty, makrofágy a neutrofilové. Po aktivácii antigén-prezentujúcich buniek (APC) sa z nich uvoľnia cytokíny, ktoré stimulujú ešte naivné nediferencované T-bunky na špecifické subtypy, v prípade psoriázy hlavne Th1 a Th17, tzv. CD4+ T pomocné bunky (Graf 1).

Existuje mnoho štúdií potvrdzujúcich rozhodujúcu účasť Th17 buniek v patogenéze psoriázy [3, 4, 5]. Vzájomná interakcia APC a T-buniek vedie k tvorbe cytokínov, hlavne TNF α , IFN γ , IL-1 β (tzv. katabolín), IL-6, IL-21 a IL-23, ktoré stimulujú diferenciáciu a proliferáciu Th17 buniek v derme. Makrofágy a dendritické bunky sú hlavnými výrobcami IL-12 v reakcii napr. na mikrobiálnu stimuláciu. IL-12 má rozhodujúcu úlohu pre bunkovú diferenciáciu Th1 a CD4-naivných buniek a aktivuje prirodzené zabíjačské bunky (natural killer cells) [6]. Následne tieto bunky produkujú ďalšie cytokíny – TNF- α , a INF- γ . IL-23 je kľúčovým cytokínom, podieľajúcim sa na prežití a proliferácii Th17 buniek v derme, ktoré stimulujú hlavne tvorbu IL-17, IL-21 a IL-22 (Graf 1).



Graf 1 • Vplyv cytokínov na diferenciáciu subpopulácií T-lymfocytov v patogenéze psoriázy

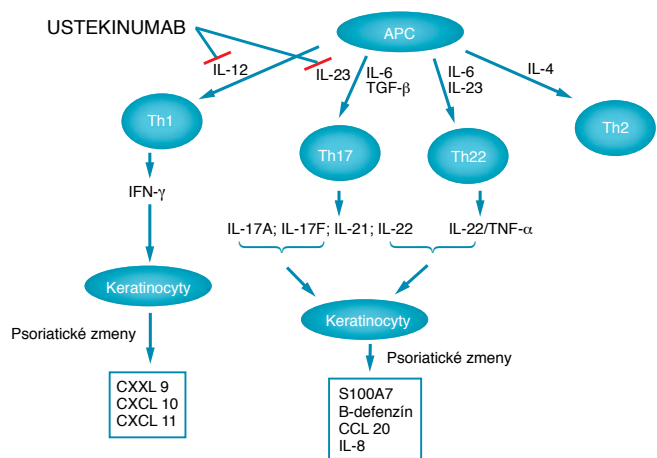
Hoci IL-17 nestimuluje proliferáciu keratinocytov, hrá však dôležitú úlohu v patogenéze psoriázy tak, že vplyva na angiogézu a subkorneálnu akumuláciu neutrofilov, čo sú ďalšie histopatologické charakteristiky psoriázy. Jeho hladina býva zvýšená v psoriatickej lézii v porovnaní s nelezionálnou kožou. Hladina IL-22 rovnako koreluje so závažnosťou ochorenia. Tento cytokín ovplyvňuje proliferáciu keratinocytov niekoľkými spôsobmi. IL-22 pomáha tvoriť biologickú bariéru kože tým, že produkuje antimikrobiálne proteíny (AMPS). To môže byť jedným z dôvodov, prečo sa u psoriázy menej objavujú kožné infekcie. IL-22 interferuje s fyziologickým procesom olupovania kože tým, že inhibuje konečnú diferenciáciu keratinocytov. IL-22 indukuje produkciu IL-20 a IL-10, ktoré majú podobné účinky ako IL-22, čo vedie k zosilneniu jeho účinku [7, 8, 9, 10, 11].

IL-23 je heterodimerný proteín, ktorý sa skladá z podjednotky P19, ktorá je spárovaná s druhou podjednotkou P40. IL-12 je príbuzný heterodimér, skladajúci sa z podjednotky P40 a podjednotky P35.

Hladina IL-23 je zjavne zvýšená v psoriatických léziách v porovnaní s nepsoriatickou kožou, na základe zistení zvýšených hladín ich podjednotiek (P19 a P40), zatiaľ čo hladiny podjednotky P35 (IL-12) neboli zvýšené. To znamená, že IL-23 hrá dominantnejšiu úlohu v patogenéze psoriázy. Svedčí o tom jeho pokles v korelácii s klinickým zlepšením psoriázy po účinnej liečbe. Existuje teda priama korelácia medzi nadprodukciou IL-23 a aktivitou psoriázy [9, 12].

V posledných rokoch pokroky v molekulárnej biológii umožnili rozvoj nových, cielených liekov, ktoré zásadným spôsobom zasahujú selektívnym spôsobom do imunopatogenézy autoimunitných chorôb. Nové formy liečby sa vyvinuli z integrácie vedomostí o interakciách medzi bunkami imunitného systému a ich cytokínov, ktoré iniciujú patologické procesy a v konečnom dôsledku vedú k vzniku klinických prejavov psoriázy. Ide o vývoj špecifických bielkovín, ktoré ovplyvňujú imunologické reakcie psoriázy selektívnym spôsobom.

Jedným z nich je ustekinumab (UST), monoklonálna protilátka namierená proti P40, podjednotke, ktorá je spoločná pre IL-12 a IL-23. Tým inhibuje pôsobenie oboch interleukínov. Inhibícia IL-23 indukuje smrť Th17 buniek a blokovanie IL-12 spôsobuje stratu Th1 buniek (Graf 2).



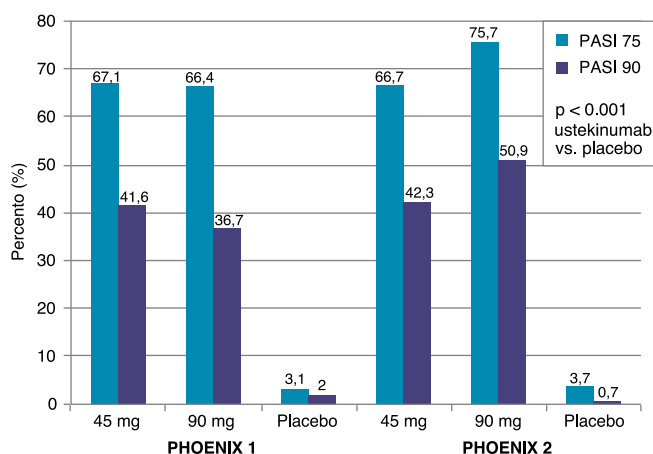
Graf 2 • Ústredná úloha IL-12 a IL-23 v etiopatogenéze psoriázy – miesto inhibičného účinku ustekinumabu (podľa Fallena et al., 2012)

Ustekinumab je indikovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy u dospelých pacientov. Ustekinumab získal v r. 2013 indikáciu psoriatická artritída. Počiatočné úspechy sa zaznamenávajú aj v liečbe psoriatickej artritídy. Už jednorazové podanie anti-IL-12p40 preukázalo významné zmeny psoriatických kožných lézií už po 2 týždňoch, vrátane redukcie chemokínov a cytokínov (IL-8, IFN- γ), zníženie TNF α a infiltrujúcich T buniek [13].

Prvá z väčších prác zameraná na účinnosť UST u psoriázy bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, zahrnujúca 320 pacientov.

PASI 75 (čiže zníženie skóre závažnosti psoriázy o 75%) po 12 týždňoch bolo dosiahnutých u 52% pacientov, ktorí dostávali 45 mg UST, 59% pacientov užívajúcich 90 mg UST, 67% tých, ktorí dostali 4-týždennú dávku 45 mg UST, 81% tých, ktorí dostali tiež 4-týždennú dávku, ale 90 mg UST a 2% liečených placebom [14].

Cieľom ďalšej fázy štúdia (PHOENIX-1 a PHOENIX-2) bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť UST u stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy v porovnaní s placebom po dobu 5 rokov. Do štúdie PHOENIX-1 bolo zaradených 766 pacientov, ktorí dostávali 45 mg alebo 90 mg UST v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov, resp. placebo. V 12. týždni PASI 75 dosiahlo 67,1% pacientov liečených 45 mg UST, 66,4% pacientov liečených 90 mg UST a 3,1% pacientov, ktorí dostávali placebo. V 12. týždni pacienti užívajúci placebo boli presunutí do skupiny UST. V 28. týždni liečby PASI 75 dosiahlo 71,2% pacientov liečených 45 mg UST a 78,6% pacientov s dávkou 90 mg UST (Graf 3).



Graf 3 • Výsledky štúdií PHOENIX-1 a PHOENIX-2

Pacienti liečení UST od začiatku štúdie, ktorí dosiahli dlhodobú odpoveď na liečbu, boli v 40. týždni znova náhodne rozdelení. Jedna skupina v liečbe pokračovala a v druhej bola liečba prerušená až do doby ďalšej recidívy. Aj na konci štúdie, v 76. týždni pretrvával pôvodný efekt pri kontinuálnej liečbe. V skupine liečenej placebom sa od 40. týždňa psoriatický nález postupne zhoršoval. Pri opakovanom zahájení terapie 85% pacientov dosiahlo PASI 75 v 12. týždni. Klinické zlepšenie psoriázy sa pozitívne odzrkadlilo aj na kvalite života [15].

Do štúdie PHOENIX-2 bolo zaradených 1230 pacientov, ktorí dosiahli len čiastočnú klinickú odpoveď – PASI 50 po 12 týždňoch liečby UST. Pacienti boli v 28. týždni rozdelení do dvoch skupín: jedna dostávala rovnakú dávku UST v 12-týždenných intervaloch a druhá v 8-týždenných intervaloch. U psoriatickov liečených 45 mg UST nevedlo skrátenie intervalu na 8 týždňov ku zlepšeniu klinickej odpovedi. PASI 75 v 12. týždni dosiahlo 66,7% pacientov v skupine 45 mg UST, 75,7% pacientov v skupine s 90 mg UST a 3,7% pacientov v skupine s placebom (Graf 3).

U pacientov, ktorí dosiahli nižšie PASI (50 až <math>< 75</math>) sa podával UST každých 8 týždňov. Lepšie výsledky sa dosiahli s dávkou 90 mg UST ako s dávkou 45 mg v 8-týždňových intervaloch [16].

Dlhodobú účinnosť a bezpečnosť preukázali 5-ročné kontinuálne štúdie, ktoré nadviazali na predchádzajúce štúdie PHOENIX-1 [17] a PHOENIX-2, čo umožnilo väčšiu flexibilitu dávkovania [18]. Výsledky oboch štúdií, v ktorých bolo zahrnutých vyše 2000 psoriatickov, ukázali, že prevažná väčšina pacientov dosiahla a udržala si priaznivú klinickú odpoveď aj v 244. týždni terapie (Tabuľka č. 1 a Tabuľka č. 2), či už bola dávka UST konštantná, alebo korigovaná podľa telesnej hmotnosti, alebo bol menený interval liečby z 12 týždňov na 8 podľa závažnosti klinického obrazu.

Tabuľka č. 1 • Percentuálne hodnoty PASI 75 u pacientov liečených ustekinumabom počas 5 rokov v predĺženej štúdií PHOENIX-1

PASI 75	28. týždeň	76. týždeň	244. týždeň
Ustekinumab 45 mg	71,2 %	61,2 %	63,4 %
Ustekinumab 90 mg	78,6 %	72,4 %	72,0 %

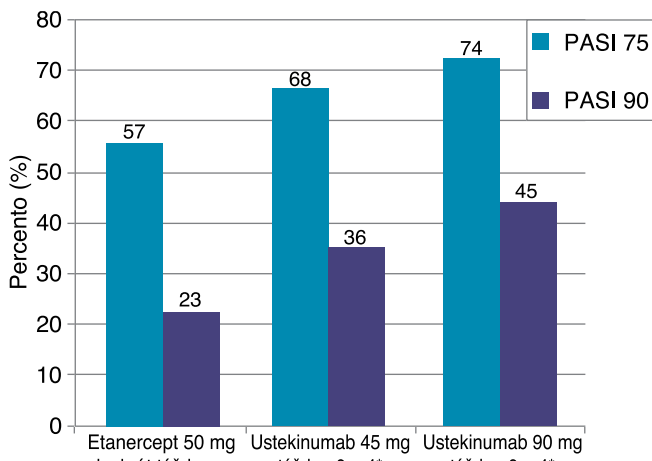
Tabuľka č. 2 • Percentuálne hodnoty PASI 75 a 90 u pacientov liečených ustekinumabom počas 5 rokov v predĺženej štúdií PHOENIX-2

PASI skóre	UST dávka	52. týždeň	244. týždeň
PASI 75	45 mg	71,4 %	76,5 %
	90 mg	78,9 %	78,6 %
PASI 90	45 mg	45,9 %	55,1 %
	90 mg	50,0 %	55,5 %

III. fáza klinickej randomizovanej štúdie (ACCEPT) bola zameraná na priame porovnanie ustekinumabu a etanerceptu. Celkom 903 pacientov so psoriázou bolo náhodne rozdelených do skupín užívajúcich UST 45 mg alebo 90 mg v 0. a 4. týždni alebo etanercept 50 mg dvakrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni PASI 75 dosiahlo 74% z pacientov v skupine 90 mg UST, 68% pacientov užívajúcich 45 mg UST a 57% pacientov liečených etanerceptom (Graf 4). Pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď po etanercepte, boli liečení ustekinumabom v dávke 90 mg. V 16. týždni po zmene terapie 53% pacientov dosiahli PASI 75 a 22% PASI 90. Neboli zistené žiadne významné bezpečnostné rozdiely medzi ustekinumabom a etanerceptom. Oba lieky boli vo všeobecnosti dobre tolerované [19].

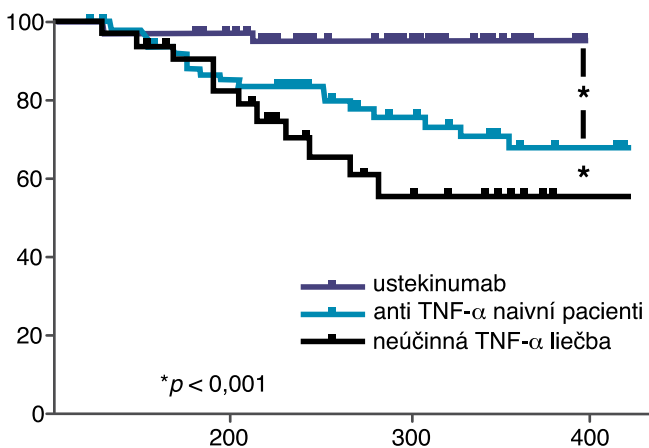
Vzhľadom k tomu, že ustekinumab sa dostal do klinického použitia neskôr ako anti-TNF- α preparáty, mohol sa využiť a porovnať jeho účinok aj v prípadoch, kedy došlo k zlyhaniu anti-TNF- α liečby.

Nedávna štúdia Clemmensena a kol. [20] sledovala najčastejšie príčiny ukončenia anti-TNF- α liečby. V prvom rade išlo o nedostatočnú účinnosť. Doposiaľ nebolo jasné, či zlyhanie predchádzajúcej liečby inhibítorom TNF- α nejakým spôsobom ovplyvní účinok UST, ktorý blokuje odpoveď sprostredkovanú Th17 bunkami viac ako Th1.



Graf 4 • Výsledky štúdie ACCEPT

Účinnosť ustekinumabu (71 pacientov) bol porovnávaný so skupinou liečenou adalimumabom alebo etanerceptom (108 pacientov) počas 321 dní. Traja pacienti (4,2%) liečení UST prerušili terapiu (jeden pre zhoršenie psoriázy, jeden pre ťažkosti s prehĺtaním a jeden pacient sa zo sledovania stratil). V rovnakom čase 21 pacientov (19,4 %) liečených adalimumabom alebo etanerceptom ukončilo liečbu kvôli nedostatočnej účinnosti, päť (4,6%) pre nežiaduce účinky a traja (2,7%) z iných príčin. Suboptimálna odpoveď na predchádzajúcu liečbu anti-TNF- α sa ukázala ako negatívny prediktívny faktor pre úspešnú terapiu adalimumabom alebo etanerceptom (HR 1,25, 95% CI 1,02–1,81). Adherencia k ustekinumabu bola signifikantne vyššia ako k anti-TNF- α preparátom, a to tak v porovnaní so skupinou anti-TNF- α naivných pacientov, ako po terapii druhým a ďalším anti-TNF- α liekom ($p < 0,001$, HR 0,32, 95% CI 0,15–0,67) (Graf 5).



Kaplanova-Meierova krivka ukazuje dĺžku užívania UST (fialová krivka) a anti TNF- α preparáty (etanercept a adalimumab). Skupina bola rozdelená do dvoch podskupín: pacienti, ktorí predtým neužívali anti TNF- α (modrá krivka) a pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu anti TNF- α liečbu.

Graf 5 • Adherencia k ustekinumabu v porovnaní so skupinou anti-TNF- α naivných a anti-TNF- α liečených pacientov (podľa Clemmensena et al, 2011).

Do analýzy hodnotiacej účinnosť UST bolo zahrnutých 51 pacientov. PASI 75 dosiahlo 80% po 112 dňoch liečby. Aby bolo možné zistiť, či odpoveď na anti-TNF- α ovplyvňuje odpoveď pacientov na UST, boli pacienti rozdelení na dve skupiny: na skupinu anti-TNF- α naivných pacientov ($n=24$) a skupinu pacientov, ktorí už predtým užívali anti-TNF- α preparát ($n=47$). Anti-TNF- α naivní pacienti dosahovali PASI 75 v priemere o 20 dní neskôr ako tí, ktorí už boli liečení s anti-TNF- α . Tento rozdiel však nebol signifikantný. Zdá sa, že predchádzajúca skúsenosť s neúspešnou anti-TNF- α terapiou neovplyvňuje PASI 75 odpoveď pacientov na UST. Možno predpokladať, že UST je vynikajúcim liekom voľby pre pacientov, u ktorých zlyhala anti-TNF- α liečba, rovnako ako aj pre pacientov, u ktorých je to liek prvej voľby [20].

Psoriatická artritída (PSA) má podobnú patogenézu ako psoriáza. Prevalencia PsA u pacientov so psoriázou sa pohybuje od 6% na 42%. Vo väčšine prípadov (75%) sa PsA začína manifestovať približne 7 až 10 rokov po vzniku psoriázy. Asi v 10% sa vyskytuje bez kožných príznakov psoriázy. PsA je mnohotvárne zápalové ochorenie charakterizované zápalom periférnych kĺbov, šľachových úponov, axiálneho skeletu a daktylitídami. PsA sa radí ku séronegatívnym spondylartritídami. Pre jeho diagnostiku neexistujú žiadne sérologické markery. Priame prepojenie medzi psoriázou a PsA je prítomnosť chronického zápalu a najmä zvýšená hladina multifunkčných cytokínov, hlavne TNF- α . Synoviálne tkanivo u PsA je charakteristické prítomnosťou prozápalových cytokínov TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17 a IL-18 [21, 22].

Tradičná liečba (nesteroidné antiflogistiká, DMARDs – chorobu modifikujúce antireumatické lieky a glukokortikoidy) nie je vždy schopná potlačiť aktivitu PsA. Výrazným prínosom v liečbe PsA, ktorá odoláva tradičným terapeutickým možnostiam sú imunomodulačne pôsobiace monoklonálne protilátky, fúzne proteíny s imunoglobulínmi alebo rekombinantné proteíny (cytokíny). Nie každý pacient s PsA však reaguje na liečbu inhibítormi TNF- α faktora, alebo po určitej dobe používania prestane reagovať na tieto látky. To zdôrazňuje potrebu použitia ďalších liečebných modalít s inými mechanizmami účinku. Ustekinumab bol nedávno schválený aj na liečbu PsA. Toto schválenie sa opiera, okrem iného o dve multicentrické, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie PSUMMIT 1 a PSUMMIT 2, ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť UST u aktívnej PsA. Prvá z nich zahŕňovala 615 pacientov s aktívnou PsA [23]. Boli rozdelení do troch skupín, ktorí užívali 45 mg UST, 90 mg UST alebo placebo v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov. V 24. týždni štúdie došlo najmenej k 20% zlepšeniu (ACR 20) v skupine liečenej 45 mg UST u 42,4% pacientov, v skupine s 90 mg UST u 49,5% pacientov a 22,8% pacientov užívajúcich placebo. Najvyššia miera odpovede ACR 20 bola zaznamenaná v 28. týždni s dávkou 90 mg a v 40. týždni s dávkou 45 mg. Hodnoty tejto odpovede sa udržali až do 52. týždňa sledovania (Graf 6). Súčasne sa sledovala bezpečnosť dlhodobej liečby. Do 52. týždňa liečby sa nevyskytol žiaden prípad tuberkulózy, oportúnnej infekcie, kardiovaskulárne zlyhanie, ani malignita. U troch pacientov vznikli kardiovaskulárne príhody (infarkt myokardu, mŕtvica).

365
-4

**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**



Stelara[®]
(ustekinumab)

Skrátená informácia o lieku STELARA:

Názov lieku a lieková forma: STELARA 45 alebo 90 mg, injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Účinná látka: Ustekinumab 45 mg v 0,5 ml alebo ustekinumab 90 mg v 1,0 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 takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná.

Kontraindikácie: Precitlivosť 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 precitlivenosti 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 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 pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie.

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 fertílno-m veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušíť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušíť 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/1/08/494/003; EU/1/08/494/004

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*: 11/2014

Spôsob výdaja lieku: Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hradený zo zdravotného poistenia.

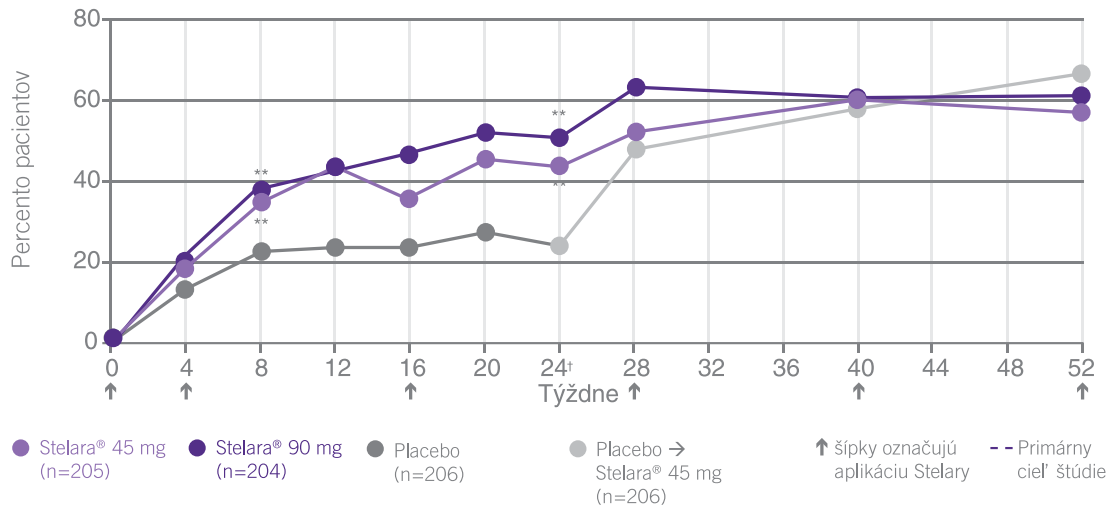
Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyziadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490 *aktuálne zmeny v SmPC



Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

1. Stelara SmPC, november 2014

PSUMMIT 1: Pacienti, ktorí dosiahli odpovede ACR 20 do týždňa 52* [23]



Adaptované podľa McInnes I et al. 2013.

DETAILY ŠTÚDIE

615 pacientov s aktívnou PsA bolo randomizovaných do troch skupín podľa podávanej terapie. V 16. týždni boli pacienti, ktorí nedosiahli zlepšenie viac ako 5% v počte opuchnutých a bolestivých kĺbov, prerozdelení podľa podávanej medicíny (pacienti s placebom boli zaradení do skupiny dostávajúcej ustekinumab 45 mg, pacienti v skupine s ustekinumabom v dávke 45 mg boli prevedení do skupiny dostávajúcej ustekinumab v dávke 90 mg).

*Primárnym cieľom bolo dosiahnutie terapeutického odpovede ACR 20 v týždni 24.

**Rozdiely v odpovedi na liečbu ustekinumabom oproti placebu boli štatisticky významné ($p < 0,0001$ pre obidve skupiny).

Graf 6 • Výsledky štúdie PSUMMIT 1 (podľa McInnesa et al. 2013)

Do štúdie PSUMMIT 2 boli zahrnutí pacienti so PsA, ktorí predtým užívali inhibítory TNF- α [24]. Dizajn štúdie bol rovnaký ako PSUMMIT 1. Pacienti boli sledovaní 60 týždňov. V 52. týždni zlepšenie ACR 20 (všetky $p > 0,001$) dosiahlo 43,7% pacientov s dávkou 45 mg, 43,8% pacientov s 90 mg a 20,2% v skupine s placebom. Účinnosť bola výraznejšia u anti-TNF- α naivných pacientov (ACR 20 u 59 – 73%) ako v skupine predtým užívajúcich inhibítory TNF- α (37 – 41%).

Nie všetci pacienti so psoriázou dobre reagujú na UST. Príčinou môžu byť klinické alebo imunologické vlastnosti zahrňujúce vyššiu telesnú hmotnosť, užívanie predchádzajúcej biologickej liečby, dlhšie trvanie psoriázy, súbežná psoriatická artritída a prítomnosť neutralizačných protilátok proti ustekinumabu [25].

Všeobecne je UST dobre tolerovaný. Boli zaznamenané spravidla mierne nežiaduce účinky, akými sú infekcie horných dýchacích ciest, zápal nosohltanu, bolesti hlavy, bolesti kĺbov, bolesti chrbta a reakcie v mieste vpichu, ktoré si však nevyžadovali prerušenie liečby [15, 16].

Existujú však obavy pre riziko vzniku infekcií a nádorov pri potlačení imunitného dohľadu. Je známe, že pacienti s vrodeným deficitom IL-12p40 alebo IL-12R β 1 majú zvýšenú náchylnosť k intracelulárnym patogénom vrátane tuberkulózy a salmonelózy [26, 27]. Pacienti, ktorí sú

v kontakte s tuberkulóza alebo majú jej latentnú formu môžu užívať UST po predchádzajúcej antituberkulózne liečbe [25].

Tabuľka č. 3 uvádza výskyt závažných nežiaducich účinkov v štúdiách PHOENIX-1 a PHOENIX-2.

Nebol hlásený žiadny výskyt demyelinizačnej poruchy. Výskyt zhubných nádorov u pacientov liečených UST je porovnateľný s výskytom v bežnej populácii [15, 16].

Doposiaľ sa nepotvrdilo, že dlhodobá 5-ročná liečba UST je spojená s výskytom vyšších bezpečnostných rizík v zmysle ťažkých infekcií, malignít a závažných kardiovaskulárnych príhod [17, 18].

Je známe, že pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod. V štúdiu Kruegera a kol. (2007) u dvoch z 320 pacientov došlo ku kardiovaskulárnym komplikáciám, jeden pacient dostal infarkt myokardu a jeden mŕtvicu. Nasledujúce väčšie štúdie fázy III (PHOENIX 1 a 2) neodhalili žiadne zjavné zvýšené riziko kardiovaskulárnych vedľajších účinkov. Hoci bezpečnostný profil v priebehu niekoľkých rokov vyzerá veľmi uspokojivo, budú potrebné ďalšie štúdie pre posúdenie dlhodobej bezpečnosti anti-P40 monoklonálnej protilátky podávanej psoriatickým pacientom dlhšiu dobu [17, 18].

Je dôležité podotknúť, že monoklonálna protilátka namierená proti danému cytokínu nemusí vyvolať vedľajšie

Tabuľka č. 3 • Výskyt závažných nežiaducich účinkov v štúdiách PHOENIX-1 a PHOENIX-2 [17, 18]

NEŽIADUCE ÚČINKY	PHOENIX 1 (766 pacientov)	PHOENIX 2 (1230 pacientov)
Ťažké infekcie	5	4
Kardiovaskulárne poruchy	2	5 (1 úmrtie)
Malígne ochorenia	6 (1x lentigo maligna)	8 (6 kožných tumorov)

účinky, ktoré sú podobné ochoreniu u jedincov s dedičnými nedostatkami tohto konkrétneho cytokínu alebo cytokínového receptora. Zámerom terapeutického zacielenia prozápalových cytokínov je ich zníženie a nie ich úplne odstránenie. Vplyv IL-12 a IL-23 na rozvoj rakoviny je veľmi sporný. IL-23/Th17 majú proonkogénnu aktivitu, zatiaľ čo IL-12/Th1 všeobecne blokuje tvorbu nádorov. Preto je ťažké predpovedať, či a ktorý typ rakoviny sa môže vyvinúť blokovaním IL-12 a IL-23 počas liečby anti-P40 monoklonálnou protilátkou [28].

V dvoch štúdiách liečby UST bolo zaznamenaných dovedna 14 nádorov (Tabuľka č. 3). Z mimokožných nádorov išlo o karcinómy prostaty, hrubého čreva, prsníka, štítnej žľazy. Z kožných nádorov sa vyskytol 1 prípad lentigo maligna a dovedna šesť bazocelulárnych a skvamocelulárnych karcinómov, ale žiaden prípad lymfómu [17, 18].

Dávkovanie ustekinumabu je pre pacientov veľmi pohodlné. Podáva sa subkutánne v dávke 45 mg a u pacientov vážiacich viac ako 100 kg hmotnosti 90 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov ako udržiavacia dávka [25].

Záver

Terapeutické zacielenie na konkrétnu príčinu či konkrétny patologický mechanizmus je dnes už realitou aj u tak závažných ochorení, ako sú autoimunitné poruchy. Monoklonálna protilátka, ktorá blokuje funkciu IL-23 a IL-12, sa preukázala ako účinná, s vynikajúcim bezpečnostným profilom. Ustekinumab predstavuje pokrok v liečbe pacientov so stredne ťažkou až závažnou formou psoriázy a sľubné výsledky sa dosahujú aj v liečbe psoriatickej artritídy.

Stratégia liečby sa má začínať edukačným procesom, ktorý informuje pacienta o povahe psoriázy, potenciálnych komorbiditách a liečebných možnostiach. Terapeutické prístupy psoriázy dnes zahŕňajú lokálne liečivá, fototerapeutické metódy liečby, systémové lieky a biologické látky.

S vedomím, že psoriáza je celoživotné ochorenie, je potrebné nachádzať nové a účinné prostriedky na liečbu závažnejších foriem tohto ochorenia so zníženým rizikom systémovej toxicity. Aj keď súčasne dostupná biologická imunoterapia tieto podmienky spĺňa, je nádej, že ďalšie objavy budú neustále vyvíjať novšie cielenejšie terapeutické možnosti v prospech pacientov nielen so psoriázou.

Literatúra

1. Bos, J.D., de Rie, M.A.: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: s. 40 – 46.
2. Krueger, J.G., Bowcock, A.: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): s. ii30–ii36.
3. Merle Elloso, M., Gomez-Angelats, M., Fourie, A.M.: Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92: s. 1187 – 1197.
4. Michalak-Stoma, A., Pietrzak, A., Szepietowski, J.C., Zalewska-Janowska, A., Paszkowski, T., Chodorowska, G.: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22: (4), s 160 – 168.
5. Di Cesare, A., Di Meglio, P., Nestle, F.O.: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: s. 1339 – 1350.
6. Okamura, H1, Tsutsi H, Komatsu T, et al.: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature.* 1995; Nov 2; 378: s.88 – 91.
7. Nestle, F.O., Kaplan, D.H., Barker, J.: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: s. 496 – 509.
8. Fieschi, C., Casanova, J.: The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33: s. 1461 – 1464.
9. Lowes, M.A., Bowcock, A.M., Krueger, J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: s. 866 – 873.
10. Nickoloff, B: The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: s.871 – 884.
11. Fallen, R.S., Mitra, A., Lima, H.C: Insights into the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. In: O'Daly, J.: *Psoriasis – A Systemic Disease*. 1st ed. Croatia, InTech, 2012, s. 133 – 158.
12. Di Meglio, P., Nestle, F.O.: The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis *F1000 Biology Reports* 2010, 2:40 <http://f1000.com/reports/b/2/40/pdf>

13. Toichi, E., Torres, G., McCormick, et al.: An anti-IL-12p40 antibody downregulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J. Immunol.* 2006; 177: s. 4917 – 4926.
14. Krueger, G.G., Langely, R.G., Leonardi, C. et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl Med* 2007; 356: s.580 – 592.
15. Leonardi, C.L., Kimball, A.B., Papp, K.A. et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: s. 1665 – 1674.
16. Papp, K.A., Lebwohl, M., Krueger, G.G. et al.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: s. 1675 – 1684.
17. Kimball, A.B., Papp, K.A., Wasfi, Y. et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27, (12): s.1535 – 1545.
18. Langley,R.G., Lebwohl,M., Krueger, G.G. et al.: Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up *Bri J Dermatol.* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13469/pdf>
19. Griffiths, C., Strober, B., van de Kerkhof, P.C. et al.: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; Jan 14; 362 (2): s. 118 – 128.
20. Clemmensen,A., Spon, M., Skov, L. et al.: Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *JEADV* 2011, 25, s. 1037 – 1040.
21. Gladman, D.D., Atoni, C., Mease, P., Clegg, D.O., Nash, P.: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl II): s. ii14 – ii17.
22. Ritchlin, C., Haas-Smith, S.A., Hicks, D. et al.: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: s. 1544–1552.
23. McInnes, I.B., Kavanaugh, A., Gottlieb, A.B. et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet* 2013; 382, s.780 – 789.
24. Ritchlin, Ch., Rahman, P., Kavanaugh, A. et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 0: s. 1–10.
25. Wofford, J., Menter, A.: Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis *Drug Profile* 2014; 10: s. 189 – 120.
26. Chan, J.R., Blumenschein, W., Murphy, E.: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis *JEM* 2006; 203:s. 2577 – 2587.
27. Picard, C., Fieschi, C., Altare, F.: Inherited Interleukin-12 Deficiency: IL12B Genotype and Clinical Phenotype of 13 Patients from Six Kindreds *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: s. 336 – 348.
28. Weiss, J.M., Subleski, J.J., Wigginton, J.M. et al.: Immunotherapy of cancer by IL-12-based cytokine combinations. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: s. 1705 – 1721.

Článok bol podporený spoločnosťou Janssen.

Konfokálna mikroskopia – nový pohľad do našej kože

Confocal microscopy – a new insight into our skin

Hegy, J.

Súhrn

Liečba bola po stáročia spojená s bolestivými zákrokmi. O to intenzívnejšia je snaha modernej medicíny liečiť a vyšetřovať neinvazívne a nebolestivo. Tento trend je viditeľný vo všetkých odboroch medicíny a dermatológiu je jedným z priekopníkov. V snahe získať hodnoverné výsledky a nemusieť pri tom invazívne vyšetřovať pacienta sa začalo v dermatovenerológii používať stále viac a viac poznatkov optiky a analýzy obrazu. Tieto metódy sa ukázali byť ideálne pre odbor, v ktorom je zrak hlavný diagnostický nástroj. Pre pôvodný nedostatok úzko špecializovaných zariadení a počítačových programov sa priekopníci obrátili na astronómiu, kde sa metódy digitálneho zberu a analýzy obrazu už dlhšiu dobu využívali a okrem toho bola pozorovaná určitá korelácia medzi snímanými obrazmi oboch odborov. V súčasnej dobe už existujú viaceré zariadenia a metódy, ktoré sú špecializované na využitie v dermatovenerológii na zobrazovanie kože, slizníc, vlasov a nechtov. Je to aj vďaka dostupnosti týchto nových technológií, dostupnosti výkonných počítačových systémov, ako aj ostatných špecificky orientovaných nástrojov, bez ktorých by sa takéto technológie dali len ťažko uplatniť v praxi.

Využívanie zobrazovacích postupov na zlepšenie manažmentu kožných chorôb môže byť pre dermatovenerológov novotou, pretože väčšinou sa diagnostika a liečba zameriavala na vizuálne vyšetřenie pacienta, niekedy doplnené diagnostickou biopsiou z chorobného ložiska.

KLúčové slová: *konfokálna mikroskopia, koža, neinvazívne vyšetřenie*

Abstract

For centuries, medical treatment was associated with painful procedures. That is why in modern medicine there is an intensive effort to treat and investigate in a non-invasive and painless way. This trend is visible in all fields of medicine, and dermatology is one of the pioneers. The effort to obtain reliable results without using invasive methods started in fact in dermatovenerology. This field has used more and more knowledge of optics and image analysis, which have proved to be ideal for the field in which the principal diagnostic tool is sight. In order to handle the initial lack of highly specialized equipment and computer programs the pioneers turned astronomy where the methods of collection and analysis of digital images have been used for a long time and, moreover, a certain correlation has been observed between the scanned images of both disciplines.

At present there are already a number of devices and methods that are specialized for use in dermatovenerology for the purpose of viewing skin, mucous membranes, hair and nails. It is also thanks to the availability of these new technologies and the availability of powerful computer systems, as well as other specifically based instruments, without which such technologies could hardly be applied in practice.

Key words: *confocal microscopy, skin, non-invasive investigation*

Princíp konfokálnej mikroskopie je známy už vyše päťdesiat rokov a jeho prvý prototyp bol zostrojený Marvinom Minskym v roku 1957. Projekt skončil neúspechom, pretože Minsky nenašiel pre svoj prístroj adekvátny svetelný zdroj. Tento fakt pozastavil vývoj konfokálnej mikroskopie až do polovice šesťdesiatych rokov, kedy na lekárskej fakulte UK v Plzni zostrojili a patentovali Hadravský a Petrň konfokálny mikroskop na princípe Nipkowovho kotúča. I keď mikroskop v tejto konfigurácii nedosiahol široké využitie, boli pomocou neho získané prvé ostré úzke optické rezy hrubou vzorkou [1, 2].

Konfokálnymikroskopnarozdielodklasickejmikroskopie využíva bodové osvetlenie a bodovú clonu rôznej veľkosti v opticky konjugovanej roviny pred snímačom. Pomocou tejto metódy je konfokálny mikroskop schopný eliminovať signál dopadajúci z neostrej roviny nad a pod zaostrenou vrstvou (Schéma 1). Označenie „konfokálny“ vychádza práve z tejto konfigurácie. Snímač konfokálneho mikroskopu dokáže pri správnom zaostrení snímať odraz alebo fluorescenciu len z veľmi úzkeho okolia fokálnej roviny. V praxi to znamená, že sme schopní pomocou tohto usporiadania optickej osi ostro a selektívne pozorovať aj štruktúry zanorené vo vzorke. Pri klasickej konfokálnej mikroskopii je v jednom momente snímaná len jedna rovina.

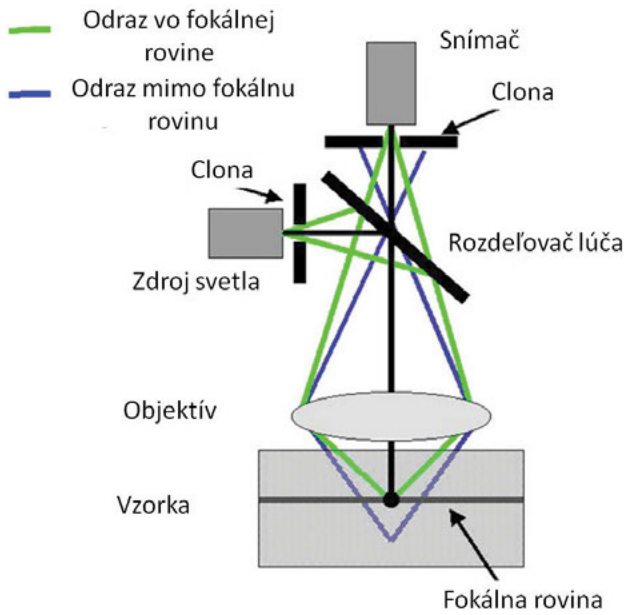


Schéma 1 • Známenenie častí konfokálneho mikroskopu

Obmedzenia konfokálnej mikroskopie

Konfokálna mikroskopia má však aj svoje nevýhody a hranice. Využitie konfigurácie s variabilnou bodovou clonou výrazne znižuje intenzitu signálu dopadajúceho na detektor, čo vyžaduje dlhé expozičné časy. Druhým obmedzením konfokálnej mikroskopie je hĺbka penetrácie použitého svetelného zdroja. Súčasná technická úroveň nám síce dáva k dispozícii aj silnejšie svetelné zdroje so schopnosťou penetrovať hlbšie do skúmaného preparátu, ale výkon takéhoto zdroja už môže poškodiť biologické systémy, a tým sa stáva prakticky nepoužiteľným.

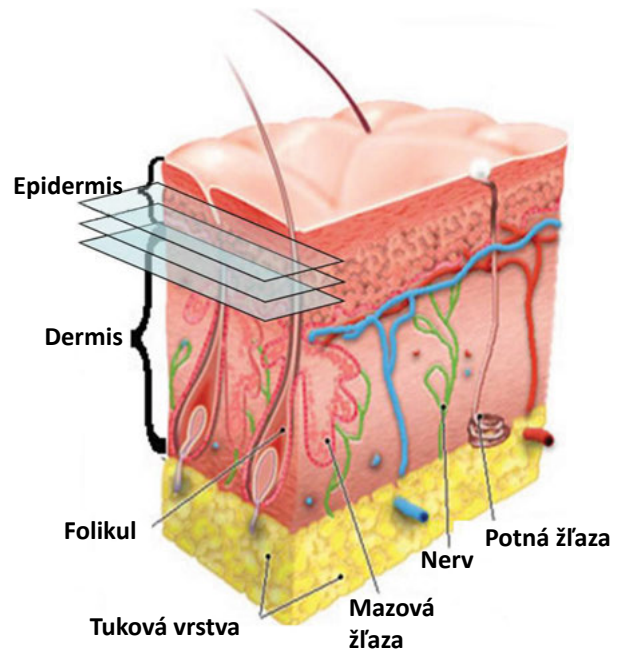
Konfokálny obraz

Každá diagnostická metóda má svoje špecifiká a nie je tomu inak ani pri konfokálnej mikroskopii. Už desaťročia sa považuje za štandard mikroskopického zobrazovania tkaniva laterálny histopatologický rez. Obdobne je tomu aj pri iných zobrazovacích metódach, ako napríklad vysokofrekvenčná ultrasonografia alebo optická koherentná tomografia. Tieto metódy pracujú tiež so zobrazením v laterálnej rovine, a preto boli pohotovejšie prijaté odbornou verejnosťou. V prípade vysokofrekvenčnej ultrasonografie sa stali neodlučiteľnou súčasťou diagnostiky (predoperačné meranie hrúbky kožného nádoru – Breslow). Pri konfokálnej mikroskopii sa však stretávame s takzvaným *en face* zobrazením (Obr. 1).

Zobrazenie *en face* znamená, že obraz vidíme v horizontálnych rovinách a vďaka konštrukcii mikroskopu prenikáme postupne do hĺbky odhaľovaním jednotlivých horizontálnych vrstiev.

Hrúbka jednotlivých vrstiev sa postupne znižila natoľko, že momentálne dokážeme zobraziť vrstvu tenšiu ako 5 µm. Táto vertikálna rozlišovacia schopnosť spojená s laterálnou rozlišovacou schopnosťou menšou ako 1,5 µm už umožňuje snímanie tkaniva na subcelulárnej úrovni, avšak v rovine

posunutej o 90° oproti štandardnému histologickému rezu. Z toho dôvodu je potrebné poznať tvar jednotlivých štruktúr v *en face* zobrazení.



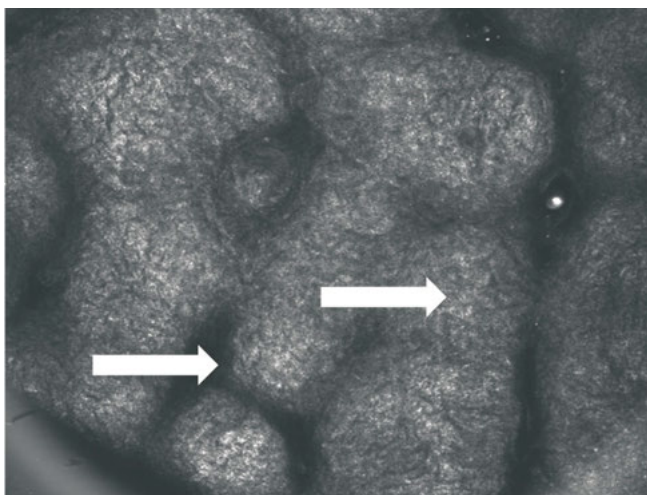
Obr. 1 • Zobrazenie *en face* snímania kože konfokálnym mikroskopom (schéma: autor)

Konfokálna mikroskopia má ešte jedno špecifikum. Všetky štruktúry sú zobrazené čiernobielo, respektíve na čiernobielej osi, na základe intenzity a vlnovej dĺžky odrazu použitého elektromagnetického žiarenia. Tejto vlastnosti sa hovorí refraktérnosť. Väčšina komerčne dostupných reflektčných konfokálnych mikroskopov používaných v medicíne na neinvazívnu diagnostiku využíva laserový lúč o nízkom výkone (trieda 1M) do 36 mW a vlnovú dĺžku v rozpätí od 430 do 850 nm. Najbežnejšie používané prístroje pracujú s vlnovou dĺžkou 830 nm. Pri týchto charakteristikách vykazujú tri látky v koži vysoký index odrazu (vysokú refraktérnosť) a zobrazujú sa ako biele alebo svetlo šedé. Jedná sa o keratín, melanín a kolagén. Iné látky v koži budú mať naopak nízky index odrazu (nízku refraktérnosť) a skôr čiernu alebo tmavošedú farbu. Práve vznikajúci kontrast dokážeme zobraziť a spolu s ním aj jednotlivé štruktúry v koži.

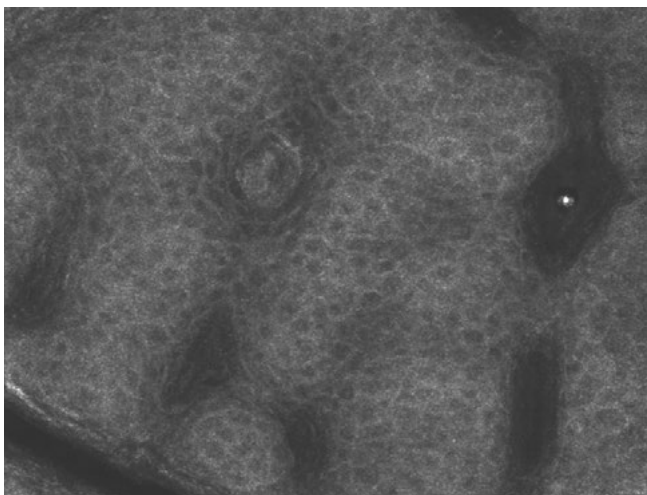
Konfokálne znaky fyziologickej kože

Keď snímame fyziologickú ľudskú kožu, narazíme na opakujúce sa znaky, ktoré zodpovedajú jednotlivým anatomickým vrstvám a štruktúram. Prvá vrstva, ktorá sa pri snímaní zobrazí, je stratum corneum. Pomocou konfokálnej mikroskopie je do určitej miery možné odlíšiť aj jednotlivé korneocyty v stratum disjunctum, ktoré sa zobrazia ako voľne plávajúce polygonálne štruktúry v médiu s bielym reflektujúcim lemom. Stratum conjunctum vykazuje kvôli väčšej hrúbke intenzívny biely odraz (Obr. 2). Štruktúra stratum corneum pripomína pohľad na

hornatý terén, v ktorom dominujú vyvýšené oblasti striedajúce sa s depresiami (takzvaný znak „Hills and valleys“). Približne po 20 μm ustúpi stratum corneum a zobrazí sa stratum granulosum. Práve pri stratum granulosum je markantný rozdiel medzi konfokálnym a histologickým obrazom. V laterálnom, histologickom, zobrazení sa bunky stratum granulosum javia byť úzke, husto usporiadané štruktúry. V konfokálnom, horizontálnom *en face* zobrazení majú polygonálny tvar od 15 μm do 20 μm v priemere, s tmavým nerefraktérnym jadrom a tenkou refraktérnou cytoplazmou (Obr. 3). Štruktúrou pripomína stratum granulosum včelí plást (tzv. „honeycombed pattern“).



Obr. 2 • Konfokálny obraz stratum corneum s viditeľným znakom „Hills and valleys“ (označené šipkou) a vývodom ekrinnej žľazy (foto: autor) (500 x 500 μm)

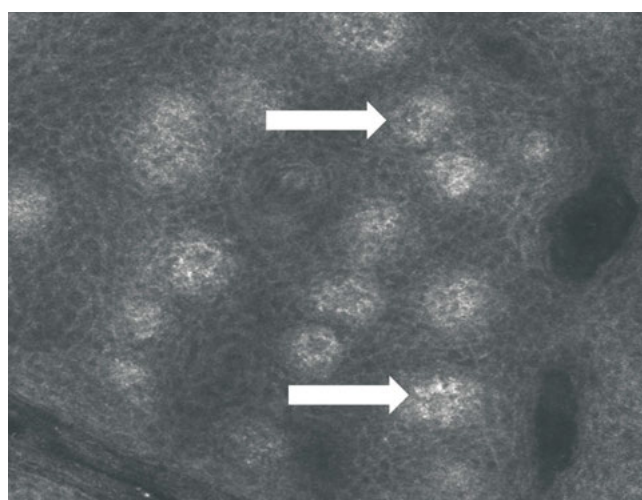


Obr. 3 • Konfokálny obraz stratum granulosum s viditeľnou charakteristickou štruktúrou včelieho plástu (foto: autor) (500 x 500 μm)

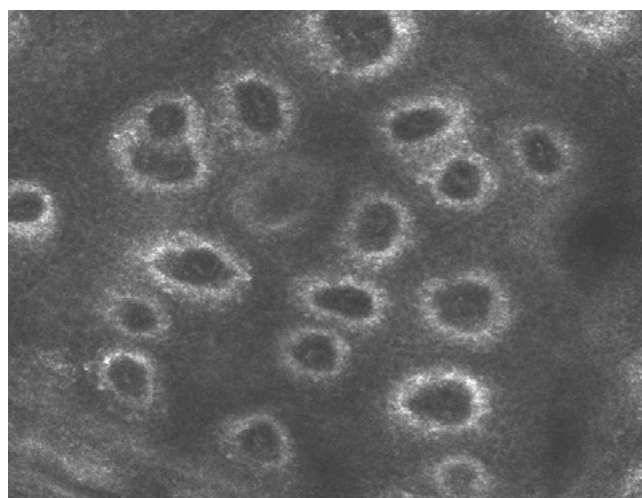
Pri posune snímanej roviny do hĺbky o približne 15 μm sa začne postupne prelínavo zobrazovať stratum spinosum. Aj táto vrstva je tvorená polygonálnymi bunkami s tmavým nerefraktérnym jadrom a tenkou refraktérnou cytoplazmou, avšak rozmer jednotlivých keratinocytov je menší ako pri

stratum granulosum. Práve kvôli podobnosti spomínaných dvoch vrstiev v konfokálnom zobrazení sa dajú ľahko zameniť. Okrem rozmeru buniek je ďalším rozdielom hrúbka stratum spinosum, ktorá býva na základe lokalizácie snímania niekoľkonásobne väčšia ako pri stratum granulosum.

Postupným zanorovaním sa do hlbších vrstiev sa nám v stratum spinosum začnú objavovať rôzne veľké ostrovčeky vysokorefraktérnych buniek. Jedná sa o vrcholy dermálnych papíl (Obr. 4). Vysokorefraktérne bunky predstavujú melanocyty nachádzajúce sa na bazálnej membráne. Pri ďalšom posune do hĺbky sa jednotlivé ostrovčeky zmenia na vysokorefraktérne prstence predstavujúce bazálnu membránu a centrálné uložené nízko refraktérne kapilárny lumen a papilárnu dermis. Keďže obraz je snímaný kontinuálne v tzv. „realtime“ režime, budú sa v kapilárnom lumene zobrazovať jednotlivé bunky krvného obehu (erytrocyty a leukocyty) (Obr. 5).



Obr. 4 • Konfokálny obraz stratum spinosum s viditeľnými vrchmi dermálnych papíl (označené šipkou) a vysokorefraktérnymi bunkami (foto: autor) (500 x 500 μm)



Obr. 5 • Konfokálny obraz stratum spinosum s vysokorefraktérnymi prstencami bazálnej membrány a centrálnymi uloženými kapilármi (foto: autor) (500 x 500 μm)

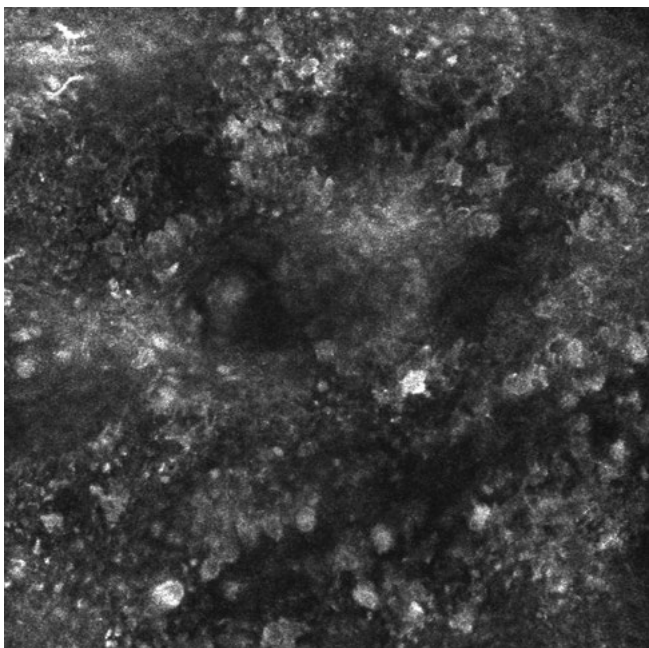
Po prekročení bazálnej membrány sa reflektovaný signál začne postupne strácať kvôli hĺbke a nízkemu výkonu lasera. Z toho dôvodu je laserový refraktérny konfokálny mikroskop pri penetrácii do dermis schopný zobrazit' len vysoko refraktérny kolagén.

Okrem jednotlivých vrstiev kože sme schopní konfokálnou mikroskopiou zobrazit' aj niektoré adnexá. Dobrým príkladom sú vývody ekkrinných žliaz s charakteristickou skrutkovitou štruktúrou a relatívne vysokým refraktérnym indexom. Dobre pozorovateľné sú aj vlasy, ochlpenie a ústie pilosebaceózneho komplexu s charakteristickým cirkulárnym usporiadaním buniek ostia. Určitým obmedzením pri snímaní kože je anatomická štruktúra epidermy na dlaniach a stupajach. Vzhľadom na hrúbku stratum corneum a prítomnosť stratum lucidum nedokážeme zobrazit' v týchto lokalizáciách celú epidermis bez použitia silnejšieho laserového zdroja, ktorý by však mohol poškodiť snímané tkanivo. Niektoré moderné konfokálne mikroskopy dovoľujú popri snímaní v základnom zväčšovacom režime aj digitálne zväčšenie (tzv. „digital zoom enhancement“), pomocou ktorého sme schopní na bazálnej membráne rozoznať jednotlivé dendrity melanocytov, transportujúce melanosómy do cieľových keratinocytov.

Súčasný stav výskumu

Melanocytárne lézie

Jedna z prvých oblastí v dermatológii, kde sa začala konfokálna mikroskopia využívať, bola onkológia. I keď štandardom v neinvazívnej diagnostike pigmentovaných kožných lézií sa stala dermatoskopia, nie vždy je táto metóda schopná správne diagnostikovať suspektné ložisko.

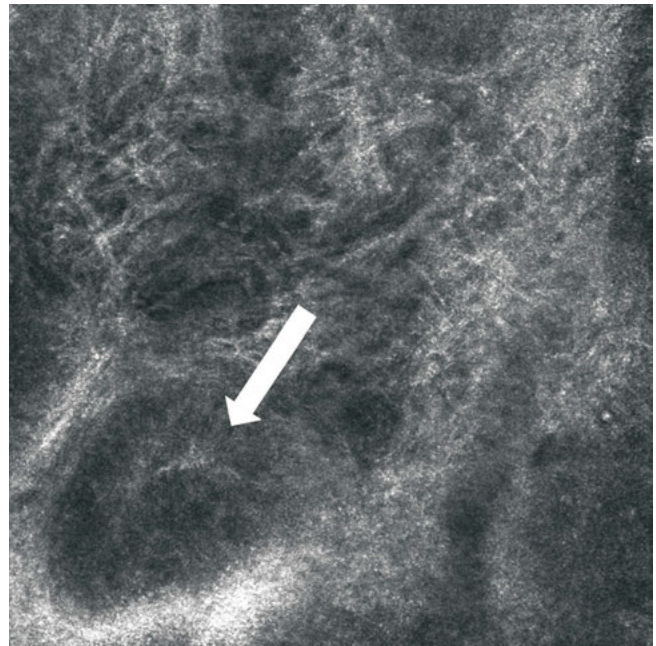


Obr. 6 • Konfokálny obraz pagetoidného rozptylu buniek v melanóme (foto: autor) (500 x 500 μm)

Konfokálna mikroskopia vďaka svojej neinvazivite a dostatočnej hĺbke snímania sa javila byť ideálnym doplnovacím vyšetrením. V súčasnej dobe sú definované dva hlavné znaky a štyri vedľajšie znaky charakterizujúce maligne zvrhnutie. Najmarkantnejšie sú viditeľná dysplázia buniek epidermy a papilárnej dermis („Pagetoid spread“) a alterácia viditeľného melaninového prstenca papily (Obr. 6) [2, 3].

Nemelanómové kožné nádory

Druhým širokým poľom, v ktorom našla konfokálna mikroskopia využitie, je diagnostika nemelanómových nádorov kože. Výskum a prax sa intenzívnejšie prikláňa k problematike bazocelulárneho karcinómu, a to pre jeho jednoznačný klinický a konfokálny obraz (polarizácia buniek epidermis, viditeľné bazaloidné granuly, horizontálna neovaskularizácia) (Obr. 7).



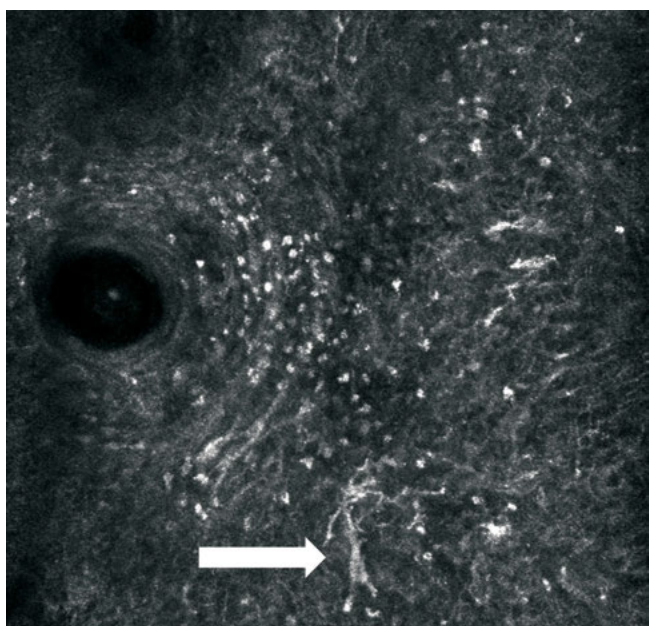
Obr. 7 • Konfokálny obraz bazaloidných granúl (označené šípkou) a kolagénových vlákien v bazocelulárnom karcinóme (foto: autor) (500 x 500 μm)

Aktinické keratózy a spinocelulárny karcinóm sú síce diagnostikovateľné konfokálnym mikroskopom (dysplastické bunky v epidermis, horizontálna neovaskularizácia, parakeratóza, hyperkeratóza), ale diferenciácia medzi nimi je často možná len na základe klinického obrazu. Pri tejto širokej skupine nádorov sa práve kvôli relatívne ľahkej klinickej diagnostike využíva konfokálna mikroskopia v prvom rade na demarkáciu tumoru, respektíve určenie úspešnosti rôznych foriem neinvazívnej terapie [4,5].

Ochorenia kože spojené so zápalom

Jedná sa o relatívne širokú skupinu diagnóz, pri ktorých sme schopní diagnostikovať zápal, respektíve zobrazit' zápalové bunky v epiderme (Langerhansenove bunky, neutrofilly).

Rosacea, acne vulgaris, pemphigus foliaceus, lupus erythematosus sú príklady diagnóz, pri ktorých bola konfokálna mikroskopia použitá za účelom diagnostiky alebo kontroly dynamiky ochorenia počas terapie (Obr. 8). Veľmi špecifické miesto v tejto skupine má diferenciálna diagnostika alergickej a iritačnej kontaktnej dermatitídy. Pomocou konfokálnej mikroskopie je taktiež možné s vysokou mierou presnosti určiť pozitivitu epikutánných testov už po 48 hodinách [6, 7].



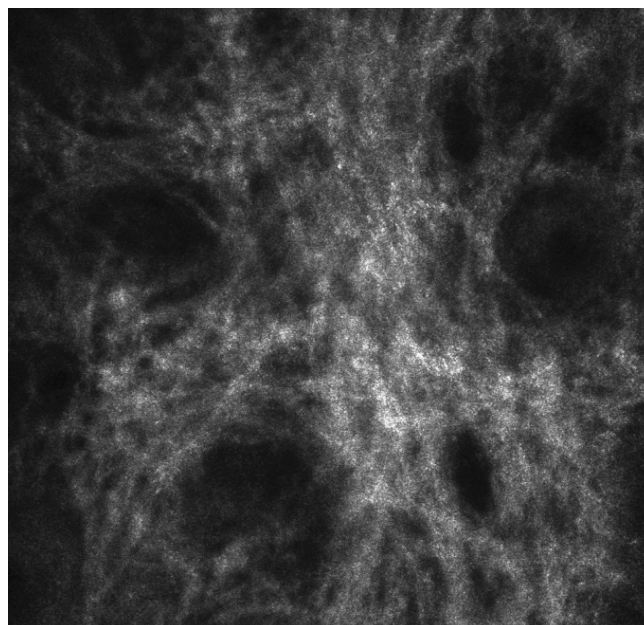
Obr. 8 • Konfokálny obraz zápalu s viditeľnou dendritickou bunkou (označené šipkou) a zápalovým infiltrátom v okolí folikulu (foto: autor) (500 x 500 μm)

Popáleniny, poleptaniny a transplantáty

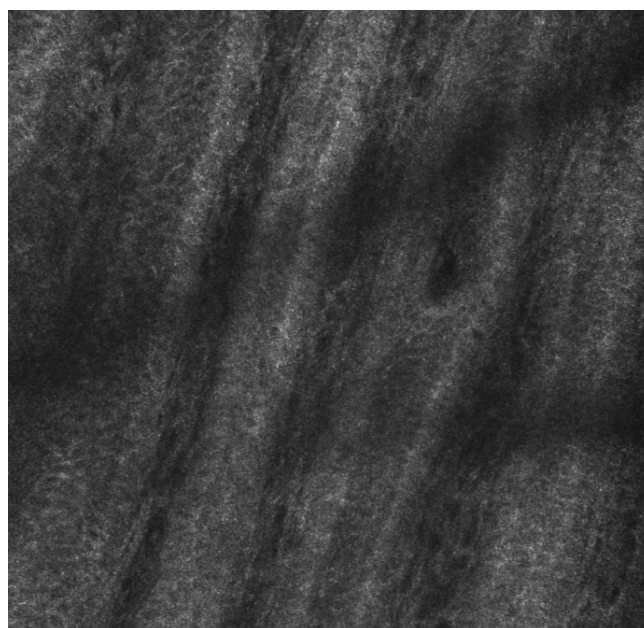
V prípade popálenín je úloha konfokálnej mikroskopie orientovaná hlavne na detekciu mikrocirkulácie v papilách postihnutej kože. Na túto tému bolo publikovaných množstvo štúdií, poukazujúcich na výraznú koreláciu medzi mierou cirkulácie a prognózou hojenia. Určité základné kroky boli tiež vykonané v oblasti monitorovania miery odhojenia transplantátov pri rôznych formách adjuvantnej podpornej liečby. V každom prípade bola hodnotená hlavne prítomnosť alebo neprítomnosť cirkulácie v papilárnych kapilárach. Celkovo je problematika konfokálneho zobrazovania popálenín a transplantátov relatívne neprebádaná vzhľadom na obmedzené možnosti využitia [8].

Jazvy

Konfokálna metóda zohráva síce v súčasnosti len experimentálnu, ale kľúčovú úlohu pri diagnostike hojacich sa jaziev a ich nožnej transformácie z normotrofickej formy do formy hypertrofickej, prípadne do keloidu. Diagnostika je síce možná aj na základe klinického obrazu, avšak pomocou konfokálnej mikroskopie vieme určiť prakticky hneď po reepitelizácii, ktorým smerom bude hojace sa tkanivo progredovať. Pre hypertrofickú jazvu a aj pre keloid sú špecifické rovnobežne usporiadané snopce kolagénu a keratinocytov, na rozdiel od eutrofického, náhodného usporiadania kolagénu bez známk buniek (Obr. 9, 10) [9].



Obr. 9 • Eutrofická jazva (foto: autor) (500 x 500 μm)



Obr. 10 • Hypertrofická jazva (foto: autor) (500 x 500 μm)

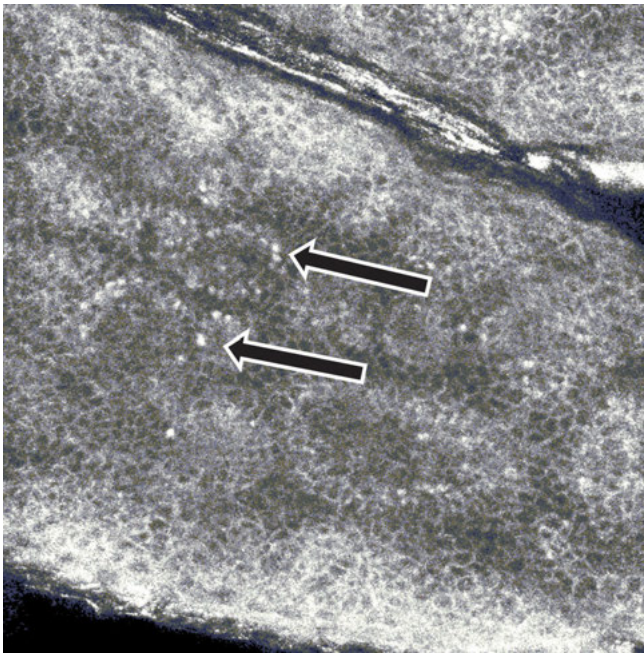
Korektívna dermatológia

Photoaging

Prvá neinvazívna metóda, schopná rozoznať solárne poškodenú kožu, bola vysokofrekvenčná mikroskopia („subepidermal low echogenic band“ - SLEB) [10]. Konfokálna mikroskopia dokáže určiť niekoľko faktorov poškodenia (zvýšenie hrúbky epidermy, hypertrofia buniek stratum granulosum, stenčenie stratum basale a zníženie množstva dermálnych papíl). V posledných piatich rokoch bolo publikovaných niekoľko štúdií, ktoré sledovali konfokálne parametre starnutia kože pred a po nich rejuvenačnými zákrokmi [11, 12].

Poruchy pigmentácie

Zmeny pigmentácie sú vzhľadom na lokalizáciu melanocytov primárne v epidermis ľahko diagnostikovateľné (nepítomnosť melaninového prstenca papily, semicirkulárne prstence, prítomnosť len jednotlivých aktivovaných melanocytov).



Obr. 11 • Konfokálny obraz vitiliga so známkami repigmentácie (vysoko refraktérne body na papilárnych prstencoch označené šipkou) (foto: autor) (500 x 500 μm)

Konfokálna mikroskopia má svoje využitie pri sledovaní úspešnosti fototerapie v liečbe vitiliga, keďže novo aktivované melanocyty sa dajú pozorovať o niekoľko týždňov skôr pomocou konfokálneho mikroskopu ako klinicky (Obr. 11). Táto možnosť skorej evaluácie je dôležitá vzhľadom na možnú efektívnu voľbu terapie pacienta, bez nutnosti predĺženej expozície UV žiareniu [13].

Trichológia

Využitie konfokálnej mikroskopie v tejto oblasti dermatológie nie je rozsiahle, ale zaznamenalo niekoľko dôležitých úspechov. Prvým bolo konfokálne zobrazenie niektorých kozmetických extern a ich interakcie s vlasom. Štruktúru vlasu a folikulu nie je možné presne zaznamenať pomocou konfokálnej reflektancie, ale využitie fluorescenčných markerov a fluorescenčného snímača to umožňuje. V súčasnosti sa využíva konfokálna mikroskopia ako doplnujúca metóda pri diferenciálnej diagnostike alopecii a pri kontrole terapie [14].

Kvantitatívne merania kože

Meranie zmien epidermy je pomocou konfokálnej mikroskopie veľmi presné a jednoznačné. Dokážeme odmerať aj jednotlivé vrstvy. To zohráva kľúčovú úlohu pri hodnotení možných atrofických zmien pri dlhodobom používaní topických kortikosteroidov alebo pri diagnózach ovplyvňujúcich hrúbku epidermy. Veľmi dôležitým prínosom je možnosť sledovať a in vivo merať štruktúry vo fyziologickej aj patologicky zmenenej koži bez skreslenia klasickej histológie. Vysoko hodnoteným vedeckým prínosom bolo aj in vivo snímanie a popísanie zmien v epidermis a retikulárnej dermis navodených UVA žiarením [12].

Konfokálna mikroskopia sa však neobmedzuje len na vyššie uvedené okruhy. Možnosti, ktoré táto metóda svojou neinvazívnou ponúka, sú rozsiahle a použiteľné aj v iných odboroch medicíny. Treba určite spomenúť otorinolaryngológiu (rýchla diagnostika slizničných ložísk a tumorov), gastroenterológiu (neinvazívne vyšetrenie ložísk tráviaceho traktu) a základný výskum (testovanie nových povrchovo aktívnych látok na laboratórnych zvieratách bez nutnosti invazívnej kontroly).

Literatúra

1. Pawley, J. B.: Handbook of Confocal Microscopy, Plenum Press, New York, 1990.
2. Plášek, J.: Nové metódy optické mikroskopie. Pokroky matematiky, fyziky a astronomie, 1995.
3. Andersen, F.A., Landry, R.J.: Optical radiation measurements and instrumentation. J.invest.Dermatol 1981; 77(1): 8 – 12.
4. Pellacani, G., Longo, C., Malvehy, J., Puig, S., Carrera, C., Segura, S., Bassoli, S., Seidenari, S.: In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. Arch Dermatol 2008; 144(12): 1597 – 1608.
5. Charles, C.A., Marghoob, A.A., Busam, K.J., Clark-Loeser, L., Halpern, A.C.: Melanoma or pigmented basal cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation with dermoscopy, in vivo confocal scanning laser microscopy, and routine histology. Skin Res Technol 2002; 8(4): 282 – 287.

6. Ulrich, M., Stockfleth, E., Roewert-Huber, J., Astner, S.: Noninvasive diagnostic tools for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2007 Dec; 157 Suppl 2: 56 – 58.
7. Ulrich, M., Roewert-Huber, J., González, S., Rius-Diaz, F., Stockfleth, E., Kanitakis, J.: Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: correlation of in vivo reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol* 2011; 38(2): 190 – 195.
8. Angelova-Fischer, I., Pfeuti, T., Zillikens, D., Rose, C.: In vivo confocal laser scanning microscopy for non-invasive diagnosis of pemphigus foliaceus. *Skin Res Technol* 2009; 15(1): 40 – 44.
9. Sakanashi, E.N., Matsumura, M., Kikuchi, K., Ikeda, M., Miura, H.: A comparative study of allergic contact dermatitis by patch test versus reflectance confocal laser microscopy, with nickel and cobalt. *Eur J Dermatol* 2010; 20(6): 705 – 711.
10. Altintas, A.A., Guggenheim, M., Altintas, M.A., Amini, P., Stasch, T., Spilker, G.: To heal or not to heal: predictive value of in vivo reflectance-mode confocal microscopy in assessing healing course of human burn wounds. *J Burn Care Res* 2009; 30(6): 1007 – 1012.
11. Oliveira, G.V., Hawkins, H.K., Chinkes, D., Burke, A., Tavares, A.L., Ramos-e-Silva, M., Albrecht, T.B., Kitten, G.T., Herndon, D.N.: Hypertrophic versus non hypertrophic scars compared by immunohistochemistry and laser confocal microscopy: type I and III collagens. *Int Wound J* 2009; 6(6): 445 – 452.
12. El-Zawahry, M.B., Abdel El-Hameed El-Cheweikh, H.M., Abd-El-Rahman Ramadan, S., Ahmed Bassiouny, D., Mohamed Fawzy, M.: Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of skin diseases. *Eur J Dermatol* 2007; 17(6): 469 – 475.
13. Gambichler, T., Sauermann, K., Altintas, M.A., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: Acute effect of solar-simulated radiation on epidermal thickness assessed by confocal laser scanning microscopy in vivo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(5): 638 – 639.
14. Gambichler, T., Sauermann, K., Altintas, M.A., Paech, V., Kreuter, A., Altmeyer, P., Hoffmann, K.: Effects of repeated sunbed exposures on the human skin. In vivo measurements with confocal microscopy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20(1): 27 – 32.

Hidradenitis suppurativa (Hurley II) u pacienta s tumorom Buschke Lowenstein (HPV 6, 16 pozitívny) s prechodom do verukózneho spinocelulárneho karcinómu a psoriázou (kazuistika)

Hidradenitis suppurativa (Hurley II) in a patient with tumour Buschke Lowenstein (HPV6, 16 positive) transforming into the squamous cell carcinoma and with psoriasis vulgaris (case report)

Péčová, K. jr.¹, Plank, L.²

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

korešpondencia: klaudiapecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad 43-ročného pacienta, abstinujúceho etylika, silného fajčiara, s prejavmi hidradenitis suppurativa (ďalej HS) v axilách obojstranne, ako aj v genitoanálnej oblasti, klasifikované ako štádium Hurley II. V prostredí s HS infekciou vírusom ľudského papilómu (HPV 6, 16) sa v genitoanálnej oblasti vytvorili gigantické condylomata acuminata (tumor Buschke Lowenstein) s postupným prechodom do dobre diferencovaného spinocelulárneho karcinómu invadujúceho do hlbokého podkožia gluteálnej oblasti, steny rekta, s deštrukciou os sacrum a s metastazovaním do regionálnych inguinálnych lymfatických uzlín.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa – Hurley II, (HPV 6, 16), tumor Buschke Lowenstein, carcinoma spinocellulare

Abstract

The authors present a case of a 43-year old patient, an abstainer from ethyl addiction, a smoker with lesions of hidradenitis suppurativa (HS) Hurley II stage in both axillar and genitoanal regions. After infection with human papiloma virus (HPV 6, 16), nearly within two years in perianal region developed giant condylomata acuminata (tumour Buschke Lowenstein), slowly transforming into the well-differentiated squamous cell carcinoma invading deep subcutaneous tissues, the wall of the rectum, destroying os sacrum and metastasing into the regional inguinal lymph nodes.

Key words: hidradenitis suppurativa – Hurley II, (HPV 6, 16), tumour Buschke Lowenstein, squamous cell carcinoma

Úvod

Spinocelulárny karcinóm kože (ďalej SCC), ako vážna komplikácia HS, spravidla vzniká v miestach HS trvajúcich viac ako 20 rokov, najčastejšie v kombinácii s infekciou vírusom ľudského papilómu (HPV) s dvojročným prežívaním postihnutého jedinca [1, 2]. Takýto, veľmi zriedkavý prípad HS a SCC v análnej oblasti prezentujeme.

Kazuistika

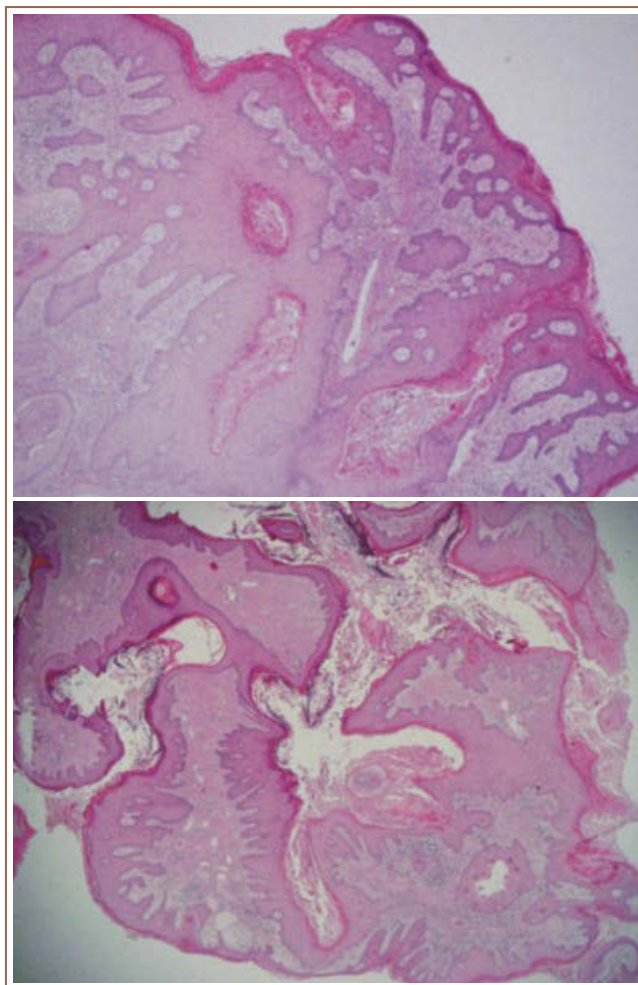
Pacient vo veku 43 rokov (180 cm výška, 76 kg hmotnosť), rozvedený, nezamestnaný, otec dvoch detí, silný fajčiar (viac ako 20 rokov fajčí 20 až 30 cigariet denne), posledné 3 roky abstinujúci etylik, s rodinnou anamnézou psoriázy (má ju dcéra, brat a 2 bratrance z otcovej strany), dostavil sa s gigantickými condylomata acuminata (tumor Buschke Lowenstein).

Asi pred 6-timi rokmi pozoroval tvorbu podkožných bolestivých inflamovaných vriedkov, ktoré sa tvorili v inguinálnej oblasti, aj perianálne, v miernejšej podobe v podpazuší obojstranne. Perianálne a na gluteách postupne progredovali do veľkosti 2 cm, šírili sa aj do hĺbky a vytekal z nich hnilobne zápachajúci hemoragicko-hnisový obsah. Lézie klasifikované ako abscesy a furunkuly boli opakovane chirurgicky incidované a drenované za antibiotického krytia. Počas pobytu na psychiatrickej klinike (protialkoholická liečba a liečba reaktívneho depresívneho syndrómu) sa v okolí konečníka začali tvoriť bradavičnaté až karfiolovité, pomerne rýchlo sa zväčšujúce ložiská, ktorým pacient spočiatku pre osobné a rodinné problémy nevenoval pozornosť. Pri vyšetrení mal pacient rozsiahle tumorózne ložisko v priemere asi 25 cm na povrchu s mnohopočetnými kondylomatóznymi verukóznymi útvarmi až do 3 cm prominujúcimi nad niveau okolitej kože, postihujúce od análneho otvoru cez rima

pudivnosti asi 2/3 obidvoch gluteí. Povrch tumoru, ako aj okolitá koža boli lividne zapálené, infiltrované, na periférii s viacpočetnými abscesmi zasahujúcimi do hlbokého podkožia a prominujúcimi nad niveau okolitej kože, s mohutnou secernáciou sangvinolentného, hnisového hnľobne zápachajúceho sekrétu s opakovanými hemorágiami (Obr. 1). Vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) zobrazilo v análnej aj perianálnej oblasti rozsiahly povrchový nepravidelný členitý útvar, prechádzajúci na intergluteálnu a gluteálnu oblasť obojstranne s deštrukciou kostrče, infiltrujúci podkožie, gluteálne svaly, musculus levator aj vonkajšiu vrstvu steny rekta, ako aj lymfatické uzliny pod gluteálnymi svalmi, v ingvínach a v presakrálnej oblasti. Vzdialené metastázy ani iný patologický nález CT vyšetrením pľúc a mediastína, ako aj ultrasonografiou orgánov abdomenu neboli potvrdené. Kultivačne bola z vytekajúceho obsahu opakovane izolovaná bohatá bakteriálna flóra – Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Alcaligenes odorans, Staphylococcus aureus, Bacteroides fragilis, Brevibacterium species, Peptostreptococcus species. Biopsia z tkaniva tumoru histologicky potvrdila dobre diferencovaný spinocelulárny karcinóm vzniknutý v prostredí tumoru Buschke Lowenstein (Obr. 2, 3). Metodikou molekulárnej biológie RealTime PCR DNA bola potvrdená prítomnosť z hľadiska onkogenity nízko rizikového HPV 6 typu a vysoko rizikového typu HPV 16. Liečebne laparoskopicky bolo pacientovi vykonané vyvedenie axiálnej sigmostómie.



Obr.1 • Tumor Buschke Lowenstein s prechodom do spinocelulárneho karcinómu, na periférii ložiska tvorba viacpočetných abscesov a fistúl



Obr. 2, 3 • Verukózný exo- aj endofyticky rastúci epitelový tumor s expanzívnym ohraničeným rastom. Epitel je dobre diferencovaný s minimálnymi atypiami buniek, v bazálnej vrstve epidermis je zvýšená mitotická aktivita vrátane výskytu sporadických atypických mitotických figúr. Intraepitelovo sú prítomné fokálne infiltráty neutrofilnými leukocytmi s formovaním intraepidermálnych abscesov. V dermis je denzný chronický zápalový infiltrát s okrskami čerstvého aj staršieho krvácania (H&E).

V podpazuší obojstranne boli prítomné dvojité otvorené komedá, ako aj rezíduá jazvenia po prebehnutom procese (Obr. 4,5). V kontexte s nálezom genitoanálnej oblasti popísaným ešte pred vznikom tumoru Buschke Lowenstein bol klinický obraz klasifikovaný ako HS štádium Hurley II. V minulosti bol liečený na ľahkú formu psoriázy s prejavmi na lakt'och, kolenách a v kapilícii s PASI do 1.

V biochemickom profile pacienta boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), ferritín, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, homocysteín, elektroforéza bielkovín – ELFO beta1, imunoglobulíny IgA, IgM, C3 a C4 zložka komplementu, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amyláza), kreatínfosfokináza, antistreptolyzín O (ASLO),

reumatoidný faktor, eozinofily, monocyty, bazofily, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, stolica na okultné krvácanie, pANCA (myeloperoxidáza), cANCA (PRO3), antinukleárne protilátky ANA, anti-ds DNA, anti-sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TSH, anti-TG, anti-TPO), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV p24Ag, HBsAg, HCV, TPFA, ale aj cytomegalovírus, vírus Ebstein Barrovej, boreliózu a onkomarkery PSA, CA199, CA125, CA153, CA724, negatívne bolo aj kvalitatívne vyšetrenie moču na Bence Jonesovu bielkovinu. Patologické biochemické parametre udáva Tabuľka č. 1. V sére bola opakovane prítomná frakcia paraproteínu (18,8 g). V ioptických vzorkách zo sliznice rekta, kože z lézii HS nebol histologicky dokázaný amyloid.

Z vyšetrení bola pacientovi ešte diagnostikovaná monoklonálna gamapatia IgG až s 18,8% koncentráciou paraproteínu v sére (Tabuľka č. 1), sideropenická anémia pri základnom ochorení, sekundárna trombocytóza pri zápalovom procese, arteriálna hypertenzia 2. štádium a obštrukčná ventilačná porucha stredného stupňa, bez reštrikčnej ventilačnej poruchy, bez hyperinflácie pľúc.

Pacient bol liečený intravenózne antibiotikami – cefuroxim 1,5 g 3-krát denne, ciprofloxacín 200 mg 2-krát denne a cefoperazon - sulbaktam 2,0 g 2-krát denne, opakovanými transfúziami krvi a intravenózne podávaným železom (Ferinject, Venofer), fraxiparin. Po príprave, s cieľom minimalizovania zápalu, krvných strát a stabilizácii pacienta bola onkológmi zahájená intenzívna aktinoterapia ERT na lineárnom urýchľovači, cieleňá na tumorózne masy genitoanálnej oblasti pacienta.



Obr. 4 • Mnohopočetné otvorené dvojité komedá s lokalizáciou v podpazuší, typické prejavy HS



Obr. 5 • Mnohopočetné otvorené dvojité komedá s lokalizáciou v podpazuší, typické prejavy HS (detail)

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	28,5 – 97,5	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	21,6 – 23,5	7,0 – 16,0	g/l
Albumín	16,0 – 29,0	35,6 – 50,0	g/l
ELFO albumín	0,260 – 0,146	0,520 – 0,670	
ELFO beta	0,161 – 0,187	0,090 – 0,150	
ELFO gama	0,424 – 0,578	0,120 – 0,220	
Kappa	65,34 – 59,61	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	49,66 – 49,96	5,71 – 26,30	mg/l
Kappa/lambda	1,32 – 1,19	0,26 – 1,65	
Sérové Fe	2,1 – 6,0	7,2 – 21,5	umol/l
Transferín-TRF	1,84	2,00 – 3,60	g/l

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre (pokračovanie)

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
Sýtenie železa STR	4,55	20,00 – 50,00	%
Leukocyty - WBC	16,0	3,90 – 10,00	10 9/l
Erytrocyty - RBC	4,34	4,50 – 6,00	10 12/l
Hemoglobín - HGB	84	140 – 179	g/l
HCT	0,29	0,39 – 0,54	l
MCV	66,7 – 71,0	82,0 – 98,0	fl
MCH	19,4 – 21,5	26,0 – 34,0	Pg
RDW	20,6 – 24,83	11,6 – 14,5	%
Trombocyty - PLT	700 – 948	140 – 400	10 9/l
Neutrofily	73,9 – 77,4	45,0 – 72,0	%
Lymfocyty	14,4 – 14,8	25,0 – 46,0	%
SSCA	7,6	0,0 – 1,5	ng/ml
CEA	4,81	0,0 – 3,4	ng/ml
CYFRA21-1	2,31	0,0 – 2,08	ng/ml
Beta-2-mikroglob	1,94 – 2,54	0,8 – 1,8	mg/l
Paraprotein	18,8	0,0	G

Vysvetlivky : MCV – stredný objem erytrocytov, MCH – stredný objem hemoglobínu, RDW – priemer trombocytov, CEA – karcinoembryonálny antigén, SSCA – antigén spinocelulárneho karcinómu

Diskusia

Medzi ochorenia asociované s HS, a teda možné komorbidity podľa Fimmelovej a Zouboulisa [3] môžeme považovať:

- ochorenia spojené s folikulárnou oklúziou - acne conglobata, dissekujúca celulitída kapilícia a pilonidálne cysty;
- zápalové ochorenia čriev (IBD) ako collitis ulcerosa a Crohnova choroba;
- synovitis, acne (conglobata, fulminans) SAPHO syndróm, pyoderma gangrenosum, ABD;
- spondyloartropatia;
- genetické ochorenia tvorby keratínu s folikulárnou oklúziou;
- iné genetické ochorenia;
- spinocelulárny karcinóm a adenokarcinóm.

Prvé dva prípady malígnej transformácie lézii HS, kvalitne popísané a aj verifikované Andersonom a Dockertym boli uverejnené ešte v roku 1958 [4]. Do roku 2008 bolo vo svetovom písomníctve uverejnených 43 a do roku 2011 už

64 takýchto prípadov [5], v poslednom období pribúdajú ďalšie prípady SCC u pacientov s HS [6, 7, 8, 9]. Najväčšiu štúdiu výskytu SCC u pacientov s HS, spolu 13 prípadov prezentovali v roku 2010 Lavogiez a spol. [10]. Až v 76% prípadov vzniklo ochorenie u mužov v priemernom veku 52 rokov, takmer vždy v genitoanálnej a gluteálnej oblasti zasahujúcej aj na vonkajšie genitálie a vnútorné strany stehien. V priemere ku malígnej transformácii došlo po 24 rokoch od vzniku prvých prejavov HS [4]. Diagnostika SCC v léziách HS je niekedy problematická, a preto sa prejavy imponujúce ako nádor odporúča opakovane bioptizovať, v prípade potreby až 7, niekedy aj viackrát, najlepšie v priebehu radikálnej chirurgickej hlbkej excízie postihnuteho tkaniva [4]. Hoci vznik SCC u pacientov s HS je veľmi zriedkavý, možno túto komplikáciu považovať za najzávažnejšiu zo všetkých komplikácií HS [5]. Relapsy SCC po radikálnej chirurgickej liečbe ako monoterapii sú žiaľ časté (44 – 48% prípadov nezávisle na histologickej klasifikácii diferenciacie nádoru), s relatívne vysokou agresivitou nádoru (5-ročné prežívanie v 61%). Postoperačná rádioliečba znižuje recidívy ochorenia o 30% [4].

Ukazuje sa, že okrem kofaktorov, ako sú dlhodobá tvorba abscesov, fistúl, sínusových traktov s prakticky permanentnou secernáciou hnisovo sangvinolentého obsahu hnľobne páchnuceho z veľkých následne jazviacich plôch HS typických pre genitoanálnu oblasť a gluteá, sa na vzniku malígnej transformácie HS na SCC podieľa aj prítomnosť vírusu ľudského papilómu – predovšetkým vysokorizikových HPV typov, ktoré významne zvyšujú onkogénnu transformáciu lézií HS. Lavogiez a spol. [10] vysoko senzitivnými metodikami PCR vo vzorkách z tkaniva 8 pacientov s SCC potvrdili vo všetkých prípadoch prítomnosť alfa HPV s nízkym rizikom onkogenity typ (HPV-6), alfa-HPV s vysokým rizikom onkogenity typy (HPV-16, HPV-68), pričom HPV-16 bol prítomný v 7 prípadoch z 8, ďalej boli potvrdené aj beta-HPV (typy 17, 22, 23, 38, 76, a 80). Proces nádorovej transformácie za podmienok HPV infekcie lézií HS môže ešte významne akcentovať liečbou resp. priamo navodiť liečba molekulami anti-TNF-alfa, ktoré sa v súčasnosti s úspechom využívajú v liečbe HS štádií Hurley II a III [10].

Prejavy HS u prezentovaného pacienta v genitoanálnej a gluteálnej oblasti, pôvodne diagnostikované ako recidivujúce abscesy a furunkuly, boli opakovane chirurgicky incidované, drenované, liečené lokálne aplikovanými dezinficienciami, sporadicky aj pod antibiotickou clonou. Prejavy HS v axilách pacient nikdy vyšetrujúceho lekárovi neukázal, nakoľko podľa jeho údajov boli diskrétné. Ku infekcii HPV došlo počas permanentnej ebieoty pacienta, detaily infikovania si pacient nepamätá. Alkoholické nápoje požíval z dôvodu závažných osobných a rodinných problémov, alkohol mu tiež pomáhal riešiť opakujúce sa depresívne stavy. V priebehu opísaného obdobia života, podľa údajov pacienta sa v okolí konečníka postupne začali tvoriť drobné bradavičnaté výrastky, neskôr celé trsy pripomínajúce karfiol. Pacient sa za uvedený nález hanbil, a preto spočiatku svoje problémy neudal ošetrujúceho lekárovi na psychiatrickej klinike. Vyšetrit' sa dal až v období rozsiahlych prejavov ochorenia, kedy stav bol už sprevádzaný teplotami.

Z odborného hľadiska ide o zriedkavý prípad rýchlo progredujúcich (2 roky) prejavov gigantických condylomata acuminata v mieste lézií HS Hurley II štádium s prechodom do dobre diferencovaného SCC. Progresii ochorenia ako kofaktor pomohol silný nikotinizmus (30 cigariet denne viac ako 20 rokov), ako aj ťažký alkoholizmus. Predpokladáme,

že pod vplyvom chronického zápalu spojeného s hnisáním a opakovanými hemorágiami z lézií vznikla aj monoklonálna gamapatia s pomerne vysokými hodnotami sérového paraproteínu sprevádzaná sideropenickou anémiou. Po absolvovaní aktinoterapie bude preto potrebné aj naďalej sledovať pacienta aj s vykonaním trepanobiopického vyšetrenia kostnej drene za účelom bližšej špecifikácie nálezu v zmysle perpektívneho vzniku MGUS, spiaceho plazmocytómu, resp. vylúčenia mnohopočetného plazmocytómu.

Záver

Ide o zriedkavý, poučný prípad HS (Hurley II), kde v podmienkach ťažkého etylizmu a nikotinizmu došlo k infekcii HPV6, 16 perianálnej a gluteálnej oblasti v mieste lézií HS s rýchlym vytvorením prejavov tumoru Buschke Lowenstein a s prechodom do dobre diferencovaného SCC. Nakoľko ochorenie komplikuje monoklonálna gamapatia IgG s vysokou hodnotou paraproteínu v sére, je potrebné pacienta okrem liečby tumoru a HS v genitoanálnej oblasti sledovať pre možnosť prechodu do mnohopočetného plazmocytómu.

Schenfeld [9] poznatky o vzniku SCC u pacientov s HS sformuloval do 6-tich zásadných poznatkov, ktoré vystihujú celú problematiku:

- dlho trvajúce ochorenie postihujúce veľké anatomické plochy liečené mnohými minimálnymi chirurgickými intervenciami vykonávanými počas mnohých mesiacov a rokov;
- pomer muži/ženy je 5:1;
- SCC nevzniká v axilárnych léziách HS;
- trvanie HS pred vznikom a diagnózou SCC sa pohybuje v rozpätí 2 – 50 rokov, najčastejšie od 20 – 30 rokov;
- miesto označované ako neoplastický region varíruje od 2,5 do 25 cm v priemere a u veľa pacientov sa označuje ako veľké;
- SCC vzniká častejšie v léziách HS štádia Hurley II, ako Hurley III.

Vhodné je tiež pred zahájením liečby HS molekulami anti-TNF-alfa vyšetrit' lézie HS na HPV infekciu.

Literatúra

- Cosman, B.C., O'Grady, T.C., Pekarske, S.: Verrucous carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 342 – 346.
- MacLean, G.M., Coleman, D.J.: Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 709 – 712.
- Fimmel, S., Zouboulis, Ch.C.: Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermo-Endocrinology* 2010; 2: 9 – 16.
- Constantinou, C., Widom, K., Desantis, J., Obsmann, M.: Hidradenitis suppurativa complicated by squamous cell carcinoma. *American Surgeon* 2008; 74: 1177 – 1181.
- Losanoff, J.E., Sochaki, P., Khoury, N., Levi, E., Salwen, W.A., Basson, M.D.: Squamous cell carcinoma complicating chronic hidradenitis suppurativa. *American Surgeon* 2011; 77: 1449 – 1453.
- Herschel, S., Laske, J., Stein, A.: Squamous cell carcinoma arising in hidradenitis suppurativa. *JDDG* 2014; 417 – 419.

7. Chu, E.Y., Kovarik, C.L., Lee, R.A.: Lymphedematous verrucous changes simulating squamous cell carcinoma in long-standing hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol* 2012; 52: 808 – 812.
8. Pagliarello, C., Paradisi, A.: The penils of a defective medical communication: fatal neglected squamous cell carcinoma arising in perineal hidradenitis suppurativa. *Case Rep Dermatol*.
9. Scheinfeld, N.: A case of a patient with stage III familial hidradenitis suppurativa treated with 3 courses of infliximab and died of metastatic squamous cell carcinoma. *Dermatology Online Journal* 2014; 20(3): 17.
10. Lavogies, C., Delaporte, E., Darras-Vercambe, S., DeLassalle, E.M., Castillo, C., Mirabel, X., Laurent, F., Patenotre, P., Gheit, T., Talmant, J.C., Beylot-Barry, M., Martinot, V., Piette, F., Aubin, F., Mortier, L.: Clinicopathological study of 13 cases of squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2010; 220: 147 – 153.

Ťažká forma hidradenitis suppurativa s letálnym koncom (kazuistika) The severe lethal form of hidradenitis suppurativa (case report)

Péčová, K. jr.¹, Plank, L.², Szépe, P.², Adamicová, K.²

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

korešpondencia: klauadiapecova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej formy hidradenitis suppurativa (ďalej HS) Hurley III s postihnutím axíl obojstranne, ako aj genitoanálnej oblasti, zasahujúce až na vnútorné a vonkajšie strany stehien obidvoch dolných končatín, s mohutnou fistuláciou a secernáciou sangvinoletného a hnisového obsahu putridne páchnuceho. Okrem HS a extrémnej obezity (BMI 42,45) bol pacient (pôvodne ťažký fajčiar) liečený na diabetes mellitus 2 typ, s incipientnými prejavmi nefrosklerózy, hypertenzie, ischemickej choroby srdca, polypózy hrubého čreva s resekciiou polypov v colon transversum a so sekundárnym imunodeficitom celulárnej imunity so známami chronickej zápalovej aktivity. Vyšetreniami boli ešte diagnostikované monoklonálna gamapatia IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívna plazmocytóza kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože, sekundárna sideropenická anémia stredne ťažkého stupňa, ľahká konzumpčná koagulopatia a cholecystolithiasis. Počítačová tomografia pľúc a orgánov abdomenu, panvy a skeletu zobrazili zväčšené paraaortálne lymfatické uzliny vo výške kardioezofageálneho prechodu, ako aj zväčšené vonkajšie inguinálne a iliacké lymfatické uzliny, klasifikované ako reaktívne, bez ložísk prejasnenia skeletu alebo lytických lézií kostí. Biologickou liečbou molekulou anti-TNF-alfa došlo už po troch mesiacoch ku 60% regresii kožných prejavov HS. V štádiu prípravy na radikálne operačné riešenie HS pacient náhle umrel.

Kľúčové slová: Hidradenitis suppurativa – Hurley III, monoklonálna gamapatia IgG, adalimumab

Abstract

The authors present a case of severe form of hidradenitis suppurativa (HS) – Hurley III, affecting both axillar, as well as genitoanal regions propagating also into the thighs of both legs with multiple confluent abscesses and fistulation. From the multiple fistulas flows out a huge amount of sangvinolent, purulent odoring content. Apart from a HS and extreme obesity, the patient (previously heavy smoker) was treated for diabetes mellitus type II, nephrosclerosis, hypertension, ischemic heart disease, intestinal polyposis with the resection of the colon transversum, cholecystolithiasis and the secondary immunodeficiency with the signs of chronic inflammation. Haematologic investigation confirmed also monoclonal gammopathy IgG, IgA, reactive bone marrow plasmocytosis with polyclonal dysproteinemia due to chronic inflammation, splenomegaly, secondary sideropenic anemia, light consumption coagulopathy. CT scan of the lung, abdominal organs, pelvis and skeletal bones verified enlarged paraaortal lymph nodes especially on the cardio-oesophageal level, also enlargement of inguinal and iliac lymph nodes, all of them classified as reactive, without lytic bone's lesions. The biologic treatment with molecule anti-TNF-alfa with 60% regression of HS lesions in all localisations. During preparations to the surgery treatment, patient suddenly died.

Key words: hidradenitis suppurativa – Hurley III, monoclonal gammopathy IgG, adalimumab

Úvod

Na prípade ťažkej formy HS s letálnym koncom chceme upozorniť na závažnosť tohto ochorenia, ktoré pri dlhodobom, niekoľkoročnom trvaní, v dôsledku vzniknutých komplikácií môže priamo ohroziť život pacienta.

Kazuistika

Na kliniku sa dostavil 61-ročný muž, pôvodne automechanik, s extrémnou obezitou (BMI 42,45 s množstvom tuku 48,65% telesnej hmotnosti), s abdominálnou obezitou (obvod pásu 135 cm). Pacient celý život býval v blízkosti továrne na výrobu pesticídov.

Hidradenitis suppurativa bola klasifikovaná ako Hurley III s postihnutím obidvoch axíl, ingvinálnej, perianálnej a perineálnej oblasti. V podpazuší boli prejavy HS miernejšie s miernejšou secernáciou v zjazvenom tkanive po prebehnutom procese. Podstatne závažnejší bol nález v ingvinálnej a perianálnej oblasti, kde sa tvorili viacpočetné podkožné abscesy a fistuly vzájomne komunikujúce s vytekajúcim hnisovým obsahom s prímiesou krvi a s jazvením kože aj podkožia v mieste aj v okolí lézií. Proces zasahoval aj na vnútorné a vonkajšie strany obidvoch stehien takmer až ku kolenám (Obr. 1). Podľa údajov pacienta ochorenie trvalo 11 rokov nepretržite a začalo bez známych spúšťacích faktorov. Pacient bol v minulosti silný fajčiar,

asi 20 rokov fajčil minimálne 20 cigariet denne. Okrem HS a extrémnej obezity bol pacient liečený perorálnymi antidiabetikami na diabetes mellitus 2. typ, s incipientnými prejavmi nefrosklerózy, hypertenzie, ischemickej choroby



Obr. 1 • Prejavy HS zasahujúce až na vnútorné strany stehien, jazvenie, fistulácia

srdca, polypózy hrubého čreva s resekciami polypov v colon transversum (kolonoskopiou m. Crohn aj colitis ulcerosa vylúčené) a so sekundárnym imunodeficitom celúľárnej imunity so známami chronickej zápalovej aktivity. Vyšetreniami mu boli ešte diagnostikované monoklonálna gamapatia IgG a IgA so splenomegáliou (slezina veľkosti 165 x 80 mm), reaktívna plazmocytóza v kostnej dreni s polyklonálnou dysproteínémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože „monoclonal gammopathy of undertermined significance“ (MGUS), sekundárna sideropenická anémia stredne ťažkého stupňa pri chronických krvných stratách z defektov kože, ľahká konzumpčná koagulopatia (konzumpcia zložiek protrombinového komplexu pri krvácaní z kožných lézií – Tabuľka č. 1) a cholecystolithiasis (konkrementy 22 x 7 mm). Počítačová tomografia pľúc a orgánov abdomenu, panvy a skeletu zobrazili zväčšené paraaortálne lymfatické uzliny vo výške kardioezofageálneho prechodu, ako aj zväčšené vonkajšie inguinálne a iliacké lymfatické uzliny klasifikované ako reaktívne, bez ložísk prejasnenia skeletu alebo lytických lézií kostí.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	55,0 – 126,9	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	25,5 – 39,994	7,0 – 16,0	g/l
IgA	9,462 – 11,962	0,7 – 4,0	g/l
ELFO albumín	0,260 – 0,146	0,520 – 0,670	
ELFO beta	0,161 – 0,187	0,090 – 0,150	
ELFO gama	0,424 – 0,578	0,120 – 0,220	
Beta-2-mikroglob	5,86 – 6,98	0,80 – 1,80	mg/l
Albumín	16,0 – 24,4	35,6 – 50,0	g/l
ALP	2,36 – 3,41	0,50 – 2,20	ukat/l
Sérové Fe	2,3 – 5,3	7,2 – 21,5	umol/l
Transferín-TRF	0,72 – 1,55	2,00 – 3,60	g/l
Sýtenie železaSTR	9,1 – 22,86	20,00 – 50,00	%
Leukocyty - WBC	6,3 – 17,8	3,90 – 10,00	10 9/l
Erytrocyty - RBC	3,51 – 4,57	4,50 – 6,00	10 12/l
Hemoglobín-HGB	81 – 106	140 – 179	g/l
HCT	0,28 – 0,33	0,39 – 0,54	1
MCV	65,4 – 81,7	82,0 – 98,0	fl
MCH	18,8 – 25,1	26,0 – 34,0	Pg
RDW	16,8 – 23,3	11,6 – 14,5	%
Trombocyty-PLT	319 – 606	140 – 400	10 9/l
Neutrofily	59,7 – 81,0	45,0 – 72,0	%
Lymfocyty	14,5 – 20,3	25,0 – 46,0	%
PT	57,3 – 67,2	75,0 – 120,0	%
PT:INR	1,31 – 1,46	75,0 – 120,0	%
Calcium-Ca	1,92 – 2,02	2,20 – 2,65	mmol/l
ASLO	6,4 – 2997,0 – 541,6	0,0 – 200,0	U/ml
Paraprotein	+ (10) – prekrytý	mafrakciou séra	G

Vysvetlivky: MCV - stredný objem erytrocytov, MCH - stredný objem hemoglobínu, RDW - priemer trombocytov, PT - protrombínový čas, PT-INR - protrombínový čas INR, ALP - alkalická fosfatáza, ASLO - antistreptolýzín O

V biochemickom profile pacienta boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Mg), ferritin, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, elektroforéza bielkovín - ELFO alfa 1, ELFO alfa 2, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amylázy), reumatoidný faktor, fibrinogén, fagocytárna aktivita – FA-SC (mikroskopicky kvasinky), fagocytárna aktivita FA-PC (oxydačné vzplanutie, stimulačný index), eozinofily, monocyty, bazofily, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, stolica na okultné krvácanie, pANCA, cANCA, antinukleárne protilátky ANA, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TRH), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV 1/2, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus- CMV, vírus Epstein-Barrovej – EBV a boreliózu. V sére bola opakovane prítomná frakcia paraproteínu (viac ako 10,0 g), ktorú však prekryvala frakcia gama, a preto bola problematicky exaktne kvantifikovaná (Tabuľka č. 1). V bioptických vzorkách zo sliznice rekta, kože z lézií HS a z kostnej drene nebol histologicky dokázaný amyloid.

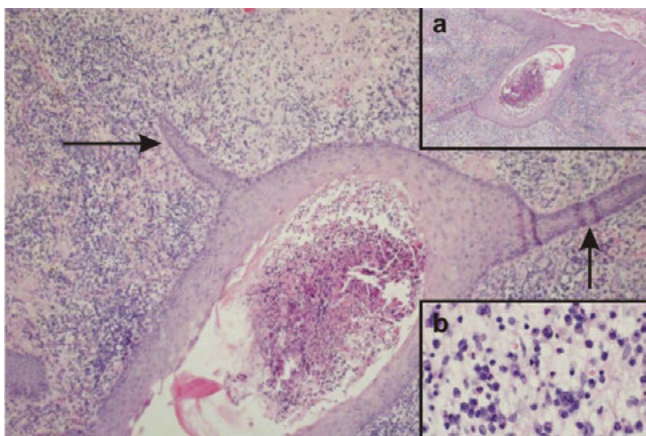
Kultivačne boli z lézií kože opakovane izolované *Corynebacterium species*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiela pneumoniae*, *Providencia stuarti*, *Acinetobacter species*. *Staphylococcus species* koaguláza negatívny, *Streptococcus gama*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus beta-haemolyticus*, *Streptococcus constellatus*, *Peptostreptococcus species*.

Biopsia kože z inguinálnej oblasti z lézií HS (Obr. 2) zobrazila výrazné zrnčenie Langerhansových buniek (APC) v epiderme (CD1a+) (Obr. 3). Veľká väčšina zápalových buniek bola T-Ly pôvodu (CD3+). Fokálne boli prítomné skupinky B-Ly (CD20+). Iba úplne ojedinele bol detegovaný

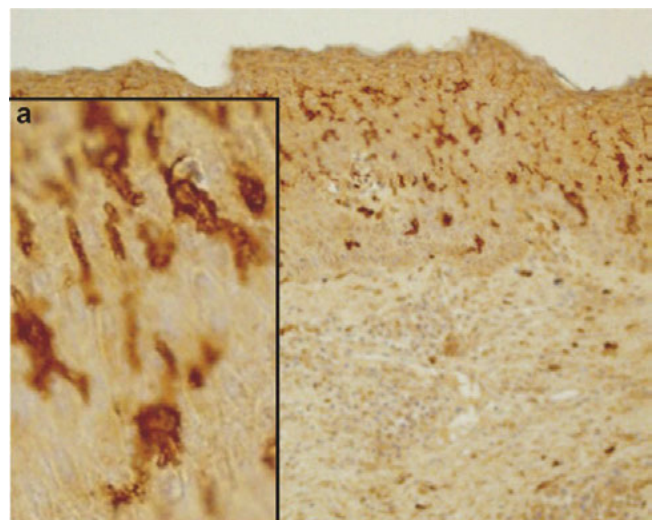
CD30+ element. Difúzne boli lokalizované histiocytové elementy (CD163+). Chronický zápalový infiltrát obsahoval aj početné polyklonové plazmocyty (kappa+/lambda+) (Obr. 4, 5). V abscese, v okolí abscesu a v epiteli epidermy ako aj folikulov boli detegované početné neutrofilné granulocyty (CHAE+).

Vo vzorke trepanobiopsie kostnej drene boli disperzné aj v intersticiálnych a perivaskulárnych zhlukoch nakopané zrelé plazmocyty (CD138+) v rozsahu 10 – 15%, ktoré exprimovali oba ľahké reťazce imunoglobulínov (kappa aj lambda) iba s miernou fyziologickou prevahou pozitivity kappa reťazca (kappa/lambda – 2:1), čo zodpovedá obrazu MGUS (Obr. 6).

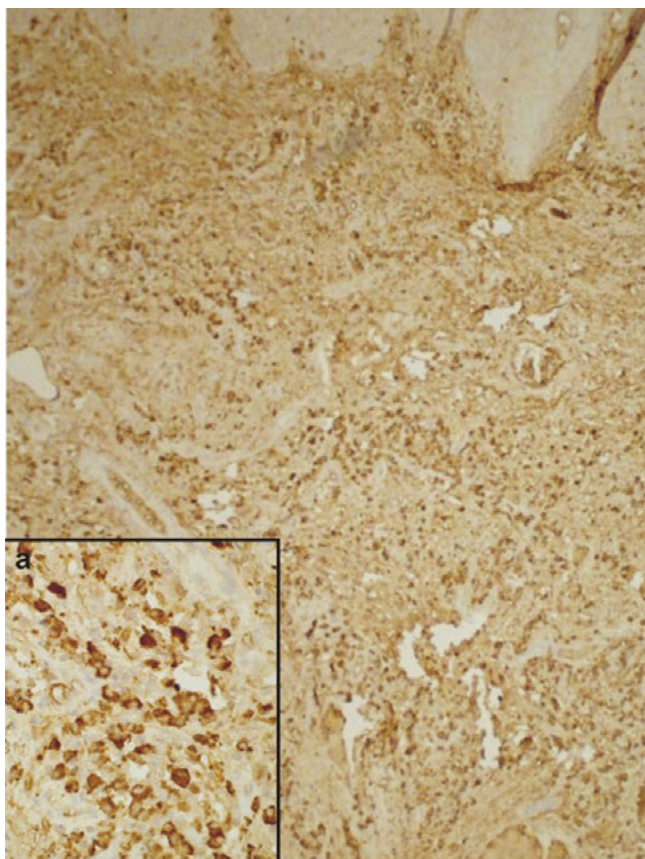
Hidradenitis suppurativa bola postupne liečená imunomodulačnou liečbou – podávaním autovakcíny Norga, immodinu, ribomunilu, bronchovaxomu. Antibiotická liečba bola cielená vždy na základe citlivosti na antibiotiká izolovaných kmeňov baktérií, ako ciprofloxacín, clindamycín, clindamycín v kombinácii s rifampicínom, amoxicilín + klavulanát, ampicilín, ceftazidim, cefoxitín, cefuroxim, meropenem, a pendeponizácia pre vysokú pozitivitu ASLO po prekonanom erysipelas. Pacient ďalej dostával metylprednisolon v dennej dávke až do 40 mg ako monoterapiu, neskôr aj v kombinácii s isotretinoinom (40 mg denne). Na našom pracovisku bola zahájená jednoročná biologická liečba molekulou anti-TNF alfa kombinovaná s rifampicínom 600 mg denne a clindamycínom 600 mg denne s probiotikami. Už po 3 mesiacoch biologickej liečby došlo asi k 60% regresii kožných prejavov HS vo všetkých lokalizáciách a k podstatnému zmierneniu secerencie z fistúl. Liečbu dopĺňali opakované hemosubstitúcie (transfúzie krvi) so substitúciou železa Veroferom i.v. s prechodom na perorálny Sorbifer durulex a Kanavit. Napriek uvedenej liečbe pacient náhle exitoval v mieste trvalého bydliska.



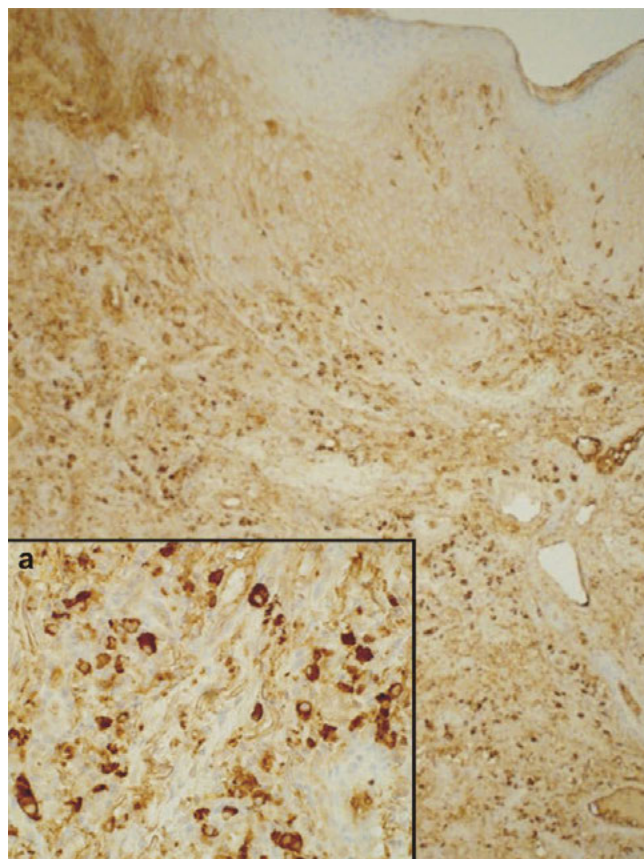
Obr. 2 • HS zobrazené 2 sinusové trakt (a – detail) a mohutný chronický zápalový infiltrát dermis, zložený predovšetkým z T lymfocytov, početných predovšetkým fokálne situovaných B – lymfocytov, difúzne situované histiocytové elementy (H&E); (b – ložiskové zhluky plazmocytov, detail)



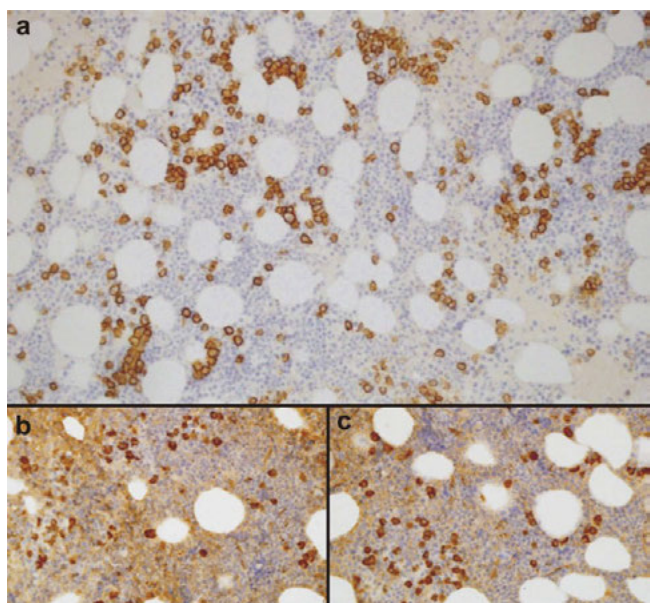
Obr. 3 • Zmnoženie Langerhansových buniek v epidermis inguinálnej oblasti lézií HS (pozitivita CD1a), (a – detail)



Obr. 4 • Pozitivita ľahkých reťazcov kappa v početných polyklonových plazmocytoch v dermis (a – detail – imunohistochemické farbenie)



Obr. 5 • Pozitivita ľahkých reťazcov lambda v početných polyklonových plazmocytoch v dermis (a – detail – imunohistochemické farbenie)



Obr. 6 • a) Infiltrácia kostnej drene zrelými plazmocytmi (pozitivita CD138), v rozsahu 10–15%; b) pozitivita ľahkých reťazcov kappa v plazmocytárnych infiltrátoch kostnej drene; c) pozitivita ľahkých reťazcov lambda v plazmocytárnych infiltrátoch kostnej drene.

Diskusia

U prezentovaného prípadu bola príčinou vzniku všetkých komplikácií HS s permanentnou hnilobne zápachajúcou intenzívnou masívnou secerenciou purulentnosangvinolentného sekrétu zo všetkých lézií ochorenia v prostredí extrémnej obezity pacienta (BMI 42,45) s veľkým rizikom vzniku náhlej kardiovaskulárnej príhody. Samotná obezita je tiež považovaná za významný rizikový faktor vzniku HS. Uvedený stav mohol byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG a IgA so splenomegáliou, reaktívnej plazmocytozy kostnej drene s polyklonálnou dysproteinémiou pri chronickom zápalovom ochorení kože suspektom „monoclonal gammopathy of undertermined significance“ (MGUS), sekundárnej sideropenickej anémie stredne ťažkého stupňa pri chronických krvných stratách z defektov kože, ľahkej konzumpčnej koagulopatie (konzumpcia zložiek protrombinového komplexu pri krvácaní z kožných lézií), čo pri jedenásťročnom trvaní ochorenia významným spôsobom oslabovalo celkový stav organizmu a vyčerpávalo pacienta. Vo vzťahu ku vzniku monoklonálnej gamapatie mohli zohrať dôležitú úlohu okrem už uvedených dát, aj spomínaná extrémna obezita [1], ako aj celoživotné bydlisko pacienta pri chemickom továrni na výrobu pesticídov, o ktorých sa vo vzťahu k vzniku

MGUS diskutuje [2]. Ochorenie významným spôsobom skomplikoval prekonaný erysipelas cruris ako aj diabetes mellitus. Možná amyloidóza histologickými vyšetreniami nebola dokázaná. Ťahké reťazce kappa a lambda, ako aj index kappa/lambda v sére a v moči pacienta, rovnako ako aj homocysteín a troponín I v sére, parametre potrebné pre verifikáciu MGUS, ako aj kardiovaskulárneho rizika, neboli z technických príčin vyšetrené. Pacient po úspešnej liečbe vrátane podávania adalimumabu (60% regresia prejavov ochorenia oproti pôvodnému nálezu) bol pripravovaný na konečnú fázu liečby HS chirurgickými zákrokmi, k čomu pre náhly exitus v mieste bydliska nedošlo. Nakoľko za najzávažnejšiu zo všetkých s HS asociovaných ochorení u pacienta považujeme monoklonálnu gamapatiu pre jej možný plynulý prechod do mnohopočetného plazmocytómu, tento nález bližšie analyzujeme.

Monoklonálna gamapatia neistého významu, v minulosti označovaná tiež ako benígna monoklonálna gamapatia (monoclonal gammopathy of undetermined significance – MGUS) je termín, ktorý sa používa pri náleze prítomnosti klonu plazmatických buniek v kostnej dreni bez známok malígnej proliferácie ani poškodenia organizmu monoklonálnym imunoglobulínom alebo klonálnou proliferáciou plazmocytov. Monoklonálna gamapatia je termín biochemický a zodpovedá nálezu monoklonálneho imunoglobulínu v krvi alebo v moči, pričom monoklonálny imunoglobulín je vždy produkovaný jedným klonom plazmatických buniek. Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu je potrebné sledovať aj sérové hodnoty ťahkých kappa (referenčné hodnoty 3,30 – 19,4 mg/l) a voľných lambda (referenčné hodnoty 5,7 – 26,3 mg/l) reťazcov, s normálnymi hodnotami pomeru kappa/lambda 0,26 – 1,65, pričom pomer pod 0,26 znamená klonalitu ťahkých reťazcov lambda a nad 1,65 klonalitu ťahkých reťazcov kappa [3].

Nakoľko medzi MGUS a mnohopočetným myelómom je kontinuálny plynulý prechod, ktorý je významný už do 10 rokov trvania MGUS a zvyšuje sa s ďalším odstupom času, boli pre stanovenia diagnózy MGUS určené skupinou “International Myeloma Working Group“ – IMWG (2003 – 4) revidované v roku 2010 [5, 6] medzinárodne platné diagnostické kritériá: prítomnosť sérového M-proteínu (paraproteín) menej ako 3,0 g/dl, sérová koncentrácia monoklonálneho imunoglobulínu nesmie presiahnuť hodnotu 30,0 g/l; počet klonu plazmatických buniek v kostnej dreni je do 10%, plazmatická hladina vápnika, hemoglobínu a kreatinínu je v rámci referenčných hodnôt, teda nie sú prítomné hyperkalcinémia (hodnoty sérového kalcia vyššie resp. rovné 11,5 mg/dL), renálna insuficiencia (sérový kreatinín vyšší resp. rovný 2mg/dL), anémia (hemoglobín pod 10g/dL, alebo nad 2g/dL) nie sú prítomné nijaké lytické

ložiská skeletu (5), ani známky amyloidózy, alebo známky poškodenia orgánu monoklonálnym imunoglobulínom, tzv. ochorenie depozít ťahkých reťazcov (light chain deposition disease – 7). Spiaci mnohopočetný myelóm („smoldering multiple myeloma“ – SMM) charakterizuje prítomnosť M-proteínu v sére (paraproteín) v hodnote nad, resp. rovnaj 3,0g/dL a infiltrácia kostnej drene klonom plazmocytov nad resp. rovným 10% a neprítomnosť tzv. CRAB kritérií pre mnohopočetný plazmocytóm.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloproliferáciu je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázu a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [3]. Monoklonálny imunoglobulín v sére a v moči je indikované vyšetriť pri patologickej únave a nevykonnosti, bolesti hlavy, bolesti kostí trvajúcich viac ako mesiac, zhoršení funkcie obličiek, normochrómnej anémii, resp. pancytopenii, hyperkalcinémii (polyúria, polydipsia, dehydratácia, obstipácia), opakovaných infekciách, epistaxe, krvácaní z ďasien, nefrotickom syndróme, nevysvetliteľnej kardiálnej insuficiencii, malabsorpcii, periférnej neuropatii, syndróme karpálneho tunela, náhodne zistenej zvýšenej sedimentácii erytrocytov. Okrem uvedenej symptomatológie monoklonálna gamapatia môže sprevádzať viacero závažných ochorení, ku ktorým patria aj niektoré dermatologické autoimunitné ochorenia, ako napríklad sklerodermia. Výskyt MGUS môže byť aj u pyoderma gangrenosum [3] a ako vyplýva z našej štúdie, aj u HS predovšetkým štádiom Hurley III sprevádzané obezitou.

Frekvencia výskytu MGUS v humánnej populácii je rasovo a etnicky rozdielna. Vyšší výskyt MGUS je u obéznych jedincov [1], jedincov nad 50 rokov (3% populácie), nad 70 rokov (5% a viac), mužov, ako aj u osôb žijúcich na vidieku ako v mestách v dôsledku možného vplyvu pesticídov [2, 8]. Ochorenie MGUS je tiež charakterizované génovou nestabilitou, ako je primárna chromozómová translokácia postihujúca často lokus pre ťahký reťazec imunoglobulínu 14q32, ďalej hyperdiploidita, delécia chromozómu 13 a pod. [3].

Záver

Na prezentovanom prípade chceme upozorniť na závažnosť ochorenia HS, v prípade ktorého je potrebné adekvátnou a skorou liečbou predísť závažným komplikáciám ochorenia s bezprostredným ohrozením života pacienta.

Literatúra

1. Landgren, O., Rajkumar, S.V., Pfeiffer, R.M., Kyle, R.A., Katzmann, J.A., Dispenzieri, A.: Obesity is associated with an increased risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance among black and white women. *Blood* 2010;116: 1056 – 1059.
2. Landgren, O., Kyle, R.A., Hoppin, J.A., Beane Freeman, L.E., Cerhan, J.R., Katzmann, J.A.: Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386 – 6391.
3. Adam, Z., Krejčí, M., Hájek, R., Pour, L., Neubauer, J., Trbušek, M.: Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. S. 203 – 208. In: Adam, Z., Krejčí, M., Vorlíček, J. a kol.: Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. Doplněné a zcela přepracované vydání. Grada Publishing a.s. Praha 2008; s. 390.
4. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 21(5): 749 – 757.
5. Kyle, R.A., Durie, B.G., Rajkumar, S.V., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic multiple myeloma): IMWG consensus perspectives risk factors progresioon and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121 – 1127.
6. Agarwal, A., Ghobrial, I.M.: Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current undstanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985 – 994.
7. Landgren, O.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology* 2013; 478 – 487.
8. Saleun, J.P., Vicariot, M., Deroff, P., Morin, J.F.: Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistere, France. *J Clin Pathol* 1982; 35: 63 – 68.

Dvojkřídlovce spôsobujúce myiázy u človeka

Diptera species as the cause of Myiasis in human

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave

korešpondencia: RNDr. Vladimír Straka, ul. Gogoľova 10/30,
036 01 Martin, SR, straka48@gmail.com

Súhrn

V predložennom príspevku autor zhrnul prípady myiáz na človeku, spôsobených larvami dvojkřídleho hmyzu (Diptera). Ich zástupcovia sú radení do 22 čeľadí, podradov Nematocera a Brachycera. Najvýznamnejšie druhy patria do podradu Brachycera, Cyclorrhapha. Z nich najdôležitejšou skupinou sú čeľade Calliphoridae, Sarcophagidae a Oestridae. Autor ďalej v pripojenej tabuľke podáva klasifikáciu rôznych skupín a podskupín myiáz (Tabuľka č. 1) a fotodokumentáciu najčastejších druhov, ktoré ich vyvolávajú.

Kľúčové slová: myiázy, Diptera, klasifikácia myiáz

Abstract

The author presented the case reports of myiasis of man created by larvae of Diptera species. Their representative species are classified into 22 families of suborder Nematocera and Brachycera. As central of them we include in suborder Brachycera, Cyclorrhapha. The most important groups are the families Calliphoridae, Sarcophagidae and Oestridae. Further the author presents the classification of different species of myiasis (Tab.No.1) and shows the pictures of the most important species.

Key words: myiasis of man, Diptera, classification

Úvod

Myiázami nazývame prípady napadnutia ľudského tela, alebo teplokrvných živočíchov larvami dvojkřídlovcov (Diptera), ktoré aspoň v počiatočnej perióde sa živia časťami ich živého, alebo časťami odumretého tkaniva. Ide o infestácie orgánov, alebo živých tkanív stavovcov, teda aj človeka. Larvy nachádzame v otvorených ranách alebo rôznych mokvavých procesoch, kde sa živia priamo odumretým, nekrotickým alebo aj živým tkanivom hostiteľa. Okrem priameho poškodzovania organizmu majú myiázotvorné dvojkřídlovce význam pri prenose nákaz, hlavne pôvodcov infekčných hnačiek, cýst a oocýst prvokov a vajíčok helmintov. V nasledujúcom texte sa chceme venovať konkrétnym druhom myiázotvorných dvojkřídlovcov, ich klasifikácii s uvedením fotografií najvýznamnejších druhov.

Diskusia

Myiázy sú spôsobované larvami myiázotvorných múch patriacich do radu dvojkřídlovcov (Diptera) a prevažne do podradu kruhošvých múch (Brachycera, Cyclorrhapha). Veľmi zriedkavé sú prípady myiáz spôsobené dvojkřídlovcami patriacimi do podradu komárov (Nematocera; Anisopodidae, Tipulidae, Psychodidae,) alebo rovnošvých múch (Brachycera, Orthorrhapha; Scenopinidae, Tabanidae, Therevidae). Najvýznamnejšie druhy patria do troch čeľadí, a to Calliphoridae, Sarcophagidae a Oestridae. Myiázotvorné dvojkřídlovce rozdeľujeme do troch kategórií,

a to podľa toho, aké orgány a tkanivá larvy napádajú, ďalej podľa spôsobu parazitizmu a podľa toho, aký majú vplyv na hostiteľa. Z pohľadu napadnutia orgánov delíme myiázy na: myiázy rán (traumatické); myiázy kože a podkožia (dermálne a subkutánne); myiázy očí (oftalmomyiázy); myiázy uší (aurikulárne); myiázy nosa (nazofaryngeálne); myiázy mozgu (cerebrálne); myiázy úst (orálne); myiázy pľúc (pulmonálne); myiázy urogenitálneho systému; myiázy čriev (intestinálne); myiázy rekta a myiázy sanguinovorné (auchmeromyiázy).

Podľa spôsobu parazitizmu lariev rozdeľujeme myiázy na obligátne, fakultatívne a náhodné. Larvy parazitujúce obligátnym spôsobom prekonávajú svoj vývoj od vajíčka po III. instar (larválne štádium) len v živom hostiteľovi a až po jeho dokončení ho opúšťajú. Kuklia sa v pôde (napr. *Cordylobia*, *Chrysomya*, *Cochliomyia* a *Wohlfahrtia*). Fakultatívne parazitujúce larvy nepotrebujú bezpodmienečne pre svoj vývin živého hostiteľa. Bežne sa vyvíjajú v kadáveroch, truse a odpadkoch, avšak za určitých okolností sa larva dokáže prispôsobiť parazitickému spôsobu života. (napr. rody *Lucilia*, *Phormia*, *Protophormia*, *Calliphora* a *Sarcophaga*). Náhodné myiázy vznikajú pri požití vajíčok, alebo lariev patriacich do čeľade Muscidae, najčastejšie v potrave [3].

V našich klimatických podmienkach je výskyt všetkých druhov myiáz dosť nepravdepodobný. Musíme však brať do úvahy značnú mobilitu obyvateľstva, často až do tropických oblastí Zeme. Tam je možnosť infektu larvami

dvojkřídlovcov veľmi pravdepodobná a zistí sa až po návrate domov. Druhá veľmi postihovaná skupina sú ľudia s nízkou úrovňou hygienických návykov, najčastejšie ide o bezdomovcov. U týchto ľudí bývajú dosť časté fakultatívne myiázy, čo potvrdzujú aj údaje z klinickej praxe [5, 6, 1]. Najvyššiu aktivitu v tomto smere má synantropná bzučivka *Lucilia sericata* (Calliphoridae). Larvy tejto myiázotvornej muchy vylučujú proteoliticke enzýmy, ktorými rozpúšťajú napadnuté tkanivo, postupne vnikajú do hĺbky a živia sa exudátom. Tkanivo poškodzujú aj mohutne vyvinutými ústnymi háčikmi. Myiázy vznikajú na miestach so zvýšenou sekréciou, saliváciou, alebo na macerovaných miestach, odreninách a ranách. Na postihnutých miestach sú otvorené rany s nepravidelnými okrajmi. V postihnutom mieste sa intenzívne pohybujú larvy v ložiskách vyúsťujúcich na povrch kože. Podľa stupňa bakteriálnej infekcie rany silno hnisajú a intenzívne zapáchajú.

V poslednom období sa však stretávame aj s praktickým využitím myiáz formou importovaných dermatobióz na liečebné účely. Táto metóda bola využívaná aj na Slovensku s dobrými výsledkami. Saprofágne larvy niektorých druhov bzučiviek (Calliphoridae spp.) sú aktívne vkladané do hnisajúcich rán a v sledovanom čase ranu aktívne vyčistia [4].

Klasifikácia

Rozličné formy myiáz klasifikujeme do dvoch skupín. V prvej skupine ide o klinické prípady, kedy dochádza k poškodeniu organizmu hostiteľa a v druhej skupine ide o parazitologickú stránku, kedy nás zaujíma parazit ako

host'. Z klinického hľadiska je potrebná rýchla a presná determinácia parazita a jeho konečné odstránenie z tela hostiteľa, použitie liečebnej metódy a uzdravenie hostiteľa. Z parazitologického hľadiska sledujeme spôsob, akým prenikajú do tela hostiteľa.

Po tejto stránke myiázy delíme na obligátorne, kedy konkrétny druh dvojkřídlovca sa takýmto spôsobom vyvíja v hostiteľovi, a na fakultatívne, kde zväčša rôzne druhy saprofágov či nekrofágov využívajú naskytnutú príležitosť ako živnú pôdu na vývoj ich lariev. Obligátorne druhy majú v larválnom štádiu na povrchu tela aj rôzne mechanické štruktúry, umožňujúce sa im lepšie zavŕtať a udržať v tele hostiteľa. U fakultatívnych druhov je telo lariev zväčša lysé. Tieto rozdiely sú zrejme aj z priloženej obrázkovej časti s ukázkami lariev jednotlivých taxónov. Existuje aj tretia skupina myiáz, kedy sa hostiteľ za určitých okolností infikuje vajíčkami dvojkřídlovca, najskôr požitím potravy – vtedy hovoríme o pseudomyiázach. Myiázy boli vždy častejšie registrované u iných teplokrvných živočíchov než u človeka. Z konkrétnych prípadov boli taktiež častejšie zaregistrované v subtropických a tropických oblastiach Zeme, než v oblastiach jej mierneho pásma. Nepoznáme takmer ani jeden druh dvojkřídlovca, ktorý by sa vo svojom vývoji zameriaval len na človeka, snáď iba s výnimkou tropického stredoa juhoamerického druhu *Dermatobia hominis* (Oestridae, Cuterebrinae). Ojedinelé prípady najrôznejších druhov myiáz však už boli zaznamenané v globálnom merítku a boli vyvolané druhmi radenými do 22 čeľadí. Ich prehľad v štádiu imága i larvy podávame v pripojenej fotodokumentácii. Pre úplnosť podávame ich klasifikáciu podľa Halla a Smitha [2] aj v pripojenej tabuľke (Tabuľka č. 1)

Tabuľka č.1 • Diptera spôsobujúce myiázy u človeka a ich klasifikácia

Čeľade a rody združujeme abecedne, fakultatívne myiázy sú označené (f), obligátorne (o).

Kožné myiázy		
Skupina a podskupina	Spôsob napadnutia hostiteľa	Rody a čeľade
Myiázy krvcicajúcich druhov	Larva napadne hostiteľa a cicia krv.	<i>Auchmeromyia</i> (Calliphoridae) (o), Tabanidae (f), Therevidae (f).
Furunkulárne myiázy	Larva prerazí pokožku a spôsobuje tvorbu furunkulov.	<i>Cordylobia</i> (Calliphoridae) (o), <i>Dermatobia</i> (Oestridae) (o), Wohlfartia (Sarcophagidae) (o).
Podkožné myiázy	Larva vytvára tunely pod pokožkou.	Oestridae (Hypodermatidae, Gasterophilidae) (o).
Traumatické myiázy v ranách	Larvy prenikajú do otvorených rán.	Calliphoridae (o), Fanniidae (f), Muscidae (f), Phoridae (f), Sarcophagidae (o, f).
Myiázy v telových dutinách		
Skupina a podskupina	Spôsob napadnutia hostiteľa	Rody a čeľade
Nosné, očné, pľúcne a ušné myiázy	Vajíčka dvojkřídlovcov sú nakladené do menovaných oblastí tela.	Calliphoridae (o, f), Muscidae (f), Oestridae (všetky štyri podčeľade) (o), Phoridae (f), Sarcophagidae (o, f).

Tabuľka č.1 • Diptera spôsobujúce myiázy u človeka a ich klasifikácia (pokračovanie)

Náhodné myiázy		
Skupina a podskupina	Spôsob napadnutia hostiteľa	Rody a čeľade
Intestinálne myiázy (črevné, rektálne)	Larvy sa príležitostne dostávajú do čriev cez rektum.	Anisopodidae, Calliphoridae, Drosophilidae, Ephydriidae, Fanniidae, Micropezidae, Muscidae, Phoridae, Piophilidae, Psychodidae, Sarcophagidae, Sepsidae, Stratiomyidae, Syrphidae, Therevidae a Tipulidae (všetko fakultatívne).
Urogenitálne myiázy	Dospelé samičky nakladú vajíčka v genitálnej oblasti.	Anisopodidae, Calliphoridae, Fanniidae, Muscidae, Sarcophagidae, Scenopinidae (všetko fakultatívne).

Literatúra

1. Baranová, Z., Nagy, V.: Urogenitálna myiáza. Liečba dermatovenerologických ochorení. 2013; 1: s. 28 – 32.
2. Hall, M.J.R., Smith, K.G.V.: Diptera causing myiasis in man. In: LANE RP. et all. (ed.), Medical insects and Arachnids. Brit Mus (Nat Hist) 1993; s. 429 – 430.
3. Kališová, A.: Ektoparazitózy a endoparazitózy oviec, II. časť. Spravodajca Bioveta SK. 2010; 5: s. 14 – 15.
4. Kišoň, Š.: Myiázy – importované dermatobiózy. Lekárnik. Unipharma. 2005; 10/10: s. 47-51.
5. Straka, V., Vladár, L.: Patologicky významné druhy dvojkrídlavcov. Slovenský lekár 1997; 97/3: s. 19 – 21.
6. Vladár, L., Straka, V., Martinka, E., Galajdová, E., Mokáň, M.: Myiázy v praxi. Slovenský lekár 1997; 97/3: s. 22 – 23.

Ťažké prejavy acne conglobata u pacienta s hidradenitis suppurativa, liečebný rébus (kazuistika)

The severe manifestations of acne conglobata in patient with hidradenitis suppurativa, a treatment rebus (case report)

Péčová, K., jr.

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

korešpondencia: klaudiapecova@gmail.com

Súhrn

Prezentujeme prípad 23-ročnej pacientky s ťažkou formou acne conglobata s prvými prejavmi ochorenia ešte v predpubertálnom veku. V poslednom roku bolo ochorenie kombinované s hidradenitis suppurativa, štádium Hurly I v axilách aj ingvínach obojstranne, s rodinnou záťažou acne conglobata (má ju mama aj brat). Vyšetreniami bolo vylúčené zápalové ochorenie čriev i ďalšie asociované ochorenia, okrem sideropenickej anémie ľahkej formy. Ochorenie bolo až doteraz refraktérne na liečbu vrátane dlhodobej liečby metylprednizolónom v kombinácii s isotretinoidom, ako aj dapsonom a antibiotikami.

Kľúčové slová: *acne conglobata, hidradenitis suppurativa, liečba*

Abstract

We are presenting a case of a 23-year-old woman patient with severe form of acne conglobata, with the first symptoms of the disease as far back as prepubertal age. In the past year the disease has been combined with hidradenitis suppurativa (HS in the further text), stage Hurly I, in the axilas and both sides of the inguinal region, with the family history of acne conglomera (both her mother and brother were affected). Further examinations excluded inflammatory bowel disease, without further associated disease except sideropenic anemia (lighter form) and lower serum values of vitamin D. Up to now the disease has been refractory to the treatment including the long-term treatment by methylprednisolone in the combination with isotretinoid as well as dapsone and antibiotics.

Key words: *acne conglobata, hidradenitis suppurativa, treatment*

Úvod

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) sa môže vyskytovať spolu s ťažkou formou akné (acne conglobata), disekujúcou celulitídou vlasatej časti kapilícia a pilonidálnym sínusom (pilonidálnymi cystami) [1].

Prezentujeme podobný prípad súčasného výskytu ťažkých prejavov acne conglobata a HS.

Kazuistika

Pacientka vo veku 23 rokov (175 cm výška, 62 kg hmotnosť, BMI – 20,2), matka dvoch detí, toho času materskej dovolenke, nikotinizmus bol vylúčený, v rodine sa mama aj brat liečili na ťažké prejavy acne conglobata.

Pacientka je sledovaná a liečená na sideropenickú anémiu. Cíti sa slabá, unavená, udáva aj bolesti kĺbov

generalizovane, ako aj intenzívnu bolesť jednotlivých lézií acne conglobata, vyžarujúcu do periférie. Anamnesticky ešte uvádza nepravidelné bolesti žalúdka a občasné krčovitité bolesti v podbrušku, spojené s hnačkami bez prítomnosti hlienov a krvi a intermitentne subfebrilie. Už od veku 12 rokov, v období prvého menzes, udáva tvorbu hlbokých podkožných uzlov, následne hnisajúcich na tvári, záhlaví, chrbte a v dekolte, ktoré boli dermatológom klasifikované ako acne conglobata. Posledný rok boli podobné lézie klasifikované ako abscesy a fistuly, z ktorých vyteká hnis, a vytvorili sa aj v inguinálnej oblasti, menej v hypogastrii a v podpazuší obojstranne. Pri vyšetrení boli klinické prejavy preklasifikované ako HS, štádium Hurly I (Obr. 1, 2) s prejavmi acne conglobata (Obr. 3, 4). Z ďalších vyšetrení sa zistilo, že gynekologický nález je veku primeraný, menzes pravidelný. Pacientka prekonala adnexitídu, v súčasnosti má zavedené vnútramaticové teliesko (IUD). Krčné vyšetrenie, ako aj

röntgen (ďalej RTG) paranazálnych dutín vylúčilo fokálny infekt v tejto lokalizácii, avšak stomatologické vyšetrenie potvrdilo viacpočetné granulómy radixov, ako aj kariézny chrup. Ultrasonografia orgánov abdomenu (pečeň, žlčník, slezina, pankreas, obličky, paraaortálne lymfatické uzliny), periférnych lymfatických uzlín, ako aj RTG vyšetrenie pľúc nepotvrdili nijakú patológiu. Kolonoskopia vylúčila zápalové ochorenie čriev, avšak parazitologické vyšetrenie stolice potvrdilo nález *Ascaris lumbricoides*, ktorý bol následne liečený mebendazolom. Gastrofibroskopia pri fyziologickom náleze nepotvrdila infekt *Helicobacter pylori*. Pacientka prekonala tromboflebitídu vena mediana

cubiti vpravo v rozsahu 6 cm, bola liečená fraxiparínom. Kultivačne bol z lézií acne conglobata chrbta opakovane izolovaný *Staphylococcus aureus* methicilin/oxacilin rezistentný (MRSA), opakovane už iba *Staphylococcus aureus* MRSA negatívny, *Pseudomonas stutzeri*, *Streptococcus agalactiae* a anaeróbne *Propionibacterium acnes*, z moču najprv *Staphylococcus aureus* MRSA pozitívny, následne *Staphylococcus aureus* už MRSA negatívny, *Streptococcus agalactiae* a *Escherichia coli*, z pošvy najprv tiež MRSA a opakovane už iba *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus species* a *Candida albicans* a zo stolice *Candida albicans*.



Obr. 1 • Prejavy HS v axilách (Hurley I)



Obr. 2 • Prejavy HS v inguinách obojstranne, v hornej časti obrazu prítomné dvojité komedo, typický prejav HS.



Obr. 3 • Acne conglobata šíje a chrbta. Nodozity kryté krustosqamou, po expresii vyteká hnisový páchnuci obsah. Jazvenie v miestach hojenia procesu.



Obr. 4 • Prejavy HS v axilách (Hurley I) – detail. Okolie lézií inflamované, na chrbte vidieť viacpočetné jednoduché komedá, typické pre akné.

V biochemickom profile pacientky boli v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), feritín, vitamín B12, urea, kreatinín, kyselina močová, celkové bielkoviny, homocysteín, elektroforéza bielkovín - ELFO beta1, imunoglobulíny IgA, IgM, IgG, IgE, ľahké reťazce kappa a lambda aj pomer kappa/lambda, neprítomný paraproteín, C3 a C4 zložka komplementu, lipidogram (celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amyláza), antistreptolysin O (ASLO), reumatoidný faktor, krvný obraz diferenciál, ako aj sedimentácia erytrocytov, z koagulácie APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, ako aj APTT – racio, methemoglobín, ako aj referenčné hodnoty glukóza 6-fosfát dehydrogenázy, stolica na okultné krvácanie, pANCA (myeloperoxidáza), cANCA (PRO3), antinukleárne protilátky ANA, anti-ds DNA, anti-sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Scl-70, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TSH, anti - TG, anti-TPO), negatívny Quantiferónový test, sérologicky Yersínie, testy na HIV p24Ag, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus, vírus Epstein-Barrovej, boreliózu .

Z biochemických parametrov bola opakovane znížená iba hladina sérového železa v rozmedzí 5,1 – 6,7 umol/l (referenčné hodnoty 7.2 – 21,5 umol/l), ako aj znížené sérové hodnoty celkového vitamínu D (25-OH) – 15,6 ng/ml (referenčné hodnoty 30,0 – 50,0 ng/ml) a pretrvávajúce zvýšené hodnoty kreatinínfosfokinázy (CK) v rozmedzí hodnôt 2,65 až 3,51 ukat/l (referenčné hodnoty 0,0 – 2,42 ukat/l).

Pacientka bola bez väčšieho efektu liečená metylprednizolónom 0,5 mg/kg hmotnosti denne v kombinácii s isotretinoínom 0,75 mg/kg hmotnosti denne a metronidazolom. V súčasnosti je liečená dapsonom 100 mg denne, ďalej antibiotikami podávanými podľa citlivosti izolovaných kmeňov, ciprofloxacín 1,0 g denne, klindamycín 900 mg denne v kombinácii s metronidazolom a probiotikami, 600 mg klindamycín v kombinácii s 600 mg rifampicín, amoxicillin + klavulát 2,0 g denne, trimetoprim + sulfónamid 2 tbl 480 mg 2-krát denne, fluconazol 50 mg denne 7 dní a následne 150 mg 1-krát týždenne, antibiotiká tetracyklínovej rady dlhodobo. Okrem antibiotickej liečby bol mebendazolom liečený infekt *Ascaris lumbricoides* a fraxiparinom tromboflebitída. V súčasnosti, napriek uvedenej liečbe, došlo opakovane k reaktivácii procesu tak prejavov HS, ako aj prejavov acne conglobata, a preto plánujeme zahájenie liečby adalimumabom a následne po regresii prejavov chirurgické riešenie nálezu.

Diskusia

Ako sme už uviedli, HS okrem ťažkých prejavov acne conglobata, disekujúcej folikulitídy vlasatej časti hlavy a pilonidálneho sinu (pilonidálnych cyst) sa často spája aj so SAPHO syndrómom (sinovitída, acne, pustulosis, hyperostosis a osteitis) [2], v 8% s ulceróznou kolitídou a až v 17% prípadov s Crohnovou chorobou [3]. Práve Crohnova choroba aj HS môžu mať ako prvé prejavy ochorenia podobnú klinickú symptomatológiu v podobe tvorby

rôznych foriem perianálnych alebo perirektálnych sínusov [4]. Nie zriedkavo sú popísané prípady súčasného výskytu HS a pyoderma gangrenosum. Práve pre pomerne častý súčasný výskyt uvedených ochorení sa diskutuje o podobnej resp. príbuznej patogenéze uvedených ochorení, na ktorú je viacero názorov.

V patogenéze HS zohráva dôležitú úlohu komplex faktorov. Predovšetkým je to postupný vývoj lézií až do vzniku rozvinutého klinického obrazu HS (primárne a sekundárne zmeny vlasového folikulu), ďalej genetika ochorenia, mechanické, hormonálne, imunologické, ako aj ďalšie faktory. Základom vzniku HS sa v súčasnosti považuje folikulárna oklúzia (uzáver), čo HS klasifikuje do skupiny tetrády ochorení folikulárnej oklúzie spolu s acne conglobata, disekujúcou celulitídou vlasatej časti hlavy a pilonidálnymi cystami – sínusmi [5].

Zdá sa, že lézie HS sa vyskytujú v miestach, kde sa môžu spájať mazové žľazy a folikulárne dukty vlasových folikulov [6]. V dôsledku nadmernej hormonálnej stimulácie dukálnych keratinocytov vznikajú zátky, ktoré v dôsledku odstredivého tlaku na tieto oblasti vedú k ruptúre dukálnej steny a uvoľneniu intradukálneho folikulárneho obsahu do hlbokjej dermis, s následnou stimuláciou vrodeneho imunitného systému „innate immune system“. Proces hojenia sa snaží zreparovať normálnu anatómiu folikulosebaseózne jednotky. V prípade, že reparácia zlyhá, fragmenty folikulov stimulujú tri separátne reakcie [1]. Prvou reakciou je zápalová odpoveď na cudzie telesá, spúšťajúca systém vrodenej imunitnej odpovede, čoho následkom je hnisanie, deštrukcia tkaniva a rozsiahle jazvenie. Druhou reakciou môže byť tvorba epitelizovaných sínusov pochádzajúcich z kmeňových buniek pôvodu z folikulosebaseózne jednotky, ktoré prežívajú a deštruuju [7]. Treťou reakciou je tvorba invazívnych proliferatívnych želatínových hmôt produkovaných vo väčšine prípadov HS, pozostávajúcich z gélu, do ktorého sú zapustené bunky zápalu, považované za prekursorov epitelizačných elementov. Pokračujúca hormonálna stimulácia udržiava a podporuje tvorbu invadujúceho materiálu a udržiava zápalový proces v dermis a podkoží neprestajne, pokiaľ tento materiál nebude eliminovaný. Výsledkom uvedených pochodov v dermis a podkoží je tvorba klinických prejavov tetrády ochorení folikulárnej oklúzie, od miernych až po mimoriadne závažné lézie.

Nepredpokladá sa, že bakteriálna infekcia má primárny patogenetický vplyv pri tvorbe lézií tetrády folikulárnej oklúzie, teda pri tvorbe HS aj acne conglobata. Ako sekundárna infekcia lézií však môže udržiavať chronicitu procesu, relapsy ochorenia a môže sa tiež podieľať na deštrukčných procesoch tkaniva.

Ukazuje sa aj veľký vzťah medzi sexuálnymi hormónmi a ochoreniami folikulárnej oklúzie, predovšetkým u žien. V tomto smere zohráva dôležitú úlohu elevácia androgénov v sére a senzitivita cieľových buniek. Za najdôležitejšiu sa považuje úloha FoxO1 androgénneho receptora. Na narastajúci prístup k androgénnemu receptoru má vplyv inzulín a inzulín-like rastový faktor (IGF-1); účinok obidvoch narastá pod vplyvom diétnych faktorov [8]. Začiatok HS u žien je najčastejší v období menarche a reaktivácia zápalu

premenštrálne pod vplyvom androgénnych progestínov, ako sú medroxyprogesteron acetát (MPA) alebo levonorgestrel. Vo všeobecnosti k zlepšeniu klinického obrazu dochádza počas gravidity a po menopauze.

Predpokladá sa, že až v 35 – 40% prípadov tetrády ochorení folikulárnej oklúzie, teda aj HS a acne conglobata, má pozitívnu rodinnú anamnézu s autozómálne dominantnou dedičnosťou s variabilnou penetráciou [9]. V popredí súčasného výskumu je aj molekulárna genetika HS so snahou špecifikácie predovšetkým tzv. kandidátnych génov. Rôzni autori udávajú mutácie génov regulujúcich trans membránové proteíny, gamma sekretázu. Ich poznatky

sa však rozchádzajú, a preto sa predpokladá, že HS sa javí ako heterogénne ochorenie spojené s mutáciami viacerých génov [9].

V prípade prezentovanej pacientky s HS v štádiu Hurley I súčasne s výskytom ťažkej formy acne conglobata, s fyziologickou hodnotou indexu telesnej hmotnosti (BMI – 20,2), v popredí s pozitívnou rodinnou dispozíciou acne conglobata, so začiatkom ochorenia v období menarche, chronicitou, ako aj relapsami a refrakternosťou ochorenia na liečbu je viacero otáznikov. V kontexte súčasných poznatkov je prezentovaný prípad mimoriadne zaujímavý, minimálne z pohľadu genetického vyšetrenia a ďalšej liečby pacientky.

Literatúra

1. Margesson, L.J., Danby, F.W.: Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Research Obstet & Gynecol* 2014; 28: 1013 – 1027.
2. Kahn, M.F., Chamot, A.M.: SAPHO syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(1): 225 – 246.
3. Van der Zee, H.H., van der Woude, C.J., Florencia, E.F. et al.: Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *Br J Dermatol* 2010; 162(1): 195 – 197.
4. Alikhan, A., Lynch, P.J., Eisen, D.B.: Hidradenitis suppurativa : a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(4): 539 – 561.
5. Han, G.: Biologics in dermatology beyond psoriasis. *Cutis* 2014; 93(5):E21 – E27.
6. Danby, F.W., Jemec, G.B., Marsch, W. et al.: Preliminary findings suggest hidradenitis suppurativa may be due to defective follicular support. *Br J Dermatol* 2013;168(5): 1034 – 1039.
7. Gniadecki, R., Jemec, G.B.: Lipid raft-enriched stem cell-like keratinocytes in the epidermis, hair follicles and sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *Exp Dermatol* 2004;13(6): 361 – 363.
8. Melnik, B.C., Zouboulis, C.C.: Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22(5): 311 – 315.
9. von der Werth, J.M., Williams, H.C., Raeburn, J.A.: The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000;142: 947 – 953.

Európske odporúčania k diagnostike a terapii syfilisu

2014 European guideline on the management of syphilis (JEADV 2014; 28:1581-1593)

Janier, M.^{1(*)}, Hegyi, V.², Dupin, N.³, Unemo, M.⁴, Tiplica, G.S.⁵, Potocnik, M.⁶, French, P.⁷, Patel, R.⁸

¹Centre clinique et biologique des MST, Hôpital Saint-Louis AP-HP et Hôpital Saint-Joseph, Paris, France

²Detská dermatovenerologická klinika, Univerzita Komenského, Bratislava, Slovensko

³Centre National de Référence de la Syphilis, Hôpital Tarnier-Cochin, AP-HP, Paris, France

⁴WHO samarbetscentrum för gonorré och andra sexuellt överförbara infektioner, Laboratoriemedicinska länskliniken, Örebro, Sverige

⁵Clinica Dermatologie 2, Universitatea Carol Davila, Spitalul Clinic Colentina, București, România

⁶Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični Center, Ljubljana, Slovenija

⁷Central and North West London NHS Trust and University College, London, UK

⁸Department of Genitourinary Medicine, the Royal South Hants Hospital, Southampton, UK

*Za korešpondenciu zodpovedá: M. Janier. E-mail: michel.janier@sls.aphp.fr

Súhrn

Úvod

Syfilis zostáva naďalej významným problémom verejného zdravotníctva v Európe (vo východnej Európe od 90. rokov 20. storočia, v západnej Európe od jeho znovuoživenia sa na prelome 20. a 21. storočia).

Metódy

Tieto odporúčania vychádzajú z Európskych odporúčaní k diagnostike a terapii syfilisu od Medzinárodnej únie pre sexuálne prenosné infekcie (IUSTI) z roku 2008, vydaných redakčnou radou European Guideline Editorial Board (http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf) a výborom EDF Guideline Committee.

Výsledky

Odporúčania týkajúce sa diagnostiky a terapie syfilisu v Európe. Hlavné novinky sú (1) širšie použitie PCR, imunohistochemie, subtypizácie *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, nové treponémové testy a testy s okamžitým výsledkom (rapid-point-of-care) detegujúce ako treponémové tak aj netreponémové protilátky, (2) flexibilnejšie možnosti skríningu (najprv treponémový test (TT) alebo netreponémový test (NTT) alebo obidva súčasne) a (3) prokaín penicilín nie je viac liekom prvej línie v akejkoľvek fáze ochorenia, to znamená, že v súčasnosti je jediným liekom prvej línie pri včasnom a neskorom latentnom syfilise dlhodobo pôsobiaci penicilín G (t.j. benzatín-benzylpenicilín, BPG).

Záver

Syfilis je pomocou sérologických testov relatívne ľahko diagnostikovateľnou chorobou, avšak všetky laboratórne výsledky by mali byť vyhodnocované spolu s klinickými údajmi a anamnézou rizikového sexuálneho správania. Taktiež je jednoducho liečiteľný pomocou BPG. Nedostatočné zásoby BPGv mnohých európskych krajinách môžu ohroziť pokusy o eradikáciu tejto choroby v Európe.

Prijaté: 13. júl 2014; Akceptované: 4. august 2014

Stret záujmov: Autori nie sú v žiadnom konflikte záujmov týkajúceho sa týchto odporúčaní.

Finančné zdroje: Žiadne.

Úvod

Syfilis je systémové ľudské ochorenie zapríčinené baktériou *Treponemapallidum* subsp. *pallidum* (*T.pallidum*) vyskytujúce sa vo forme získanej alebo vrodenej. Získaný syfilis (väčšinou pri pohlavnom styku) sa delí na včasný a neskorý. Včasný syfilis zahŕňa primárny, sekundárny a včasný latentný syfilis. Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) definuje včasný syfilis (infekčný syfilis) ako syfilis získaný pred menej ako jedným rokom a Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) ako syfilis získaný

pred menej ako dvomi rokmi [1, 2]. Neskorý syfilis zahŕňa neskorý latentný syfilis a terciárny syfilis (gumózny syfilis, kardiovaskulárny syfilis a neurosyfilis). ECDC definuje neskorý syfilis ako syfilis získaný pred viac ako jedným rokom a Svetová zdravotnícka organizácia ako syfilis získaný pred viac ako dvomi rokmi [1, 2]. Vrodený syfilis sa delí na včasný (príznaky sa rozvinú v prvých dvoch rokoch života) a neskorý, zahŕňajúci následky kongenitálneho syfilisu. Tieto odporúčania vychádzajú z Európskych odporúčaní k diagnostike a terapii syfilisu od Medzinárodnej únie pre sexuálne prenosné infekcie (IUSTI) z roku 2008 [3].

Kto má byť testovaný

Rutinne by sa mali testy na syfilis vykonávať u všetkých tehotných žien, darcov krvi a krvných produktov, darcov orgánov a u nasledujúcich skupín pacientov so zvýšeným rizikom syfilisu: všetci pacienti s novo diagnostikovanou sexuálne prenosnou chorobou; HIV pozitívni; pacienti s hepatítidou B; pacienti s hepatítidou C; pacienti s podozrením na včasný neurosyfilis (t.j. nevysvetliteľná náhla strata zraku, nevysvetliteľná náhla hluchota alebo meningitída); pacienti s rizikovým sexuálnym správaním (napr. pohlavný styk dvoch mužov (MSM), osoby pracujúce v sexuálnom priemysle a všetky ďalšie osoby so zvýšeným rizikom získania STI). Skriningové vyšetrenie by malo byť ponúknuté aj všetkým pacientom dermatovenerologických oddelení.

Diagnostika**Klinické prejavy**

Definícia štádií syfilisu je klinická, ochorenie začína vznikom tvrdého vredu. Jednotlivé štádiá sa prekrývajú. Sekundárny syfilis sa rozvinie u jednej tretiny neliečených pacientov, terciárny syfilis u 10 %. Pacienti sú považovaní za infekčných hlavne v prvom roku (v štádiu primárneho a sekundárneho syfilisu). K infekcii dochádza pri sexuálnom kontakte, zriedkakedy sociálnym kontaktom. Je popísaný aj neskorší prenos, väčšinou ale iným spôsobom než pohlavným stykom (vertikálne alebo pri darcovstve tkanív).

Inkubačná doba: 10–90 dní medzi kontaktom (väčšinou sexuálnym) a vznikom tvrdého vredu.

Primárny syfilis: tvrdý vred, zvyčajne aj s regionálnou lymfadenopatiou. Typicky sa jedná o jeden povrchový nebolestivý indurovaný vred s čistou spodinou, z ktorého vyteká číra tekutina. Obvykle je lokalizovaný v anogenitálnej oblasti. Nikdy nevyzerá ako pľuzgier. Avšak lézie sú často atypického vzhľadu, môžu byť mnohopočetné, bolestivé, hlboké a nerozoznateľné od herpesu [4 – 6]. U každého anogenitálneho vredu by sa mal zväziť možný syfilitický pôvod. Tvrdý vred je často ťažko rozpoznateľný u žien a homosexuálnych mužov. Iničiálne testy neumožňujú s istotou vylúčiť syfilis, a preto je potrebné opakovať testy v 1., 2. a 6. týždni, hoci oddialenie terapie môže byť u niektorých skupín pacientov riskantné, predovšetkým ak existuje pravdepodobnosť, že sa pacient nedostaví na ďalšie kontroly.

Sekundárny syfilis: multisystémové prejavy v dôsledku bakteriémie, rozvíja sa v prvom roku po nákuze, ale môže sa opakovať aj v druhom roku. V 90% prípadov je prítomná zvyčajne nesvrbiaca kožná vyrážka (rozeola 2 – 3 mesiace po vzniku tvrdého vredu a neskôr papulárna forma) a/alebo mukokutánne lézie. Môže sa objaviť horúčka, generalizovaná lymfadenopatia, hepatitída, splenomegália, periostitída, artritída a glomerulonefritída [7 – 11]. V sekundárnom štádiu sa môžu rozvinúť príznaky včasného neurosyfilisu – meningitída, obrna hlavových nervov, sluchové a zrakové abnormality (uveitída, retinitída, otitída a edém papily), meningovaskulárny syfilis (mozgová mŕtvica, myelitída).

Latentný syfilis: pozitívne sérologické testy na syfilis bez prítomných klinických príznakov infekcie treponémou. Arbitrárne sa klasifikuje ako včasný v prvom roku infekcie a ako neskorý po viac ako jednom roku od nákazy (alebo ak nákaza trvá neznáme obdobie). Včasný latentný syfilis je popisný termín, ktorý zahŕňa asymptomatických pacientov s pozitívnymi sérologickými testami na syfilis, u ktorých BUĎ v poslednom roku stúpol titer protilátok pri netreponémových testoch aspoň štvornásobne (dve riedenia), ALEBO ktorí mali jednoznačné prejavy primárneho alebo sekundárneho syfilisu v poslednom roku, ALEBO mali v poslednom roku pohlavný styk s osobou s primárnym, sekundárnym alebo včasným latentným syfilisom [12].

Terciárny syfilis:

- Gummata: uzly/plaky alebo vrede (kožné, slizničné, viscerálne)
- Neskorý neurosyfilis zahŕňa meningitídu, dysfunkciu hlavových nervov, meningovaskulárny syfilis (mozgová mŕtvica, myelitída) a parenchymatózny neurosyfilis (progresívna paréza, syfilitická myelopatia – tabes-dorsalis)
- Kardiovaskulárny syfilis: aortálna regurgitácia, stenóza odstupov koronárnych tepien [5], aneurizma aorty (obvykle hrudnej).

Neurologické príznaky syfilisu (meningitída, dysfunkcia hlavových nervov) sa môžu objaviť včasne v sekundárnom štádiu syfilisu alebo neskôr v terciárnom štádiu.

Laboratórna diagnostika**Dôkaz *T.pallidum***

- Metódy priamej detekcie umožňujú definitívne stanovenie diagnózy syfilisu.
- Mikroskopický dôkaz prítomnosti baktérií vo vzorke z tvrdého vredu či erozívnej kožnej lézie pomocou metódy tmavého poľa (DFE) umožňuje získať výsledok okamžite, avšak táto metóda je pracná, subjektívna a často dáva falošne pozitívne či falošne negatívne výsledky [13, 14].
- Polymerázová reťazová reakcia (PCR) je preferovanou metódou pri léziách lokalizovaných v ústnej dutine či iných oblastiach, kde je pravdepodobná kontaminácia komenzálnymi druhmi treponém; môže byť vykonaná vo vzorkách tkanív, likvoru, krvi (hoci z krvi je málo senzitivná), atď. [14 – 20]. Neexistuje žiadne medzinárodne schválené PCR pre *T.pallidum*, preto je dôležité zvoliť striktné validovanú metódu a vždy ju používať s odpovedajúcimi kontrolami kvality.
- Použitie DFE a PCR v jednotlivých klinických situáciách je výrazne závislé od lokálnych skúseností a podmienok laboratória a presahuje rámec týchto odporúčaní.
- Imunohistochemický dôkaz pomocou polyklonálnej protilátky proti *T.pallidum* môže byť účinný na identifikáciu treponém v kožných, slizničných a tkanivových léziách [19, 20].
- Hybridizácia v tkanivách.

- Farbenie Warthin–Starry (striebrenie) je veľmi náročná metóda a vo väčšine prípadov nie je užitočná.
- Subtypizácia *T.pallidum* môže byť na klinických vzorkách uskutočnená metódou PCR zameranou na polymorfizmus v dĺžke restriekčných fragmentov (RFLP) alebo metódou sekvenovania NA, ale jej diskriminačná schopnosť je nízka (v Európe aj celosvetovo prevláda subtyp 14d) [21 – 24].
- (Priama imunofluorescencia je dnes považovaná za obsolentnú metódu).

Sérologické testy (STS) [14, 25 – 37]

Sérologické testy umožňujú stanovenie predbežnej diagnózy. Žiaden zo sérologických testov neumožňuje rozlíšenie medzi venerickým syfilisom a nevenerickými treponematózami (frambézia: *T.pallidumsubspertenue*; endemický syfilis: *T.pallidumsubspendemicumapinta*: *T.carateum*). Tieto patogény sú morfológicky a antigénne podobné a dajú sa rozlíšiť len na základe rozdielov v spôsobe prenášania, epidemiológii, klinickej manifestácii a v súčasnosti aspoň niektoré druhy pomocou sekvenovania DNA [38]. Osoba s pozitívnymi sérologickými testami by mala byť vyšetrená a liečená, pokiaľ z osobnej anamnézy nevyplýva, že u tejto osoby bol už v minulosti syfilis adekvátne liečený.

- Netreponémové testy (NTT): využívajú komplexný antigén pozostávajúci z kardiolipínu, lecitínu a cholesterolu (reaginové testy). K týmto testom radíme test VDRL (Venereal Diseases Research Laboratory test), RPR (Rapid Plasma Reagin test), TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test), atď. Všetky tieto testy detegujú zmes heterofilných protilátok IgG a IgM, sú manuálne a neautomatizovateľné, avšak lacné, jednoduché, a ak je dodržaný správny postup, majú aj relatívne vysokú senzitivnosť. NTT začínajú byť pozitívne 10 – 15 dní po nástupe tvrdého vredu (tzn. asi 6 týždňov od nákazy). V prípade, že infekcia nie je liečená, titre netreponémových protilátok dosahujú vrchol 1 až 2 roky po nákuze a test ostáva pozitívny s nízkymi titrami až do neskorého štádia ochorenia [14]. Spontánne vymiznutie netreponémových protilátok v priebehu terciárneho štádia syfilisu je extrémne vzácné (ak je vôbec možné). Titre netreponémových protilátok približne korelujú s aktivitou ochorenia. Výsledky by mali byť vyjadrené kvantitatívne, aby sa dali použiť na monitorovanie aktivity ochorenia a efektivity liečby.
- Treponémové testy (TT): TPHA (T. pallidum Haemagglutination test), MHA-TP (Micro-Haemagglutination Assay for T. pallidum), TPPA (T. pallidum Passive Particle Agglutination test), FTA-abs test (Fluorescent Treponemal Antibody absorption test), enzýmová imunoanalýza (EIA), chemiluminiscenčná imunoanalýza (CIA), IgG-Western blot. Väčšina týchto testov využíva rekombinantné treponémové antigény a deteguje IgG aj IgM protilátky. FTA-abs test sa stáva obsolentným, pretože je časovo náročný, drahý a ťažko interpretovateľný. Testy TPHA a TPPA sú vykonávané manuálne a ich interpretácia je subjektívna, sú však lacné a rozšírené v celej Európe.

Testy EIA a CIA sú síce automatizované, avšak často drahé a nesprávne vyhodnocované a štandardizované [14]. Testy sú pozitívne v prvom až druhom týždni od vzniku tvrdého vredu. Titre protilátok pri TT nie sú pre diagnostiku či terapiu syfilisu nápomocné (možnou výnimkou je kongenitálna forma). Treponémové testy by sa nemali používať na hodnotenie aktivity ochorenia a terapeutickú odpoveď. Ich pozitivita pretrváva u väčšiny pacientov celý život [14].

- Špecifické testy na stanovenie protilátok IgM proti treponéme: EIA/IgM, 19S-IgM-FTA-abs test, IgM-Western blot. Senzitivnosť týchto testov je u aktívneho ochorenia nízka. Protilátky IgM nepomáhajú pri presnom určení štádia syfilisu a nemalo by sa na nich spoliehať pri stanovovaní dĺžky liečby. Najväčší prínos má stanovenie IgM protilátok pri hodnotení novorodencov a likvoru [14].
- Testy s okamžitým výsledkom (Point of Care tests, POC) využívajúce treponémové antigény boli vyvinuté v priebehu posledných 20 rokov. Senzitivnosť prvotných testov bola v porovnaní s tradičnými metódami nízka, avšak niektoré z najaktuálnejších súprav vykazujú podstatne vyššiu citlivosť [35, 39]. Tieto testy však nedetegovali protilátky proti kardiolipínu (tzn. pacientov s aktívnym infekčným syfilisom). Nové POC testy majú podstatne lepšiu schopnosť detekcie treponémových aj netreponémových protilátok [40 – 44]. Použitie rýchlych POC testov je veľmi dôležité pre WHO stratégiu globálnej eliminácie kongenitálneho syfilisu a prenosu infekcie (syfilisu a HIV) z matky na dieťa, pretože tieto testy umožňujú skrining a liečbu pri jednej návšteve pacienta, a to aj v terénnom použití bez dostupného laboratória. Aktuálne sa používanie POC testov na miestach s dostupnou laboratórnou diagnostikou v Európe neodporúča.

Primárne skriningové testy [3, 14, 35 – 37, 45, 46] (Tabuľka č. 1)

- Treponémové testy [TPHA, MHA-TP, TPPA alebo EIA/CIA]. Tento skriningový algoritmus, preferujúci automatizované testy EIA/CIA, používajú mnohé väčšie dobre vybavené európske laboratória a je vhodný predovšetkým pre automatizovaný skrining vysokého počtu asymptomatických osôb a darcov krvi/plazmy. Algoritmom sú identifikované osoby, ktoré boli v minulosti úspešne vyliečené ako aj osoby s neliečeným syfilisom. V porovnaní s NTT je schopný lepšie detegovať veľmi včasný syfilis. Avšak v populáciách s nízkou prevenciou syfilisu môže viesť k vysokému počtu falošne pozitívnych výsledkov (nízka pozitívna prediktívna hodnota).
- Netreponémové testy [RPR alebo VDRL], ktoré sú v ideálnom prípade kvantitatívne (čo umožní odhaliť prípadný efekt nadbytku protilátok v infekčnom štádiu syfilisu), sú stále odporúčané v USA a niektorých európskych krajinách. Týmto algoritmom je detegovaný len aktívny (infekčný) syfilis. V porovnaní s TT sa oveľa častejšie nerozpozna veľmi včasný syfilis.

- Oba testy, treponémové aj netreponémové. Tento algoritmus je vhodné použiť pri podozrení na veľmi včasný syfilis (čerstvý tvrdý vred, kontakt s infikovanou osobou, atď.).

Tabuľka č. 1 • Skríning syfilisu v Európe

Primárny skríningový test	
Možnosť 1	TT(TPHA, MHA-TP, TPPA alebo EIA/CIA)
Možnosť 2	Možnosť 2 NTT (ideálne kvantitatívne stanovenie) (RPR/VDRL)
Možnosť 3	TT a NTTT
Konfirmačný test s rovnakým sérom, ak je skríningový test pozitívny	
Možnosť 1	TT iného typu a kvantitatívny NTT, ak je druhý TT pozitívny
Možnosť 2	aTT
Možnosť 3	NTTs kvantitatívnym stanovením

Konfirmačný test, ak je akýkoľvek skríningový test pozitívny [3, 14, 35 – 37, 45, 46] (Tabuľka č. 1)

Potvrdenie pozitivity treponémového testu a vylúčenie falošne pozitívneho výsledku testu môže byť dôležité pre poradenstvo, hlásenie infekčnej choroby a môže mať psychologický dopad na pacienta, má však len obmedzený dopad na liečbu.

- V prípade, že bol ako primárny skríningový test použitý TT a je pozitívny, použite na potvrdenie TT iného typu a analyzujte rovnakú vzorku séra (napr. TPPA/TPHA, ak bol ako skríningový test použitý test EIA/CIA alebo naopak), a ak je aj druhý TT pozitívny, pridajte kvantitatívny NTT. V prípade, že je u pacientov s podozrením na včasný syfilis konfirmačný TT pozitívny a NTT negatívny, mal by byť použitý test EIA-IgM, liečba by však mala byť zahájená v každom prípade.
- V prípade, že bol ako primárny skríningový test použitý NTT a je pozitívny, musí nasledovať TT, a pokiaľ nebol pôvodný NTT kvantitatívny, má byť následne vykonaný kvantitatívne.
- Ak sú v rámci skríningu použité oba testy TT aj NTT (TPHA/TPPA a VDRL/RPR), musí byť NTT vyhodnotený kvantitatívne (najmä, ak je TT pozitívny). Konfirmačný test (EIA/CIA alebo Western blot) by mal byť použitý len v prípade, že je NTT negatívny, aby sa vylúčila falošná pozitivita TT. Tento postup však nemá praktický dopad. U pacienta s podozrením na včasný syfilis, napr. pacient s genitálnym vredom, sa odporúča zahájiť terapia aj pri negativite NTT, u asymptomatického pacienta s opakovanou negatívnym NTT sa liečba väčšinou nezahajuje.
- IgG-Western blot nemá oproti ostatným TT žiadne výhody. Je drahý a interpretácia nerozhodných výsledkov je takmer nemožná (1 – 4 pružky).

Testy zamerané na sérologickú aktivitu syfilisu a hodnotenie efektivity liečby

- Na monitoring progresie ochorenia a efektivity liečby pri kontrolách pacienta je možné použiť kvantitatívne testy VDRL alebo RPR.
- Titremusia byť stanovené v prvý deň terapie, aby sa stanovila základná hodnota pre meranie poklesu titru protilátok.
- Sérum by malo byť odobrané v 1. a 3. mesiaci a následne každých 6 mesiacov, v ideálnom prípade by mal byť na testovanie všetkých vzoriek použitý identický NTT a testovanie by malo prebiehať v rovnakom laboratóriu. V testovaní by sa malo pokračovať, dokiaľ nie sú výsledky NTT negatívne alebo sa nedosiahne pravidelné nameranie nízkych hodnôt – plató (1:1 – 1:4, ustálené 1 rok a bez pretrvávajúceho rizika)[IV;C; pozri Príloha]. Pacienti s vyššími titrami by mali ostať sledovaní.

Laboratórium: falošne negatívna sérológia pri syfilise [3, 14, 25, 26]

- Všetky sérologické testy (TT aj NTT) sú negatívne pred nástupom tvrdého vredu a následne ešte prvých 5 – 15 dní. Príklady možných nezhôd sú nasledujúce: pozitívny TT/negatívny NTT (2/3 prípadov primárneho syfilisu) alebo negatívny TT/pozitívny NTT (1/3 prípadov primárneho syfilisu). Negatívny NTT (alebo dosahujúci nízke plató, pozri vyššie) spolu s pozitívnym TT je pravidelným nálezom pri liečenom a vyliečenom syfilise. Avšak v štádiu neskorého syfilisu pretrvávajú často pozitívne výsledky NTT aj napriek adekvátnej liečbe. Negatívny výsledok NTT je najlepším kritériom posúdenia adekvátnosti terapie syfilisu.
- Falošne negatívny TT v priebehu choroby je mimoriadne vzácny a možno ho zvyčajne vysvetliť technickými problémami alebo zámienou vzoriek.
- Falošne negatívny NTT (spolu s pozitívnym TT) sa môže vyskytnúť hlavne pri včasnom syfilise z dôvodu efektu nadbytku protilátok pri použití neriedeného séra. V prípade pozitivity TT sa musí sérum pre NTT vždy nariediť.
- Falošne negatívny NTT sa popisuje aj v starých učebniciach u aktívneho neskorého syfilisu (Bordet–Wassermannova reakcia). Je to veľmi vzácna situácia, ak vôbec existuje [47].
- Dočasne negatívne NTT a TT (pozitívne pri ďalšom testovaní) sa občas popisuje pri sekundárnom syfilise (takzvaný malígny syfilis). Diagnostika je možná pomocou DFE, PCR, histológie a imunohistochemie.
- V prípade nezhody testov je u asymptomatického pacienta nutné vykonať oba testy (TT aj NTT) znovu s novou vzorkou séra. U pacientov s tvrdým vredom (dokázaným v ideálnom prípade pomocou DFE alebo PCR) by mala byť liečba zahájená bez ohľadu na výsledok testov (pozitívne TT/NTT; nezhoda TT/NTT a negatívne TT/NTT), aby bola zaistená terapia aj u nespolupracujúcich pacientov, ktorí by sa na ďalšie kontroly nemuseli dostať.

Laboratórium: falošne pozitívna sérologia pri syfilise [3, 14, 25, 26, 48]

- Biologicky falošne pozitívne výsledky (BFP) sú spôsobené rôznymi zmenami zdravotného stavu pacienta a odhaduje sa, že sa vyskytujú pri 0,2% – 0,8% testov (v niektorých štúdiách dokonca vo vyššom percente). Môžu sa rozdeľovať na akútne (≤ 6 mesiacov) a chronické (> 6 mesiacov). Akútne BFP testy môžu byť prítomné u pacientov po očkovaní, s nedávnym infarktomyokardu, pri mnohých infekčných chorobách (napr. malárii, hepatitíde, ovčích kiahňach, osýpkach, atď.) a taktiež v gravidite. Chronické BFP môžeme pozorovať u injekčných užívateľov drog, pri autoimúnných chorobách, infekcii vírusom HIV, chronických infekciách ako je lepra, malignitách, chronických ochoreniach pečene a u starších pacientov. Biologicky falošne pozitívne TT testy (testy FTA-abs častejšie ako testy TPHA/MHA-TP/TPPA) môžu byť príležitostne pozorované pri autoimúnných chorobách, v gravidite a môžu byť vylúčené pomocou IgG-Western blotu. Väčšina BFP NTT vykazuje titer protilátok $\leq 1:4$. Pri pozitivite musí byť NTT vykonaný znovu s ďalšou vzorkou séra spolu s TT testom.
- BFP výsledky TT (najmä test FTA-abs) sú príležitostne pozorované pri poruchách spojivového tkaniva a Lym-skej borelióze. Všetky TT s vizuálnym hodnotením (FTA-abs test, TPHA, TPPA atď.) sú predmetom falošne pozitívnych reakcií pri nízkych titroch protilátok. V prípade negativity NTT je potrebné vykonať test znovu s novou vzorkou séra.

Laboratórne testy na potvrdenie alebo vylúčenie neurosyfilisu [49 – 59]

U každého pacienta s pozitívnymi sérologickými testami musí byť uskutočnené kompletne klinické vyšetrenie (neurologické, oftalmologické, otologické). U asymptomatických pacientov je však len zriedkavo prínosné [60].

- Pred lumbálnou punkciou (LP) musí byť zrealizované vyšetrenie očného pozadia. CT vyšetrenie mozgu má byť vykonané v prípade neurologických symptómov.
- Vyšetrenie likvoru v štádiu včasného syfilisu (HIV pozitívny alebo negatívny pacient [61]) nie je indikované, pokiaľ nie sú prítomné neurologické, očné alebo ušné symptómy.
- Vyšetrenie likvoru je indikované u pacientov s:
 - klinickými príznakmi neurologického, očného alebo ušného poškodenia, bez ohľadu na štádium ochorenia
 - terciárnym syfilisom (kardiovaskulárnym, gumóznym).
- Definícia asymptomatického neurosyfilisu je veľmi zložitá a sporná. Väčšinou je definovaný na základe kombinácie laboratórných vyšetrení likvoru (hladina bielkovín, cytologický nález, TT a NTT), ale žiadna všeobecne akceptovaná definícia neexistuje.

- Aj keď je koncentrácia penicilínu po injekcii benzatín benzylpenicilínu G (BPG) často nižšia ako koncentrácia s baktericídny účinkom na treponémy, progresia asymptomatického neurosyfilisu do symptomatickej formy je veľmi vzácna. Vzhľadom na to, že odber likvoru predstavuje pre pacienta určité riziko, LP nie je u väčšiny asymptomatických pacientov odporúčaná.
- Napriek absencii presvedčivých dôkazov je vyšetrenie likvoru na vylúčenie asymptomatického neurosyfilisu indikované u pacientov v nasledujúcich situáciách:
 - u HIV pozitívnych pacientov s neskorým syfilisom A počtom CD4+ buniek $\leq 350/\text{mm}^3$ [3] A/ALEBO sérovým titrom VDRL/RPR $> 1:32$
 - menší než 4-násobný pokles protilátok pri NTT
 - v prípade použitia alternatívnej liečby (tetracyklíny) pri neskorom syfilise.
- Vyšetrenie likvoru: musí zahŕňať vyšetrenie celkovej bielkoviny, počtu mononukleárov, TT (TPHA/MHA-TP/TPPA) a NTT (VDRL (preferenčne)/RPR)
 - Koncentrácia celkovej bielkoviny môže byť pri neurosyfilise normálna.
 - Počet mononukleárov v likvore môže byť pri neurosyfilise normálny, hlavne pri parenchymatóznej forme (tabes dorsalis, progresívna paréza) [49, 50]. Naopak vysoký počet mononukleárov možno pozorovať v mnohých iných situáciách vrátane infekcie vírusom HIV.
 - Test VDRL vo vzorke likvoru je pozitívny len u jednej štvrtiny pacientov s neurosyfilisom. Avšak pozitívny test, v prípade, že nedošlo ku kontaminácii vzorky krvou, môže svedčiť pre neurosyfilis v neskorom štádiu ochorenia. Význam testu pri včasnom syfilise je nejasný.
 - Pozitívny TT (TPHA/TPPA) vo vzorke likvoru nepotvrdzuje diagnózu neurosyfilisu, avšak negatívny výsledok testu je u pacienta s neurosyfilisom vysoko nepravdepodobný [11].
 - Bolo navrhnutých viacero indexov pre posúdenie intratekálnej syntézy imunoglobulínov s prihliadnutím na hematoencefalickú bariéru (albumín), avšak žiaden z nich nemá praktický význam.
- Vyšetrenie likvoru na prítomnosť *T.pallidum* pomocou PCR je pre stanovenie diagnózy neurosyfilisu v súčasnosti považované za málo významné, pretože súčasné testy vykazujú nízku senzitivnosť aj špecifickosť [16, 17].
- V prípade, že sú výsledky vyšetrenia likvoru abnormálne (vysoká hladina bielkoviny a/alebo hypercýtoza), musí byť vyšetrenie zopakované po liečbe (6 týždňov – 6 mesiacov).

Vyšetrenie zamerané na kardiovaskulárny syfilis

- Každý pacient s aortálnou insuficienciou alebo aneuryzmou hrudnej aorty by mal byť vyšetrený na syfilis.

- Pacienti v štádiu neskorého latentného syfilisu musia byť vyšetrení auskultačne. RTG hrudníka je zriedkakedy prínosné [62].

Vyšetrenie zamerané na očný syfilis

- Každý pacient s nevysvetliteľnou náhlou stratou zraku by mal byť vyšetrený na syfilis.
- Klinické očné vyšetrenie musí byť uskutočnené u pacienta so sekundárnym, včasným latentným, terciárnym a neskorým latentným syfilisom. V prípade objavenia sa akéhokoľvek očného príznaku má byť vyšetrené aj očné pozadie.
- Vyšetrenie likvoru je kontroverzné, pretože intravenózna liečba penicilínom bude bez ohľadu naň zahájená. Sú však dôvody, kedy môže byť vyšetrenie likvoru nápomocné. U mnohých pacientov vylúči v diferenciálnej diagnostike iné ochorenia. V prípade, že bude abnormálne u pacienta s neurosyfilisom, sú nutné adekvátne opatrenia, ktorými sa zabezpečí návrat koncentrácie všetkých markerov na akceptovateľnú úroveň.

Vyšetrenie zamerané na ušný syfilis

Každý pacient s nevysvetliteľnou náhlou stratou sluchu by mal byť vyšetrený na syfilis.

Terapia a manažment pacientov so syfilisom

Osoby so syfilisom sú vo vyššom riziku nakazenia sa inými STI. Všetci pacienti so syfilisom, ktorí sú v riziku (vyhodnotené na základe miestnej epidemiologickej situácie), by mali byť testovaní na HIV a HCV a mali by podstúpiť kompletne vyšetrenie na iné STI. Taktiež je vhodné vyšetriť ich na hepatitídu B a očkovať ich proti nej.

Všeobecné poznámky [63 – 69]

Baktericídna hladina antibiotík proti treponémam by mala byť dosahovaná v sére a v prípade neurosyfilisu taktiež v likvore. Koncentrácia penicilínu $>0,018\text{mg/L}$ by mala na treponémy pôsobiť baktericídne, ale táto koncentrácia je podstatne nižšia než maximálne účinná koncentrácia *in vitro* ($0,36\text{mg/L}$).

- Doba, počas ktorej sú udržiavané baktericídne hladiny antibiotík proti treponémam, by mala trvať 7 – 10 dní, aby bolo pokrytých viacero cyklov delenia (30 – 33 h). Dlhšie trvanie terapie je potrebné pri dlhšie trvajúcich infekciách (v neskorších štádiách po krátkom trvaní terapie bolo pozorovaných viac relapsov), pravdepodobne z dôvodu, že pri neskorom syfilise sú prítomné pomalšie sa deliace treponémy. Bolo dokázané, že treponémy pretrvávajú

napriek zdanlivo úspešnej terapii [64]. Význam tohto zistenia, ak je vôbec nejaký, zostáva nejasný.

- Vo všeobecnosti je dlhodobou pôsobiaci BPG v dávke 2,4 milióna jednotiek liekom prvej voľby. Jeho baktericídny účinok na treponémy pretrváva 21 – 28 dní. Aby bola zabezpečená úspešnosť terapie s prokaín penicilínom, trvá denná parenterálna liečba 10 – 14 dní pri včasnom syfilise a 10 – 21 dní pri neskorom syfilise. Avšak overené klinické údaje o optimálnej dávke, trvaní terapie a dlhodobej účinnosti všetkých antibiotík, vrátane penicilínu, chýbajú.
- Terapeutické odporúčania vychádzajú hlavne z laboratórnych zistení, biologickej plauzability, praktických hľadísk, názorov expertov, štúdií prípadov a klinických skúseností z minulosti.
- Liečba parenterálnymi penicilínmi je terapiou prvej voľby a je uprednostňovaná pred terapiou orálnymi penicilínmi, pretože prebieha pod dohľadom a je pri nej zaručená biodostupnosť. Avšak zdá sa, že orálne podávaný amoxicilín v kombinácii s probenecidom, je účinný a umožňuje dosiahnutie baktericídnych koncentrácií voči treponémam v likvore [69].
- Bola posúdená aj účinnosť orálne užívaných nepenicilínových antibiotík a to tetracyklínov (doxycyklín je preferovaným tetracyklínom s dobrým prenikaním do likvoru) a erytromycínu [70]. Erytromycín je menej účinný a neprechádza dobre cez hematoencefalickú alebo placentárnu bariéru. Medzi novšie antibiotiká s antitreponemálnym pôsobením patrí intramuskulárny alebo intravenózne ceftriaxon [71, 72]. Ceftriaxon dobre preniká do likvoru, ale je nutné podanie viacerých injekcií. Jeho dávkovanie a dĺžka terapie nie je štandardizovaná a jeho užívanie nemá v porovnaní s užitím jednej dávky BPG žiadne výhody [73]. Avšak podobne ako orálne podávaný doxycyklín, denné intravenózne alebo subkutánne injekčné užívanie ceftriaxonu môže byť alternatívou u pacientov s poruchami zrážania krvi.
- V prípade alergie na penicilín je možné použiť ceftriaxon. Pacient s alergiou na penicilín naň však môže vzácnne skrížene reagovať. Anafylaktická reakcia v anamnéze je absolútnou kontraindikáciou [45]. Vo viacerých štúdiách na zvieratách a kontrolovaných štúdiách, hlavne v Afrike, preukázal azitromycín dobrú aktivitu voči treponémam. Avšak rezistencia na azitromycín môže vzniknúť ľahko a neúspešnosť terapie bola popísaná vo viacerých štúdiách [23, 74 – 79].
- Imunitná odpoveď nakazeného je veľmi dôležitá, keďže u 60% neliečených jedincov sa objavia iba príznaky primárneho štádia [80]. Postihnutie centrálneho

nervového systému je pri včasnom syfilise bežné [49, 57]. Hoci pri štandardnom parenterálnom užívaní BPG a prokaínpenicilínu nie sú v likvore dosahované baktericídne koncentrácie proti treponémam [51, 58], prevalencia neskorého syfilisu, vrátane neurosyfilisu, zostáva nízka, čo znamená, že liečba je efektívna a že imunitná odpoveď hrá pri včasnom syfilise významnú úlohu.

- BPG je široko používaný z dôvodu jeho účinnosti a jednoduchosť liečby. Nahradenie časti rozpúšťadla rovnakým objemom 1% roztoku lidokaínu môže tmiť bolesť spôsobenú injekciou [81] a pri neskorom syfilise môže zlepšiť adhérenciu pacienta k terapii pri druhej a tretej injekcii. Dodržiavanie terapie pacientom pri denných intramuskulárnych injekciách prokaínpenicilínu je podľa štúdie vykonanej v Spojenom kráľovstve dobré [82]. Počas posledných 50 rokov je, v porovnaní s érou pred objavom penicilínu, syfilis dobre liečiteľný a jeho šírenie kontrolovateľné. Neskoré komplikácie syfilisu a/alebo zlyhanie terapie sú mimoriadne, dokonca aj u pacientov so súčasťou koinfekciou HIV.

Medzi mierou imunosupresie a závažnosťou syfilisu neexistuje jednoduchá korelácia. Avšak u HIV pozitívnych pacientov sa odporúča pravidelnejšie sledovanie (t.j. 1, 3, 6, 9 a 12 mesiacov) obzvlášť, ak je počet CD4+ buniek $\leq 350/\text{mm}^3$ a/alebo ak pacient nie je liečený antiretrovirotikami.

Zdá sa, že koinfekcia s HIV nezvyšuje riziko rozvoja agresívnejšej formy včasného syfilisu [61]. Bolo publikovaných viacero menších rozdielov priebehu syfilisu u HIV pozitívnych pacientov s mierne vyššou prevalenciou: (i) viacero tvrdých vredov; (ii) súbežný tvrdý vred a sekundárny kožný výsev a (iii) Jarisch-Herxheimerova reakcia. Riziko postihnutia oka a nervového systému nie je pri včasnom syfilise u HIV pozitívnych pacientov zvýšené. Vyšetrenie likvoru pri včasnom syfilise je teda indikované iba u pacientov so zjavnými očnými, ušnými alebo neurologickými symptómami (z rovnakých dôvodov ako u pacientov, ktorí nie sú HIV pozitívni) [45, 46, 57]. Údaje pri neskorom syfilise nie sú k dispozícii. Niektorí odborníci odporúčajú vyšetrovať rutinne likvor u HIV pozitívnych pacientov s neskorým syfilisom na vylúčenie asymptomatického neurosyfilisu, hoci pre to neexistujú žiadne presvedčivé dôkazy. Podobne neexistujú presvedčivé dôkazy pre niektorými odborníkmi odporúčané vyšetrovanie likvoru len u HIV pozitívnych pacientov s neskorým syfilisom a počtom CD4+ buniek $\leq 350/\text{mm}^3$ a/alebo titrom sérového VDRL/RPR $> 1 : 32$ [56].

Tabuľka č. 2 • Liečba syfilisu v Európe

Včasný syfilis (primárny, sekundárny a včasný latentný, tzn. nákaza v poslednom roku)
Liečba prvej línie
Benzatínbenzylpenicilín G (BPG) v dávke 2,4 milióna jednotiek intramuskulárne (IM) (jedna injekcia 2,4 milióna jednotiek alebo dve injekcie po 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) v 1. deň [Ib;A]
Alergia na penicilín alebo pacient odmieta parenterálnu terapiu
Doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 14 dní [III;B]
Alebo azitromycín 2 g per os v jednej dávke [I;B]
Neskorý latentný (tzn. nákaza pred viac než rokom alebo ochorenie trvajúce neznámu dobu), kardiovaskulárny a gumózny syfilis
Liečba prvej línie
Benzatínbenzylpenicilín G (BPG) v dávke 2,4 milióna jednotiek IM (jedna injekcia 2,4 milióna jednotiek alebo dve injekcie po 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) raz do týždňa v 1., 8. a 15. deň [III;B]
Alergia na penicilín alebo pacient odmieta parenterálnu terapiu
Desenzibilizácia na penicilín
Alebo doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 21 - 28 dní [III;B]
Neurosyfilis, očný a ušný syfilis
Liečba prvej línie
Benzylpenicilín v dávke 18 - 24 milióna jednotiek IV denne, každé 4 hodiny 3 - 4 milióna jednotiek 10 - 14 dní [III;B]
Liečba druhej línie (ak nie je možné podávať benzylpenicilín IV)
Ceftriaxon 1-2 g IV denne 10 - 14 dní [III;B]
Prokaínpenicilín 1,2 - 2,4 milióna jednotiek IM denne a probenecid 500 mg štyrikrát denne, oba 10 - 14 dní [IIb;B]
Alergia na penicilín
Desenzibilizácia na penicilín nasledovaná liečbou prvej línie [III;B]
Syfilis v tehotenstve
Tehotné ženy by mali byť liečené liekmi prvej línie vhodnými pre dané štádium syfilisu, a ak sú alergické na penicilín, mali by byť desenzibilizované.
Syfilis u HIV pozitívnych pacientov
Liečba by mala byť rovnaká ako u pacientov, ktorí nie sú HIV pozitívni, hoci existuje veľmi málo údajov o použití liekov druhej línie.

Odporúčané terapeutické režimy [2, 3, 46, 54, 61, 83] (Tabuľka č. 2)

Včasný syfilis (primárny, sekundárny a včasný latentný, tzn. získaný v poslednom roku)

Liečba prvej línie

- Benzatínbenzylpenicilín G (BPG) v dávke 2,4 milióna jednotiek intramuskulárne (IM) (jedna injekcia 2,4 milióna jednotiek alebo dve injekcie po 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) v 1. deň [Ib; A] Nahradenie časti (t.j. 0.5 – 1 cc) rozpúšťadla 1% roztokom lidokaínu bez adrenalínu môže znížiť diskomfort spojený s injekciou [84]. Tento postup nie je uskutočniteľný so striekačkami vopred naplnenými BPG. Pacienti by mali byť 30 minút po injekcii sledovaní.

Liečba druhej línie

- Prokaínpenicilín 600 000 jednotiek IM denne 10 – 14 dní, v prípadoch ako BPG nie je k dispozícii [IIb;B].

Poruchy zrážania krvi

- Ceftriaxon 500 mg – 1 g subkutánne alebo IV denne 10 dní [III;B].
- Doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 14 dní [III;B].
- Azitromycín 2 g per os v jednej dávke [I;B].

Alergia na penicilín alebo pacient odmieta parenterálnu terapiu

- Doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 14 dní [III;B].
- Azitromycín 2 g per os v jednej dávke [I;B].

Neskorý latentný (tzn. nákaza pred viac než rokom alebo ochorenie trvajúce neznámu dobu), kardiovaskulárny a gumózny syfilis

Liečba prvej línie

- Benzatínbenzylpenicilín G (BPG) v dávke 2,4 milióna jednotiek IM (jedna injekcia 2,4 milióna jednotiek alebo dve injekcie po 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) raz do týždňa v 1., 8. a 15. deň [III;B]. Nahradenie časti (t.j. 0.5 – 1 cc) rozpúšťadla 1% roztokom lidokaínu bez adrenalínu môže znížiť diskomfort spojený s injekciou. Tento postup nie je uskutočniteľný pri striekačkách vopred naplnených BPG. Pacienti by mali byť 30 minút po injekcii sledovaní.

Liečba druhej línie

- Prokaínpenicilín 600 000 jednotiek IM denne 17 – 21 dní, v prípadoch, ak BPG nie je k dispozícii [III;B].

Alergia na penicilín alebo pacient odmieta parenterálnu terapiu

Niektorí odborníci odporúčajú desenzibilizáciu na penicilín, keďže dôkazy účinnosti nepenicilínových režimov sú slabé.

- Doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 21 – 28 dní [III; B].

Neurosyfilis, očný a ušný syfilis

- Režimy, pri ktorých sú dosahované v likvore baktericídne koncentrácie voči treponémam, sú režimami prvej voľby. IV terapia je najlepšou možnosťou.
- Iné režimy so slabšími dôkazmi, pri ktorých sú dosahované v likvore baktericídne koncentrácie voči treponémam, sú: kombinácia prokaínpenicilín/probenecidaceftriaxon (IV alebo IM). Dostupnosť probenecidu môže byť problémom.
- Včasný očný syfilis, napr. vo forme syfilitickej uveitídy krátkeho trvania, môže byť úspešne liečený pomocou BPG, ale táto možnosť sa neodporúča.

Liečba prvej línie

- Benzylpenicilín v dávke 18 – 24 miliónov jednotiek IV denne, každé 4 hodiny 3 – 4 milióna jednotiek 10 – 14 dní [III;B].

Liečba druhej línie

Ak je hospitalizácia a IV podávanie benzylpenicilínu nemožné

- Ceftriaxon 1 – 2 g IV denne 10 – 14 dní [III;B].
- Prokaínpenicilín 1,2 – 2,4 milióna jednotiek IM denne a probenecid 500 mg štyrikrát denne, oba 10 – 14 dní [IIb;B].

Alergia na penicilín

- Desenzibilizácia na penicilín nasledovaná liečbou prvej línie [III;B].

Špeciálne okolnosti

Tehotenstvo

70% – 100% detí matiek s neliečeným včasným syfilisom sa nakazí a tretina sa narodí mŕtvych [85, 86].

U žien s pretrvávajúcimi negatívnymi výsledkami NTT je veľmi nepravdepodobný prenos infekcie na plod počas tehotenstva [87]. Väčšina plodov sa nakazí po 20. týždni a liečba pred týmto obdobím zvyčajne zabráni rozvoju symptómov kongenitálneho syfilisu [85]. Štandardná liečba sa používa s dobrými výsledkami, ale z dôvodu niektorých hlásení nedostatočnej terapeuticko-odpovede u matky a plodu sú preferované agresívnejšie formy terapie. Tehotné ženy s alergiou na penicilín by mali byť desenzibilizované a liečené penicilínom.

Liečba prvej línie včasného syfilisu (tzn. získaného v poslednom roku)

- Benzatínpenicilín G (BPG) v dávke 2,4 milióna jednotiek IM v jednej dávke (alebo 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) [I;B].
Poznámka: niektorí odborníci odporúčajú dve dávky BPG po 2,4 milióna jednotiek (1. a 8. deň), ale toto odporúčanie nie je dostatočne podložené dôkazmi [88 – 90].
Pacienti by mali byť 30 minút po injekcii sledovaní.

Liečba druhej línie

- Prokaínpenicilín 600 000 jednotiek IM denne 10 – 14 dní, v prípadoch, ak BPG nie je k dispozícii [III;B].
Prevenca kongenitálneho syfilisu sérologickým skríningom počas tehotenstva a preventívna liečba novorodencov
- Odporúčanie: všetky tehotné ženy by mali byť pri prvej návšteve lekára po zistení tehotenstva (prvý trimester) vyšetrené na syfilis. Sérologické vyšetrenie by malo byť zopakované v prípade vysokého rizika a na základe miestnej epidemiologickej situácie.
- Niektorí odborníci odporúčajú, aby boli všetci novorodenci séropozitívnych matiek preliečení jednou IM injekciou BPG v dávke 50 000 jednotiek/kg nezávisle od toho, či matka bola alebo nebola počas tehotenstva liečená.

Kongenitálny syfilis [85, 86, 91]

Potvrdená kongenitálna infekcia

- *T.pallidum* zistená pomocou DFE alebo PCR v placentе alebo pitevnom materiáli, exsudáte z podozrivých lézií alebo telesných tekutín, napr. výtoky z nosa.

Predpokladaná kongenitálna infekcia

- Mŕtvo narodený novorodenec s pozitívnym treponémovým testom na syfilis.
- Deti s pozitívnym treponémovým testom na syfilis v kombinácii s jedným z nasledujúcich znakov:
 - perzistentná rinitída, condylomatalata, osteitída, periostitída, osteochondritída, ascites, lézie na koži a slizniciach, hepatitída, hepatosplenomegália, glomerulonefritída, hemolytická anémia;
 - radiologické abnormality dlhých kostí ukazujúce na kongenitálny syfilis;
 - a pozitívny výsledok testu RPR/VDRL z likvoru;
 - štvornásobné alebo vyššie zvýšenie titra protilátok pri teste TPPA/TPHA v sére dieťaťa v porovnaní so sérom matky (obe vzorky odobrané súčasne pri pôrode);
 - štvornásobné alebo vyššie zvýšenie titra protilátok pri netreponémovom teste v sére dieťaťa v porovnaní so sérom matky (obe vzorky odobrané súčasne pri pôrode);

- štvornásobné alebo vyššie zvýšenie titra protilátok pri netreponémovom teste v priebehu 3 mesiacov po pôrode;
- pozitívne antitreponémové IgM protilátky zistené pomocou EIA, testom 19S-IgM-FTA-abs a/alebo IgM-Western blotom pre *T.pallidum* v sére dieťaťa;
- matka, u ktorej bol syfilis potvrdený počas tehotenstva, ale ktorá nebola adekvátne liečená pred alebo počas tehotenstva.
- Dieťa vo veku > 12 mesiacov s pozitívnym treponémovým sérologickým testom na syfilis, u ktorého bolo vylúčené sexuálne zneužívanie.

Neskorý kongenitálny syfilis

- Intersticiálna keratitída, Cluttonove kĺby, Hutchinsonove rezáky, morušovité stoličky, gotické podnebie, ragády, hluchota, prominujúce čelo, krátka horná čeľusť, mandibulárny výčnelok, sedlovitý nos, sternoklavikulárne zhrubnutie, paroxyzmálna chladová hemoglobínúria, neurologické postihnutie, gummata.
- Sérologické testy môžu byť negatívne u detí, ktoré sa nakazili v neskoršom štádiu tehotenstva a mali byť opakované. Ak je matka liečená počas posledného trimestra, môže byť liečba pre plod nedostatočná a môže uňho napriek terapii dôjsť k rozvoju príznakov kongenitálneho syfilisu.
- Všetky prípady kongenitálneho syfilisu musia byť v krajinách, kde je to vyžadované, hlásené príslušným štátnym inštitúciám zodpovedným za monitorovanie syfilisu. Na Slovensku musia byť všetky prípady syfilisu, vrátane kongenitálneho, hlásené príslušnému regionálnemu úradu verejného zdravotníctva.

Výšetrenie

- RPR/VDRL, TPPA/TPHA (kvantitatívne), vyšetrenie IgM protilátok proti treponéme pomocou EIA, testom 19S-IgMFTA-abs alebo Western blotom z krvi dieťaťa a nie z pupočníkovej krvi, pretože pri jej analýze môže dôjsť k nameraniu falošne pozitívnych alebo negatívnych hodnôt.
- Krv: kompletný krvný obraz, pečeňové testy, elektrolyty.
- Likvor: cytológia, bielkoviny, RPR/VDRL, TPPA/TPPA.
- RTG vyšetrenie dlhých kostí.
- Očné vyšetrenie ako je indikované.

Liečba prvej línie

- Benzylpenicilín 150 000 jednotiek/kg IV denne (užívaný v šiestich dávkach každé 4 hodiny) 10 – 14 dní [IV;C].
- Ak sú výsledky likvoru normálne, skontrolujte vek.
 - a) Liečba prvej línie: BPG v jednej IM dávke 50 000 jednotiek/kg, maximálne 2,4 milióna jednotiek [IV;C]
 - b) Liečba druhej línie: prokaínpenicilín v dávke 50 000 jednotiek/kg IM denne 10 – 14 dní, v prípadoch, ak BPG nie je k dispozícii [IV;C].

Pacienti infikovaní HIV*Všeobecné poznámky [60, 61, 92 – 97]*

- Sérologické testy na syfilis u pacientov s HIV koinfekciou sú obvykle spoľahlivé pri diagnostike syfilisu a pri posudzovaní odpovede na terapiu.
- U pacientov s HIV môžu po liečbe pomalšie klesať titry protilátok pri testoch VDRL/RPR, ale tento pomalší pokles nesmie byť pričítaný neúspešnosti terapie.
- Existujú nepodložené správy o falošne negatívnych a falošne pozitívnych výsledkoch testov a oneskorenej sérokonverzii.
- U HIV pozitívnych pacientov, u ktorých je klinické podozrenie na syfilis a majú (opakovane) negatívne sérologické výsledky na syfilis, sa odporúča vykonať iné diagnostické testy okrem predbežného skriningového testu, t.j. histologické, imunofluorescenčné alebo PCR vyšetrenie biopsie z klinicky podozrivej lézie a vyšetrenie treponém pomocou DFE alebo PCR z exsudátu z včasných syfilitických lézií [45].
- Neexistujú presvedčivé dôkazy, ktoré by dokazovali, že by HIV infikovaní pacienti s včasným syfilisom mali zvýšené riziko (včasného) neurologického a očného postihnutia alebo vyššie riziko zlyhania terapie s BPG.
- Žiadne údaje týkajúce sa rizika neurosyfilisu u HIV infikovaných pacientov s neskorým syfilisom nie sú k dispozícii, avšak niektorí odborníci odporúčajú zaradiť do vyšetrovacieho algoritmu u HIV infikovaných pacientov s neskorým latentným syfilisom (alebo syfilisom trvajúcim neznámu dobu) vyšetrenie likvoru.

Liečba syfilisu u pacientov s konkomitantnou HIV infekciou

- Liečba by mala byť rovnaká ako u pacientov, ktorí nie sú HIV pozitívni, hoci existuje veľmi málo údajov o použití liekov druhej línie.
Poznámka: Dôsledné kontroly sú nevyhnutné.

*Syfilis získaný pri transplantácii orgánov**Liečba prvej línie*

- Benzatín benzylpenicilín G (BPG) 2,4 milióna jednotiek IM (jedna injekcia 2,4 milióna jednotiek alebo dve injekcie po 1,2 milióna jednotiek do gluteálnych svalov bilaterálne) týždenne v 1., 8. a 15. deň [III;B] [98].

Alergia na penicilín

- Doxycyklín 200 mg denne (buď 100 mg dvakrát denne alebo 200 mg raz denne) per os 21 – 28 dní.

Reakcie na liečbu

Pacienti by mali byť oboznámení s možnými reakciami na liečbu, v mieste liečenia by mali byť dostupné resuscitačné pomôcky.

Jarisch–Herxheimerova reakcia

- Akútny febrilný stav s triaškou, zimnicou, bolesťami hlavy a svalov, ktorý sa upraví do 24 hodín.

- Bežný pri včasnom syfilise, väčšinou ale nevýznamný. Výnimky: neurologické alebo očné postihnutie, novorodenci alebo tehotné ženy, u ktorých môže viesť k predčasnému pôrodu.
- Vzácný pri neskorom syfilise, ale potenciálne život ohrozujúci pri postihnutí životne dôležitých orgánov alebo ich častí (napr. odstupy koronárnych ciev, hrtan, nervový systém).
- Prednizolón môže zabrániť febrilným epizódam [99]. Hoci nebolo dokázané, že steroidy zmiernujú lokálnu infekciu, na základe biologickej plauzability môžeme predpokladať, že môžu zamedziť výraznému zhoršeniu stavu pacientov s optickou neuritídou a uveitídou pri včasnom syfilise.
- Liečba:
 - Pri kardiovaskulárnom syfilise, neurosyfilise a optickej neuritíde je vhodné pacienta hospitalizovať.
 - Prevencia Jarisch–Herxheimerovej reakcie: Prednizolón 20 – 60 mg denne 3 dni, antibiotiká podať 24 hodín po začatí podávania prednizolónu [IV;C].
 - Antipyretiká.

Prokainová reakcia (prokainová psychóza, prokainová mánia, Hoigneho syndróm)

- Vzniká pri neúmyselnej IV injekcii prokainpenicilínu, môže byť minimalizovaný kontrolnou aspiráciou pred podaním.
- Charakterizovaný strachom z hroziacej smrti, môže viesť k halucináciám alebo záchvatom ihneď po injekcii. Trvá menej než 20 minút.
- Manažment:
 - Vylúčiť anafylaktickú reakciu
 - Ticho a verbálne upokojenia pacienta; v niektorých prípadoch môže byť nutné použitie represívnych opatrení.
 - Pri kŕčoch diazepam 5 – 10 mg rektálne /IV/IM.

Anafylaktický šok

- Keďže penicilín je jednou z najčastejších príčin anafylaktických reakcií, pri terapii syfilisu by mali byť v blízkosti pacienta lieky určené na ich liečbu.
- Terapia:
 - Adrenalin 1:1000 IM 0,5 mL nasledovaný:
 - IM/IV antihistaminikami, napr. chlórpheniraminom 10 mg
 - IM/IV hydrokortizónom 100 mg.

Vyhľadávanie kontaktov, liečba sexuálnych partnerov a hlásenie prípadov syfilisu

- Všetkých pacientov so syfilisom je nutné poučiť o ich chorobe, zistiť, či už boli v minulosti niekedy liečení

a vyhľadať a informovať ich všetkých sexuálnych partnerov. Partneri môžu byť informovaní buď pacientom alebo samotným zdravotníckym zariadením. Presné znenie odporúčaní k vyhľadávaniu a liečbe partnerov od Medzinárodnej únie pre sexuálne prenosné infekcie (IUSTI) nájdete na internetovej stránke <http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>.

- Všetci jedinci so syfilisom a ich sexuálni partneri by mali obdržať jasné informácie, ideálne vo forme prospektu od IUSTI. Informačné zdroje pre pacientov môžete nájsť na <http://www.iusti.org/regions/Europe/PatientInformation.htm>.
- Hlásenie sexuálnych kontaktov zabraňuje ďalšiemu šíreniu ochorenia, umožňuje identifikovať asymptomatických pacientov so syfilisom a definovať skupiny ľudí, u ktorých dochádza k prenosu. Pri epidémiách s vysokým percentom nevypátrateľných kontaktov je nutné inovovať programy hlásenia kontaktov a zahrnúť do nich používanie internetu a komunitných terénnych programov.
- Za sexuálne kontakty je nutné považovať všetkých jedincov, s ktorými mal infikovaný pacient orálny, vaginálny alebo análny pohlavný styk, nezávisle na tom, či boli alebo neboli použité bariérové ochranné pomôcky.
- U pacientov s primárnym syfilisom je nutné hlásiť sexuálne kontakty za posledné 3 mesiace, keďže inkubačná doba je do 90 dní. U pacientov so sekundárnym syfilisom s klinickým relapsom alebo včasným latentným syfilisom je možné túto dobu predĺžiť na max. 2 roky. U pacientov s neskorým latentným alebo neskorým syfilisom môže byť potrebné dokonca dlhšie obdobie.
- 46% – 60% vyhľadaných sexuálnych kontaktov pacientov s včasným syfilisom, vrátane tehotných žien, bude pravdepodobne infikovaných.
- U všetkých sexuálnych partnerov je nutné zvážiť čo najskôr liečbu (obzvlášť u tehotných žien!), pokiaľ nie je možné, aby pravidelne chodili na kontroly a bolo u nich možné klinickým a sérologickým vyšetrením vylúčiť infekciu syfilisom (0,4. týždeň a 3. mesiac).
- Sérologické testy na syfilis by mali byť vykonané pri prvej návšteve a opakované v 6. týždni a 3. mesiaci.
- Hlásenie prípadov syfilisu povereným inštitúciám je povinné vo väčšine európskych krajín, hlavne prípadov včasného a kongenitálneho syfilisu. ECDC je zodpovedné za monitorovanie prenosných chorôb, vrátane syfilisu, v Európskej únii.

Sledovanie pacienta a vyhlásenie pacienta za vyliečeného

Sledovanie pacienta s pravidelným kontrolovaním klinického stavu a sérologických hodnôt umožňuje posúdenie odpovede na terapiu a detekciu reinfekcie alebo relapsu. Celosvetovo mnoho štúdií potvrdzuje, že sledovanie pacientov nie je veľmi úspešné [92, 100].

- Včasný syfilis, minimálna klinická a sérologická odpoveď (VDRL/RPR) v 1., 3., 6. a 12. mesiaci.

- Po liečbe včasného syfilisu by mal titer protilátok pri NTT (napr. VDRL a/alebo RPR) klesnúť do 6 mesiacov štvornásobne (dve riedenia) [1, 3, 14]. Avšak u približne 15 % (alebo vyššieho percenta) pacientov s včasným syfilisom, ktorí nie sú infikovaní HIV, nedôjde k štvornásobnému poklesu titra do 6 mesiacov. Význam tohto nálezu je nejasný.
- Pokiaľ nedôjde k štvornásobnému poklesu titra protilátok pri NTT po 6 – 12 mesiacoch, odporúčajú niektorí odborníci ďalšiu liečbu jednou injekciou BPG v dávke 2,4 milióna jednotiek raz do týždňa 3 týždne po sebe [IV;C].
- Negatívne výsledky pri NTT môžu byť získané pri významnom počte pacientov (ale nie všetkých) liečených pre včasný syfilis po 1 – 2 rokoch. Negatívny výsledok NTT po liečbe je najlepším markerom úspešnej terapie.
- Výsledok TT môže zostať pozitívny po celý život po úspešnej terapii. Aby sa zabránilo zbytočnej opätovnej terapii, je potrebné, aby pacient o predchádzajúcej liečbe vedel a bola k nej dostupná náležitá dokumentácia.
- Pri neskorom (latentnom) syfilise chýba často pri NTT sérologická odpoveď. U pacientov s neskorým latentným syfilisom, ktorí nie sú infikovaní HIV a majú reaktívny NTT, ktorého titer zostáva pravidelne pri spodnej hranici, nie sú kontroly po liečbe indikované.
- Štvornásobný alebo väčší vzostup (≥ 2 riedenia) pri NTT je asociovaný s reinfekciou alebo reaktiváciou. Liečba by mala byť vedená podľa vyššie uvedených odporúčaní. U pacientov s reinfekciou alebo relapsom je uprednostňovaná opätovná liečba pod dohľadom, aby bola zaručená jej úspešnosť. Sexuálni partneri by mali byť znovu testovaní na syfilis.
- Kontrolné vyšetrenie likvoru by malo byť vykonávané 6 týždňov – 6 mesiacov po liečbe neurosyfilisu [101].

Používanie týchto odporúčaní

Tieto odporúčania nemusia byť vhodné pre použitie vo všetkých klinických situáciách. Rozhodnutie postupovať podľa nich musí byť založené na odbornom zhodnotení lekára a posúdení stavu jednotlivých pacientov a dostupných zdrojov.

V najväčšej možnej miere sme sa snažili zabezpečiť, aby bolo v tejto publikácii uvedené správne dávkovanie liekov a spôsoby podávania. Avšak je zodpovednosťou predpisujúceho lekára overiť si správnosť a vhodnosť predpisovaných liekov.

Navrhovaný rok aktualizácie: 2018

Pod'akovanie

Za hodnotné príspevky k súčasným odporúčaniam sme veľmi vďační Karolyovi Nagyovi a Viktorii Varkonyi. Aktuálne zloženie redakčnej rady European Guideline Editorial Board môžete nájsť na internetovej stránke

http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/Editorial_Board.pdf.

Na vytvorenie týchto odporúčaní sa podieľali hlavne tieto organizácie: Európska kancelária Medzinárodnej únie pre sexuálne prenosné infekcie (IUSTI Europe); Európska akadémia pre dermatológiu a venerológiu (EADV); Európske dermatologické fórum (EDF); Európska spoločnosť klinickej

mikrobiológie a infekčného lekárstva (ESCMID); Európska únia medicínskych špecialistov (UEMS). Na vývoji sa tiež podieľalo Európske centrum pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) a Európska kancelária Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO-Europe).

Zoznam prispievajúcich organizácií a členov si môžete prezrieť na www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm.

Literatúra

1. European Union. European Centre for Disease Prevention and Control. <http://www.ecdc.europa.eu/>.
2. World Health Organisation. Sexually transmitted infections management guidelines, 1999. http://www.who.int/HIV_AIDS.
3. French, P., Gomberg, M., Janier, M., Schmidt, B., van Voorst Vader, P., Young, H. IUSTI:2008 European guideline on the management of syphilis. *IntJSTDAIDS*, 2009;20:300–309.
4. Rompalo, A.M., Lawlor, J., Seaman, P., Quinn, T.C., Zenilman, J.M., Hook, E.W. Modification of syphilitic genitalulcer manifestations by coexistent HIV infection. *SexTransmDis*, 2001;28:448–454.
5. Rompalo, A.M., Joesoef, M.R., O'Donnell, J.A. et al. Clinical manifestations of early syphilis by HIV status and gender. Results of the Syphilis and HIV study. *SexTransmDis*, 1997;28:158–165.
6. Hope-Rapp, E., Anyfantakis, V., Fouere, S. et al. Etiology of genitalulcer disease. A prospective study of 278 cases seen in an STD clinic in Paris. *SexTransmDis*, 2010;37:153–158.
7. Farhi, D., Benhaddou, N., Grange, P. et al. Clinical and serologic base line and follow up features of syphilis according to HIV status in the post HAART era. *Medicine*, 2009;88:331–340.
8. Parc, C.E., Chahed, S., Patel, S.V., Salmon-Ceron, D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *SexTransmDis*, 2007;34:553–556.
9. Villanueva, A.V., Sahouri, M.J., Ormerod, L.D., Puklin, J.E., Reyes, M.P. Posterior uveitis in patients with positive serology for syphilis. *ClinInfectDis*, 2000;30:479–485.
10. Mishra, S., Walmsley, S.L., Loutfy, M.R., Kaul, R., Logue, K.J., Gold, W.L. Orosyphilis in HIV-coinfected individuals: a case series from Toronto, Canada. *AIDS Patient Care STDS*, 2008;22:213–219.
11. Ghanem, K.G., Moore, R.D., Rompalo, A.M., Erbeding, E.J., Zenilman, J.M., Gebo, K.A. Neurosyphilis in a cohort of HIV-1 infected patients. *AIDS*, 2008;22:1145–1151.
12. MMWR: CDC case definitions for public health surveillance. Oct 19, 1990/vol.39/No.RR-13.
13. Wheeler, H.L., Agarwal, S., Goh, B.T. Dark ground microscopy and treponemal serological tests in the diagnosis of early syphilis. *SexTransmInfect*, 2004;80:411–414.
14. Ballard, R., Hook, E.W. III. Syphilis. In: Unemo, M., Ballard, R., Ison, C., Lewis, D., Ndowa, F., Peeling, R., eds. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2013:107–129.
15. Grange, P.A., Gressier, L., Dion, P.L. et al. Evaluation of a PCR test for detection of *Treponema pallidum* in swabs and blood. *J Clin Microbiol*, 2012; 50:546–552.
16. Gayet-Ageron, A., Ninet, B., Toutous-Trellu, L. et al. Assessment of a real time PCR to diagnose syphilis from diverse biological samples. *SexTransmInfect*, 2009;85:264–269.
17. Gayet-Ageron, A., Lautenschlager, S., Ninet, B., Perneger, T.V., Combescure, C. Sensitivity, specificity and likelihood ratios of PCR in the diagnosis of syphilis: a systematic review and metaanalysis. *SexTransmInfect*, 2013;89:251–256.
18. Shields, M., Guy, R.J., Jeoffreys, N.J., Finlayson, R.J., Donovan, B. Longitudinal evaluation of *Treponema pallidum* PCR testing in early syphilis. *BMC Infect Dis*, 2012;12:353.
19. Buffet, M., Grange, P.A., Gerhardt, P. et al. Diagnosing *Treponema pallidum* in secondary syphilis by PCR and immunohistochemistry. *J Invest Dermatol*, 2007;127:2345–2350.
20. Müller, H., Eisendle, K., Bräuninger, W., Kutzner, H., Cerroni, L., Zelger, B. Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and fluorescent microscopy for the detection of *Treponema pallidum* in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol*, 2011;165:50–60.
21. Grange, P.A., Allix-Beguec, C., Chanal, J. et al. Molecular subtyping of *Treponema pallidum* in Paris, France. *SexTransmDis*, 2013;40:641–644.
22. Peng, R.R., Wang, A.L., Li, J., Tucker, J.D., Yin, Y.P., Chen, X.S. Molecular typing of *Treponema pallidum*: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011;5:e1273.
23. Ho, E.L., Lukehart, S.A. Syphilis: using modern approaches to understand an old disease. *J Clin Invest*, 2011;121:4584–4592.
24. Cole, M.J., Chisholm, S.A., Palmer, H.M., Wallace, L.A., Ison, C.A. Molecular epidemiology of syphilis in Scotland. *SexTransmInfect*, 2009;85:447–451.
25. Larsen, S.A., Steiner, B.M., Rudolph, A.H. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev*, 1995;8:1–21.
26. Nandwani, R., Evans, D.T.P. Are you sure it's syphilis? A review of false positive serology. *IntJSTDAIDS* 1995;6:241–248.
27. Young, H. Guidelines for serological testing for syphilis. *SexTransmInfect*, 2000;76:403–405.

28. Hunter, M., Robertson, P.W., Post, J.J. Significance of isolated reactive treponemal chemiluminescence immunoassay results. *J Infect Dis*, 2013;207:1416–1423.
29. Cole, M.J., Perry, K.R., Parry, J.V. Comparative evaluation of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26:705–713.
30. Binnicker, M.J., Jespersen, D.J., Rollins, L.O. Treponema specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol*, 2011;49:1313–1317.
31. Wong, E.H., Klausner, J.D., Caguin Grygiel, G. et al. Evaluation of an IgM/IgG sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high risk population. *Sex Transm Dis*, 2011;38:528–532.
32. Busse, C., Navid, M.H., Strubel, A., Schnitzler, P. Evaluation of a new recombinant antigen based Virotech *Treponema pallidum* screen ELISA for diagnosis of syphilis. *Clin Lab*, 2013;59:523–529.
33. Marangoni, A., Nardini, P., Foschi, C. et al. Evaluation of the BioPlex 2200 syphilis system as a first line method of reverse sequence screening for syphilis diagnosis. *Clin Vaccine Immunol*, 2013;20:1084–1088.
34. Castro, A., Jost, H., Cox, D. et al. A comparison of the analytic all level of agreement of nine treponemal assays for syphilis and possible implications for screening algorithms. *BMJ Open*, 2013;3:e003347.
35. Seña, A.C., White, B., Sparling, P.F. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*, 2010;51:700–708.
36. Park, I.U., Chow, J.M., Bolan, G., Stanley, M., Shieh, J., Schapiro, J.M. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. *J Infect Dis*, 2011;204:1297–1304.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discordant results from reverse sequence syphilis screening—five laboratories, United States, 2006–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011;60:133–137.
38. Pillay, A., Chen, C.Y., Reynolds, M.G. et al. Laboratory-confirmed case of yaws in a 10-year-old boy from the Republic of the Congo. *J Clin Microbiol*, 2011;49:4013–4015.
39. Herring, A.J., Ballard, R.C., Pope, V. et al. A multicentre evaluation of nine rapid, point-of-care syphilis tests using archived sera. *Sex Transm Infect*, 2006;82(Suppl5):v7–v12.
40. Castro, A.R., Esfandiari, J., Kumar, S. et al. Novel point-of-care test for simultaneous detection of nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis. *J Clin Microbiol*, 2010;48:4615–4619.
41. Yin, Y.P., Chen, X.S., Wei, W.H. et al. A dual point-of-care test shows good performance in simultaneously detecting nontreponemal and treponemal antibodies in patients with syphilis: a multi site evaluation study in China. *Clin Infect Dis*, 2013;56:659–665.
42. Owusu-Edusei, K., Gift, T.L., Ballard, R.C. Cost-effectiveness of a dual nontreponemal/treponemal syphilis point of care test to prevent adverse pregnancy outcomes in Sub-Saharan Africa. *Sex Transm Dis*, 2011;38:997–1003.
43. Owusu-Edusei, K., Koski, K.A., Ballard, R.C. The tale of two serologic tests to screen for syphilis—treponemal and nontreponemal: does the order matter? *Sex Transm Dis*, 2011;38:448–456.
44. Owusu-Edusei, K., Peterman, T.A., Ballard, R.C. Serologic testing for syphilis in the United States: a cost-effectiveness analysis of two screening algorithms. *Sex Transm Dis*, 2011;38:1–7.
45. Stoner, B. Current controversies in the management of adult syphilis. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl3):S130–S146.
46. Workowski, K.A., Berman, S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*, 2010;59:1–110.
47. Woëhrl, S., Geusau, A. Neurosyphilis unlikely in patients with latent syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Derm Venereol*, 2006;86:335–339.
48. Geusau, A., Kittler, H., Hein, U., Dangl-Erlach, E., Stingl, G., Tschachler, E. Biological false positive tests comprise a high proportion of Venereal Disease Research Laboratory reactions in an analysis of 30 000 sera. *Int J STD AIDS*, 2005;16:722–726.
49. Hooshmand, H., Escobar, M.R., Kopf, S.W. Neurosyphilis: a study of 241 patients. *JAMA*, 1972;219:726–729.
50. Löwhagen, G.B., Andersson, M., Blomstrand, C., Roupe, G. Central nervous system involvement in early syphilis. Part I. Intrathecal immunoglobulin production. *Acta Derm Venereol*, 1983;63:409–417.
51. Wiesel, J., Rose, D.N., Silver, A.L., Sacks, H.S., Bernstein, R.H. Lumbar puncture in a symptomatic late syphilis. *Arch Intern Med*, 1985;145:465–468.
52. Lukehart, S.A., Hook, E.W. III., Bakerzander, S.A., Collier, A.C., Critchlow, C.W., Handsfield, H.H. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*, 1988;109:855–862.
53. Wolters, E.C., Hische, E.A.H., Tutuarima, J.A. et al. Central nervous system involvement in early and late syphilis: the problem of a symptomatic neurosyphilis. *J Neurol Sciences*, 1988;88:229–239.
54. van Voorst Vader, P.C. Syphilis management and treatment. *Dermatol Clin*, 1998;16:699–711.
55. Luger, A.F., Schmidt, B.L., Kaulich, M. Significance of laboratory findings for the diagnosis of neurosyphilis. *Int J STD AIDS*, 2000;11: 224–234.
56. Marra, C.M., Maxwell, C.L., Smith, S.L. et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*, 2004;189:369–376.

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

SCHVÁLENÉ
VO FEBRUÁRI 2014

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 účinku²⁻⁴
- Dobrá tolerancia²⁻⁴

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 zobudzanie 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 zobudzanie 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-Strausovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže 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 precitlivosťou. 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-Strausovej syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, 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 hlásené 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.

* 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

Omalizumab, liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) (úvod do problematiky)

Omalizumab, the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) (introduction to the problems)

Péč, J., Nemilová, Š.

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

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú mechanizmus účinku omalizumabu u pacientov s CSU. Stručne uvádzajú patomechanizmus vzniku CSU v procese degranulácie mastocytov a bazofilov, ako aj možný vzťah medzi CSU a autoimunitnými ochoreniami, autoimunitnou tyreoiditídou. Prílohu článku tvorí protokol pre súhlas liečby CSU omalizumabom Všeobecnou zdravotnou poisťovňou.

Kľúčové slová: CSU, omalizumab, mastocyt, bazofil

Abstract

The authors present a mechanism of action of omalizumab in patients with CSU. They briefly explain the pathomechanism of CSU in the process of degranulation of mastocytes and basophil cells, as well as the possible connection between CSU and autoimmune diseases, mainly the autoimmune thyroid disease. Attached to the article is the protocol for the CSU treatment with omalizumab by General insurance office.

Key words: CSU, omalizumab, mast cell, basophil cell

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 ložísk. Morfy v konečnom dôsledku vznikajú edémom horného kória dermis na ktorejkoľvek časti tela, majú prchavý charakter, niekedy vznikajú súčasne s angioedémom. Pretrváva každodenná erupcia urtikariálnych pomfrov, 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 [1]. Spontánny charakter a nepredvídateľnosť CSU sú príčinou, že ide o frustrujúce ochorenie nielen pre pacientov, ale aj pre lekárov [2]. Ochorenie psychicky traumatizuje pacienta, navodzuje stavy anxiety a depresie a má v negatívnom zmysle významný vplyv na kvalitu života [3]. Chronická urtika predstavuje asi 25% (15 – 30%) všetkých prípadov urtiky, pričom CSU sa vyskytuje asi v 0,5 – 1% populácie [4].

Patogenéza vzniku CSU nie je presne známa. Väzbou medzi alergénom a alergén špecifickým IgE na povrchu mastocytov a cirkulujúcich bazofilov dochádza k ich degranulácii s rýchlym uvoľňovaním mediátorov ako histamínu, proteoglykánov a proteáz, dochádza ku transkripcii cytokínov (interleukin 4, TNF-alfa, IL-6) a de novo

k syntéze prostaglandínov (PGD₂) a leukotriénov (LTD₄), s následnou alteráciou vasopermeability. Cez reguláciu adhézných molekúl endoteliálnych buniek a chemotaxiu dochádza ku transendoteliálnej migrácii celulórných elementov krvi (leukocyty). Toto je typické pre včasnú fázu reakcie (získaná chladová urtika, cholinergická urtika, dermografizmus, I. typ solárnej urtiky).

Neskorá fáza reakcie nastáva po infiltrácii perivaskulárneho tkaniva dermis neutrofilnými leukocytmi, monocytmi, bazofilmi, CD4⁺ T-lymfocytmi, CCR3, CCR4, CCR8 T-lymfocytmi, za uvoľňovania cytokínov a interleukínov. V dôsledku uvedených mechanizmov rezultuje klinická manifestácia hypersenzitivity I. typu za podpory adhézie infiltrácie cirkulujúcimi zápalovými bunkami [5]. Za centrálny, hlavný mediátor urtiky je považovaný histamín [6]. Môžeme teda zhrnúť, že centrálnou efektorovou bunkou pri CSU je mastocyt, nachádzajúci sa v derme a v submukóze, ktorý má znížený prah k pohotovosti k degranulácii a uvoľňovaniu vazoaktívnych mediátorov. Hlavný mediátor histamín s následne uvoľnenými cytokínmi, chemokínmi a membránou derivovanými faktormi (leukotriény a prostaglandíny) prispievajú počas včasnej aj neskej fáze reakcie k extravazácii tekutiny do superficiálnych tkanív [1].

Na základe poznatkov účinku protilátok triedy IgE v patomechanizme alergií je jasné, že anti-IgE liečba môže predstavovať efektívnu liečbu niektorých alergických ochorení, ako napríklad asthma bronchiale a CSU.

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1 κ) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE), v dôsledku čoho predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RI, Fc ϵ RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [6]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov (Obr. 1). Omalizumab svojím účinkom teda znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc ϵ RI a Fc ϵ RII) [7]. Redukciou hladín voľných IgE omeprazol znižuje reguláciu expresie Fc ϵ RI na bunkách zápalu, ako aj in vivo expresiu Fc ϵ RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [8]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. Napriek svojim účinkom pri liečbe CSU dávka omalizumabu nezávisí od sérovej hodnoty celkových IgE [9], pričom liečebná odpoveď je skorá a nastupuje už po 12 hodinách od aplikácie molekuly. Omalizumab sa javí ako bezpečná molekula s veľmi dobrým profilom tolerancie s incidenciou anafylaxie v menej ako 0,2% prípadov. Môže sa využívať v liečbe CSU dospelých, ale aj adolescentov po 12. roku života [5]. Podáva sa v dávke 300 mg s.c. každé 4 týždne [10], s efektivitou liečby viac ako 83% [11] a až 86% [12].

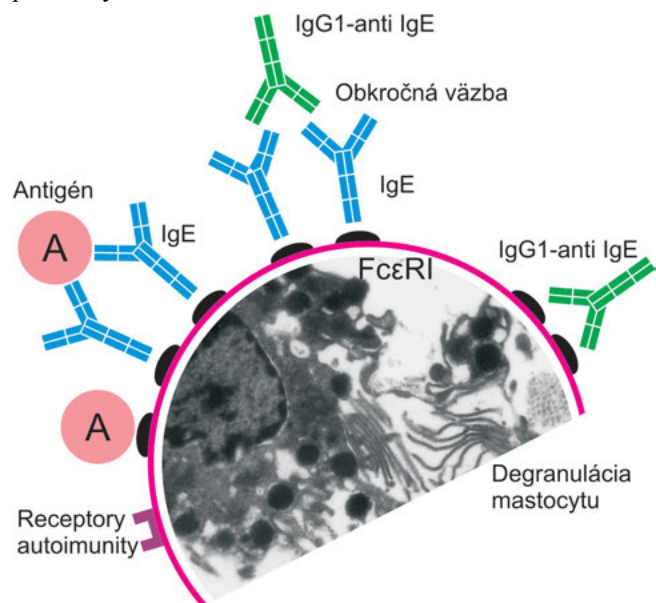
V podmienkach Slovenska na získanie súhlasu na zahájenie liečby CSU omalizumabom je potrebné vyplniť „Protokol o začatí a kontrole liečby chronickej spontánnej urtikárie“ (odkaz: <http://www.vszp.sk/files/aktualne/vzory-protokolov-zacati-kontrolie-liečby.zip>).

Je viacero teórií vzniku CSU. V tomto smere sa najviac autorov prikláňa ku vzniku CSU na autoimunitnej báze, nakoľko u týchto pacientov sa často diagnostikujú autoimunitné ochorenia ako autoimunitná thyreoiditída (Hashimoto až v 30 – 40% prípadoch), celiakia, Sjogrenov syndróm,

systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, 1. typ diabetes mellitus. U pacientov s CSU a autoimunitnou thyreoiditídou sú prítomné thyreoidálne autoprotiátky (antiperoxidázové, antimikrosomálne) s normálnou funkciou štítnej žľazy. U týchto pacientov sa diagnostikujú cirkulujúce imunoglobulíny triedy IgG – autoprotiátky (anti-TG, anti-TPO proti IgE, ako aj proti vysoko afinitným IgE receptorom (Fc ϵ RII), ktoré priamo aktivujú mastocyty a bazofily [13, 14]. Existuje dokonca názor, že CSU a autoimunitná thyreoiditída sú navzájom prepojené ochorenia [13].

Záver

Molekula omalizumabu znamená zásadný prelom v liečbe CSU, tam kde zlyhala klasická liečba antihistaminikami až v štvornásobných dávkach, liečba montelukast, ako aj imunosupresívna liečba cyklosporínom a krátkodobo podávanými kortikosteroidmi.



Obr. 1 • Účinky omalizumabu na mastocyt, ovplyvnenie Fc ϵ RI receptora, IgE, ako aj väzba na receptory autoimunity (TPO)

Literatúra

- 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.
- Maurer, M. et al.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN taskforce report. *Allergy* 2011; 66(3): 317 – 330.
- Altman, K., Chang, Ch.: Patogenetic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 47 – 62.
- Greaves, M.V., Tan, K.T.: Chronic urticaria: recent advances. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 33: 134 – 143.
- Saini, S.S.: Chronic spontaneous urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34: 33 – 52.
- 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.
- Licari, A., Marseglia, A., Caimmi, S., Castagnoli, R., Foidelli, T., Barberi, S., Marseglia, G.L.: Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; DOI 10.1007/s40272-014-0107-z
- Zuberbier, T., Maurer, M.: Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(2): 171 – 180.

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.
10. McCormack, P.L.: Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 2014; 74: 1693 – 1699.
11. Metz, M., Ohanyan, T., Church, M.K., Maurer, M.: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Science* 2014; 73: 57 – 62.
12. Rottem, M., Segal, R., Kivity, S., Shamshines, L., Graif, Y., Shalit, M., Kessel, A., Panasoff, J., Cohen, S., Toubi, E., Agmon-Levin, N.: Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *IMAJ* 2014; 16: 487 – 490.
13. Chang, T.W., Chen, Ch., Lin, Ch.J., Metz, M., Church, M.K., Maurer, M.: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.036> in press
14. Viegas, L.P., Ferreira, M.B., Kaplan, A.P.: The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(1): 1 – 5.

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 čísľujte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, čísľujte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. 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“, čísľujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivito 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 1005 pixelov (85 mm).

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou

- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa číslujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píšete pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práci, 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.

abbvie

SVOJU PRÁCU ROBÍME SRDCOM A VŽDY MYSLÍME NA NAŠICH PACIENTOV.

Spojili sme zázemie silnej farmaceutickej spoločnosti so špičkovými biotechnologickými poznatkami, aby sme pomohli pacientom zvládnuť výzvy, ktoré denne podstupujú.

Zameriavame sa na vývoj nových liekov, ktoré zlepšujú pacientom kvalitu života a majú významné klinické účinky. Náš výskum je zameraný na oblasti neurológie, imunológie, onkológie, ochorenia obličiek, liečbu hepatitídy C, zdravie žien a starostlivosť o predčasne narodené deti.

www.abbvie.sk





Equoral[®]
cyklosporín

...POVEDZTE SVOJE ÁNO!

Skrátená informácia o lieku

EQUORAL: **Zloženie:** kapsuly EQUORAL: 25 mg, 50 mg alebo 100 mg cyklosporínu v jednej kapsule. Roztok EQUORAL: 100 mg cyklosporínu v 1 ml roztoku. **Indikácie:** **Transplantácie parenchymatóznych orgánov** - obličky, pečeň, srdce, pľúca, pankreas. **Transplantácie kostnej drene.** **Netransplantačné indikácie** - endogénna uveitída, nefrotický syndróm, reumatoidná artritída, psoriáza, atopická dermatitída. Equoral roztok je vhodnejší pre mladšie deti. **Dávkovanie:** Závisí od indikácie (pozri úplný Súhrn charakteristických vlastností lieku). Denné dávky Equoralu sa majú podávať rozdelené na dve dávky, rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Equoral podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na cyklosporín alebo niektorú z pomocných látok. Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum*, kombinácia so substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP), ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami. **Upozornenia:** Equoral majú predpisovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou imunosupresíviami a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta. **Interakcie:** Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom sa považujú za klinicky významné tie, ktoré zvyšujú alebo znižujú koncentráciu cyklosporínu. **Gravidita a laktácia:** Equoral sa nemá použiť v gravidite, ak možný prínos liečby pre matku nevyváži možné riziko pre plod. Cyklosporín prechádza do materského mlieka, matky liečené Equoralom preto nemajú dojčiť. **Nežiaduce účinky:** Sú väčšinou závislé od dávky a reagujú priaznivo na jej zníženie. Medzi najčastejšie patria hyperlipidémia, hyperglykémia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, anorexia, tremor, bolesť hlavy, kŕče, parestézia, hypertenzia, návaly horúčavy, nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolesť brucha, hnačka, hyperplázia ďasien, peptický vred, abnormálna funkcia pečene, hirzutizmus, hypertrichóza, svalové kŕče, myalgia, dysfunkcia obličiek, pyrexia, únava leukopénia. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opava, Komárov, Česká republika. **Dátum poslednej revízie textu:** Jún 2014. **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a 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 5726 7911, fax: +421 2 5726 7919, www.teva.sk.



TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o.

Teslova 26
821 02 Bratislava
www.teva.sk

SK/GEN/14/0098